



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0128611
(43) 공개일자 2022년09월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/11 (2006.01) C12N 15/67 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/11 (2022.01)
C12N 15/67 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7018837
(22) 출원일자(국제) 2020년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/058948
(87) 국제공개번호 WO 2021/092064
국제공개일자 2021년05월14일
(30) 우선권주장
62/930,361 2019년11월04일 미국(US)

(71) 출원인
플래그쉽 파이어니어링, 인크.
미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 케임브리지
파크웨이 55 8쓰 플로어 스위트 800이
(72) 발명자
하이던, 크리스틴 엘리자베스
미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 케임브리지
파크웨이 55 8쓰 플로어 스위트 800이
베리, 데이비드 아서
미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 케임브리지
파크웨이 55 8쓰 플로어 스위트 800이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 맥락적 희귀 코돈용 TREM 조성물 및 관련 용도

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 맥락적 희귀 코돈에 상응하는 tRNA-기반 효과기 분자(TREM)의 용도 및 이를 제조하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

아나스타시아디스, 테오니

미국 02145 매사추세츠주 케임브리지 케임브리지
파크웨이 55 8층 플로어 스위트 800이

아페얀, 누바 보고스

미국 02142 매사추세츠주 케임브리지 케임브리지
파크웨이 55 8층 플로어 스위트 800이

명세서

청구범위

청구항 1

표적 세포 또는 조직에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화되는 단백질의 생산 파라미터를 조절하는 방법으로서, 상기 표적 세포 또는 조직에 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)(예를 들어, TREM을 포함하는 TREM 조성물)를 제공, 예를 들어 투여하거나, 상기 표적 세포 또는 조직을 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)와 접촉시키며, 이때 TREM은 상기 RNA의 맥락적으로 희귀한 코돈(contextually-rare codon; "맥락적 희귀 코돈(con-rare codon)")에 상응하는 단계를 포함하여, 상기 표적 세포 또는 조직에서 상기 RNA 또는 상기 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절하는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 표적 세포 또는 조직은 개체로부터 획득되는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 개체에 상기 TREM 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 생체 외에서 상기 TREM 조성물을 상기 표적 조직 또는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 개체, 예를 들어 동종 또는 자가의 개체에 상기 생체 외에서 접촉된 표적 조직 또는 세포를 도입하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 세포 또는 조직은 구체적 또는 선택된 표적 세포 또는 조직, 예를 들어 특정 발달 단계의 세포 또는 조직 유형; 특정 질병 상태의 세포 또는 조직 유형; 또는 특정 세포 외 환경에 존재하는 세포인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생산 파라미터는, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터를 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RNA, 예를 들어 폴리펩타이드로 번역될 수 있는 RNA, 예를 들어 메신저 RNA의 생산 파라미터는 조절되는 것인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 RNA의 생산 파라미터는 증가 또는 감소되는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RNA에 의해 암호화되는 상기 단백질의 생산 파라미터는 조절되는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 단백질의 생산 파라미터는 증가 또는 감소되는 것인 방법.

청구항 12

맥락적으로 희귀한 코돈을 갖는 핵산 서열("맥락적 희귀 코돈 핵산 서열"), 예를 들어 DNA 또는 RNA의 존재를 결정하는 방법으로서,

개체로부터의 샘플, 예를 들어 표적 세포 또는 조직 샘플 내의 상기 맥락적 희귀 코돈 핵산 서열의 존재에 대한 지식을 습득하는 단계를 포함하며,

이때 상기 맥락적 희귀 코돈 핵산 서열의 존재에 대한 지식의 습득에 따라:

- (1) 상기 개체는 상기 핵산 서열의 맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")에 상응하는 tRNA 효과기 분자(TREM)를 포함하는 유효량의 조성물의 투여를 수용하기 위한 후보자로서 분류되거나;
- (2) 상기 개체는 상기 TREM을 포함하는 조성물을 포함하는 치료에 반응할 가능성 있는 것으로 식별되는 것인 방법.

청구항 13

맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")과 연관이 있는 질병을 갖는 개체를 치료하는 방법으로서,

상기 개체로부터의 표적 세포 또는 조직 샘플 내에 상기 맥락적 희귀 코돈을 갖는 핵산 서열("맥락적 희귀 코돈 핵산 서열"), 예를 들어 DNA 또는 RNA의 존재에 대한 지식을 습득하는 단계; 및

상기 개체에 상기 핵산 서열의 맥락적 희귀 코돈에 상응하는 tRNA 효과기 분자(TREM)를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하여, 상기 개체에서 상기 질병을 치료하는 것인 방법.

청구항 14

개체에 tRNA 효과기 분자(TREM)를 제공하는 방법으로서,

상기 개체에 TREM, 예를 들어 TREM을 포함하는 TREM 조성물을 유효량으로 제공, 예를 들어 투여하며, 이때 TREM은 상기 개체에서 표적 세포 또는 조직 내의 핵산 서열에 대한 맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")에 상응하는 단계를 포함하여, 상기 개체에 TREM을 제공하는 것인 방법.

청구항 15

tRNA 효과기 분자(TREM) 조성물을 제조하는 방법으로서,

맥락적으로 희귀한(맥락적 희귀) 코돈에 상응하는 TREM을 식별하는 단계;

상기 TREM을 구성성분, 예를 들어 담체 또는 부형제와 조합하는 단계를 포함하여, TREM 조성물을 제조하는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은, 예를 들어 하기 인자 중 하나 이상을 평가 또는 결정함으로써 상기 핵산 서열, 예를 들어 DNA 또는 RNA 내의 맥락적 희귀 코돈에 대한 값을 획득하며, 이때 상기 값은 하기 인자 중 하나 이상의 함수인 단계를 포함하는 방법:

- (1) 상기 코돈의 서열;
- (2) 표적 세포 또는 조직 내의 이러한 맥락적 희귀 코돈을 위한 상응하는 tRNA(예를 들어, 하전된 tRNA), 예를 들어 하나 이상의 이소-수용체 tRNA 분자(iso-acceptor tRNA molecule)의 이용 가능성;
- (3) 상기 표적 세포 또는 조직의 발현 프로파일(또는 프로테옴 특성)(예를 들어, 상기 맥락적 희귀 코돈을 포함하는 기타 단백질의 발현 풍부도(abundance));
- (4) 하전되어 있는 맥락적 희귀 코돈에 상응하는 tRNA의 비율; 및
- (5) 상기 맥락적 희귀 코돈에 상응하는 tRNA의 이소-해독체 동형(iso-decoder isotype).

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 (1)은 맥락적 회귀 코돈의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, tRNA의 이용 가능성의 결정은 하기 파라미터 중 1개, 2개, 3개 또는 모두의 척도를 획득하는 단계를 포함하는 것인 방법:

- (a) 상이한 코돈에 상응하는 tRNA와 비교하여 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA("맥락적 회귀 코돈 tRNA")의 수준;
- (b) 상이한 코돈에 상응하는 tRNA와 비교하여 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 기능, 예를 들어 폴리펩타이드 사슬 신장 기능;
- (c) 상이한 코돈에 상응하는 tRNA와 비교하여 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 변형, 예를 들어 아미노아실화 또는 전사 후 변형; 및/또는
- (d) 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 서열.

청구항 19

제18항에 있어서, 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 이용 가능성(예를 들어, 수준)의 척도는 (1) 하전되지 않은 상기 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 비율; 또는 (2) 상이한 코돈에 상응하는 하전된 tRNA의 비율과 비교하여 하전, 예를 들어 아미노아실화되어 있는 상기 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 척도를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM 조성물 내의 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM 조성물은 복수의 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM을 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM 조성물은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 TREM; 및 상이한 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 추가의 TREM을 포함하는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM 조성물은,

- (a) 상기 TREM을 발현하기에 충분한 조건 하에 TREM을 암호화하는 외생성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계; 및
- (b) 숙주 세포 배양액으로부터 상기 발현된 TREM을 정제하여 TREM 조성물을 생산하여 TREM 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM 조성물은 TREM을 포함하는 약학 조성물인 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM 조성물은 약학적 부형제를 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM 조성물은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 TREM 단편을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 TREM 조성물은 하나 이상, 예를 들어 복수의 TREM을 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 11월 4일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/930,361호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전문은 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 전달 RNA(tRNA)는 단백질의 개시 및 신장을 포함하는 다수의 기능을 갖는 분자이다.

발명의 내용

[0004] 본 발명자들은 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절하기 위해 TREM 조성물을 사용할 수 있으며, 이때 RNA는 맥락적으로 희귀한 코돈(contextually-rare codon; "맥락적 희귀 코돈(con-rare codon)")을 갖는다는 것을 발견하였다. 일 양태에서, 본원에는 표적 세포 또는 조직에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절하는 방법이 제공되어 있으며, 이때 이 방법은 표적 세포 또는 조직에 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)(예를 들어, TREM을 포함하는 TREM 조성물)를 제공, 예를 들어 투여하거나, 표적 세포 또는 조직을 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)와 접촉시키며, 이때 TREM은 RNA의 맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")에 상응하는 단계를 포함하여, 표적 세포 또는 조직에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절한다.

[0005] 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 개체로부터 수득된다. 일 실시형태에서, 방법은 개체에 TREM 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 방법은 생체 외에서 TREM 조성물을 표적 조직 또는 세포와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 방법은 생체 외에서 접촉된 표적 조직 또는 세포를 개체, 예를 들어 동종 또는 자가의 개체에 도입하는 단계를 포함한다.

[0006] 일 실시형태에서, 생산 파라미터는, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이, 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터를 포함한다. 일 실시형태에서, RNA, 예를 들어 폴리펩타이드로 번역될 수 있는 RNA, 예를 들어 메신저 RNA의 생산 파라미터는 조절된다. 일 실시형태에서, RNA의 생산 파라미터는 증가 또는 감소된다. 일 실시형태에서, RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터는 조절된다. 일 실시형태에서, 단백질의 생산 파라미터는 증가 또는 감소된다.

[0007] 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 원치 않는 특징 또는 선택된 특징을 포함하거나, 이와 연관이 있거나 이와 (음 또는 양의) 상관 관계가 있다. 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 질병 또는 질환을 포함하거나, 이와 연관이 있거나 이와 (음 또는 양의) 상관 관계가 있다. 일 실시형태에서, 질병 또는 질환은 암을 포함한다. 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 원치 않는 증식, 예를 들어 양성 또는 악성 증식을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 암세포이다.

[0008] 일 실시형태에서, 질병 또는 질환은 반수 부족 질환(haploinsufficiency disorder), 예를 들어 유전자의 대립 유전자가 기능 상실 병변, 예를 들어 완전 기능 상실 병변을 갖는 질병을 포함한다. 예시적인 반수 부족 질환으로는 GLUT1 결핍 증후군 1, GLUT1 결핍 증후군 2, GATA2 돌연변이에 의해 야기되는 질환(예를 들어, GATA2 결핍; 단핵구, B 및 NK 림프구 결핍; 엠버거 증후군(Emberger syndrome); 단핵구 감소증 및 마이코박테리움 아비움 복합체(myco bacterium avium complex)/수지상 세포), 코핀-시리스 증후군 2(Coffin-Siris syndrome 2), 샤르코-마리-투스드병(Charcot-Marie-Tooth disease), 로비노(Robinow syndrome), 다케노우치-고사키 증후군(Takenouchi-Kosaki syndrome), 염색체 1p35 결실 증후군, 염색체 2p12-p11.2 결실 증후군, WHIM 증후군, 모왓-윌슨 증후군(Mowat-Wilson syndrome) 및 드라베 증후군(Dravet syndrome)을 들 수 있다.

[0009] 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 대사 상태 또는 병태를 포함한다.

[0010] 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 유전적 이벤트, 예를 들어 돌연변이(예를 들어, 점 돌연변이, 재배열,

전좌, 삽입 또는 결실)를 포함하거나, 이와 연관되어 있다. 일 실시형태에서, 유전적 이벤트는 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP) 또는 기타 마커를 포함한다. 일 실시형태에서, 유전적 이벤트는 질병 또는 질환 또는 질환 또는 질환에 대한 소인과 연관이 있거나, 이와 (음 또는 양의) 상관 관계가 있다. 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 유전자 발현의 패턴, 예를 들어 유전자의 원치 않거나 불충분한 발현을 포함하거나, 이와 연관이 있거나 이와 (음 또는 양의) 상관 관계가 있다.

- [0011] 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 후성적 이벤트(예를 들어, 히스톤 변형), 예를 들어 질병 또는 질환 또는 질병 또는 질환에 대한 소인과 (음 또는 양의) 상관 관계가 있는 후성적 이벤트를 포함하거나, 이와 연관이 있다.
- [0012] 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 질환 또는 질병과 연관이 있거나 이와 (음 또는 양의) 상관 관계가 있는 생성물, 예를 들어 핵산(예를 들어, RNA), 단백질, 지질 또는 당을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포 또는 조직은 생성물, 예를 들어 핵산(예를 들어, RNA), 단백질, 지질 또는 당을 생산하며, 이의 존재는 원치 않는 상태, 예를 들어 질병 또는 질환과 연관이 있거나 이와 (음 또는 양의) 상관 관계가 있다.
- [0013] 일 실시형태에서, 세포 또는 조직은 생성물, 예를 들어 핵산(예를 들어, RNA), 단백질, 지질 또는 당을 생성하지 못하거나, 이를 충분한 양으로 생성하지 못하며, 이 같은 생성물의 존재 또는 이의 불충분한 양은 원치 않는 상태, 예를 들어 질병 또는 질환과 연관이 있거나 이와 (음 또는 양의) 상관 관계가 있다.
- [0014] 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 특정 발달 단계, 예를 들어 배아, 태아, 미성숙, 성숙 또는 노화 발달 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 표적 조직 내의 세포는 세포 주기 중 일 단계, 예를 들어 G0, G1, S, G2 또는 M을 포함한다. 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 비증식성이거나, 휴지 상태이다. 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직은 증식성이다. 일 실시형태에서, 세포 또는 조직은 조혈 세포 또는 조직, 예를 들어 섬유아세포를 포함한다. 일 실시형태에서, 세포 또는 조직은 간세포 또는 간조직을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포 또는 조직은 신장 세포 또는 조직을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포 또는 조직은 신경 세포 또는 조직, 예를 들어 뉴런을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포 또는 조직은 근육 세포 또는 조직을 포함한다. 일 실시형태에서, 세포 또는 조직은 피부 세포 또는 조직을 포함한다.
- [0015] 다른 양태에서, 본 개시내용은 맥락적으로 희귀한 코돈을 갖는 핵산 서열("맥락적 희귀 코돈 핵산 서열"), 예를 들어 DNA 또는 RNA의 존재를 결정하는 방법을 제공하며, 이때 이 방법은 개체로부터의 샘플, 예를 들어 표적 세포 또는 조직 샘플 내의 맥락적 희귀 코돈 핵산 서열의 존재에 대한 지식을 습득하는 단계를 포함하며, 이때 맥락적 희귀 코돈 핵산 서열의 존재에 대한 지식의 습득에 따라: (1) 개체는 핵산 서열의 맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")에 상응하는 tRNA 효과기 분자(TREM)를 포함하는 유효량의 조성물의 투여를 수용하기 위한 후보자로서 분류되거나; (2) 개체는 TREM을 포함하는 조성물을 포함하는 치료에 반응할 가능성 있는 것으로 식별된다.
- [0016] 또 다른 양태에서, 본원에는 맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")과 연관이 있는 질병을 갖는 개체를 치료하는 방법이 제공되며, 이때 이 방법은 개체로부터의 표적 세포 또는 조직 샘플 내에 맥락적 희귀 코돈을 갖는 핵산 서열("맥락적 희귀 코돈 핵산 서열"), 예를 들어 DNA 또는 RNA의 존재에 대한 지식을 습득하는 단계; 및 개체에 핵산 서열의 맥락적 희귀 코돈에 상응하는 tRNA 효과기 분자(TREM)를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하여, 개체에서 질병을 치료한다.
- [0017] 일 실시형태에서, 투여 단계는 표적 세포 또는 조직에 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)(예를 들어, TREM을 포함하는 TREM 조성물)를 제공하거나, 표적 세포 또는 조직을 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)와 접촉시키며, 이때 TREM은 RNA의 맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")에 상응하는 단계를 포함한다.
- [0018] 일 양태에서, 본 개시내용은 개체에 tRNA 효과기 분자(TREM)를 제공하는 방법을 제공하며, 이때 이 방법은 개체에 유효량의 TREM, 예를 들어 TREM을 포함하는 TREM 조성물을 제공, 예를 들어 투여하며, 이때 TREM은 개체에서 표적 세포 또는 조직 내의 핵산 서열에 대한 맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")에 상응하는 단계를 포함하여, 개체에 TREM을 제공한다.
- [0019] 일 실시형태에서, 투여 단계는 표적 세포 또는 조직에 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)(예를 들어, TREM을 포함하는 TREM 조성물)를 제공하거나, 표적 세포 또는 조직을 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)와 접촉시키며, 이때 TREM은 RNA의 맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")에 상응하는 단계를 포함한다.
- [0020] 다른 양태에서, 본원에는 tRNA 효과기 분자(TREM) 조성물을 제조하는 방법이 제공되며, 이때 이 방법은,

- [0021] 맥락적으로 회귀한(맥락적 회귀) 코돈에 상응하는 TREM을 식별하는 단계; 및
- [0022] TREM을 구성성분, 예를 들어 담체 또는 부형제와 조합하는 단계를 포함하여, TREM 조성물을 제조한다.
- [0023] 본원에서 제공되어 있는 방법 중 임의의 것의 일 실시형태에서, 이 방법은, 예를 들어 하기 인자 중 하나 이상을 평가 또는 결정함으로써 핵산 서열, 예를 들어 DNA 또는 RNA 내의 맥락적 회귀 코돈에 대한 값을 획득하며, 이때 값은 하기 인자 중 하나 이상의 함수인 단계를 포함한다:
- [0024] (1) 코돈의 서열;
- [0025] (2) 표적 세포 또는 조직 내의 이러한 맥락적 회귀 코돈을 위한 상응하는 tRNA(예를 들어, 하전된 tRNA), 예를 들어 하나 이상의 이소-수용체 tRNA 분자(iso-acceptor tRNA molecule)의 이용 가능성;
- [0026] (3) 표적 세포 또는 조직의 발현 프로파일(또는 프로테오믹 특성)(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈을 포함하는 기타 단백질의 발현 풍부도(abundance));
- [0027] (4) 하전되어 있는 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 비율;
- [0028] (5) 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 이소-해독체 동형(iso-decoder isotype); 및
- [0029] (6) (i) 원치 않는 특징, 예를 들어 질환 또는 질병과 연관이 있는 표적 세포 또는 조직의 존재 또는 부재;
- [0030] (ii) 표적 세포 또는 조직에서의 원치 않는 증식의 존재 또는 부재;
- [0031] (iii) 표적 세포 또는 조직의 핵산에서의 사전 선택된 유전적 이벤트, 예를 들어 질환 또는 질병과 연관이 있는 이벤트의 존재 또는 부재로부터 선택되는 표적 세포 또는 조직의 특성 분석.
- [0032] 일 실시형태에서, (1)은 맥락적 회귀 코돈의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함한다.
- [0033] 일 실시형태에서, tRNA의 이용 가능성의 결정은 하기 파라미터 중 1개, 2개, 3개 또는 모두의 척도를 획득하는 단계를 포함한다:
- [0034] (a) 상이한 코돈에 상응하는 tRNA와 비교하여 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA("맥락적 회귀 코돈 tRNA")의 수준;
- [0035] (b) 상이한 코돈에 상응하는 tRNA와 비교하여 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 기능, 예를 들어 폴리펩타이드 사슬 신장 기능;
- [0036] (c) 상이한 코돈에 상응하는 tRNA와 비교하여 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 변형, 예를 들어 아미노아실화 또는 전사 후 변형;
- [0037] (d) 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 서열; 및/또는
- [0038] (e) 프로테오믹 코돈 계수-tRNA 빈도(PCC-tF)에 대한 값.
- [0039] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 이용 가능성(예를 들어, 수준)의 척도는, (1) 하전되지 않은 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 비율; 또는 (2) 상이한 코돈에 상응하는 하전된 tRNA의 비율과 비교하여 하전, 예를 들어 아미노아실화되어 있는 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 척도를 포함한다.
- [0040] 본원에서 제공되어 있는 방법 중 임의의 것의 일 실시형태에서, TREM 조성물 내의 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 맥락적 회귀 코돈에 상응한다. 일 실시형태에서, TREM 조성물은 복수의 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 조성물은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 TREM; 및 상이한 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 추가의 TREM을 포함한다.
- [0041] 본원에서 제공되어 있는 방법 중 임의의 것의 일 실시형태에서, TREM 조성물(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM을 포함하는 조성물)은,
- [0042] (a) TREM을 발현하기에 충분한 조건 하에 TREM을 암호화하는 외생성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계; 및
- [0043] (b) 숙주 세포 배양액으로부터 발현된 TREM을 정제하여 TREM 조성물을 생산하여 TREM 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다.

- [0044] 일 실시형태에서, TREM 조성물(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM을 포함하는 조성물)은 TREM을 포함하는 약학 조성물이다.
- [0045] 일 실시형태에서, TREM 조성물(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM을 포함하는 조성물)은 약학적 부형제를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 조성물은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 TREM 단편을 포함한다.
- [0046] 일 실시형태에서, TREM 조성물(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM을 포함하는 조성물)은 하나 이상, 예를 들어 복수의 TREM을 포함한다.
- [0047] 그 중에서도, 본원에는 맥락적으로 회귀한 코돈(맥락적 회귀 코돈)을 갖는 표적 세포 또는 조직에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 발현을 조절하는 방법, 및 맥락적 회귀 코돈을 식별하는 방법이 개시되어 있다. 맥락적 회귀 코돈을 갖는 RNA는, 예를 들어 맥락적 회귀 코돈을 갖지 않는 RNA와 비교하여 감소된 발현, 예를 들어 상기 RNA에 의해 암호화된 단백질의 감소된 발현을 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 핵산, 예를 들어 RNA 또는 상기 핵산에 의해 암호화된 단백질, 예를 들어 맥락적 회귀 코돈을 갖는 (표적 세포 또는 조직 내의) RNA의 발현은 상기 표적 세포 또는 조직에 tRNA 효과기 분자(TREM), 예를 들어 TREM을 포함하는 TREM 조성물을 유효량으로 제공함으로써 조절되며, 이때 TREM은 핵산, 예를 들어 RNA의 맥락적 회귀 코돈에 상응한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM 조성물의 제공(예를 들어, 투여)은, 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산(예를 들어 RNA) 또는 상기 핵산(예를 들어 RNA)에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터의 증가를 초래할 수 있다.
- [0048] 본원에 개시되어 있는 방법은 맥락적 회귀 코돈을 식별하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 상기 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열 또는 핵산, 예를 들어 RNA 또는 단백질의 생성물에 대한 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터를 제한하는 코돈이다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈의 식별은 구체적 또는 선택된 표적 조직 또는 세포에서의 정규화된 프로테옴 코돈 계수 및 tRNA 이용 가능성의 함수인 맥락적 회귀성(맥락적 회귀성)을 평가하는 단계를 포함한다. 구체적 또는 선택된 표적 조직 또는 세포는, 예를 들어 특정 발달 단계에서의 세포 또는 조직 유형, 특정 질병 상태에서의 세포 또는 조직 유형, 특정 세포 외 환경에 존재하는 세포, 변화(예를 들어, 분화, 증식 또는 활성화)를 겪은 세포; 한정된 증식 능력을 갖는 세포(예를 들어, 일차 세포); 무한한 증식 능력을 갖는 세포(예를 들어, 불멸화 세포); 차등 전위를 갖는 세포(예를 들어, 전분화 세포, 다분화 세포 또는 전능 세포); 분화 세포; 체세포; 생식 세포; 또는 사전 선택된 RNA 또는 단백질 발현 수준을 갖는 세포일 수 있는 특정 맥락에서 존재한다. 예를 들어, 구체적 또는 선택된 표적 조직 또는 세포는 특정 조직, 예를 들어 배엽, 예를 들어 중배엽, 외배엽 또는 내배엽에 의해 형성된 조직에 특이적이다.
- [0049] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성(맥락적 회귀성)은 구체적 또는 선택된 표적 조직 또는 세포에서 맥락적으로 tRNA 이용 가능성 또는 활성 수준에 따르는 척도이다. 정규화된 프로테옴 코돈 계수는 핵산 서열, 예를 들어 유전자 당 코돈 계수의 함수이며, 표적 조직 또는 세포의 발현 프로파일(또는 프로테옴 특성)의 함수이다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA는 핵산 서열, 예를 들어 유전자 당 코돈 계수에 기초하여 상기 tRNA의 요구량과 비교하여 양 또는 활성에서 이용 가능성이 낮으며, 따라서 상기 tRNA에 상응하는 코돈은 맥락적 회귀 코돈으로서 분류될 수 있다.
- [0050] 예를 들어, 코돈 X가 (평균적으로) 세포의 프로테옴과 연관이 있는 100개의 코돈 당 Y회 나타나는 구체적 또는 선택된 세포에서, 이러한 동일한 세포에서 기존의 기능적으로 이용 가능하거나, 일시적으로 이용 가능하거나 번역적으로 수용성(translationally-competent)인 tRNA의 10Y% 미만, 5Y% 미만, Y% 미만, 0.5Y% 미만, 0.2Y% 미만 또는 0.1Y% 미만이 코돈 X에 상응하면 코돈 X는 맥락적 회귀 코돈이다. 일 실시형태에서, 수준은 Y이다. 다른 예로서, 코돈 X가 (평균적으로) 세포의 프로테옴과 연관이 있는 100개의 코돈 당 3회 나타나는 구체적 또는 선택된 세포에서, 이러한 동일한 세포에서 기존의 기능적으로 이용 가능하거나, 일시적으로 이용 가능하거나 번역적으로 수용성인 tRNA의 3% 미만이 코돈 X에 상응하면 코돈 X는 맥락적 회귀 코돈이다.
- [0051] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성은 코돈에 상응하는 tRNA의 공급 및 구체적 또는 선택된 세포 또는 조직의 맥락에서 이러한 공급에 기초한 요구량을 고려한다.
- [0052] 본원에 개시되어 있는 방법은 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM을 갖는 TREM 조성물 및 이의 용도를 포함한다. 이 같은 TREM 조성물은 생산 파라미터, 예를 들어 구체적 또는 선택된 표적 또는 세포에서의 단백질의 생산을 조절하기 위해 사용될 수 있다.

- [0053] 본원에 기술되어 있는 방법은 개체 또는 표적 조직 또는 세포 내에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질(이 종성 또는 내생성)의 생체 내 생산 파라미터를 조절하기 위해 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM을 갖는 TREM 조성물의 투여를 허용한다. 본원에 기술되어 있는 방법은 또한 RNA 또는 맥락적 회귀 코돈을 갖는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 시험관 내 생산 파라미터를 조절하기 위해 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM 조성물의 투여를 허용한다.
- [0054] 이 접근법은 표적 조직 또는 세포 내의 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 이용 가능성, 예를 들어 풍부도; 또는 표적 조직 또는 세포 내의 기타 발현된 핵산 서열(생산 파라미터가 조절되는 RNA는 제외)의 코돈에 의해 tRNA에 부과된 요구량을 비롯한 다수의 인자를 고려할 수 있다. 예를 들어, TREM의 선택은 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열의 표적 세포 또는 조직에서의 발현 프로파일(또는 프로테옴 특성), 및 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열 내의 맥락적 회귀 코돈의 출현 빈도 또는 비율을 고려할 수 있다.
- [0055] 본원에 개시되어 있는 바와 같이, tRNA-기반 효과기 분자(TREM)는 다양한 세포 과정을 매개할 수 있는 복합 분자이다. 예를 들어, 시험관 내 또는 생체 내에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절하기 위해 TREM을 포함하는 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물을 세포, 조직 또는 개체에 투여할 수 있다. 본원에는 또한 TREM을 포함하는 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물을 투여함으로써 질환(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈과 연관이 있는 질환) 또는 질환의 증상을 치료 또는 예방하는 방법이 개시되어 있다. 또한, 본원에는 TREM을 포함하는 조성물, TREM을 포함하는 약학 조성물, 제제 및 이를 제조하는 방법이 개시되어 있다.
- [0056] 상술한 조성물(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물); 상기 조성물을 사용하는 방법 및/또는 이를 제조하는 방법 중 임의의 것의 추가적인 특징은 하기에 나열된 실시형태 중 하나 이상을 포함한다.
- [0057] 당업자라면 단지 일상적인 실험을 사용하여 본원에 기술되어 있는 본 발명의 구체적 실시형태에 대한 다수의 균등물을 인식할 것이거나 확인할 수 있을 것이다. 이 같은 균등물은 하기에 나열된 실시형태에 의해 포함되는 것으로 의도된다.
- [0058] **나열된 실시형태**
- [0059] E1. 표적 세포 또는 조직에서, RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조정하는 방법으로서,
- [0060] 표적 세포 또는 조직에 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)(예를 들어, TREM을 포함하는 TREM 조성물)를 제공, 예를 들어 투여하거나, 표적 세포 또는 조직을 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)와 접촉시키며, 이때 TREM은 상기 RNA의 맥락적으로 회귀한 코돈("맥락적 회귀 코돈")에 상응하는 단계를 포함하여, 표적 세포 또는 조직에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절하는 것인 방법.
- [0061] E2. 실시형태 E1에 있어서, 표적 세포 또는 조직은 개체로부터 획득되는 것인 방법.
- [0062] E3. 실시형태 E1에 있어서, 개체에 TREM 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0063] E4. 실시형태 E1에 있어서, 생체 외에서 TREM 조성물을 표적 조직 또는 세포와 접촉시키는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0064] E5. 실시형태 E4에 있어서, 생체 외에서 접촉된 표적 조직 또는 세포를 개체, 예를 들어 동종 또는 자가의 개체에 도입하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0065] E6. 실시형태 E1 내지 실시형태 E5 중 임의의 하나에 있어서, 표적 세포 또는 조직은 구체적 또는 선택된 표적 세포 또는 조직, 예를 들어 특정 발달 단계의 세포 또는 조직 유형; 특정 질병 상태의 세포 또는 조직 유형; 또는 특정 세포 외 환경에 존재하는 세포인 방법.
- [0066] E7. 실시형태 E1 내지 실시형태 E6 중 임의의 하나에 있어서, 표적 세포 또는 조직은 원치 않는 특징 또는 선택된 특징을 포함하거나, 이와 연관이 있거나 이와 (음 또는 양의) 상관 관계가 있는 것인 방법.
- [0067] E8. 실시형태 E1 내지 실시형태 E7 중 임의의 하나에 있어서, 표적 세포 또는 조직은 질병 또는 질환을 포함하거나, 이와 연관이 있거나 이와 (음 또는 양의) 상관 관계가 있는 것인 방법.
- [0068] E9. 실시형태 E8에 있어서, 질병 또는 질환은 암 또는 반수 부족 질환을 포함하는 것인 방법.
- [0069] E10. 실시형태 E1 내지 실시형태 E9 중 임의의 하나에 있어서, 표적 세포 또는 조직은 원치 않는 증식, 예를 들어 양성 또는 악성 증식을 특징으로 하는 것인 방법.

- [0070] E11. 실시형태 E1 내지 실시형태 E10 중 임의의 하나에 있어서, 표적 세포 또는 조직은 유전적 이벤트, 예를 들어 돌연변이(예를 들어, 점 돌연변이, 재배열, 전좌, 삽입 또는 결실)와 연관이 있는 것인 방법.
- [0071] E12. 실시형태 E1 내지 실시형태 E11 중 임의의 하나에 있어서, 표적 세포 또는 조직은 후성적 이벤트(예를 들어, 히스톤 변형), 예를 들어 질병 또는 질환 또는 질병 또는 질환에 대한 소인과 (음 또는 양의) 상관 관계가 있는 후성적 이벤트를 포함하거나, 이와 연관이 있는 것인 방법.
- [0072] E13. 실시형태 E1 내지 실시형태 E12 중 임의의 하나에 있어서, 표적 세포 또는 조직은 질환 또는 질병과 연관이 있거나 이와 (음 또는 양의) 상관 관계가 있는 생성물, 예를 들어 핵산(예를 들어, RNA), 단백질, 지질 또는 당을 포함하는 것인 방법.
- [0073] E14. 실시형태 E12 또는 실시형태 E13에 있어서, 질병 또는 질환은 암 또는 반수 부족 질환을 포함하는 것인 방법.
- [0074] E15. 실시형태 E1 내지 실시형태 E14 중 임의의 하나에 있어서, 생산 파라미터는, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터를 포함하는 것인 방법.
- [0075] E16. 실시형태 E1 내지 실시형태 E15 중 임의의 하나에 있어서, RNA, 예를 들어 폴리캡타이드로 번역될 수 있는 RNA, 예를 들어 메신저 RNA의 생산 파라미터는 조절되는 것인 방법.
- [0076] E17. 실시형태 E7에 있어서, RNA의 생산 파라미터는 증가 또는 감소되는 것인 방법.
- [0077] E18. 실시형태 E1 내지 실시형태 E17 중 임의의 하나에 있어서, RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터는 조절되는 것인 방법.
- [0078] E19. 실시형태 E18에 있어서, 단백질의 생산 파라미터는 증가되는 것인 방법.
- [0079] E20. 실시형태 E18에 있어서, 단백질의 생산 파라미터는 감소되는 것인 방법.
- [0080] E21. 맥락적으로 희귀한 코돈을 갖는 핵산 서열("맥락적 희귀 코돈 핵산 서열"), 예를 들어 DNA 또는 RNA의 존재를 결정하는 방법으로서,
- [0081] 개체로부터의 샘플, 예를 들어 표적 세포 또는 조직 샘플 내의 맥락적 희귀 코돈 핵산 서열의 존재에 대한 지식을 습득하는 단계를 포함하며,
- [0082] 이때 맥락적 희귀 코돈 핵산 서열의 존재에 대한 지식의 습득에 따라:
- [0083] (1) 개체는 핵산 서열의 맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")에 상응하는 tRNA 효과기 분자(TREM)를 포함하는 유효량의 조성물의 투여를 수용하기 위한 후보자로서 분류되거나;
- [0084] (2) 개체는 TREM을 포함하는 조성물을 포함하는 치료에 반응할 가능성 있는 것으로 식별되는 것인 방법.
- [0085] E22. 맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")과 연관이 있는 질병을 갖는 개체를 치료하는 방법으로서,
- [0086] 개체로부터의 표적 세포 또는 조직 샘플 내에 맥락적 희귀 코돈을 갖는 핵산 서열("맥락적 희귀 코돈 핵산 서열"), 예를 들어 DNA 또는 RNA의 존재에 대한 지식을 습득하는 단계; 및
- [0087] 개체에 핵산 서열의 맥락적 희귀 코돈에 상응하는 tRNA 효과기 분자(TREM)를 포함하는 조성물을 유효량으로 투여하는 단계를 포함하여, 개체에서 질병을 치료하는 것인 방법.
- [0088] E23. 개체에 tRNA 효과기 분자(TREM)를 제공하는 방법으로서,
- [0089] 개체에 TREM, 예를 들어 TREM을 포함하는 TREM 조성물을 유효량으로 제공, 예를 들어 투여하며, 이때 TREM은 개체에서 표적 세포 또는 조직 내의 핵산 서열에 대한 맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")에 상응하는 단계를 포함하여, 개체에 TREM을 제공하는 것인 방법.
- [0090] E24. tRNA 효과기 분자(TREM) 조성물을 제조하는 방법으로서,
- [0091] 맥락적으로 희귀한(맥락적 희귀) 코돈에 상응하는 TREM을 식별하는 단계;
- [0092] TREM을 구성성분, 예를 들어 담체 또는 부형제와 조합하는 단계를 포함하여, TREM 조성물을 제조하는 것인 방법.
- [0093] E25. 실시형태 E1 내지 실시형태 E24 중 임의의 하나에 있어서, 이 방법은, 예를 들어 하기 인자 중 하나 이상

을 평가 또는 결정함으로써 핵산 서열, 예를 들어 DNA 또는 RNA 내의 맥락적 회귀 코돈에 대한 값을 획득하며, 이때, 값은 하기 인자 중 하나 이상의 함수인 단계를 포함하는 방법:

- [0094] (1) 코돈의 서열;
- [0095] (2) 표적 세포 또는 조직 내의 이러한 맥락적 회귀 코돈을 위한 상응하는 tRNA(예를 들어, 하전된 tRNA), 예를 들어 하나 이상의 이소-수용체 tRNA 분자의 이용 가능성;
- [0096] (3) 표적 세포 또는 조직의 발현 프로파일(또는 프로테옴 특성)(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈을 포함하는 기타 단백질의 발현 풍부도);
- [0097] (4) 하전되어 있는 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 비율; 및
- [0098] (5) 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 이소-해독체 동형.
- [0099] E26. 실시형태 E25에 있어서, (1)은 맥락적 회귀 코돈의 존재 또는 부재를 결정하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0100] E27. 실시형태 E25에 있어서, tRNA의 이용 가능성의 결정은 하기 파라미터 중 1개, 2개, 3개 또는 모두의 척도를 획득하는 단계를 포함하는 것인 방법:
- [0101] (a) 상이한 코돈에 상응하는 tRNA와 비교하여 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA("맥락적 회귀 코돈 tRNA")의 수준;
- [0102] (b) 상이한 코돈에 상응하는 tRNA와 비교하여 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 기능, 예를 들어 폴리펩타이드 사슬 신장 기능;
- [0103] (c) 상이한 코돈에 상응하는 tRNA와 비교하여 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 변형, 예를 들어 아미노아실화 또는 전사 후 변형; 및/또는
- [0104] (d) 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 서열.
- [0105] E28. 실시형태 E27에 있어서, 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 이용 가능성(예를 들어, 수준)의 척도는 (1) 하전되지 않은 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 비율; 또는 (2) 상이한 코돈에 상응하는 하전된 tRNA의 비율과 비교하여 하전, 예를 들어 아미노아실화되어 있는 맥락적 회귀 코돈 tRNA의 척도를 포함하는 것인 방법.
- [0106] E29. 실시형태 E25 내지 실시형태 E28 중 임의의 하나에 있어서, 상기 값에 따라, 표적 세포 또는 조직은 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열("맥락적 회귀 코돈 핵산 서열") 또는 맥락적 회귀 코돈을 갖는 RNA("맥락적 회귀 코돈 RNA")를 갖는 것으로 식별되는 것인 방법.
- [0107] E30. 실시형태 E25 내지 실시형태 E29 중 임의의 하나에 있어서, 상기 값에 따라, RNA는 맥락적 회귀 코돈을 갖는 RNA로서 식별되는 것인 방법.
- [0108] E31. 실시형태 E1 내지 실시형태 E24 중 임의의 하나에 있어서, 표적 세포 또는 조직은 맥락적 회귀 코돈을 갖는 RNA를 갖는 것으로 식별되는 것인 방법.
- [0109] E32. 실시형태 E1 내지 실시형태 E24 중 임의의 하나에 있어서, 핵산 서열, 예를 들어 DNA 또는 RNA는 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열("맥락적 회귀 코돈 핵산 서열") 또는 맥락적 회귀 코돈을 갖는 RNA("맥락적 회귀 코돈 RNA")로서 식별되는 것인 방법.
- [0110] E33. 실시형태 E1 내지 실시형태 E32 중 임의의 하나에 있어서, 핵산 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA)은 복수의 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA)이거나, 이 같은 핵산 서열로서 식별되는 것인 방법.
- [0111] E34. 실시형태 E1 내지 실시형태 E33 중 임의의 하나에 있어서, 핵산 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA)은 복수의 맥락적 회귀 코돈 발생을 갖는 핵산 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA)이거나, 이 같은 핵산 서열로서 식별되는 것인 방법.
- [0112] E35. 실시형태 E1 내지 실시형태 E34 중 임의의 하나에 있어서, 핵산, 예를 들어 RNA는 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 tRNA; 및 상이한 맥락적 회귀 코돈, 예를 들어 제2 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 추가의 tRNA, 예를 들어 제2 tRNA를 갖는 핵산, 예를 들어 RNA이거나 이 같은 핵산으로서 식별되는 것인 방법.

- [0113] E36. 실시형태 E1 내지 실시형태 E35 중 임의의 하나에 있어서, 핵산 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA)은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 다수의 제1 tRNA 발생을 갖는 핵산 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA)이거나, 이 같은 핵산 서열로서 식별되는 것인 방법.
- [0114] E37. 실시형태 E35 또는 실시형태 E36에 있어서, 핵산 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA)은 상이한 맥락적 회귀 코돈, 예를 들어 제2 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 다수의 추가적인 tRNA, 예를 들어 제2 tRNA 발생을 갖는 핵산 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA)이거나, 이 같은 핵산 서열로서 식별되는 것인 방법.
- [0115] E38. 실시형태 E1 내지 실시형태 E37 중 임의의 하나에 있어서, 맥락적 회귀 코돈 RNA의 생산 파라미터의 조절은 맥락적 회귀 코돈 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터를 증가시키는 단계, 예를 들어 맥락적 회귀 코돈 RNA에 의해 암호화된 단백질의 발현 수준을 증가시키는 단계를 포함한다.
- [0116] E39. 실시형태 E1 내지 실시형태 E38 중 임의의 하나에 있어서, 맥락적 회귀 코돈 RNA의 생산 파라미터 조절은 맥락적 회귀 코돈 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터를 감소시키는 단계, 예를 들어 맥락적 회귀 코돈 RNA에 의해 암호화된 단백질의 발현 수준을 감소시키는 단계를 포함한다.
- [0117] E40. 실시형태 E25 내지 실시형태 E28 중 임의의 하나에 있어서, 표적 세포 또는 조직의 발현 프로파일(또는 프로테옴 코돈 계수)의 결정은,
 - [0118] (a) 표적 세포 또는 조직 내의 단백질의 풍부도(예를 들어, 발현); 및
 - [0119] (b) 표적 세포 또는 조직 내의 발현된 단백질의 단백질 코돈 계수의 척도를 포함하는 것인 방법.
- [0120] E41. 실시형태 E1 내지 실시형태 E40 중 임의의 하나에 있어서, 맥락적 회귀 코돈은 개시제 메티오닌 코돈(iMet)이 아닌 것인 방법.
- [0121] E42. 실시형태 E1 내지 실시형태 E41 중 임의의 하나에 있어서, 표적 세포 또는 조직은 맥락적 회귀 코돈 핵산, 예를 들어 RNA를 포함하는 것으로 식별되는 것인 방법.
- [0122] E43. 실시형태 E1 내지 실시형태 E42 중 임의의 하나에 있어서, 맥락적 회귀 코돈은 하기 중 하나 이상에 대한 참고 값을 충족하는 것인 방법:
 - [0123] (1) 코돈의 서열;
 - [0124] (2) 표적 세포 또는 조직 내의 이러한 맥락적 회귀 코돈을 위한 상응하는 tRNA(예를 들어, 하전된 tRNA), 예를 들어 하나 이상의 이소-수용체 tRNA 분자의 이용 가능성;
 - [0125] (3) 표적 세포 또는 조직의 발현 프로파일(또는 프로테옴 특성)(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈을 포함하는 기타 단백질의 발현 풍부도);
 - [0126] (4) 하전되어 있는 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 비율; 및
 - [0127] (5) 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 이소-해독체 동형.
- [0128] E44. 실시형태 E43에 있어서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (5) 중 2개에 대한 참고 값을 충족하는 것인 방법.
- [0129] E45. 실시형태 E43에 있어서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (5) 중 3개에 대한 참고 값을 충족하는 것인 방법.
- [0130] E46. 실시형태 E43에 있어서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (5) 중 4개에 대한 참고 값을 충족하는 것인 방법.
- [0131] E47. 실시형태 E43에 있어서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (5) 모두에 대한 참고 값을 충족하는 것인 방법.
- [0132] E48. 실시형태 E43에 있어서, 맥락적 회귀 코돈은 (1)에 대한 참고 값을 충족하는 것인 방법.
- [0133] E49. 실시형태 E43에 있어서, 맥락적 회귀 코돈은 (2)에 대한 참고 값을 충족하는 것인 방법.
- [0134] E50. 실시형태 E43에 있어서, 맥락적 회귀 코돈은 (3)에 대한 참고 값을 충족하는 것인 방법.
- [0135] E51. 실시형태 E43에 있어서, 맥락적 회귀 코돈은 (4)에 대한 참고 값을 충족하는 것인 방법.
- [0136] E52. 실시형태 E43에 있어서, 맥락적 회귀 코돈은 (5)에 대한 참고 값을 충족하는 것인 방법.

- [0137] E53. 실시형태 E43에 있어서, 참고 값은 소정 또는 지정의 참고 값인 것인 방법.
- [0138] E54. 실시형태 E43에 있어서, 참고 값은 본원에 기술되어 있는 방법에 따라 결정되는 것인 방법.
- [0139] E55. 실시형태 E1 내지 실시형태 E54 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물 내의 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 것인 방법.
- [0140] E56. 실시형태 E1 내지 실시형태 E55 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 복수의 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM을 포함하는 것인 방법.
- [0141] E57. 실시형태 E1 내지 실시형태 E56 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 TREM; 및 상이한 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 추가의 TREM을 포함하는 것인 방법.
- [0142] E58. 실시형태 E1 내지 실시형태 E57 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 TREM; 및 제2 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제2 TREM을 포함하는 것인 방법.
- [0143] E59. 실시형태 E1 내지 실시형태 E58 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 TREM; 제2 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제2 TREM; 및 제3 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제3 TREM을 포함하는 것인 방법.
- [0144] E60. 실시형태 E1 내지 실시형태 E59 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 TREM; 제2 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제2 TREM; 제3 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제3 TREM; 및 제4 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제4 TREM을 포함하는 것인 방법.
- [0145] E61. 실시형태 E1 내지 실시형태 E60 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 TREM; 제2 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제2 TREM; 제3 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제3 TREM; 제4 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제4 TREM; 및 제5 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제5 TREM을 포함하는 것인 방법.
- [0146] E62. 실시형태 E56 내지 실시형태 E61 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물 내의 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 것인 방법.
- [0147] E63. 실시형태 E56 내지 실시형태 E62 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물 내의 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 추가의 맥락적 회귀 코돈, 예를 들어 제2, 제3, 제4 또는 제5 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 것인 방법.
- [0148] E64. 실시형태 E1 내지 실시형태 E63 중 임의의 하나에 있어서, 조성물 내의 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 하전되어 있는 것인 방법.
- [0149] E65. 실시형태 E1 내지 실시형태 E64 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 TREM; 및 상이한 맥락적 회귀 코돈, 예를 들어 제2, 제3, 제4 또는 제5 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 추가의 TREM, 예를 들어 제2, 제3, 제4 또는 제5 TREM을 포함하고, 조성물 내의 제1 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 하전되어 있는 것인 방법.
- [0150] E66. 실시형태 E65에 있어서, 조성물 내의 추가의 TREM, 예를 들어 제2, 제3, 제4 또는 제5 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 하전되어 있는 것인 방법.
- [0151] E67. 실시형태 E1 내지 실시형태 E66 중 임의의 하나에 있어서, 제제내의 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 동일한 이소-해독체 동형을 갖는 것인 방법.
- [0152] E68. 실시형태 E1 내지 실시형태 E56 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 TREM; 및 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 추가의 TREM을 포함하고, 예를 들어 제1 TREM과 추가의 TREM은 동일한 이소-해독체 동형을 갖는 것인 방법.
- [0153] E69. 실시형태 E1 내지 실시형태 E56 또는 실시형태 E68 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 TREM; 및 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제2 TREM을 포함하고, 예를 들어 제1

TREM과 제2 TREM은 동일한 이소-해독체 동형을 갖는 것인 방법.

- [0154] E70. 실시형태 E1 내지 실시형태 E56 또는 실시형태 E68 또는 실시형태 E69 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물 내의 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 것인 방법.
- [0155] E71. 실시형태 E1 내지 실시형태 E56 또는 실시형태 E68 내지 실시형태 E70 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물 내의 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 추가의 맥락적 회귀 코돈, 예를 들어 제2 또는 제3 맥락적 회귀 코돈에 상응하고, 예를 들어 제1 TREM과 추가의 TREM은 동일한 이소-해독체 동형을 갖는 것인 방법.
- [0156] E72. 실시형태 E1 내지 실시형태 E56 또는 실시형태 E68 내지 실시형태 E71 중 임의의 하나에 있어서, 조성물 내의 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 하전되어 있는 것인 방법.
- [0157] E73. 실시형태 E1 내지 실시형태 E56 또는 실시형태 E68 내지 실시형태 E72 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 제1 TREM; 및 제1 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 추가의 TREM, 예를 들어 제2 또는 제3 TREM을 포함하고, 조성물 내의 제1 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 하전되어 있는 것인 방법.
- [0158] E74. 실시형태 E73에 있어서, 조성물 내의 추가의 TREM, 예를 들어 제2 또는 제3 TREM 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%(중량 또는 개수 기준)는 하전되어 있는 것인 방법.
- [0159] E75. 실시형태 E1 내지 실시형태 E74 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 숙주 세포인 것인 방법.
- [0160] E76. 실시형태 E1 내지 실시형태 E75 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 포유동물 세포, 예를 들어 인간 세포, 쥐과 세포 또는 설치류 세포인 것인 방법.
- [0161] E77. 실시형태 E1 내지 실시형태 E76 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 비포유동물 세포, 예를 들어 박테리아 세포, 곤충 세포 또는 효모 세포인 것인 방법.
- [0162] E78. 실시형태 E1 내지 실시형태 E77 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 HeLa 세포, HEK293T 세포(예를 들어, Freestyle 293-F 세포), HT-1080 세포, PER.C6 세포, HKB-11 세포, CAP 세포, HuH-7 세포, BHK 21 세포, MRC-S 세포, MDCK 세포, VERO 세포, WI-38 세포 또는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포로부터 선택되는 숙주 세포인 것인 방법.
- [0163] E79. 실시형태 E1 내지 실시형태 E78 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 외생성 핵산 서열을 포함하는 것인 방법.
- [0164] E80. 실시형태 E1 내지 실시형태 E79 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 외생성 핵산 서열에 대해 자가인 것인 방법.
- [0165] E81. 실시형태 E1 내지 실시형태 E80 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 외생성 핵산 서열에 대해 동종인 것인 방법.
- [0166] E82. 실시형태 E79 내지 실시형태 E81 중 임의의 하나에 있어서, 외생성 핵산 서열(예를 들어, DNA 또는 RNA)은 맥락적 회귀 코돈을 포함하는 것인 방법.
- [0167] E83. 실시형태 E79 내지 실시형태 E82 중 임의의 하나에 있어서, 세포에 대한 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM 조성물의 투여는 외생성 핵산 서열을 갖는 생성물, 예를 들어 RNA 또는 폴리펩타이드의 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터를 조절하는 것인 방법.
- [0168] E84. 실시형태 E79 내지 실시형태 E83 중 임의의 하나에 있어서, 세포에 대한 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM 조성물의 투여는 외생성 핵산 서열을 갖는 생성물, 예를 들어 RNA 또는 폴리펩타이드의 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터를 증가시키는 것인 방법.
- [0169] E85. 실시형태 E79 내지 실시형태 E84 중 임의의 하나에 있어서, 세포에 대한 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM 조성물의 투여는 외생성 핵산 서열을 갖는 생성물, 예를 들어 RNA 또는 폴리펩타이드의 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터를 감소시키는 것인 방법.

- [0170] E86. 실시형태 E1 내지 실시형태 E85 중 임의의 하나에 있어서, 생산 파라미터의 조절, 증가 또는 감소는 (1) TREM 조성물과 접촉하지 않거나; (2) 외생성 핵산 서열을 포함하지 않거나; (3) 맥락적 회귀 코돈을 포함하지 않는 외생성 핵산 서열을 포함하는 다른 유사한 세포에 비교되는 것인 방법.
- [0171] E87. 세포에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절하는 방법으로서,
- [0172] 선택적으로 세포에서 맥락적으로 회귀한 코돈을 갖는 RNA("맥락적 회귀 코돈 RNA")의 존재에 대한 지식을 습득하는 단계, 및
- [0173] 세포에 맥락적 회귀 코돈 RNA에 상응하는 tRNA를 유효량으로 제공하는 단계를 포함하여, 세포에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절하는 것인 방법.
- [0174] E88. 세포에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절하는 방법으로서,
- [0175] 선택적으로 세포에서 맥락적으로 회귀한 코돈을 갖는 RNA("맥락적 회귀 코돈 RNA")의 존재에 대한 지식을 습득하는 단계, 및
- [0176] RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터가 조절되도록 배양 파라미터를 조절하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0177] E89. 실시형태 E87 또는 실시형태 E88에 있어서, 맥락적 회귀 코돈 RNA의 지식을 습득하는 단계는, 예를 들어 하기 인자 중 하나 이상을 평가 또는 결정함으로써 RNA 내의 맥락적 회귀 코돈에 대한 값을 획득하며, 이때, 값은 하기 인자 중 하나 이상의 함수인 단계를 포함하는 방법:
- [0178] (1) 코돈의 서열;
- [0179] (2) 표적 세포 또는 조직 내의 이러한 맥락적 회귀 코돈을 위한 상응하는 tRNA(예를 들어, 하전된 tRNA), 예를 들어 하나 이상의 이소-수용체 tRNA 분자의 이용 가능성;
- [0180] (3) 표적 세포 또는 조직의 발현 프로파일(또는 프로테오믹 특성)(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈을 포함하는 기타 단백질의 발현 풍부도);
- [0181] (4) 하전되어 있는 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 비율; 및
- [0182] (5) 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 이소-해독체 동형.
- [0183] E90. 실시형태 E87 내지 실시형태 E89 중 임의의 하나에 있어서, 배양 파라미터를 조절하는 단계는 하기 단계 중 임의의 하나 또는 모두를 포함하는 것인 방법:
- [0184] (i) 세포가 배양되는 시간의 양을 변경시키는 단계, 예를 들어 시간을 증가 또는 감소시키는 단계;
- [0185] (ii) 배양액 내의 세포의 밀도를 변경시키는 단계, 예를 들어 세포 밀도를 증가 또는 감소시키는 단계;
- [0186] (iii) 배양액의 구성성분을 변경시키는 단계, 예를 들어 배지 구성성분, 영양분, 보충제, pH 조절제를 첨가 또는 제거하거나, 이들의 농도를 변경시키는 단계;
- [0187] (iv) 세포를 하나 이상의 추가적인 구성성분, 예를 들어 세포 또는 정제된 세포 구성성분(예를 들어, tRNA), 세포 용균액과 함께 배양하는 단계;
- [0188] (v) 세포가 배양되는 온도를 변경시키는 단계, 예를 들어 온도를 증가 또는 감소시키는 단계; 또는
- [0189] (vi) 세포가 배양되는 용기의 크기를 변경시키는 단계, 예를 들어 용기의 크기를 증가 또는 감소시키는 단계.
- [0190] E91. 실시형태 E87 내지 실시형태 E90 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 숙주 세포인 것인 방법.
- [0191] E92. 실시형태 E87 내지 실시형태 E91 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 포유동물 세포, 예를 들어 인간 세포, 쥐과 세포 또는 설치류 세포인 것인 방법.
- [0192] E93. 실시형태 E87 내지 실시형태 E92 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 비포유동물 세포, 예를 들어 박테리아 세포, 곤충 세포 또는 효모 세포인 것인 방법.
- [0193] E94. 실시형태 E87 내지 실시형태 E93 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 HeLa 세포, HEK293T 세포(예를 들어, Freestyle 293-F 세포), HT-1080 세포, PER.C6 세포, HKB-11 세포, CAP 세포, HuH-7 세포, BHK 21 세포, MRC-S 세포, MDCK 세포, VERO 세포, WI-38 세포 또는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포로부터 선택되는 숙주 세포인 것인

방법.

- [0194] E95. 실시형태 E87 내지 실시형태 E94 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 외생성 핵산 서열을 포함하는 것인 방법.
- [0195] E96. 실시형태 E87 내지 실시형태 E95 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 외생성 핵산 서열에 대해 자가인 것인 방법.
- [0196] E97. 실시형태 E87 내지 실시형태 E95 중 임의의 하나에 있어서, 세포는 외생성 핵산 서열에 대해 동종인 것인 방법.
- [0197] E98. 실시형태 E87 내지 실시형태 E97 중 임의의 하나에 있어서, 외생성 핵산 서열은 맥락적 회귀 코돈을 포함하는 것인 방법.
- [0198] E99. 실시형태 E1 내지 실시형태 E98 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은,
- [0199] (a) TREM을 발현하기에 충분한 조건 하에 TREM을 암호화하는 외생성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계; 및
- [0200] (b) 숙주 세포 배양액으로부터 발현된 TREM을 정제하여 TREM 조성물을 생산하여 TREM 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인 방법.
- [0201] E100. 실시형태 E99에 있어서,
- [0202] (a) TREM을 발현하기에 충분한 조건 하에 TREM을 암호화하는 외생성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계; 및
- [0203] (b) 숙주 세포 배양액으로부터 발현된 TREM을 정제하여 TREM 조성물을 생산하여 TREM 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 TREM 조성물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0204] E101. 실시형태 E1 내지 실시형태 E100 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 TREM을 포함하는 약학 조성물인 것인 방법.
- [0205] E102. 실시형태 E1 내지 실시형태 E101 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 약학적 부형제를 포함하는 것인 방법.
- [0206] E103. 실시형태 E100 내지 실시형태 E102 중 임의의 하나에 있어서, 포유동물 숙주 세포에 외생성 DNA 또는 RNA를 도입하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0207] E104. 실시형태 E100 내지 실시형태 E103 중 임의의 하나에 있어서, 핵산은 전사 시에 TREM을 발현하는 DNA를 포함하는 것인 방법.
- [0208] E105. 실시형태 E100 내지 실시형태 E103 중 임의의 하나에 있어서, 핵산은 역전사 시에 전사되어 TREM을 제공할 수 있는 DNA를 생성하는 RNA를 포함하는 것인 방법.
- [0209] E106. 실시형태 E1 내지 실시형태 E105 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 TREM 단편을 포함하는 것인 방법.
- [0210] E107. 실시형태 E100 내지 실시형태 E106 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 포유동물 세포인 것인 방법.
- [0211] E108. 실시형태 E100 내지 실시형태 E107 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 HEK293T 세포(예를 들어, Freestyle 293-F 세포), HT-1080 세포, PER.C6 세포, HKB-11 세포, CAP 세포, HuH-7 세포, BHK 21 세포, MRC-S 세포, MDCK 세포, VERO 세포, WI-38 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 MCF7 세포로부터 선택되는 세포를 포함하는 것인 방법.
- [0212] E109. 실시형태 E100 내지 실시형태 E106 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 비포유동물 세포, 예를 들어 박테리아 세포, 효모 세포 또는 곤충 세포인 것인 방법.
- [0213] E110. 실시형태 E1 내지 실시형태 E109 중 임의의 하나에 있어서, TREM은 표 1에 나열된 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열과 적어도 80% 동일한 RNA 서열 또는 이의 단편 또는 기능성 단편을 포함하는 재조합 TREM을 포함하는 GMP 등급의 조성물(예를 들어, cGMP에 따라 제조되고/되거나, 유사한 요건에 따라 제조된 TREM 조성물)인 것인 방법.

- [0214] E111. 실시형태 E1 내지 실시형태 E110 중 임의의 하나에 있어서, TREM은 표 2에 나열된 하나 이상의 전사 후 변형을 포함하는 것인 방법.
- [0215] E112. 실시형태 E110 또는 실시형태 E111에 있어서, 재조합 TREM을 포함하는 조성물은 적어도 0.5 g, 1 g, 2 g, 3 g, 4 g, 5 g, 6 g, 7 g, 8 g, 9 g, 10 g, 15 g, 20 g, 30 g, 40 g, 50 g, 100 g, 200 g, 300 g, 400 g 또는 500 g인 것인 방법.
- [0216] E113. 실시형태 E110 또는 실시형태 E111에 있어서, 재조합 TREM을 포함하는 조성물은 0.5 g 내지 500 g, 0.5 g 내지 400 g, 0.5 g 내지 300 g, 0.5 g 내지 200 g, 0.5 g 내지 100 g, 0.5 g 내지 50 g, 0.5 g 내지 40 g, 0.5 g 내지 30 g, 0.5 g 내지 20 g, 0.5 g 내지 10 g, 0.5 g 내지 9 g, 0.5 g 내지 8 g, 0.5 g 내지 7 g, 0.5 g 내지 6 g, 0.5 g 내지 5 g, 0.5 g 내지 4 g, 0.5 g 내지 3 g, 0.5 g 내지 2 g, 0.5 g 내지 1 g, 1 g 내지 500 g, 2 g 내지 500 g, 5 g 내지 500 g, 10 g 내지 500 g, 20 g 내지 500 g, 30 g 내지 500 g, 40 g 내지 500 g, 50 g 내지 500 g, 100 g 내지 500g, 200g 내지 500g, 300g 내지 500g 또는 400g 내지 500 g인 것인 방법.
- [0217] E114. 실시형태 E1 내지 실시형태 E113 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 하나 이상, 예를 들어 복수의 TREM을 포함하는 것인 방법.
- [0218] E115. 실시형태 E1 내지 실시형태 E114 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물(또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)은 하기 특징 중 하나 이상을 포함하는 것인 방법:
- [0219] (i) 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 순도;
- [0220] (ii) 0.1 ng/ml, 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 15 ng/ml, 20 ng/ml, 25 ng/ml, 30 ng/ml, 35 ng/ml, 40 ng/ml, 50 ng/ml, 60 ng/ml, 70 ng/ml, 80 ng/ml, 90 ng/ml 또는 100 ng/ml 미만의 숙주 세포 단백질(HCP) 오염;
- [0221] (iii) TREM 조성물의 밀리그램(mg) 당 0.1 ng, 1 ng, 5 ng, 10 ng, 15 ng, 20 ng, 25 ng, 30 ng, 35 ng, 40 ng, 50 ng, 60 ng, 70 ng, 80 ng, 90 ng 또는 100 ng 미만의 숙주 세포 단백질(HCP) 오염;
- [0222] (iv) 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 15 ng/ml, 20 ng/ml, 25 ng/ml, 30 ng/ml, 35 ng/ml, 40 ng/ml, 50 ng/ml, 60 ng/ml, 70 ng/ml, 80 ng/ml, 90 ng/ml 또는 100 ng/ml 미만의 DNA, 예를 들어 숙주 세포 DNA;
- [0223] (v) 0.1%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 또는 10% 미만의 단편;
- [0224] (vi) 예를 들어, 리몰물스 변형세포 용균액(Limulus amoebocyte lysate; LAL) 시험에 의해 측정할 때의 내독소의 낮은 수준 또는 부재;
- [0225] (vii) 예를 들어, 실시예 8에 기술되어 있는 검정에 의해 측정할 때의 시험관 내 번역 활성;
- [0226] (viii) 적어도 0.1 ng/ml, 0.5 ng/ml, 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 50 ng/ml, 0.1 µg/ml, 0.5 µg/ml, 1 µg/ml, 2 µg/ml, 5 µg/ml, 10 µg/ml, 20 µg/ml, 30 µg/ml, 40 µg/ml, 50 µg/ml, 60 µg/ml, 70 µg/ml, 80 µg/ml, 100 µg/ml, 200 µg/ml, 300 µg/ml, 500 µg/ml, 1,000 µg/ml, 5,000 µg/ml, 10,000 µg/ml 또는 100,000 µg/ml의 TREM 농도;
- [0227] (ix) 예를 들어, 멸균 약품에 대한 cGMP 가이드라인에 따른 멸균성(예를 들어, 조성물 또는 제제는 무균 조건 하에 시험할 때 100마리 미만의 생존 가능한 미생물의 성장을 지원하고, 조성물 또는 제제는 USP <71>의 표준을 충족시키고/시키거나, 조성물 또는 제제는 USP <85>의 표준을 충족시킴); 또는
- [0228] (x) 바이러스 오염(예를 들어, 조성물 또는 제제는 바이러스 오염의 부재 또는 검출 불가능한 바이러스 오염 수준을 가짐).
- [0229] E116. 실시형태 E1 내지 실시형태 E115 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 시험관 내에서 표적 세포 또는 조직과 접촉하는 것인 방법.
- [0230] E117. 실시형태 E1 내지 실시형태 E116 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 생체 외에서 표적 세포 또는 조직과 접촉하고, 선택적으로는 접촉된 세포 또는 조직은 개체, 예를 들어 세포 또는 조직이 유래하는 개체 또는 상이한 개체에 도입, 예를 들어 투여되는 것인 방법.
- [0231] E118. 실시형태 E1 내지 실시형태 E117 중 임의의 하나에 있어서, 이 방법은 생체 내 방법이며, 예를 들어 개체

또는 개체의 조직 또는 세포는 생체 내에서 TREM 조성물과 접촉하는 것인 방법.

- [0232] E119. 실시형태 E1 내지 실시형태 E118 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물은 전달체, 예를 들어 리포솜, 중합체(예를 들어, 중합체 접합체), 입자, 미소구체, 마이크로입자 또는 나노입자와 함께 투여되는 것인 방법.
- [0233] E120. 실시형태 E1 내지 실시형태 E119 중 임의의 하나에 있어서, TREM은,
- [0234] (a) 생성물, 예를 들어 단백질의 안정성; 및/또는
- [0235] (b) 생성물의 리보솜 점유도(ribosome occupancy)를 향상시키는 것인 방법.
- [0236] E121. 실시형태 E1 내지 실시형태 E120 중 임의의 하나에 있어서, TREM은,
- [0237] 리보솜 점유도를 조절하고;
- [0238] 단백질 번역 또는 안정성을 조절하거나;
- [0239] mRNA 안정성을 조절하거나;
- [0240] 단백질의 접힘 또는 구조를 조절하거나;
- [0241] 단백질의 형질도입 또는 구획화를 조절하거나;
- [0242] 코돈 사용빈도(codon usage)를 조절하거나;
- [0243] 세포 운명을 조절하거나;
- [0244] 신호전달 경로, 예를 들어 세포 신호전달 경로를 조절하는 것인 방법.
- [0245] E122. 실시형태 E1 내지 실시형태 E121 중 임의의 하나에 있어서, TREM은 표 2로부터의 전사 후 변형을 포함하는 것인 방법.
- [0246] E123. 실시형태 E1 내지 실시형태 E122 중 임의의 하나에 있어서, TREM은 동족 어댑터 기능을 포함하고, TREM은 펩타이드 사슬의 개시 또는 신장에서 TREM의 안티코돈과 완전히 결합된 아미노산의 수용 및 혼입을 매개하는 것인 방법.
- [0247] E124. 실시형태 E1 내지 실시형태 E123 중 임의의 하나에 있어서, TREM은 자연적으로 발생하는 tRNA의 RNA 서열과 적어도 80% 동일한 RNA 서열을 포함하는 것인 방법.
- [0248] E125. 실시형태 E1 내지 실시형태 E124 중 임의의 하나에 있어서, TREM은 표 1에 나열된 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA와 적어도 80% 동일한 RNA 서열 또는 이의 단편 또는 기능성 단편을 포함하는 것인 방법.
- [0249] E126. 실시형태 E1 내지 실시형태 E125 중 임의의 하나에 있어서, TREM은 표 1에 나열된 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열 또는 이의 단편을 포함하는 것인 방법.
- [0250] E127. 실시형태 E1 내지 실시형태 E126 중 임의의 하나에 있어서, TREM은 표 1에 나열된 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열과 적어도 XX% 동일한 RNA 서열 또는 이의 단편을 포함하며, 이때 XX는 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99로부터 선택되는 것인 방법.
- [0251] E128. 실시형태 E127에 있어서, XX는 80인 것인 방법.
- [0252] E129. 실시형태 E127에 있어서, XX는 85인 것인 방법.
- [0253] E130. 실시형태 E127에 있어서, XX는 90인 것인 방법.
- [0254] E131. 실시형태 E127에 있어서, XX는 95인 것인 방법.
- [0255] E132. 실시형태 E127에 있어서, XX는 97인 것인 방법.
- [0256] E133. 실시형태 E127에 있어서, XX는 98인 것인 방법.
- [0257] E134. 실시형태 E127에 있어서, XX는 99인 것인 방법.
- [0258] E135. 실시형태 E127 내지 실시형태 E134 중 임의의 하나에 있어서, DNA 서열은 서열 번호 1 또는 이의 단편, 또는 서열 번호 2 또는 이의 단편, 또는 서열 번호 3 또는 이의 단편, 또는 서열 번호 4 또는 이의 단편, 또는 서열 번호 5 또는 이의 단편, 또는 서열 번호 6 또는 이의 단편, 또는 서열 번호 7 또는 이의 단편, 또는 서열

R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-
R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[0261]

(상기 식에서,

[0262]

(i) zzz는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고;

[0263]

(ii) 식 I은 모든 종에 상응하고;

[0264]

(iii) x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271)).

[0265]

E137. 실시형태 E1 내지 실시형태 E135 중 임의의 하나에 있어서, TREM은 하기 식 II_{zzz}의 공통 서열을 포함하는 것인 방법:

[0266]

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-
R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-
R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[0267]

(상기 식에서,

[0268]

(i) zzz는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고;

[0269]

(ii) 식 II는 포유동물에 상응하고;

[0270]

(iii) x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271)).

[0271]

E138. 실시형태 E1 내지 실시형태 E135 중 임의의 하나에 있어서, TREM은 하기 식 IIII_{zzz}의 공통 서열을 포함하는 것인 방법:

[0272]

R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-
R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-
R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[0273]

(상기 식에서,

- [0274] (i) *zzz*는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고;
- [0275] (ii) 식 III은 인간에 상응하고;
- [0276] (iii) $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$)).
- [0277] E139. 실시형태 E136 내지 실시형태 E138 중 임의의 하나에 있어서, *ZZZ*는 하기 아미노산, 즉 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르테이트, 시스테인, 글루타민, 글루타메이트, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 메티오닌, 류신, 리신, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 또는 발린 중 임의의 것을 나타내는 것인 방법.
- [0278] E140. 실시형태 E136 내지 실시형태 E139 중 임의의 하나에 있어서, 하기로부터 선택되는 특성을 포함하는 것인 방법:
- [0279] a) 생리적 조건 하에 잔기 R_0 는 링커 영역, 예를 들어 링커 1 영역을 형성하거나;
- [0280] b) 생리적 조건 하에 잔기 R_1 - R_2 - R_3 - R_4 - R_5 - R_6 - R_7 및 잔기 R_{65} - R_{66} - R_{67} - R_{68} - R_{69} - R_{70} - R_{71} 은 스템 영역, 예를 들어 AStD 스템 영역을 형성하거나;
- [0281] c) 생리적 조건 하에 잔기 R_8 - R_9 는 링커 영역, 예를 들어 링커 2 영역을 형성하거나;
- [0282] d) 생리적 조건 하에 잔기 $-R_{10}$ - R_{11} - R_{12} - R_{13} - R_{14} - R_{15} - R_{16} - R_{17} - R_{18} - R_{19} - R_{20} - R_{21} - R_{22} - R_{23} - R_{24} - R_{25} - R_{26} - R_{27} - R_{28} 은 스템-루프 영역, 예를 들어 D 아암 영역을 형성하거나;
- [0283] e) 생리적 조건 하에 잔기 $-R_{29}$ 는 링커 영역, 예를 들어 링커 3 영역을 형성하거나;
- [0284] f) 생리적 조건 하에 잔기 $-R_{30}$ - R_{31} - R_{32} - R_{33} - R_{34} - R_{35} - R_{36} - R_{37} - R_{38} - R_{39} - R_{40} - R_{41} - R_{42} - R_{43} - R_{44} - R_{45} - R_{46} 은 스템-루프 영역, 예를 들어 AC 아암 영역을 형성하거나;
- [0285] g) 생리적 조건 하에 잔기 $-[R_{47}]_{x1}$ 은 가변 영역을 포함하거나;
- [0286] h) 생리적 조건 하에 잔기 $-R_{48}$ - R_{49} - R_{50} - R_{51} - R_{52} - R_{53} - R_{54} - R_{55} - R_{56} - R_{57} - R_{58} - R_{59} - R_{60} - R_{61} - R_{62} - R_{63} - R_{64} 는 스템-루프 영역, 예를 들어 T 아암 영역을 형성하거나;
- [0287] i) 생리적 조건 하에 잔기 R_{72} 는 링커 영역, 예를 들어 링커 4 영역을 형성한다.
- [0288] E141. 실시형태 E140에 있어서, 특성 (a) 내지 (i) 중 임의의 하나를 포함하는 것인 방법.
- [0289] E142. 실시형태 E140에 있어서, 특성 (a) 내지 (i) 중 임의의 2개를 포함하는 것인 방법.
- [0290] E143. 실시형태 E140에 있어서, 특성 (a) 내지 (i) 중 임의의 3개를 포함하는 것인 방법.
- [0291] E144. 실시형태 E140에 있어서, 특성 (a) 내지 (i) 중 임의의 4개를 포함하는 것인 방법.
- [0292] E145. 실시형태 E140에 있어서, 특성 (a) 내지 (i) 중 임의의 5개를 포함하는 것인 방법.
- [0293] E146. 실시형태 E140에 있어서, 특성 (a) 내지 (i) 중 임의의 6개를 포함하는 것인 방법.
- [0294] E147. 실시형태 E140에 있어서, 특성 (a) 내지 (i) 중 임의의 7개를 포함하는 것인 방법.

- [0295] E148. 실시형태 E140에 있어서, 특성 (a) 내지 (i) 모두를 포함하는 것인 방법.
- [0296] E149. 실시형태 E140에 있어서, TREM은 R_{17} 번 위치에서 가변 영역을 포함하는 것인 방법.
- [0297] E150. 실시형태 E140에 있어서, 가변 영역은 길이가 1개 내지 271개의 잔기(예를 들어 1개 내지 250개, 1개 내지 225개, 1개 내지 200개, 1개 내지 175개, 1개 내지 150개, 1개 내지 125개, 1개 내지 100개, 1개 내지 75개, 1개 내지 50개, 1개 내지 40개, 1개 내지 30개, 1개 내지 29개, 1개 내지 28개, 1개 내지 27개, 1개 내지 26개, 1개 내지 25개, 1개 내지 24개, 1개 내지 23개, 1개 내지 22개, 1개 내지 21개, 1개 내지 20개, 1개 내지 19개, 1개 내지 18개, 1개 내지 17개, 1개 내지 16개, 1개 내지 15개, 1개 내지 14개, 1개 내지 13개, 1개 내지 12개, 1개 내지 11개, 1개 내지 10개, 10개 내지 271개, 20개 내지 271개, 30개 내지 271개, 40개 내지 271개, 50개 내지 271개, 60개 내지 271개, 70개 내지 271개, 80개 내지 271개, 100개 내지 271개, 125개 내지 271개, 150개 내지 271개, 175개 내지 271개, 200개 내지 271개, 225개 내지 271개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 40개, 50개, 60개, 70개, 80개, 90개, 100개, 110개, 125개, 150개, 175개, 200개, 225개, 250개 또는 271개의 잔기)인 것인 방법.
- [0298] E151. 실시형태 E140에 있어서, 가변 영역은 아테닌, 시토신, 구아닌 또는 우라실 중 임의의 하나, 모두 또는 조합을 포함하는 것인 방법.
- [0299] E152. 실시형태 E140에 있어서, 가변 영역은 표 3에 개시되어 있는 데옥시리보핵산(DNA) 서열에 의해 암호화된 리보핵산(RNA) 서열, 예를 들어 표 3에 개시되어 있는 서열 번호 452 내지 서열 번호 561 중 임의의 하나를 포함하는 것인 방법.
- [0300] E153. tRNA 효과기 분자(TREM)를 제조하는 방법으로서,
- [0301] (a) TREM을 발현하기에 충분한 조건 하에 TREM을 암호화하는 외생성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA를 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계; 및
- [0302] (b) 숙주 세포 배양액으로부터 발현된 TREM을 정제하여 TREM 조성물을 생산하여 TREM 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0303] E154. 실시형태 E153에 있어서, TREM 조성물은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 TREM 단편을 포함하는 것인 방법.
- [0304] E155. 실시형태 E154에 있어서, TREM 단편은 숙주 세포에서 생체 내에서 생산되는 것인 방법.
- [0305] E156. 실시형태 E154에 있어서, TREM 단편은 세포에 의한 TREM의 생산 이후에 발현된 TREM을 단편화함으로써 생산되고, 예를 들어 숙주 세포에 의해 생산된 TREM은 숙주 세포로부터의 방출 또는 정제 이후에 단편화되고, 예를 들어 TREM은 생체 외에서 단편화되는 것인 방법.
- [0306] E157. 실시형태 E153 내지 실시형태 E156 중 임의의 하나에 있어서, 이 방법은, 예를 들어 참조 세포, 예를 들어 TREM을 발현하도록 조작 또는 변형되지 않는다는 것을 제외하고 유사한 세포와 비교할 때, (예를 들어, 실시예 9 내지 13에 기술되어 있는 검정에 의해 측정할 때) 숙주 세포 내에서의 총 내생성 tRNA 및 TREM의 생산에서의 증가, 예를 들어 적어도 2.2배, 2.5배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 또는 20배 증가를 초래하는 것인 방법.
- [0307] E158. 실시형태 E157에 있어서, 이 방법은 TREM 생산 및/또는 tRNA 생산에서의 2.2배 내지 20배, 2.2배 내지 15배, 2.2배 내지 10배, 2.2배 내지 9배, 2.2배 내지 8배, 2.2배 내지 7배, 2.2배 내지 6배, 2.2배 내지 5배, 2.2배 내지 4배, 2.2배 내지 3배, 2.2배 내지 2.5배, 2.5배 내지 20배, 3배 내지 20배, 4배 내지 20배, 5배 내지 20배, 6배 내지 20배, 7배 내지 20배, 8배 내지 20배, 9배 내지 20배, 10배 내지 20배 또는 15배 내지 20배 증가를 초래하는 것인 방법.
- [0308] E159. 실시형태 E153 내지 실시형태 E158 중 임의의 하나에 있어서, 이 방법은, 예를 들어 실시예 9 내지 실시예 13 중 임의의 것에 기술되어 있는 검정에 의해 측정할 때 숙주 세포에서 검출 가능한 수준의 TREM을 초래하는 것인 방법.
- [0309] E160. 실시형태 E153 내지 실시형태 E159 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 TREM의 전사 후 변형을 할 수 있는 것인 방법.

- [0310] E161. 실시형태 E153 내지 실시형태 E160 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 TREM의 전사 후 변형, 예를 들어 표 2로부터 선택되는 전사 후 변형을 할 수 있는 것인 방법.
- [0311] E162. 실시형태 E153 내지 실시형태 E161 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 TREM의 전사 후 변형, 예를 들어 표 2로부터 선택되는 전사 후 변형을 제공하는 이의 능력을 조절, 예를 들어 증가시키도록 변형되어 있고, 예를 들어 숙주 세포는 유전자, 예를 들어 표 2로부터의 효소를 암호화하는 유전자, 또는 예를 들어 뉴클레아제 활성(예를 들어, 엔도뉴클레아제 활성 또는 리보뉴클레아제 활성)을 갖는 효소를 암호화하는 유전자, 또는 Dicer, 엔지오제닌(Angiogenin), RNaseA, RNaseP, RNaseZ, Rny1 또는 PrrC 중 하나 이상의 발현에서 증가 또는 감소를 제공하도록 변형되는 것인 방법.
- [0312] E163. 실시형태 E153 내지 실시형태 E162 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 TREM의 전사 후 변형, 예를 들어 표 2로부터 선택되는 전사 후 변형을 할 수 있는 포유동물 세포인 것인 방법.
- [0313] E164. 실시형태 E153 내지 실시형태 E163 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 HeLa 세포, HEK293 세포, HT-1080 세포, PER.C6 세포, HKB-11 세포, CAP 세포 또는 HuH-7 세포를 포함하는 것인 방법.
- [0314] E165. 실시형태 E153 내지 실시형태 E164 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 종양 유전자, 예를 들어 Ras, c-myc 또는 c-jun의 증가된 발현을 갖는 것인 방법.
- [0315] E166. 실시형태 E153 내지 실시형태 E165 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 종양 억제제, 예를 들어 p53 또는 Rb의 감소된 발현을 갖는 것인 방법.
- [0316] E167. 실시형태 E153 내지 실시형태 E166 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 RNA 폴리메라아제 III(RNA Pol III)의 증가된 발현을 갖는 것인 방법.
- [0317] E168. 실시형태 E153 내지 실시형태 E167 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 비포유동물 숙주 세포인 것인 방법.
- [0318] E169. 실시형태 E153 내지 실시형태 E168 중 임의의 하나에 있어서, 숙주 세포는 박테리아 세포, 예를 들어 대장균(*E. coli*) 세포 또는 효모 세포인 것인 방법.
- [0319] E170. 실시형태 E153 내지 실시형태 E169 중 임의의 하나에 있어서, TREM 조성물(또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)의 하기 특징 중 하나 이상을 측정하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법:
- [0320] (i) 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 순도;
- [0321] (ii) 0.1 ng/ml, 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 15 ng/ml, 20 ng/ml, 25 ng/ml, 30 ng/ml, 35 ng/ml, 40 ng/ml, 50 ng/ml, 60 ng/ml, 70 ng/ml, 80 ng/ml, 90 ng/ml 또는 100 ng/ml 미만의 숙주 세포 단백질(HCP) 오염;
- [0322] (iii) TREM 조성물의 밀리그램(mg) 당 0.1 ng, 1 ng, 5 ng, 10 ng, 15 ng, 20 ng, 25 ng, 30 ng, 35 ng, 40 ng, 50 ng, 60 ng, 70 ng, 80 ng, 90 ng 또는 100 ng 미만의 숙주 세포 단백질(HCP) 오염;
- [0323] (iv) 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 15 ng/ml, 20 ng/ml, 25 ng/ml, 30 ng/ml, 35 ng/ml, 40 ng/ml, 50 ng/ml, 60 ng/ml, 70 ng/ml, 80 ng/ml, 90 ng/ml 또는 100 ng/ml 미만의 DNA, 예를 들어 숙주 세포 DNA;
- [0324] (v) 0.1%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 또는 10% 미만의 단편;
- [0325] (vi) 예를 들어, 리몰물스 변형세포 용균액(LAL) 시험에 의해 측정할 때의 내독소의 낮은 수준 또는 부재;
- [0326] (vii) 예를 들어, 실시예 8에 기술되어 있는 검정에 의해 측정할 때의 시험관 내 번역 활성;
- [0327] (viii) 적어도 0.1 ng/ml, 0.5 ng/ml, 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 50 ng/ml, 0.1 µg/ml, 0.5 µg/ml, 1 µg/ml, 2 µg/ml, 5 µg/ml, 10 µg/ml, 20 µg/ml, 30 µg/ml, 40 µg/ml, 50 µg/ml, 60 µg/ml, 70 µg/ml, 80 µg/ml, 100 µg/ml, 200 µg/ml, 300 µg/ml, 500 µg/ml, 1,000 µg/ml, 5,000 µg/ml, 10,000 µg/ml 또는 100,000 µg/ml의 TREM 농도;
- [0328] (ix) 예를 들어, 멸균 약품에 대한 cGMP 가이드라인에 따른 멸균성(예를 들어, 조성물 또는 제제는 무균 조건 하에 시험할 때 100마리 미만의 생존 가능한 미생물의 성장을 지원하고, 조성물 또는 제제는 USP <71>의 표준을 충족시키고/시킴거나, 조성물 또는 제제는 USP <85>의 표준을 충족시킴); 또는

- [0329] (x) 바이러스 오염(예를 들어, 조성물 또는 제제는 바이러스 오염의 부재 또는 검출 불가능한 바이러스 오염 수준을 가짐).
- [0330] E171. 실시형태 E170에 있어서, 측정된 값을 참고 값 또는 표준치와 비교하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0331] E172. 실시형태 E170에 있어서, 비교에 반응하여,
- [0332] (i) 조성물의 순도를 증가시키거나;
- [0333] (ii) 조성물 내의 HCP의 양을 감소시키거나;
- [0334] (iii) 조성물 내의 DNA의 양을 감소시키거나;
- [0335] (iv) 조성물 내의 단편의 양을 감소시키거나;
- [0336] (v) 조성물 내의 내독소의 양을 감소시키거나;
- [0337] (vi) 조성물의 시험관 내 번역 활성을 증가시키거나;
- [0338] (vii) 조성물의 TREM 농도를 증가시키거나;
- [0339] (viii) 조성물의 멸균성을 증가시키기 위해
- [0340] TREM 조성물을 조절하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0341] E173. 실시형태 E153 내지 실시형태 E172 중 임의의 하나에 있어서, TREM은 생물 반응기에서 배양된 숙주 세포로부터 정제되는 것인 방법.
- [0342] E174. 실시형태 E173에 있어서,
- [0343] (i) 적어도 1×10^7 개, 1×10^8 개, 1×10^9 개, 1×10^{10} 개, 1×10^{11} 개, 1×10^{12} 개, 1×10^{13} 개 또는 1×10^{14} 개의 숙주 세포를 포함하고;
- [0344] (ii) 100 ml와 100 리터 사이의 배양 배지, 예를 들어 적어도 100 ml, 250 ml, 500 ml, 750 ml, 1 리터, 2 리터, 3 리터, 4 리터, 5 리터, 6 리터, 7 리터, 8 리터, 9 리터, 10 리터, 15 리터, 20 리터, 25 리터, 30 리터, 40 리터, 50 리터, 60 리터, 70 리터, 80 리터, 90 리터 또는 100 리터의 배양 배지를 포함하며, 이때
- [0345] (iii) 생물 반응기는 연속 흐름 생물 반응기, 배치 공정 생물 반응기, 관류 생물 반응기 및 유가식 생물 반응기로부터 선택되거나;
- [0346] (iv) 생물 반응기는 TREM을 발현하기에 충분한 조건 하에 유지되는 것인 생물 반응기.
- [0347] E175. 실시형태 E153 내지 실시형태 E174 중 임의의 하나에 있어서, TREM은,
- [0348] (i) 제어 영역 서열;
- [0349] (ii) 변형된 TREM을 암호화하는 서열;
- [0350] (iii) 하나 초과 TREM을 암호화하는 서열; 또는
- [0351] (iv) tRNA^{Met} 서열이 아닌 서열을 포함하는 핵산 서열에 의해 암호화되거나, 이를 포함하는 핵산 서열로부터 발현되는 것인 방법.
- [0352] E176. 실시형태 E175에 있어서, 핵산 서열은 프로모터 서열을 포함하는 것인 방법.
- [0353] E177. 실시형태 E175 또는 실시형태 E176에 있어서, 핵산 서열은 RNA 폴리메라아제 III(Pol III) 인식 부위, 예를 들어 Pol III 결합 부위를 포함하는 프로모터 서열, 예를 들어 U6 프로모터 서열 또는 이의 단편을 포함하는 것인 방법.
- [0354] 본 발명의 기타 특징, 목적 및 이점은 상기 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.
- [0355] 달리 정의하지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당해 기술분야의 당업자에 의해 흔히 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 본원에 이들 전문가 참고로 포함된다. 또한, 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시를 위한 것이며, 제

한하기 위한 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0356] 본 개시내용의 하기 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 관독되는 경우에 보다 잘 이해될 수 있다. 그러나 본 개시내용은 도면에 나타나 있는 실시형태의 정확한 배열 및 수단으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

도 1a 및 도 1b는, 실시예 1에 기술되어 있는 바와 같이, 옥스포드 나노포어 서열분석(Oxford Nanopore sequencing)에 의해 정량화할 때 HEK293T 세포에서의 tRNA 수준을 검출한 이미지이다. 도 1a는 나노포어 서열분석에 의한 tRNA 프로파일링을 보여주며, 이때 그래프 내의 각각의 라인은 상이한 샘플 제조 방법을 나타낸다. 도 1b는 iMet tRNA를 과발현하는 세포와 비교하여 정상 세포에서의 tRNA의 수준을 보여준다.

도 2는 HEK293T 세포에서의 tRNA의 맥락적 희귀성을 보여준다. x 축은 tRNA 정량화에 의해 측정할 때의 HEK293T 세포 내의 tRNA 빈도를 나타내고, y 축은 단백질 각각의 풍부도를 곱한 모든 단백질 코돈 계수의 합으로 측정할 때의 HEK293T 프로테오믹스 코돈 계수를 나타낸다.

도 3a 및 도 3b는 예시적인 TREM 정제 방법을 보여준다. 도 3a는 세포로부터의 tRNA 풍부화 및 단리를 위해 사용되는 tRNA 단리 방법을 보여준다. 페놀-클로로포름(P/C) 추출은 먼저 세포 물질을 제거하기 위해 사용된다. RNA 분획을 miRNeasy 칼럼과 같은 칼럼을 통해 흘려보내서 200개 초과 뉴클레오타이드를 갖는 RNA를 풍부화시킨 후, LiCl 침전을 수행하며, 이때 LiCl 침전은 대형 RNA를 제거하는 역할을 한다. 이어서, 물질을 G25 칼럼을 통과시켜 최종 풍부화된 tRNA 분획을 얻는다. 도 3b는 도 3a에 기술되어 있는 정제 방법이 Trizol RNA 추출 정제 방법보다 적게 RNA 오염물질을 함유하는 tRNA 분획을 초래한다는 것을 보여준다.

도 4a 및 도 4b는 tRNA 정제 방법이 크기가 상이한 RNA를 오염시키지 않으면서 tRNA 용출(라인 3)을 초래한다는 것을 보여준다. 또한, 도 4는 개시제 메티오닌을 과발현시키기 위한 293T 세포의 조작이 입력 시 보다 많은 tRNA 발현을 초래한다(라인 1을 라인 4과 비교함)는 것을 보여준다. 293T iMet는 개시제 메티오닌 유전자를 포함하는 플라스미드를 과발현하도록 조작된 293T 세포이다. 라인 1: 293T 부모 세포 정제로부터의 입력; 2: 293T 부모 세포 정제로부터의 관통 흐름; 3: 293T 부모 세포 정제로부터의 용출; 4: 293T iMet 세포 정제로부터의 입력; 5: 293T iMet 세포 정제로부터의 관통 흐름; 6: 293T iMet 세포 정제로부터의 용출.

도 5는 2개의 Cy3-표지된 TREM(Cy3-iMet-1 및 Cy3-iMet-2)이 리포솜 형질감염을 통해 세포, 즉 U2OS, HeLa 및 H2199 세포주에 전달될 수 있다는 것을 보여주는 이미지의 세트이다.

도 6a 내지 도 6c는, 실시예 9에 기술되어 있는 바와 같이, 개시제 메티오닌(iMet)에 반응하는 TREM을 이용한 형질감염 이후 3개의 세포주에서의 세포 성장의 증가를 보여주는 그래프이다. 도 6a는 Cy3-표지된 iMet-CAT-TREM로 형질감염되거나 Cy3-표지된 비표적화 대조군으로 형질감염된 U2OS 세포의 증가된 세포 컨플루언시(cellular confluency; 세포 성장의 척도)(%)를 보여주는 그래프이다. 도 6b는 Cy3-표지된 iMet-CAT-TREM로 형질감염되거나 Cy3-표지된 비표적화 대조군으로 형질감염된 H1299 세포의 증가된 세포 컨플루언시(세포 성장의 척도)(%)를 보여주는 그래프이다. 도 6c는 Cy3-표지된 iMet-CAT-TREM로 형질감염되거나 Cy3-표지된 비표적화 대조군으로 형질감염된 HeLa 세포의 증가된 세포 컨플루언시(세포 성장의 척도)(%)를 나타내는 그래프이다.

도 7은 예시적인 TREM가 TGA 정지 코돈을 함유하는 NanoLuc 리포터를 암호화하는 포유동물 세포에서 증가하는 투여량으로 형질감염되며, 그 결과 정지 코돈 통독(stop codon readthrough)의 관독 정보로서 생물 발광의 증가를 초래하는 번역 억제 검정의 결과를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0357] 그 중에서도, 본 개시내용은 세포 또는 개체에서 tRNA 풀(pool)을 조절하기 위해 tRNA-기반 효과기 분자(TREM)를 이용하는 방법을 특징으로 한다. 또한, 본원에는 TREM을 포함하는 TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물을 투여함으로써 질환을 치료하거나 질환의 증상을 개선시키는 방법이 개시되어 있다. 본원에 개시되어 있는 바와 같이, tRNA-기반 효과기 분자(TREM)는 다양한 세포 과정을 매개할 수 있는 복합 분자이다. TREM을 포함하는 약학 조성물은 이들 기능을 조절하기 위해 세포, 조직 또는 개체에 투여될 수 있다.

[0358] 정의

[0359] 본원에서 사용되는 바와 같이, "일" 및 "하나"와 같은 관사는 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과(예를 들어, 적어도 하나)를 지칭한다.

- [0360] 본원에서 사용되는 바와 같이, "맥락적으로 회귀한 코돈" 또는 "맥락적 회귀 코돈"이란 용어는, 예를 들어 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 이용 가능성이 생산 파라미터에 대해 제한적이기 때문에 표적 세포 또는 조직에서 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열("맥락적 회귀 코돈 핵산 서열")에 대한 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터에 대해 제한적인 코돈을 지칭한다. 맥락적 회소성 또는 맥락적 회귀성은 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 첨가가 핵산 서열, 예를 들어 유전자에 대한 생산 파라미터를 조절, 전형적으로 증가시키는지를 결정함으로써 식별 또는 평가될 수 있다. 맥락적 회소성 또는 맥락적 회귀성은 코돈이 프로테옴 코돈 계수-tRNA 빈도(PCC-tF, 본원에 기술되어 있는 바와 같음)에 대한 참고 값을 만족시키는지에 의해 식별 또는 평가될 수 있다. 일례로, 실시예 3의 방법은 맥락적 회귀성을 평가하기 위해 사용될 수 있거나, 이의 평가에 사용되도록 조절될 수 있다. 코돈의 특성으로서의 맥락적 회귀성은 하기 인자 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 모두의 함수이며, 이에 기초하여 식별 또는 평가될 수 있다:
- [0361] (1) 맥락적 회귀 코돈 또는 후보 맥락적 회귀 코돈의 서열;
- [0362] (2) 표적 세포 또는 조직에서 맥락적 회귀 코돈 또는 후보 맥락적 회귀 코돈에 대한 상응하는 tRNA의 이용 가능성. 파라미터로서의 이용 가능성은 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 관측 또는 예측 풍부도 또는 이용 가능성 중 하나 또는 둘 모두를 포함할 수 있거나, 이의 함수일 수 있다. 일 실시형태에서, 풍부도는 표적 세포 또는 조직에 존재하는 tRNA를 정량화함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 실시예 1을 참고한다;
- [0363] (3) tRNA, 예를 들어 맥락적 회귀 tRNA 또는 후보 맥락적 회귀 tRNA에 대한 맥락적 요구량(표적 세포 또는 조직에서의 요구량). 이는 표적 조직 또는 세포 내의 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열 중 하나, 일부 또는 모두, 예를 들어 맥락적 회귀 코돈을 갖는 표적 세포 또는 조직 내의 기타 핵산 서열에 의한 맥락적 회귀 tRNA의 요구량 및 사용을 포함하거나, 이의 함수인 파라미터, 즉 맥락적 요구량-파라미터를 사용함으로써 식별 또는 평가될 수 있다. 요구량 파라미터는,
- [0364] (a) (예를 들어, 표적 세포 또는 조직 내의 발현된 맥락적 회귀 코돈 핵산 서열 중 하나 이상, 하부 세트 또는 모두에 있어서) 맥락적 회귀 코돈을 갖는 표적 세포 또는 조직 내의 핵산 서열 중 하나, 일부 또는 모두의 표적 세포 또는 조직 내의 발현 프로파일(또는 프로테옴 특성)(예를 들어, 발현 풍부도). 일 실시형태에서, 발현 프로파일(또는 프로테옴 특성)은 표적 세포 또는 조직에서 발현되는 단백질을 평가함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 실시예 2를 참고한다;
- [0365] (b) (예를 들어, 표적 세포 또는 조직 내의 발현된 맥락적 회귀 코돈 핵산 서열 중 하나 이상, 하위 세트 또는 모두에 있어서) 발현된 핵산 서열 내의 맥락적 회귀 코돈의 출현 빈도 또는 비율을 포함하거나 이의 함수인 척도; 또는
- [0366] (c) (3)(a) 및 (3)(b)의 함수인 파라미터 중 하나 이상 또는 모두를 포함할 수 있거나, 이의 함수일 수 있다;
- [0367] (4) 맥락적 회귀 코돈 핵산 서열에서의 맥락적 회귀 코돈 사용과 관련된 파라미터(또는 사용 파라미터)로서,
- [0368] (a) (예를 들어, 표적 세포 또는 조직 내의 발현된 맥락적 회귀 코돈 핵산 서열(들) 중 하나 이상, 하위 세트 또는 모두에 있어서) 맥락적 회귀 코돈을 갖는 표적 세포 또는 조직 내의 핵산 서열 또는 맥락적 회귀 코돈을 갖는 후보 핵산 서열 중 하나, 일부 또는 모두의 표적 세포 또는 조직 내의 발현 프로파일(또는 프로테옴 특성)(예를 들어, 발현 풍부도). 일 실시형태에서, 발현 프로파일(또는 프로테옴 특성)은 표적 세포 또는 조직에서 발현되는 단백질을 평가함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 실시예 2를 참고한다;
- [0369] (b) (예를 들어, 표적 세포 또는 조직 내의 발현된 맥락적 회귀 코돈 핵산 서열(들) 중 하나 이상, 하위 세트 또는 모두에 있어서) 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열 내의 맥락적 회귀 코돈의 출현 빈도 또는 비율을 포함하거나 이의 함수인 척도; 또는
- [0370] (c) (4)(a) 및 (4)(b)의 함수인 파라미터 중 하나 이상을 포함할 수 있다;
- [0371] (5) 하전되어 있는 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 비율;
- [0372] (6) 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 이소-해독체 동형; 및
- [0373] (7) 맥락적 회귀 tRNA 또는 후보 맥락적 회귀 tRNA의 하나 이상의 전사 후 변형.
- [0374] 일 실시형태에서, 맥락적으로 최적화된 핵산 서열은 참고 서열, 예를 들어 부모 서열, 자연적으로 발생하는 서열, 야생형 서열 또는 통상적으로 최적화된 서열보다 1개 적거나 1개 많은 맥락적 회귀 코돈을 갖는다.

- [0375] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성은 (i) 예를 들어, 실시예 3의 검정과 비슷한 검정에서 맥락적 회귀 코돈 또는 후보 맥락적 회귀 코돈이 생산 파라미터에 대해 제한적인 지에 대한 직접적인 결정; (ii) 맥락적 회귀 또는 후보 맥락적 회귀 코돈이 인자 (1) 내지 인자 (7) 중 하나 이상 또는 모두의 소정의 값, 예를 들어 표준 또는 참고 값(예를 들어, 본원에 기술되어 있는 바와 같음)을 충족시키는지의 여부; 또는 (i) 및 (ii)에 의해 식별 또는 평가될 수 있다.
- [0376] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터에 의해 식별 또는 평가될 수 있다.
- [0377] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성은 표적 조직 또는 세포에서의 정규화된 프로테옴 코돈 계수 및 tRNA 풍부도의 함수이다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성은 표적 조직 또는 세포에서의 tRNA 풍부도 수준에 맥락적으로 의존하는 코돈 빈도의 척도이다.
- [0378] 따라서, 맥락적 회귀 코돈으로서의 코돈의 식별은 (1) 내지 (7)의 다중 파라미터 함수를 수반할 수 있다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (7) 중 적어도 하나에 대한 참고 값을 충족한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (7) 중 적어도 하나에 대한 참고 값을 충족한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (7) 중 적어도 2개에 대한 참고 값을 충족한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (7) 중 적어도 3개에 대한 참고 값을 충족한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (7) 중 적어도 4개에 대한 참고 값을 충족한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (7) 중 적어도 5개에 대한 참고 값을 충족한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (7) 중 적어도 6개에 대한 참고 값을 충족한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 (1) 내지 (7) 모두에 대한 참고 값을 충족한다. 일 실시형태에서, 참고 값은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 소정 또는 지정의 값이다.
- [0379] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈의 동일성은 핵산 서열, 예를 들어 유전자 내의 코돈을 암호화하는 DNA 서열이다.
- [0380] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 iMet 코돈이 아니다.
- [0381] 본원, 예를 들어 본원에서 제공된 실시예에 개시되어 있는 방법은 후보 맥락적 회귀 코돈을 식별 및 시험하기 위해 사용될 수 있다.
- [0382] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 유기체 내의 단백질 암호화 유전자, 예를 들어 프로테옴의 개방 판독 프레임(ORF) 내의 코돈의 빈도의 함수이다.
- [0383] 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 이용 가능성, 예를 들어 풍부도는, 예를 들어 실시예 1에 기술되어 있는 바와 같이, 당해 기술분야에 알려져 있거나 본원에 기술되어 있는 바와 같은 검정, 예를 들어 나노포어 서열분석을 이용하여 측정될 수 있다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈 핵산 서열은, 예를 들어 상이한 코돈/제2 코돈에 상응하는 tRNA의 풍부도와 비교할 때 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 낮은 풍부도를 갖는다.
- [0384] 표적 세포 또는 조직의 발현 프로파일 또는 프로테옴 특성은 표적 세포 또는 조직 내의 단백질 암호화 유전자 모두로부터의 단백질 발현, 예를 들어 단백질 발현 수준을 지칭한다. 표적 세포 또는 조직의 발현 프로파일 또는 프로테옴 특성은 당해 기술분야에 알려져 있거나 본원에 기술되어 있는 바와 같은 검정, 예를 들어 질량 분석법 기반 방법, 예를 들어 실시예 2에 기술되어 있는 바와 같은 SILAC 기반 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 일 실시형태에서, 표적 세포 또는 조직 내의 단백질 암호화 유전자는 조직 또는 세포 유형, 예를 들어 프로모터 요소, 인핸서 요소의 특이적 조절, 후성적 조절 및/또는 전사 인자 제어의 함수이다.
- [0385] "맥락적으로 변형된 핵산 서열"(본원에서 종종 "맥락적 변형 핵산 서열"로 지칭됨)은 맥락적 변형 핵산 서열의 코돈의 맥락적 회귀성이 변경되어 있는 핵산 서열을 지칭한다. 예를 들어, 맥락적 회귀 코돈은 맥락적 풍부 코돈으로 대체되고/되거나, 맥락적 풍부 코돈은 맥락적 회귀 코돈으로 대체된다. 일 실시형태에서, 맥락적 변형 핵산 서열은 참고 핵산 서열보다 1개 많거나 1개 적은, 예를 들어 2개 많거나 2개 적은 맥락적 회귀 코돈을 갖는다. 일 실시형태에서, 맥락적 변형 핵산 서열은 참고 핵산 서열 내의 상응하는 코돈의 맥락적 회귀성과는 상이한 맥락적 회귀성을 갖는 코돈을 갖는다.
- [0386] 참고 핵산 서열은, 예를 들어 임의 선택된 서열, 부모 서열, 출발 서열, 상응하는 코돈에서 동일한 아미노산을 암호화하는 야생형 또는 자연적으로 발생하는 서열, 동일한 폴리펩타이드를 암호화하는 야생형 또는 자연적으로 발생하는 서열, 또는 통상적으로 코돈 최적화된 서열일 수 있다. 일 실시형태에서, 참고 핵산 서열은 맥락적 변형 핵산 서열과 동일한 폴리펩타이드 서열을 암호화한다. 일 실시형태에서, 참고 핵산 서열은 맥락적 회귀 변형

서열과 다른 위치에서 맥락적 변형 핵산 서열과 상이한 폴리펩타이드 서열을 암호화한다. 일 실시형태에서, 맥락적 변형 핵산 서열은 참고 핵산 서열의 발현에 의해 나타나는 것과 비교하여 상이한 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터를 초래한다.

- [0387] 일 실시형태에서, 맥락적 변형 핵산 서열은 참고 서열보다 1개 많거나 1개 적은, 예를 들어 2개 많거나 2개 적은 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열을 지칭하며, 이때 맥락적 변형 핵산 서열은 참고 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 암호화한다.
- [0388] "맥락적으로 회귀한 tRNA" 또는 "맥락적 회귀 tRNA"는 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA이다.
- [0389] 본원에서 사용되는 바와 같이, "맥락적으로 풍부한 코돈" 또는 "맥락적 풍부 코돈"이란 용어는 맥락적 회귀 코돈이 아닌 코돈을 지칭한다.
- [0390] 본원에서 사용되는 바와 같이, "맥락적 회귀 코돈 핵산 서열" 또는 "맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열"이란 용어는 맥락적 회귀 코돈을 포함하는 핵산 서열, 예를 들어 DNA 또는 RNA 또는 유전자를 지칭한다. 일 실시형태에서, 이 같은 맥락적 회귀 코돈 핵산 서열에서 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터의 조절은 맥락적 회귀 tRNA의 이용 가능성, 예를 들어 풍부도를 변경함으로써 매개될 수 있다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 맥락적 회귀 코돈 핵산 서열의 번역된 영역, 예를 들어 개방 관독 프레임(ORF) 또는 암호화 서열(CDS) 내에 있다.
- [0391] 본원에서 사용되는 바와 같이, "맥락적 회귀 코돈 RNA"란 용어는 맥락적 회귀 코돈을 포함하는 RNA 서열을 지칭한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈 RNA는 메신저 RNA, 또는 폴리펩타이드 또는 단백질로 번역될 수 있는 RNA를 포함한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈 RNA는 상기 맥락적 회귀 코돈을 포함하는 상보적인 DNA 서열로부터 전사된다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈 RNA는 생체 내에서 전사된다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈 RNA는 시험관 내에서 전사된다.
- [0392] 본원에서 사용되는 바와 같이, "코돈 값"이란 용어는 서열 내의 서열-코돈의 맥락적 회귀성의 함수이다. 코돈의 맥락적 회귀성은 상기 "맥락적 회귀 코돈"의 정의에서 기술되어 있는 바와 같은 하나 이상의 인자의 함수이다. 일 실시형태에서, 코돈 값은 코돈, 예를 들어 서열-코돈을 대체하기 위해 선택되는 대체 코돈의 동일성이다. 일 실시형태에서, 대체 코돈이 맥락적 풍부 코돈인 경우, 서열 코돈은 맥락적 회귀 코돈이다. 일 실시형태에서, 대체 코돈이 맥락적 회귀 코돈인 경우, 서열-코돈은 맥락적 풍부 코돈이다.
- [0393] 본원에서 사용되는 바와 같이, "서열-코돈"이란 용어는 코돈 값이 획득되는 핵산 서열 내의 코돈을 지칭한다.
- [0394] "생산 파라미터"는 발현 파라미터 및/또는 신호전달 파라미터를 지칭한다. 일 실시형태에서, 생산 파라미터는 발현 파라미터이다. 발현 파라미터는 맥락적 회귀 코돈 핵산 서열에 의해 암호화된 폴리펩타이드 또는 단백질의 발현 파라미터; 또는 맥락적 회귀 코돈 핵산 서열에 의해 암호화된 RNA, 예를 들어 메신저 RNA의 발현 파라미터를 포함한다. 일 실시형태에서, 발현 파라미터는,
 - [0395] (a) 단백질 번역;
 - [0396] (b) (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질 또는 mRNA의) 발현 수준;
 - [0397] (c) 폴리펩타이드 또는 단백질의 번역 후 변형;
 - [0398] (d) (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질 또는 mRNA의) 접합;
 - [0399] (e) (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질 또는 mRNA의) 구조;
 - [0400] (f) (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질의) 형질도입;
 - [0401] (g) (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질 또는 mRNA의) 구획화;
 - [0402] (h) 거대 분자 구조, 예를 들어 멤브레인, 프로테아솜 또는 리보솜 내로의 (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질 또는 mRNA의) 혼입;
 - [0403] (i) 다량체성 폴리펩타이드, 예를 들어 동중 또는 이중 이량체 내로의 혼입; 및/또는
 - [0404] (j) 안정성을 포함할 수 있다.
- [0405] 일 실시형태에서, 생산 파라미터는 신호전달 파라미터이다. 신호전달 파라미터는,

- [0406] (1) 맥락적 회귀 코돈 핵산 서열에 의해 암호화된 단백질의 하류 또는 상류에 있는 신호전달 경로, 예를 들어 세포 신호전달 경로의 조절;
- [0407] (2) 세포 운명의 조절;
- [0408] (3) 리보솜 점유도의 조절;
- [0409] (4) 단백질 번역의 조절;
- [0410] (5) mRNA 안정성의 조절;
- [0411] (6) 단백질 접힘 및 구조의 조절;
- [0412] (7) 단백질 형질도입 또는 구획화의 조절; 및/또는
- [0413] (8) 단백질 안정성의 조절을 포함할 수 있다.
- [0414] 본원에서 사용되는 바와 같이, "획득하다" 또는 "획득하는"이란 용어는 물리적 엔티티(physical entity) 또는 값을 "직접 획득"하거나 "간접적으로 획득"함으로써 값, 예를 들어 수치의 소유를 취득하는 것을 지칭한다. "직접 획득하는"은 값을 취득하기 위해 공정을 실시하는 것(예를 들어, 분석 방법을 실시하는 것)을 지칭한다. "간접적으로 획득하는"은 다른 단체 또는 공급원(예를 들어, 직접 값을 획득한 제3자 실험실)로부터 값을 받은 것을 지칭한다.
- [0415] 본원에서 사용되는 바와 같이, "동족 어댑터 기능 TREM"이란 용어는 TREM의 안티코돈과 완전히 결합된 AA(동족 AA)를 이용한 개시 또는 신장을 매개하는 TREM을 지칭한다.
- [0416] 본원에서 사용되는 바와 같이, "감소된 발현"이란 용어는 참고물질 비교할 때의 감소를 지칭하며, 예를 들어 변경된 제어 영역 또는 약제의 첨가가 대상 생성물의 발현의 감소를 초래하는 경우에 이는 변경 또는 첨가 없이 다른 유사한 세포에 비해 감소된다.
- [0417] 본원에서 사용되는 바와 같이, "외생성 핵산"이란 용어는 참고 세포, 예를 들어 외생성 핵산이 도입된 세포에서 가장 가까운 서열에 존재하지 않거나 가장 가까운 서열과 적어도 1개의 뉴클레오타이드만큼 차이가 나는 핵산 서열을 지칭한다. 실시형태에서, 외생성 핵산은 TREM을 암호화하는 핵산을 포함한다.
- [0418] 본원에서 사용되는 바와 같이, "외생성 TREM"이란 용어는,
 - [0419] (a) 참고 세포, 예를 들어 외생성 핵산이 도입된 세포에서 가장 가까운 서열 tRNA로부터 적어도 1개의 뉴클레오타이드 또는 1개의 전사 후 변형만큼 차이가 나거나;
 - [0420] (b) 전사된 세포가 아닌 세포 내로 도입되어 있거나;
 - [0421] (c) 자연적으로 발생하는 세포가 아닌 세포에 존재하거나;
 - [0422] (d) 비야생형인 발현 프로파일, 예를 들어 수준 또는 분포를 가지며, 예를 들어 야생형보다 높은 수준에서 발현되는 TREM을 지칭한다. 일 실시형태에서, 발현 프로파일은 발현을 조절하는 핵산 내로 도입된 변화에 의해, 또는 RNA 분자의 발현을 조절하는 약제의 첨가에 의해 매개될 수 있다. 일 실시형태에서, 외생성 TREM은 특성 (a) 내지 특성 (d) 중 1개, 2개, 3개 또는 4개를 포함한다.
- [0423] 본원에서 사용되는 바와 같이, "GMP 등급의 조성물"이란 용어는 현행의 우수 제조 관리 기준(cGMP) 가이드라인, 또는 기타 유사한 요건에 따른 조성물을 지칭한다. 일 실시형태에서, GMP 등급의 조성물은 약학적 제품으로서 사용될 수 있다.
- [0424] 본원에서 사용되는 바와 같이, "증가하는" 및 "감소하는"이란 용어는 참고물질에 비해 특정 측정의 기능, 표현 또는 활성의 양의 증가 또는 감소를 각각 초래하는 조절을 지칭한다. 예를 들어, 본원에 기술되어 있는 TREM의 세포, 조직 또는 개체에 대한 투여 이후, 본원에 기술되어 있는 바와 같은 측정 마커(예를 들어, 단백질 번역, mRNA 안정성, 단백질 접힘)의 양은 투여 전 마커의 양에 비해 또는 음성 대조군 약제의 효과에 비해 적어도 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 98%, 2배, 3배, 5배, 10배 또는 그 이상 이상만큼 증가 또는 감소될 수 있다. 측정은 인용된 효과를 갖는 투여 시, 예를 들어 치료가 시작된 후 적어도 12시간, 24시간, 1주, 1개월, 3개월 또는 6개월에 투여 이후에 측정될 수 있다.
- [0425] 본원에서 사용되는 바와 같이, "증가된 발현"이란 용어는 참고물질과의 비교 시의 증가를 지칭하며, 예를 들어

변경된 제어 영역 또는 약제의 첨가가 대상 생성물의 발현의 증가를 초래하는 경우에 이는 변경 또는 첨가 없이 기타 유사한 세포에 비해 증가된다.

- [0426] 본원에서 사용되는 바와 같이, "이소-수용체"란 용어는 복수의 분자 각각이 자연적으로 발생하는 상이한 안티코돈 서열을 포함하고, 복수의 분자 각각이 동일한 아미노산의 혼입을 매개하며, 이러한 아미노산이 복수의 안티코돈에 자연적으로 상응하는 아미노산인 복수의 tRNA 분자 또는 TREM을 지칭한다.
- [0427] 본원에서 사용되는 바와 같이, "비동족 어댑터 기능 TREM"이란 용어는 TREM의 안티코돈과 완전히 결합된 AA가 아닌 AA(비-동족 AA)를 이용한 개시 또는 신장을 매개하는 TREM을 지칭한다. 일 실시형태에서, 비동족 어댑터 기능 TREM은 또한 잘못 하전된 TREM(mTREM)으로서 지칭된다.
- [0428] 본원에서 사용되는 바와 같이, "비자연적으로 발생하는 서열"이란 용어는 아데닌이 아데닌의 유사체가 아닌 잔기로 대체되고, 시토신이 시토신의 유사체가 아닌 잔기로 대체되며, 구아닌이 구아닌의 유사체가 아닌 잔기로 대체되고, 우라실은 우라실의 유사체가 아닌 잔기로 대체된 서열을 지칭한다. 유사체는 리보뉴클레오타이드 A, G, C 또는 U의 임의의 가능한 유도체를 지칭한다. 일 실시형태에서, 리보뉴클레오타이드 A, G, C 또는 U 중 임의의 하나의 유도체를 갖는 서열은 비자연적으로 발생하는 서열이다.
- [0429] 본원에서 사용되는 바와 같이, "종양 유전자"란 용어는 세포 운명의 결정, 세포 생존 및 계승 유지를 포함하는 하나 이상의 세포 과정을 조절하는 유전자를 지칭한다. 일 실시형태에서, 종양 유전자는 이것이 존재하는 세포, 예를 들어, 탈조절(deregulation), 예를 들어 유전적으로 탈조절되거나(예를 들어, 돌연변이 또는 증폭됨), 후성적으로 탈조절된 세포에 선택적 성장 이점을 제공한다. 예시적인 종양 유전자로는 Myc(예를 들어, c-Myc, N-Myc 또는 L-Myc), c-Jun, Wnt 또는 RAS를 들 수 있다.
- [0430] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학 조성물"이란 용어는 약학적 용도에 적합한 조성물을 지칭한다. 전형적으로, 약학 조성물은 약학적 부형제를 포함한다. 일 실시형태에서, 약학 조성물은 TREM을 포함할 수 있다 (TREM을 포함하는 약학 조성물). 일 실시형태에서, TREM은 TREM을 포함하는 약학 조성물 내의 유일한 활성 성분일 것이다. 실시형태에서, 약학 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 약학 조성물에는 숙주 세포 단백질, DNA(예를 들어, 숙주 세포 DNA), 내독소 및 박테리아가 없거나 실질적으로 없거나, 약제학적으로 허용 가능한 양 미만으로 갖는다. 일 실시형태에서, 약학 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 약학 조성물은 현행의 우수 제조 관리 기준(cGMP) 가이드라인, 또는 기타 유사한 요건에 따른 GMP 등급의 조성물이다. 일 실시형태에서, 약학 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 약학 조성물은 멸균되며, 예를 들어 조성물 또는 제제는 무균 조건 하에 시험할 때 100마리 미만의 생존 가능한 미생물의 성장을 지원하고, 조성물 또는 제제는 USP <71>의 표준을 충족시키고/시키거나, 조성물 또는 제제는 USP <85>의 표준을 충족시킨다.
- [0431] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대상 분자, 예를 들어 TREM, RNA 또는 tRNA에 대한 "전사 후 가공"이란 용어는 대상 분자의 공유 결합 변형을 지칭한다. 일 실시형태에서, 공유 결합 변형은 전사 후에 일어난다. 일 실시형태에서, 공유 결합 변형은 전사와 동시에 일어난다. 일 실시형태에서, 변형은 생체 내에서, 예를 들어 TREM을 생성하기 위해 사용되는 세포에서 이루어진다. 일 실시형태에서, 변형은 생체 외에서 이루어지며, 예를 들어 TREM을 생성한 세포로부터 단리 또는 수득된 TREM에 대해 이루어진다. 일 실시형태에서, 전사 후 변형은 표 2에 나열된 전사 후 변형으로부터 선택된다.
- [0432] 본원에서 사용되는 바와 같이, "재조합 TREM"이란 용어는 TREM의 생성을 매개하는 변형을 갖는, 인간 개입에 의해 변형된 세포에서 발현되는 TREM을 지칭하며, 예를 들어 세포는 TREM을 암호화하는 외생성 서열, 또는 TREM의 발현, 예를 들어, 전사 발현을 매개하는 변형 또는 전사 후 변형을 포함한다. 재조합 TREM은 참고 tRNA, 예를 들어 천연 tRNA와 동일하거나 상이한 서열, 전사 후 변형의 세트, 또는 3차 구조를 가질 수 있다.
- [0433] 본원에서 사용되는 바와 같이, "합성 TREM"이란 용어는, 예를 들어 무세포 고체상 합성에 의해 TREM을 암호화하는 내생성 핵산을 갖는 세포 이외에서 합성된 TREM을 지칭한다. 합성 TREM은 천연 tRNA와 동일하거나 상이한 서열, 전사 후 변형의 세트, 또는 3차 구조를 가질 수 있다.
- [0434] 본원에서 사용되는 바와 같이, "이종성 세포에서 발현된 TREM"은 비천연 조건 하에 만들어진 TREM, 예를 들어 i) 예를 들어, 유전적으로, 대사적으로(예를 들어, 상이한 유전자 발현 프로파일을 갖거나, 세포 구성성분, 예를 들어 흡수된 영양소의 상이한 수준을 가짐), 또는 후성적으로 자연적으로 발생하는 세포와 상이한 세포에서 제조되거나, ii) 천연 조건과는 상이한 조건, 예를 들어 영양소, pH, 온도, 세포 밀도 또는 스트레스 조건(천연 조건은 세포가 자연에서 tRNA를 제조하는 조건임) 하에 배양된 세포에서 제조되거나; iii) 참고물질과 상이한 수준, 비율 또는 농도로 세포에서 제조되거나 참고물질과 상이한 구획 또는 위치에서 편재화되거나, 예를 들어

천연 조건 하에 발생하는 것과 상이한 수준, 비율 또는 농도로 제조되거나, 천연 조건 하에 발생하는 것과 상이한 구획 또는 위치에서 편재화된 TREM을 지칭한다. 이중성 세포에서 발현된 TREM은 천연 tRNA와 동일하거나 상이한 서열, 전사 후 변형의 세트, 또는 3차 구조를 가질 수 있다.

- [0435] 본원에서 사용되는 바와 같이, "tRNA"란 용어는 천연 상태의 자연적으로 발생하는 전달 리보핵산을 지칭한다.
- [0436] 본원에서 사용되는 바와 같이, "tRNA-기반 효과기 분자" 또는 "TREM"이란 용어는 하기 (a) 내지 (v)로부터의 구조 또는 특성을 포함하고, 재조합 TREM, 합성 TREM, 또는 이중성 세포로부터 발현된 TREM인 RNA 분자를 지칭한다. TREM은 (a) 내지 (v)의 복수(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개)의 구조 및 기능을 가질 수 있다.
- [0437] 일 실시형태에서, TREM은 이것이 제조되는 구조 또는 방법에 의해 평가할 때 비천연적이다.
- [0438] 일 실시형태에서, TREM은 하기 구조 및 특성 중 하나 이상을 포함한다:
- [0439] (a') "공통서열" 부문, 예를 들어 링커 1 영역에 제공된 공통 서열의 선택적 링커 영역;
- [0440] (a) 아미노산과 결합하는 아미노산 부착 도메인, 예를 들어 수용자 줄기 도메인(acceptor stem domain; AStD)으로서, AStD는, 예를 들어 다른 야생형 tRNA에 존재하는 경우에 아미노산, 예를 들어 이의 동족 아미노산 또는 비동족 아미노산의 수용, 및 폴리펩타이드 사슬의 개시 또는 신장에서의 아미노산(AA)의 전달을 매개하기에 충분한 RNA 서열을 포함하는 아미노산 부착 도메인. 전형적으로, AStD는 합성 효소 인식의 일부인 수용자 줄기 하전을 위한 3'-말단 아데노신(CCA)을 포함한다. 일 실시형태에서, AStD는 자연적으로 발생하는 AStD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 AStD와 적어도 75%, 80%, 85%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 동일성을 갖는다. 일 실시형태에서, TREM은 AStD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 AStD의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이때 실시형태에서 이의 단편은 AStD 활성을 갖고, 기타 실시형태에서는 AStD 활성을 갖지 않는다. (당업자라면 표 1의 핵산에 의해 암호화된 서열로부터 본원에 언급된 도메인, 줄기, 루프 또는 다른 서열 특징부 중 임의의 것에 대한 적절한 상응하는 서열을 결정할 수 있다. 예를 들어, 당업자라면 표 1의 핵산에 의해 암호화된 tRNA 서열로부터의 AStD에 상응하는 서열을 결정할 수 있음).
- [0441] 일 실시형태에서, AStD는 "공통 서열" 부문에 제공된 공통 서열의 상응하는 서열에 속하거나, 1개, 2개, 5개 또는 10개 이하의 위치만큼 공통 서열과 상이하고;
- [0442] 일 실시형태에서, AStD는 식 I_{ZZZ}의 잔기 R₁-R₂-R₃-R₄ -R₅-R₆-R₇ 및 잔기 R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁을 포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고;
- [0443] 일 실시형태에서, AStD는 식 II_{ZZZ}의 잔기 R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇ 및 잔기 R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁을 포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고;
- [0444] 일 실시형태에서, AStD는 식 III_{ZZZ}의 잔기 R₁-R₂-R₃-R₄ -R₅-R₆-R₇ 및 잔기 R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁을 포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타냄;
- [0445] (a'-1) "공통 서열" 부문, 예를 들어 링커2 영역에 제공된 공통 서열의 잔기 R₈-R₉를 포함하는 링커;
- [0446] (b) 디하이드로우리딘 헤어핀 도메인(DHD)으로서, DHD는, 예를 들어 다른 야생형 tRNA에 존재하는 경우에 아미노아실-tRNA 합성 효소의 인식을 매개하기에 충분한 RNA 서열을 포함하고, 예를 들어 TREM의 아미노산 하전을 위한 아미노아실-tRNA 합성 효소에 대한 인식 부위로서 작용하는 디하이드로우리딘 헤어핀 도메인. 실시형태에서, DHD는 TREM의 3차 구조의 안정화를 매개한다. 일 실시형태에서, DHD는 자연적으로 발생하는 DHD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 DHD와 적어도 75%, 80%, 85%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 동일성을 갖는다. 일 실시형태에서, TREM은 DHD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 DHD의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이때 실시형태에서 이의 단편은 DHD 활성을 갖고, 기타 실시형태에서는 DHD 활성을 갖지 않는다.
- [0447] 일 실시형태에서, DHD는 "공통 서열" 부문에 제공된 공통 서열의 상응하는 서열에 속하거나, 1개, 2개, 5개 또는 10개 이하의 위치만큼 공통 서열과 상이하고;
- [0448] 일 실시형태에서, DHD는 식 I_{ZZZ}의 잔기 R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈을 포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고;
- [0449] 일 실시형태에서, DHD는 식 II_{ZZZ}의 잔기 R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈을

포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고;

- [0450] 일 실시형태에서, DHD는 IIII_{ZZZ}의 잔기 R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈을 포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타냄;
- [0451] (b'-1) "공통 서열" 부분, 예를 들어 링커 3 영역에 제공된 공통 서열의 잔기 R₂₉를 포함하는 링커;
- [0452] (c) mRNA 내의 각각의 코돈과 결합하는 안티코돈, 예를 들어 안티코돈 헤어핀 도메인(ACHD)으로서, ACHD는, 예를 들어 다른 야생형 tRNA에 존재하는 경우에 (흔들림(wobble)이 있는 또는 흔들림 없이) 코돈과의 쌍 형성을 매개하기에 충분한 서열, 예를 들어 안티코돈 삼중자(triplet)를 포함하고; 일 실시형태에서 ACHD는 자연적으로 발생하는 ACHD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 ACHD와 적어도 75%, 80%, 85%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 동일성을 갖는 안티코돈. 일 실시형태에서, TREM은 ACHD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 ACHD의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이때 실시형태에서 이의 단편은 ACHD 활성을 갖고, 기타 실시형태에서는 ACHD 활성을 갖지 않는다.
- [0453] 일 실시형태에서, ACHD는 "공통 서열" 부문에 제공된 공통 서열의 상응하는 서열에 속하거나, 1개, 2개, 5개 또는 10개 이하의 위치만큼 공통 서열과 상이하고;
- [0454] 일 실시형태에서, ACHD는 식 I_{ZZZ}의 잔기 -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆을 포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고;
- [0455] 일 실시형태에서, ACHD는 식 II_{ZZZ}의 잔기 -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆을 포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고;
- [0456] 일 실시형태에서, ACHD는 식 III_{ZZZ}의 잔기 -R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆을 포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타냄;
- [0457] (d) 가변 루프 도메인(VLD)으로서, VLD는, 예를 들어 다른 야생형 tRNA에 존재하는 경우에 아미노아실-tRNA 합성 효소의 인식을 매개하기에 충분한 RNA 서열을 포함하고, 예를 들어 TREM의 아미노산 하전을 위한 아미노아실-tRNA 합성 효소에 대한 인식 부위로서 작용하는 가변 루프 도메인. 실시형태에서, VLD는 TREM의 3차 구조의 안정화를 매개한다. 일 실시형태에서, VLD는 TREM의 특이성을 조절하고, 예를 들어 증가시키고, 예를 들어 이의 동족 아미노산에 대해, 예를 들어 VLD는 TREM의 동족 어댑터 기능을 조절한다. 일 실시형태에서, VLD는 자연적으로 발생하는 VLD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 VLD와 적어도 75%, 80%, 85%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 동일성을 갖는다. 일 실시형태에서, TREM은 VLD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 VLD의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이때 실시형태에서 이의 단편은 VLD 활성을 갖고, 기타 실시형태에서는 VLD 활성을 갖지 않는다.
- [0458] 일 실시형태에서, VLD는 "공통 서열" 부문에서 제공된 공통 서열의 상응하는 서열에 속한다.
- [0459] 일 실시형태에서, VLD는 "공통 서열" 부문에서 제공된 공통 서열의 잔기 -[R₄₇]_{x1}을 포함하며, 이때 x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271);
- [0460] (e) 티민 헤어핀 도메인(THD)으로서, THD는, 예를 들어 다른 야생형 tRNA에 존재하는 경우에 리보솜의 인식을 매개하기에 충분한 RNA 서열을 포함하고, 예를 들어 번역 동안 TREM-리보솜 복합체를 형성하도록 리보솜에 대한 인식 부위로서 작용하는 티민 헤어핀 도메인. 일 실시형태에서, THD는 자연적으로 발생하는 THD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 THD와 적어도 75%, 80%, 85%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 동일성을 갖는다. 일 실시

형태에서, TREM은 THD, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 THD의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이때 실시형태에서 이의 단편은 THD 활성을 갖고, 기타 실시형태에서는 THD 활성을 갖지 않는다.

- [0461] 일 실시형태에서, THD는 "공통 서열" 부문에 제공된 공통 서열의 상응하는 서열에 속하고, 또는 1개, 2개, 5개 또는 10개 이하의 위치만큼 공통 서열과 상이하고;
- [0462] 일 실시형태에서, THD는 식 I_{ZZZ} 의 잔기 $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ 를 포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고;
- [0463] 일 실시형태에서, THD는 식 II_{ZZZ} 의 잔기 $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ 를 포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고;
- [0464] 일 실시형태에서, THD는 식 III_{ZZZ} 의 잔기 $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ 를 포함하며, 이때 ZZZ는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타냄;
- [0465] (e'1) "공통 서열" 부문, 예를 들어 링커 4 영역에 제공된 공통 서열의 잔기 R_{72} 를 포함하는 링커;
- [0466] (f) 생리적 조건 하에, 이는 줄기 구조 및 하나 또는 복수의 루프 구조, 예를 들어 1개, 2개 또는 3개의 루프를 포함한다. 루프는 본원에 기술되어 있는 도메인, 예를 들어 (a) 내지 (e)로부터 선택되는 도메인을 포함할 수 있다. 루프는 하나 또는 복수의 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 줄기 또는 루프 구조는 자연적으로 발생하는 줄기 또는 루프 구조, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 줄기 또는 루프 구조와 적어도 75%, 80%, 85%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 동일성을 갖는다. 일 실시형태에서, TREM은 줄기 또는 루프 구조, 예를 들어 표 1의 핵산에 의해 암호화된 줄기 또는 루프 구조의 단편 또는 유사체를 포함할 수 있으며, 이때 실시형태에서 이의 단편은 줄기 또는 루프 구조의 활성을 갖고, 기타 실시형태에서 줄기 또는 루프 구조의 활성을 갖지 않고;
- [0467] (g) 3차 구조, 예를 들어 L 형상의 3차 구조;
- [0468] (h) 어댑터 기능, 즉 TREM은 아미노산, 예를 들어 이의 동족 아미노산의 수용, 및 폴리펩타이드 사슬의 개시 또는 신장에서 AA의 전달을 매개하고;
- [0469] (i) 동족 어댑터 기능으로서, TREM은 폴리펩타이드 사슬을 개시 또는 신장시키기 위해 TREM의 안티코돈과 완전히 결합된 아미노산(예를 들어, 동족 아미노산)의 수용 및 혼입을 매개하는 동족 어댑터 기능;
- [0470] (j) 비동족 어댑터 기능으로서, TREM은 폴리펩타이드 사슬의 개시 또는 신장에서 TREM의 안티코돈과 완전히 결합된 아미노산이 아닌 아미노산(예를 들어, 비동족 아미노산)의 수용 및 혼입을 매개하는 비동족 어댑터 기능;
- [0471] (k) 조절 기능, 예를 들어 후성적 기능(예를 들어, 유전자 침묵 기능 또는 신호전달 경로 조절 기능), 세포 운명 조절 기능, mRNA 안정성 조절 기능, 단백질 안정성 조절 기능, 단백질 형질도입 조절 기능 또는 단백질 구획화 기능;
- [0472] (l) 리보솜 결합을 가능케 하는 구조;
- [0473] (m) 전사 후 변형, 예를 들어 이는 표 2로부터의 하나 이상의 변형, 예를 들어 표 2에 나열된 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개의 변형을 포함하고;
- [0474] (n) tRNA의 기능적 특성, 예를 들어 tRNA가 보유하는 특성 (h) 내지 특성 (k) 중 임의의 것을 저해하는 능력;
- [0475] (o) 세포 운명을 조절하는 능력;
- [0476] (p) 리보솜 점유도를 조절하는 능력;
- [0477] (q) 단백질 번역을 조절하는 능력;
- [0478] (r) mRNA 안정성을 조절하는 능력;
- [0479] (s) 단백질 접힘 및 구조를 조절하는 능력;
- [0480] (t) 단백질 형질도입 또는 구획화를 조절하는 능력;
- [0481] (u) 단백질 안정성을 조절하는 능력; 또는
- [0482] (v) 신호전달 경로, 예를 들어 세포 신호전달 경로를 조절하는 능력.

- [0483] 일 실시형태에서, TREM은 전장 tRNA 분자 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0484] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a) 및 (e)를 포함한다.
- [0485] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a) 및 (c)를 포함한다.
- [0486] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a), (c) 및 (h)를 포함한다.
- [0487] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h) 및 (b)를 포함한다.
- [0488] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h) 및 (e)를 포함한다.
- [0489] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (b) 및 (e)를 포함한다.
- [0490] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (b), (e) 및 (g)를 포함한다.
- [0491] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h) 및 (m)을 포함한다.
- [0492] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (m) 및 (g)를 포함한다.
- [0493] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (m) 및 (b)를 포함한다.
- [0494] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (m) 및 (e)를 포함한다.
- [0495] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (m), (g), (b) 및 (e)를 포함한다.
- [0496] 일 실시형태에서, TREM은 하기 특성 (a), (c), (h), (m), (g), (b), (e) 및 (q)를 포함한다.
- [0497] 일 실시형태에서, TREM은,
- [0498] (i) 아미노산과 결합하는 아미노산 부착 도메인(예를 들어, 본원에 (a)에 기술되어 있는 바와 같은 AstD); 및
- [0499] (ii) mRNA 내의 각각의 코돈과 결합하는 안티코돈(예를 들어, 본원에 (c)에 기술되어 있는 바와 같은 ACHD)을 포함한다.
- [0500] 일 실시형태에서, TREM은 (ii)에 대한 (i)의 공유 결합을 제공하는 가요성 RNA 링커를 포함한다.
- [0501] 일 실시형태에서, TREM은 단백질 번역을 매개한다.
- [0502] 일 실시형태에서, TREM은 제1과 제2 구조 또는 도메인 사이에 공유 결합을 제공하는 링커, 예를 들어 RNA 링커, 예를 들어 가요성 RNA 링커를 포함한다. 일 실시형태에서, RNA 링커는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개의 리보뉴클레오타이드를 포함한다. TREM은 하나 또는 복수의 링커를 포함할 수 있으며, 예를 들어 실시형태에서 (a), (b), (c), (d) 및 (e)를 포함하는 TREM은 제1과 제2 도메인 사이에 제1 링커를 갖고, 제3 도메인과 다른 도메인 사이에 제2 링커를 갖는다.
- [0503] 일 실시형태에서, TREM은 표 1에 나열된 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하거나, 이와 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 10개, 15개, 20개, 25개 또는 30개 이하의 리보뉴클레오타이드만큼 차이가 나는 RNA 서열, 또는 이의 단편 또는 기능성 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM은 표 1에 나열된 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열 또는 이의 단편 또는 기능성 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM은 표 1에 나열된 DNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열, 또는 이의 단편 또는 기능성 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM은 표 1에 나열된 DNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 포함하거나, 이에 대해 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 10개 또는 15개 이하의 리보뉴클레오타이드만큼 차이가 나는 TREM 도메인, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM은 표 1에 나열된 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열, 또는 이의 단편 또는 기능성 단편을 포함하는 TREM 도메인, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM은 표 1에 나열된 DNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열, 또는 이의 단편 또는 기능성 단편을 포함하는 TREM 도메인, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 도메인을 포함한다.
- [0504] 일 실시형태에서, TREM은 길이가 76 내지 90개의 뉴클레오타이드이다. 실시형태에서, TREM 또는 이의 단편 또는 기능성 단편은 10개 내지 90개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 80개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 70개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 60개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 50개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 40개의 뉴클레오타이드

이드, 10개 내지 30개의 뉴클레오타이드, 10개 내지 20개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 90개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 80개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 70개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 60개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 50개의 뉴클레오타이드, 20개 내지 40개의 뉴클레오타이드, 30개 내지 90개의 뉴클레오타이드, 30개 내지 80개의 뉴클레오타이드, 30개 내지 70개의 뉴클레오타이드, 30개 내지 60개의 뉴클레오타이드 또는 30개 내지 50개의 뉴클레오타이드다.

- [0505] 일 실시형태에서, TREM은 아미노아실 tRNA 합성 효소에 의해 아미노산으로 아미노아실화, 예를 들어 하전된다.
- [0506] 일 실시형태에서, TREM은 아미노산으로 하전되지 않으며, 예를 들어 하전되지 않은 TREM(uTREM)이다.
- [0507] 일 실시형태에서, TREM은 전장 미만의 tRNA를 포함한다. 실시형태에서, TREM은 tRNA의 자연적으로 발생하는 단편 또는 비자연적으로 발생하는 단편에 상응할 수 있다. 예시적인 단편은 TREM 절반부(예를 들어, ACHD, 예를 들어 안티코돈 서열 내의 개열로부터의 절반부, 예를 들어 5' 절반부 또는 3' 절반부); 5' 단편(예를 들어, 5' 말단, 예를 들어 DHD 또는 ACHD 내의 개열로부터의 5' 말단을 포함하는 단편); 3' 단편(예를 들어, 3' 말단, 예를 들어 THD 내의 개열로부터의 3' 말단을 포함하는 단편); 또는 내부 단편(예를 들어, ACHD, DHD 또는 THD 중 하나 이상에서의 개열로부터의 내부 단편)을 포함한다.
- [0508] 본원에서 사용되는 바와 같이, "TREM 조성물"이란 용어는 복수의 TREM을 포함하는 조성물을 지칭한다. TREM 조성물은 TREM의 하나 이상의 종을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물은 TREM의 단일 종만을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 조성물은 제1 TREM 종 및 제2 TREM 종을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 조성물은 X TREM 종을 포함하며, 이때 X = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 일 실시형태에서, TREM은 표 1의 핵산에 의해 암호화된 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성을 갖거나, 이와 100% 동일성을 갖는다. TREM 조성물은 TREM의 하나 이상의 종을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, TREM 조성물은 세포 배양액으로부터 정제된다. 일 실시형태에서, TREM이 정제된 세포 배양액은 적어도 1×10^7 개의 숙주 세포, 1×10^8 개의 숙주 세포, 1×10^9 개의 숙주 세포, 1×10^{10} 개의 숙주 세포, 1×10^{11} 개의 숙주 세포, 1×10^{12} 개의 숙주 세포, 1×10^{13} 개의 숙주 세포 또는 1×10^{14} 개의 숙주 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 조성물은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 건조 중량의 TREM이다(액체 조성물의 경우, 건조 중량은 실질적으로 모든 액체의 제거 후의 중량, 예를 들어 동결건조 후의 중량을 지칭함). 일 실시형태에서, 조성물은 액체이다. 일 실시형태에서, 조성물은 건조 물질, 예를 들어 동결건조 물질이다. 일 실시형태에서, 조성물은 냉동 조성물이다. 일 실시형태에서, 조성물은 멸균된 것이다. 일 실시형태에서, 조성물은 적어도 0.5 g, 1.0 g, 5.0 g, 10 g, 15 g, 25 g, 50 g, 100 g, 200 g, 400 g 또는 500 g(예를 들어, 건조 중량으로 결정한 바와 같음)의 TREM을 포함한다.
- [0509] 본원에서 사용되는 바와 같이, "종양 억제제"란 용어는 세포 운명의 결정, 세포 생존 및 게놈 유지를 비롯한 하나 이상의 세포 과정을 조절하는 유전자를 지칭한다. 일 실시형태에서, 종양 억제제는 이것이 탈조절된 세포, 예를 들어 유전적으로 탈조절되거나(예를 들어, 돌연변이 또는 결실되거나) 후성적으로 탈조절된 세포에 선택적 성장 이점을 제공한다. 예시적인 종양 억제제는 p53 또는 Rb를 포함한다.
- [0510] 본원에서 사용되는 바와 같이, "~와의 쌍" 또는 "쌍 형성"이란 용어는 안티코돈에 대한 코돈의 상응성(correspondence)을 지칭하며, 제3 위치가 상보적일 필요가 없는 "흔들림" 쌍 형성뿐만 아니라 완전 상보적 코돈:안티코돈 쌍을 포함한다. 완전 상보적 쌍 형성은 왓슨-크릭 염기 쌍 형성(Watson-Crick base pairing)에 따른 코돈과 상응하는 안티코돈과의 3개 위치 모두에서의 쌍 형성을 지칭한다. 흔들림 쌍 형성은 왓슨-크릭 염기 쌍 형성에 따른 코돈과 상응하는 안티코돈과의 제1 및 제2 위치에서의 상보적인 쌍 형성, 및 코돈과 상응하는 안티코돈과의 제3 위치에서의 가요성 쌍 형성을 지칭한다.
- [0511] 생성물과 관련하여 사용 또는 적용되는 경우에 용어 변형, 대체, 유래 및 유사한 용어는 최종 생성물 또는 최종 생성물의 구조만을 지칭하며, 본 개시내용에서 제한하는 것으로 명백히 표현되지 않은 한, 생성물을 제조 또는 제작하는 임의의 방법에 의해 제한되지 않는다.
- [0512] 주제, 제목, 하위 제목, 번호 붙이기 또는 기타 알파/수적 계층은 단지 판독 용이성을 위해 포함되며, 이에 반대되는 명백한 표현의 부재는 성능 순서, 중요도 순서, 규모 또는 기타 값을 나타내지 않는다.
- [0513] **맥락적으로 희귀한 코돈("맥락적 희귀 코돈")**
- [0514] RNA, 또는 맥락적 희귀 코돈을 갖는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터가 상기 맥락적 희귀 코돈에 상응하는 TREM을 포함하는 TREM 조성물의 투여에 의해 조절될 수 있다는 관찰이 본원에 개시되어 있다. 따라서,

그 중에서도, 본 개시내용은 맥락적으로 회귀한 코돈("맥락적 회귀 코돈")을 식별하는 방법, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM의 조성물 및 상기 TREM 조성물의 용도를 제공한다.

[0515] 맥락적 회귀 코돈은 핵산 서열, 예를 들어 DNA 또는 RNA, 또는 핵산 서열, 예를 들어 DNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질에 대한 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터에 대해 제한적인 코돈이다. 맥락적 회귀성 또는 맥락적 회귀성은 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 첨가가 표적 핵산 서열, 예를 들어 표적, 예를 들어 유전자에 대한 생산 파라미터를 조절, 전형적으로 증가시키는지를 결정함으로써 식별 또는 평가될 수 있다. 일 실시형태에서, 코돈의 특성으로서의 맥락적 회귀성은 하기 인자 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 모두의 함수이다:

- [0516] (1) 코돈의 서열;
- [0517] (2) 표적 세포 또는 조직 내의 이러한 맥락적 회귀 코돈을 위한 상응하는 tRNA(예를 들어, 하전된 tRNA), 예를 들어 하나 이상의 이소-수용체 tRNA 분자의 이용 가능성;
- [0518] (3) 표적 세포 또는 조직의 발현 프로파일(또는 프로테옴 특성)(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈을 포함하는 기타 단백질의 발현 풍부도);
- [0519] (4) 하전되어 있는 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 비율; 및
- [0520] (5) 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA의 이소-해독체 동형.

[0521] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성은 표적 조직 또는 세포 내의 정규화된 프로테옴 코돈 계수 및 tRNA 풍부도의 함수이다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성은 표적 조직 또는 세포 내의 tRNA 풍부도 수준에 맥락적으로 의존하는 코돈 빈도의 척도이다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이, 생산 파라미터, 예를 들어 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터에 의해 식별 또는 평가될 수 있다.

[0522] 맥락적 회귀성을 평가하고 맥락적 회귀 코돈을 식별하는 예시적인 방법이 실시예 3에 제공되거나, 예를 들어 도 2에 제공된다.

[0523] *맥락적 회귀성을 평가하기 위한 예시적인 참고 값*

[0524] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성 또는 맥락적 회귀성은 코돈이 프로테옴 코돈 계수-tRNA 빈도(PCC-tF; 본원에 기술되어 있는 바와 같음)에 대한 참고 값을 만족하는지에 의해 식별 또는 평가될 수 있다.

[0525] 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이, 정규화된 프로테옴 코돈 계수 및 tRNA 프로파일의 함수이다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성은 나노포어 또는 기타 tRNA 서열분석 실험에 의해 결정된 tRNA 프로파일로 정규화된 프로테옴 코돈 계수를 나눔으로써 결정된다. 이는 tRNA 프로파일에 맥락적으로 의존하는 코돈 사용빈도, 예를 들어 tRNA 풍부도 수준의 척도를 제공한다.

[0526] 일 실시형태에서, 코돈은 맥락적 회귀성이, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이, 참고 값, 예를 들어 소정 또는 지정의 참고 값, 예를 들어 역치, 예를 들어 내부 역치를 충족하면 맥락적으로 회귀한(맥락적 회귀성을 갖는) 것으로 결정된다. 일 실시형태에서, 참고 값은, 예를 들어 이러한 코돈 빈도에 대한 정상적으로 피팅(fitting)된 분포의 1.5X 시그마 하부의 값이다.

[0527] 일 실시형태에서, 코돈은 특정 tRNA에 대한 tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수의 값이 참고 값, 예를 들어 소정 또는 지정의 참고 값, 예를 들어 역치, 예를 들어 내부 역치를 충족하면 맥락적 회귀성을 갖는다.

[0528] 일 실시형태에서, 코돈은 특정 tRNA에 대한 tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수의 값이, 예를 들어 측정된 모든 코돈에 대하여, tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수에 대한 값의 최상위 5%, 10%, 20%, 30% 또는 40% 내에 있으면 맥락적 회귀성을 가지며, 이때 64개의 코돈 모두가 측정된다. 일 실시형태에서, 코돈은 특정 tRNA에 대한 tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수의 값이, 측정된 모든 코돈에 대하여, tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수에 대한 값의 최상위 5% 내에 있으면 맥락적 회귀성을 갖는다. 일 실시형태에서, 코돈은 특정 tRNA에 대한 tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수의 값이, 측정된 모든 코돈에 대하여, tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수에 대한 값의 최상위 10% 내에 있으면 맥락적 회귀성을 갖는다. 일 실시형태에서, 코돈은 특정 tRNA에 대한 tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수의 값이, 측정된 모든 코돈에 대하여, tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수에 대한 값의 최상위 20% 내에 있으면 맥락적 회귀성을

갖는다. 일 실시형태에서, 코돈은 특정 tRNA에 대한 tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수의 값이, 측정된 모든 코돈에 대하여, tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수에 대한 값의 최상위 30% 내에 있으면 맥락적 회귀성을 갖는다. 일 실시형태에서, 코돈은 특정 tRNA에 대한 tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수의 값이, 측정된 모든 코돈에 대하여, tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수에 대한 값의 최상위 40% 내에 있으면 맥락적 회귀성을 갖는다.

[0529] 일 실시형태에서, 코돈은, 예를 들어 특정 tRNA에 대한 tRNA 프로파일 값으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수의 값에 있어서, 정규화된 프로테옴 코돈 계수의 값이 측정된 모든 코돈에 대한 값 및 tRNA 프로파일에 대한 값보다 낮고, 측정된 모든 코돈에 대한 값보다 높으면 맥락적 회귀성을 가지며, 이때 64개의 코돈 모두가 측정된다.

[0530] 일 실시형태에서, 코돈은 정규화된 프로테옴 코돈 계수(y-축) 대 tRNA 프로파일(x-축)의 플롯의 좌측 상부 사분면에 있으면 맥락적 회귀 코돈이며, 이때 각각의 사분면 내의 코돈의 개수는 동일하고, 예를 들어 64개의 코돈 모두가 측정된다.

[0531] 일 실시형태에서, 코돈은 정규화된 프로테옴 코돈 계수(y-축) 대 tRNA 프로파일(x-축)의 플롯의 우측 하부 사분면이 아닌 사분면에 있으면 맥락적 회귀 코돈이며, 이때 각각의 사분면 내의 코돈의 개수는 동일하고, 예를 들어 64개의 코돈 모두가 측정된다.

[0532] *프로테옴 코돈 계수-tRNA 빈도(PCC-tF)*

[0533] 다른 양태에서, (선택된 코돈에 대한) 프로테옴 코돈 계수는 선택된 코돈에 대한 맥락적 회귀성의 척도를 제공하기 위해 (선택된 코돈을 갖는 tRNA에 대한) tRNA 빈도에 따라 사용될 수 있다. 이러한 파라미터는 본원에서 프로테옴 코돈 계수-tRNA 빈도 또는 PCC-tF로서 지칭된다. 프로테옴 코돈 계수는 선택된 코돈을 갖는 tRNA에 대한 "요구량"의 척도로서 작용할 수 있다. tRNA 빈도는 선택된 코돈을 갖는 tRNA에 대한 "공급량"의 척도로서 작용할 수 있다.

[0534] 본원에서 사용되는 바와 같이, 프로테옴 코돈 계수는 코돈이 이러한 참고물질 세트의 단백질에서 사용되는 횟수에 단백질의 풍부도의 값을 곱한 것의 합(표적 세포(또는 조직) 내의 참고 단백질의 세트의 모든 단백질에 대한)을 지칭한다. 프로테옴 코돈 계수는 $\sum(\text{단백질 풍부도} \times \text{단백질 코돈 계수})_{R1-Rn}$ 으로서 표시될 수 있으며, 이때 R은 단백질의 세트이다. 전형적으로, 참고물질 세트는 표적 세포(또는 조직)에서 발현된 모든 단백질이거나, 표적 세포에서 발현된 단백질의 일부, 예를 들어, 표적 세포(또는 조직)에서 발현되는 모든 단백질, 또는 프로테옴성 정량화를 결정하기 위한 방법, 예를 들어 질량 분석법에 의해 검출 가능한 모든 단백질의 개수 또는 분자량을 기준으로 단백질의 풍부도가 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 초과 또는 그 이상인 모든 단백질이다.

[0535] 선택된 표적 세포(또는 조직)에 대한 tRNA 빈도는, 일례로 서열분석 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0536] 코돈에 대한 맥락적 회귀성(또는 기타 요소가 맥락적 회귀성의 전체 결정에 기여하는 맥락적 회귀성 요소)은 표적 세포(또는 조직) 내의 코돈의 프로테옴 코돈 계수 및 이의 동족 tRNA 빈도의 함수, 예를 들어 하나에 대한 다른 (PCC-tF)의 비율의 함수에 의해 정의 또는 평가될 수 있다. 일 실시형태에서, 함수는 프로테옴 코돈 계수에 대한 tRNA 빈도의 비율이다. tRNA 빈도 증가를 x 축에 플로팅하고, 프로테옴 코돈 계수 증가를 Y 축에 플로팅하면(예를 들어, 도 2 참조), 일 실시형태에서는 좌측 상부 사분면을 향하는 경향은 비교적 큰 맥락적 회귀성과 연관이 있고, 우측 하부 사분면을 향하는 경향은 비교적 낮은 맥락적 회귀성과 연관이 있다.

[0537] 코돈에 대한 맥락적 회귀성(또는 맥락적 회귀성 요소)은 표적 세포(또는 조직)에서 프로테옴 코돈 계수에 대한 참고 값을 만족시키고 tRNA 빈도에 대한 참고 값을 만족시키는 코돈 또는 PCC-tF에 대한 참고 값을 만족시키기 위한 코돈에 의해 정의 또는 평가될 수 있다.

[0538] 참고 단백질의 세트에 있어서 프로테옴 코돈 계수에 대한 값의 범위는 하위 범위, 예를 들어 사분위수(quartile), 오분위수(quintile), 십분위수(decile) 또는 백분위수(percentile)로 세분될 수 있다. 마찬가지로, (선택된 코돈에 대한) tRNA 빈도에 대한 값의 범위는 하위 범위, 예를 들어 사분위수, 오분위수, 십분위수 또는 백분위수로 세분될 수 있다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀성(또는 맥락적 회귀성 요소)은 프로테옴 코돈 계수에 대한 선택된 기준을 충족시키고 tRNA 빈도에 대한 선택된 기준을 충족시키는 코돈으로서 정의 또는 평가될 수 있다.

[0539] 일 실시형태에서, 코돈이 프로테옴 코돈 계수에 대한 선택된 하위 범위 또는 하위 범위의 세트 내에 있고 참고

값 미만의 코돈 빈도를 갖거나, 빈도에 대한 선택된 하위 범위 또는 하위 범위의 세트 내에 있거나, 이 같은 선택된 하위 범위 또는 하위 범위의 세트를 만족시키는 것에 상응하는 PCC-tF에 대한 값을 가지면 코돈은 맥락적 회귀성을 갖는다(또는 맥락적 회귀성 요소를 만족시킴).

- [0540] 일 실시형태에서, 코돈이 프로테옴 코돈 계수에 대하여 제5 십분위수 이내 또는 그 초과이고 tRNA 빈도에 대하여 제5 십분위수 이내 또는 그 미만이면, 또는 이 같은 선택된 하위 범위 또는 하위 범위의 세트를 만족시키는 것에 상응하는 PCC-tF에 대한 값을 가지면, 코돈은 맥락적 회귀성을 갖는다(또는 맥락적 회귀성 요소를 만족시킴).
- [0541] 일 실시형태에서, 코돈이 프로테옴 코돈 계수에 대하여 제4 십분위수 이내 또는 그 초과이고 tRNA 빈도에 대하여 제4 십분위수 이내 또는 그 미만이면, 또는 이 같은 선택된 하위 범위 또는 하위 범위의 세트를 만족시키는 것에 상응하는 PCC-tF에 대한 값을 가지면, 코돈은 맥락적 회귀성을 갖는다(또는 맥락적 회귀성 요소를 만족시킴).
- [0542] 일 실시형태에서, 코돈이 프로테옴 코돈 계수에 대하여 제3 십분위수 이내 또는 그 초과이고 tRNA 빈도에 대하여 제3 십분위수 이내 또는 그 미만이면, 또는 이 같은 선택된 하위 범위 또는 하위 범위의 세트를 만족시키는 것에 상응하는 PCC-tF에 대한 값을 가지면, 코돈은 맥락적 회귀성을 갖는다(또는 맥락적 회귀성 요소를 만족시킴).
- [0543] 일 실시형태에서, 코돈이 프로테옴 코돈 계수에 대하여 제2 십분위수 이내 또는 그 초과이고 tRNA 빈도에 대하여 제2 십분위수 이내 또는 그 미만이면, 또는 이 같은 선택된 하위 범위 또는 하위 범위의 세트를 만족시키는 것에 상응하는 PCC-tF에 대한 값을 가지면, 코돈은 맥락적 회귀성을 갖는다(또는 맥락적 회귀성 요소를 만족시킴).
- [0544] 일 실시형태에서, 코돈이 프로테옴 코돈 계수에 대하여 제1 십분위수 이내 또는 그 초과이고 tRNA 빈도에 대하여 제1 십분위수 이내 또는 그 미만이며, 또는 이 같은 선택된 하위 범위 또는 하위 범위의 세트를 만족시키는 것에 상응하는 PCC-tF에 대한 값을 가지면, 코돈은 맥락적 회귀성을 갖는다(또는 맥락적 회귀성 요소를 만족시킴).
- [0545] **TREM 조성물을 이용하여 RNA, 또는 맥락적 회귀 코돈을 갖는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절하는 방법**
- [0546] RNA, 또는 맥락적 회귀 코돈을 갖는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터는 상기 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM을 포함하는 TREM 조성물의 투여에 의해 조절될 수 있다.
- [0547] 일 양태에서, 본원에서는 표적 세포 또는 조직에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절하는 방법이 제공되며, 이때 이 방법은,
- [0548] 표적 세포 또는 조직에 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)(예를 들어, TREM을 포함하는 TREM 조성물)를 제공, 예를 들어 투여하거나, 표적 세포 또는 조직을 유효량의 tRNA 효과기 분자(TREM)와 접촉시키며, 이때 TREM은 RNA의 맥락적으로 회귀한 코돈("맥락적 회귀 코돈")에 상응하는 단계를 포함하여, 표적 세포 또는 조직에서 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절한다.
- [0549] TREM 조성물은 개체에 투여될 수 있거나, 표적 세포 또는 조직은 생체 외에서 TREM 조성물과 접촉할 수 있다. 일 실시형태에서, 생체 외에서 TREM 조성물과 접촉된 표적 세포 또는 조직은 개체, 예를 들어 동종 개체 또는 자가 개체에 도입될 수 있다.
- [0550] TREM 조성물(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM을 포함함)을 투여함으로써 RNA, 또는 맥락적 회귀 코돈을 갖는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절하는 단계는, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이, 발현 파라미터 또는 신호전달 파라미터를 조절하는 단계를 포함한다.
- [0551] 예를 들어, 표적 세포 또는 조직에 대한 TREM 조성물의 투여는 맥락적 회귀 코돈 RNA에 대한 하기 발현 파라미터 중 임의의 하나 이상에서의 증가 또는 감소를 초래할 수 있다:
- [0552] (a) 단백질 번역;
- [0553] (b) (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질 또는 mRNA의) 발현 수준;
- [0554] (c) 폴리펩타이드 또는 단백질의 번역 후 변형;

- [0555] (d) (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질 또는 mRNA의) 접합;
- [0556] (e) (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질 또는 mRNA의) 구조;
- [0557] (f) (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질의) 형질도입;
- [0558] (g) (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질 또는 mRNA의) 구획화;
- [0559] (h) 거대 분자 구조 내로의 (예를 들어, 폴리펩타이드 또는 단백질 또는 mRNA의) 혼입, 예를 들어 멤브레인, 프로테아솜 또는 리보솜 내로의 혼입;
- [0560] (i) 다량체성 폴리펩타이드, 예를 들어 동중 또는 이종 이량체 내로의 혼입; 및/또는
- [0561] (j) 안정성.
- [0562] 다른 예로서, 표적 세포 또는 조직에 대한 TREM 조성물의 투여는 맥락적 회귀 코돈 RNA에 대한 하기 신호전달 파라미터 중 임의의 하나 이상에서의 증가 또는 감소를 초래할 수 있다:
- [0563] (1) 맥락적 회귀 코돈 RNA에 의해 암호화된 단백질의 하류 또는 상류에 있는 신호전달 경로, 예를 들어 세포 신호전달 경로의 조절;
- [0564] (2) 세포 운명의 조절;
- [0565] (3) 리보솜 점유도의 조절;
- [0566] (4) 단백질 번역의 조절;
- [0567] (5) mRNA 안정성의 조절;
- [0568] (6) 단백질 접합 및 구조의 조절;
- [0569] (7) 단백질 형질도입 또는 구획화의 조절; 및/또는
- [0570] (8) 단백질 안정성의 조절.
- [0571] 생산 파라미터(예를 들어, 발현 파라미터 및/또는 신호전달 파라미터)는, 예를 들어 참고 핵산 서열, 예를 들어 부모, 야생형 또는 통상적으로 최적화된 핵산 서열과 비교하여 적어도 5%(예를 들어, 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% 또는 그 이상)만큼 조절될 수 있다.
- [0572] **숙주 세포**
- [0573] 숙주 세포는 TREM의 발현 및/또는 정제를 위해 사용될 수 있는 세포(예를 들어, 배양 세포)이다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 포유동물 세포 또는 비포유동물 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 포유동물 세포, 예를 들어 인간 세포 또는 설치류 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 HeLa 세포, HEK293T 세포(예를 들어, Freestyle 293-F 세포), HT-1080 세포, PER.C6 세포, HKB-11 세포, CAP 세포, HuH-7 세포, BHK 21 세포, MRC-S 세포, MDCK 세포, VERO 세포, WI-38 세포 또는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 암세포, 예를 들어 고형 종양 세포(예를 들어, 유방암 세포(예를 들어, MCF7 세포), 췌장 세포주(예를 들어, MIA PaCa-2 세포), 폐암 세포 또는 전립선암 세포 또는 혈액암 세포)를 포함한다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 일차 세포, 예를 들어 불멸화되지 않은 세포 또는 무한 증식 능력을 갖는 세포이다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 개체, 예를 들어 환자에서 유래하는 세포이다.
- [0574] 일 실시형태에서, 숙주 세포는 비포유동물 세포, 예를 들어 박테리아 세포, 효모 세포 또는 곤충 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 박테리아 세포, 예를 들어 대장균 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 효모 세포, 예를 들어 사카로마이세스 세레비지에(*S. cerevisiae*) 세포를 포함한다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 곤충 세포, 예를 들어 Sf-9 세포 또는 Hi5 세포를 포함한다.
- [0575] 일 실시형태에서, 숙주 세포는 하나 이상의 조직 특이적 tRNA를 발현하는 세포를 포함한다. 예를 들어, 숙주 세포는 tRNA, 예를 들어 조직 특이적 tRNA의 발현과 연관이 있는 조직에서 유래하는 세포를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 조직 특이적 tRNA를 발현하는 숙주 세포는 TREM 또는 이의 단편을 발현하도록 변형된다.
- [0576] 일 실시형태에서, 숙주 세포는 TREM의 발현을 가능케 하는 조건 하에 유지될 수 있는 세포이다.
- [0577] 일 실시형태에서, 숙주 세포는 TREM을 전사 후에 변형시킬 수 있고, 예를 들어 표 2로부터 선택되는 전사 후 변

형을 추가할 수 있다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 표 2에 나열된 효소를 (예를 들어, 자연적으로 또는 이종성으로) 발현한다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는, 예를 들어 효소, 예를 들어 뉴클레아제 활성(예를 들어, 엔도뉴클레아제 활성 또는 리보뉴클레아제 활성)을 갖는 효소, 또는 Dicer, 엔지오제닌, RNaseA, RNaseP, RNaseZ, Rny1 또는 PrrC 중 하나 이상을 (예를 들어, 자연적으로 또는 이종성으로) 발현한다.

- [0578] 숙주 세포를 배양하는 방법
- [0579] 숙주 세포는 숙주 세포의 성장, 예를 들어 증식 또는 과증식을 촉진하는 배지에서 배양될 수 있다. 숙주 세포는 적합한 배지, 예를 들어 하기 배지, 즉 DMEM, MEM, MEM 알파, RPMI, F-10 배지, F-12 배지, DMEM/F-12 배지, IMDM, 배지 199, Leibovitz L-15, McCoy's 5A, MDCB 배지 또는 CMRL 배지 중 임의의 것에서 배양될 수 있다. 일 실시형태에서, 배지에는 글루타민이 보충된다. 일 실시형태에서, 배지에는 글루타민이 보충되지 않는다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 과량의 영양분을 갖는 배지, 예를 들어 영양분이 제한되지 않은 배지에서 배양된다.
- [0580] 숙주 세포는 성장 인자, 사이토카인 또는 호르몬 중 하나 또는 이들의 조합, 예를 들어 혈청(예를 들어, 소태아 혈청(FBS)), HEPES, 섬유 아세포 성장 인자(FGF), 상피세포 성장 인자(EGF), 인슐린-유사 성장 인자(IGF), 형질 전환 성장 인자 베타(TGFβ), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 간세포 성장 인자(HGF) 또는 종양 괴사 인자(TNF) 중 하나 또는 이들의 조합을 포함하거나 이들이 보충된 배지에서 배양될 수 있다.
- [0581] 숙주 세포, 예를 들어 비포유동물 숙주 세포는 하기 배지, 즉 루리아 브로스(Luria Broth), YPD 배지 또는 그레이스 배지(Grace's medium) 중 임의의 것에서 배양될 수 있다.
- [0582] 숙주 세포는 또한 스트레스, 예를 들어 세포 스트레스, 삼투 스트레스, 번역 스트레스 또는 종양 스트레스를 유도하는 조건 하에 배양될 수 있다. 일 실시형태에서, 스트레스를 유도하는 조건 (예를 들어, 본원에 기술되어 있는 바와 같음) 하에 배양된 TREM을 발현하는 숙주 세포는, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 TREM의 단편을 초래한다.
- [0583] 숙주 세포는 영양분 제한 조건 하에 배양될 수 있고, 예를 들어 숙주 세포는 제한된 양의 하나 이상의 영양소를 갖는 배지에서 배양된다. 제한 가능한 영양분의 예로는 아미노산, 지질, 탄수화물, 호르몬, 성장 인자 또는 비타민이 있다. 일 실시형태에서, 제한된 양의 하나 이상의 영양분을 갖는 배지(예를 들어, 배지에는 영양분이 결핍됨)에서 배양된 TREM을 발현하는 숙주 세포는, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 TREM의 단편을 초래한다. 일 실시형태에서, 제한된 양의 하나 이상의 영양분을 갖는 배지(예를 들어, 배지에는 영양소가 결핍됨)에서 배양된 TREM을 발현하는 숙주 세포는 하전되지 않은 TREM(예를 들어, uTREM)을 초래한다.
- [0584] 숙주 세포는 불멸화 세포, 예를 들어 불멸화에 관련된 하나 이상의 효소를 발현하는 세포, 예를 들어 TERT를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 숙주 세포는 무한정 증식될 수 있다.
- [0585] 숙주 세포는 현탁액에서 배양되거나 단일층으로서 배양될 수 있다. 숙주 세포 배양액은 세포 배양 용기 또는 생물 반응기에서 수행될 수 있다. 세포 배양 용기는 세포 배양 접시, 플레이트 또는 플라스크를 포함한다. 예시적인 세포 배양 용기로는 35 mm, 60 mm, 100 mm 또는 150 mm 접시, 다중-웰 플레이트(예를 들어, 6-웰, 12-웰, 24-웰, 48-웰 또는 96-웰 플레이트), 또는 T-25, T-75 또는 T-160 플라스크를 들 수 있다.
- [0586] 일 실시형태에서, 숙주 세포는 생물 반응기에서 배양될 수 있다. 생물 반응기는, 예를 들어 연속류 배치 생물 반응기, 관류 생물 반응기, 배치 공정 생물 반응기 또는 유가식 생물 반응기일 수 있다. 생물 반응기는 TREM을 발현하기에 충분한 조건 하에 유지될 수 있다. 배양 조건은 TREM의 수율, 순도 또는 구조를 최적화하도록 조절될 수 있다. 일 실시형태에서, 생물 반응기는 적어도 1×10^7 개, 1×10^8 개, 1×10^9 개, 1×10^{10} 개, 1×10^{11} 개, 1×10^{12} 개, 1×10^{13} 개 또는 1×10^{14} 개의 숙주 세포를 포함한다.
- [0587] 일 실시형태에서, 생물 반응기는 1×10^5 개의 숙주 세포/ml 내지 1×10^9 개의 숙주 세포/ml, 5×10^5 개의 숙주 세포/ml 내지 1×10^9 개의 숙주 세포/ml, 1×10^6 개의 숙주 세포/ml 내지 1×10^9 개의 숙주 세포/ml; 5×10^6 개의 숙주 세포/ml 내지 1×10^9 개의 숙주 세포/ml, 1×10^7 개의 숙주 세포/ml 내지 1×10^9 개의 숙주 세포/ml, 5×10^7 개의 숙주 세포/ml 내지 1×10^9 개의 숙주 세포/ml, 1×10^8 개의 숙주 세포/ml 내지 1×10^9 개의 숙주 세포/ml, 5×10^8 개의 숙주 세포/ml 내지 1×10^9 개의 숙주 세포/ml, 1×10^5 개의 숙주 세포/ml 내지 5×10^8 개의 숙주 세포/ml, 1×10^5 개의 숙주 세포/ml 내지 1×10^8 개의 숙주 세포/ml, 1×10^5 개의 숙주 세포/ml 내지 5×10^7

개의 숙주 세포/ml, 1×10^5 개의 숙주 세포/ml 내지 1×10^7 개의 숙주 세포/ml, 1×10^5 개의 숙주 세포/ml 내지 5×10^6 개의 숙주 세포/ml, 1×10^5 개의 숙주 세포/ml 내지 1×10^6 개의 숙주 세포/ml 또는 1×10^5 개의 숙주 세포/ml 내지 5×10^5 개의 숙주 세포/ml를 포함한다.

[0588] 일 실시형태에서, 생물 반응기는 숙주 세포의 성장을 촉진하는 조건, 예를 들어, 숙주 세포의 성장을 허용하는 온도(예를 들어, 37°C) 및 기체 농도(예를 들어, 5% CO₂) 하에 유지된다.

[0589] 예를 들어, 일부 양태에서, 생물 반응기 유닛은 하기 단계, 즉 영양분 및/또는 탄소 공급원의 공급, 적합한 기체(예를 들어, 산소)의 주입, 발효 또는 세포 배양 배지의 유입구 및 유출구 흐름, 기체상과 액체상의 분리, 온도 유지, 산소 및 CO₂ 수준의 유지, pH 수준의 유지, 진탕(예를 들어, 교반) 및/또는 세정/멸균 중 하나 이상 또는 모두를 수행할 수 있다. 예시적인 생물 반응기 유닛은 유닛 내에 다중 반응기를 포함할 수 있고, 예를 들어 유닛은 각각의 유닛 내에 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 10개, 15개, 20개, 25개, 30개, 35개, 40개, 45개, 50개, 60개, 70개, 80개, 90개 또는 100개 또는 그 이상의 생물 반응기를 가질 수 있고/있거나 시설은 시설 내에 단일 또는 다중 반응기를 갖는 다중 유닛을 포함할 수 있다. 임의의 적합한 생물 반응기 직경이 사용될 수 있다.

[0590] 일 실시형태에서, 생물 반응기는 약 100 ml 내지 약 100 l의 부피를 가질 수 있다. 비제한적인 예는 100 ml, 250 ml, 500 ml, 750 ml, 1 리터, 2 리터, 3 리터, 4 리터, 5 리터, 6 리터, 7 리터, 8 리터, 9 리터, 10 리터, 15 리터, 20 리터, 25 리터, 30 리터, 40 리터, 50 리터, 60 리터, 70 리터, 80 리터, 90 리터, 100 리터의 부피를 포함한다. 추가로, 적합한 반응기는 다중 사용, 단일 사용, 일회용이거나, 일회용이 아닐 수 있으며, 금속 합금, 예를 들어 스테인리스강(예를 들어, 316L 또는 임의의 기타 적합한 스테인리스강) 및 인코넬(Inconel), 플라스틱 및/또는 유리를 포함하는 임의의 적합한 물질로 형성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적합한 반응기는 원형, 예를 들어 원통형일 수 있다. 일부 실시형태에서, 적합한 반응기는 사각형, 예를 들어 직사각형일 수 있다. 사각형 반응기는 일부 경우에 원형 반응기 이상의 이점, 예를 들어 사용 용이성(예를 들어, 당업자에 의한 로딩 및 설치), 반응기 내용물의 보다 높은 혼합 및 균질성, 및 보다 낮은 바닥 점유 공간(floor footprint)을 제공할 수 있다.

[0591] 숙주 세포를 변형시키는 방법

[0592] 숙주 세포는 TREM의 생성을 최적화하도록, 예를 들어 최적화된 TREM 수율, 순도, 구조(예를 들어, 접힘) 또는 안정성을 갖도록 변형될 수 있다. 일 실시형태에서, TREM의 생산을 최적화하는 목적하는 분자, 예를 들어 유전자, 예를 들어 TREM의 수율, 순도, 구조 또는 안정성을 최적화하는 목적하는 분자, 예를 들어 유전자의 발현을 증가 또는 감소시키기 위해 숙주 세포는 (예를 들어, 본원에 기술되어 있는 방법을 이용하여) 변형될 수 있다. 일 실시형태에서, 생산을 최적화하는 목적하는 유전자의 발현을 증가 또는 감소시키기 위해, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 방법을 이용하여 숙주 세포는 후성적으로 변형될 수 있다.

[0593] 일 실시형태에서, 숙주 세포는 종양 유전자(예를 들어, 본원에 기술되어 있는 바와 같음), 종양 억제제(예를 들어, 본원에 기술되어 있는 바와 같음) 또는 tRNA 또는 TREM 조절에 관련된 분자(예를 들어, tRNA 또는 TREM 전사, 가공, 변형, 안정성 또는 접힘에 관련된 유전자)의 발현을 증가 또는 감소시키도록 변형될 수 있다. 예시적인 종양 유전자로는 Myc(예를 들어, c-Myc, N-Myc 또는 L-Myc), c-Jun, Wnt 또는 RAS를 들 수 있다. 예시적인 종양 억제제는 p53 또는 Rb를 포함한다. tRNA 또는 TREM 조절에 관련된 예시적인 분자는, 예를 들어 RNA 폴리메라아제 III(Pol III) 및 Pol III 보조 분자(예를 들어, TFIIB); Maf1, Trm1, Mck1 또는 Kns 1; tRNA 또는 TREM 변형에 관련된 효소, 예를 들어 표 2에 나열된 유전자; 또는 뉴클레아제 활성을 갖는 분자, 또는 Dicer, 엔지오제닌, RNaseA, RNaseP, RNaseZ, Rny1 또는 PrrC 중 하나 이상을 포함한다.

[0594] 일 실시형태에서, 숙주 세포는 형질감염(예를 들어, 일시적 형질감염 또는 안정한 형질감염); 형질도입(예를 들어, 바이러스 형질도입, 예를 들어, 렌티바이러스, 아데노바이러스 또는 레트로바이러스 형질도입); 전기천공; 약제의 지질-기반 전달(예를 들어, 리포솜), 약제의 나노입자 기반 전달; 또는 당해 기술분야에 알려져 있는 기타 방법에 의해 변형될 수 있다.

[0595] 일 실시형태에서, 숙주 세포는, 예를 들어 목적하는 분자, 예를 들어 유전자(예를 들어, 종양 유전자, 또는 tRNA 또는 TREM 조절에 관련된 유전자(예를 들어, 표 2에 나열된 효소를 암호화하는 유전자, 또는 뉴클레아제 활성(예를 들어, 엔도뉴클레아제 활성 또는 리보뉴클레아제 활성)을 갖는 효소를 암호화하는 유전자, 예를 들어, 또는 Dicer, 엔지오제닌, RNaseA, RNaseP, RNaseZ, Rny1 또는 PrrC 중 하나 이상의 발현을 증가시키도록

변형될 수 있고, 예를 들어 이를 과발현하도록 변형될 수 있다. 유전자 발현을 증가시키는 예시적인 방법은 (a) 숙주 세포를 유전자를 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA)과 접촉시키는 단계; (b) 숙주 세포를 표적 단백질을 발현하는 펩타이드와 접촉시키는 단계; (c) 숙주 세포를 표적 유전자의 발현을 조절하는, 예를 들어 증가시키는 분자(예를 들어, 소형 RNA(예를 들어, 마이크로 RNA, 또는 소형 간섭 RNA) 또는 저분자량 화합물)와 접촉시키는 단계; 또는 (d) 숙주 세포를 표적 유전자의 음성 조절자의 발현을 저해(예를 들어, 돌연변이 또는 녹아웃)하는 유전자 편집 모이어티(예를 들어, 징크 핑거 뉴클레아제(ZFN) 또는 Cas9/CRISPR 분자)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 유전자를 암호화하는 핵산, 또는 유전자를 암호화하는 핵산을 함유하는 플라스미드는 형질감염 또는 전기천공에 의해 숙주 세포에 도입될 수 있다. 일 실시형태에서, 유전자를 암호화하는 핵산은 숙주 세포를 유전자를 발현하는 바이러스(예를 들어, 렌티바이러스, 아데노바이러스 또는 레트로바이러스)와 접촉시킴으로써 숙주 세포에 도입될 수 있다.

[0596] 일 실시형태에서, 숙주 세포는 목적하는 분자, 예를 들어, 유전자(예를 들어, 종양 억제제, 또는 tRNA 또는 TREM 조절에 관련된 유전자)의 발현을 감소시키도록 변형될 수 있고, 예를 들어 이의 발현을 최소화하도록 변형될 수 있다. 유전자의 발현을 감소시키는 예시적인 방법은 (a) 숙주 세포를 유전자의 저해제(예를 들어, 음성 음성 변이체, 또는 유전자 또는 유전자에 의해 암호화된 단백질의 음성 조절제)를 암호화하는 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA)과 접촉시키는 단계; (b) 숙주 세포를 표적 단백질을 저해하는 펩타이드와 접촉시키는 단계; (c) 숙주 세포를 표적 유전자의 발현을 조절하는, 예를 들어 저해하는 분자(예를 들어, 소형 RNA(예를 들어, 마이크로 RNA 또는 소형 간섭 RNA) 또는 저분자량 화합물)와 접촉시키는 단계; 또는 (d) 숙주 세포를 표적 유전자의 발현을 저해(예를 들어, 돌연변이 또는 녹아웃)하는 유전자 편집 모이어티(예를 들어, 징크 핑거 뉴클레아제(ZFN) 또는 Cas9/CRISPR 분자)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 유전자의 저해제를 암호화하는 핵산, 또는 유전자의 저해제를 암호화하는 핵산을 함유하는 플라스미드는 형질감염 또는 전기천공에 의해 숙주 세포에 도입될 수 있다. 일 실시형태에서, 유전자의 저해제를 암호화하는 핵산은 숙주 세포를 유전자의 저해제를 발현하는 바이러스(예를 들어, 렌티바이러스, 아데노바이러스 또는 레트로바이러스)와 접촉시킴으로써 숙주 세포에 도입될 수 있다.

[0597] 일 실시형태에서, 숙주 세포(예를 들어, 본원에 기술되어 있는 숙주 세포)는 종양 유전자, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 종양 유전자, 예를 들어 c-Myc를 발현하도록, 예를 들어 과발현하도록 (예를 들어, 핵산을 이용한 형질감염에 의해) 변형된다.

[0598] 일 실시형태에서, 숙주 세포(예를 들어, 본원에 기술되어 있는 숙주 세포)는 종양 억제제, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 종양 억제제, 예를 들어 p53 또는 Rb의 발현을 억제하도록, 예를 들어 하향 조절하도록 (예를 들어, 핵산을 이용한 형질감염에 의해) 변형된다.

[0599] 일 실시형태에서, 숙주 세포(예를 들어, HEK293T 세포)는 tRNA 또는 TREM, 예를 들어 Maf1을 조절하는 유전자의 발현을 저해하도록, 예를 들어 녹아웃시키도록 (예를 들어, CRISPR/Cas9 분자를 이용하여) 변형된다. 일 실시형태에서, 숙주 세포(예를 들어, HEK293T 세포)는 tRNA 또는 TREM, 예를 들어 Trm1을 조절하는 유전자를 과발현하도록 변형된다.

[0600] 일 실시형태에서, 숙주 세포(예를 들어, HEK293T 세포)는 tRNA 또는 TREM, 예를 들어 Trm1을 조절하는 유전자를 과발현하도록 변형되고, 종양 유전자, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 종양 유전자, 예를 들어 c-Myc를 과발현하도록 변형된다.

[0601] **TREM**

[0602] "tRNA-기반 효과기 분자" 또는 "TREM"은 본원에 기술되어 있는 특성 중 하나 이상을 포함하는 RNA 분자를 지칭한다. TREM은 아미노산, 예를 들어 동족 아미노산으로 하전될 수 있거나; 비동족 아미노산으로 하전될 수 있거나(예를 들어, 잘못 하전된 TREM(mTREM); 아미노산으로 하전될 수 없다(예를 들어, 비하전 TREM(uTREM)).

[0603] 일 실시형태에서, 본원에 기술되어 있는 TREM은 핵산 서열, 예를 들어 DNA 또는 RNA 내의 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM이다. 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열 또는 맥락적 회귀 코돈을 갖는 RNA는 본원에 개시되어 있는 방법 중 임의의 것에 의해 식별될 수 있다. 또한, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA(맥락적 회귀 tRNA) 및/또는 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM은 본원에 개시되어 있는 방법 중 임의의 것에 결정될 수 있다.

[0604] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 표 1에 개시되어 있는 테옥시리보핵산(DNA) 서열에 의해 암호화된 리보핵산(RNA) 서열, 예를 들어, 표 1에 개시된 서열 번호 1 내지 451 중 임의의 하나를 포함한다. 실시형태에서, TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열, 예를 들어 표 1에

개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 RNA 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열을 포함한다.

[0605]

일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 표 1에 개시되어 있는 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열의 적어도 30개의 연속 뉴클레오타이드, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA 서열의 적어도 30개의 연속 뉴클레오타이드를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 RNA 서열의 적어도 30개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열의 적어도 30개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함한다.

【표 1】

tRNA 서열의 목록

서열 번호	tRNA 명칭	tRNA 서열
1	Ala_AGC_chr6:28763741-28763812 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCGCTGCTTAGCATGCACGAGGTCC TGGGTTCGATCCCCAGTACTCCA
2	Ala_AGC_chr6:26687485-26687557 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCACGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCACATTCTCCA
3	Ala_AGC_chr6:26572092-26572164 (-)	GGGGAATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GCGGGATCGATGCCCGCATTCTCCA
4	Ala_AGC_chr6:26682715-26682787 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCACATTCTCCA
5	Ala_AGC_chr6:26705606-26705678 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGCGGTAGAGCGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCACATTCTCCA
6	Ala_AGC_chr6:26673590-26673662 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCAATGCCACATTCTCCA
7	Ala_AGC_chr14:89445442-89445514 (+)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GTGGGATCGATGCCCGCATTCTCCA
8	Ala_AGC_chr6:58196623-58196695 (-)	GGGGAATTAGCTCAAGTGGTAGAGCGCTTGCTTAGCATGCAAGAGGTA GTGGGATCGATGCCACATTCTCCA
9	Ala_AGC_chr6:28806221-28806292 (-)	GGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCTGCTTAGCATGCACGAGGCC CGGGTTCATCCCCGGCACCTCCA
10	Ala_AGC_chr6:28574933-28575004 (+)	GGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCTGCTTAGCATGTACGAGGTCC CGGGTTCATCCCCGGCACCTCCA
11	Ala_AGC_chr6:28626014-28626085 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTAGCATGATGAGGTCC CGGGTTCGATCCCCAGCATCTCCA
12	Ala_AGC_chr6:28678366-28678437 (+)	GGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCTGCTTAGCATGCACGAGGCC TGGGTTCATCCCCAGCACCTCCA
13	Ala_AGC_chr6:28779849-28779920 (-)	GGGGTATAGCTCAGCGGTAGAGCGCTGCTTAGCATGCACGAGGTCC TGGGTTCATCCCCAATACCTCCA

[0606]

14	Ala_AGC_chr6:28687481-28687552 (+)	GGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCTGCTTAGCATGCACGAGGCC CGGGTTCATCCCCGGCACCTCCA
15	Ala_AGC_chr2:27274082-27274154 (+)	GGGGATAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GCGGGATCGATGCCCGCATCTCCA
16	Ala_AGC_chr6:26730737-26730809 (+)	GGGGAATTAGCTCAGCGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GCGGGATCGACGCCCGCATTCTCCA
17	Ala_CGC_chr6:26553731-26553802 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTCGCATGTATGAGGTCC CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
18	Ala_CGC_chr6:28641613-28641684 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTCGCATGTATGAGGCC CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
19	Ala_CGC_chr2:157257281-157257352 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGCTTCGCATGTGTGAGGTCC CGGGTTCATCCCCGGCATCTCCA
20	Ala_CGC_chr6:28697092-28697163 (+)	GGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCTGCTTCGCATGTACGAGGCC CGGGTTCGACCCCCGGCTCTCCA
21	Ala_TGC_chr6:28757547-28757618 (-)	GGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTCGCATGTATGAGGTCC CGGGTTCGATCCCCGGCACCTCCA
22	Ala_TGC_chr6:28611222-28611293 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTCGCATGTATGAGGTCC CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
23	Ala_TGC_chr5:180633868-180633939 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTCGCATGTATGAGGCC CGGGTTCGATCCCCGGCATCTCCA
24	Ala_TGC_chr12:125424512-125424583 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTCGCATGTATGAGGCC CGGGTTCATCCCCGGCATCTCCA
25	Ala_TGC_chr6:28785012-28785083 (-)	GGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTCGCATGTATGAGGCT CGGGTTCGATCCCCGACACTCCA
26	Ala_TGC_chr6:28726141-28726212 (-)	GGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCACATGCTTTCGCATGTGTGAGGCC CGGGTTCGATCCCCGGCACCTCCA
27	Ala_TGC_chr6:28770577-28770647 (-)	GGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTCGCATGTATGAGGCT CGGGTTCGATCCCCGACACTCCA
28	Arg_ACG_chr6:26328368-26328440 (+)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACCGCTCTGACTACGGATCAGAAGATT CCAGGTTCGACTCTGGCTGGCTCG
29	Arg_ACG_chr3:45730491-45730563 (-)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACCGCTCTGACTACGGATCAGAAGATT CTAGGTTCGACTCTGGCTGGCTCG

[0607]

30	Arg_CCG_chr6:28710729-28710801 (-)	GGCCGCTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGATTCCGGATCAGAAGATT GAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTCC
31	Arg_CCG_chr17:66016013-66016085 (-)	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATCAGCCTCCGGAGCTGGGGATT GTGGGTTCGAGTCCCATCTGGGTCC
32	Arg_CCT_chr17:73030001-73030073 (+)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCCTCAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCACCTGGGGTA
33	Arg_CCT_chr17:73030526-73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCACTGGCCCTCAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCACCTGGGGTG
34	Arg_CCT_chr16:3202901-3202973 (+)	GCCCCGGTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCCCTCAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCACCCGGGGTA
35	Arg_CCT_chr7:139025446-139025518 (+)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCCCTCAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTCCCATCTGGGGTG
36	Arg_CCT_chr16:3243918-3243990 (+)	GCCCCAGTGGCCTGATGGATAAGGTACTGGCCCTCAAGCCAGGGATT GTGGGTTCGAGTTCACCTGGGGTA
37	Arg_TCG_chr15:89878304-89878376 (+)	GGCCGCTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT GCAGGTTCGAGTCCGCCCGGTCC
38	Arg_TCG_chr6:26323046-26323118 (+)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT GAGGGTTCGAATCCCTCCGTGGTTA
39	Arg_TCG_chr17:73031208-73031280 (+)	GACCCGCTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT GAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTCC
40	Arg_TCG_chr6:26299905-26299977 (+)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT GAGGGTTCGAATCCCTTCGTGGTTA
41	Arg_TCG_chr6:28510891-28510963 (-)	GACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGATCAGAAGATT GAGGGTTCGAATCCCTTCGTGGTTG
42	Arg_TCG_chr9:112960803-112960875 (+)	GGCCGCTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGATCAAAAGATT GCAGGTTTGAGTTCGCCACGGTCC
43	Arg_TCT_chr1:94313129-94313213 (+)	GGTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAGAGGCTGAAGG CATTCAAAGGTTCCGGGTTTCGAGTCCCGCGGAGTCC
44	Arg_TCT_chr17:8024243-8024330 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAGTGACGAATAG AGCAATTCAAAGGTTGTGGGTTTCCGAATCCACCAGAGTCC
45	Arg_TCT_chr9:131102355-131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAGCTGAGCCTAG TGTGGTCATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAGTCCACCAGAGTCC

[0608]

46	Arg_TCT_chr11:59318767-59318852 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAGATAGTTAGAG AAATTCAAAGGTTGTGGGTTTCGAGTCCACCAGAGTCC
47	Arg_TCT_chr1:159111401-159111474 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGACGAGCGCTGGACTTCTAATCCAGAGGT TCCGGGTTTCGAGTCCCGCCAGAGATG
48	Arg_TCT_chr6:27529963-27530049 (+)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAGCCTAAATCAA GAGATTCAAAGGTTGCGGGTTTCGAGTCCCTCCAGAGTCC
49	Asn_GTT_chr1:161510031-161510104 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCTTCGGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGATCCACCAGGGACG
50	Asn_GTT_chr1:143879832-143879905 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGGTTTGGCTGTTAACTAAAAGGTT GGCGGTTTCGAACCCACCCAGAGGCG
51	Asn_GTT_chr1:144301611-144301684 (+)	GTCTCTGTGGTGAATCGGTTAGCGGTTCCGCTGTTAACCGAAAGCTT GGTGGTTCGAGCCACCCAGGGATG
52	Asn_GTT_chr1:149326272-149326345 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGGTTTGGCTGTTAACTAAAAGTT GGTGGTTCGAACACCCACCCAGAGGCG
53	Asn_GTT_chr1:148248115-148248188 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTCCGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCACCCAGGGACG
54	Asn_GTT_chr1:148598314-148598387 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCATTCCGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCACCCAGGGACG
55	Asn_GTT_chr1:17216172-17216245 (+)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTCCGCTGTTAACCGAAAGAT TGGTGGTTCGAGCCACCCAGGGACG
56	Asn_GTT_chr1:16847080-16847153 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTCCGCTGTTAACTGAAAGGTT GGTGGTTCGAGCCACCCAGGGACG
57	Asn_GTT_chr1:149230570-149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCGGTTCCGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCATCCAGGGACG
58	Asn_GTT_chr1:148000805-148000878 (+)	GTCTCTGTGGCGTAGTCGGTTAGCGGTTCCGCTGTTAACCGAAAGTT GGTGGTTCGAGCCACCCAGGAACG
59	Asn_GTT_chr1:149711798-149711871 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGCTAGCGGTTTGGCTGTTAACTAAAAGGTT GGTGGTTCGAACCCACCCAGAGGCG
60	Asn_GTT_chr1:145979034-145979107 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTCCGCTGTTAACTGAAAGGTT AGTGGTTCGAGCCACCCGGGGACG
61	Asp_GTC_chr12:98897281-98897352 (+)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTATCCCCGCTGTCACGCGGAGACCG GGGTTCAATTCGCCAGGGGAG

[0609]

62	Asp_GTC_chr1:161410615-161410686 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGTAGTATCCCCGCCTGTCACGCGGGAGACC GGGGTTCGATTCCCCACGGGGAG
63	Asp_GTC_chr6:27551236-27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGTAGTGTCCCGTCTGTCACGCGGGAGACC GGGGTTCGATTCCCCACGGGGAG
64	Cys_GCA_chr7:149007281-149007352 (+)	GGGGCATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
65	Cys_GCA_chr7:149074601-149074672 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
66	Cys_GCA_chr7:149112229-149112300 (-)	GGGGGTATAGCTTAGCGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
67	Cys_GCA_chr7:149344046-149344117 (-)	GGGGGTATAGCTTAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
68	Cys_GCA_chr7:149052766-149052837 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCAGTTCAAATCTGGGTGCCCCCT
69	Cys_GCA_chr17:37017937-37018008 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAAGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
70	Cys_GCA_chr7:149281816-149281887 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCT CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
71	Cys_GCA_chr7:149243631-149243702 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAAGTCC TTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
72	Cys_GCA_chr7:149388272-149388343 (-)	GGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
73	Cys_GCA_chr7:149072850-149072921 (-)	GGGGGTATAGTTACGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
74	Cys_GCA_chr7:149310156-149310227 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGATTCAAATCCAGGTGCCCCCT
75	Cys_GCA_chr4:124430005-124430076 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
76	Cys_GCA_chr7:149295046-149295117 (+)	GGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCAGTTCAAATCTGGGTGCCCCCT
77	Cys_GCA_chr7:149361915-149361986 (+)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCTGGGTGCCCCCT

[0610]

78	Cys_GCA_chr7:149253802-149253871 (+)	GGCGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCAGTTCAAATCTGGGTGCCCA
79	Cys_GCA_chr7:149292305-149292376 (-)	GGGGGTATAGCTCACAGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGTTACTCCCT
80	Cys_GCA_chr7:149286164-149286235 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
81	Cys_GCA_chr17:37025545-37025616 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
82	Cys_GCA_chr15:80036997-80037069 (+)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCCGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
83	Cys_GCA_chr3:131947944-131948015 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
84	Cys_GCA_chr1:93981834-93981906 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCCGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
85	Cys_GCA_chr14:73429679-73429750 (+)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
86	Cys_GCA_chr3:131950642-131950713 (-)	GGGGGTATAGCTCAGGGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CTGGTTCAAATCCAGGTGCCCCCT
87	Gln_CTG_chr6:18836402-18836473 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTATAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
88	Gln_CTG_chr6:27515531-27515602 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTATAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
89	Gln_CTG_chr1:145963304-145963375 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTATAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC CGAGTTCCAGTCTCGGTGGAACCT
90	Gln_CTG_chr1:147737382-147737453 (-)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTATAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC CGAGTTCCAGTCTCGGTGGAACCT
91	Gln_CTG_chr6:27263212-27263283 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTATAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
92	Gln_CTG_chr6:27759135-27759206 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTATAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC CGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
93	Gln_CTG_chr1:147800937-147801008 (+)	GGTTCCATGGTGTAAATGGTATAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC GAGTTCCAGTCTCTGTGGAACCT

[0611]

94	Gln_TTG_chr17:47269890-47269961 (+)	GGTCCCATGGTGAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
95	Gln_TTG_chr6:28557156-28557227 (+)	GTCCCATGGTGAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAATCCAGCAATCC GAGTTCGAATCTCGGTGGGACCT
96	Gln_TTG_chr6:26311424-26311495 (-)	GGCCCCATGGTGAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
97	Gln_TTG_chr6:145503859-145503930 (+)	GTCCCATGGTGAATGGTTAGCACTCTGGGCTTTGAATCCAGCAATCC GAGTTCGAATCTGGTGGGACCT
98	Glu_CTC_chr1:145399233-145399304 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTCACC GCCCGGCC GGTTTCGATTCCCGGTACGGGAA
99	Glu_CTC_chr1:249168447-249168518 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTCACC GCCCGGCC GGTTTCGATTCCCGGTACGGGAA
100	Glu_TTC_chr2:131094701-131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTTTCAACCAGGTGGCCC GGTTTCGACTCCCGGTATGGGAA
101	Glu_TTC_chr13:45492062-45492133 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTTTCAACCAGGTGGCCC GGTTTCGACTCCCGGTATGGGAA
102	Glu_TTC_chr1:17199078-17199149 (+)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTAGGATTCGGCGCTTTCACC GCCCGGCC GGTTTCGATTCCCGGTACGGGAA
103	Glu_TTC_chr1:16861774-16861845 (-)	TCCCTGGTGGTCTAGTGGTAGGATTCGGCGCTTTCACC GCCCGGCC GGTTTCGATTCCCGGTACGGGAA
104	Gly_CCC_chr1:16872434-16872504 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCTCCACACGCGGAGACCC GGTTCAATTCCCGCCAATGCA
105	Gly_CCC_chr2:70476123-70476193 (-)	GCAGCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTCCTTTCGCGACCCG GGTTTCGATTCCCGGCGGCGCA
106	Gly_CCC_chr17:19764175-19764245 (+)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCTCCACACGCGGAGACCC AGTTTCGATTCTGGCCAATGCA
107	Gly_GCC_chr1:161413094-161413164 (+)	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCTGCCACGCGGGAGGCC GGTTTCGATTCCCGCCAATGCA
108	Gly_GCC_chr1:161493637-161493707 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCTGCCACGCGGGAGGCC GGTTTCGATTCCCGCCAATGCA
109	Gly_GCC_chr16:70812114-70812184 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCTGCCACGCGGGAGGCC GGTTTCGATTCCCGCCAATGCA

[0612]

110	Gly_GCC_chr1:161450356-161450426 (+)	GCATAGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTGCCTGCCACGCGAGGAGGCC AGTTTCGATTCTGGCCAATGCA
111	Gly_GCC_chr16:70822597-70822667 (+)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTGCCTGCCACGCGGCGGCCG GGTTTCGATTCTGGCCAATGCA
112	Gly_TCC_chr19:4724082-4724153 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC CGGGTTCGATTCCCGCCAACGCA
113	Gly_TCC_chr1:145397864-145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC CGGGTTCGATTCCCGCCAACGCA
114	Gly_TCC_chr17:8124866-8124937 (+)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC CGGGTTCGATTCCCGCCAACGCA
115	Gly_TCC_chr1:161409961-161410032 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGTTGCCTTCCAAGCAGTTGACC CGGGTTCGATTCCCGCCAACGCA
116	His_GTG_chr1:145396881-145396952 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTAGTACTCTGCCTGTGGCCGACGCAACT CGGTTCAATCCGAGTACGGCA
117	His_GTG_chr1:149155828-149155899 (-)	GCCATGATCGTATAGTGGTAGTACTCTGCCTGTGGCCGACGCAACT TCGGTTCGAATCCGAGTACGGCA
118	Ile_AAT_chr6:58149254-58149327 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGCGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGCCA
119	Ile_AAT_chr6:27655967-27656040 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGCCA
120	Ile_AAT_chr6:27242990-27243063 (-)	GGCTGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGCCA
121	Ile_AAT_chr17:8130309-8130382 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGAACCCGTACGGGCCA
122	Ile_AAT_chr6:26554350-26554423 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA
123	Ile_AAT_chr6:26745255-26745328 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGCCA
124	Ile_AAT_chr6:26721221-26721294 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA
125	Ile_AAT_chr6:27636362-27636435 (+)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA

[0613]

126	Ile_AAT_chr6:27241739-27241812 (+)	GGCTGGTTAGTTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTCTAATAACGCCAAGGT CGTGGGTTTCGATCCCCATATCGGCCA
127	Ile_GAT_chrX:3756418-3756491 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTAAGAGCGTGGTGTGATAACACCAAGGT CGCGGGCTCGACTCCCGCACCGGCCA
128	Ile_TAT_chr19:39902808-39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGTACTTATATGACAGTGCG AGCGGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTCGATCCTCACCTGGAGCA
129	Ile_TAT_chr2:43037676-43037768 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGTACTTATACAGCAGTACA TGCAGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
130	Ile_TAT_chr6:26988125-26988218 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGTACTTATATGCGAGTATG TGTGCGAGTGTGCGGAGGTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
131	Ile_TAT_chr6:27599200-27599293 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGTACTTATACAAACAGTATA TGTGCGGGTGTGCGGAGGTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
132	Ile_TAT_chr6:28505367-28505460 (+)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGTACTTATAAGACAGTGCA CCTGTGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTCAGCCTCACCTGGAGCA
133	Leu_AAG_chr5:180524474-180524555 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGAGGCGTGGGTTTCAATCCACCGCTGCCA
134	Leu_AAG_chr5:180614701-180614782 (+)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTTCAATCCACCGCTGCCA
135	Leu_AAG_chr6:28956779-28956860 (+)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTTCAATCCACCGCTGCCA
136	Leu_AAG_chr6:28446400-28446481 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTTGAATCCACCGCTGCCA
137	Leu_CAA_chr6:28864000-28864105 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAGCTAAGCTTCC TCCGCGTGGGATTCTGGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTTCAATCC ACTTCTGACA
138	Leu_CAA_chr6:28908830-28908934 (+)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAGCTTGGCTTCC TCGTGTTGAGGATTCTGGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTTCAATCC CTTCTGACA
139	Leu_CAA_chr6:27573417-27573524 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAGCTTACTGCTT CCTGTGTTCCGGTCTTCTGGTCTCCGATGGAGGCGTGGGTTTCAATCC CACTTCTGACA
140	Leu_CAA_chr6:27570348-27570454 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAGTTGCTACTTC CCAGGTTTGGGCTTCTGGTCTCCGATGGAGGCGTGGGTTTCAATCC CACTTCTGACA
141	Leu_CAA_chr1:249168054-249168159 (+)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAGGTAAGCACCT TGCTGCGGGCTTCTGGTCTCCGATGGAGGCGTGGGTTTCAATCC ACTTCTGACA

[0614]

142	Leu_CAA_chr11:9296790-9296863 (+)	GCCTCCTTAGTGCAGTAGGTAGCGCATCAGTCTCAAAATCTGAATGGT CCTGAGTTCAAGCCTCAGAGGGGGCA
143	Leu_CAA_chr1:161581736-161581819 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCAGTCTAAGGCCTGCGTTCAAAATCGCACCT CCGCTGGAGGCGTGGGTTTCAATCCACTTTTGACA
144	Leu_CAG_chr1:161411323-161411405 (+)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCCTGCGTTCAAGGTCGAGTCTC CCCTGGAGGCGTGGGTTTCAATCCACTTCTGACA
145	Leu_CAG_chr16:57333863-57333945 (+)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCCTGCGTTCAAGGTCGAGTCTC CCCTGGAGGCGTGGGTTTCAATCCACTTCTGACA
146	Leu_TAA_chr6:144537684-144537766 (+)	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCCTTGGACTTAAGATCCAATGGAC ATATGTCGCGTGGGTTTCAACCCCACTTCTGGTA
147	Leu_TAA_chr6:27688898-27688980 (-)	ACCGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCCTTGGACTTAAGATCCAATGGGC TGGTGCCCCGCTGGGTTTCAACCCCACTTCTGGTA
148	Leu_TAA_chr11:59319228-59319310 (+)	ACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCCTTGGACTTAAGATCCAATGGAT TCATATCCGCGTGGGTTTCAACCCCACTTCTGGTA
149	Leu_TAA_chr6:27198334-27198416 (-)	ACCGGATGGCTGAGTGGTTAAGGCCTTGGACTTAAGATCCAATGGAC AGGTGTCGCGTGGGTTTCAAGCCCACTTCTGGTA
150	Leu_TAG_chr17:8023632-8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGAGGCGTGGGTTTCAATCCACCGCTGCCA
151	Leu_TAG_chr14:21093529-21093610 (+)	GGTAGTGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTTCAATCCACCACTGCCA
152	Leu_TAG_chr16:22207032-22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGCCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGATGGCGTGGGTTTCAATCCACCGCTGCCA
153	Lys_CTT_chr14:58706613-58706685 (-)	GCCCCGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTTAAATCCAGGGTTC GTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
154	Lys_CTT_chr19:36066750-36066822 (+)	GCCCCGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATAGACTTAAATCTCAGGGTTC GTGGATTCGTGCCCATGCTGGGTTG
155	Lys_CTT_chr19:52425393-52425466 (-)	GCAGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTTAAATCTCAGGGTTCAT GGGTTTCGTGCCCATGTTGGGTTGCCA
156	Lys_CTT_chr1:145395522-145395594 (-)	GCCCCGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTTAAATCTCAGGGTTC GTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG
157	Lys_CTT_chr16:3207406-3207478 (-)	GCCCCGTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACCTTAAATCTCAGGGTTC GTGGGTTTCGAGCCCCACGTTGGGCG

[0615]

158	Lys_CTT_chr16:3241501-3241573 (+)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGGGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTGAGCCCCACGTTGGGCG
159	Lys_CTT_chr16:3230555-3230627 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGATAGAGCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTGAGCCGACGTTGGGCG
160	Lys_CTT_chr1:55423542-55423614 (-)	GCCAGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC ATGGGTTGAGCCCCACGTTGGTG
161	Lys_CTT_chr16:3214939-3215011 (+)	GCCTGGCTAGCTCAGTCGGCAAAGCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGCTCGAGTCCATGTTGGGCG
162	Lys_CTT_chr5:26198539-26198611 (-)	GCCCGACTACCTCAGTCGGTGGAGCATGGGACTCTTCATCCCAGGGTT GTGGGTTGAGCCCCACATTGGGCA
163	Lys_TTT_chr16:73512216-73512288 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTAGGCA
164	Lys_TTT_chr12:27843306-27843378 (+)	ACCCAGATAGCTCAGTCAGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC CAAGGTTTCATGTCCTTTTGGGTG
165	Lys_TTT_chr11:122430655-122430727 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTAGGCG
166	Lys_TTT_chr1:204475655-204475727 (+)	GCCCGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTGGGCG
167	Lys_TTT_chr6:27559593-27559665 (-)	GCCTGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTAGGCG
168	Lys_TTT_chr11:59323902-59323974 (+)	GCCCGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC CGGGTTCAAGTCCCTGTTGGGCG
169	Lys_TTT_chr6:27302769-27302841 (-)	GCCTGGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTAGGCG
170	Lys_TTT_chr6:28715521-28715593 (+)	GCCTGGATAGCTCAGTTGGTAGAACATCAGACTTTTAATCTGACGGTG CAGGGTTCAAGTCCCTGTTAGGCG
171	Met_CAT_chr8:124169470-124169542 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTTAGCGCGTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC GTGAGTTCGATCTCACACGGGGCA
172	Met_CAT_chr16:71460396-71460468 (+)	GCCTCTTAGCGCAGTGGGACGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAGCCTCAGAGAGGGCA
173	Met_CAT_chr6:28912352-28912424 (+)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGACGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGGCA

[0616]

174	Met_CAT_chr6:26735574-26735646 (-)	GCCTCTTAGCGCAGCGGGACGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAGCCTCAGAGAGGGCA
175	Met_CAT_chr6:26701712-26701784 (+)	GCCTCTTAGCGCAGCTGGCAGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCAGCCTCAGAGAGGGCA
176	Met_CAT_chr16:87417628-87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGACGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC GTGAGTTCGAGCCTCACACGGGGCA
177	Met_CAT_chr6:58168492-58168564 (-)	GCCTCTTAGTGCAGCTGGCAGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAAGTCC TGAGTTCAAGCCTCAGAGAGGGCA
178	Phe_GAA_chr6:28758499-28758571 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCGATCCCAGGTTTCGGCA
179	Phe_GAA_chr11:59333853-59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCATCCCAGGTTTCGGCA
180	Phe_GAA_chr6:28775610-28775682 (-)	GCCGATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCATCCCAGGTTTCGGCA
181	Phe_GAA_chr6:28791093-28791166 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACCGAAGATCTAAAGGT CCTGGTTCATCCCAGGTTTCGGCA
182	Phe_GAA_chr6:28731374-28731447 (-)	GCTGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAGTT CCCTGGTTCACCCGTTTCAGCC
183	Pro_AGG_chr16:3241989-3242060 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGTTAGGATGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCAGGACGAGCCC
184	Pro_AGG_chr1:167684725-167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGTTAGGATGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCAGGACGAGCCC
185	Pro_CGG_chr1:167683962-167684033 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGTTAGGATGCGAGAGGTCC CGGGTTCAAATCCCAGGACGAGCCC
186	Pro_CGG_chr6:27059521-27059592 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGTTAGGATGCGAGAGGTCC GGGTTCAAATCCCAGGACGAGCCC
187	Pro_TGG_chr14:21101165-21101236 (+)	GGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGATTCTCGTTGGGTGCGAGAGGTCCC GGGTTCAAATCCCAGGACGAGCCC
188	Pro_TGG_chr11:75946869-75946940 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGTTGGGTGCGAGAGGTCCC GGGTTCAAATCCCAGGACGAGCCC
189	Pro_TGG_chr5:180615854-180615925 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGTTGGGTGCGAGAGGTCCC GGGTTCAAATCCCAGGACGAGCCC

[0617]

190	SeC_TCA_chr19:45981859-45981945 (-)	GCCCGGATGATCCTCAGTGGTCTGGGGTGCAGGCTTCAAACCTGTAGC TGCTAGCGACAGAGTGGTTCAATTCACCTTTCGGGGC
191	SeC_TCA_chr22:44546537-44546620 (+)	GCTCGGATGATCCTCAGTGGTCTGGGGTGCAGGCTTCAAACCTGTAGC TGCTAGTGACAGAGTGGTTCAATTCACCTTTGTA
192	Ser_AGA_chr6:27509554-27509635 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAATCCATTGGGG TTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCCGACTACG
193	Ser_AGA_chr6:26327817-26327898 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAATCCATTGGGG TCTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCCGACTACG
194	Ser_AGA_chr6:27499987-27500068 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAATCCATTGGGG TTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCCGACTACG
195	Ser_AGA_chr6:27521192-27521273 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAATCCATTGGGG TCTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCCGACTACG
196	Ser_CGA_chr17:8042199-8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG TCTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCTCACAGCG
197	Ser_CGA_chr6:27177628-27177709 (+)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG TCTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCTCACAGCG
198	Ser_CGA_chr6:27640229-27640310 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG GTTCGCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCTCACAGCG
199	Ser_CGA_chr12:56584148-56584229 (+)	GTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG TTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCTCACAGCG
200	Ser_GCT_chr6:27065085-27065166 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCCATTGTGC TCTGCACGCGTGGGTTTCAATCCACCTCGTCG
201	Ser_GCT_chr6:27265775-27265856 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCCATTGTGC TCTGCACGCGTGGGTTTCAATCCACCTCGTCG
202	Ser_GCT_chr11:66115591-66115672 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCCATTGTGC TTTGCACGCGTGGGTTTCAATCCATCCCTCGTCG
203	Ser_GCT_chr6:28565117-28565198 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCCATTGTGC TCTGCACGCGTGGGTTTCAATCCATCCCTCGTCG
204	Ser_GCT_chr6:28180815-28180896 (+)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCCATTGTGC TCTGCACGCGTGGGTTTCAATCCATCCCTCGTCG
205	Ser_GCT_chr6:26305718-26305801 (-)	GGAGAGGCCTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCCATTGT GCTTGCACGCGTGGGTTTCAATCCATCCCTCGTCG

[0618]

206	Ser_TGA_chr10:69524261-69524342 (+)	GCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTGAAATCCAATGGGG TCTCCCGCGCAGGTTTCAATCCCTGCTCGTGGC
207	Ser_TGA_chr6:27513468-27513549 (+)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTGAAATCCATTGGGG TTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCCGACTACG
208	Ser_TGA_chr6:26312824-26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTGAAATCCATTGGGG TCTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCCGACTACG
209	Ser_TGA_chr6:27473607-27473688 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTGAAATCCATTGGGG TTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCCGACTACG
210	Thr_AGT_chr17:8090478-8090551 (+)	GGCGCGTGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTTCAATCCAGCGGTGCCT
211	Thr_AGT_chr6:26533145-26533218 (-)	GGCTCCGTGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTTCAATCCAGCGGGGCT
212	Thr_AGT_chr6:28693795-28693868 (+)	GGCTCCGTAGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTTCAATCCAGCGGGGCT
213	Thr_AGT_chr6:27694473-27694546 (+)	GGCTCCGTGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTTCAATCCAGCGGGGCT
214	Thr_AGT_chr17:8042770-8042843 (-)	GGCGCGTGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTTCAATCCAGCGGTGCCT
215	Thr_AGT_chr6:27130050-27130123 (+)	GGCCCTGTGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTTCAATCCAGCGGGGCT
216	Thr_CGT_chr6:28456770-28456843 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTTCAATCCAGTGGGGCT
217	Thr_CGT_chr16:14379750-14379821 (+)	GGCGCGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCTCGTAAACCGAAGATCA CGGGTTTCAATCCCGTCCGTGCCT
218	Thr_CGT_chr6:28615984-28616057 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTTCAATCCAGCGGGGCT
219	Thr_CGT_chr17:29877093-29877164 (+)	GGCGCGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCTCGTAAACCGAAGATCG CGGGTTTCAATCCCGTCCGTGCCT
220	Thr_CGT_chr6:27586135-27586208 (+)	GGCCCTGTAGCTAGCGGTTGGAGCGTCTCGTAAACCTAGGGGT CGTGAAGTTCAATCTACCAGGGGCT
221	Thr_TGT_chr6:28442329-28442402 (-)	GGCTCTATGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTTCAATCCAGTAGAGCT

[0619]

222	Thr_TGT_chr1:222638347-222638419 (+)	GGCTCCATAGCTCAGTGGTTAGAGCACTGGTCTTGTAACCAGGGGTC GCGAGTTCGATCCTCGTGGGGCCT
223	Thr_TGT_chr14:21081949-21082021 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCGTGGTCTTGTAACCAGGGGTC GCGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCCT
224	Thr_TGT_chr14:21099319-21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTAACCAGGGGTC GCGAGTTCAAATCTCGTGGGGCCT
225	Thr_TGT_chr14:21149849-21149921 (+)	GGCCCTATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTAACCAGGGGTC GCGAGTTCAAATCTCGTGGGGCCT
226	Thr_TGT_chr5:180618687-180618758 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTTGTAACCAGGGTCG CGAGTTCAAATCTCGTGGGGCCT
227	Trp_CCA_chr17:8124187-8124258 (-)	GGCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG CGTGTCAAATCACGTCGGGGTCA
228	Trp_CCA_chr17:19411494-19411565 (+)	GACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG CGTGTCAAAGTACGTCGGGGTCA
229	Trp_CCA_chr6:26319330-26319401 (-)	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG CGTGTCAAATCACGTCGGGGTCA
230	Trp_CCA_chr12:98898030-98898101 (+)	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTGACTCCAGATCAGAAGGTCG CGTGTCAAATCACGTCGGGGTCA
231	Trp_CCA_chr7:99067307-99067378 (+)	GACCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG CGTGTCAAATCACGTCGGGGTCA
232	Tyr_ATA_chr2:219110549-219110641 (+)	CCTCAATAGTTCAGTGGTAGAGCAGAGGACTATAGCTACTTCCTCA GTAGGAGACGTCCTTAGGTTGCTGGTTCGATTCCAGCTTGAAGGA
233	Tyr_GTA_chr6:26569086-26569176 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTTGGCTGTGTC CTTAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
234	Tyr_GTA_chr2:27273650-27273738 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTGGATAGGGCG TGGCAATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
235	Tyr_GTA_chr6:26577332-26577420 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGCTCATTAAGC AAGGTATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGGAGGA
236	Tyr_GTA_chr14:21125623-21125716 (-)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGATTGTATAGAC ATTTGCGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCAGCTCGAAGGA
237	Tyr_GTA_chr8:67025602-67025694 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGCTACTTCCTCA GCAGGAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA

[0620]

238	Tyr_GTA_chr8:67026223-67026311 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGCGCGCCCCG TGGCCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
239	Tyr_GTA_chr14:21121258-21121351 (-)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGCTGTAGAAAC ATTTGTGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
240	Tyr_GTA_chr14:21131351-21131444 (-)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGATTGTACAGAC ATTTGCGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
241	Tyr_GTA_chr14:21151432-21151520 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTACTTAATGTG TGGTCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
242	Tyr_GTA_chr6:26595102-26595190 (+)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGGGTTTGAATG TGGTCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGGAGGA
243	Tyr_GTA_chr14:21128117-21128210 (-)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGACTGCGGAAAC GTTTGTGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
244	Tyr_GTA_chr6:26575798-26575887 (+)	CITTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGTTTATTAAC TAAGGCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGAATCCGGCTCGAAGGA
245	Tyr_GTA_chr8:66609532-66609619 (-)	TCTTCAATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGTGCACGCCCG TGGCCATTCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGACTTGGAGAG
246	Val_AAC_chr3:169490018-169490090 (+)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
247	Val_AAC_chr5:180615416-180615488 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
248	Val_AAC_chr6:27618707-27618779 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCTAACACGCGAAAGGTCC CTGGATCAAACAGGCGGAAACA
249	Val_AAC_chr6:27648885-27648957 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCTAACACGCGAAAGGTCC GCGGTTTCGAAACCGGGCGGAAACA
250	Val_AAC_chr6:27203288-27203360 (+)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
251	Val_AAC_chr6:28703206-28703277 (-)	GGGGGTAGCTCAGTGGTAGAGCGTATGCTTAACATTCATGAGGCTC TGGGTTTCATCCCAAGCACTTCCA
252	Val_CAC_chr1:161369490-161369562 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
253	Val_CAC_chr6:27248049-27248121 (-)	GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCTAACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA

[0621]

254	Val_CAC_chr19:4724647-4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCACATTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGATCCCGGGCGGAAACA
255	Val_CAC_chr1:149298555-149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACTGGGCGGAAACA
256	Val_CAC_chr1:149684088-149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACGCGTAAAGGTCC CCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
257	Val_CAC_chr6:27173867-27173939 (-)	GTTTCCGTAGTGGAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCCGGTTTGAAACCAGGCGGAAACA
258	Val_TAC_chr1:59318102-59318174 (-)	GGTTCATAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTTACACGCAGAAGGTCC TGGGTTTCGAGCCCCAGTGGAAACA
259	Val_TAC_chr1:59318460-59318532 (-)	GGTTCATAGTGTAGCGGTTATCACGTTTCGCCTTACACGCAGAAGGTCC TGGGTTTCGAGCCCCAGTGGAAACA
260	Val_TAC_chr10:5895674-5895746 (-)	GGTTCATAGTGTAGTGGTTATCACATCTGCCTTACACGCAGAAGGTCC TGGGTTTCAGCCCCAGTGGAAACA
261	Val_TAC_chr6:27258405-27258477 (+)	GTTTCCGTGGTGTAGTGGTTATCACATTCGCCTTACACGCGAAAGGTCC TCGGGTCGAAACCGAGCGGAAACA
262	iMet_CAT_chr1:153643726-153643797 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGTGGGCCATAACCCAGAGGTCC GATGGATCGAAACCATCTCTGCTA
263	iMet_CAT_chr6:27745664-27745735 (+)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGTGGGCCATAACCCAGAGGTCC GATGGATCTAAACCATCTCTGCTA
264	Glu_TTC_chr1:16861773-16861845 (-)	TCCTGGTGGTCTAGTGGTAGGATTTCGGCGCTTTCACCGCCGGGCC GGGTTTCGATTCCCGGTCAGGGAAT
265	Gly_CCC_chr1:17004765-17004836 (-)	GCCTGGTGGTGTAGTGGTAGAATTCCTGCCTCCCATGCGGGAGACCC GGGTTCAATTCCCGGCCACTGCAC
266	Gly_CCC_chr1:17053779-17053850 (+)	GCCTGGTGGTGCAGTGGTAGAATTCCTGCCTCCACGTTGGGAGACC CGGTTCAATTCCCGGCCAATGCA
267	Glu_TTC_chr1:17199077-17199149 (+)	GTCCCTGGTGGTCTAGTGGTAGGATTTCGGCGCTTTCACCGCCGGGCC CGGTTTCGATTCCCGGCCAGGGA
268	Asn_GTT_chr1:17216171-17216245 (+)	TGCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTTCGGCTGTTAACCGAAAGA TTGGTGGTTCGAGCCACCCAGGGACG
269	Arg_TCT_chr1:94313128-94313213 (+)	TGGTCCGTGGCGCAATGGATAGCGCAATTGACTTCTAGAGGCTGAAG GCATTCAAAGGTTCCGGGTTTCGAGTCCCGGCGGAGTCG

[0622]

270	Lys_CTT_chr1:145395521-145395594 (-)	GCCCCGTAGCTAGTCCGTAGAGCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTCC GTGGGTTTCGAGCCCCAGTTGGGCGC
271	His_GTG_chr1:145396880-145396952 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGCGCAGCAACCT CGGTTCGAATCCGAGTACGGCAG
272	Gly_TCC_chr1:145397863-145397935 (-)	GCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGACC CGGTTTCGATTCCCGGCCAACCCAG
273	Glu_CTC_chr1:145399232-145399304 (-)	TCCTGGTGGTCTAGTGGTAGGATTTCGGCGCTTTCACCGCCGGGCC GGGTTTCGATTCCCGGTCAGGGA
274	Gln_CTG_chr1:145963303-145963375 (+)	AGGTTCCATGGTGTATGGTGTAGCACTTGGACTCTGAATCCAGCGAT CCGAGTTCGAGTCTCGGTGGAACTT
275	Asn_GTT_chr1:148000804-148000878 (+)	TGCTCTGTGGCGTAGTCCGTTAGCGGTTTCGGCTGTTAACCGAAAGT TGGTGGTTCGAGCCACCCAGGAAACG
276	Asn_GTT_chr1:148248114-148248188 (+)	TGCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGGTTTCGGCTGTTAACCGAAAGG TTGGTGGTTCGAGCCACCCAGGGACG
277	Asn_GTT_chr1:148598313-148598387 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCAATTCGGCTGTTAACCGAAAGG TGGTGGTTCGAGCCACCCAGGACGC
278	Asn_GTT_chr1:149230569-149230643 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATGGGTTAGCGGTTTCGGCTGTTAACCGAAAGG TGGTGGTTCGAGCCATCCAGGGACGC
279	Val_CAC_chr1:149294665-149294736 (-)	GCACGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCCTGCCTCACACGCGGGACACCC GGGTTCAATTCCCGGTCAAGGCAA
280	Val_CAC_chr1:149298554-149298627 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACTGGGCGGAAACAG
281	Gly_CCC_chr1:149680209-149680280 (-)	GCACTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCCTGCCTCCACGCGGGAGACCC GGGTTAATTCCCGGTCAAGATA
282	Val_CAC_chr1:149684087-149684161 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACGCGTAAAGGTCC CCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACAT
283	Met_CAT_chr1:153643725-153643797 (+)	TAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGTGGGCCATAACCCAGAGGTCC CGATGGATCGAAACCATCTCTGCTA
284	Val_CAC_chr1:161369489-161369562 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACAA
285	Asp_GTC_chr1:161410614-161410686 (-)	TCCTCGTATAGTGGTGTAGTATCCCGCCTGTCACGCGGGAGACC GGGTTTCGATTCCCGGCGGGGAGG

[0623]

286	Gly_GCC_chr1:161413093-161413164 (+)	TGCATGGGTGGTTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC CGGGTTCGATTCCCGGCCATGCA
287	Glu_CTC_chr1:161417017-161417089 (-)	TCCTTGGTGGTCTAGTGGTATAGGATTCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCC GGGTTTCGATTCCCGGTACAGGAAAG
288	Asp_GTC_chr1:161492934-161493006 (+)	ATCCTTGTACTATAGTGGTAGTATCTCTGCCTGTCATGCTGAGAGA GGGGTTCGATTCCCGACGGGGAG
289	Gly_GCC_chr1:161493636-161493707 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC GGGTTTCGATTCCCGGCAATGCAC
290	Leu_CAG_chr1:161500131-161500214 (-)	GTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTCAGGTCGAGTCTC CCCTGGAGGCGTGGGTTCCGAATCCCACTCTGACAA
291	Gly_TCC_chr1:161500902-161500974 (+)	CGCCTTGGTGGTATAGTGGTAGCATAGCTGCCTTCCAAGCAGTTGAC CCGGTTCGATTCCCGCAACGCA
292	Asn_GTT_chr1:161510030-161510104 (+)	CGTCTGTGGCGCAATCGGTAGCGCTTCGGCTGTTAACCGAAAGG TTGGTGGTTCGATCCCAACCGGGACG
293	Glu_TTC_chr1:161582507-161582579 (+)	CGCGTTGGTGGTATAGTGGTAGCACAGCTGCCTTCAAGCAGTTAAC CGGGTTCGATTCCCGGTAACGAA
294	Pro_CGG_chr1:167683961-167684033 (+)	CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCCTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTC CCGGGTTCAAATCCCGACGAGGCC
295	Pro_AGG_chr1:167684724-167684796 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCCTCGCTTAGGTTGCGAGAGGTC CGGGTCAAATCCCGACGAGCCCT
296	Lys_TTT_chr1:204475654-204475727 (+)	CGCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGT CCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCG
297	Lys_TTT_chr1:204476157-204476230 (-)	GCCCGGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCGT
298	Leu_CAA_chr1:249168053-249168159 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAGGTAAGCACC TTGCCTGCGGGCTTTCTGGTCTCCGGATGGAGGCGTGGGTTTCAATCCC ACTTCTGACA
299	Glu_CTC_chr1:249168446-249168518 (+)	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTATAGGATTCGGCGCTCTCACCGCCGCGGCC CGGGTTCGATTCCCGGTACAGAAA
300	Tyr_GTA_chr2:27273649-27273738 (+)	GCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTGGATAGGGC GTGGCAATCCTTAGTTCGCTGGTTCGATTCCCGGCTCGAAGGA
301	Ala_AGC_chr2:27274081-27274154 (+)	CGGGGATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGT AGCGGGATCGATGCCGCATCTCCA

[0624]

302	Ile_TAT_chr2:43037675-43037768 (+)	AGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGGTACTTATACAGCAGTAC ATGCAGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
303	Gly_CCC_chr2:70476122-70476193 (-)	GCGCCCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATTCCTATTCTGCGACCCG GGTTCGATTCCCGGGCGGCGCAT
304	Glu_TTC_chr2:131094700-131094772 (-)	TCCCATATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTCACCCAGGTGGCCC GGGTTTCGACTCCCGGTATGGGAAAC
305	Ala_CGC_chr2:157257280-157257352 (+)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGCTTCGCATGTGTGAGGTC CCGGTTCATCCCGGCATCTCCA
306	Gly_GCC_chr2:157257658-157257729 (-)	GCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATTCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC GGGTTTCGATTCCCGGCAATGCAA
307	Arg_ACG_chr3:45730490-45730563 (-)	GGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTACGGATCAGAAGATT CTAGGTTTCGACTCCTGGCTGGCTCGC
308	Val_AAC_chr3:169490017-169490090 (+)	GGTTCCGTAGTGTAGTGGTATCACGTTCCGCTAACACGCGAAAGGT CCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
309	Val_AAC_chr5:180596609-180596682 (+)	AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTATCACGTTCCGCTAACACGCGAAAGGT CCCCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
310	Leu_AAG_chr5:180614700-180614782 (+)	AGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCT CTTCGGGGCGTGGGTTCCGAATCCCAACCGCTGCCA
311	Val_AAC_chr5:180615415-180615488 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTATCACGTTCCGCTAACACGCGAAAGGTC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACAT
312	Pro_TGG_chr5:180615853-180615925 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCCTCGCTTGGGTGCGAGAGTCCC GGGTTCAAATCCCGGACGAGCCCA
313	Thr_TGT_chr5:180618686-180618758 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCACTGGTCTGTAAACAGGGTCG CGAGTTCAAATCTCGCTGGGGCTCG
314	Ala_TGC_chr5:180633867-180633939 (+)	TGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTGCATGTATGAGGCC CCGGTTCGATCCCGGCATCTCCA
315	Lys_CTT_chr5:180634754-180634827 (+)	CGCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAATCTCAGGGT CGTGGGTTTCGAGCCCCAGTTGGGCG
316	Val_AAC_chr5:180645269-180645342 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTATCACGTTCCGCTAACACGCGAAAGGTTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACA
317	Lys_CTT_chr5:180648978-180649051 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACTCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTTCGAGCCCCAGTTGGGCGT

[0625]

318	Val_CAC_chr5:180649394-180649467 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTCCGCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCGGAAACAC
319	Met_CAT_chr6:26286753-26286825 (+)	CAGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGTCTGGGCCATAACCCAGAGGT CGATGGATCGAAACCATCCTCTGCTA
320	Ser_GCT_chr6:26305717-26305801 (-)	GGAGAGCCTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCCATTGT GCTCTGCACGCGTGGGTTCGAATCCCATCCTCGTCGC
321	Gln_TTG_chr6:26311423-26311495 (-)	GGCCCCATGGTGAATGGTTAGCACTTGACTTTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTG
322	Gln_TTG_chr6:26311974-26312046 (-)	GGCCCCATGGTGAATGGTTAGCACTTGACTTTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTA
323	Ser_TGA_chr6:26312823-26312905 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTGAATCCATTGGGG TCTCCCGCGCAGGTTTCAATCTGCGACTACGG
324	Met_CAT_chr6:26313351-26313423 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGTGGGCCATAACCCAGAGGTG GATGGATCGAAACCATCCTCTGCTAT
325	Arg_TCG_chr6:26323045-26323118 (+)	GGACCACGTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGATCAGAAGAT TGAGGGTTCGAATCCCTCCGTGGTTA
326	Ser_AGA_chr6:26327816-26327898 (+)	TGTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAATCCATTGGG GTCTCCCGCGCAGGTTTCAATCTGCGGACTACG
327	Met_CAT_chr6:26330528-26330600 (-)	AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGTGGGCCATAACCCAGAGGTG GATGGATCGAAACCATCCTCTGCTAG
328	Leu_CAG_chr6:26521435-26521518 (+)	CGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGCGTTCAGGTCGAGTCT CCCCTGGAGGCGTGGGTTTCAATCCCACTCCTGACA
329	Thr_AGT_chr6:26533144-26533218 (-)	GGCTCCGTGGCTTAGCTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CCTGGGTTTCAATCCCAAGCGGGGCTG
330	Arg_ACG_chr6:26537725-26537798 (+)	AGGGCCAGTGGCGCAATGGATAACGCGTCTGACTACGGATCAGAAGA TTCCAGGTTGACTCCTGGCTGGCTCG
331	Val_CAC_chr6:26538281-26538354 (+)	GGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTCCGCTCACACGCGAAAGGTG CCCGGTTTCAAAACCGGGCGGAAACA
332	Ala_CGC_chr6:26553730-26553802 (+)	AGGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTCGCATGTATGAGGTC CCGGGTTTCGATCCCCGCATCTCCA
333	Ile_AAT_chr6:26554349-26554423 (+)	TGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATAACGCCAAGG TCGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCA

[0626]

334	Pro_AGG_chr6:26555497-26555569 (+)	CGGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGTTAGGGTTCGAGAGGTC CCGGGTTCAAATCCCGGACGAGGCC
335	Lys_CTT_chr6:26556773-26556846 (+)	AGCCCGCTAGCTCAGTTCGGTAGAGCATGAGACTTAAATCTCAGGGT CGTGGGTTTCAGCCCCACGTTGGGCG
336	Tyr_GTA_chr6:26569085-26569176 (+)	TCCTTCGATAGCTCAGTTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTTGGCTGTGT CCTTAGACATCCTTAGTTCGCTGGTTTCAATCCCGGCTCGAAGGA
337	Ala_AGC_chr6:26572091-26572164 (-)	GGGGAATTAGCTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGTA GCGGGATCGATGCCCGCATCTCCAG
338	Met_CAT_chr6:26766443-26766516 (+)	CGCCCTCTTAGCGCAGCGGGCAGCGGTCAGTCTCATAATCTGAAGGT CCTGAGTTCGAGCCTCAGAGAGGGCA
339	Ile_TAT_chr6:26988124-26988218 (+)	TGCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGGTACTTATATGGCAGTAT GTGTGCGAGTGTAGCCGAGGTTGTGAGTTTCGAGCCTCACCTGGAGCA
340	His_GTG_chr6:27125905-27125977 (+)	TGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGCCGAGCAACC TCGGTTCGAATCCGAGTACGGCA
341	Ile_AAT_chr6:27144993-27145067 (-)	GGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATAACGCCAAGGT CGCGGGTTCGATCCCCGTACGGGCCAC
342	Val_AAC_chr6:27203287-27203360 (+)	AGTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTGCTTAACACGCGAAAGGTG CCCGGTTTCAAAACCGGGCAGAAACA
343	Val_CAC_chr6:27248048-27248121 (-)	GCTTCTGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCTCACACGCGAAAGGTCC CCGGTTCGAAACCGGGCAGAAAGCA
344	Asp_GTC_chr6:27447452-27447524 (+)	TTCTCGTTAGTATAGTGGTGGTATCCCGCTGTCACGCGGAGACC GGGGTTCGATTCCCCGACGGGGAG
345	Ser_TGA_chr6:27473606-27473688 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTTGAATCCATTGGGG TTTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGTCGGCTACGG
346	Gln_CTG_chr6:27487307-27487379 (+)	AGGTTCCATGGTGAATGGTTAGCACTTGGACTCTGAATCCAGCGAT CCGAGTTCAAATCTCGGTGGAACCT
347	Asp_GTC_chr6:27551235-27551307 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTGGTGTCCCGTCTGTCACGCGGGAGACC GGGGTTCGATTCCCCGACGGGGAGA
348	Val_AAC_chr6:27618706-27618779 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGTGGTTATCACGTTTCGCTAACACGCGAAAGGTCC CTGGATCAAACCGGGCAGAAACA
349	Ile_AAT_chr6:27655966-27656040 (+)	CGGCCGGTTAGCTCAGTTGGTTAGAGCGTGGTGCTAATAACGCCAAGG TCGCGGGTTCGATCCCCGTACTGGCCA

[0627]

350	Gln_CTG_chr6:27759134-27759206 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTCAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCCA
351	Gln_TTG_chr6:27763639-27763711 (-)	GGCCCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTTTGAATCCAGCGATC CGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCTT
352	Ala_AGC_chr6:28574932-28575004 (+)	TGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTCTAGCATGTACGAGGTC CCGGGTTCAATCCCGGCACCTCCA
353	Ala_AGC_chr6:28626013-28626085 (-)	GGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTAGCATGCATGAGGTTCC CGGGTTCGATCCCCAGCATCTCCAG
354	Ala_CGC_chr6:28697091-28697163 (+)	AGGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTCTTCGCATGTACGAGGCC CCGGGTTCCACCCCGGCTCTCCA
355	Ala_AGC_chr6:28806220-28806292 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTCTTAGCATGCACGAGGCC CCGGTTCATCCCGGCACCTCCAT
356	Ala_AGC_chr6:28831461-28831533 (-)	GGGGGTGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCGTCTTAGCATGCACGAGGCC CCGGTTCATCCCGGCACCTCCAG
357	Leu_CAA_chr6:28863999-28864105 (-)	GTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAGCTAAGCTTCC TCCGCGGTGGGATTTCTGGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTTCAATCCC ACTTCTGACAC
358	Leu_CAA_chr6:28908829-28908934 (+)	TGTCAGGATGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCCAGACTCAAGCTTGGCTTC CTCGTGTGAGGATTTCTGGTCTCCAATGGAGGCGTGGGTTTCAATCCC ACTTCTGACA
359	Gln_CTG_chr6:28909377-28909449 (-)	GTTTCCATGGTGTAAATGGTTAGCACTCTGGACTCTGAATCCAGCATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGAACCTT
360	Leu_AAG_chr6:28911398-28911480 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCTC TTCGGGGGCGTGGGTTTCAATCCACCGCTGCCAG
361	Met_CAT_chr6:28912351-28912424 (+)	TGCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGT CCTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGGCA
362	Lys_TTT_chr6:28918805-28918878 (+)	AGCCCGGATAGCTCAGTCCGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGT CCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCCGGCG
363	Met_CAT_chr6:28921041-28921114 (-)	GCCTCCTTAGCGCAGTAGGCAGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC CTGAGTTCGAACCTCAGAGGGGGCAG
364	Glu_CTC_chr6:28949975-28950047 (+)	TTCCCTGGTGGTCTAGTGGTTAGGATTCGGCGCTCTCACCGCCGCGCC CGGGTTCGATTCCCGGTCAGGGAA
365	Leu_TAA_chr6:144537683-144537766 (+)	CACCAGGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTAAGATCCAATGGA CATATGTCGCGTGGGTTTCAACCCCACTCTGTA

[0628]

366	Pro_AGG_chr7:128423503-128423575 (+)	TGGCTCGTGGTCTAGGGGTATGATTTCTCGCTTAGGGTGCAGAGGTC CCGGGTTCAAATCCCGGCAGGCC
367	Arg_CCT_chr7:139025445-139025518 (+)	AGCCCCAGTGGCCTAATGGATAAGGCATTGGCTCCTAAGCCAGGGAT TGTGGGTTTCGAGTCCCATCTGGGGTG
368	Cys_GCA_chr7:149388271-149388343 (-)	GGGGATATAGCTCAGGGGTAGAGCATTTGACTGCAGATCAAGAGGTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCC
369	Tyr_GTA_chr8:67025601-67025694 (+)	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTACTTCTC AGCAGGAGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
370	Tyr_GTA_chr8:67026222-67026311 (+)	CCCTTCGATAGCTCAGCTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGGCAGCGGCC GTGGCCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
371	Ala_AGC_chr8:67026423-67026496 (+)	TGGGGGATTAGTCAAATGGTAGAGCGCTCGCTTAGCATGCGAGAGGT AGCGGGATCGATCCCGCATCTCTCA
372	Ser_AGA_chr8:96281884-96281966 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGAAGTAAATCCATTGGGG TCTCCCGCGCAGGTTCAATCTGCCACTACGG
373	Met_CAT_chr8:124169469-124169542 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGTAGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC GTGAGTTCGATCCTCACAGGGGCAC
374	Arg_TCT_chr9:131102354-131102445 (-)	GGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAGCTGAGCCTAG TGTGGTCAATCAAAGGTTGGGTTTCGAGTCCACCAGAGTCGA
375	Asn_GTT_chr10:22518437-22518511 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTAACCAGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCCAACCCAGGGACGC
376	Ser_TGA_chr10:69524260-69524342 (+)	GGCAGCGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTGAATCCAATGGG GTCTCCCCGCGCAGGTTCCGAACCTGCTCGCTGCG
377	Val_TAC_chr11:59318101-59318174 (-)	GGTTCATAGTGTAGTGGTTATCACGTCTGCTTTACACGCAGAAAGGTCC TGGGTTCCGAGCCCCAGTGAACCAT
378	Val_TAC_chr11:59318459-59318532 (-)	GGTTCATAGTGTAGCGGTTATCACGTCTGCTTTACACGCAGAAAGGTCC TGGGTTCCGAGCCCCAGTGAACCCAC
379	Arg_TCT_chr11:59318766-59318852 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAGCGCATTGGACTTCTAGATAGTTAGA GAAATCAAAGGTTGTGGGTTCCGAGTCCCAACAGAGTCC
380	Leu_TAA_chr11:59319227-59319310 (+)	TACCAGAATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTTAAAGATCCAATGGA TTCATATCCGCGTGGGTTCCGAACCCCACTCTGTA
381	Lys_TTT_chr11:59323901-59323974 (+)	GGCCCGGATAGCTCAGTCCGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGT CCGGGTTCAAGTCCCTGTTCCGGCG

[0629]

382	Phe_GAA_chr11:59324969-59325042 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCGATCCCGGGTTTCGGCAG
383	Lys_TTT_chr11:59327807-59327880 (-)	GCCCGGATAGCTCAGTCGTTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTC CAGGGTTCAAGTCCCTGTTCCGGCCG
384	Phe_GAA_chr11:59333852-59333925 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCATCCCGGGTTTCGGCAG
385	Ser_GCT_chr11:66115590-66115672 (+)	GGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCCATTGTG CTTTCACGCGTGGGTTTCAATCCCATCTCGTCG
386	Pro_TGG_chr11:75946868-75946940 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCTCGGTTTGGGTTCCGAGAGGTCC GGGTTCAAATCCCGGACGAGCC
387	Ser_CGA_chr12:56584147-56584229 (+)	AGTCACGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAATCCATGGG GTTTCCCGCACAGGTTTCAATCTGTTCTGTGACG
388	Asp_GTC_chr12:98897280-98897352 (+)	CTCCTCGTTAGTATAGTGGTTAGTATCCCGCTGTACGCGGGAGACC GGGTTCAAATCCCGGACGAGCC
389	Trp_CCA_chr12:98898029-98898101 (+)	GGACCTCGTGGCCGACCGTAGCGCTCTGACTCCAGATCAGAAGGCT GCGTGTTCGAATCACGTCGGGTCA
390	Ala_TGC_chr12:125406300-125406372 (-)	GGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTCATGTATGAGGCC CGGGTTCGATCCCGGCATCTCCAT
391	Phe_GAA_chr12:125412388-125412461 (-)	GCCGAAATAGCTCAGTTGGGAGAGCGTTAGACTGAAGATCTAAAGGTC CCTGGTTCGATCCCGGGTTTCGGCAG
392	Ala_TGC_chr12:125424511-125424583 (+)	AGGGATGTAGCTCAGTGGTAGAGCGCATGCTTTCACGTATGAGGCC CCGGGTTCAAATCCCGGCATCTCCA
393	Asn_GTT_chr13:31248100-31248174 (-)	GTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCTTCGGCTGTTAACCGAAAGGT TGGTGGTTCGAGCCACCAGGACCG
394	Glu_TTC_chr13:45492061-45492133 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTTTCACCCAGGCGGCC GGGTTTCGACTCCCGGTGTGGGAA
395	Thr_TGT_chr14:21081948-21082021 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCGTGTCTTGTAAACCAGGGGTC GCGAGTTCATCTCGCTGGGCGCTG
396	Leu_TAG_chr14:21093528-21093610 (+)	TGGTAGTGTGGCCGAGCGGTTAAGGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCT CTTCGGGGCGTGGGTTTCAATCCACCCTGCCA
397	Thr_TGT_chr14:21099318-21099391 (-)	GGCTCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCATGCTTGTAAACCAGGGGTC GCGAGTTCATCTCGCTGGGCGCTC

[0630]

398	Pro_TGG_chr14:21101164-21101236 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGTGGTATGATTCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTCAAATCCCGGACGAGCC
399	Tyr_GTA_chr14:21131350-21131444 (-)	CCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGATTGTACAGAC ATTTGCGGACATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGAA
400	Thr_TGT_chr14:21149848-21149921 (+)	AGGCCATAGCTCAGGGGTTAGAGCATGGTCTTGTAAACCAGGGGT CCGAGTTCAAATCTCGCTGGGCGCT
401	Tyr_GTA_chr14:21151431-21151520 (+)	TCCTTCGATAGCTCAGTGGTAGAGCGGAGGACTGTAGTACTTAATGT GTGGTTCATCCTTAGGTCGCTGGTTCGATTCCGGCTCGAAGGA
402	Pro_TGG_chr14:21152174-21152246 (+)	TGGCTCGTTGGTCTAGGGGTTAGTATCTCGCTTTGGGTGCGAGAGGTCC CGGGTCAAATCCCGGACGAGCC
403	Lys_CTT_chr14:58706612-58706685 (-)	GCCCGGCTAGCTCAGTCGTTAGAGCATGGGACTCTTAATCCAGGGTC GTGGGTTTCGAGCCACCGTGGGCGC
404	Ile_AAT_chr14:102783428-102783502 (+)	CGGCCGTTAGCTCAGTGGTTAGAGCGTGGTCTAATAACGCCAAGG TCGCGGGTTCGATCCCGTACGGGCA
405	Glu_TTC_chr15:26327380-26327452 (-)	TCCCACATGGTCTAGCGGTTAGGATTCCTGGTTTTCACCCAGGCGGCC GGTTCGACTCCCGGTGTGGGAAT
406	Ser_GCT_chr15:40886022-40886104 (-)	GACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCCATTGTGC TCTGCACCGTGGGTTCAATCCCATCTCGTCGA
407	His_GTG_chr15:45490803-45490875 (-)	GCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGCCGACGAACT CGGTTTCAATCCGAGTACGGCAT
408	His_GTG_chr15:45493348-45493420 (+)	CGCCGTGATCGTATAGTGGTTAGTACTCTGCGTTGTGGCCGACGAACT CTCGGTTTCAATCCGAGTACGGCA
409	Gln_CTG_chr15:66161399-66161471 (-)	GGTTCATGGTGAATGGTTAGCCTCTGGACTCTGAATCCAGCGATCC GAGTTCAAATCTCGGTGGAACCTG
410	Lys_CTT_chr15:79152903-79152976 (+)	TGCCCCGCTAGCTCAGTCGTTAGAGCATGGGACTCTTAATCCAGGGT CGTGGGTTTCGAGCCACCGTGGGCG
411	Arg_TCG_chr15:89878303-89878376 (+)	GGGCCGCTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGATCAGAAGAT TGCAGGTTTCGAGTCTGCCGCGGTCG
412	Gly_CCC_chr16:686735-686806 (-)	GCGCCGCTGGTGTAGTGGTATCATGCAAGATCCCATCTTTCGACCCG GGTTCGATCCCGGGCGGCGCAC
413	Arg_CCG_chr16:3200674-3200747 (+)	GGGCCGCTGGCCTAATGGATAAGGCGTCTGACTTCGGATCAGAAGAT TGAGGGTTCGAGTCCCTTCGTGGTGC

[0631]

414	Arg_CCT_chr16:3202900-3202973 (+)	CGCCCCGGTGGCCATAATGGATAAAGCATTTGGCCCTCTAAGCCAGGGAT TGTTGGTTTCGAGTCCACCCGGGGTA
415	Lys_CTT_chr16:3207405-3207478 (-)	GCCCCGCTAGCTCAGTCGGTAGAGCATGAGACCCTTAATCTCAGGGTC GTGGGTTTCGAGCCCCACGTGGGCGT
416	Thr_CGT_chr16:14379749-14379821 (+)	AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCGGTCTCGTAAACCGAAGATC ACGGGTTTCGAACCCCGTCCGTGCCT
417	Leu_TAG_chr16:22207031-22207113 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGTGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCA TTGATGGCGTGGGTTTCAATCCACCCGCTGCCAC
418	Leu_AAG_chr16:22308460-22308542 (+)	GGGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTAAGGCTCCAGTCT CTTCGGGGGCGTGGGTTTCAATCCACCCGCTGCCA
419	Leu_CAG_chr16:57333862-57333945 (+)	AGTCAGGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGTTCAGGTCGAGTCT CCCCTGGAGGCGTGGGTTTCAATCCACTTCTGACA
420	Leu_CAG_chr16:57334391-57334474 (-)	GTACAGATGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGTTCAGGTCGAGTCTC CCCCTGGAGGCGTGGGTTTCAATCCACTTCTGACAG
421	Met_CAT_chr16:87417627-87417700 (-)	GCCTCGTTAGCGCAGTAGGCAGCGCTCAGTCTCATAATCTGAAGGTC GTGAGTTTCGAGCCTCACACGGGGCAG
422	Leu_TAG_chr17:8023631-8023713 (-)	GGTAGCGTGGCCGAGCGGTCTAAGGCGCTGGATTTAGGCTCCAGTCTC TTCGGAGGCGTGGGTTTCAATCCACCCGCTGCCAG
423	Arg_TCT_chr17:8024242-8024330 (+)	TGGCTCTGTGGCGCAATGGATAAGCGCATTGGACTTCTAGTGACGAATA GAGCAATCAAAAGGTTTGGGTTTCAATCCACCCAGAGTCG
424	Gly_GCC_chr17:8029063-8029134 (+)	CGCATTGGTGGTTCAGTGGTAGAATCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC CGGGTTCGATTCCCGCCAATGCA
425	Ser_CGA_chr17:8042198-8042280 (-)	GCTGTGATGGCCGAGTGGTTAAGGCGTTGGACTCGAAATCCAATGGGG TCTCCCGCGCAGGTTTCAATCTGCTCACAGCGT
426	Thr_AGT_chr17:8042769-8042843 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CTGGGTTTCAATCCACGCGGTGCCCTG
427	Trp_CCA_chr17:8089675-8089747 (+)	CGACCTCGTGGCCGCAACGGTAGCGCTGCTGACTCCAGATCAGAAGGTT GCGGTTCAAATCACGTCGGGGTCA
428	Ser_GCT_chr17:8090183-8090265 (+)	AGACGAGGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTGCTAATCATTGTG CTCTGCACGCGTGGGTTTCAATCCACTCTCGTCG
429	Thr_AGT_chr17:8090477-8090551 (+)	CGGCGCGTGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGA TCCTGGGTTTCAATCCACGCGGTGCCCT

[0632]

430	Trp_CCA_chr17:8124186-8124258 (-)	GGCCTCGTGGCGCAACGGTAGCGCTGCTGACTCCAGATCAGAAGGTTG CGTGTCAAAATCACGTCGGGGTCAA
431	Gly_TCC_chr17:8124865-8124937 (+)	AGCGTTGGTGGTATAGTGGTAAGCATAGTGCCTTCCAAGCAGTTGAC CCGGGTTTCGATCCCGGCCAACGCA
432	Asp_GTC_chr17:8125555-8125627 (-)	TCCTCGTTAGTATAGTGGTAGATATCCCGCCTGTCACGCGGGAGACC GGGGTTCGATTCGCCGACGGGGAGA
433	Pro_CGG_chr17:8126150-8126222 (-)	GGCTCGTTGGTCTAGGGGTATGATTCGCTTCGGGTGCGAGAGGTTCC CGGGTTCAAATCCCGGACGAGCCCT
434	Thr_AGT_chr17:8129552-8129626 (-)	GGCGCCGTGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGAT CTGGGTTTCAATCCACGCGGTGCCCT
435	Ser_AGA_chr17:8129927-8130009 (-)	GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAATCCATTGGGG TCTCCCGCGCAGGTTTCAATCTGCGGACTACGT
436	Trp_CCA_chr17:19411493-19411565 (+)	TGACCTCGTGGCGCAATGGTAGCGCTGCTGACTCCAGATCAGAAGGTT GCGGTTCAAAGTACGTCGGGGTCA
437	Thr_CGT_chr17:29877092-29877164 (+)	AGGCGCGGTGGCCAAGTGGTAAGGCGTCCGCTCTCGTAAACCGAAGATC GCGGGTTTCGAACCCCGTCCGTGCCCT
438	Cys_GCA_chr17:37023897-37023969 (+)	AGGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCT
439	Cys_GCA_chr17:37025544-37025616 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTTCC CTGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCTC
440	Cys_GCA_chr17:37309986-37310058 (-)	GGGGGTATAGCTCAGTGGTAGAGCATTGACTGCAGATCAAGAGGTTCC CCGGTTCAAATCCGGGTGCCCCCTC
441	Gln_TTG_chr17:47269889-47269961 (+)	AGGTCCCATGGTGTAAATGGTTAGCAGTCTGACTTTGAATCCAGCGAT CCGAGTTCAAATCTCGGTGGGACCT
442	Arg_CCG_chr17:66016012-66016085 (-)	GACCCAGTGGCCTAATGGATAAAGGCATCAGCCTCCGGAGCTGGGGATT GTGGGTTTCGAGTCCCATCTGGGTTCG
443	Arg_CCT_chr17:73030000-73030073 (+)	AGCCCAGTGGCCTAATGGATAAAGGCACTGGCCTCCTAAGCCAGGGAT TGTGGGTTTCGAGTCCACCTGGGGTA
444	Arg_CCT_chr17:73030525-73030598 (-)	GCCCCAGTGGCCTAATGGATAAAGGCACTGGCCTCCTAAGCCAGGGATT GTGGGTTTCGAGTCCACCTGGGGTGT
445	Arg_TCG_chr17:73031207-73031280 (+)	AGACCGCGTGGCCTAATGGATAAAGGCGTCTGACTTCGGATCAGAAGAT TGAGGGTTTCGAGTCCCTTCGTGGTTCG

[0633]

446	Asn_GTT_chr19:1383561-1383635 (+)	CGTCTCTGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGTTCGGCTGTTAACCAGAAAGG TTGGTGGTTCGAGCCACCCAGGGACG
447	Gly_TCC_chr19:4724081-4724153 (+)	GGCGTTGGTGGTATAGTGGTTAGCATAGTGCCTTCCAAGCAGTTGAC CCGGGTTTCGATCCCGGCCAACGCA
448	Val_CAC_chr19:4724646-4724719 (-)	GTTTCCGTAGTGTAGCGGTTATCACATTCGCCTCACACGCGAAAGGTTCC CCGGTTCGATCCCGGGCGGAAACAG
449	Thr_AGT_chr19:33667962-33668036 (+)	TGGCGCCGTGGCTTAGTGGTTAAGGCGCTGTCTAGTAAACAGGAGA TCCTGGGTTTCAATCCACGCGGTGCCCT
450	Ile_TAT_chr19:39902807-39902900 (-)	GCTCCAGTGGCGCAATCGGTTAGCGCGCGTACTTATATGACAGTGGC AGCGGAGCAATGCCGAGGTTGTGAGTTCGATCCTCACCTGGAGCAC
451	Gly_GCC_chr21:18827106-18827177 (-)	GCATGGGTGGTTCAGTGGTAGAATCTCGCCTGCCACGCGGGAGGCC GGGTTTCGATTCGCCGCCATGCAG

[0634]

[0635]

일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM), 예를 들어 외생성 TREM은 다음의 특성 중 1개, 2개, 3개 또는 4개를 포함한다:

[0636]

(a) 참고 세포, 예를 들어 외생성 핵산이 도입된 세포에서 가장 가까운 서열 tRNA로부터 적어도 1개의 뉴클레오타이드 또는 1개의 전사 후 변형만큼 차이가 나거나;

[0637]

(b) 이것이 전사된 세포가 아닌 세포 내로 도입되어 있거나;

[0638]

(c) 이것이 자연적으로 발생하는 세포가 아닌 세포에 존재하거나;

- [0639] (d) 비야생형인 발현 프로파일, 예를 들어 수준 또는 분포를 가지며, 예를 들어 야생형보다 높은 수준에서 발현된다.
- [0640] 일 실시형태에서, 발현 프로파일은 발현을 조절하는 핵산 내로 도입된 변화에 의해 매개될 수 있거나, RNA 분자의 발현을 조절하는 약제의 첨가에 의해 매개될 수 있다.
- [0641] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM), 예를 들어 외생성 TREM은 (a), (b), (c) 및 (d)를 포함한다.
- [0642] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM), 예를 들어 외생성 TREM은 (a), (b) 및 (c)를 포함한다.
- [0643] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM), 예를 들어 외생성 TREM은 (a), (b) 및 (d)를 포함한다.
- [0644] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM), 예를 들어 외생성 TREM은 (a), (c) 및 (d)를 포함한다.
- [0645] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM), 예를 들어 외생성 TREM은 (b), (c) 및 (d)를 포함한다.
- [0646] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM), 예를 들어 외생성 TREM은 (a) 및 (d)를 포함한다.
- [0647] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM), 예를 들어 외생성 TREM은 (c) 및 (d)를 포함한다.
- [0648] *TREM 단편*
- [0649] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 단편(본원에서는 종종 TREM 단편으로서 지칭됨), 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 데옥시리보핵산 서열에 의해 암호화된 RNA의 단편을 포함한다. 예를 들어, TREM은 치료 중인 개체와 동일한 종, 또는 둘 모두에서 유래한 tRNA의 전체 서열 미만, 예를 들어 동일한 안티코돈을 갖는 tRNA의 전체 서열 미만을 포함한다. 일 실시형태에서, 예를 들어 전장 TREM 또는 보다 긴 단편으로부터의 TREM 단편의 생성은 효소, 예를 들어 뉴클레아제 활성(예를 들어, 엔도뉴클레아제 활성 또는 리보뉴클레아제 활성)을 갖는 효소, 예를 들어 Dicer, 엔지오제닌, RNaseP, RNaseZ, Rny1 또는 PrrC에 의해 촉매될 수 있다.
- [0650] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM 단편)은 생체 내, 생체 외 또는 시험관 내에서 생산될 수 있다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 숙주 세포에서 생체 내에서 생산된다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 생체 외에서 생산된다. 일 실시형태에서, TREM 단편은, 예를 들어 실시예 6에 기술되어 있는 바와 같이 시험관 내에서 생산된다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 세포에 의한 TREM의 생산 이후에 발현된 TREM을 단편화함으로써 생산되며, 예를 들어 숙주 세포에 의해 생산된 TREM은 숙주 세포로부터 방출 또는 정제 이후에 단편화되며, 예를 들어 TREM은 생체 외 또는 시험관 내에서 단편화된다.
- [0651] 예시적인 TREM 단편은 TREM 절반부(예를 들어, ACHD 내의 개열로부터의 절반부, 예를 들어 5'TREM 절반부 또는 3'TREM 절반부); 5' 단편(예를 들어, DHD 또는 ACHD 내의 개열로부터의 말단, 예를 들어 5' 말단을 포함하는 단편); 3' 단편(예를 들어, THD 내의 개열로부터의 말단, 예를 들어 TREM의 3' 말단을 포함하는 단편); 또는 내부 단편(예를 들어, ACHD, DHD 또는 THD 중 하나 이상에서의 개열로부터의 단편)을 포함한다.
- [0652] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM 단편)은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA 서열의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 RNA 서열의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열의 적어도 5%,

10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다.

[0653] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 표 1에 개시되어 있는 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA 서열의 적어도 5개의 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 표 1에 개시되어 있는 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 RNA 서열의 적어도 5개의 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나와 적어도 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열의 적어도 5개의 리보뉴클레오타이드(nt), 10개 nt, 15개 nt, 20개 nt, 25개 nt, 30개 nt, 35개 nt, 40개 nt, 45개 nt, 50개 nt, 55개 nt 또는 60개 nt(그러나 전장 미만임)를 포함한다.

[0654] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 10개 내지 90개의 리보뉴클레오타이드(rnt), 10개 내지 80개 rnt, 10개 내지 70개 rnt, 10개 내지 60개 rnt, 10개 내지 50개 rnt, 10개 내지 40개 rnt, 10개 내지 30개 rnt, 10개 내지 20개 rnt, 20개 내지 90개 rnt, 20개 내지 80개 rnt, 20개 내지 70개 rnt, 20개 내지 60개 rnt, 20개 내지 50개 rnt, 20개 내지 40개 rnt, 30개 내지 90개 rnt, 30개 내지 80개 rnt, 30개 내지 70개 rnt, 30개 내지 60개 rnt 또는 30개 내지 50개 rnt 길이의 서열을 포함한다.

[0655] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 TREM 구조, 도메인 또는 활성을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 어댑터 기능을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 동족 어댑터 기능을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 비동족 어댑터 기능을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 조절 기능을 포함한다.

[0656] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 번역 저해 기능, 예를 들어 개시 인자, 예를 들어 eIF4G의 변위를 포함한다.

[0657] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 후성적 기능, 예를 들어 질환의 후성적 유전, 예를 들어 대사 질환을 포함한다. 일부 실시형태에서, 후성적 유전 기능은, 예를 들어 체세포 후성적 조절과 비교할 때 세대간 영향을 나타낼 수 있다.

[0658] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 레트로바이러스 조절 기능, 예를 들어 레트로바이러스 역전사의 조절, 예를 들어 HERV 조절을 포함한다.

[0659] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은, 예를 들어 AGO 및/또는 PIWI에 결합함으로써 유전자 침묵 기능을 포함한다.

[0660] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은, 예를 들어 세포 스트레스 하에 운동 뉴런의 생존을 촉진하기 위해, 예를 들어 스트레스 과립에서 예를 들어 번역 개시 인자의 격리에 의해 신경 보호제 기능을 포함한다.

[0661] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은, 예를 들어 전이성 전사체 안정화 단백질의 결합 및/또는 격리를 통해, 예를 들어 암 진행을 예방함으로써 항암 기능을 포함한다.

[0662] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은, 예를 들어 사이토크롬 c 및/또는 cyt c 리보뉴클레오타이드 단백질 복합체에 결합함으로써 세포 생존 기능, 예를 들어 증가된 세포 생존을 포함한다.

[0663] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 리보솜 생물발생 기능을 포함하고, 예를 들어 TREM 단편은, 예를 들어 리보솜 단백질을 암호화하는 mRNA의 조절, 예를 들어 이에 대한 결합에 의해 리보솜 생물발생을 조절할 수 있다.

[0664] TREM 변형

[0665] 본원에 기술되어 있는 TREM(예를 들어, 맥락적 희귀 코돈에 상응하는 TREM)는 모이어티(본원에서 종종 변형으로서 지칭됨), 예를 들어 표 2에 기술되어 있는 모이어티를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 변형이란 용어가 일반적으로 임의의 특정 과정의 생성물인 것으로 이해되지 않을 수 있지만, 실시형태에서 변형의 형성은 표 2의 효소에 의해 매개될 수 있다. 실시형태에서, 변형은 전사 후에 형성된다. 실시형태에서, 변형은 전사와 동시에 형성된다. 실시형태에서, 변형은 생체 내에서, 예를 들어 숙주 세포에서 일어난다.

[0666] 일 실시형태에서, 변형은 표 2의 1행 내지 62행 중 임의의 것에 나열된 변형이다. 일 실시형태에서, 변형은 표 2의 1행 내지 62행 중 임의의 것에 나열된 변형이고, 변형의 형성은 표 2의 효소에 의해 매개된다. 일 실시형태에서, 변형은 표 2의 행으로부터 선택되고, 변형의 형성은 표 2의 동일한 행으로부터의 효소에 의해 매개된다.

【표 2】

tRNA 변형 및 관련 효소의 목록

	약칭	변형	효소 목록
1	m1Am	1,2'-O-디메틸아데노신	METTTL3
2	imG	와이오신 (wyosine)	Trm5, Tyw1, Tyw2, Tyw3, and Tyw4
3	m5s2U	5-메틸-2-티오우리딘	TrmU
4	m6t6A	N6-메틸-N6-트레오닐카바모일아데노신	TRMO, TrmO
5	QtRNA	케오신	TGTase
6	OHyW	하이드록시위부토신	Trm5, TYW1, TYW2, TYW3, TYW4
7	io6A	N6-(시스-하이드록시이소펜테닐)아데노신	TRIT1
8	Gr(p)	2'-O-리보실구아노신 (포스페이트)	

[0667]

9	ho5U	5-하이드록시우리딘	
10	ncm5Um	5-카바모일메틸-2'-O-메틸우리딘	ELP1, ELP2, ELP3, ELP4, ELP5, ELP6, KTI111, KTI112, KTI113, Uba4, Urm1, Tum1, Ncs6, Ncs2, Trm9, Sit4, Isu1, Isu2, Sap185, Sap190
11	OHyW*	하이드록시위부토신	위부토신 하이드록실라제
12	acp3U	3-(3-아미노-3-카복시프로필)우리딘	
13	mcm5s2U	5-메톡시카보닐메틸-2-티오우리딘	ALKBH8, Ncs6, Trm9, Ncs2, TrmU, CTU1, CTU2, ELP1, ELP2, ELP3, ELP4, ELP5, ELP6
14	m5U	5-메틸우리딘	Trm2
15	D	디하이드로우리딘	DUS1, DUS2, DUS3, DUS4
16	mcm5Um	5-메톡시카보닐메틸-2'-O-메틸우리딘	ELP1, ELP2, ELP3, ELP4, ELP5, ELP6, Trm9, ALKBH-MT.?
17	m5C	5-메틸사이티딘	Dnmt2, Dnmt2, EfmM, Nop2, Rcm1, RlmI, RlmO, RsmB, RsmF, Trm4, nsun2
18	ac4C	N4-아세틸사이티딘	NAT10, Rra1, TmcA
19	m1A	1-메틸아데노신	Bmt2, KamB, NpmA, Rrp8, TRMT10C, Trm61, TrmI, TrmK, Trm61A, Trm61B
20	tm5U	5-타우리노메틸우리딘	MTU1
21	m1G	1-메틸구아노신	AviRa, RImA(I), RImA(II), TRM5, TRMT10A, TRMT10B, TRMT10C, Taw22, Trm10, Trm5, Trmb, TrmD
22	Cm	2-O-메틸사이티딘	
23	m1I	1-메틸이노신	
24	Ar(p)	2'-O-리보실아데노신 (포스페이트)	
25	galQtRNA	갈락토실-케오신	
26	mcm5U	5-메톡시카보닐메틸우리딘	ALKBH8, Trm9, ELP1, ELP2, ELP3, ELP4, ELP5, ELP6
27	m1Y	1-메틸슈도우리딘	
28	Gm	2'-O-메틸구아노신	MRM1, Mrm1, Nop1, RNMTL1, RlmB, Spb1, Trm3, Trm7, TrmH
29	manQtRNA	만노실-케오신	Man/Gal-Q-트랜스페라제
30	yW	위부토신	TYW1, 2, 3, 4
31	f5C	5-포르밀사이티딘	MTU1
32	tm5s2U	5-타우리노메틸-2-티오우리딘	TrmU
33	m2,2G	N2,N2-디메틸구아노신	Trm1
34	chm5U	5-카복시하이드록시메틸우리딘	
35	s2U	2-티오우리딘	MnmA, Mtu1, Ncs2, Ncs6, TrmU

[0668]

36	mnm5s2 U	5-메틸아미노메틸-2'-티오우리딘	MnmCD, MnmD, MnmA, Mtu1, TrmU
37	m6A	N6-메틸아데노신	ErmAM, ErmBC, ErmC', Ime4, METTL14, METTL3, RlmF, RlmJ, RsmA, TrmM
38	mchm5 U	5-(카복시하이드록시메틸)우리딘 메틸 에스테르	ALKBH8
39	m2G	N2-메틸구아노신	Trm112, Trm11
40	cmnm5 U	5-카복시메틸아미노메틸우리딘	tRNA(사이티딘(34)-2'-O)-메틸트랜스퍼라제
41	Ym	2'O-메틸슈도우리딘	NEP1
42	f5Cm	5-포르밀-2'-O-메틸사이티딘	
43	ncm5U	5-카바모일메틸우리딘	ELP1, ELP2, ELP3, ELP4, ELP5, ELP6
44	I	이노신	Tad1, Tad2, Tad3, TadA
45	g6A	N6-글리시닐카바모일아데노신	METTL8
46	cmnm5s 2U	5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우리딘	MnmA, Mtu1, TrmU, MnmE, MnmG, Mss1, Mto1
47	Um	2'O-메틸우리딘	AviRb, MRM2, Mrm2, Nop1, RlmE, Spb1, Trm44, TrmJ, TrmL, aTrm56
48	Y	슈도우리딘	Cbf5, Pus1, Pus10, Pus2, Pus3, Pus4, Pus5, Pus6, Pus7, Pus8, Pus9, RluA, RluB, RluC, RluD, RluE, RluF, TruA, TruB, TruC, TruD
49	ms2i6A	2-메틸티오-N6-이소펜테닐아데노신	MiaA
50	m3C	3-메틸사이티딘	Trm140, METTL2 및 METTL6
51	o2yW	퍼옥시위부토신	TRM5, TYW1, TYW2, TYW3, TYW4, TYW5, TRM4
52	m5Um	5,2'O-디메틸우리딘	
53	ms2i6A	2-메틸티오-N6-트레오닐카바모일아데노신	Yrdc/Sua5, MtaB/e-MtaB, SAM, "S"
54	i6A	N6-이소펜테닐아데노신	MiaA, Mod5
55	ms2io6 A	2-메틸티오-N6-(시스하이드록시이소펜테닐) 아데노신	MiaE
56	Am	2-O-메틸아데노신	(2'-O-메틸아데노신-N6-)-메틸트랜스퍼라제
57	m7G	7-메틸구아노신	Abd1, ArmA, Bud23, RlmKL, RmtB, RsmG, Sgm, TRMB, Trm8, TrmB, WDR4
58	t6A	N6-트레오닐카바모일아데노신	Bud32, Gon7, Cgi121
59		N1-메틸구아닌	Trm10
60		N7-메틸구아닌	Trm8, Trm82
61		2'-O 메틸리보오스	Trm3, Trm13, Trm44, Trm7, Trm732, Rtt10
62		리보오스 2'-O-리보실 포스페이트	Rtt1

[0669]

[0670]

TREM 기능

[0671]

일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 추가의 모이어티, 예를 들어 융합 모이어티를 포함한다. 일 실시형태에서, 융합 모이어티는 모이어티는 정제를 위해 또는 TREM의 접힘을 변경시키기 위해 사용되거나, 표적화 모이어티로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 융합 모이어티는 태그, 링커를 포함할 수 있거나, 절단 가능할 수 있거나, 효소에 대한 결합 부위를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 융합 모이어티는 TREM의 N 말단 또는 TREM의 C 말단에 배치될 수 있다. 일 실시형태에서, 융합 모이어티는 TREM을 암호화하는 동일하거나 상이한 핵산 분자에 의해 암호화될 수 있다.

[0672]

TREM 공통 서열

[0673]

일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 본원에서 제공되어 있는 공통 서열을 포함한다.

[0674]

일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 식 I_{zzz}의 공통 서열을 포함하며, 이때 zzz는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고, 식 I은 모든 종에 상응한다.

[0675]

일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 식 II_{zzz}의 공통 서열을 포함하며, 이때 zzz는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고, 식 II는 포유동물에 상응한다.

[0676]

일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 식 III_{zzz}의 공통 서열을 포함하며, 이때 zzz는 20개의 아미노산 중 임의의 것을 나타내고, 식 III은 인간에 상응한다.

[0677]

일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)은 하기로부터 선택되는 특성을 포함한다:

[0678]

a) 생리적 조건 하에 잔기 R₀는 링커 영역, 예를 들어 링커 1 영역을 형성하거나;

- [0679] b) 생리적 조건 하에 잔기 $R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7$ 및 잔기 $R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}$ 은 줄기 영역, 예를 들어 AStD 줄기 영역을 형성하거나;
- [0680] c) 생리적 조건 하에 잔기 R_8-R_9 는 링커 영역, 예를 들어 링커 2 영역을 형성하거나;
- [0681] d) 생리적 조건 하에 잔기 $-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}$ 은 줄기-루프 영역, 예를 들어 D 아암 영역을 형성하거나;
- [0682] e) 생리적 조건 하에 잔기 $-R_{29}$ 는 링커 영역, 예를 들어 링커 3 영역을 형성하거나;
- [0683] f) 생리적 조건 하에 잔기 $-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}$ 은 줄기-루프 영역, 예를 들어 AC 아암 영역을 형성하거나;
- [0684] g) 생리적 조건 하에 잔기 $-[R_{47}]_{x1}$ 은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 가변 영역을 포함하거나;
- [0685] h) 생리적 조건 하에 잔기 $-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}$ 는 줄기-루프 영역, 예를 들어 T 아암 영역을 형성하거나;
- [0686] i) 생리적 조건 하에 잔기 R_{72} 는 링커 영역, 예를 들어 링커 4 영역을 형성한다.

[0687] 알라닌 TREM 공통 서열

[0688] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{ALA} 의 서열을 포함한다:

[0689] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[0690] 상기 식에서, A_{1a} 에 대한 공통은 하기와 같다:

[0691] R_0 = 존재하지 않음;

[0692] R_{14} , R_{57} = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

[0693] R_{26} = A, C, G이거나 존재하지 않음;

[0694] R_5 , R_6 , R_{15} , R_{16} , R_{21} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{34} , R_{37} , R_{41} , R_{42} , R_{43} , R_{44} , R_{45} , R_{48} , R_{49} , R_{50} , R_{58} , R_{59} , R_{63} , R_{64} , R_{66} , R_{67} = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;

[0695] R_{11} , R_{35} , R_{65} = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

[0696] R_1 , R_9 , R_{20} , R_{38} , R_{40} , R_{51} , R_{52} , R_{56} = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[0697] R_7 , R_{22} , R_{25} , R_{27} , R_{29} , R_{46} , R_{53} , R_{72} = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

[0698] R_{24} , R_{69} = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;

[0699] R_{70} , R_{71} = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

[0700] R_3 , R_4 = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;

[0701] R_{12} , R_{33} , R_{36} , R_{62} , R_{68} = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

[0702] R_{13} , R_{17} , R_{28} , R_{39} , R_{55} , R_{60} , R_{61} = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[0703] R_{10} , R_{19} , R_{23} = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[0704] R_2 = G, U이거나 존재하지 않음;

- [0705] $R_8, R_{18}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [0706] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [0707] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [0708] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [0709] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{ALA}의 서열을 포함한다:
- [0710] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0711] 상기 식에서, Ala에 대한 공통은 하기와 같다:
- [0712] $R_0, R_{18} =$ 존재하지 않음;
- [0713] $R_{14}, R_{24}, R_{57} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [0714] $R_{15}, R_{26}, R_{64} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [0715] $R_{16}, R_{31}, R_{50}, R_{59} =$ 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [0716] $R_{11}, R_{32}, R_{37}, R_{41}, R_{43}, R_{45}, R_{49}, R_{65}, R_{66} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [0717] $R_1, R_5, R_9, R_{25}, R_{27}, R_{38}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{56} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [0718] $R_7, R_{22}, R_{29}, R_{42}, R_{44}, R_{53}, R_{63}, R_{72} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0719] $R_6, R_{35}, R_{69} =$ 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [0720] $R_{55}, R_{60}, R_{70}, R_{71} =$ 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [0721] $R_3 = C, G$ 이거나 존재하지 않음;
- [0722] $R_{12}, R_{36}, R_{48} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0723] $R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{30}, R_{34}, R_{39}, R_{58}, R_{61}, R_{62}, R_{67}, R_{68} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [0724] $R_4, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{23}, R_{52} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [0725] $R_2, R_8, R_{33} =$ 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [0726] $R_{21}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

- [0727] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [0728] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [0729] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [0730] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{ALA}의 서열을 포함한다:
- [0731] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0732] 상기 식에서, Ala에 대한 공통은 하기와 같다:
- [0733] $R_0, R_{18} =$ 존재하지 않음;
- [0734] $R_{14}, R_{24}, R_{57}, R_{72} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [0735] $R_{15}, R_{26}, R_{64} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [0736] $R_{16}, R_{31}, R_{50} =$ 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [0737] $R_{11}, R_{32}, R_{37}, R_{41}, R_{43}, R_{45}, R_{49}, R_{65}, R_{66} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [0738] $R_5, R_9, R_{25}, R_{27}, R_{38}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{56} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [0739] $R_7, R_{22}, R_{29}, R_{42}, R_{44}, R_{53}, R_{63} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0740] $R_6, R_{35} =$ 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [0741] $R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{70}, R_{71} =$ 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [0742] $R_{12}, R_{48}, R_{59} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0743] $R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{30}, R_{34}, R_{39}, R_{58}, R_{62}, R_{67}, R_{68} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [0744] $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{23}, R_{52} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [0745] $R_{33}, R_{36} =$ 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [0746] $R_8, R_{21}, R_{54}, R_{69} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [0747] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [0748] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지

30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),

[0749] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[0750] 아르기닌 TREM 공통 서열

[0751] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{ARG}의 서열을 포함한다:

[0752] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[0753] 상기 식에서, Arg에 대한 공통은 하기와 같다:

[0754] R₅₇ = A이거나 존재하지 않음;

[0755] R₉, R₂₇ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;

[0756] R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₁, R₁₂, R₁₆, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₅, R₂₆, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇, R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₈, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₈, R₆₂, R₆₃, R₆₄, R₆₅, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₆₉, R₇₀, R₇₁ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;

[0757] R₁₃, R₁₇, R₄₁ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

[0758] R₁₉, R₂₀, R₂₄, R₄₀, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[0759] R₁₄, R₁₅, R₇₂ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

[0760] R₁₈ = A, U이거나 존재하지 않음;

[0761] R₃₈ = C이거나 존재하지 않음;

[0762] R₃₅, R₄₃, R₆₁ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

[0763] R₂₈, R₅₅, R₅₉, R₆₀ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[0764] R₀, R₁₀, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[0765] R₈, R₃₉ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;

[0766] R₃₆, R₅₃, R₅₄ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[0767] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;

[0768] 예를 들어, x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x =

10 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),

[0769] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[0770] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{ARG}의 서열을 포함한다:

[0771] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[0772] 상기 식에서, Arg에 대한 공통은 하기와 같다:

[0773] R₁₈ = 존재하지 않음;

[0774] R₂₄, R₅₇ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

[0775] R₄₁ = A, C이거나 존재하지 않음;

[0776] R₃, R₇, R₃₄, R₅₀ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;

[0777] R₂, R₅, R₆, R₁₂, R₂₆, R₃₂, R₃₇, R₄₄, R₅₈, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₇₀ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;

[0778] R₄₉, R₇₁ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

[0779] R₁, R₁₅, R₁₉, R₂₅, R₂₇, R₄₀, R₄₅, R₄₆, R₅₆, R₇₂ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[0780] R₁₄, R₂₉, R₆₃ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

[0781] R₁₆, R₂₁ = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;

[0782] R₃₈, R₆₁ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

[0783] R₃₃, R₄₈ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;

[0784] R₄, R₉, R₁₁, R₄₃, R₆₂, R₆₄, R₆₉ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

[0785] R₁₃, R₂₂, R₂₈, R₃₀, R₃₁, R₃₅, R₅₅, R₆₀, R₆₅ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[0786] R₀, R₁₀, R₂₀, R₂₃, R₅₁, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[0787] R₈, R₃₉, R₄₂ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;

[0788] R₁₇, R₃₆, R₅₃, R₅₄, R₅₉ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[0789] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;

[0790] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x =$

70 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),

- [0791] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [0792] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{ARG}의 서열을 포함한다:
- [0793] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [0794] 상기 식에서, Arg에 대한 공통은 하기와 같다:
- [0795] R₁₈ = 존재하지 않음;
- [0796] R₁₅, R₂₁, R₂₄, R₄₁, R₅₇ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [0797] R₃₄, R₄₄ = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [0798] R₃, R₅, R₅₈ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [0799] R₂, R₆, R₆₆, R₇₀ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [0800] R₃₇, R₄₉ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [0801] R₁, R₂₅, R₂₉, R₄₀, R₄₅, R₄₆, R₅₀ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [0802] R₁₄, R₆₃, R₆₈ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0803] R₁₆ = A, U이거나 존재하지 않음;
- [0804] R₃₈, R₆₁ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [0805] R₇, R₁₁, R₁₂, R₂₆, R₄₈ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [0806] R₆₄, R₆₇, R₆₉ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0807] R₄, R₁₃, R₂₂, R₂₈, R₃₀, R₃₁, R₃₅, R₄₃, R₅₅, R₆₀, R₆₂, R₆₅, R₇₁ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [0808] R₀, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₂₃, R₂₇, R₃₃, R₅₁, R₅₂, R₅₆, R₇₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [0809] R₈, R₉, R₃₂, R₃₉, R₄₂ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [0810] R₁₇, R₃₆, R₅₃, R₅₄, R₅₉ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [0811] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;
- [0812] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, x

= 200 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),

[0813] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[0814] 아스파라긴 TREM 공통 서열

[0815] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{ASN}의 서열을 포함한다:

[0816] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[0817] 상기 식에서, Asn에 대한 공통은 하기와 같다:

[0818] R₀, R₁₈ = 존재하지 않음;

[0819] R₄₁ = A이거나 존재하지 않음;

[0820] R₁₄, R₄₈, R₅₆ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;

[0821] R₂, R₄, R₅, R₆, R₁₂, R₁₇, R₂₆, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₆₂, R₆₃, R₆₅, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₇₀, R₇₁ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;

[0822] R₁₁, R₁₃, R₂₂, R₄₂, R₅₅, R₅₉ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

[0823] R₉, R₁₅, R₂₄, R₂₇, R₃₄, R₃₇, R₅₁, R₇₂ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[0824] R₁, R₇, R₂₅, R₆₉ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

[0825] R₄₀, R₅₇ = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;

[0826] R₆₀ = C이거나 존재하지 않음;

[0827] R₃₃ = C, G이거나 존재하지 않음;

[0828] R₂₁, R₃₂, R₄₃, R₆₄ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

[0829] R₃, R₁₆, R₂₈, R₃₅, R₃₆, R₆₁ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[0830] R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[0831] R₅₄ = G, U이거나 존재하지 않음;

[0832] R₈, R₂₃, R₃₈, R₃₉, R₅₃ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[0833] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;

[0834] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, x

= 200 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),

[0835] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[0836] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{ASN}의 서열을 포함한다:

[0837] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[0838] 상기 식에서, Asn에 대한 공통은 하기와 같다:

[0839] R₀, R₁₈ = 존재하지 않음;

[0840] R₂₄, R₄₁, R₄₆, R₆₂ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

[0841] R₅₉ = A, C이거나 존재하지 않음;

[0842] R₁₄, R₅₆, R₆₆ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;

[0843] R₁₇, R₂₉ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;

[0844] R₁₁, R₂₆, R₄₂, R₅₅ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

[0845] R₁, R₉, R₁₂, R₁₅, R₂₅, R₃₄, R₃₇, R₄₈, R₅₁, R₆₇, R₆₈, R₆₉, R₇₀, R₇₂ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[0846] R₄₄, R₄₅, R₅₈ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

[0847] R₄₀, R₅₇ = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;

[0848] R₅, R₂₈, R₆₀ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

[0849] R₃₃, R₆₅ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;

[0850] R₂₁, R₄₃, R₇₁ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

[0851] R₃, R₆, R₁₃, R₂₂, R₃₂, R₃₅, R₃₆, R₆₁, R₆₃, R₆₄ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[0852] R₇, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₂₇, R₄₉, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[0853] R₅₄ = G, U이거나 존재하지 않음;

[0854] R₂, R₄, R₈, R₁₆, R₂₃, R₃₀, R₃₁, R₃₈, R₃₉, R₅₀, R₅₃ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[0855] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;

[0856] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x =$

10, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),

[0857] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[0858] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{ASN}의 서열을 포함한다:

[0859] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[0860] 상기 식에서, Asn에 대한 공통은 하기와 같다:

[0861] R₀, R₁₈ = 존재하지 않음;

[0862] R₂₄, R₄₀, R₄₁, R₄₆, R₆₂ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

[0863] R₅₉ = A, C이거나 존재하지 않음;

[0864] R₁₄, R₅₆, R₆₆ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;

[0865] R₁₁, R₂₆, R₄₂, R₅₅ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

[0866] R₁, R₉, R₁₂, R₁₅, R₃₄, R₃₇, R₄₈, R₅₁, R₆₇, R₆₈, R₆₉, R₇₀ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[0867] R₄₄, R₄₅, R₅₈ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

[0868] R₅₇ = A, U이거나 존재하지 않음;

[0869] R₅, R₂₈, R₆₀ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

[0870] R₃₃, R₆₅ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;

[0871] R₁₇, R₂₁, R₂₉ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

[0872] R₃, R₆, R₁₃, R₂₂, R₃₂, R₃₅, R₃₆, R₄₃, R₆₁, R₆₃, R₆₄, R₇₁ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[0873] R₇, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₂₇, R₄₉, R₅₂, R₇₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[0874] R₅₄ = G, U이거나 존재하지 않음;

[0875] R₂, R₄, R₈, R₁₆, R₂₃, R₃₀, R₃₁, R₃₈, R₃₉, R₅₀, R₅₃ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[0876] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;

[0877] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$,

$x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),

- [0878] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [0879] 아스파르테이트 TREM 공통 서열
- [0880] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{ASP}의 서열을 포함한다:
- [0881] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [0882] 상기 식에서, Asp에 대한 공통은 하기와 같다:
- [0883] R₀ = 존재하지 않음;
- [0884] R₂₄, R₇₁ = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [0885] R₃₃, R₄₆ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [0886] R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₂, R₁₆, R₂₂, R₂₆, R₂₉, R₃₁, R₃₂, R₄₄, R₄₈, R₄₉, R₅₈, R₆₃, R₆₄, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₆₉ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [0887] R₁₃, R₂₁, R₃₄, R₄₁, R₅₇, R₆₅ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [0888] R₉, R₁₀, R₁₄, R₁₅, R₂₀, R₂₇, R₃₇, R₄₀, R₅₁, R₅₆, R₇₂ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [0889] R₇, R₂₅, R₄₂ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0890] R₃₉ = C이거나 존재하지 않음;
- [0891] R₅₀, R₆₂ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [0892] R₃₀, R₄₃, R₄₅, R₅₅, R₇₀ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0893] R₈, R₁₁, R₁₇, R₁₈, R₂₈, R₃₅, R₅₃, R₅₉, R₆₀, R₆₁ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [0894] R₁₉, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [0895] R₁ = G, U이거나 존재하지 않음;
- [0896] R₂₃, R₃₆, R₃₈, R₅₄ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [0897] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;
- [0898] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),

- [0899] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [0900] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{ASP}의 서열을 포함한다:
- [0901] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [0902] 상기 식에서, Asp에 대한 공통은 하기와 같다:
- [0903] R₀, R₁₇, R₁₈, R₂₃ = 독립적으로 존재하지 않음;
- [0904] R₉, R₄₀ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [0905] R₂₄, R₇₁ = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [0906] R₆₇, R₆₈ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [0907] R₂, R₆, R₆₆ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [0908] R₅₇, R₆₃ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [0909] R₁₀, R₁₄, R₂₇, R₃₃, R₃₇, R₄₄, R₄₆, R₅₁, R₅₆, R₆₄, R₇₂ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [0910] R₇, R₁₂, R₂₆, R₆₅ = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [0911] R₃₉, R₆₁, R₆₂ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [0912] R₃, R₃₁, R₄₅, R₇₀ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [0913] R₄, R₅, R₂₉, R₄₃, R₅₅ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0914] R₈, R₁₁, R₁₃, R₃₀, R₃₂, R₃₄, R₃₅, R₄₁, R₄₈, R₅₃, R₅₉, R₆₀ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [0915] R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₄₂, R₅₀, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [0916] R₁, R₂₂, R₄₉, R₅₈, R₆₉ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [0917] R₁₆, R₂₁, R₂₈, R₃₆, R₃₈, R₅₄ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [0918] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;
- [0919] 예를 들어, x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),
- [0920] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

- [0921] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{ASP}의 서열을 포함한다:
- [0922] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [0923] 상기 식에서, Asp에 대한 공통은 하기와 같다:
- [0924] R₀, R₁₇, R₁₈, R₂₃ = 존재하지 않음;
- [0925] R₉, R₁₂, R₄₀, R₆₅, R₇₁ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [0926] R₂, R₂₄, R₅₇ = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [0927] R₆, R₁₄, R₂₇, R₄₆, R₅₁, R₅₆, R₆₄, R₆₇, R₆₈ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [0928] R₃, R₃₁, R₃₅, R₃₉, R₆₁, R₆₂ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [0929] R₆₆ = C, G이거나 존재하지 않음;
- [0930] R₅, R₈, R₂₉, R₃₀, R₃₂, R₃₄, R₄₁, R₄₃, R₄₈, R₅₅, R₅₉, R₆₀, R₆₃ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [0931] R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₃₃, R₃₇, R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₉, R₅₀, R₅₂, R₆₉, R₇₀, R₇₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [0932] R₂₂, R₅₈ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [0933] R₁, R₄, R₇, R₁₁, R₁₃, R₁₆, R₂₁, R₂₆, R₂₈, R₃₆, R₃₈, R₅₃, R₅₄ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [0934] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;
- [0935] 예를 들어, x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),
- [0936] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [0937] 시스템인 TREM 공통 서열
- [0938] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{CYS}의 서열을 포함한다:
- [0939] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [0940] 상기 식에서, Cys에 대한 공통은 하기와 같다:
- [0941] R₀ = 존재하지 않음;

- [0942] R_{14}, R_{39}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [0943] $R_{41} = A$, C이거나 존재하지 않음;
- [0944] $R_{10}, R_{15}, R_{27}, R_{33}, R_{62}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [0945] $R_3, R_4, R_5, R_6, R_{12}, R_{13}, R_{16}, R_{24}, R_{26}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{58}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [0946] $R_{65} = A, C, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [0947] $R_9, R_{25}, R_{37}, R_{40}, R_{52}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [0948] R_7, R_{20}, R_{51} = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0949] R_{18}, R_{38}, R_{55} = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [0950] $R_2 = C$, G이거나 존재하지 않음;
- [0951] $R_{21}, R_{28}, R_{43}, R_{50}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0952] $R_{11}, R_{22}, R_{23}, R_{35}, R_{36}, R_{59}, R_{60}, R_{61}, R_{71}, R_{72}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [0953] R_1, R_{19} = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [0954] $R_{17} = G$, U이거나 존재하지 않음;
- [0955] R_8, R_{53}, R_{54} = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [0956] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [0957] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [0958] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [0959] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{CYS}의 서열을 포함한다:
- [0960] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0961] 상기 식에서, Cys에 대한 공통은 하기와 같다:
- [0962] R_0, R_{18}, R_{23} = 존재하지 않음;
- [0963] $R_{14}, R_{24}, R_{26}, R_{29}, R_{39}, R_{41}, R_{45}, R_{57}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

- [0964] $R_{44} = A$, C이거나 존재하지 않음;
- [0965] $R_{27}, R_{62} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [0966] $R_{16} = A, C, G, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [0967] $R_{30}, R_{70} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [0968] $R_5, R_7, R_9, R_{25}, R_{34}, R_{37}, R_{40}, R_{46}, R_{52}, R_{56}, R_{58}, R_{66} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [0969] $R_{20}, R_{51} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [0970] $R_{35}, R_{38}, R_{43}, R_{55}, R_{69} =$ 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [0971] $R_2, R_4, R_{15} =$ 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [0972] $R_{13} = C, G, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [0973] $R_6, R_{11}, R_{28}, R_{36}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{60}, R_{61}, R_{67}, R_{68}, R_{71}, R_{72} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [0974] $R_1, R_3, R_{10}, R_{19}, R_{33}, R_{63} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [0975] $R_8, R_{17}, R_{21}, R_{64} =$ 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [0976] $R_{12}, R_{22}, R_{31}, R_{32}, R_{42}, R_{53}, R_{54}, R_{65} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [0977] $R_{59} = U$ 이거나 존재하지 않음;
- [0978] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [0979] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [0980] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [0981] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{CYS}의 서열을 포함한다:
- [0982] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [0983] 상기 식에서, Cys에 대한 공통은 하기와 같다:
- [0984] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [0985] $R_{14}, R_{24}, R_{26}, R_{29}, R_{34}, R_{39}, R_{41}, R_{45}, R_{57}, R_{58} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

- [0986] R_{44}, R_{70} = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [0987] $R_{62} = A, C, G$ 이거나 존재하지 않음;
- [0988] $R_{16} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [0989] $R_5, R_7, R_9, R_{20}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{52}, R_{56}, R_{66}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [0990] $R_{28}, R_{35}, R_{38}, R_{43}, R_{55}, R_{67}, R_{69}$ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [0991] R_4, R_{15} = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [0992] $R_6, R_{11}, R_{13}, R_{30}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{60}, R_{61}, R_{68}, R_{71}, R_{72}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [0993] $R_1, R_2, R_3, R_{10}, R_{19}, R_{25}, R_{27}, R_{33}, R_{37}, R_{63}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [0994] R_8, R_{21}, R_{64} = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [0995] $R_{12}, R_{17}, R_{22}, R_{31}, R_{32}, R_{36}, R_{42}, R_{53}, R_{54}, R_{59}, R_{65}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [0996] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [0997] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [0998] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [0999] 글루타민 TREM 공통 서열
- [1000] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{GLN} 의 서열을 포함한다:
- [1001] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1002] 상기 식에서, Gln에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1003] R_0, R_{18} = 존재하지 않음;
- [1004] R_{14}, R_{24}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1005] $R_9, R_{26}, R_{27}, R_{33}, R_{56}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1006] $R_2, R_4, R_5, R_6, R_{12}, R_{13}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{25}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{41}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1007] $R_{17}, R_{23}, R_{43}, R_{65}, R_{71}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

- [1008] $R_{15}, R_{40}, R_{51}, R_{52}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1009] R_1, R_7, R_{72} = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1010] $R_3, R_{11}, R_{37}, R_{60}, R_{64}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1011] $R_{28}, R_{35}, R_{55}, R_{59}, R_{61}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1012] R_{10}, R_{19}, R_{20} = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1013] $R_{39} = G$, U이거나 존재하지 않음;
- [1014] $R_8, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1015] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1016] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1017] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1018] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{GLN}의 서열을 포함한다:
- [1019] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1020] 상기 식에서, Gln에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1021] R_0, R_{18}, R_{23} = 존재하지 않음;
- [1022] R_{14}, R_{24}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1023] R_{17}, R_{71} = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1024] $R_{25}, R_{26}, R_{33}, R_{44}, R_{46}, R_{56}, R_{69}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1025] $R_4, R_5, R_{12}, R_{22}, R_{29}, R_{30}, R_{48}, R_{49}, R_{63}, R_{67}, R_{68}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1026] $R_{31}, R_{43}, R_{62}, R_{65}, R_{70}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1027] $R_{15}, R_{27}, R_{34}, R_{40}, R_{41}, R_{51}, R_{52}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1028] $R_2, R_7, R_{21}, R_{45}, R_{50}, R_{58}, R_{66}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1029] $R_3, R_{13}, R_{32}, R_{37}, R_{42}, R_{60}, R_{64}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

- [1030] $R_6, R_{11}, R_{28}, R_{35}, R_{55}, R_{59}, R_{61}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1031] $R_9, R_{10}, R_{19}, R_{20}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1032] R_1, R_{16}, R_{39} = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1033] $R_8, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1034] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1035] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1036] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1037] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{Gln}의 서열을 포함한다:
- [1038] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1039] 상기 식에서, Gln에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1040] R_0, R_{18}, R_{23} = 존재하지 않음;
- [1041] $R_{14}, R_{24}, R_{41}, R_{57}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1042] R_{17}, R_{71} = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1043] $R_5, R_{25}, R_{26}, R_{46}, R_{56}, R_{69}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1044] $R_4, R_{22}, R_{29}, R_{30}, R_{48}, R_{49}, R_{63}, R_{68}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1045] $R_{43}, R_{62}, R_{65}, R_{70}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1046] $R_{15}, R_{27}, R_{33}, R_{34}, R_{40}, R_{51}, R_{52}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1047] $R_2, R_7, R_{12}, R_{45}, R_{50}, R_{58}, R_{66}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1048] $R_{31} = A$, U이거나 존재하지 않음;
- [1049] R_{32}, R_{44}, R_{60} = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1050] $R_3, R_{13}, R_{37}, R_{42}, R_{64}, R_{67}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1051] $R_6, R_{11}, R_{28}, R_{35}, R_{55}, R_{59}, R_{61}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

- [1052] $R_9, R_{10}, R_{19}, R_{20}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1053] $R_1, R_{21}, R_{39}, R_{72}$ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1054] $R_8, R_{16}, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1055] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1056] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1057] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1058] 글루타메이트 TREM 공통 서열
- [1059] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{GLU}의 서열을 포함한다:
- [1060] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1061] 상기 식에서, Glu에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1062] R_0 = 존재하지 않음;
- [1063] $R_{34}, R_{43}, R_{68}, R_{69}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1064] $R_1, R_2, R_5, R_6, R_9, R_{12}, R_{16}, R_{20}, R_{21}, R_{26}, R_{27}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{41}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{50}, R_{51}, R_{58}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{70}, R_{71}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1065] $R_{13}, R_{17}, R_{23}, R_{61}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1066] $R_{10}, R_{14}, R_{24}, R_{40}, R_{52}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1067] $R_7, R_{15}, R_{25}, R_{67}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1068] R_{11}, R_{57} = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1069] $R_{39} = C$, G이거나 존재하지 않음;
- [1070] $R_3, R_4, R_{22}, R_{42}, R_{49}, R_{55}, R_{62}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1071] $R_{18}, R_{28}, R_{35}, R_{37}, R_{53}, R_{59}, R_{60}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1072] $R_{19} = G$ 이거나 존재하지 않음;
- [1073] $R_8, R_{36}, R_{38}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

- [1074] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1075] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1076] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1077] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{Glu}의 서열을 포함한다:
- [1078] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1079] 상기 식에서, Glu에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1080] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [1081] $R_{17}, R_{40} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1082] $R_{26}, R_{27}, R_{34}, R_{43}, R_{68}, R_{69}, R_{71} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1083] $R_1, R_2, R_5, R_{12}, R_{21}, R_{31}, R_{33}, R_{41}, R_{45}, R_{48}, R_{51}, R_{58}, R_{66}, R_{70} =$ 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1084] $R_{44}, R_{61} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1085] $R_9, R_{14}, R_{24}, R_{25}, R_{52}, R_{56}, R_{63} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1086] $R_7, R_{15}, R_{46}, R_{50}, R_{67}, R_{72} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1087] $R_{29}, R_{57} =$ 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1088] $R_{60} =$ C이거나 존재하지 않음;
- [1089] $R_{39} =$ C, G이거나 존재하지 않음;
- [1090] $R_3, R_6, R_{20}, R_{30}, R_{32}, R_{42}, R_{55}, R_{62}, R_{65} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1091] $R_4, R_8, R_{16}, R_{28}, R_{35}, R_{37}, R_{49}, R_{53}, R_{59} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1092] $R_{10}, R_{19} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1093] $R_{22}, R_{64} =$ 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1094] $R_{11}, R_{13}, R_{36}, R_{38}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1095] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1096] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175,

$x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),

[1097] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[1098] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{GLU}의 서열을 포함한다:

[1099] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[1100] 상기 식에서, Glu에 대한 공통은 하기와 같다:

[1101] $R_0, R_{17}, R_{18}, R_{23} =$ 존재하지 않음;

[1102] $R_{14}, R_{27}, R_{40}, R_{71} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

[1103] $R_{44} = A, C$ 이거나 존재하지 않음;

[1104] $R_{43} = A, C, G$ 이거나 존재하지 않음;

[1105] $R_1, R_{31}, R_{33}, R_{45}, R_{51}, R_{66} =$ 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;

[1106] $R_{21}, R_{41} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

[1107] $R_7, R_{24}, R_{25}, R_{50}, R_{52}, R_{56}, R_{63}, R_{68}, R_{70} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[1108] $R_5, R_{46} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

[1109] $R_{29}, R_{57}, R_{67}, R_{72} =$ 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;

[1110] $R_2, R_{39}, R_{60} =$ 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

[1111] $R_3, R_{12}, R_{20}, R_{26}, R_{34}, R_{69} =$ 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;

[1112] $R_6, R_{30}, R_{42}, R_{48}, R_{65} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

[1113] $R_4, R_{16}, R_{28}, R_{35}, R_{37}, R_{49}, R_{53}, R_{55}, R_{58}, R_{61}, R_{62} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[1114] $R_9, R_{10}, R_{19}, R_{64} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[1115] $R_{15}, R_{22}, R_{32} =$ 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;

[1116] $R_8, R_{11}, R_{13}, R_{36}, R_{38}, R_{54}, R_{59} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[1117] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;

[1118] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지

30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),

[1119] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[1120] *클리신 TREM 공통 서열*

[1121] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{Gly}의 서열을 포함한다:

[1122] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[1123] 상기 식에서, Gly에 대한 공통은 하기와 같다:

[1124] R₀ = 존재하지 않음;

[1125] R₂₄ = A이거나 존재하지 않음;

[1126] R₃, R₉, R₄₀, R₅₀, R₅₁ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;

[1127] R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₂, R₁₆, R₂₁, R₂₂, R₂₆, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₈, R₄₉, R₅₈, R₆₃, R₆₄, R₆₅, R₆₆, R₆₇, R₆₈ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;

[1128] R₅₉ = A, C, U이거나 존재하지 않음;

[1129] R₁, R₁₀, R₁₄, R₁₅, R₂₇, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[1130] R₂₀, R₂₅ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

[1131] R₅₇, R₇₂ = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;

[1132] R₃₈, R₃₉, R₆₀ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

[1133] R₅₂ = C, G이거나 존재하지 않음;

[1134] R₂, R₁₉, R₃₇, R₅₄, R₅₅, R₆₁, R₆₂, R₆₉, R₇₀ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

[1135] R₁₁, R₁₃, R₁₇, R₂₈, R₃₅, R₃₆, R₇₁ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[1136] R₈, R₁₈, R₂₃, R₅₃ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[1137] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;

[1138] 예를 들어, x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x =

10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),

- [1139] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1140] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{GLY}의 서열을 포함한다:
- [1141] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [1142] 상기 식에서, Gly에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1143] R₀, R₁₈, R₂₃ = 존재하지 않음;
- [1144] R₂₄, R₂₇, R₄₀, R₇₂ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1145] R₂₆ = A, C이거나 존재하지 않음;
- [1146] R₃, R₇, R₆₈ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1147] R₅, R₃₀, R₄₁, R₄₂, R₄₄, R₄₉, R₆₇ = 독립적으로 A, C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1148] R₃₁, R₃₂, R₃₄ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1149] R₉, R₁₀, R₁₄, R₁₅, R₃₃, R₅₀, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1150] R₁₂, R₁₆, R₂₂, R₂₅, R₂₉, R₄₆ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1151] R₅₇ = A, U이거나 존재하지 않음;
- [1152] R₁₇, R₃₈, R₃₉, R₆₀, R₆₁, R₇₁ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1153] R₆, R₅₂, R₆₄, R₆₆ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1154] R₂, R₄, R₃₇, R₄₈, R₅₅, R₆₅ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1155] R₁₃, R₃₅, R₄₃, R₆₂, R₆₉ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1156] R₁, R₁₉, R₂₀, R₅₁, R₇₀ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1157] R₂₁, R₄₅, R₆₃ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1158] R₈, R₁₁, R₂₈, R₃₆, R₅₃, R₅₄, R₅₈, R₅₉ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1159] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;
- [1160] 예를 들어, x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x =

70 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),

- [1161] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1162] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{GLY}의 서열을 포함한다:
- [1163] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [1164] 상기 식에서, Gly에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1165] R₀, R₁₈, R₂₃ = 존재하지 않음;
- [1166] R₂₄, R₂₇, R₄₀, R₇₂ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1167] R₂₆ = A, C이거나 존재하지 않음;
- [1168] R₃, R₇, R₄₉, R₆₈ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1169] R₅, R₃₀, R₄₁, R₄₄, R₆₇ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1170] R₃₁, R₃₂, R₃₄ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1171] R₉, R₁₀, R₁₄, R₁₅, R₃₃, R₅₀, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1172] R₁₂, R₂₅, R₂₉, R₄₂, R₄₆ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1173] R₁₆, R₅₇ = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1174] R₁₇, R₃₈, R₃₉, R₆₀, R₆₁, R₇₁ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1175] R₆, R₅₂, R₆₄, R₆₆ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1176] R₃₇, R₄₈, R₆₅ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1177] R₂, R₄, R₁₃, R₃₅, R₄₃, R₅₅, R₆₂, R₆₉ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1178] R₁, R₁₉, R₂₀, R₅₁, R₇₀ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1179] R₂₁, R₂₂, R₄₅, R₆₃ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1180] R₈, R₁₁, R₂₈, R₃₆, R₅₃, R₅₄, R₅₈, R₅₉ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1181] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;
- [1182] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x =$

= 200 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),

[1183] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[1184] 히스티딘 TREM 공통 서열

[1185] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{HIS}의 서열을 포함한다:

[1186] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[1187] 상기 식에서, His에 대한 공통은 하기와 같다:

[1188] R₂₃ = 존재하지 않음;

[1189] R₁₄, R₂₄, R₅₇ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

[1190] R₇₂ = A, C이거나 존재하지 않음;

[1191] R₉, R₂₇, R₄₃, R₄₈, R₆₉ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;

[1192] R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₂, R₂₅, R₂₆, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₄, R₄₂, R₄₅, R₄₆, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₆₂, R₆₃, R₆₆, R₆₇, R₆₈ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;

[1193] R₁₃, R₂₁, R₄₁, R₄₄, R₆₅ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

[1194] R₄₀, R₅₁, R₅₆, R₇₀ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[1195] R₇, R₃₂ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

[1196] R₅₅, R₆₀ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

[1197] R₁₁, R₁₆, R₃₃, R₆₄ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

[1198] R₂, R₁₇, R₂₂, R₂₈, R₃₅, R₅₃, R₅₉, R₆₁, R₇₁ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[1199] R₁, R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₃₇, R₃₉, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[1200] R₀ = G, U이거나 존재하지 않음;

[1201] R₈, R₁₈, R₃₆, R₃₈, R₅₄ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[1202] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;

[1203] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),

= 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),

[1204] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[1205] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{His}의 서열을 포함한다:

[1206] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[1207] 상기 식에서, His에 대한 공통은 하기와 같다:

[1208] R₀, R₁₇, R₁₈, R₂₃ = 존재하지 않음;

[1209] R₇, R₁₂, R₁₄, R₂₄, R₂₇, R₄₅, R₅₇, R₅₈, R₆₃, R₆₇, R₇₂ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

[1210] R₃ = A, C, U이거나 존재하지 않음;

[1211] R₄, R₄₃, R₅₆, R₇₀ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[1212] R₄₉ = A, U이거나 존재하지 않음;

[1213] R₂, R₂₈, R₃₀, R₄₁, R₄₂, R₄₄, R₄₈, R₅₅, R₆₀, R₆₆, R₇₁ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

[1214] R₂₅ = C, G이거나 존재하지 않음;

[1215] R₉ = C, G, U이거나 존재하지 않음;

[1216] R₈, R₁₃, R₂₆, R₃₃, R₃₅, R₅₀, R₅₃, R₆₁, R₆₈ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[1217] R₁, R₆, R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₀, R₃₂, R₃₄, R₃₇, R₃₉, R₄₀, R₄₆, R₅₁, R₅₂, R₆₂, R₆₄, R₆₉ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[1218] R₁₆ = G, U이거나 존재하지 않음;

[1219] R₅, R₁₁, R₂₁, R₂₂, R₂₉, R₃₁, R₃₆, R₃₈, R₅₄, R₅₉, R₆₅ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[1220] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;

[1221] 예를 들어, x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),

[1222] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[1223] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{His}의 서열을 포함한다:

- [1224] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1225] 상기 식에서, His에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1226] $R_0, R_{17}, R_{18}, R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [1227] $R_7, R_{12}, R_{14}, R_{24}, R_{27}, R_{45}, R_{57}, R_{58}, R_{63}, R_{67}, R_{72} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1228] $R_3 = A, C$ 이거나 존재하지 않음;
- [1229] $R_4, R_{43}, R_{56}, R_{70} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1230] $R_{49} = A, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1231] $R_2, R_{28}, R_{30}, R_{41}, R_{42}, R_{44}, R_{48}, R_{55}, R_{60}, R_{66}, R_{71} =$ 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1232] $R_8, R_9, R_{26}, R_{33}, R_{35}, R_{50}, R_{61}, R_{68} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1233] $R_1, R_6, R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{39}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{69} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1234] $R_5, R_{11}, R_{13}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{29}, R_{31}, R_{36}, R_{38}, R_{53}, R_{54}, R_{59}, R_{65} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1235] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1236] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1237] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1238] 이소류신 TREM 공통 서열
- [1239] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{11E}의 서열을 포함한다:
- [1240] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1241] 상기 식에서, Ile에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1242] $R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [1243] $R_{38}, R_{41}, R_{57}, R_{72} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1244] $R_1, R_{26} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;

- [1245] $R_3, R_4, R_6, R_{16}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{59}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1246] R_{22}, R_{61}, R_{65} = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1247] $R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{40}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1248] $R_7, R_{25}, R_{29}, R_{51}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1249] R_{18}, R_{54} = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1250] R_{60} = C이거나 존재하지 않음;
- [1251] R_2, R_{52}, R_{70} = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1252] $R_5, R_{12}, R_{21}, R_{30}, R_{33}, R_{71}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1253] $R_{11}, R_{13}, R_{17}, R_{28}, R_{35}, R_{53}, R_{55}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1254] R_{10}, R_{19}, R_{20} = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1255] R_8, R_{36}, R_{39} = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1256] $[R_{47}]_{x1}$ = N이거나 존재하지 않음;
- [1257] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1258] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1259] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{ILE}의 서열을 포함한다:
- [1260] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1261] 상기 식에서, Ile에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1262] R_0, R_{18}, R_{23} = 존재하지 않음;
- [1263] $R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1264] R_{26}, R_{65} = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1265] R_{58}, R_{59}, R_{67} = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1266] R_{22} = A, C, U이거나 존재하지 않음;

- [1267] $R_6, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{29}, R_{34}, R_{43}, R_{46}, R_{48}, R_{50}, R_{51}, R_{63}, R_{69} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1268] $R_{37}, R_{56} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1269] $R_{54} = A, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1270] $R_{28}, R_{35}, R_{60}, R_{62}, R_{71} =$ 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1271] $R_2, R_{52}, R_{70} =$ 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1272] $R_5 = C, G, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1273] $R_3, R_4, R_{11}, R_{13}, R_{17}, R_{21}, R_{30}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{49}, R_{53}, R_{55}, R_{61}, R_{64}, R_{66} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1274] $R_1, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{31}, R_{68} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1275] $R_7, R_{12}, R_{32} =$ 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1276] $R_8, R_{16}, R_{33}, R_{36}, R_{39} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1277] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1278] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1279] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1280] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{IIe}의 서열을 포함한다:
- [1281] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1282] 상기 식에서, IIe에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1283] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [1284] $R_{14}, R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1285] $R_{26}, R_{65} =$ 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1286] $R_{22}, R_{59} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1287] $R_6, R_9, R_{15}, R_{34}, R_{43}, R_{46}, R_{51}, R_{56}, R_{63}, R_{69} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1288] $R_{37} = A, G, U$ 이거나 존재하지 않음;

- [1289] $R_{13}, R_{28}, R_{35}, R_{44}, R_{55}, R_{60}, R_{62}, R_{71}$ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1290] R_2, R_5, R_{70} = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1291] R_{58}, R_{67} = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1292] $R_3, R_4, R_{11}, R_{17}, R_{21}, R_{30}, R_{42}, R_{45}, R_{49}, R_{53}, R_{61}, R_{64}, R_{66}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1293] $R_1, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{48}, R_{50}, R_{52}, R_{68}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1294] R_7, R_{12} = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1295] $R_8, R_{16}, R_{33}, R_{36}, R_{39}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1296] $[R_{47}]_{x1}$ = N이거나 존재하지 않음;
- [1297] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1298] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1299] 메티오닌 TREM 공통 서열
- [1300] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{MET}의 서열을 포함한다:
- [1301] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1302] 상기 식에서, Met에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1303] R_0, R_{23} = 존재하지 않음;
- [1304] $R_{14}, R_{38}, R_{40}, R_{57}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1305] R_{60} = A, C이거나 존재하지 않음;
- [1306] R_{33}, R_{48}, R_{70} = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1307] $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{11}, R_{12}, R_{16}, R_{17}, R_{21}, R_{22}, R_{26}, R_{27}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{71}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1308] $R_{18}, R_{35}, R_{41}, R_{59}, R_{65}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1309] R_9, R_{15}, R_{51} = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1310] $R_7, R_{24}, R_{25}, R_{34}, R_{53}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

- [1311] $R_{72} = A$, U이거나 존재하지 않음;
- [1312] $R_{37} = C$ 이거나 존재하지 않음;
- [1313] $R_{10}, R_{55} =$ 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1314] $R_2, R_{13}, R_{28}, R_{43}, R_{64} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1315] $R_{36}, R_{61} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1316] $R_{19}, R_{20}, R_{52} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1317] $R_8, R_{39}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1318] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1319] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1320] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1321] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{MET}의 서열을 포함한다:
- [1322] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1323] 상기 식에서, Met에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1324] $R_0, R_{18}, R_{22}, R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [1325] $R_{14}, R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1326] $R_{59}, R_{60}, R_{62}, R_{65} =$ 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1327] $R_6, R_{45}, R_{67} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1328] $R_4 = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1329] $R_{21}, R_{42} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1330] $R_1, R_9, R_{27}, R_{29}, R_{32}, R_{46}, R_{51} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1331] $R_{17}, R_{49}, R_{53}, R_{56}, R_{58} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1332] $R_{63} = A$, U이거나 존재하지 않음;

- [1333] R_3, R_{13}, R_{37} = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1334] $R_{48}, R_{55}, R_{64}, R_{70}$ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1335] R_2, R_5, R_{66}, R_{68} = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1336] $R_{11}, R_{16}, R_{26}, R_{28}, R_{30}, R_{31}, R_{35}, R_{36}, R_{43}, R_{44}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1337] $R_{10}, R_{12}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{33}, R_{52}, R_{69}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1338] R_7, R_{34}, R_{50} = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1339] R_8, R_{39}, R_{54} = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1340] $[R_{47}]_{x1}$ = N이거나 존재하지 않음;
- [1341] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1342] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1343] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{MET}의 서열을 포함한다:
- [1344] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1345] 상기 식에서, Met에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1346] $R_0, R_{18}, R_{22}, R_{23}$ = 존재하지 않음;
- [1347] $R_{14}, R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1348] R_{59}, R_{62}, R_{65} = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1349] R_6, R_{67} = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1350] R_4, R_{21} = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1351] $R_1, R_9, R_{27}, R_{29}, R_{32}, R_{45}, R_{46}, R_{51}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1352] R_{17}, R_{56}, R_{58} = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1353] R_{49}, R_{53}, R_{63} = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1354] $R_3, R_{13}, R_{26}, R_{37}, R_{43}, R_{60}$ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

- [1355] $R_2, R_{48}, R_{55}, R_{64}, R_{70}$ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1356] R_5, R_{66} = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1357] $R_{11}, R_{16}, R_{28}, R_{30}, R_{31}, R_{35}, R_{36}, R_{42}, R_{44}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1358] $R_{10}, R_{12}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{33}, R_{52}, R_{69}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1359] $R_7, R_{34}, R_{50}, R_{68}$ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1360] R_8, R_{39}, R_{54} = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1361] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1362] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1363] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1364] 류신 TREM 공통 서열
- [1365] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{Leu} 의 서열을 포함한다:
- [1366] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1367] 상기 식에서, Leu에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1368] R_0 = 존재하지 않음;
- [1369] R_{38}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1370] $R_{60} = A, C$ 이거나 존재하지 않음;
- [1371] $R_1, R_{13}, R_{27}, R_{48}, R_{51}, R_{56}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1372] $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{16}, R_{23}, R_{26}, R_{28}, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{37}, R_{41}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1373] $R_{17}, R_{18}, R_{21}, R_{22}, R_{25}, R_{35}, R_{55}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1374] $R_{14}, R_{15}, R_{39}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1375] R_{24}, R_{40} = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1376] $R_{52}, R_{61}, R_{64}, R_{71}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

- [1377] $R_{36}, R_{53}, R_{59} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1378] $R_{19} = G$ 이거나 존재하지 않음;
- [1379] $R_{20} = G$, U이거나 존재하지 않음;
- [1380] $R_8, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1381] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1382] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1383] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1384] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{LEU}의 서열을 포함한다:
- [1385] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1386] 상기 식에서, Leu에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1387] $R_0 =$ 존재하지 않음;
- [1388] $R_{38}, R_{57}, R_{72} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1389] $R_{60} = A$, C이거나 존재하지 않음;
- [1390] $R_4, R_5, R_{48}, R_{50}, R_{56}, R_{69} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1391] $R_6, R_{33}, R_{41}, R_{43}, R_{46}, R_{49}, R_{58}, R_{63}, R_{66}, R_{70} =$ 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1392] $R_{11}, R_{12}, R_{17}, R_{21}, R_{22}, R_{28}, R_{31}, R_{37}, R_{44}, R_{55} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1393] $R_1, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{34}, R_{39} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1394] $R_7, R_{29}, R_{32}, R_{40}, R_{45} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1395] $R_{25} = A$, U이거나 존재하지 않음;
- [1396] $R_{13} = C$, G이거나 존재하지 않음;
- [1397] $R_2, R_3, R_{16}, R_{26}, R_{30}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{65}, R_{67}, R_{68} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1398] $R_{18}, R_{35}, R_{42}, R_{53}, R_{59}, R_{61}, R_{71} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

- [1399] R_{19}, R_{51} = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1400] R_{10}, R_{20} = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1401] $R_8, R_{23}, R_{36}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1402] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1403] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1404] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1405] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{Leu}의 서열을 포함한다:
- [1406] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1407] 상기 식에서, Leu에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1408] R_0 = 존재하지 않음;
- [1409] R_{38}, R_{57}, R_{72} = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1410] $R_{60} = A, C$ 이거나 존재하지 않음;
- [1411] $R_4, R_5, R_{48}, R_{50}, R_{56}, R_{58}, R_{69}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1412] $R_6, R_{33}, R_{43}, R_{46}, R_{49}, R_{63}, R_{66}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1413] $R_{11}, R_{12}, R_{17}, R_{21}, R_{22}, R_{28}, R_{31}, R_{37}, R_{41}, R_{44}, R_{55}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1414] $R_1, R_9, R_{14}, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{34}, R_{39}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1415] $R_7, R_{29}, R_{32}, R_{40}, R_{45}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1416] $R_{25} = A, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1417] $R_{13} = C, G$ 이거나 존재하지 않음;
- [1418] $R_2, R_3, R_{16}, R_{30}, R_{52}, R_{62}, R_{64}, R_{67}, R_{68}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1419] $R_{18}, R_{35}, R_{42}, R_{53}, R_{59}, R_{61}, R_{65}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1420] R_{19}, R_{51} = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

- [1421] R_{10}, R_{20}, R_{26} = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1422] $R_8, R_{23}, R_{36}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1423] $[R_{47}]_{x1}$ = N이거나 존재하지 않음;
- [1424] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1425] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1426] 리신 TREM 공통 서열
- [1427] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{Lys} 의 서열을 포함한다:
- [1428] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1429] 상기 식에서, Lys 에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1430] R_0 = 존재하지 않음;
- [1431] R_{14} = A이거나 존재하지 않음;
- [1432] R_{40}, R_{41} = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1433] R_{34}, R_{43}, R_{51} = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1434] $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{11}, R_{12}, R_{16}, R_{21}, R_{26}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1435] $R_{13}, R_{17}, R_{59}, R_{71}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1436] $R_9, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{52}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1437] R_{24}, R_{29}, R_{72} = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1438] R_{18}, R_{57} = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1439] R_{10}, R_{33} = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1440] R_{42}, R_{61}, R_{64} = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1441] $R_{28}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{53}, R_{55}, R_{60}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1442] $R_8, R_{22}, R_{23}, R_{38}, R_{39}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

- [1443] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1444] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1445] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1446] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{Lys}의 서열을 포함한다:
- [1447] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1448] 상기 식에서, Lys에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1449] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [1450] $R_{14} = A$ 이거나 존재하지 않음;
- [1451] $R_{40}, R_{41}, R_{43} =$ 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1452] $R_3, R_7 =$ 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1453] $R_1, R_6, R_{11}, R_{31}, R_{45}, R_{48}, R_{49}, R_{63}, R_{65}, R_{66}, R_{68} =$ 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1454] $R_2, R_{12}, R_{13}, R_{17}, R_{44}, R_{67}, R_{71} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1455] $R_9, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{34}, R_{50}, R_{52}, R_{56}, R_{70}, R_{72} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1456] $R_5, R_{24}, R_{26}, R_{29}, R_{32}, R_{46}, R_{69} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1457] $R_{57} = A, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1458] $R_{10}, R_{61} =$ 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1459] $R_4, R_{16}, R_{21}, R_{30}, R_{58}, R_{64} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1460] $R_{28}, R_{35}, R_{36}, R_{37}, R_{42}, R_{53}, R_{55}, R_{59}, R_{60}, R_{62} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1461] $R_{33}, R_{51} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1462] $R_8 = G, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1463] $R_{22}, R_{38}, R_{39}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1464] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1465] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175,

$x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$)

- [1466] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1467] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{Lys}의 서열을 포함한다:
- [1468] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1469] 상기 식에서, Lys에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1470] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [1471] $R_9, R_{14}, R_{34}, R_{41} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1472] $R_{40} = A, C$ 이거나 존재하지 않음;
- [1473] $R_1, R_3, R_7, R_{31} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1474] $R_{48}, R_{65}, R_{68} =$ 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1475] $R_2, R_{13}, R_{17}, R_{44}, R_{63}, R_{66} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1476] $R_5, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{29}, R_{50}, R_{52}, R_{56}, R_{70}, R_{72} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1477] $R_6, R_{24}, R_{32}, R_{49} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1478] $R_{12}, R_{26}, R_{46}, R_{57} =$ 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1479] $R_{11}, R_{28}, R_{35}, R_{43} =$ 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1480] $R_{10}, R_{45}, R_{61} =$ 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1481] $R_4, R_{21}, R_{64} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1482] $R_{37}, R_{53}, R_{55}, R_{59}, R_{60}, R_{62}, R_{67}, R_{71} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1483] $R_{33}, R_{51} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1484] $R_8, R_{30}, R_{58}, R_{69} =$ 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1485] $R_{16}, R_{22}, R_{36}, R_{38}, R_{39}, R_{42}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1486] $[R_{47}]_{x1} =$ N이거나 존재하지 않음;
- [1487] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지

30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),

[1488] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[1489] 페닐알라닌 TREM 공통 서열

[1490] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{PHE}의 서열을 포함한다:

[1491] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[1492] 상기 식에서, Phe에 대한 공통은 하기와 같다:

[1493] R₀, R₂₃ = 존재하지 않음;

[1494] R₉, R₁₄, R₃₈, R₃₉, R₅₇, R₇₂ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

[1495] R₇₁ = A, C이거나 존재하지 않음;

[1496] R₄₁, R₇₀ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;

[1497] R₄, R₅, R₆, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₄, R₄₂, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₈, R₄₉, R₅₈, R₆₂, R₆₃, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₆₉ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;

[1498] R₁₆, R₆₁, R₆₅ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

[1499] R₁₅, R₂₆, R₂₇, R₂₉, R₄₀, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[1500] R₇, R₅₁ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

[1501] R₂₂, R₂₄ = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;

[1502] R₅₅, R₆₀ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

[1503] R₂, R₃, R₂₁, R₃₃, R₄₃, R₅₀, R₆₄ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

[1504] R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₇, R₂₈, R₃₅, R₃₆, R₅₉ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[1505] R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₃₇, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[1506] R₁ = G, U이거나 존재하지 않음;

[1507] R₈, R₁₈, R₅₃, R₅₄ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[1508] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;

[1509] 예를 들어, x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지

30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),

[1510] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[1511] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{PHE}의 서열을 포함한다:

[1512] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[1513] 상기 식에서, Phe에 대한 공통은 하기와 같다:

[1514] R₀, R₁₈, R₂₃ = 존재하지 않음;

[1515] R₁₄, R₂₄, R₃₈, R₃₉, R₅₇, R₇₂ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

[1516] R₄₆, R₇₁ = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;

[1517] R₄, R₇₀ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;

[1518] R₄₅ = A, C, U이거나 존재하지 않음;

[1519] R₆, R₇, R₁₅, R₂₆, R₂₇, R₃₂, R₃₄, R₄₀, R₄₁, R₅₆, R₆₉ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[1520] R₂₉ = A, G, U이거나 존재하지 않음;

[1521] R₅, R₉, R₆₇ = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;

[1522] R₃₅, R₄₉, R₅₅, R₆₀ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

[1523] R₂₁, R₄₃, R₆₂ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;

[1524] R₂, R₃₃, R₆₈ = 독립적으로 C, G, U, N이거나 존재하지 않음;

[1525] R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₂₈, R₃₀, R₃₆, R₄₂, R₄₄, R₄₈, R₅₈, R₅₉, R₆₁, R₆₆ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[1526] R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₂₅, R₃₇, R₅₁, R₅₂, R₆₃, R₆₄ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[1527] R₁, R₃₁, R₅₀ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;

[1528] R₈, R₁₆, R₁₇, R₂₂, R₅₃, R₅₄, R₆₅ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[1529] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;

[1530] 예를 들어, x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x =

10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),

[1531] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[1532] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{PHE}의 서열을 포함한다:

[1533] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂

[1534] 상기 식에서, Phe에 대한 공통은 하기와 같다:

[1535] R₀, R₁₈, R₂₂, R₂₃ = 존재하지 않음;

[1536] R₅, R₇, R₁₄, R₂₄, R₂₆, R₃₂, R₃₄, R₃₈, R₃₉, R₄₁, R₅₇, R₇₂ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

[1537] R₄₆ = A, C이거나 존재하지 않음;

[1538] R₇₀ = A, C, G이거나 존재하지 않음;

[1539] R₄, R₆, R₁₅, R₅₆, R₆₉ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[1540] R₉, R₄₅ = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;

[1541] R₂, R₁₁, R₁₃, R₃₅, R₄₃, R₄₉, R₅₅, R₆₀, R₆₈, R₇₁ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

[1542] R₃₃ = C, G이거나 존재하지 않음;

[1543] R₃, R₂₈, R₃₆, R₄₈, R₅₈, R₅₉, R₆₁ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[1544] R₁, R₁₀, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₅, R₂₇, R₂₉, R₃₇, R₄₀, R₅₁, R₅₂, R₆₂, R₆₃, R₆₄ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[1545] R₈, R₁₂, R₁₆, R₁₇, R₃₀, R₃₁, R₄₂, R₄₄, R₅₀, R₅₃, R₅₄, R₆₅, R₆₆, R₆₇ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[1546] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;

[1547] 예를 들어, x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),

[1548] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

- [1549] *프롤린 TREM 공통 서열*
- [1550] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{PRO}의 서열을 포함한다:
- [1551] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [1552] 상기 식에서, Pro에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1553] R₀ = 존재하지 않음;
- [1554] R₁₄, R₅₇ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1555] R₇₀, R₇₂ = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1556] R₉, R₂₆, R₂₇ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1557] R₄, R₅, R₆, R₁₆, R₂₁, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₈, R₄₉, R₅₀, R₅₈, R₆₁, R₆₂, R₆₃, R₆₄, R₆₆, R₆₇, R₆₈ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1558] R₃₅, R₆₅ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1559] R₂₄, R₄₀, R₅₆ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1560] R₇, R₂₅, R₅₁ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1561] R₅₅, R₆₀ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1562] R₁, R₃, R₇₁ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1563] R₁₁, R₁₂, R₂₀, R₆₉ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1564] R₁₃, R₁₇, R₁₈, R₂₂, R₂₃, R₂₈, R₅₉ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1565] R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₃₈, R₃₉, R₅₂ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1566] R₂ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1567] R₈, R₃₆, R₅₃, R₅₄ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1568] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;
- [1569] 예를 들어, x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),
- [1570] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

- [1571] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{PRO}의 서열을 포함한다:
- [1572] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-R₆₃-R₆₄-R₆₅-R₆₆-R₆₇-R₆₈-R₆₉-R₇₀-R₇₁-R₇₂
- [1573] 상기 식에서, Pro에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1574] R₀, R₁₇, R₁₈, R₂₂, R₂₃ = 존재하지 않음;
- [1575] R₁₄, R₄₅, R₅₆, R₅₇, R₅₈, R₆₅, R₆₈ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1576] R₆₁ = A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1577] R₄₃ = N이거나 존재하지 않음;
- [1578] R₃₇ = A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1579] R₂₄, R₂₇, R₃₃, R₄₀, R₄₄, R₆₃ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1580] R₃, R₁₂, R₃₀, R₃₂, R₄₈, R₅₅, R₆₀, R₇₀, R₇₁, R₇₂ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1581] R₅, R₃₄, R₄₂, R₆₆ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1582] R₂₀ = C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1583] R₃₅, R₄₁, R₄₉, R₆₂ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1584] R₁, R₂, R₆, R₉, R₁₀, R₁₅, R₁₉, R₂₆, R₃₈, R₃₉, R₄₆, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₆₄, R₆₇, R₆₉ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1585] R₁₁, R₁₆ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1586] R₄, R₇, R₈, R₁₃, R₂₁, R₂₅, R₂₈, R₂₉, R₃₁, R₃₆, R₅₃, R₅₄, R₅₉ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1587] [R₄₇]_{x1} = N이거나 존재하지 않음;
- [1588] 예를 들어, x = 1 내지 271임(예를 들어, x = 1 내지 250, x = 1 내지 225, x = 1 내지 200, x = 1 내지 175, x = 1 내지 150, x = 1 내지 125, x = 1 내지 100, x = 1 내지 75, x = 1 내지 50, x = 1 내지 40, x = 1 내지 30, x = 1 내지 29, x = 1 내지 28, x = 1 내지 27, x = 1 내지 26, x = 1 내지 25, x = 1 내지 24, x = 1 내지 23, x = 1 내지 22, x = 1 내지 21, x = 1 내지 20, x = 1 내지 19, x = 1 내지 18, x = 1 내지 17, x = 1 내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),
- [1589] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1590] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{PRO}의 서열을 포함한다:
- [1591] R₀-R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-R₈-R₉-R₁₀-R₁₁-R₁₂-R₁₃-R₁₄-R₁₅-R₁₆-R₁₇-R₁₈-R₁₉-R₂₀-R₂₁-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆-R₂₇-R₂₈-R₂₉-R₃₀-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-[R₄₇]_{x1}-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈-R₅₉-R₆₀-R₆₁-R₆₂-

$R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

- [1592] 상기 식에서, Pro에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1593] $R_0, R_{17}, R_{18}, R_{22}, R_{23}$ = 존재하지 않음;
- [1594] $R_{14}, R_{45}, R_{56}, R_{57}, R_{58}, R_{65}, R_{68}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1595] $R_{37} = A, C, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1596] R_{24}, R_{27}, R_{40} = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1597] $R_3, R_5, R_{12}, R_{30}, R_{32}, R_{48}, R_{49}, R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{62}, R_{66}, R_{70}, R_{71}, R_{72}$ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1598] R_{34}, R_{42} = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1599] $R_{43} = C, G, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1600] $R_{41} = C, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1601] $R_1, R_2, R_6, R_9, R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{26}, R_{33}, R_{38}, R_{39}, R_{44}, R_{46}, R_{50}, R_{51}, R_{52}, R_{63}, R_{64}, R_{67}, R_{69}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1602] $R_{16} = G, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1603] $R_4, R_7, R_8, R_{11}, R_{13}, R_{21}, R_{25}, R_{28}, R_{29}, R_{31}, R_{35}, R_{36}, R_{53}, R_{54}, R_{59}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1604] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1605] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1606] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1607] 세린 TREM 공통 서열
- [1608] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{SER} 의 서열을 포함한다:
- [1609] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1610] 상기 식에서, Ser에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1611] R_0 = 존재하지 않음;
- [1612] R_{14}, R_{24}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

- [1613] $R_{41} = A$, C이거나 존재하지 않음;
- [1614] $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{16}, R_{21}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{37}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70} =$ 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1615] $R_{18} = A, C, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1616] $R_{15}, R_{40}, R_{51}, R_{56} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1617] $R_1, R_{29}, R_{58}, R_{72} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1618] $R_{39} = A, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1619] $R_{60} = C$ 이거나 존재하지 않음;
- [1620] $R_{38} = C, G$ 이거나 존재하지 않음;
- [1621] $R_{17}, R_{22}, R_{23}, R_{71} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1622] $R_8, R_{35}, R_{36}, R_{55}, R_{59}, R_{61} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1623] $R_{19}, R_{20} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1624] $R_{52} = G, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1625] $R_{53}, R_{64} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1626] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1627] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1628] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1629] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{SER}의 서열을 포함한다:
- [1630] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1631] 상기 식에서, Ser에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1632] $R_0, R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [1633] $R_{14}, R_{24}, R_{41}, R_{57} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1634] $R_{44} = A, C$ 이거나 존재하지 않음;

- [1635] $R_{25}, R_{45}, R_{48} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1636] $R_2, R_3, R_4, R_5, R_{37}, R_{50}, R_{62}, R_{66}, R_{67}, R_{69}, R_{70} =$ 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1637] $R_{12}, R_{28}, R_{65} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1638] $R_9, R_{15}, R_{29}, R_{34}, R_{40}, R_{56}, R_{63} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1639] $R_7, R_{26}, R_{30}, R_{33}, R_{46}, R_{58}, R_{72} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1640] $R_{39} = A,$ U이거나 존재하지 않음;
- [1641] $R_{11}, R_{35}, R_{60}, R_{61} =$ 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1642] $R_{13}, R_{38} =$ 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1643] $R_6, R_{17}, R_{31}, R_{43}, R_{64}, R_{68} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1644] $R_{36}, R_{42}, R_{49}, R_{55}, R_{59}, R_{71} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1645] $R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{27}, R_{51} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1646] $R_1, R_{16}, R_{32}, R_{52} =$ 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1647] $R_8, R_{18}, R_{21}, R_{22}, R_{53}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1648] $[R_{47}]_{x1} =$ N이거나 존재하지 않음;
- [1649] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1650] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1651] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{SER}의 서열을 포함한다:
- [1652] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1653] 상기 식에서, Ser에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1654] $R_0, R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [1655] $R_{14}, R_{24}, R_{41}, R_{57}, R_{58} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1656] $R_{44} = A,$ C이거나 존재하지 않음;

- [1657] R_{25}, R_{48} = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1658] $R_2, R_3, R_5, R_{37}, R_{66}, R_{67}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1659] R_{12}, R_{28}, R_{62} = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1660] $R_7, R_9, R_{15}, R_{29}, R_{33}, R_{34}, R_{40}, R_{45}, R_{56}, R_{63}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1661] $R_4, R_{26}, R_{46}, R_{50}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1662] R_{30}, R_{39} = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1663] $R_{11}, R_{17}, R_{35}, R_{60}, R_{61}$ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1664] R_{13}, R_{38} = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1665] R_6, R_{64} = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1666] $R_{31}, R_{42}, R_{43}, R_{49}, R_{55}, R_{59}, R_{65}, R_{68}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1667] $R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{27}, R_{51}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1668] $R_1, R_{16}, R_{32}, R_{72}$ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1669] $R_8, R_{18}, R_{21}, R_{22}, R_{36}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1670] $[R_{47}]_{x1}$ = N이거나 존재하지 않음;
- [1671] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1672] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1673] *트레오닌 TREM 공통 서열*
- [1674] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{THR} 의 서열을 포함한다:
- [1675] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1676] 상기 식에서, Thr에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1677] R_0, R_{23} = 존재하지 않음;
- [1678] R_{14}, R_{41}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

- [1679] R_{56}, R_{70} = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1680] $R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12}, R_{16}, R_{26}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{37}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{72}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1681] $R_{13}, R_{17}, R_{21}, R_{35}, R_{61}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1682] $R_1, R_9, R_{24}, R_{27}, R_{29}, R_{69}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1683] R_{15}, R_{25}, R_{51} = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1684] R_{40}, R_{53} = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1685] R_{33}, R_{43} = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1686] R_2, R_3, R_{39} = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1687] $R_{11}, R_{18}, R_{22}, R_{28}, R_{36}, R_{54}, R_{55}, R_{60}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1688] $R_{10}, R_{20}, R_{38}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1689] $R_{19} = G$, U이거나 존재하지 않음;
- [1690] R_8, R_{39} = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1691] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1692] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1693] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1694] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{THR}의 서열을 포함한다:
- [1695] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1696] 상기 식에서, Thr에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1697] R_0, R_{18}, R_{23} = 존재하지 않음;
- [1698] R_{14}, R_{41}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1699] $R_9, R_{42}, R_{44}, R_{48}, R_{56}, R_{70}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1700] $R_4, R_6, R_{12}, R_{26}, R_{49}, R_{58}, R_{63}, R_{64}, R_{66}, R_{68}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;

- [1701] $R_{13}, R_{21}, R_{31}, R_{37}, R_{62}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1702] $R_1, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{29}, R_{46}, R_{51}, R_{69}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1703] $R_7, R_{25}, R_{45}, R_{50}, R_{67}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1704] R_{40}, R_{53} = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1705] R_{35} = C이거나 존재하지 않음;
- [1706] R_{33}, R_{43} = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1707] $R_2, R_3, R_5, R_{16}, R_{32}, R_{34}, R_{59}, R_{65}, R_{72}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1708] $R_{11}, R_{17}, R_{22}, R_{28}, R_{30}, R_{36}, R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1709] $R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{38}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1710] R_8, R_{39}, R_{54} = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1711] $[R_{47}]_{x1}$ = N이거나 존재하지 않음;
- [1712] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1713] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1714] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{THR}의 서열을 포함한다:
- [1715] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1716] 상기 식에서, Thr에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1717] R_0, R_{18}, R_{23} = 존재하지 않음;
- [1718] $R_{14}, R_{40}, R_{41}, R_{57}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1719] R_{44} = A, C이거나 존재하지 않음;
- [1720] $R_9, R_{42}, R_{48}, R_{56}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1721] $R_4, R_6, R_{12}, R_{26}, R_{58}, R_{64}, R_{66}, R_{68}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1722] $R_{13}, R_{21}, R_{31}, R_{37}, R_{49}, R_{62}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

- [1723] $R_1, R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{29}, R_{46}, R_{51}, R_{69}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1724] $R_7, R_{25}, R_{45}, R_{50}, R_{63}, R_{67}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1725] $R_{53} = A$, U이거나 존재하지 않음;
- [1726] $R_{35} = C$ 이거나 존재하지 않음;
- [1727] $R_2, R_{33}, R_{43}, R_{70}$ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1728] $R_5, R_{16}, R_{34}, R_{59}, R_{65}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1729] $R_3, R_{11}, R_{22}, R_{28}, R_{30}, R_{36}, R_{55}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1730] $R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{38}, R_{52}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1731] $R_{32} = G$, U이거나 존재하지 않음;
- [1732] $R_8, R_{17}, R_{39}, R_{54}, R_{72}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1733] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1734] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1735] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1736] 트립토판 TREM 공통 서열
- [1737] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{TRP} 의 서열을 포함한다:
- [1738] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1739] 상기 식에서, Trp에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1740] R_0 = 존재하지 않음;
- [1741] $R_{24}, R_{39}, R_{41}, R_{57}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1742] $R_2, R_3, R_{26}, R_{27}, R_{40}, R_{48}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1743] $R_4, R_5, R_6, R_{29}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{34}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{49}, R_{51}, R_{58}, R_{63}, R_{66}, R_{67}, R_{68}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1744] $R_{13}, R_{14}, R_{16}, R_{18}, R_{21}, R_{61}, R_{65}, R_{71}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

- [1745] $R_1, R_9, R_{10}, R_{15}, R_{33}, R_{50}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1746] R_7, R_{25}, R_{72} = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1747] $R_{37}, R_{38}, R_{55}, R_{60}$ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1748] $R_{12}, R_{35}, R_{43}, R_{64}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1749] $R_{11}, R_{17}, R_{22}, R_{28}, R_{59}, R_{62}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1750] R_{19}, R_{20}, R_{52} = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1751] $R_8, R_{23}, R_{36}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1752] $[R_{47}]_{x1}$ = N이거나 존재하지 않음;
- [1753] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1754] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1755] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{TRP}의 서열을 포함한다:
- [1756] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1757] 상기 식에서, Trp에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1758] $R_0, R_{18}, R_{22}, R_{23}$ = 존재하지 않음;
- [1759] $R_{14}, R_{24}, R_{39}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1760] $R_3, R_4, R_{13}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1761] R_6, R_{44} = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1762] R_{21} = A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1763] $R_2, R_7, R_{15}, R_{25}, R_{33}, R_{34}, R_{45}, R_{56}, R_{63}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1764] R_{58} = A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1765] R_{46} = A, U이거나 존재하지 않음;
- [1766] $R_{37}, R_{38}, R_{55}, R_{60}, R_{62}$ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;

- [1767] $R_{12}, R_{26}, R_{27}, R_{35}, R_{40}, R_{48}, R_{67}$ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1768] R_{32}, R_{43}, R_{68} = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1769] $R_{11}, R_{16}, R_{28}, R_{31}, R_{49}, R_{59}, R_{65}, R_{70}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1770] $R_1, R_9, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{50}, R_{52}, R_{69}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1771] $R_5, R_8, R_{29}, R_{30}, R_{42}, R_{51}, R_{64}, R_{66}$ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1772] $R_{17}, R_{36}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1773] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1774] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1775] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1776] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{TRP}의 서열을 포함한다:
- [1777] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1778] 상기 식에서, Trp에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1779] $R_0, R_{18}, R_{22}, R_{23}$ = 존재하지 않음;
- [1780] $R_{14}, R_{24}, R_{39}, R_{41}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1781] $R_3, R_4, R_{13}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1782] R_6, R_{44} = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1783] $R_{21} = A, C, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1784] $R_2, R_7, R_{15}, R_{25}, R_{33}, R_{34}, R_{45}, R_{56}, R_{63}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1785] $R_{58} = A, G, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1786] $R_{46} = A, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1787] $R_{37}, R_{38}, R_{55}, R_{60}, R_{62}$ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1788] $R_{12}, R_{26}, R_{27}, R_{35}, R_{40}, R_{48}, R_{67}$ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;

- [1789] R_{32}, R_{43}, R_{68} = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1790] $R_{11}, R_{16}, R_{28}, R_{31}, R_{49}, R_{59}, R_{65}, R_{70}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1791] $R_1, R_9, R_{10}, R_{19}, R_{20}, R_{50}, R_{52}, R_{69}$ = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1792] $R_5, R_8, R_{29}, R_{30}, R_{42}, R_{51}, R_{64}, R_{66}$ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1793] $R_{17}, R_{36}, R_{53}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1794] $[R_{47}]_{x1}$ = N이거나 존재하지 않음;
- [1795] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1796] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1797] 티로신 TREM 공통 서열
- [1798] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{TYR} 의 서열을 포함한다:
- [1799] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1800] 상기 식에서, Tyr에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1801] R_0 = 존재하지 않음;
- [1802] R_{14}, R_{39}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1803] $R_{41}, R_{48}, R_{51}, R_{71}$ = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1804] $R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{12}, R_{13}, R_{16}, R_{25}, R_{26}, R_{30}, R_{31}, R_{32}, R_{42}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{63}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1805] R_{22}, R_{65} = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1806] $R_{15}, R_{24}, R_{27}, R_{33}, R_{37}, R_{40}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1807] $R_7, R_{29}, R_{34}, R_{72}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1808] R_{23}, R_{53} = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1809] R_{35}, R_{60} = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1810] R_{20} = C, G이거나 존재하지 않음;

- [1811] $R_1, R_2, R_{28}, R_{61}, R_{64}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1812] $R_{11}, R_{17}, R_{21}, R_{43}, R_{55}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1813] R_{19}, R_{52} = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1814] $R_8, R_{18}, R_{36}, R_{38}, R_{54}, R_{59}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1815] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1816] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1817] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1818] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{Tyr}의 서열을 포함한다:
- [1819] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1820] 상기 식에서, Tyr에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1821] R_0, R_{18}, R_{23} = 존재하지 않음;
- [1822] $R_7, R_9, R_{14}, R_{24}, R_{26}, R_{34}, R_{39}, R_{57}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1823] R_{44}, R_{69} = 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1824] $R_{71} = A, C, G$ 이거나 존재하지 않음;
- [1825] $R_{68} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1826] $R_{58} = A, C, U$ 이거나 존재하지 않음;
- [1827] $R_{33}, R_{37}, R_{41}, R_{56}, R_{62}, R_{63}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1828] R_6, R_{29}, R_{72} = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1829] R_{31}, R_{45}, R_{53} = 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1830] $R_{13}, R_{35}, R_{49}, R_{60}$ = 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1831] $R_{20}, R_{48}, R_{64}, R_{67}, R_{70}$ = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1832] $R_1, R_2, R_5, R_{16}, R_{66}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

- [1833] $R_{11}, R_{21}, R_{28}, R_{43}, R_{55}, R_{61} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1834] $R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{25}, R_{27}, R_{40}, R_{51}, R_{52} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;
- [1835] $R_3, R_4, R_{30}, R_{32}, R_{42}, R_{46} =$ 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1836] $R_8, R_{12}, R_{17}, R_{22}, R_{36}, R_{38}, R_{50}, R_{54}, R_{59}, R_{65} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1837] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1838] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1839] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1840] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{Tyr}의 서열을 포함한다:
- [1841] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1842] 상기 식에서, Tyr에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1843] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [1844] $R_7, R_9, R_{14}, R_{24}, R_{26}, R_{34}, R_{39}, R_{57}, R_{72} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1845] $R_{44}, R_{69} =$ 독립적으로 A, C이거나 존재하지 않음;
- [1846] $R_{71} = A, C, G$ 이거나 존재하지 않음;
- [1847] $R_{37}, R_{41}, R_{56}, R_{62}, R_{63} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1848] $R_6, R_{29}, R_{68} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1849] $R_{31}, R_{45}, R_{58} =$ 독립적으로 A, U이거나 존재하지 않음;
- [1850] $R_{13}, R_{28}, R_{35}, R_{49}, R_{60}, R_{61} =$ 독립적으로 C이거나 존재하지 않음;
- [1851] $R_5, R_{48}, R_{64}, R_{67}, R_{70} =$ 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1852] $R_1, R_2 =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1853] $R_{11}, R_{16}, R_{21}, R_{43}, R_{55}, R_{66} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1854] $R_{10}, R_{15}, R_{19}, R_{20}, R_{25}, R_{27}, R_{33}, R_{40}, R_{51}, R_{52} =$ 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

- [1855] $R_3, R_4, R_{30}, R_{32}, R_{42}, R_{46}$ = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1856] $R_8, R_{12}, R_{17}, R_{22}, R_{36}, R_{38}, R_{50}, R_{53}, R_{54}, R_{59}, R_{65}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1857] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1858] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1859] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1860] 발린 TREM 공통 서열
- [1861] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 I_{VAL}의 서열을 포함한다:
- [1862] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1863] 상기 식에서, Val에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1864] R_0, R_{23} = 존재하지 않음;
- [1865] R_{24}, R_{38}, R_{57} = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1866] R_9, R_{72} = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1867] $R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{12}, R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{25}, R_{26}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{37}, R_{41}, R_{42}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{46}, R_{48}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{61}, R_{62}, R_{63}, R_{64}, R_{65}, R_{66}, R_{67}, R_{68}, R_{69}, R_{70}$ = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1868] R_{17}, R_{35}, R_{59} = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1869] $R_{10}, R_{14}, R_{27}, R_{40}, R_{52}, R_{56}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1870] R_1, R_3, R_{51}, R_{53} = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1871] R_{39} = C이거나 존재하지 않음;
- [1872] R_{13}, R_{30}, R_{55} = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1873] $R_{11}, R_{22}, R_{28}, R_{60}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1874] R_{19} = G이거나 존재하지 않음;
- [1875] R_{20} = G, U이거나 존재하지 않음;
- [1876] $R_8, R_{18}, R_{36}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

- [1877] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1878] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),
- [1879] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.
- [1880] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 II_{VAL}의 서열을 포함한다:
- [1881] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$
- [1882] 상기 식에서, Val에 대한 공통은 하기와 같다:
- [1883] $R_0, R_{18}, R_{23} =$ 존재하지 않음;
- [1884] $R_{24}, R_{38}, R_{57} =$ 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;
- [1885] $R_{64}, R_{70}, R_{72} =$ 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;
- [1886] $R_{15}, R_{16}, R_{26}, R_{29}, R_{31}, R_{32}, R_{43}, R_{44}, R_{45}, R_{49}, R_{50}, R_{58}, R_{62}, R_{65} =$ 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;
- [1887] $R_6, R_{17}, R_{34}, R_{37}, R_{41}, R_{59} =$ 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;
- [1888] $R_9, R_{10}, R_{14}, R_{27}, R_{40}, R_{46}, R_{51}, R_{52}, R_{56} =$ 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;
- [1889] $R_7, R_{12}, R_{25}, R_{33}, R_{53}, R_{63}, R_{66}, R_{68} =$ 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1890] $R_{69} = A$, U이거나 존재하지 않음;
- [1891] $R_{39} = C$ 이거나 존재하지 않음;
- [1892] $R_5, R_{67} =$ 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;
- [1893] $R_2, R_4, R_{13}, R_{48}, R_{55}, R_{61} =$ 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;
- [1894] $R_{11}, R_{22}, R_{28}, R_{30}, R_{35}, R_{60}, R_{71} =$ 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;
- [1895] $R_{19} = G$ 이거나 존재하지 않음;
- [1896] $R_1, R_3, R_{20}, R_{42} =$ 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;
- [1897] $R_8, R_{21}, R_{36}, R_{54} =$ 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;
- [1898] $[R_{47}]_{x1} = N$ 이거나 존재하지 않음;
- [1899] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175,

$x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$ 내지 16, $x = 1$ 내지 15, $x = 1$ 내지 14, $x = 1$ 내지 13, $x = 1$ 내지 12, $x = 1$ 내지 11, $x = 1$ 내지 10, $x = 10$ 내지 271, $x = 20$ 내지 271, $x = 30$ 내지 271, $x = 40$ 내지 271, $x = 50$ 내지 271, $x = 60$ 내지 271, $x = 70$ 내지 271, $x = 80$ 내지 271, $x = 100$ 내지 271, $x = 125$ 내지 271, $x = 150$ 내지 271, $x = 175$ 내지 271, $x = 200$ 내지 271, $x = 225$ 내지 271, $x = 1$, $x = 2$, $x = 3$, $x = 4$, $x = 5$, $x = 6$, $x = 7$, $x = 8$, $x = 9$, $x = 10$, $x = 11$, $x = 12$, $x = 13$, $x = 14$, $x = 15$, $x = 16$, $x = 17$, $x = 18$, $x = 19$, $x = 20$, $x = 21$, $x = 22$, $x = 23$, $x = 24$, $x = 25$, $x = 26$, $x = 27$, $x = 28$, $x = 29$, $x = 30$, $x = 40$, $x = 50$, $x = 60$, $x = 70$, $x = 80$, $x = 90$, $x = 100$, $x = 110$, $x = 125$, $x = 150$, $x = 175$, $x = 200$, $x = 225$, $x = 250$ 또는 $x = 271$),

[1900] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[1901] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 식 III_{VAL}의 서열을 포함한다:

[1902] $R_0-R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-R_8-R_9-R_{10}-R_{11}-R_{12}-R_{13}-R_{14}-R_{15}-R_{16}-R_{17}-R_{18}-R_{19}-R_{20}-R_{21}-R_{22}-R_{23}-R_{24}-R_{25}-R_{26}-R_{27}-R_{28}-R_{29}-R_{30}-R_{31}-R_{32}-R_{33}-R_{34}-R_{35}-R_{36}-R_{37}-R_{38}-R_{39}-R_{40}-R_{41}-R_{42}-R_{43}-R_{44}-R_{45}-R_{46}-[R_{47}]_{x1}-R_{48}-R_{49}-R_{50}-R_{51}-R_{52}-R_{53}-R_{54}-R_{55}-R_{56}-R_{57}-R_{58}-R_{59}-R_{60}-R_{61}-R_{62}-R_{63}-R_{64}-R_{65}-R_{66}-R_{67}-R_{68}-R_{69}-R_{70}-R_{71}-R_{72}$

[1903] 상기 식에서, Val에 대한 공통은 하기와 같다:

[1904] R_0, R_{18}, R_{23} = 존재하지 않음;

[1905] $R_{24}, R_{38}, R_{40}, R_{57}, R_{72}$ = 독립적으로 A이거나 존재하지 않음;

[1906] R_{29}, R_{64}, R_{70} = 독립적으로 A, C, G이거나 존재하지 않음;

[1907] R_{49}, R_{50}, R_{62} = 독립적으로 N이거나 존재하지 않음;

[1908] $R_{16}, R_{26}, R_{31}, R_{32}, R_{37}, R_{41}, R_{43}, R_{59}, R_{65}$ = 독립적으로 A, C, U이거나 존재하지 않음;

[1909] $R_9, R_{14}, R_{27}, R_{46}, R_{52}, R_{56}, R_{66}$ = 독립적으로 A, G이거나 존재하지 않음;

[1910] $R_7, R_{12}, R_{25}, R_{33}, R_{44}, R_{45}, R_{53}, R_{58}, R_{63}, R_{68}$ = 독립적으로 A, G, U이거나 존재하지 않음;

[1911] R_{69} = A, U이거나 존재하지 않음;

[1912] R_{39} = C이거나 존재하지 않음;

[1913] R_5, R_{67} = 독립적으로 C, G이거나 존재하지 않음;

[1914] $R_2, R_4, R_{13}, R_{15}, R_{48}, R_{55}$ = 독립적으로 C, G, U이거나 존재하지 않음;

[1915] $R_6, R_{11}, R_{22}, R_{28}, R_{30}, R_{34}, R_{35}, R_{60}, R_{61}, R_{71}$ = 독립적으로 C, U이거나 존재하지 않음;

[1916] R_{10}, R_{19}, R_{51} = 독립적으로 G이거나 존재하지 않음;

[1917] R_1, R_3, R_{20}, R_{42} = 독립적으로 G, U이거나 존재하지 않음;

[1918] $R_8, R_{17}, R_{21}, R_{36}, R_{54}$ = 독립적으로 U이거나 존재하지 않음;

[1919] $[R_{47}]_{x1}$ = N이거나 존재하지 않음;

[1920] 예를 들어, $x = 1$ 내지 271임(예를 들어, $x = 1$ 내지 250, $x = 1$ 내지 225, $x = 1$ 내지 200, $x = 1$ 내지 175, $x = 1$ 내지 150, $x = 1$ 내지 125, $x = 1$ 내지 100, $x = 1$ 내지 75, $x = 1$ 내지 50, $x = 1$ 내지 40, $x = 1$ 내지 30, $x = 1$ 내지 29, $x = 1$ 내지 28, $x = 1$ 내지 27, $x = 1$ 내지 26, $x = 1$ 내지 25, $x = 1$ 내지 24, $x = 1$ 내지 23, $x = 1$ 내지 22, $x = 1$ 내지 21, $x = 1$ 내지 20, $x = 1$ 내지 19, $x = 1$ 내지 18, $x = 1$ 내지 17, $x = 1$

내지 16, x = 1 내지 15, x = 1 내지 14, x = 1 내지 13, x = 1 내지 12, x = 1 내지 11, x = 1 내지 10, x = 10 내지 271, x = 20 내지 271, x = 30 내지 271, x = 40 내지 271, x = 50 내지 271, x = 60 내지 271, x = 70 내지 271, x = 80 내지 271, x = 100 내지 271, x = 125 내지 271, x = 150 내지 271, x = 175 내지 271, x = 200 내지 271, x = 225 내지 271, x = 1, x = 2, x = 3, x = 4, x = 5, x = 6, x = 7, x = 8, x = 9, x = 10, x = 11, x = 12, x = 13, x = 14, x = 15, x = 16, x = 17, x = 18, x = 19, x = 20, x = 21, x = 22, x = 23, x = 24, x = 25, x = 26, x = 27, x = 28, x = 29, x = 30, x = 40, x = 50, x = 60, x = 70, x = 80, x = 90, x = 100, x = 110, x = 125, x = 150, x = 175, x = 200, x = 225, x = 250 또는 x = 271),

[1921] 단, TREM은 하기 특성 중 하나 또는 둘 모두를 갖는다: 15% 이하의 잔기는 N이거나; 20개 이하의 잔기는 존재하지 않는다.

[1922] 가변 영역 공통 서열

[1923] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM은 R₄₇ 위치에 가변 영역을 포함한다. 일 실시형태에서, 가변 영역은 길이가 1개 내지 271개의 리보뉴클레오타이드(예를 들어, 1개 내지 250개, 1개 내지 225개, 1개 내지 200개, 1개 내지 175개, 1개 내지 150개, 1개 내지 125개, 1개 내지 100개, 1개 내지 75개, 1개 내지 50개, 1개 내지 40개, 1개 내지 30개, 1개 내지 29개, 1개 내지 28개, 1개 내지 27개, 1개 내지 26개, 1개 내지 25개, 1개 내지 24개, 1개 내지 23개, 1개 내지 22개, 1개 내지 21개, 1개 내지 20개, 1개 내지 19개, 1개 내지 18개, 1개 내지 17개, 1개 내지 16개, 1개 내지 15개, 1개 내지 14개, 1개 내지 13개, 1개 내지 12개, 1개 내지 11개, 1개 내지 10개, 10개 내지 271개, 20개 내지 271개, 30개 내지 271개, 40개 내지 271개, 50개 내지 271개, 60개 내지 271개, 70개 내지 271개, 80개 내지 271개, 100개 내지 271개, 125개 내지 271개, 150개 내지 271개, 175개 내지 271개, 200개 내지 271개, 225개 내지 271개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 40개, 50개, 60개, 70개, 80개, 90개, 100개, 110개, 125개, 150개, 175개, 200개, 225개, 250개 또는 271개의 리보뉴클레오타이드)이다. 일 실시형태에서, 가변 영역은 아데신, 시토신, 구아닌 또는 우라실 중 임의의 하나, 모두 또는 이들의 조합을 포함한다.

[1924] 일 실시형태에서, 가변 영역은 표 3에 개시되어 있는 테옥시리보핵산(DNA) 서열, 예를 들어 표 3에 개시되어 있는 서열 번호 452 내지 서열 번호 561 중 임의의 것에 의해 암호화된 리보핵산(RNA) 서열을 포함한다.

【표 3】

예시적인 가변 영역 서열

	서열 번호	서열
1	452	AAAATATAAAATATATTTTC
2	453	AAGCT
3	454	AAGTT
4	455	AATTCTTCGGAATGT
5	456	AGA
6	457	AGTCC
7	458	CAACC
8	459	CAATC
9	460	CAGC
10	461	CAGGCGGGTCTGCCCCGCGC
11	462	CATACCTGCAAGGGTATC
12	463	CGACCGCAAGGTTGT
13	464	CGACCTTGCGGTCAT
14	465	CGATGCTAATCACATCGT
15	466	CGATGGTGACATCAT
16	467	CGATGGTTTACATCGT
17	468	CGCCGTAAGGTGT
18	469	CGCCTTAGGTGT
19	470	CGCCTTTCGACGCGT
20	471	CGCTTACGGCGT
21	472	CGGCAGCAATGCTGT
22	473	CGGCTCCGCCTTC
23	474	CGGGTATCACAGGGTC
24	475	CGGTGCGCAAGCGCTGT
25	476	CGTACGGGTGACCGTACC
26	477	CGTCAAAGACTTC

[1925]

27	478	CGTCGTAAGACTT
28	479	CGTTGAATAAACGT
29	480	CTGTC
30	481	GGCC
31	482	GGGGATT
32	483	GGTC
33	484	GGTTT
34	485	GTAG
35	486	TAACTAGATACTTTCAGAT
36	487	TACTCGTATGGGTGC
37	488	TACTTTGCGGTGT
38	489	TAGGCGAGTAACATCGTGC
39	490	TAGGCGTGAATAGCGCCTC
40	491	TAGGTCGCGAGAGCGGCGC
41	492	TAGGTCGCGTAAGCGGCGC
42	493	TAGGTGGTTATCCACGC
43	494	TAGTC
44	495	TAGTT
45	496	TATACGTGAAAGCGTATC
46	497	TATAGGGTCAAAAACCTCTATC
47	498	TATGCAGAAATACCTGCATC
48	499	TCCCCATACGGGGGC
49	500	TCCCGAAGGGGTTC
50	501	TCTACGTATGTGGGC
51	502	TCTCATAGGAGTTC
52	503	TCTCCTCTGGAGGC
53	504	TCTTAGCAATAAGGT
54	505	TCTTGTAGGAGTTC
55	506	TGAACGTAAGTTCGC
56	507	TGAACTGCGAGGTTC
57	508	TGAC
58	509	TGACCGAAAGGTCGT
59	510	TGACCGCAAGGTCGT
60	511	TGAGCTCTGCTCTC
61	512	TGAGGCCTCACGGCCTAC
62	513	TGAGGGCAACTTCGT
63	514	TGAGGGTCATACCTCC
64	515	TGAGGGTGCAAATCCTCC
65	516	TGCCGAAAGGCGT
66	517	TGCCGTAAGGCGT
67	518	TGCGGTCTCCGCGC
68	519	TGCTAGAGCAT
69	520	TGCTCGTATAGAGCTC

[1926]

70	521	TGGACAATTGCTGC
71	522	TGGACAGATGTCCGT
72	523	TGGACAGGTGTCCGC
73	524	TGGACGGTTGTCCGC
74	525	TGGACTTGTGGTC
75	526	TGGAGATTCTCTCCGC
76	527	TGGCATAGGCCTGC
77	528	TGGCTTATGTCTAC
78	529	TGGGAGTTAATCCCGT
79	530	TGGGATCTTCCCGC
80	531	TGGGCAGAAATGTCTC
81	532	TGGGCGTTCGCCCGC
82	533	TGGGCTTCGCCCGC
83	534	TGGGGGATAACCCCGT
84	535	TGGGGGTTTCCCGT
85	536	TGGT
86	537	TGGTGGCAACACCGT
87	538	TGGTTTATAGCCGT
88	539	TGTACGGTAATACCGTACC
89	540	TGTCCGCAAGGACGT
90	541	TGTCCTAACGGACGT
91	542	TGTCCATTAAACGGACGT
92	543	TGTCCCTCACGGGCGT
93	544	TGTCTTAGGACGT
94	545	TGTGCGTTAACGCGTACC
95	546	TGTGTCGCAAGGCACC
96	547	TGTTGTAAGGACTT
97	548	TTACAGAAATGTGTC
98	549	TTCCCTCGTGGAGT
99	550	TTCCCTCTGGGAGC
100	551	TTCCCTTGTTGGATC
101	552	TTCCCTCGGGAGC
102	553	TTCTAGCAATAGAGT
103	554	TTCTCCACTGGGGAGC
104	555	TTCTCGAGAGGGAGC
105	556	TTCTCGTATGAGAGC
106	557	TTTAAGGTTTTCCCTTAAC
107	558	TTTCATTGTTGGAGT
108	559	TTTCGAAGGAATCC
109	560	TTTCTTCGGAAGC
110	561	TTGGGGCAACTCAAC

[1927]

[1928]

TREM을 제조하는 방법

[1929]

발현 벡터를 설계 및 구축하기 위한 방법 및 표적(예를 들어, 본원에 개시되어 있는 TREM 또는 효소)의 생산을 위한 숙주 세포를 변형시키는 방법은 당해 기술분야에 알려져 있는 기법을 이용한다. 예를 들어, 세포는 적절한 프로모터의 제어 하에 배양된 포유동물 세포(예를 들어, 배양된 인간 세포), 곤충 세포, 효모, 박테리아 또는 기타 세포를 이용하여 외생성 TREM을 발현하도록 유전적으로 변형된다. 일반적으로, 재조합 방법이 사용될 수 있다. 일반적으로, 문헌[Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications, Springer (2013)]; 문헌[Green and Sambrook (Eds.), Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Fourth Edition), Cold Spring Harbor Laboratory Press (2012)]을 참고한다. 예를 들어, 포유동물 발현 벡터는 비전사 요소, 예를 들어 복제 기점, 적합한 프로모터 및 인핸서, 및 기타 5' 또는 3' 측접하는 비전사 서열을 포함할 수 있다. SV40 바이러스 계통, 예를 들어 SV40 기점, 초기 프로모터, 인핸서, 스플라이스 및 폴리아데닐화 부위에서 유래하는 DNA 서열은 이중성 DNA 서열의 발현에 필요한 기타 유전적 요소를 제공하는 데 사용될 수 있다.

[1930]

본원에 개시되어 있는 TREM 또는 TREM 조성물을 제조하는 방법은 TREM을 발현하는 숙주 세포, 예를 들어 변형된 숙주 세포의 사용을 포함한다.

[1931]

변형된 숙주 세포는 TREM의 발현을 가능케 하는 조건 하에 배양된다. 일 실시형태에서, 배양 조건은 TREM의 발현을 증가시키도록 조절될 수 있다. TREM을 제조하는 방법은 TREM 조성물을 생산하기 위해 숙주 세포 배양액으로부터 발현된 TREM을 정제하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, TREM은 TREM 단편, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 데옥시리보핵산 서열에 의해 암호화된 tRNA 단편이다. 예를 들어, TREM은 치료 중인 개체와 동일한 종, 또는 둘 모두에서 유래한 tRNA의 전체 서열 미만, 예를 들어 동일한 안티코돈을 갖는 tRNA의 전체 서열 미만을 포함한다. 일 실시형태에서, 예를 들어 전장 TREM 또는 보다 긴 단편에서 유래한 TREM 단편의 생산

은 효소, 예를 들어 뉴클레아제 활성(예를 들어, 엔도뉴클레아제 활성 또는 리보뉴클레아제 활성)을 갖는 효소, 예를 들어 RNase A, Dicer, 엔지오제닌, RNaseP, RNaseZ, Rny1 또는 PrrC에 의해 촉매될 수 있다.

- [1932] 일 실시형태에서, 본원에 기술되어 있는 TREM을 제조하는 방법은 숙주 세포(예를 들어, 본원에 기술되어 있는 바와 같은 숙주 세포, 예를 들어 변형된 숙주 세포)를 TREM을 발현하기에 충분한 조건 하에 TREM을 암호화하는, 본원에 기술되어 있는 외생성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA와 접촉(예를 들어, 형질도입 또는 형질감염)시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 외생성 핵산은 표 1에 개시되어 있는 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA의 리보핵산(RNA) 서열을 포함하는 RNA(또는 RNA를 암호화하는 DNA)를 포함한다. 일 실시형태에서, 외생성 핵산은 표 1에 제공된 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 RNA 서열(또는 RNA 서열을 암호화하는 DNA)을 포함한다. 일 실시형태에서, 외생성 핵산은 표 1에 개시되어 있는 테옥시리보핵산(DNA) 서열에 의해 암호화된 리보핵산(RNA) 서열의 적어도 30개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함하는 RNA 서열(또는 RNA 서열을 암호화하는 DNA)을 포함한다. 일 실시형태에서, 외생성 핵산은 표 1에 제공된 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 RNA 서열의 적어도 30개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함하는 RNA 서열(또는 RNA 서열을 암호화하는 DNA)을 포함한다.
- [1933] 일 실시형태에서, 숙주 세포는, 예를 들어 실시예 2에 기술되어 있는 바와 같이 TREM을 발현하는 바이러스(예를 들어, 렌티바이러스, 아데노바이러스 또는 레트로바이러스)로 형질도입된다.
- [1934] 발현된 TREM은, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 TREM 조성물을 생산하기 위해 숙주 세포 또는 숙주 세포 배양액으로부터 정제될 수 있다. TREM의 정제는, 예를 들어 "특정 tRNA 분자의 MACS 단리" 프로토콜에 기술되어 있는 바와 같은 친화도 정제, 또는 당해 기술분야에 알려져 있는 기타 방법에 의해 수행될 수 있다. 일 실시형태에서, TREM은 실시예 1에 기술되어 있는 방법에 의해 정제된다.
- [1935] 일 실시형태에서, TREM, 예를 들어 TREM 조성물을 제조하는 방법은 TREM을 TREM과 상보성인 핵산 서열을 포함하는 시약, 예를 들어 포획 시약과 접촉시키는 단계를 포함한다. 단일 포획 시약 또는 복수의 포획 시약은 TREM, 예를 들어 TREM 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 단일 포획 시약이 사용되는 경우, 포획 시약은 TREM에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 상보적인 서열을 가질 수 있다. 복수의 포획 시약이 사용되는 경우, 복수의 상이한 TREM을 갖는 TREM의 조성물이 제조될 수 있다. 일 실시형태에서, 포획 시약은 약제, 예를 들어 비오틴에 결합될 수 있다.
- [1936] 일 실시형태에서, 이 방법은, 예를 들어 포획 시약을 이용한 혼성화 이전에 TREM을 변성시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 이 방법은 포획 시약으로부터의 혼성화 및/또는 방출 이후에 TREM을 재생하는 단계를 포함한다.
- [1937] 일 실시형태에서, TREM, 예를 들어 TREM 조성물을 제조하는 방법은 TREM을 시약, 예를 들어 분리 시약, 예를 들어, 크로마토그래피 시약과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 크로마토그래피 시약은 칼럼 크로마토그래피 시약, 평면 크로마토그래피 시약, 변위 크로마토그래피 시약, 기체 크로마토그래피 시약, 액체 크로마토그래피 시약, 친화도 크로마토그래피 시약, 이온-교환 크로마토그래피 시약, 또는 크기-배제 크로마토그래피 시약을 포함한다.
- [1938] 일 실시형태에서, 본원에 기술되어 있는 방법 중 임의의 것에 의해 제조된 TREM은 (i) 아미노산, 예를 들어 동족 아미노산으로 하전될 수 있거나; (ii) 비동족 아미노산으로 하전될 수 있거나(예를 들어, 잘못 하전된 TREM(mTREM)); (iii) 아미노산으로 하전될 수 없다(예를 들어, 하전되지 않은 TREM(uTREM)).
- [1939] 일 실시형태에서, 본원에 기술되어 있는 방법 중 임의의 것에 의해 제조된 TREM은 하전되지 않은 TREM(uTREM)이다. 일 실시형태에서, uTREM을 제조하는 방법은 제한된 양의 하나 이상의 영양분을 갖는 배지에서 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하며, 예를 들어 배지에는 영양분이 결핍되어 있다.
- [1940] 일 실시형태에서, 하전된 TREM, 예를 들어 동족 AA 또는 비동족 AA로 하전된 TREM은, 예를 들어 AA를 해리시킴으로써, 예를 들어 고온에서 TREM을 배양함으로써 하전되지 않을 수 있다.
- [1941] TREM 또는 TREM 단편을 암호화하는 외생성 핵산
- [1942] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)을 암호화하는 외생성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA는 표 1에 개시되어 있는 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 바와 같은 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 하나 또는 복수의 RNA 서열의 핵산 서열을 포함하는 핵산 서열

을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM을 암호화하는 외생성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA는 표 1에 개시되어 있는 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 바와 같은 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열을 포함한다.

[1943] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)을 암호화하는 외생성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA는 표 1에 개시되어 있는 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 바와 같은 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA 서열의 핵산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM을 암호화하는 외생성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA는 표 1에 개시되어 있는 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 바와 같은 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 복수의 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일한 핵산 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM을 암호화하는 외생성 핵산은 표 1에 개시되어 있는 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 바와 같은 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열을 포함한다.

[1944] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM)을 암호화하는 외생성 핵산, 예를 들어 DNA 또는 RNA는, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 하나 또는 복수의 TREM 단편, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA의 단편, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 바와 같은 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나의 단편의 RNA 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA의 핵산 서열의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA와 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 핵산 서열의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나와 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 암호화된 핵산 서열의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 포함한다.

[1945] 일 실시형태에서, TREM 단편(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 TREM 단편)은 표 1에 개시되어 있는 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 바와 같은 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA 서열의 적어도 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개 또는 30개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 바와 같은 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 RNA 서열의 적어도 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개 또는 30개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 단편은 표 1에 제공된 DNA 서열, 예를 들어 표 1에 개시되어 있는 바와 같은 서열 번호 1 내지 서열 번호 451 중 임의의 하나에 의해 암호화된 RNA 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 82%, 85%, 87%, 88%, 90%, 92%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 DNA 서열에 의해 암호화된 RNA 서열의 적어도 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개 또는 30개의 연속적 뉴클레오타이드를 포함한다.

[1946] 일 실시형태에서, 외생성 핵산은 전사 시에 TREM을 발현하는 DNA를 포함한다.

[1947] 일 실시형태에서, 외생성 핵산은 역전사 시에 TREM을 제공하기 위해 전사될 수 있는 DNA를 초래하는 RNA를 포함한다.

[1948] 일 실시형태에서, TREM을 암호화하는 외생성 핵산은 (i) 제어 영역 서열; (ii) 변형된 TREM을 암호화하는 서열; (iii) 하나 초과인 TREM을 암호화하는 서열; 또는 (iv) tRNA^{Met} 서열이 아닌 서열을 포함한다.

[1949] 일 실시형태에서, TREM을 암호화하는 외생성 핵산은 프로모터 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 외생성 핵산은 RNA 폴리메라아제 III(Pol III) 인식 서열, 예를 들어 Pol III 결합 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 프로모터 서열은 U6 프로모터 서열 또는 이의 단편을 포함한다. 일 실시형태에서, 핵산 서열은 돌연변이, 예를 들

어 프로모터-업 돌연변이(promoter-up mutation), 예를 들어 전사 개시를 증가시키는 돌연변이, 예를 들어 TFIIIB 결합을 증가시키는 돌연변이를 포함하는 프로모터 서열을 포함한다. 일 실시형태에서, 핵산 서열은 Pol III 결합을 증가시키고, tRNA 생산, 예를 들어 TREM 생산의 증가를 초래하는 프로모터 서열을 포함한다.

[1950] 또한, 본원에는 TREM을 암호화하는 외생성 핵산을 포함하는 플라스미드가 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 플라스미드는, 예를 들어 본원에 기술되어 있는 바와 같이 프로모터 서열을 포함한다.

[1951] *TREM* 조성물

[1952] 일 실시형태에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 예시적인 부형제는 FDA 비활성 성분 데이터베이스 (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.Cfm>)에서 제공된 것을 포함한다.

[1953] 일 실시형태에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 약학 조성물은 적어도 1 그램, 2 그램, 3 그램, 4 그램, 5 그램, 6 그램, 7 그램, 8 그램, 9 그램, 10 그램, 15 그램, 20 그램, 30 그램, 40 그램, 50 그램, 60 그램, 70 그램, 80 그램, 90 그램, 100 그램 또는 150 그램의 TREM을 포함한다. 일 실시형태에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 약학 조성물은 적어도 1 밀리그램, 2 밀리그램, 3 밀리그램, 4 밀리그램, 5 밀리그램, 6 밀리그램, 7 밀리그램, 8 밀리그램, 9 밀리그램, 10 밀리그램, 15 밀리그램, 20 밀리그램, 30 밀리그램, 40 밀리그램, 50 밀리그램 또는 100 밀리그램의 TREM을 포함한다.

[1954] 일 실시형태에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 약학 조성물은 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 건조 중량의 TREM이다.

[1955] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 제조 방법 중 임의의 것에 의해 생산된 TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물은 실시예 14에 개시되어 있는 바와 같거나, 당해 기술분야에 알려져 있는 바와 같은 시험관 내 하전 반응을 이용하여 아미노산에 의해 하전될 수 있다.

[1956] 일 실시형태에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물은 적어도 1×10^6 개의 TREM 분자, 적어도 1×10^7 개의 TREM 분자, 적어도 1×10^8 개의 TREM 분자 또는 적어도 1×10^9 개의 TREM 분자를 포함한다.

[1957] *TREM* 정제

[1958] TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 약학 조성물은 뉴클레오타이드 정제 기법에 의해 숙주 세포로부터 정제될 수 있다. 하나의 실시형태에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물은, 예를 들어 "특정 tRNA 분자의 MACS 단리" 프로토콜에 의해 기재된 바와 같은 친화도 정제에 의해, 또는 실시예 1에 기술되어 있는 방법에 의해 정제된다. 하나의 실시형태에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물은 액체 크로마토그래피, 예를 들어 역상 이온 쌍 크로마토그래피(IP-RP), 이온-교환 크로마토그래피(IE), 친화도 크로마토그래피(AC), 크기-배제 크로마토그래피(SEC) 및 이들의 조합에 의해 정제된다. 예를 들어, 문헌[Baronti *et al.* Analytical and Bioanalytical Chemistry (2018) 410: 3239-3252]을 참고한다.

[1959] **TREM 품질 관리 및 생산 평가**

[1960] 본원에 개시되어 있는 방법 중 임의의 것에 의해 생산된 TREM 또는 TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 약학 조성물은 TREM 또는 TREM 제제와 연관된 특징, 예를 들어 순도, 숙주 세포 단백질 또는 DNA 함량, 내독소 수준, 멸균성, TREM 농도, TREM 구조 또는 TREM의 기능성 활성에 대해 평가될 수 있다. 임의의 상술한 특징은 특징에 대한 값을 제공함으로써, 예를 들어 TREM, TREM 조성물, 또는 TREM을 포함하는 조성물의 생산에서의 중간체를 평가 또는 시험함으로써 평가될 수 있다. 또한, 값은 표준 값 또는 참조 값과 비교될 수 있다. 평가에 따라, TREM 조성물은, 예를 들어 출시용으로 준비가 된 것으로 분류될 수 있으며, 인간 시험에 대한 생산 표준을 충족하거나, ISO 표준을 준수하거나, cGMP 표준을 준수하거나, 기타 약학적 표준을 준수한다. 평가에 따라, TREM 조성물은 추가로 가공 처리될 수 있으며, 예를 들어 이를 분취액으로 나눌 수 있고, 예를 들어 1회 또는 다중회 투여량으로 나눌 수 있으며, 용기, 예를 들어 최종 용도 바이알에 배치하거나, 패키징하거나, 수송하거나, 상업화할 수 있다. 실시형태에서, 평가에 따라 상기 특징 중 하나 이상은 TREM 조성물을 최적화하도록 조절, 가공 또는 재가공될 수 있다. 예를 들어, TREM 조성물은 (i) TREM 조성물 순도를 증가시키거나; (ii) 조성물 내의 HCP의 양을 감소시키거나; (iii) 조성물 내의 DNA의 양을 감소시키거나; (iv) 조성물 내의 단편의 양을 감소시키거나; (v) 조성물 내의 내독소의 양을 감소시키거나;

(vi) 조성물의 시험관 내 번역 활성을 증가시키거나; (vii) 조성물의 TREM 농도를 증가시키거나; (viii) 예를 들어, 조성물의 pH를 감소시킴으로써, 또는 여과에 의해 조성물에 존재하는 임의의 바이러스 오염물질을 비활성화 또는 제거하도록 조절, 가공 또는 재가공될 수 있다.

- [1961] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)은 질량 기준으로 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 순도를 갖는다.
- [1962] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)은 0.1 ng/ml, 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 15 ng/ml, 20 ng/ml, 25 ng/ml, 30 ng/ml, 35 ng/ml, 40 ng/ml, 50 ng/ml, 60 ng/ml, 70 ng/ml, 80 ng/ml, 90 ng/ml, 100 ng/ml, 200 ng/ml, 300 ng/ml, 400 ng/ml 또는 500 ng/ml 미만의 숙주 세포 단백질(HCP) 오염을 갖는다.
- [1963] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)은 조성물의 밀리그램 (mg) 당 0.1 ng, 1 ng, 5 ng, 10 ng, 15 ng, 20 ng, 25 ng, 30 ng, 35 ng, 40 ng, 50 ng, 60 ng, 70 ng, 80 ng, 90 ng, 100 ng, 200 ng, 300 ng, 400 ng 또는 500 ng 미만의 숙주 세포 단백질(HCP) 오염을 갖는다.
- [1964] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)은 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 15 ng/ml, 20 ng/ml, 25 ng/ml, 30 ng/ml, 35 ng/ml, 40 ng/ml, 50 ng/ml, 60 ng/ml, 70 ng/ml, 80 ng/ml, 90 ng/ml, 100 ng/ml, 200 ng/ml, 300 ng/ml, 400 ng/ml 또는 500 ng/ml 미만의 DNA 함량, 예를 들어 숙주 세포 DNA 함량을 갖는다.
- [1965] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)은 0.1%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25% 미만의 TREM 단편을 갖는다.
- [1966] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)은, 예를 들어 리플물스 변형세포 용균액(LAL) 시험에 의해 측정할 때 낮은 수준의 내독소를 갖거나 존재하지 않는다.
- [1967] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)은, 예를 들어 실시예 9에 기술되어 있는 검정에 의해 측정할 때 시험관 내 번역 활성을 갖는다.
- [1968] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)은 적어도 0.1 ng/ml, 0.5 ng/ml, 1 ng/ml, 5 ng/ml, 10 ng/ml, 50 ng/ml, 0.1 µg/ml, 0.5 µg/ml, 1 µg/ml, 2 µg/ml, 5 µg/ml, 10 µg/ml, 20 µg/ml, 30 µg/ml, 40 µg/ml, 50 µg/ml, 60 µg/ml, 70 µg/ml, 80 µg/ml, 100 µg/ml, 200 µg/ml, 300 µg/ml, 500 µg/ml, 1,000 µg/ml, 5,000 µg/ml, 10,000 µg/ml 또는 100,000 µg/ml의 TREM 농도를 갖는다.
- [1969] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)은 멸균되며, 예를 들어 조성물 또는 제제는 무균 조건 하에 시험할 때 100마리 미만의 생존 가능한 미생물의 성장을 지원하며, 조성물 또는 제제는 USP <71>의 표준을 충족시키고/시키거나, 조성물 또는 제제는 USP <85>의 표준을 충족시킨다.
- [1970] 일 실시형태에서, TREM(예를 들어, TREM 조성물 또는 TREM 조성물의 생산에서의 중간체)은 바이러스 오염물질이 존재하지 않거나 검출 불가능한 수준의 바이러스 오염물질을 가지며, 예를 들어 어떠한 바이러스 오염물질도 갖지 않는다. 일 실시형태에서, 조성물에 존재하는 바이러스 오염물질, 예를 들어 임의의 잔류 바이러스는 비활성화되거나 제거된다. 일 실시형태에서, 바이러스 오염물질, 예를 들어 임의의 잔류 바이러스는, 예를 들어 조성물의 pH를 감소시킴으로써 비활성화된다. 일 실시형태에서, 바이러스 오염물질, 예를 들어 임의의 잔류 바이러스는, 예를 들어 여과에 의해 또는 당해 기술분야에 알려져 있는 기타 방법에 의해 제거된다.
- [1971] **TREM 투여**
- [1972] 본원에 기술되어 있는 TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학적 조성물은, 예를 들어 시험관 내, 생체 외 또는 생체 내에서 표적 세포, 조직 및/또는 기관에 대한 직접 투여에 의해 표적 세포, 조직 또는 개체(예를 들어, 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열을 포함하는 표적 세포 또는 조직)에 투여될 수 있다. 생체 내 투여는, 예를 들어 국소, 전신 및/또는 비경구 경로를 통해 이루어질 수 있거나, 예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내, 척추강 내, 근육 내, 눈, 비강, 비뇨생식기, 진피 내, 진피, 장, 유리체 내, 대뇌 내, 척추강 내 또는 경막 외를 통해 이루어질 수 있다.
- [1973] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물은 본원에 개시되어 있는 증상 또는 질환, 예를 들어 맥락적 회귀 코돈과 연관이 있는 질환을 갖는

개체에 투여된다. 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물은 증상 또는 질환, 예를 들어 맥락적 회귀 코돈과 연관이 있는 질환을 예방 또는 치료하기 위해 투여된다. 일 실시형태에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물의 투여는 증상 또는 질환의 치료 또는 예방을 초래한다. 일 실시형태에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물의 투여는 개체에서 tRNA 풀을 조절하며, 예를 들어 결과적으로 증상 또는 질환이 치료된다.

[1974] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물은 본원에 개시되어 있는 증상 또는 질환, 예를 들어 맥락적 회귀 코돈과 연관이 있는 질환을 갖는 개체에서 유래한 세포에 투여된다. 일 실시형태에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물의 투여는 맥락적 회귀 코돈을 갖는 RNA 또는 RNA에 의해 암호화된 단백질의 생산 파라미터를 조절한다. 일 실시형태에서, TREM 조성물, 예를 들어 TREM을 포함하는 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물은 생체 내, 시험관 내 또는 생체 외에서 세포에 투여될 수 있다.

[1975] 일 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물은 본원에 개시되어 있는 증상 또는 질환, 예를 들어 맥락적 회귀 코돈과 연관이 있는 질환을 갖는 개체의 조직에 투여된다.

[1976] *백터 및 담체*

[1977] 일부 실시형태에서, 본원에 기술되어 있는 TREM, 또는 TREM 조성물, 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물은 백터를 이용하여 세포, 예를 들어 포유동물 세포 또는 인간 세포에 전달된다. 백터는, 예를 들어 플라스미드 또는 바이러스일 수 있다. 일부 실시형태에서, 전달은 생체 내, 시험관 내, 생체 외 또는 원 위치에서 이루어진다. 일부 실시형태에서, 바이러스는 아데노 관련 바이러스(AAV), 렌티바이러스, 아데노바이러스이다. 일부 실시형태에서, 시스템 또는 시스템의 구성성분은 바이러스-유사 입자 또는 바이로솜(virosome)을 이용하여 세포에 전달된다. 일부 실시형태에서, 전달은 하나 초과 바이러스, 바이러스-유사 입자 또는 바이로솜을 사용한다.

[1978] *담체*

[1979] 본원에 기술되어 있는 TREM, TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물은 담체를 포함할 수 있거나, 담체와 함께 제형화될 수 있거나, 담체로 전달될 수 있다.

[1980] *바이러스 백터*

[1981] 담체는 바이러스 백터(예를 들어, TREM을 암호화하는 서열을 포함하는 바이러스 백터)일 수 있다. 바이러스 백터는 TREM, TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물을 전달하기 위해 세포 또는 개체(예를 들어, 인간 개체 또는 동물 모델)에 투여될 수 있다. 바이러스 백터는 전신 또는 국소로 투여(예를 들어, 주사)될 수 있다.

[1982] 바이러스 계놈은 포유동물 세포에 외생성 유전자의 효율적인 전달을 위해 사용될 수 있는 백터의 풍부한 공급원을 제공한다. 바이러스 계놈은 이 같은 계놈 내에 포함된 폴리뉴클레오타이드가 전형적으로 일반화 또는 전문화된 형질도입에 의해 포유동물 세포의 핵 계놈 내에 혼입되기 때문에 당해 기술분야에서 전달에 유용한 백터로서 알려져 있다. 이들 과정은 천연 바이러스 복제 주기의 일부로서 발생하며, 유전자 통합을 유도하기 위해 첨가된 단백질 또는 시약이 필요하지 않는다. 바이러스 백터의 예로는 레트로바이러스(예를 들어, 레트로비리과(Retroviridae family) 바이러스 백터), 아데노바이러스(예를 들어, Ad5, Ad26, Ad34, Ad35 및 Ad48), 파코바이러스(예를 들어, 아데노-관련 바이러스), 코로나바이러스, 음성 가닥 RNA 바이러스, 예를 들어 오르토믹소바이러스(orthomyxovirus; 예를 들어, 인플루엔자 바이러스), 라브도바이러스(rhabdovirus; 예를 들어, 광견병 및 수포성 구내염 바이러스), 파라믹소바이러스(paramyxovirus; 예를 들어, 홍역 및 센다이(Sendai)), 양성 가닥 RNA 바이러스, 예를 들어 피코르나바이러스 및 알파바이러스 및 아데노바이러스를 포함하는 이중 가닥 DNA 바이러스, 헤르페스바이러스(herpesvirus; 예를 들어, 1 및 2형 단순포진 바이러스, 엡스타인-바르 바이러스(Epstein-Barr virus), 거대세포바이러스, 복제 결핍 헤르페스 바이러스) 및 폭스바이러스(예를 들어, 백시니아, 변형된 백시니아 양카라(MVA), 계두(fowlpox) 및 카나리아 두창(canarypox))를 들 수 있다. 기타 바이러스로는, 예를 들어 노워크(Norwalk) 바이러스, 토가바이러스(togavirus), 플라비바이러스(flavivirus), 레오바이러스(reovirus), 파포바이러스(papovavirus), 헤파드나바이러스(hepadnavirus), 인유두종 바이러스, 인간 거품형성 바이러스(foamy virus) 및 간염 바이러스를 들 수 있다. 레트로바이러스의 예로는 조류 백혈증-육종, 조류 C-형 바이러스, 포유동물 C-형, B-형 바이러스, D-형 바이러스, 온코레트로바이러스(oncoretroviruse), HTLV-BLV 그룹, 렌티바이러스, 알파레트로바이러스, 감마레트로바이러스, 스푸마바이러스(spumavirus)를 들 수 있다(Coffin, J. M., Retroviridae: The viruses and their replication, Virology

(Third Edition) Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996). 기타 예로는 쥐 백혈병 바이러스, 쥐 육종 바이러스, 마우스 유방 종양 바이러스, 소 백혈병 바이러스, 고양이 백혈병 바이러스, 고양이 육종 바이러스, 조류 백혈병 바이러스, 인간 T-세포 백혈병 바이러스, 개코원숭이 내생성 바이러스, 긴팔원숭이 유인원 백혈병 바이러스, 메이슨 파이버(Mason Pfizer) 원숭이 바이러스, 원숭이 면역결핍 바이러스, 원숭이 육종 바이러스, 라우스 육종 바이러스 및 렌티바이러스를 들 수 있다. 벡터의 기타 예는, 예를 들어 미국 특허 제5,801,030호에 기재되어 있으며, 이의 교시는 본원에서 참고로 포함된다. 일부 실시형태에서, 시스템 또는 시스템의 구성성분은 바이러스-유사 입자 또는 바이로솜을 이용하여 세포에 전달된다.

- [1983] 세포 및 소낭-기반 담체
- [1984] 본원에 기술되어 있는 TREM, TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물은 소낭 또는 기타 멤브레인-기반 담체에서 세포에 투여될 수 있다.
- [1985] 실시형태에서, 본원에 기술되어 있는 TREM, TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물은 세포, 소낭 또는 기타 멤브레인-기반 담체에서 또는 이들을 통해 투여된다. 하나의 실시형태에서, TREM, TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물은 리포솜 또는 기타 유사한 소낭으로 제형화될 수 있다. 리포솜은 내부 수성 구획을 둘러싸고 있는 단층 또는 다층 지질 이중층 및 상대적으로 불침투성인 외부 친유성 인지질 이중층으로 구성된 구형의 소낭 구조이다. 리포솜은 음이온성, 중성 또는 양이온성일 수 있다. 리포솜은 생체 적합성이고 비독성이며, 친수성과 친유성 약물 분자를 둘 모두 전달할 수 있으며, 이들의 화물(cargo)을 혈장 효소에 의한 분해로부터 보호하고, 생물학적 멤브레인 및 혈액 뇌 장벽(BBB)을 가로질러 이들의 적재물을 수송한다(예를 들어, 검토를 위한 문헌[Spuch and Navarro, Journal of Drug Delivery, vol. 2011, Article ID 469679, 12 pages, 2011. doi:10.1155/2011/469679] 참조).
- [1986] 소낭은 몇몇 상이한 유형의 지질로부터 제조될 수 있지만; 인지질은 약물 담체로서 리포솜을 생성하는 데 가장 흔하게 사용된다. 다층 소낭 지질을 제조하기 위한 방법이 당해 기술분야에 알려져 있다(예를 들어, 미국 특허 제6,693,086호 참고하며, 다층 소낭 지질 제제에 관한 이의 교시는 본원에 참고로 포함됨). 지질 필름이 수용액과 혼합되는 경우에 소낭 형성이 자발적으로 일어날 수 있지만, 이는 또한 균질기, 초음파 분쇄기, 또는 압출 장치를 이용함으로써 진탕 형태로 힘을 인가함으로써 촉진될 수 있다(예를 들어, 검토를 위한 문헌[Spuch and Navarro, Journal of Drug Delivery, vol. 2011, Article ID 469679, 12 pages, 2011. doi:10.1155/2011/469679] 참조). 압출된 지질은 문헌[Templeton *et al.*, Nature Biotech, 15: 647-652, 1997]에 기술되어 있는 바와 같이 크기가 감소하는 필터를 통해 압출시킴으로써 제조될 수 있으며, 압출된 지질 제제에 관한 교시는 본원에 참조로 포함된다.
- [1987] 지질 나노입자는 본원에 기술되어 있는 TREM, TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물에 생체 적합성 및 생분해성 전달 시스템을 제공하는 담체의 다른 예이다. 나노구조화 지질 담체(nanostructured lipid carrier: NLC)는 SLN의 특징을 보유하고, 약물 안정성 및 적재 능력을 개선시키고, 약물 누출을 방지하는 변형된 고체 지질 나노입자(SLN)이다. 중합체 나노입자(PNP)는 약물 전달의 중요한 구성성분이다. 이들 나노입자는 특정 표적에 대한 약물 전달을 효과적으로 유도하고, 약물 안정성 및 약물의 제어 방출을 개선시킬 수 있다. 리포솜과 중합체를 조합한 새로운 유형의 담체인 지질-중합체 나노입자(PLN)가 또한 사용될 수 있다. 이들 나노입자는 PNP 및 리포솜의 상보적 이점을 가진다. PLN은 코어-셸 구조로 구성되며; 중합체 코어는 안정한 구조를 제공하고, 인지질 셸은 양호한 생체 적합성을 제공한다. 이와 같이, 2개의 성분은 약물 캡슐화 효율 속도를 증가시키고, 표면 변형을 용이하게 하며, 수용성 약물의 누출을 방지한다. 검토를 위해, 예를 들어 문헌[Li *et al.* 2017, Nanomaterials 7, 122; doi:10.3390/nano7060122]을 참고한다.
- [1988] 엑소솜은 또한 본원에 기술되어 있는 TREM 또는 TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물에 대한 약물 전달 비히클로서 사용될 수 있다. 검토를 위해, 문헌[Ha *et al.* July 2016. Acta Pharmaceutica Sinica B. Volume 6, Issue 4, Pages 287~296; <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.02.001>]을 참고한다.
- [1989] 본원에 기술되어 있는 TREM, TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물을 위한 담체로서 생체 외에서 분화된 적혈구가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, WWO2015073587; W02017123646; W02017123644; W02018102740; W02016183482; W02015153102; W02018151829; W02018009838; 문헌[Shi *et al.* 2014. Proc Natl Acad Sci USA. 111(28): 10131-10136]; 미국 특허 제9,644,180호; 문헌[Huang *et al.* 2017. Nature Communications 8: 423]; 문헌[Shi *et al.* 2014. Proc Natl Acad Sci USA. 111(28): 10131-10136]을 참고한다.
- [1990] 예를 들어, W02018208728에 기술되어 있는 바와 같은 푸소솜(fusosome) 조성물은 또한 본원에 기술되어 있는

TREM, TREM 조성물 또는 TREM을 포함하는 약학 조성물을 전달하기 위해 담체로서 사용될 수 있다.

[1991] 본원에서 인용된 모든 참고문헌 및 간행물은 본원에서 참고로 포함된다.

[1992] 하기 실시예에는 본 발명의 일부 실시형태를 추가로 예시하기 위해 제공되지만, 본 발명의 범주를 제한하기 위한 것은 아니며; 당업자에게 알려져 있는 기타 절차, 방법 또는 기법이 대안적으로 사용될 수 있다는 이들의 예시적 특성에 의해 이해될 것이다.

[1993] 실시예

실시예에 대한 내용의 표

맥락적 회귀 코돈 식별	
실시예 1a	옥스포드 나노포어 서열분석에 의한 정량적 tRNA 프로파일링
실시예 1b	차세대 서열분석에 의한 정량적 tRNA 프로파일링
실시예 2	세포주 또는 조직 유형 전체에 걸친 단백질 발현 수준의 정량화
실시예 3	맥락적 회귀성의 평가 및 맥락적으로 회귀한 코돈의 식별
실시예 4	맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열의 식별 (A)
실시예 5	맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열의 식별 (B)
실시예 6	맥락적 회귀 코돈을 갖는 예시적인 핵산 서열
실시예 7	핵산 서열을 변형하는 코돈에 대한 예시적인 컴퓨터 파이프라인
단백질 발현에 대한 TREM 투여의 효과의 결정	
실시예 8	TREM의 투여가 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열에 의해 암호화된 단백질의 발현에 영향을 미치는지의 결정
TREM의 제조 및 세포	
실시예 9	포유동물 생산 숙주 세포에서의 TREM의 제조 및 세포 기능을 조절하기 위한 이의 용도
실시예 10	포유동물 생산 숙주 세포에서의 TREM의 제조 및 세포 기능을 조절하기 위한 이의 용도
실시예 11	중양 유전자를 발현하는 변형된 포유동물 생산 숙주 세포에서의 TREM의 제조
실시예 12	tRNA 합성의 억제제를 저해하도록 변형된 TREM 생산 숙주 세포의 제조
실시예 13	중양 유전자 및 tRNA 변형 효소를 과발현하는 변형된 포유동물 생산 숙주 세포에서의 TREM의 제조
TREM 활성을 분석하기 위한 검정	
실시예 14	TREM 번역 활성 검정
TREM의 생산	
실시예 15	포유동물 세포 정제를 통한 맥락적 회귀 코돈에 상보적인 후보 TREM의 생산
실시예 16	박테리아 세포 정제를 통한 맥락적 회귀 코돈에 상보적인 후보 TREM의 생산
실시예 17	화학적 합성을 통한 맥락적 회귀 코돈에 상보적인 후보 TREM의 생산
실시예 18	시험관 내 전사를 통한 맥락적 회귀 코돈에 상보적인 후보 TREM의 생산

[1994]

[1995] 실시예 1a: 옥스포드 나노포어 서열분석에 의한 정량적 tRNA 프로파일링

[1996] 본 실시예에는 맥락적 회귀 코돈 및 후보 맥락적 회귀 코돈을 식별하는 데 유용한 세포주 또는 조직 유형에서의 tRNA 수준의 정량화가 기술되어 있다.

[1997] 문헌[Sadaoka *et al.*, Nature Communications (2019) 10, 754]에서 앞서 기술되어 있는 바와 같이, 옥스포드 나노포어 직접 RNA 서열분석을 이용하여 전달 RNA 수준을 측정한다.

[1998] 간략하게, tRNA 분자로 형질감염된 세포를 용균하고, 페놀 클로로포름과 같은 방법을 이용하여 총 RNA를 정제한다. 소형 RNA(sRNA) 분획을 생성하기 위해 제조사의 지침에 따라 소형 RNA 단리 키트를 사용하여 용균액으로부터 200개의 뉴클레오타이드보다 작은 RNA를 분리한다.

[1999] 100 mM 트리스-HCl(pH 9.0)을 사용하여 37°C에서 30분 동안 sRNA 분획을 탈아실화시킨다. 동일한 부피의 100 mM 아세트산나트륨/아세트산(pH 4.8) 및 100 mM NaCl을 첨가한 후, 에탄올 침전에 의해 용액을 중화시킨다. 탈아실화된 sRNA를 물에 용해하고, 아가로스 겔 전기영동에 의해 이의 온전성(integrity)을 확인한다. 이어서, sRNA 폴리아데닐화 풀을 생성하기 위해 제조사의 지침에 따라 효모 폴리(A) 테일링 키트(tailing kit)를 사용하여 탈아실화된 sRNA를 폴리아데닐화시킨다. 폴리아데닐화 후, 역전사 반응을 실시함으로써 SuperScript III 역전사 효소(썬모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific)), 또는 RNA 구조 및 변형에 덜 민감한 열 안정성 그룹 II 인트론 RT(TGIRT, InGex LLC)를 이용하여 cDNA를 생성한다. 옥스포드 나노포어에 대한 표준 프로토콜에 따라 cDNA 혼합물을 RNA 어댑터, T4 리가아제 및 결찰 완충액과 함께 배양함으로써 서열분석 어댑터(sequencing adapter)를 cDNA 혼합물에 결합시키며, 그 결과 cDNA 라이브러리를 얻는다. 이어서, 라이브러리에 대해 나노포어 서열분석을 실시하고, 서열을 게놈 데이터베이스, 본 실시예에서는 게놈 tRNA 데이터베이스(GtRNAdb)에 매핑한다. 본 실시예에 기술되어 있는 방법은 세포주 또는 조직 유형 전체에 걸친 tRNA 풀을 평가하는 데 사용하기 위해 적용될 수 있다.

[2000] 실시예 1b: 차세대 서열분석에 의한 정량적 tRNA 프로파일링

[2001] 본 실시예에는 세포주 또는 조직 유형에서의 tRNA 수준의 정량화가 기술되어 있다.

- [2002] 문헌[Pinkard *et al.*, *Nature Communications* (2020) 11, 4104]에서 앞서 기술되어 있는 바와 같이, 차세대 서열분석을 이용하여 전달 RNA 수준을 결정한다.
- [2003] 간략하게, tRNA 분자로 형질감염된 세포를 용균하고, 페놀 클로로포름과 같은 방법을 이용하여 총 RNA를 정제한다. 소형 RNA(sRNA) 분획을 생성하기 위해 제조사의 지침에 따라 소형 RNA 단리 키트를 사용하여 용균액으로부터 200개의 뉴클레오타이드보다 작은 RNA를 분리한다.
- [2004] 100 mM 트리스-HCl(pH 9.0)을 사용하여 37°C에서 45분 동안 sRNA 분획을 탈아실화시킨다. 동일한 부피의 100 mM 아세트산나트륨/아세트산(pH 4.8) 및 100 mM NaCl을 첨가한 후, 에탄올 침전에 의해 용액을 중화시킨다. 탈아실화된 sRNA를 3' 어댑터, 4개의 스프린트 가닥의 혼합물 및 어닐링 완충액을 갖는 반응에서 37°C에서 15분 동안 스프린트 결합한 후, RNL2 리가아제 반응 완충액 혼합물을 37°C에서 1시간 동안 첨가하고, 이어서 4°C에서 1시간 동안 첨가한다. 탈아실화되고 스프린트 결합된 sRNA를 페놀 클로로포름 추출과 같은 방법을 이용하여 침전시킨다.
- [2005] 탈아실화되고 스프린트 결합된 sRNA를 Superscript IV와 같은 RT 효소를 이용하여 55°C에서 1시간 동안 역전사시킨다. 반응 생성물을 제조사의 지침에 따라 micro bio0sepin P30에서 탈염시키고, 샘플을 변성 폴리아크릴아미드 겔 상에서 흘려보낸다. 65개 내지 200개 nt의 겔 밴드를 잘라내고, sRNA를 추출하였다. sRNA를 서클리가아제(circligase)를 이용하여 원형화시키고, 정제하였다. 원형화되고 정제된 RNA를 PCR 증폭시키고, 생성물을 e-gel ex 상에 흘려보냈다. 100개 내지 250개 nt의 밴드를 잘라내고, 제조사의 지침에 따라 qiaquick 겔 추출 키트를 이용하여 정제하고, RNA를 침전시켰다. 이어서, 라이브러리에 대해 차세대 서열분석을 실시하고, 서열을 게놈 데이터베이스, 본 실시예에서는 게놈 tRNA 데이터베이스(GtRNAdb)에 매핑한다. 본 실시예에 기술되어 있는 방법은 세포주 또는 조직 유형 전체에 걸친 tRNA 풀을 평가하는 데 사용하기 위해 적용될 수 있다.
- [2006] **실시예 2: 세포주 또는 조직 유형 전체에 걸친 단백질 발현 수준의 정량화**
- [2007] 본 실시예에는 맥락적 희귀 코돈 및 후보 맥락적 희귀 코돈을 식별하는 데 유용한 세포주 또는 조직 유형 전체에 걸친 단백질 발현 수준의 정량화가 기술되어 있다.
- [2008] 세포 배양/샘플 제조
- [2009] 문헌[Geiger *et al.*, *Molecular and Cellular Proteomics* (2012) 10, 754]에서 앞서 기술되어 있는 바와 같이, SILAC 기반 질량 분석 프로테오믹스를 이용하여 단백질 발현 수준을 모니터링한다.
- [2010] 간략하게, 세포 개체군을 Lys8(예를 들어, 13C615N2-리신) 및 Arg10(예를 들어, 13C615N4-아르기닌)과 같은 동위원소-표지된 아미노산을 함유하는 배지, 또는 천연 아미노산을 함유하는 배지 중 하나에서 배양한다. 배지에는 10% 투석 혈청이 추가로 보충된다. 동위원소-표지된 아미노산을 함유하는 배지에서 배양된 세포에서는 동위원소-표지된 아미노산이 상기 동위원소-표지된 아미노산과의 배양 이후에 번역된 모든 단백질에 혼입된다. 예를 들어, 단일 아르기닌을 함유하는 모든 펩타이드는 천연 아미노산과 함께 배양된 세포와 비교하여 동위원소-표지된 아미노산의 존재 하에 배양된 세포에서 6 Da 더 무거울 것이다. 배양액을 용균하고, 초음파 처리한다. 세포 용균액(예를 들어, 약 100 g)을 0.1 M 트리스-HCl 중의 8 M 우레아로 희석한 후, FASP 프로토콜에 따라 단백질을 트립신으로 분해하였다(문헌[Wisniewski, J. R., *et al.* (2009) Universal sample preparation method for proteome analysis. *Nat. Methods* 6, 359-362]). 하룻밤 동안의 분해 이후, 펩타이드를 25 mM 중탄산암모늄 완충액을 이용하여 필터로부터 용출한다. 앞서 기술되어 있는 바와 같이, 강력한 음이온 교환에 의해 각각의 샘플로부터 약 40 µg의 펩타이드를 6개의 분획으로 분리한다(문헌[Wisniewski, J. R., *et al.* (2009) Combination of FASP and StageTip-based fractionation allows in-depth analysis of the hippocampal membrane proteome. *J. Proteome Res.* 8, 5674-5678]).
- [2011] 예를 들어, 문헌[Rappsilber *et al.*, *Nature Protocols* (2007)]에 기술되어 있는 바와 같이, 용출된 펩타이드를 농축하고, C18 StageTips 상에서 정제한다.
- [2012] LC-MS/MS 분석
- [2013] 나노-흐름 HPLC(Easy nanoLC, 썬모 피셔 사이언티픽)를 이용한 역상 크로마토그래피에 의해 펩타이드를 분리한다. 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 LTQ-Orbitrap Velos 질량 분석계(썬모 피셔 사이언티픽)에 결합한다. 펩타이드를 완충액 A(0.5% 아세트산)를 함유하는 칼럼 상에 적재하고, 2% 내지 30% 완충액 B(80% 아세트오니트릴, 0.5% 아세트산)으로부터 200분의 선형 구배로 용출한다. 구배 이후, 칼럼을 90% 완충액 B로 세척하고, 완충액 A로 다시 평형화한다.

- [2014] 상위 10 방법을 이용한 MS 스캔과 MS/MS 스캔 사이의 자동 스위치를 이용하여 질량 스펙트럼을 데이터 의존 방식으로 획득한다. Orbitrap 분석기에서 MS 스펙트럼을 획득하며, 이때 질량 범위는 300 Th 내지 1,650 Th이고, 이온의 표적 값은 106개이다. HCD 방법을 이용하여 펩타이드 단편화를 실시하고, MS/MS 스펙트럼은 Orbitrap 분석기에서 획득되며, 이온의 표적 값은 40,000개이다. 이온 선택 역치는 5,000 계수로 설정된다. 데이터 세트 중 2개를 MS 스캔의 경우에 해상도가 (400 m/z에서) 30,000가 아닌 60,000인 고전계 Orbitrap 세포를 이용하여 획득한다. 고전계 Orbitrap을 이용한 2개의 복제물 중 첫 번째에서 MS/MS 스캔은 15,000 해상도로 획득되고, 두 번째에서는 7,500 해상도로 획득되며, 이는 표준 Orbitrap에서와 동일하지만, 과도상태(transients)가 보다 짧다.
- [2015] *데이터 분석*
- [2016] 예를 들어, 문헌[Tyanova S et al. (2016) *Nat. Protocols* 11(12) pp.2301~19]의 표 2에 기술되어 있는 바와 같이, 표준 매트릭스(metrics)를 이용한 MaxQuant에 의해 미가공 MS 파일을 분석한다. 범주별 주석은 CORUM에 의해 정의된 바와 같은 KEGG 경로에 대한 참여 및 단백질 복합체에서의 멤버십(membership)뿐만 아니라, 유전자 온톨로지(GO) 생물 과정, 분자 기능 및 세포 구성성분, TRANSFAC 데이터베이스의 형태로 제공된다.
- [2017] 본 실시예에 기술되어 있는 방법은 세포주 또는 조직 유형 전체에 걸친 단백질 발현 수준을 평가하는 데 사용하기 위해 적용될 수 있다.
- [2018] **실시예 3: 맥락적 희귀성의 평가 및 맥락적으로 희귀한 코돈의 식별**
- [2019] 본 실시예에는 맥락적 희귀 코돈 또는 후보 맥락적 희귀 코돈에 대한 맥락적 희귀성(맥락적 희귀성)의 구성성분을 결정하기 위해 사용되는 방법이 기술되어 있다. 이러한 방법은 실시예 2에 기술되어 있거나 문헌에서 발췌된 프로테오믹스에 의해 결정되는 세포주 또는 조직 단백질 발현 수준을 이용한다. 이러한 방법은 또한 실시예 1에 기술되어 있거나 문헌에서 발췌된 나노포어 또는 기타 tRNA 서열분석 플랫폼에 의해 결정되는 tRNA 프로파일을 이용한다.
- [2020] *핵산 서열 당 코돈 계수*
- [2021] 미국 국립 생물공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information; NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 또는 기타 데이터베이스를 이용하여 지정된 암호화 DNA 서열(CDS)을 이용하여 단백질 암호화 서열을 코돈으로 분절화하고, 코돈별로 합산하여 단백질 암호화 서열 내에 암호화된 각각의 코돈에 대한 핵산 서열 당 코돈 계수를 얻는다.
- [2022] *정규화된 프로테옴 코돈 계수*
- [2023] 이어서, 핵산 서열 당 코돈 계수를 프로테오믹스에 의해 결정된 상응하는 세포주 또는 조직 단백질 발현 수준으로 곱하여 세포주 또는 조직 전체에 걸쳐 세포 유형으로 정규화된 프로테옴 코돈 계수를 얻는다.
- [2024] *맥락적 희귀성*
- [2025] 맥락적 희귀성은 정규화된 프로테옴 코돈 계수 및 tRNA 발현 수준의 함수이다. 일 실시형태에서, 맥락적 희귀성은 정규화된 프로테옴 코돈 계수를 나노포어 또는 기타 tRNA 서열분석 실험에 의해 결정된 tRNA 발현 수준으로 나눔으로써 결정된다. 이는 tRNA 프로파일에 맥락적으로 의존하는 코돈 사용빈도, 예를 들어 tRNA 풍부도 수준의 척도를 제공한다. 코돈은 맥락적 희귀성이 참고 값, 예를 들어 소정 또는 지정의 참고 값, 예를 들어 역치를 충족하면 맥락적으로 희귀한(맥락적 희귀성을 갖는) 것으로 결정된다. 일 실시형태에서, 코돈은 특정 tRNA에 대한 tRNA 발현 수준으로 나눈 정규화된 프로테옴 코돈 계수의 값이 소정의 기준을 충족하면 맥락적 희귀성을 갖는다. 일 실시형태에서, 참고 값은, 예를 들어 이러한 코돈 빈도에 대한 정상적으로 피팅된 분포의 1.5X 시그마 하부의 값이다. 예를 들어, 도 2를 참고한다.
- [2026] **실시예 4: 맥락적 희귀 코돈을 갖는 핵산 서열의 식별(A)**
- [2027] 본 실시예에는 맥락적 희귀 코돈 또는 맥락적 희귀 코돈의 후보물질을 갖는 핵산 서열의 식별이 기술되어 있다. 맥락적 희귀 코돈은 실시예 3에 기술되어 있는 바와 같이 식별된다.
- [2028] *핵산 서열 당 코돈 계수*
- [2029] 미국 국립 생물공학 정보 센터(NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 또는 기타 데이터베이스를 이용하여 지정된 암호화 DNA 서열(CDS)을 이용하여 모든 인간 유전자 서열을 코돈으로 분절화하고, 코돈별로 합산하여 핵산

서열, 예를 들어 유전자 당 코돈 계수를 얻는다.

[2030] **핵산 서열 당 맥락적 회귀성 계수**

[2031] 핵산 서열 당 각각의 코돈은 맥락적 회귀 코돈 또는 맥락적 풍부 코돈으로 분류된다. 각각의 핵산 서열에 있어서, 모든 맥락적 회귀 코돈에 대한 계수를 합산하고, 서열 길이로 정규화한다.

[2032] **맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열의 결정**

[2033] 맥락적 회귀 코돈 계수를 정규화 분포에 피팅한다. 참고 값, 예를 들어 소정의 참고 값을 충족하는 핵산 서열을 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열로 분류한다. 일 실시형태에서, 핵산 서열이, 예를 들어 정규화 분포의 상부 3 시그마에서 참고 값을 초과하면 이를 맥락적 회귀 코돈을 갖는 것으로 분류한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열은 1개, 2개 또는 그 이상(예를 들어, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 20개, 30개, 50개, 100개, 200개, 500개)의 동일한 맥락적 회귀 코돈 또는 상이한 맥락적 회귀 코돈을 가질 수 있다.

[2034] **실시예 5: 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열의 식별(B)**

[2035] 본 실시예에는 맥락적 회귀 코돈 또는 후보 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열의 식별이 기술되어 있다. 맥락적 회귀 코돈은 실시예 3에 기술되어 있는 바와 같이 식별된다.

[2036] **핵산 서열 당 코돈 계수**

[2037] 미국 국립 생물공학 정보 센터(NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 또는 기타 데이터베이스를 이용하여 지정된 암호화 DNA 서열(CDS)을 이용하여 모든 인간 유전자 서열을 코돈으로 분절화하고, 코돈별로 합산하여 핵산 서열, 예를 들어 유전자 당 코돈 계수를 얻는다.

[2038] **맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열의 결정**

[2039] 핵산 서열 당 각각의 코돈을 맥락적 회귀 코돈 또는 맥락적 풍부 코돈으로서 분류한다. 각각의 맥락적 회귀 코돈에 있어서, 핵산 서열 당 계수를 정규화 분포에 피팅한다. 참고 값, 예를 들어 소정의 참고 값을 충족하는 핵산 서열을 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열로서 분류한다. 일 실시형태에서, 핵산 서열이, 예를 들어 정규화 분포의 상부 3 시그마 내에 있으면 이를 맥락적 회귀 코돈, 예를 들어 명시된 맥락적 회귀 코돈을 갖는 것으로 분류한다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열은 1개, 2개 또는 그 이상(예를 들어, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 20개, 30개, 50개, 100개, 200개, 500개)의 동일한 맥락적 회귀 코돈 또는 상이한 맥락적 회귀 코돈을 가질 수 있다.

[2040] **실시예 6: 맥락적 회귀 코돈을 갖는 예시적인 핵산 서열**

[2041] 본 실시예에는 맥락적 회귀 코돈 또는 후보 맥락적 회귀 코돈을 갖는 예시적인 핵산 서열이 기술되어 있다.

[2042] GRK2 핵산 서열은 GRK2 단백질(G-단백질 결합 수용체 키나아제 2)을 암호화한다. 실시예 4 또는 실시예 5의 방법은 GRK2 핵산 서열을 맥락적 회귀 코돈을 갖는 것으로 식별하기 위해 사용되었다. GRK2 핵산 서열은 맥락적 회귀 코돈인 AAG 및 CTG를 갖는 암호화 서열을 갖는다. AAG 코돈은 리신을 암호화하고, CTG 코돈은 류신을 암호화한다. 특정 세포 조건 하에, GRK2 단백질의 발현은 GRK2 핵산 서열에서 하나 이상의 맥락적 회귀 코돈에 상응하는 tRNA, 예를 들어 맥락적 회귀 코돈인 AAG에 상응하는 CUU-tRNA 및/또는 맥락적 회귀 코돈인 CTG에 상응하는 CAG-tRNA의 빈도에 의해 영향을 받을 수 있다.

[2043] **실시예 7: 핵산 서열을 변형하는 코돈에 대한 예시적인 계산 파이프라인(computational pipeline)**

[2044] 본 실시예에는 핵산 서열을 변형하는 코돈에 이용될 수 있는 계산 파이프라인이 기술되어 있다.

[2045] **맥락적 회귀 코돈의 매핑**

[2046] 맥락적 회귀성(실시예 3에 기술되어 있는 방법을 이용하여 결정됨)을 알고리즘에 입력한다. 맥락적 회귀 코돈을 실시예 3에 기술되어 있는 바와 같이 식별한다. 예를 들어, 맥락적 회귀성이 참고 값, 예를 들어 소정 또는 지정의 참고 값, 예를 들어 역치를 충족하면 코돈은 맥락적으로 회귀한(맥락적 회귀성을 갖는) 것으로 결정된다. 상응하는 맥락적으로 풍부한(맥락적 풍부) 코돈은 맥락적 회귀 코돈(예를 들어, 이소-수용체 또는 이소-해독체)과 동일한 아미노산을 암호화하는 가장 맥락적 선호 코돈으로서 식별된다. 일 실시형태에서, 맥락적 회귀 코돈은 하나 초과 상응하는 맥락적 풍부 코돈을 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 상응하는 맥락적 풍부 코돈을

이용하여 맥락적 회귀 코돈을 대체할 수 있다.

[2047] 맥락적 회귀 코돈 변형

[2048] 변형될 각각의 서열은 관독되고, 코돈으로 분절화된다. 이어서, 각각의 코돈이 맥락적 회귀 코돈인지를 결정하기 위해 평가된다. 코돈이 맥락적 회귀 코돈으로서 식별되는 경우, 코돈을, 예를 들어 상응하는 맥락적 풍부 코돈으로 대체한다. 맥락적 풍부 코돈은 맥락적 회귀 코돈이 아닌 코돈이다. 서열에서 발견되는 맥락적 회귀 코돈 중 2개, 3개, 4개 또는 일부 또는 전부에 대해 이러한 과정을 반복할 수 있다. 이어서, 얻어진 변형된 맥락적 회귀 서열(예를 들어, 맥락적으로 변형된 핵산 서열로도 지칭됨)을 출력한다.

[2049] 실시예 8: TREM의 투여가 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열에 의해 암호화된 단백질의 발현에 영향을 미치는지를 결정하기

[2050] 본 실시예에는 암호화 서열(CDS) 내에 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열에 의해 암호화된 단백질의 발현 수준을 조절하기 위한 TREM의 투여가 기술되어 있다.

[2051] CDS 내에 맥락적 회귀 코돈을 갖는 핵산 서열에 의해 암호화된 단백질의 단백질 발현 수준에 대한 TREM 투여의 효과를 연구하기 위한 시스템을 생성하기 위해, GRK2 유전자에 대한 서열(GRK2-CCDS8156.1 서열)을 플라스미드 내에 삽입한다. 플라스미드를 정상적인 인간 간세포 세포주 THLE-3에서 형질감염시킨다.

[2052] TREM을 CCDS8156.1 함유 세포에 전달한다. 대조군으로서, TREM의 전달 이전에 세포 개체군을 별도로 둔다. 본 실시예에서, AAG 코돈에 대해, 즉 서열 GCCCGCUCAGCUCAGUCGUAGAGCAUGGGACUCUUAUCCAGGGUCUGGGUUCGAGCCACGUUGGGCG와 염기 쌍을 형성하는, CUU 안티코돈을 함유하는 tRNA-Lys^{CUU}가 사용된다. 1시간 간격의 시점으로 30분 내지 6시간 범위의 시간 과정을 수행한다. 각각의 시점에, TREM에 전달된 세포 개체군, 및 TREM에 노출되지 않은 세포 개체군을 트립신 처리하고, 세척하고, 용균한다. 세포 용균액을 웨스턴 블롯팅에 의해 분석하고, GRK2 단백질에 대한 항체를 이용하여 블롯을 탐침한다. GAPDH, 액틴 또는 튜불린과 같은 총 단백질 적재 대조군을 또한 사용한다.

[2053] CCDS8156.1을 외생적으로 발현하는 세포에서의 GRK2 단백질의 발현 수준을 평가하기 위해 본 실시예에 기술되어 있는 방법을 채택할 수 있다.

[2054] 실시예 9: 포유동물 생산 숙주 세포에서의 TREM의 제조 및 세포 기능을 조절하기 위한 이의 용도

[2055] 본 실시예에는 포유동물 숙주 세포에서 생산되는 TREM의 제조가 기술되어 있다.

[2056] 플라스미드 생성

[2057] tRNA 유전자를 포함하는 TREM을 포함하는 플라스미드, 본 실시예에서는 tRNA^{iMet}를 생성하기 위해, tRNA 유전자를 함유하는 DNA 단편(계놈 위치 6p22.2 및 서열 AGCAGAGTGGCGCAGCGAAGCGTGTCTGGGCCATAACCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCATCCTCTGCTA를 갖는 chR₆.tRNA-iMet(CAT))을 하기 프라이머 쌍, 즉 5'-TGAGTTGGCAACCTGTGGTA 및 5'-TTGGGTGTCATGAAAATCA를 이용하여 인간 계놈 DNA로부터 PCR 증폭한다. 제조사의 지침에 따라 이러한 단편을 U6 프로모터(또는 임의의 기타 RNA 폴리메라아제 III 보충 프로모터)를 갖는 pLK0.1 퓨로 골격 플라스미드(pLK0.1 puro backbone plasmid) 내에 클로닝한다.

[2058] 형질감염

[2059] 상술한 1 mg의 플라스미드를 사용하여 현탁액-적용 HEK293T 세포(Freestyle 293-F 세포)의 1 ℓ 배양액을 1 x 10⁵ 개 세포/ml로 형질감염시킨다. 노던 블롯 또는 정량적 PCR(q-PCR)에 의해 결정하는 바와 같이 TREM 발현에 대한 최적화된 시점을 결정하기 위해, 형질감염 후 24시간, 48시간, 72시간 또는 96시간에 세포를 수확한다.

[2060] 정제

[2061] 최적화된 수확 세포 밀도 지점에서, 문헌[Cayama *et al.*, *Nucleic Acids Research*. 28(12), e64(2000)]에서 앞서 기술되어 있는 바와 같이 TREM을 정제한다. 간략하게, 짧은 RNA(예를 들어, tRNA)를 페놀 추출에 의해 세포로부터 회수하고, 에탄올 침전에 의해 농축한다. 이어서, 침전물 내의 총 tRNA를 단계적 이소프로판올 침전에 의한 고염 조건 하에 보다 큰 핵산(rRNA 및 DNA를 포함함)으로부터 분리한다. 탐침 결합을 통해 TREM을 함유하는 용출 분획을 추가로 정제한다. TREM 분획을 어닐링 완충액과 함께 배양하고, 정제 중인 TREM의 고유 영역에 상보적인 DNA 탐침 또는 2'-OMe 핵산에 상응하는 비오틴화된 포획 탐침, 본 실시예에서는 서열

UAGCAGAGGAUGGUUCGAUCCAUCA를 갖는 3' 말단에서 비오틴에 접합된 탐침을 사용하여 tRNA-Lys-UUU를 포함하는 TREM을 정제한다. 혼합물을 90°C에서 2분 내지 3분 동안 배양하고, 45°C까지 빠르게 냉각시키고, 45°C에서 하룻밤 동안 배양한다. 이어서, 혼합물을 비드에 대한 DNA-tRNA 복합체의 결합을 가능케 하도록 앞서 45°C까지 가열된 결합 완충액 및 스트렙타비딘-접합 RNase-부재 자성 비드와 함께 3시간 동안 배양한다. 이어서, 자기장 분리기 랙에서 사전 평형화된 칼럼에 혼합물을 첨가하고, 4회 세척한다. 80°C까지 예열된 용출 완충액을 첨가함으로써 비드 상에 보유된 TREM을 3회 용출한 후, 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 시험 TREM 생성물을 제조한다.

[2062]

용도

[2063]

대조군 약제에 대해, 세포의 번역 수준 또는 활성을 조절하기 위해 TREM 제조에 충분한 시간 동안 1 마이크로그램의 시험 TREM 제제 및 대조군 약제를 형질감염, 전기천공 또는 리포솜 전달에 의해 배양된 세포주(예를 들어, HEP-3B 또는 HEK293T), 조직 또는 개체와 접촉시킨다.

[2064]

실시예 10: 포유동물 생산 숙주 세포에서의 TREM의 제조 및 세포 기능을 조절하기 위한 이의 용도

[2065]

본 실시예에는 포유동물 숙주 세포에서 생산된 TREM의 제조가 기술되어 있다.

[2066]

플라스미드 생성

[2067]

tRNA 유전자를 포함하는 TREM을 포함하는 플라스미드, 본 실시예에서는 tRNA-iMet-CAT를 생성하기 위해, 서열 AGCAGAGTGGCGCAGCGGAAGCGTGCTGGGCCATAACCCAGAGGTCGATGGATCGAAACCATCTCTGCTA를 갖는 tRNA 유전자의 적어도 하나의 복사물을 함유하는 DNA 단편을 합성하고, 제조사의 지침 및 표준 분자 클로닝 기법에 따라 U6 프로모터(또는 임의의 기타 RNA 폴리메라아제 III 보충 프로모터)를 갖는 pLKO.1 퓨로 골격 플라스미드에 클로닝한다.

[2068]

형질감염

[2069]

상술한 일(1) mg의 플라스미드를 사용하여 현탁액-적용 HEK293T 세포(Freestyle 293-F 세포)의 1ℓ 배양액을 1×10^5 개 세포/mL로 형질감염시킨다. 노던 블롯 또는 정량적 PCR(q-PCR) 또는 나노포어 서열분석에 의해 결정하는 바와 같이 TREM 발현에 대한 최적화된 시점을 결정하기 위해 형질감염 후 24시간, 48시간, 72시간 또는 96시간에 세포를 수확한다.

[2070]

정제

[2071]

최적화된 수확 시점에, 세포를 용균하고, 소형 RNA(sRNA) 분획을 생성하기 위해 제조사의 지침에 따라 소형 RNA 단리 키트를 이용하여 200개의 뉴클레오타이드보다 작은 RNA의 용균액으로부터의 분리를 실시한다.

[2072]

친화도 정제 시약을 제조하기 위해, 스트렙타비딘-접합 RNase-부재 자성 비드를 정제 중인 TREM의 고유 영역에 상보적인 DNA 탐침 또는 2'-OMe 핵산에 상응하는 200 mM의 비오틴닐화된 올리고뉴클레오타이드와 함께 실온에서 30분 동안 배양한다. 본 실시예에서, 서열 5' 비오틴-TAGCAGAGGATGGTTTCGATCCATCA를 갖는 탐침을 사용하여 tRNA-iMet(CAT)을 포함하는 TREM을 정제한다. 비드를 세척하고, 75°C에서 10분 동안 가열한다.

[2073]

sRNA 분획을 75°C에서 10분 동안 가열한 후, 상술한 친화도 정제 시약과 혼합한다. 서열 특이적 방식으로 비드-결합 DNA 탐침에 대한 TREM의 결합을 가능케 하도록 혼합물을 실온에서 3시간 동안 배양한다. 이어서, 260 nm에서 세척 용액의 흡광도가 0에 근접할 때까지 비드를 세척한다. 대안적으로, 비드를 3회 세척하고, 최종 세척액에 존재하는 핵산의 양을 측정하기 위해 UV 분광법에 의해 최종 세척액을 시험한다. 80°C까지 사전 가열할 수 있는 RNase 부재 워터를 이용하여 비드 상에 보유된 TREM을 3회 용출한 후, 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 시험 TREM 생성물을 제조한다.

[2074]

용도

[2075]

대조군 약제에 대해, 세포의 번역 수준 또는 활성을 조절하기 위해 TREM 제조에 충분한 시간 동안 일(1) 마이크로그램의 시험 TREM 제제 및 대조군 약제를 형질감염, 전기천공 또는 리포솜 전달에 의해 배양된 세포주(예를 들어, HeLa, HEP-3B 또는 HEK293T), 조직 또는 개체와 접촉시킨다.

[2076]

실시예 11: 중앙 유전자를 발현하는 변형된 포유동물 생산 숙주 세포에서의 TREM의 제조

[2077]

본 실시예에는 Myc를 과발현하도록 변형된 포유동물 숙주 세포에서의 TREM의 제조가 기술되어 있다.

[2078]

플라스미드 생성 및 숙주 세포 변형

- [2079] 본 실시예를 위한 생산 숙주 세포를 제조하기 위해, HeLa 세포(ATCC[®] CCL-2[™]) 또는 HEP-3B 세포(ATCC[®] HB-8064[™])를 통상의 분자 생물학 기법을 이용하여 c-myc 종양 유전자 단백질(예를 들어, pcDNA3-cmyc(Addgene 플라스미드 번호: 16011))을 암호화하는 유전자 서열을 함유하는 플라스미드로 형질감염시킨다. 얻어진 세포주를 본원에서는 HeLamyc+ 숙주 세포 또는 HEP-3Bmyc+ 숙주 세포로서 지칭한다.
- [2080] *TREM 발현 렌티바이러스의 제조*
- [2081] TREM 발현 렌티바이러스를 제조하기 위해, 제조사의 지침에 따라 리포펙타민 2000을 이용하여, HEK293T 세포를 3 µg의 각각의 패키징 벡터(pRSV-Rev, pCMV-VSVG-G 및 pCgpV) 및 실시예 9에 기술되어 있는 바와 같이 TREM을 포함하는 9 µg의 플라스미드로 동시 형질감염시킨다. 24시간 후, 배지를 신선한 항생제-부재 배지로 대체하고, 48시간 후에 바이러스-함유 상층액을 수집하고, 10분 동안 2,000 rpm으로 원심분리한 후, 0.45 µm 필터를 통해 여과한다.
- [2082] *TREM 발현 렌티바이러스를 이용한 숙주 세포의 형질 도입*
- [2083] 상술한 바와 같이 제조된 2 ml의 바이러스를 사용하여 8 µg/ml의 폴리브렌의 존재 하에 100,000개의 HeLamyc+ 숙주 세포 또는 HEP-3Bmyc+ 숙주 세포를 형질도입한다. 형질도입 48시간 후, 형질도입되지 않은 대조군 세포 개체군과 함께 2일 내지 7일 동안 푸로마이신(2 µg/ml) 항생제 선택을 실시한다.
- [2084] 실시예 9 또는 실시예 10에 기술되어 있는 바와 같이, TREM을 단리, 정제 및 제형화하여 TREM을 포함하는 조성물 또는 TREM을 포함하는 제제를 얻는다.
- [2085] **실시예 12: tRNA 합성 억제제를 저해하도록 변형된 TREM 생산 숙주 세포의 제조**
- [2086] 본 실시예에는 TREM의 생산을 위한 Hek293Maf-/TRM1 세포의 제조가 기술되어 있다.
- [2087] Maf1은 tRNA 합성 억제제이다. 표준 CRISPR/Cas 녹아웃 기법을 이용하여 Maf1 녹아웃 HEK293T 세포주를 생성하고, 예를 들어 Maf1의 감소된 발현 수준 및/또는 활성을 갖는 Hek293Maf-세포주를 생성하기 위해, Maf1의 암호화 엑손 내에 프레임이동 돌연변이(frameshift mutation)를 도입하여 Maf1의 발현 또는 녹아웃 Maf1 발현을 감소시키도록 CRISPR/Cas 시스템을 설계할 수 있다. 이어서, 이러한 세포주를 효소 Trm1(tRNA(구아닌26-N2)-디메틸트랜스페라제)를 변형하기 위한 발현 플라스미드, 예를 들어 pCMV6-XL4-Trm1로 형질감염시키고, 선택 마커, 예를 들어 네오마이신으로 선택하여 Trm1을 과발현하는 안정한 세포주(Hek293Maf-/TRM1 세포)를 생성한다.
- [2088] Hek293Maf-/TRM1 세포를 실시예 9 내지 실시예 11 중 임의의 것에 기술되어 있는 바와 같이 TREM의 제조를 위한 생산 숙주 세포로서 사용할 수 있다.
- [2089] **실시예 13: 종양 유전자 및 tRNA 변형 효소를 과발현하는 변형된 포유동물 생산 숙주 세포에서의 TREM의 제조**
- [2090] 본 실시예에는 Myc 및 Trm1을 과발현하도록 변형된 포유동물 숙주 세포에서의 TREM의 제조가 기술되어 있다.
- [2091] *플라스미드 생성*
- [2092] 본 실시예에서, TREM을 포함하는 플라스미드를 실시예 9 또는 실시예 10에 기술되어 있는 바와 같이 생성한다.
- [2093] *숙주 세포 변형, 형질도입 및 정제*
- [2094] pBABEpuro-c-myc^{T58A} 플라스미드로부터 myc 종양 유전자를 발현하는 레트로바이러스를 HEK293T 세포 내에 형질도입함으로써 Myc 종양 유전자를 안정하게 과발현하는 인간 세포주, 예를 들어 HEK293T를 생성한다. myc 발현 레트로바이러스를 생성하기 위해, 인간 c-myc 레트로바이러스 벡터인 pBABEpuro-c-myc^{T58A}와 패키징 벡터인 ψ2 벡터를 이용한 인간칼슘 방법을 이용하여 HEK293T 세포를 형질감염시킨다. 6시간 후, 형질감염 배지를 제거하고, 신선한 배지로 대체한다. 24시간의 배양 후, 배지를 수집하고, 0.45 µm 필터를 통해 여과한다. 레트로바이러스 감염을 위해, HEK293T 세포를 18°C에서 1시간 동안 2,500 rpm에서의 스핀 감염을 이용하여 레트로바이러스 및 폴리브렌(8 µg/ml)으로 감염시킨다. 24시간 후, 세포 배양 배지를 신선한 배지로 대체하고, 24시간 후에 세포를 2 µg/ml의 푸로마이신으로 선택한다. 일단 종양 유전자 myc를 안정하게 과발현하는 세포가 확립되면 이를 Trm1 플라스미드, 예를 들어 pCMV6-XL4-Trm1 플라스미드로 형질감염시키고, 선택 마커, 이 경우에는 네오마이신으로 선택하여 Myc 이외에도 Trm1을 과발현하는 안정한 세포주를 생성한다. 동시에, 실시예 3에 기술되어 있는 바와 같이 HEK293T 세포 및 PLKO.1-tRNA 벡터를 이용하여 TREM을 과발현시키기 위한 렌티바이러스를 생성한다.

- [2095] Myc 및 Trm1을 과발현하는 1×10^5 개의 세포를 $8 \mu\text{g/ml}$ 의 폴리브렌의 존재 하에 TREM 바이러스로 형질도입한다. 24시간 후에 배지를 교체한다. 형질도입 48시간 후, 형질도입되지 않은 대조군 세포 개체군과 함께 2일 내지 7일 동안 $2 \mu\text{g/ml}$ 의 퓨로마이신을 이용하여 항생제 선택을 실시한다. 실시예 9 또는 실시예 10에 기술되어 있는 방법을 이용하여 TREM을 단리, 정제 및 제형화하여 TREM 제제를 생산한다.
- [2096] **실시예 14: TREM 번역 활성 검정**
- [2097] 본 실시예에는 발생기 폴리펩타이드 사슬에 혼입될 TREM의 능력을 평가하는 검정이 기술되어 있다.
- [2098] *FLAG-AA-His 펩타이드 서열의 번역*
- [2099] 시험 TREM을 FLAG-XXX-His6x 펩타이드를 암호화하는 mRNA와의 시험관 내 번역 반응에서 검정하며, 이때 XXX는 시험 TREM 안티코돈에 상응하는 3개의 연속 코돈이다.
- [2100] tRNA-고갈 토끼 망상 적혈구 용균액 또는 인간 세포 용균액(문헌[Jackson *et al.* 2001. RNA 7: 765-773])을 30°C 에서 1시간 동안 FLAG 및 His 태그 번역에 필요한 $10 \mu\text{g/ml}$ 내지 $25 \mu\text{g/ml}$ 의 tRNA 이외에도 $10 \mu\text{g/ml}$ 내지 $25 \mu\text{g/ml}$ 의 시험 TREM과 함께 배양한다. 또한, HEK293T 인간 세포-유래 용균액과 같은 상이한 포유동물 용균액을 본 검정에서 사용할 수 있다. 본 실시예에서, 사용된 TREM은 tRNA-Ile-GAT이며, 따라서 사용된 펩타이드는 FLAG-LLL-His6x이고, 첨가된 tRNA는 하기 이외에도 펩타이드 FLAG 및 HIS 태그를 번역하기 위해 첨가된 tRNA-Ile-GAT이다: tRNA-Asp-GAC, tRNA-Tyr-TAC, tRNA-Lys-AAA, tRNA-Lys-AAAG, tRNA-Asp-GAT, tRNA-His-CAT. 시험 TREM이 발생기 펩타이드에 기능적으로 혼입될 수 있는지를 결정하기 위해, ELISA 포획 검정을 실시한다. 간략하게, 고정된 항-His6X 항체를 사용하여 반응 혼합물로부터 FLAG-LLL-His6x 펩타이드를 포획한다. 이어서, 반응 혼합물을 세척 제거하고, ELISA 검출 단계에서 기질과 반응하는 효소-접합 항-FLAG 항체를 이용하여 펩타이드를 검출한다. 생산된 TREM이 기능성이면, FLAG-LLL-His6x 펩타이드가 생산되고, ELISA 포획 검정에 의해 검출이 일어난다. 본 실시예에 기술되어 있는 방법은 TREM의 기능성을 평가하는 데 사용하기 위해 적용될 수 있다.
- [2101] *번역 억제 검정*
- [2102] 본 검정에는 억제 돌연변이를 보충하고 전체 단백질이 번역되도록 함으로써 번역 어댑터 분자 기능을 갖는 시험 TREM이 기술되어 있다. GAT 대신에 CUA에 상응하는 안티코돈 서열 갖는 것을 제외하고 tRNA-Ile-GAT 몸체의 서열을 포함하도록 시험 TREM, 본 실시예에서는 tRNA-Ile-GAT을 생산한다. HeLa 세포를 50 ng의 TREM, 및 문헌[Geslain *et al.* 2010. *J Mol Biol.* 396: 821-831]에 기술되어 있는 바와 같이 S29 위치에서 UAG 정지 코돈을 함유하는 돌연변이 GFP를 암호화하는 200 ng의 DNA 플라스미드로 동시 형질감염시킨다. GFP 플라스미드 단독으로 형질감염된 HeLa 세포는 음성 대조군으로서 작용한다. 24시간 후, 세포를 수집하고, 유세포 분석에 의해 형광 회복에 대해 분석한다. 509 nm의 방출 피크(395 nm에서의 여기)를 이용하여 형광을 판독한다. 본 실시예에 기술되어 있는 방법은 TREM의 기능성을 평가하거나, TREM이 GFP 분자 내의 정지 돌연변이를 구제하고 전장 형광 단백질을 생산할 수 있는지를 평가하는 데 사용하기 위해 적용될 수 있다.
- [2103] *시험관 내 번역 검정*
- [2104] 본 검정은 시험관 내 번역 반응에서 발생기 폴리펩타이드 사슬에 성공적으로 혼입됨으로써 번역 어댑터 분자 기능을 갖는 시험 TREM이 기술되어 있다. 먼저, (i) 안티코돈과 가변 루프 사이의 서열을 표적화하거나; (ii) 안티코돈과 가변 루프 사이의 영역과 결합하는 안티센스 또는 상보성 올리고뉴클레오타이드를 이용하는 내생 tRNA가 고갈된 토끼 망상 적혈구 용균액을 생성한다(예를 들어, 문헌[Cui *et al.* 2018. *Nucleic Acids Res.* 46(12): 6387-6400] 참조). $2 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ 의 GFP-암호화 mRNA 이외에 $10 \mu\text{g/ml}$ 내지 $25 \mu\text{g/ml}$ 의 시험 TREM을 고갈된 용균액에 첨가한다. 시험 TREM의 존재 또는 부재 하에 GFP mRNA가 있는 비-고갈 용균액을 양성 대조군으로서 사용한다. GFP mRNA는 첨가되지만 시험 TREM은 첨가되지 않은 고갈된 용균액을 음성 대조군으로서 사용한다. $\lambda_{\text{ex485}}/\lambda_{\text{em528}}$ 을 이용하여 37°C 에서 3시간 내지 5시간 동안 마이크로플레이트 판독기 상의 형광 증가에 의해 GFP mRNA 번역의 진행을 모니터링한다. 본 실시예에 기술되어 있는 방법은 시험 TREM이 고갈된 용균액을 보완하며, 따라서 기능성일 가능성이 있는지를 평가하는 데 사용하기 위해 적용될 수 있다.
- [2105] **실시예 15: 포유동물 세포 정제를 통한 맥락적 회귀 코돈에 상보적인 후보 TREM의 생산**
- [2106] 본 실시예에는 포유동물 숙주 세포에서의 TREM의 생산이 기술되어 있다.
- [2107] *플라스미드 생성*
- [2108] tRNA 유전자를 포함하는 TREM을 포함하는 플라스미드, 본 실시예에서는 tRNA-Ser-AGA를 생성하기 위해, 서열

GTAGTCGTGGCCGAGTGGTTAAGGCGATGGACTAGAAATCCATTGGGGTTTCCCGCGCAGGTTTCAATCCTGCCGACTACG를 갖는 tRNA 유전자의 적어도 하나의 복사물을 함유하는 DNA 단편을 합성하고, 제조사의 지침 및 표준 분자 클로닝 기법에 따라 U6 프로모터(또는 임의의 기타 RNA 폴리메라아제 III 보충 프로모터)를 갖는 pLKO.1 퓨로 골격 플라스미드 내에 클로닝한다.

[2109] **형질감염**

[2110] 상술한 일(1) mg의 플라스미드를 사용하여 현탁액-적응 HEK293T 세포(Freestyle 293-F 세포)의 1ℓ 배양액을 1×10^5 개 세포/ml로 형질감염시킨다. 노던 블롯, 정량적 PCR(q-PCR) 또는 나노포어 서열분석과 같은 정량적 방법에 의해 결정하는 바와 같이, TREM 발현에 대한 최적화된 시점을 결정하기 위해 형질감염 후 24시간, 48시간, 72시간 또는 96시간에 세포를 수확한다.

[2111] **정제**

[2112] 최적화된 수확 시점에, 세포를 용균하고, 페놀 클로로포름과 같은 방법을 이용하여 총 RNA를 정제한다. 소형 RNA(sRNA) 분획을 생성하기 위해, 제조사의 지침에 따라 소형 RNA 단리 키트를 이용하여 200개의 뉴클레오타이드보다 작은 RNA를 용균액로부터 분리한다.

[2113] sRNA 분획을 어닐링 완충액과 함께 배양하고, 정제 중인 TREM의 고유 영역에 상보적인 DNA 탐침에 상응하는 비오틴화된 포획 탐침, 본 실시예에서는 서열 3' 비오틴- CCAATGGATTCTATCCATCGCCTTAACCACTCGCCACGACTACAAAA를 갖는 탐침을 사용하여 tRNA-Ser-AGA를 포함하는 TREM을 정제한다. 혼합물을 90°C에서 2분 내지 3분 동안 배양하고, 45°C까지 신속하게 냉각시키고, 45°C에서 하룻밤 동안 배양한다. 이어서, 혼합물을 비드에 대한 DNA-tRNA 복합체의 결합을 가능케 하도록 앞서 45°C까지 가열된 결합 완충액 및 스트렙타비딘-접합 RNase-부재 자성 비드와 함께 3시간 동안 배양한다. 이어서, 자기장 분리기 랙에서 사전 평형화된 칼럼에 혼합물을 첨가하고, 4회 세척한다. 80°C까지 예열된 용출 완충액을 첨가함으로써 비드 상에 보유된 TREM을 3회 용출한 후, 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 시험 TREM 생성물을 제조한다.

[2114] **실시예 16: 박테리아 세포 정제를 통한 맥락적 회귀 코돈에 상보적인 후보 TREM의 생산**

[2115] 본 실시예에는 박테리아 숙주 세포에서의 TREM의 생산이 기술되어 있다.

[2116] **플라스미드 생성**

[2117] tRNA 유전자를 포함하는 박테리아에서의 TREM을 생산하도록 플라스미드를 생성하기 위해, 본 실시예에서 서열 GCCCGATAGCTCAGTCGGTAGAGCATCAGACTTTTAATCTGAGGGTCCAGGGTTCAAGTCCCTGTTCGGGCG를 갖는 tRNA-Lys-UUU 유전자의 적어도 하나의 복사물을 함유하는 DNA 단편을 합성하고, 문헌[Ponchon *et al.*, *Nat Protoc* 4, 947-959 (2009)]에 앞서 기술되어 있는 바와 같이 박테리아 tRNA 발현 벡터 내에 클로닝한다.

[2118] **형질전환**

[2119] TREM 발현 플라스미드로 형질전환된 수용성 박테리아로부터 성장한 1×10^9 개의 박테리아를 상이한 세포 밀도 시점, 본 실시예에서는 OD(600) = 0.5, OD(600) = 0.7, OD(600) = 0.9에서 수확하여 노던 블롯, 정량적 PCR(q-PCR) 또는 나노포어 서열분석과 같은 정량적 방법에 의해 측정할 때의 TREM 발현의 최적의 시점을 결정할 것이다.

[2120] **정제**

[2121] 최적화된 수확 세포 밀도 시점에, TREM을 문헌[Cayama *et al.*, *Nucleic Acids Research*. 28 (12), e64 (2000)]에 앞서 기술되어 있는 바와 같이 정제한다. 간략하게, 페놀 추출에 의해 짧은 RNA(예를 들어, tRNA)를 세포로부터 회수하고, 에탄올 침전에 의해 농축한다. 이어서, 침전물 내의 총 tRNA를 단계적 이소프로판올 침전에 의해 고염 조건 하에 보다 큰 핵산(rRNA 및 DNA를 포함함)으로부터 분리한다. 탐침 결합을 통해 TREM을 함유하는 용출 분획을 추가로 정제한다. TREM 분획을 어닐링 완충액과 함께 배양하고, 정제 중인 TREM의 고유 영역에 상보적인 DNA 탐침에 상응하는 비오틴화된 포획 탐침, 본 실시예에서는 서열 CAGAUUAAAAGUCUG를 갖는 3' 말단에서 비오틴에 접합된 탐침을 사용하여 tRNA-Lys-UUU를 포함하는 TREM을 정제한다. 혼합물을 90°C에서 2분 내지 3분 동안 배양하고, 45°C까지 빠르게 냉각시키고, 45°C에서 하룻밤 동안 배양한다. 이어서, 혼합물을 비드에 대한 DNA-tRNA 복합체의 결합을 가능케 하도록 앞서 45°C까지 가열된 결합 완충액 및 스트렙타비딘-접합 RNase-부재 자성 비드와 함께 3시간 동안 배양한다. 이어서, 자기장 분리기 랙에서 사전 평형화된 칼럼에 혼합물을 첨가하고, 4회 세척한다. 80°C까지 예열된 용출 완충액을 첨가함으로써 비드 상에 보유된 TREM을 3회 용출한 후, 약

학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 시험 TREM 생성물을 제조한다.

[2122] **실시예 17: 화학적 합성을 통한 맥락적 회귀 코돈에 상보적인 후보 TREM의 생산**

[2123] 본 실시예에는 화학적 합성을 이용한 TREM의 생산이 기술되어 있다.

[2124] 서열 GGCUCUAUGGCUUAGUUGGUUAAAGCGCCUGUCUCGUAAACAGGAGAUCCUGGGUUCGACUCCCAGUGGGCCUCAAA를 이용하여 TREM, 본 실시예에서는 tRNA-Thr-CGT를 화학적으로 합성한다. 예를 들어, 문헌[Zlatev *et. al.* (2012) *Current Protocols*, 50 (1), 1.28.1~1.28.16]에 앞서 기술되어 있는 바와 같이, 이러한 TREM을 포스포로아미다이트(phosphoroamedite) 화학을 이용하여 고체상 화학적 합성에 의해 생산한다. 간략하게, 고체 지지체(예를 들어, 제어형 기공 유리) 상에 고정된 성장하는 사슬에 보호된 RNA 포스포로아미다이트를 목적하는 순서로 순차적으로 첨가한다. 각각의 첨가 주기는 (i) 성장하는 사슬의 5'-하이드록실을 보호하는 DMT 기를 탈차단하는 단계, (ii) 성장하는 사슬을 인입형 포스포로아미다이트 빌딩 블록에 결합시키는 단계, (iii) 여전히 5'-하이드록실을 특징으로 하는 임의의 사슬 분자, 즉 목적하는 인입형 빌딩 블록과 결합하지 못한 사슬 분자를 캡(cap)으로 덮는 단계, 및 (iv) 새로 형성된 3중 배위된 포스파이트 트리에스테르 결합을 산화시키는 단계를 포함하는 다수의 단계를 갖는다. 최종 빌딩 블록이 결합 및 산화된 후, 사슬을 고체 지지체로부터 개열하고, 5'-하이드록실을 보호하는 DMT 기를 제외하고 모든 보호기를 제거한다. 이어서, RP-HPLC에 의해 사슬을 정제하고(예를 들어, DMT-온 정제(DMT-on purification)), 사슬을 함유하는 분획을 산성 조건 하에 DMT 기의 탈보호 처리하여 최종 TREM을 얻는다. TREM은 5'-포스페이트 및 3'-OH를 특징으로 할 것이다. 이어서, TREM을 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 시험 TREM 생성물을 제조한다.

[2125] TREM이 하전될 필요가 있는 경우, 문헌[Stanley, *Methods Enzymol* 29: 530~547 (1974)]에 앞서 기술되어 있는 바와 같이, 아미노아실 tRNA 합성 효소를 이용하여 화학적 합성 반응에 의해 생산된 TREM을 시험관 내에서 아미노아실화한다. 간략하게, TREM을 이의 합성 효소 및 이의 동족 아미노, 본 실시예에서는 각각 트레오닐-tRNA 합성 효소 및 트레오닌과 함께 37°C에서 30분 동안 배양한 후, 페놀로 추출하고, Nuc-트랩 칼럼을 이용하여 여과하고, 에탄올로 침전시킨다. 이어서, TREM을 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 시험 TREM 생성물을 제조한다.

[2126] **실시예 18: 시험관 내 전사를 통한 맥락적 회귀 코돈에 상보적인 후보 TREM의 생산**

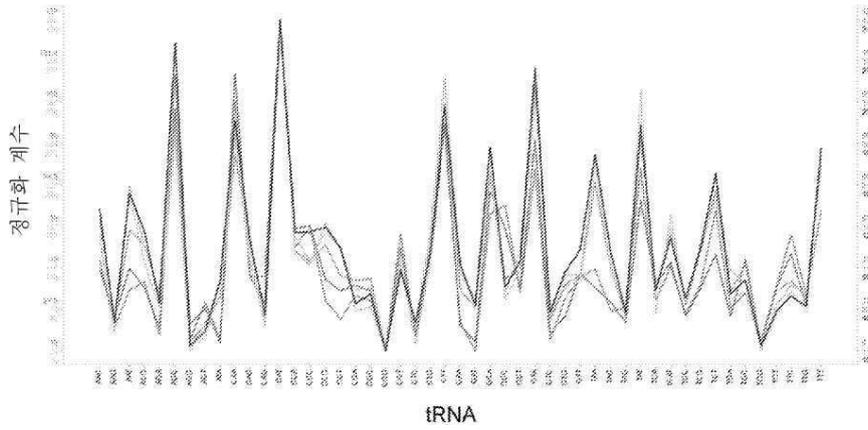
[2127] 본 실시예에는 시험관 내 전사(IVT)를 이용한 TREM의 생산이 기술되어 있다.

[2128] 문헌[Pestova *et al.*, *RNA* 7(10): 1496~505 (2001)]에 앞서 기술되어 있는 바와 같이, 서열: GUCAGGAUGGCCGAGUGGUCUAAGGCGCCAGACUCAAGUUCUGGUCUCCGUAUGGAGGCGUGGGUUCGAAUCCACUUCUGACA를 이용한 시험관 내 전사를 이용하여 TREM, 본 실시예에서는 tRNA-Leu-CAA를 생산한다. 간략하게, 박테리오파지 T7 프로모터와 그 다음에 tRNA-Leu-CAA 유전자 서열을 함유하는 DNA 플라스미드를 선형화하고, 시험관 내에서 T7 RNA 폴리메라아제를 이용하여 37°C에서 45분 동안 전사시킨 후, 페놀로 추출하고, Nuc-트랩 칼럼을 사용하여 여과하고, 에탄올로 침전시킨다. 이어서, TREM을 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 시험 TREM 생성물을 제조한다. 선택적으로, 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하기 전에 TREM을 가열하고, 냉각시켜 TREM을 다시 접히게 한다.

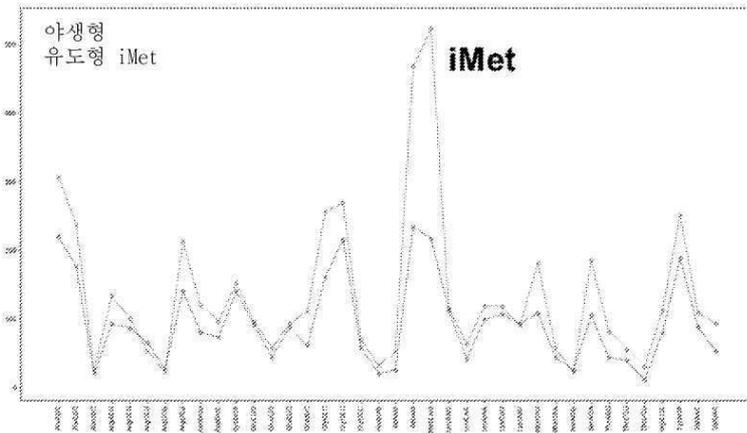
[2129] 이어서, TREM이 하전될 필요가 있는 경우에 IVT 반응에 의해 생산된 TREM은 문헌[Stanley, *Methods Enzymol* 29: 530~547 (1974)]에 앞서 기술된 바와 같이 아미노아실 tRNA 합성 효소를 사용하여 시험관 내에서 아미노아실화된다. 간략하게, TREM을 이의 합성 효소 및 이의 동족 아미노산, 본 실시예에서는 류실-tRNA 합성 효소 및 류신과 함께 각각 37°C에서 30분 동안 배양한 후, 페놀로 추출하고, Nuc-트랩 칼럼을 사용하여 여과하고, 에탄올로 침전시킨다. 이어서, TREM을 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하여 시험 TREM 생성물을 제조한다.

도면

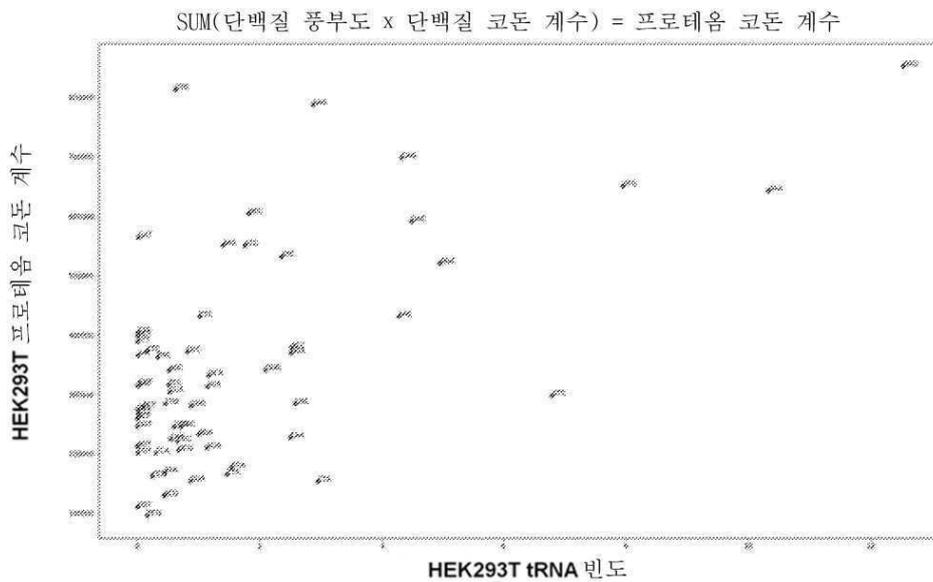
도면1a



도면1b



도면2



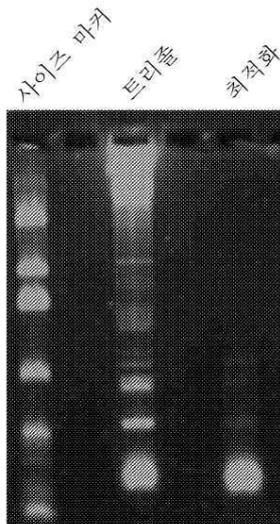
도면3a

A

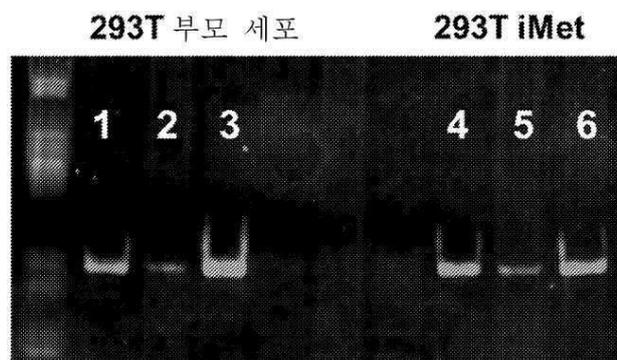


도면3b

B



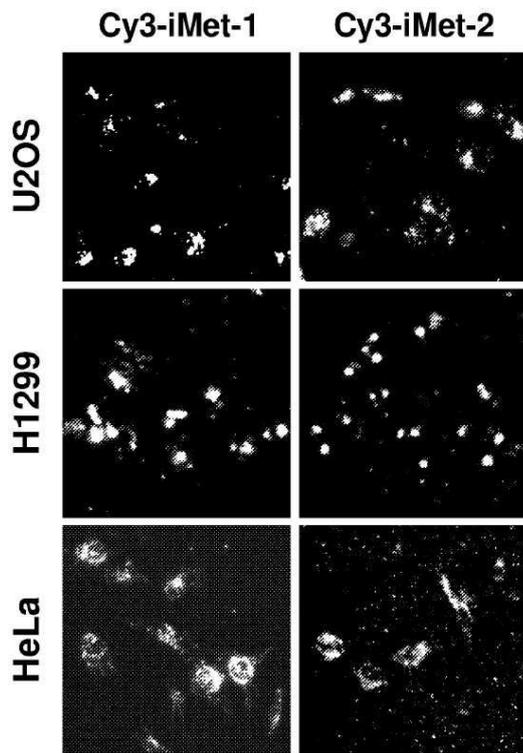
도면4



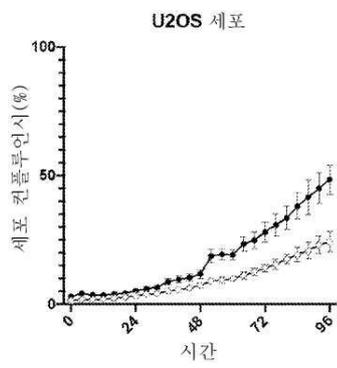
도 4a

도 4b

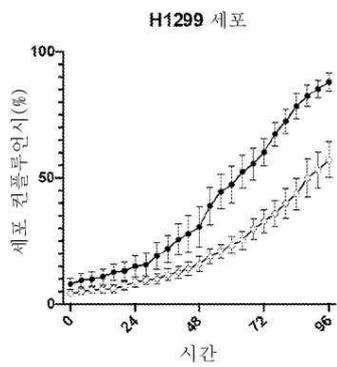
도면5



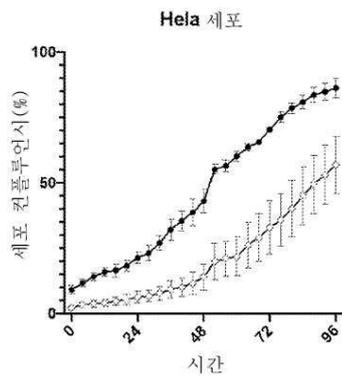
도면6a



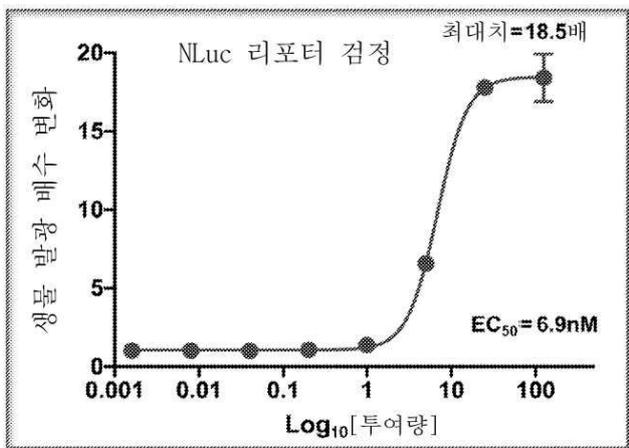
도면6b



도면6c



도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> FLAGSHIP PIONEERING, INC.

<120> TREM COMPOSITIONS FOR CON-RARE CODONS AND RELATED USES

<130> F2099-7002WO

<140> PCT/US2020/058948

<141> 2020-11-04

<150> 62/930,361

<151> 2019-11-04

<160> 631

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 72

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1
 ggggtatag ctcagtgga gagcgcgtgc ttagcatgca cgaggtcctg ggttcgatcc 60
 ccagtacctc ca 72
 <210> 2
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 2
 ggggaattag ctcaagtgg agagcgcttg cttagcacgc aagaggtagt gggatcgatg 60
 cccacattct cca 73
 <210> 3
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 ggggaattag ctcaaatgg agagcgctcg cttagcatgc gagaggtagc gggatcgatg 60
 cccgcattct cca 73
 <210> 4
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 ggggaattag ctcaagtgg agagcgcttg cttagcatgc aagaggtagt gggatcgatg 60
 cccacattct cca 73
 <210> 5
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 ggggaattag ctcaagcgg agagcgcttg cttagcatgc aagaggtagt gggatcgatg 60
 cccacattct cca 73
 <210> 6
 <211> 73

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 ggggaattag ctcaagtggg agagcgcttg cttagcatgc aagaggtagt gggatcaatg 60
 cccacattct cca 73

<210> 7
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 7
 ggggaattag ctcaagtggg agagcgctcg cttagcatgc gagaggtagt gggatcgatg 60
 cccgcattct cca 73

<210> 8
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 8
 ggggaattag cccaagtggg agagcgcttg cttagcatgc aagaggtagt gggatcgatg 60
 cccacattct cca 73

<210> 9
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 9
 gggggtgtag ctcagtggta gagcgcgtgc ttagcatgca cgaggccccg gtttcaatcc 60
 ccggcacctc ca 72

<210> 10
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 10
 gggggtgtag ctcagtggta gagcgcgtgc ttagcatgta cgaggccccg gtttcaatcc 60
 ccggcacctc ca 72

<210> 11
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 11
 ggggatgtag ctcagtggta gagcgcacatgc ttagcatgca tgaggcccg ggttcgatcc 60
 ccagcatctc ca 72

<210> 12
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 12
 ggggtgtag ctcagtggta gagcgcgtgc ttagcatgca cgaggccctg gttcaatcc 60
 ccagcacctc ca 72

<210> 13
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 13
 ggggtatag ctcagcggta gagcgcgtgc ttagcatgca cgaggctctg gttcaatcc 60
 ccaatacctc ca 72

<210> 14
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 14
 ggggtgtag ctcagtggta gagcgcgtgc ttagcatgca cgaggccccg gttcaatcc 60
 ctggcacctc ca 72

<210> 15
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 15

gggggattag ctcaaattgt agagcgctcg cttagcatgc gagaggtagc gggatcgatg 60
 cccgcatcct cca 73
 <210> 16
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 16
 ggggaattag ctcaggcggg agagcgctcg cttagcatgc gagaggtagc gggatcgacg 60
 cccgcattct cca 73

 <210> 17
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 17
 ggggatgtag ctcagtggta gagcgcacgc ttcgcatgta tgaggccccg ggttcgatcc 60
 ccggcatctc ca 72
 <210> 18
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 18
 ggggatgtag ctcagtggta gagcgcacgc ttcgcatgta tgaggccccg ggttcgatcc 60
 ccggcatctc ca 72
 <210> 19
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 19
 ggggatgtag ctcagtggta gagcgcgcgc ttcgcatgtg tgaggccccg ggttcaatcc 60

 ccggcatctc ca 72
 <210> 20
 <211> 72
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 20
 gggggtgtag ctcagtgga gagcgcgtgc ttgcatgta cgaggccccg ggttcgaccc 60
 ccggctcctc ca 72
 <210> 21
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 21
 gggggtgtag ctcagtgga gagcgcgtgc ttgcatgta tgaggccccg ggttcgatcc 60
 ccggcacctc ca 72

 <210> 22
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 22
 ggggatgtag ctcagtgga gagcgcgtgc ttgcatgta tgaggccccg ggttcgatcc 60
 ccggcatctc ca 72
 <210> 23
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 23
 ggggatgtag ctcagtgga gagcgcgtgc ttgcatgta tgaggccccg ggttcgatcc 60
 ccggcatctc ca 72
 <210> 24
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 ggggatgtag ctcagtgga gagcgcgtgc ttgcacgta tgaggccccg ggttcaatcc 60

 ccggcatctc ca 72
 <210> 25

<211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 25
 ggggtgtag ctcaaggta gagcgcacatgc ttgcatgta tgaggcctcg ggttcgatcc 60
 ccgacacctc ca 72
 <210> 26
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 26
 ggggtgtag ctcaaggta gagcgcacatgc ttgcatgta tgaggccccg ggttcgatcc 60
 ccggcacctc ca 72
 <210> 27
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 27
 ggggtgtag ctcaaggta gagcgcacatgc ttgcatgta tgaggcctcg gttcgatccc 60
 cgacacctcc a 71
 <210> 28
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 28
 gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg actacggatc agaagattcc aggttcgact 60
 cctggctggc tcg 73
 <210> 29
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 29
 gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg actacggatc agaagattct aggttcgact 60

cctggctggc tcg 73
 <210> 30
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 30
 ggcccgctgg cctaattgat aaggcgtctg attccggatc agaagattga gggttcgagt 60
 cccttcgtgg tcg 73
 <210> 31
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 31
 gaccagtgg cctaattgat aaggcatcag cctccggagc tggggattgt gggttcgagt 60
 cccatctggg tcg 73

 <210> 32
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 32
 gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg cctcctaagc cagggattgt gggttcgagt 60
 cccacctggg gta 73
 <210> 33
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 33
 gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg cctcctaagc cagggattgt gggttcgagt 60
 cccacctggg gtg 73
 <210> 34
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 34

gccccggtgg cctaattgat aaggcattgg cctcctaagc cagggattgt gggttcgagt 60

cccacccggg gta 73

<210> 35

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 35

gccccagtgg cctaattgat aaggcattgg cctcctaagc cagggattgt gggttcgagt 60

cccatctggg gtg 73

<210> 36

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 36

gccccagtgg cctgatggat aaggacttgg cctcctaagc cagggattgt gggttcgagt 60

tccacctggg gta 73

<210> 37

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

ggccgcgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcggatc agaagattgc aggttcgagt 60

cctgccgcgg tcg 73

<210> 38

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

gaccacgtgg cctaattgat aaggcgtctg acttcggatc agaagattga gggttcgaat 60

ccctccgtgg tta 73

<210> 39

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 39
 gaccgcgtgg cctaatggat aaggcgtctg acttcggatc agaagattga gggttcgagt 60

 cccttcgtgg tcg 73
 <210> 40
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 40
 gaccacgtgg cctaatggat aaggcgtctg acttcggatc agaagattga gggttcgaat 60
 cccttcgtgg tta 73
 <210> 41
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 41
 gaccacgtgg cctaatggat aaggcgtctg acttcggatc agaagattga gggttcgaat 60
 cccttcgtgg ttg 73

 <210> 42
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 42
 ggccgtgtgg cctaatggat aaggcgtctg acttcggatc aaaagattgc aggtttgagt 60
 tctgccacgg tcg 73
 <210> 43
 <211> 85
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 43
 ggctccgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttctagag gctgaaggca ttcaaaggtt 60
 ccgggttcga gtcccggcgg agtcg 85
 <210> 44

<211> 88
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 44
 ggctctgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttctagtg acgaatagag caattcaaag 60

gttgtgggtt cgaatccac cagagtcg 88

<210> 45
 <211> 91
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 45
 ggctctgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttctagct gagcctagtg tggcattca 60
 aaggttgtgg gttcagatcc caccagagtc g 91

<210> 46
 <211> 86
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 46
 ggctctgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttctagat agttagagaa attcaaaggt 60
 tgtgggttcg agtcccacca gagtcg 86

<210> 47
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 47
 gtctctgtgg cgcaatggac gagcgcgctg gacttctaata ccagaggttc cgggttcgag 60
 tcccggcaga gatg 74

<210> 48
 <211> 87
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 48
 ggctctgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttctagcc taaatcaaga gattcaaagg 60

ttgcgggttc gaggcctcc agagtcg 87
 <210> 49
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 49
 gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac cgaaaggttg gtggttcgat 60

cccaccagg gacg 74
 <210> 50
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 50
 gtctctgtgg cgcaatcggc tagcgcgttt ggctgttaac taaaaggttg gcggttcgaa 60

cccaccaga ggcg 74
 <210> 51
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 51
 gtctctgtgg tgcaatcggg tagcgcgttc cgctgttaac cgaaagcttg gtggttcgag 60

cccaccagg gatg 74
 <210> 52
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 52
 gtctctgtgg cgcaatcggc tagcgcgttt ggctgttaac taaaaggttg gtggttcgaa 60

cacaccaga ggcg 74
 <210> 53
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 53
 gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac cgaaaggttg gtggttcgag 60
 cccacccagg gacg 74
 <210> 54
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 54
 gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcattc ggctgttaac cgaaaggttg gtggttcgag 60

 cccacccagg gacg 74
 <210> 55
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 55
 gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac cgaaagattg gtggttcgag 60
 cccacccagg gacg 74
 <210> 56
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 56
 gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac tgaaaggttg gtggttcgag 60
 cccacccagg gacg 74

 <210> 57
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 57
 gtctctgtgg cgcaatggg tagcgcgttc ggctgttaac cgaaaggttg gtggttcgag 60
 cccatccagg gacg 74
 <210> 58
 <211> 74

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 58
 gtctctgtgg cgtagtcggt tagcgcgttc ggctgttaac cgaaaagttg gtggttcgag 60
 cccaccagg aacg 74
 <210> 59
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 59
 gtctctgtgg cgcaatcggc tagcgcgttt ggctgttaac taaaagttg gtggttcgaa 60

 cccaccaga ggcg 74
 <210> 60
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 60
 gtctctgtgg cgcaatcggc tagcgcgttc ggctgttaac tgaaagttg gtggttcgag 60
 cccaccggg gacg 74
 <210> 61
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 61
 tcctcgtag tatagtggtt agtatccccg cctgtcacgc gggagaccgg gtttcaattc 60
 cccgacgggg ag 72

 <210> 62
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 62
 tcctcgtag tatagtggtg agtatccccg cctgtcacgc gggagaccgg gtttcgattc 60
 cccgacgggg ag 72

<210> 63
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 63
 tcctcgtag tatagtggg agtgtcccg tctgtcacgc gggagaccgg ggttcgattc 60
 cccgacgggg ag 72
 <210> 64
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 64
 ggggcatag ctcagtgga gagcatttga ctgcagatca agaggtccct gttcaaate 60
 caggtgcccc ct 72
 <210> 65
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 65
 ggggtatag ctcagggga gagcatttga ctgcagatca agaggtccct gttcaaate 60
 caggtgcccc cc 72
 <210> 66
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 66
 ggggtatag cttagcggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc gttcaaate 60
 cgggtgcccc ct 72
 <210> 67
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 67

gggggtatag cttaggggta gagcatttga ctgcagatca aaaggtccct ggttcaaadc 60
 caggtgcccc tt 72
 <210> 68
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 68
 gggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc agttcaaadc 60
 tgggtgcccc ct 72
 <210> 69
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 69
 gggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaagtcctt ggttcaaadc 60
 cgggtgcccc ct 72
 <210> 70
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 70
 gggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtctct ggttcaaadc 60
 caggtgcccc ct 72
 <210> 71
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 71
 gggggtatag ctcaggggta gagcacttga ctgcagatca agaagtcctt ggttcaaadc 60
 caggtgcccc ct 72
 <210> 72
 <211> 72
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 72
 ggggatatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaadc 60
 cgggtgcccc cc 72
 <210> 73
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 73
 ggggtatag ttcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtccct ggttcaaadc 60
 caggtgcccc ct 72
 <210> 74
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 74
 ggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcaaatca agaggtccct gattcaaadc 60
 caggtgcccc ct 72
 <210> 75
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 75
 ggggtatag ctcagtggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaadc 60
 cgggtgcccc ct 72
 <210> 76
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 76
 gggcgtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc agttcaaadc 60
 tgggtgcccc ct 72
 <210> 77

<211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 77
 ggggtatag ctcacaggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaac 60
 tgggtgcccc ct 72
 <210> 78
 <211> 70
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 78
 gggcgatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc agttcaaac 60
 tgggtgcccc 70
 <210> 79
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 79
 ggggtatag ctcacaggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaac 60
 cggttactcc ct 72
 <210> 80
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 80
 ggggtatag ctcaggggta gagcacttga ctgcagatca agaggtccct ggttcaaac 60
 caggtgcccc ct 72
 <210> 81
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 81
 ggggtatag ctcagtggta gagcatttga ctgcagatca agaggtccct ggttcaaac 60

cgggtgcccc ct	72
<210> 82	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 82	
gggggtatag ctcagtggtt agagcatttg actgcagatc aagaggtccc cggttcaaat	60
ccgggtgccc cct	73
<210> 83	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 83	
gggggtgtag ctcagtggtt gagcatttga ctgcagatca agaggtccct ggttcaaatc	60
caggtgcccc ct	72
<210> 84	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 84	
gggggtatag ctcagtggtt agagcatttg actgcagatc aagaggtccc cggttcaaat	60
ccgggtgccc cct	73
<210> 85	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 85	
gggggtatag ctcaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaatc	60
cgggtgcccc ct	72
<210> 86	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 86
 ggggtatag ctcaaggga gagcatttga ctgcagatca agaggtcct gtttcaatc 60
 caggtgcccc ct 72

<210> 87
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 87
 ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaatc 60
 tcggtggaac ct 72

<210> 88
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 88
 ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaagtc 60
 tcggtggaac ct 72

<210> 89
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 89
 ggttccatgg tgtaatggtg agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcgagtc 60
 tcggtggaac ct 72

<210> 90
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 90
 ggttccatgg tgtaatggtg agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcgagtc 60
 tcggtggaac ct 72

<210> 91
 <211> 72

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 91
 ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actctgaatc cggtaatccg agttcaaatc 60
 tcggtggaac ct 72

<210> 92
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 92
 ggccccatgg tgtaatggtc agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaaatc 60
 tcggtgggac cc 72

<210> 93
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 93
 ggttccatgg tgtaatggta agcactctgg actctgaatc cagccatctg agttcgagtc 60
 tctgtggaac ct 72

<210> 94
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 94
 ggtcccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaaatc 60
 tcggtgggac ct 72

<210> 95
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 95
 ggtcccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttgaatc cagcaatccg agttcgaatc 60
 tcggtgggac ct 72

<210> 96
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 96
 ggccccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaaatc 60
 tcggtgggac ct 72

<210> 97
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 97
 ggtcccatgg tgtaatggtt agcactctgg gctttgaatc cagcaatccg agttcgaatc 60
 ttggtgggac ct 72

<210> 98
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 98
 tccttggtagg tctagtggtt aggattcggc gctctcaccg ccgcggcccg ggttcgattc 60
 ccggtcaggg aa 72

<210> 99
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 99
 tccttggtagg tctagtggtt aggattcggc gctctcaccg ccgcggcccg ggttcgattc 60
 ccggtcagga aa 72

<210> 100
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 100

tcccatatgg tctagcggtt aggattcctg gttttcacc c aggtggccc ggttcgactc 60
 ccggtatggg aa 72
 <210> 101
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 101
 tcccatatgg tctagcggtt aggattcctg gttttcacc c aggcggccc ggttcgactc 60
 ccggtgtggg aa 72

 <210> 102
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 102
 tccttgggtg tctagtggct aggattcggc gctttcacc c ccgcgccc ggttcgattc 60
 ccggccaggg aa 72
 <210> 103
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 103
 tccttgggtg tctagtggct aggattcggc gctttcacc c ccgcgccc ggttcgattc 60
 ccggtcaggg aa 72
 <210> 104
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 104
 gcattgggtg ttcagtggta gaattctcgc ctcccacgcg ggagaccgg gttcaattcc 60

 cggccaatgc a 71
 <210> 105
 <211> 71
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 105
 gcgccgctgg tgtagtgga tcatgcaaga ttccattct tgcgaccgg gttcgattcc 60
 cgggcggcgc a 71
 <210> 106
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 106
 gcattggtgg ttcaatgga gaattctcgc ctcccacgca ggagaccag gttcgattcc 60
 tggccaatgc a 71

 <210> 107
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 107
 gcatgggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccgg gttcgattcc 60
 cggcccatgc a 71
 <210> 108
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 108
 gcattggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccgg gttcgattcc 60
 cggccaatgc a 71
 <210> 109
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 109
 gcattggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccgg gtttgattcc 60
 cggccagtgc a 71
 <210> 110

<211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 110
 gcataggtgg ttcagtggtg gaattcttgc ctgccacgca ggaggcccag gtttgattcc 60
 tggcccatgc a 71
 <210> 111
 <211> 71
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 111
 gcattggtgg ttcagtggtg gaattctcgc ctgccatgcg ggcgcccggtg cttcgattcc 60
 tggccaatgc a 71

 <210> 112
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 112
 gcgttggtgg tatagtggtt agcatagctg cttccaagc agttgaccg gtttcgattc 60
 ccggccaacg ca 72
 <210> 113
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 113
 gcgttggtgg tatagtggtg agcatagctg cttccaagc agttgaccg gtttcgattc 60
 ccggccaacg ca 72
 <210> 114
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 114
 gcgttggtgg tatagtggtg agcatagctg cttccaagc agttgaccg gtttcgattc 60

ccggccaacg ca	72
<210> 115	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 115	
gcgttggtgg tatagtggtg agcatagttg cctccaagc agttgaccgc ggctcgattc	60
ccggccaacg ca	72
<210> 116	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 116	
gccgtgatcg tatagtggtt agtactctgc gttgtggccg cagcaacctc ggttcgaatc	60
cgagtcacgg ca	72
<210> 117	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 117	
gccatgatcg tatagtggtt agtactctgc gctgtggccg cagcaacctc ggttcgaatc	60
cgagtcacgg ca	72
<210> 118	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 118	
ggccggttag ctcaattggt tagagcgtgg cgctaataac gccaaagtcg cgggttcgat	60
ccccgtacgg gcca	74
<210> 119	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 119	

ggccggttag ctcagttggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaaggtcg cgggttcgat 60

ccccgtactg gcca 74

<210> 120

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 120

ggctggtttag ctcagttggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaaggtcg cgggttcgat 60

ccccgtactg gcca 74

<210> 121

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 121

ggccggttag ctcagttggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaaggtcg cgggttcgaa 60

ccccgtacgg gcca 74

<210> 122

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 122

ggccggttag ctcagttggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaaggtcg cgggttcgat 60

ccccgtacgg gcca 74

<210> 123

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 123

ggccggttag ctcagttggt tagagcgtgg tgctaataac gctaaggtcg cgggttcgat 60

ccccgtactg gcca 74

<210> 124

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 124
 ggccggtttag ctcaattggt cagagcgtgg tgctaataac gccaaaggtcg cgggttcgat 60

 ccccgtagcg gccca 74
 <210> 125
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 125
 ggccggtttag ctcaattggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaaggtcg cgggttcgat 60
 ccccgtagcg gccca 74
 <210> 126
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 126
 ggctggtttag ttcaattggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaaggtcg tgggttcgat 60
 ccccatatcg gccca 74

 <210> 127
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 127
 ggccggtttag ctcaattggt aagagcgtgg tgctgataac accaaaggtcg cgggttcgac 60
 tcccgaccg gccca 74
 <210> 128
 <211> 93
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 128
 gctccagtag cgcaatcgtt tagcgcgagg tacttatatg acagtgcgag cggagcaatg 60
 ccgaggttgt gatttcgata ctcacctgga gca 93
 <210> 129

<211> 93
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 129
 gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgcgg tacttatata gcagtacatg cagagcaatg 60

 ccgaggttgt gatttcgagc ctcacctgga gca 93
 <210> 130
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 130
 gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgcgg tacttatatg gcagtatgtg tgcgagtgat 60
 gccgaggttg tgagttcgag ctcacctgg agca 94
 <210> 131
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 131
 gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgcgg tacttatata acagtatatg tgcgggtgat 60
 gccgaggttg tgagttcgag ctcacctgg agca 94

 <210> 132
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 132
 gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgcgg tacttataag acagtgacc tgtgagcaat 60
 gccgaggttg tgagttcaag ctcacctgg agca 94
 <210> 133
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 133
 ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattaaggct ccagtctctt cggaggcgtg 60

ggttcgaatc ccaccgctgc ca 82
 <210> 134
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 134
 ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattaaggct ccagtctctt cgggggcgtg 60

 ggttcgaatc ccaccgctgc ca 82
 <210> 135
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 135
 ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattaaggct ccagtctctt cgggggcgtg 60
 gtttcaaatc ccaccgctgc ca 82
 <210> 136
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 136
 ggtagcgtgg ccgagtggtc taagacgtg gattaaggct ccagtctctt cgggggcgtg 60
 gttttgaatc ccaccgctgc ca 82

 <210> 137
 <211> 106
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 137
 gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactcaagct aagcttctc cgcggtgggg 60
 attctggtct ccaatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106
 <210> 138
 <211> 105
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 138
 gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactcaagct tggcttcctc gtgttgagga 60
 ttctggtctc caatggaggc gtgggttcga atcccacttc tgaca 105
 <210> 139
 <211> 108
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 139

 gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactcaagct tactgcttcc tgtgttcggg 60
 tcttctggtc tccgatgga ggcgtgggtt cgaatcccac ttctgaca 108
 <210> 140
 <211> 107
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 140
 gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactcaagtt gctacttccc aggtttgggg 60
 cttctggtct ccgatggag gcgtgggttc gaatcccact tctgaca 107
 <210> 141
 <211> 106
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 141
 gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactcaaggt aagcaccttg cctgctgggct 60

 ttctggtctc cggatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106
 <210> 142
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 142
 gcctccttag tgcagtaggt agcgcatcag tctcaaaatc tgaatgttcc tgagttcaag 60
 cctcagaggg ggca 74
 <210> 143
 <211> 84

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 143
 gtcaggatgg ccgagcagtc ttaaggcgct gcgttcaaat cgcaccctcc gctggaggcg 60
 tgggttcgaa tcccactttt gaca 84

<210> 144
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 144
 gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgctg cgttcaggtc gcagtctccc ctggaggcgt 60
 gggttcgaat cccactcctg aca 83

<210> 145
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 145
 gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgctg cgttcaggtc gcagtctccc ctggaggcgt 60
 gggttcgaat cccacttctg aca 83

<210> 146
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 146
 accaggatgg ccgagtggtt aaggcgttgg acttaagatc caatggacat atgtccgcgt 60
 gggttcgaac cccactcctg gta 83

<210> 147
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 147
 accgggatgg ccgagtggtt aaggcgttgg acttaagatc caatgggctg gtccccgcgt 60
 gggttcgaac cccactcctg gta 83

<210> 148
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 148
 accagaatgg ccgagtggtt aaggcgttgg acttaagatc caatggattc atatccgct 60
 gggttcgaac cccacttctg gta 83

<210> 149
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 149
 accgggatgg ctgagtggtt aaggcgttgg acttaagatc caatggacag gtgtccgct 60
 gggttcgagc cccactccc gta 83

<210> 150
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 150
 ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttaggct ccagtctctt cggaggcgtg 60
 ggttcgaatc ccaccgtgc ca 82

<210> 151
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 151
 ggtagtgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttaggct ccagtctctt cggggcgtg 60
 ggttcgaatc ccaccaactgc ca 82

<210> 152
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 152

ggtagcgtgg ccgagtggtc taaggcgtg gatttaggct ccagtcattt cgatggcgtg 60
 ggttcgaatc ccaccgctgc ca 82
 <210> 153
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 153
 gcccgctag ctcagtcggt agagcatggg actcttaatc ccagggtcgt gggttcgagc 60
 cccacgttgg gcg 73

 <210> 154
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 154
 gccagctag ctcagtcggt agagcataag actcttaatc tcagggttgt ggattcgtgc 60
 cccatgctgg gtg 73

 <210> 155
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 155
 gcagctagct cagtcggtag agcatgagac tcttaatctc agggtcatgg gttcgtgccc 60
 catgttgggt gcca 74

 <210> 156
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 156
 gcccgctag ctcagtcggt agagcatgag actcttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

 cccacgttgg gcg 73

 <210> 157
 <211> 73
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 157
 gcccgctag ctca^gtcggt agagcatgag acccttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60
 cccacgttgg gcg 73
 <210> 158
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 158
 gcccgctag ctca^gtcggt agagcatggg actcttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60
 cccacgttgg gcg 73

 <210> 159
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 159
 gcccgctag ctca^gtcgat agagcatgag actcttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60
 cgcacgttgg gcg 73
 <210> 160
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 160
 gcccgctag ctca^gtcggt agagcatgag actcttaatc tcagggtcat gggtttgagc 60
 cccacgtttg gtg 73
 <210> 161
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 161
 gcctggctag ctca^gtcggc aaagcatgag actcttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60

 tccatgttgg gcg 73
 <210> 162

<211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 162
 gcccgactac ctcagtcggt ggagcatggg actcttcac cccagggttg gggttcgagc 60
 cccacattgg gca 73
 <210> 163
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 163
 gcctggatag ctcagttggt agagcatcag acttttaac tgagggtcca gggttcaagt 60
 ccctgttcag gca 73

 <210> 164
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 164
 acccagatag ctcagtcagt agagcatcag acttttaac tgagggtcca aggttcatgt 60
 ccctttttgg gtg 73
 <210> 165
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 165
 gcctggatag ctcagttggt agagcatcag acttttaac tgagggtcca gggttcaagt 60
 ccctgttcag gcg 73
 <210> 166
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 166
 gcccgatag ctcagtcggt agagcatcag acttttaac tgagggtcca gggttcaagt 60

ccctgttcgg gcg	73
<210> 167	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 167	
gcctggatag ctcagtcggt agagcatcag acttttaatc tgagggtcca gggttcaagt	60
ccctgttcag gcg	73
<210> 168	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 168	
gccccgatag ctcagtcggt agagcatcag acttttaatc tgagggtccg gggttcaagt	60
ccctgttcgg gcg	73
<210> 169	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 169	
gcctgggtag ctcagtcggt agagcatcag acttttaatc tgagggtcca gggttcaagt	60
ccctgtccag gcg	73
<210> 170	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 170	
gcctggatag ctcagttggt agaacatcag acttttaatc tgacggtgca gggttcaagt	60
ccctgttcag gcg	73
<210> 171	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 171	

gcctcgtag cgcagtaggt agcgcgtcag ttcataatc tgaaggtcgt gatttcgatc 60

ctcacacggg gca 73

<210> 172

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 172

gccctcttag cgcagtgggc agcgcgtcag ttcataatc tgaaggtcct gatttcgagc 60

ctcagagagg gca 73

<210> 173

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 173

gcctccttag cgcagtaggc agcgcgtcag ttcataatc tgaaggtcct gatttcgaac 60

ctcagagggg gca 73

<210> 174

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 174

gccctcttag cgcagcgggc agcgcgtcag ttcataatc tgaaggtcct gatttcgagc 60

ctcagagagg gca 73

<210> 175

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 175

gccctcttag cgcagctggc agcgcgtcag ttcataatc tgaaggtcct gatttcaagc 60

ctcagagagg gca 73

<210> 176

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 176
 gcctcgtag cgcagtaggc agcgcgtcag tctcataatc tgaagtcgt gagttcgagc 60

 ctcacacggg gca 73
 <210> 177
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 177
 gccctcttag tgcagctggc agcgcgtcag tttcataatc taaaagtcct gagttcaagc 60
 ctgagagagg gca 73
 <210> 178
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 178
 gccgaaatag ctgagttggg agagcgtag actgaagatc taaaggtccc tggttcgatc 60
 ccgggtttcg gca 73

 <210> 179
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 179
 gccgaaatag ctgagttggg agagcgtag actgaagatc taaaggtccc tggttcaatc 60
 ccgggtttcg gca 73
 <210> 180
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 180
 gccgagatag ctgagttggg agagcgtag actgaagatc taaaggtccc tggttcaatc 60
 ccgggtttcg gca 73
 <210> 181

<211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 181
 gccgaaatag ctcagttggg agagcgtag accgaagatc ttaaaggtcc ctggttcaat 60

cccgggttcc ggca 74
 <210> 182
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 182
 gctgaaatag ctcagttggg agagcgtag actgaagatc ttaaagttcc ctggttcaac 60
 cctgggttcc agcc 74
 <210> 183
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 183
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttaggatgcg agaggtccc ggttcaaac 60
 ccggacgagc cc 72

<210> 184
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 184
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttagggcgcg agaggtccc ggttcaaac 60
 ccggacgagc cc 72

<210> 185
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 185
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttcgggtgcg agaggtccc ggttcaaac 60

ccggacgagc cc 72
 <210> 186
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 186
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttcgggtgtg agaggtcccg ggttcaaac 60

ccggacgagc cc 72
 <210> 187
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 187
 ggctcgttgg tctagtggta tgattctcgc tttgggtgcg agaggtcccg ggttcaaac 60

ccggacgagc cc 72
 <210> 188
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 188
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgg tttgggtccg agaggtcccg ggttcaaac 60

ccggacgagc cc 72
 <210> 189
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 189
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc tttgggtgcg agaggtcccg ggttcaaac 60

ccggacgagc cc 72
 <210> 190
 <211> 87
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 190
 gcccgatga tcctcagtg tctggggtgc aggcttcaaa cctgtagctg tctagcgaca 60
 gagtggttca attccacctt tggggcg 87

<210> 191
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 191
 gctcggatga tcctcagtg tctggggtgc aggcttcaaa cctgtagctg tctagtgaca 60
 gagtggttca attccacctt tgta 84

<210> 192
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 192
 gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actagaaatc cattgggggtt tccccgcga 60
 ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 193
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 193
 gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actagaaatc cattgggggtc tccccgcga 60
 ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 194
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 194
 gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actagaaatc cattgggggtt tccccgcga 60
 ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

<210> 195
 <211> 82

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 195
 gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggatgatgg actagaaacc cattggggtc tccccgcgca 60
 ggttcgaatc ctgccgacta cg 82
 <210> 196
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 196
 gctgtgatgg ccgagtggtt aaggcgttgg actcgaaatc caatggggtc tccccgcgca 60
 ggttcgaatc ctgctcacag cg 82
 <210> 197
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 197
 gctgtgatgg ccgagtggtt aaggcgttgg actcgaaatc caatggggtc tccccgcgca 60
 ggttcaaate ctgctcacag cg 82
 <210> 198
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 198
 gctgtgatgg ccgagtggtt aagggttgg actcgaaatc caatgggggt tccccgcgca 60
 ggttcaaate ctgctcacag cg 82
 <210> 199
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 199
 gtcacggtgg ccgagtggtt aaggcgttgg actcgaaatc caatgggggt tccccgcaca 60
 ggttcgaatc ctgttcgtga cg 82

<210> 200
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 200
 gacgaggtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actgctaate cattgtgctc tgcacgcgtg 60
 ggttcgaatc ccacctcgt cg 82
 <210> 201
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 201
 gacgaggtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actgctaate cattgtgctc tgcacgcgtg 60
 ggttcgaatc ccacctcgt cg 82
 <210> 202
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 202
 gacgaggtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actgctaate cattgtgctt tgcacgcgtg 60
 ggttcgaatc ccatcctcgt cg 82
 <210> 203
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 203
 gacgaggtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actgctaate cattgtgctc tgcacgcgtg 60
 ggttcgaatc ccatcctcgt cg 82
 <210> 204
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 204

gacgaggtgg ccgagtggtt aaggcgatgg actgctaadc cattgtgctc tgcacacgtg 60
 ggttcgaatc ccatcctcgt cg 82
 <210> 205
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 205
 ggagaggcct ggccgagtgg ttaaggcgat ggactgctaa tccattgtgc tctgcacgcg 60
 tgggttcgaa tccatcctc gtcg 84
 <210> 206
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 206
 gcagcgatgg ccgagtggtt aaggcgatgg acttgaaatc caatggggtc tccccgcgca 60

 ggttcgaacc ctgctcgtg cg 82
 <210> 207
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 207
 gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg acttgaaatc cattggggtt tccccgcgca 60
 ggttcgaatc ctgccgacta cg 82
 <210> 208
 <211> 82
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 208
 gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgatgg acttgaaatc cattggggtc tccccgcgca 60
 ggttcgaatc ctgccgacta cg 82

 <210> 209
 <211> 82
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 209
 gtagtctgg cagatgggt aaggcgtgg acttgaaatc cattgggggt tccccgcga 60
 ggttcgaatc ctgtcggcta cg 82
 <210> 210
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 210
 ggcccgctgg cttagtgggt taaagcgcct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
 tcccagcggg gcct 74
 <210> 211
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 211
 ggctccgtgg cttagtgggt taaagcgcct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
 tcccagcggg gcct 74
 <210> 212
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 212
 ggctccgtag cttagtgggt taaagcgcct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgac 60
 tcccagcggg gcct 74
 <210> 213
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 213
 ggcttcgtgg cttagtgggt taaagcgcct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
 tcccagcgag gcct 74
 <210> 214

<211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 214
 ggcgccgtgg cttagctggt taaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
 tcccagcggg gcct 74
 <210> 215
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 215
 ggccctgtgg cttagctggt caaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
 tcccagcggg gcct 74
 <210> 216
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 216
 ggctctatgg cttagttggt taaagcgct gtctcgtaaa caggagatcc tgggttcgac 60
 tcccagtggg gcct 74
 <210> 217
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 217
 ggcgcggtgg ccaagtggta aggcgtcggg ctcgtaaacc gaagatcacg ggttcgaacc 60
 ccgtccgtgc ct 72
 <210> 218
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 218
 ggctctgtgg cttagttggc taaagcgct gtctcgtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60

tcccagcggg gcct	74
<210> 219	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 219	
ggcgcggtgg ccaagtggta aggcgtcggc ctcgtaaacc gaagatcgcg ggttcgaacc	60
ccgtccgtgc ct	72
<210> 220	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 220	
ggccctgtag ctcagcggtt ggagcgtgg tctcgtaaacc ctagggtcgc tgagttcaaa	60
tctcaccagg gcct	74
<210> 221	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 221	
ggctctatgg cttagtggc taaagcgcct gtcttgtaaa caggagatcc tgggttcgaa	60
tcccagtaga gcct	74
<210> 222	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 222	
ggctccatag ctcagtggtt agagcactgg tcttgtaaac caggggtcgc gagttcgatc	60
ctcgctgggg cct	73
<210> 223	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 223
 ggctccatag ctcaggggtt agagcgtgg tcttgtaaac caggggtcgc gatttcaatt 60
 ctcgctgggg cct 73

<210> 224
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 224
 ggctccatag ctcaggggtt agagcactgg tcttgtaaac caggggtcgc gatttcaaat 60
 ctcgctgggg cct 73

<210> 225
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 225
 ggccctatag ctcaggggtt agagcactgg tcttgtaaac caggggtcgc gatttcaaat 60
 ctcgctgggg cct 73

<210> 226
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 226
 ggctccatag ctcaggggtt agagcactgg tcttgtaaac caggtcgcg agttcaaatc 60

tcgctggggc ct 72

<210> 227
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 227
 ggctcgtgg cgcaacggtg ggcgctctga ctccagatca gaaggttcgc tgttcaaatc 60
 acgtcggggt ca 72

<210> 228
 <211> 72

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 228
 gacctcgtgg cgcaatggta gcgcgctctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaagtc 60
 acgtcgggggt ca 72

<210> 229
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 229
 gacctcgtgg cgcaacggta gcgcgctctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60
 acgtcgggggt ca 72

<210> 230
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 230
 gacctcgtgg cgcaacggta gcgcgctctga ctccagatca gaaggctgcg tgttcgaatc 60
 acgtcgggggt ca 72

<210> 231
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 231
 gacctcgtgg cgcaacggca gcgcgctctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaaadc 60
 acgtcgggggt ca 72

<210> 232
 <211> 93
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 232
 ctttcaatag ttcagctggg agagcagagg actatagcta cttcctcagt aggagacgtc 60
 cttaggttgc tggttcgatt ccagcttgaa gga 93

<210> 233
 <211> 91
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 233
 ccttcgatag ctcagttggt agagcggagg actgtagttg gctgtgtcct tagacatcct 60
 taggtcgctg gttcgaatcc ggctcgaagg a 91

<210> 234
 <211> 89
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 234
 ccttcgatag ctcagttggt agagcggagg actgtagtgg atagggcgtg gcaatcctta 60
 ggtcgtggt tcgattccgg ctccaagga 89

<210> 235
 <211> 89
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 235
 ccttcgatag ctcagttggt agagcggagg actgtaggct cattaagcaa ggtatcctta 60
 ggtcgtggt tcgaatccgg ctccgagga 89

<210> 236
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 236
 ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtagatt gtagacat ttgcggacat 60
 ccttaggtcg ctggttcgat tccagctcga agga 94

<210> 237
 <211> 93
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 237

ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtagcta cttcctcagc aggagacatc 60
 cttaggtcgc tggttcgatt ccggtcga gga 93
 <210> 238
 <211> 89
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 238
 ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtaggcg cgcgcccgtg gccatcctta 60
 ggtcgtggt tcgattccgg ctcgaagga 89

 <210> 239
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 239
 ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtagcct gtagaacaat ttgtggacat 60
 ccttaggtcg ctggttcgat tccggtcga agga 94
 <210> 240
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 240
 ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtagatt gtacagacat ttgcggacat 60
 ccttaggtcg ctggttcgat tccggtcga agga 94
 <210> 241
 <211> 89
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 241
 ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtagtac ttaatgtgtg gtcacccctta 60

 ggtcgtggt tcgattccgg ctcgaagga 89
 <210> 242
 <211> 89
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 242
 ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtagggg tttgaatgtg gtcacacctta 60
 ggtcgtggt tcgaatccgg ctcggagga 89
 <210> 243
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 243
 ccttcgatag ctcagctggt agagcggagg actgtagact gcgaaacgt ttgtggacat 60
 ccttaggtcg ctggttcaat tccggctcga agga 94

 <210> 244
 <211> 90
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 244
 ctttcgatag ctcagttggt agagcggagg actgtaggtt cattaaacta aggcacctt 60
 aggtcgtggt ttcgaatccg gctcgaagga 90
 <210> 245
 <211> 88
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 245
 tcttcaatag ctcagctggt agagcggagg actgtaggtg cacgcccgtg gccattctta 60
 ggtgctggtt tgattccgac ttggagag 88
 <210> 246
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 246
 gtttccgtag ttagtggtt atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60

 ccggcggaa aca 73
 <210> 247

<211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 247
 gtttcgtag tgtagtggc atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ccgggcggaa aca 73
 <210> 248
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 248
 gtttcgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccc tggatcaaaa 60
 ccaggcggaa aca 73

 <210> 249
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 249
 gtttcgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccg cggttcgaaa 60
 ccgggcggaa aca 73
 <210> 250
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 250
 gtttcgtag tgtagtggtt atcacgtttg cctaacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ccgggcagaa aca 73
 <210> 251
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 251
 ggggtgtag ctcatggta gagcgtatgc ttaacattca tgaggctctg ggttcgatcc 60

ccagcacttc ca	72
<210> 252	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 252	
gtttccgtag tgiagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa	60
ccgggcggaa aca	73
<210> 253	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 253	
gcttctgtag tgiagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa	60
ccgggcagaa gca	73
<210> 254	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 254	
gtttccgtag tgiagcggtt atcacattcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgatc	60
ccgggcggaa aca	73
<210> 255	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 255	
gtttccgtag tgiagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa	60
ctgggcggaa aca	73
<210> 256	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 256	

gtttccgtag tgiagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gtaaaggtcc cggttcgaa 60

accgggcgga aaca 74

<210> 257

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 257

gtttccgtag tggagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggtttgaaa 60

ccaggcgga aca 73

<210> 258

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 258

ggttccatag tgiagtggtt atcacgtctg ctttacacgc agaaggtcct gggttcgagc 60

cccagtggaa cca 73

<210> 259

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 259

ggttccatag tgtagcggtt atcacgtctg ctttacacgc agaaggtcct gggttcgagc 60

cccagtggaa cca 73

<210> 260

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 260

ggttccatag tgiagtggtt atcacatctg ctttacacgc agaaggtcct gggttcaagc 60

cccagtggaa cca 73

<210> 261

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 261
 gtttccgtgg ttagtggtt atcacattcg ccttacacgc gaaagtcct cgggtcgaaa 60

 ccgagcggaa aca 73
 <210> 262
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 262
 agcagagtgg cgcagcggaa gcgtgctggg ccataaccc agaggtcgat ggatcgaaac 60
 catcctctgc ta 72
 <210> 263
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 263
 agcagagtgg cgcagcggaa gcgtgctggg ccataaccc agaggtcgat ggatcctaac 60
 catcctctgc ta 72

 <210> 264
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 264
 tccttgggtg ttagtggtt aggattcggc gctttcaccg ccgcgcccg ggttcgattc 60
 ccggtcaggg aat 73
 <210> 265
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 265
 gcgttgggtg ttagtggtg gaattctcgc ctccatgcg ggagaccgg gttcaattec 60
 cggccactgc ac 72
 <210> 266

<211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 266
 ggccttgggt gtgcagtggg agaattctcg cctcccacgt gggagaccg ggttcaattc 60

 ccggccaatg ca 72
 <210> 267
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 267
 gtccctgggt gtctagtggc taggattcgg cgctttcacc gccgcggccc ggttgcgatt 60
 cccggccagg gaa 73
 <210> 268
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 268
 tgtctctgtg gcgcaatcgg ttagcgcgtt cgctgttaa ccgaaagatt ggtggtcga 60
 gccaccag ggacg 75

 <210> 269
 <211> 86
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 269
 tggctccgtg gcgcaatgga tagcgcattg gacttctaga ggctgaaggc attcaaaggt 60
 tccgggttcg agtcccggcg gactcg 86
 <210> 270
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 270
 gcccgctag ctcagtcggg agagcatgag actcttaatc tcagggtcgt ggttgcgac 60

cccacgttgg gcgc	74
<210> 271	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 271	
gccgtgatcg tatagtggtt agtactctgc gttgtggccg cagcaacctc ggttcgaatc	60
cgagtcacgg cag	73
<210> 272	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 272	
gcgttggtgg tatagtggtg agcatagctg ccttccaage agttgacctg ggttcgattc	60
ccggccaacg cag	73
<210> 273	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 273	
tccctggtgg tctagtggtt aggattcggc gctctcaccg ccgcgcccg ggttcgattc	60
ccggtcaggg aaa	73
<210> 274	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 274	
aggttccatg gtgtaatgtg gagcactctg gactctgaat ccagcgatcc gagttcgagt	60
ctcgggtgga cct	73
<210> 275	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 275
 tgtctctgtg gcgtagtcgg ttagcgcggt cggctgttaa ccgaaaagtt ggtggttcga 60
 gccacccag gaacg 75
 <210> 276
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 276
 tgtctctgtg gcgcaatcgg ttagcgcggt cggctgttaa ccgaaaagtt ggtggttcga 60
 gccacccag ggacg 75
 <210> 277
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 277
 gtctctgtgg cgcaatcgg tagcgcattc ggctgttaac cgaaaagttg gtggttcgag 60
 cccacccagg gacgc 75
 <210> 278
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 278
 gtctctgtgg cgcaatgggt tagcgcgttc ggctgttaac cgaaaagttg gtggttcgag 60
 cccatccagg gacgc 75
 <210> 279
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 279
 gcactggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctcacacgcg ggacacccgg gttcaattcc 60
 cggtaagge aa 72
 <210> 280
 <211> 74

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 280
 gtttccgtag tgiagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ctgggcggaa acag 74
 <210> 281
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 281
 gcactggtgg ttcagtggta gaattctcgc ctcccacgcg ggagaccgg gtttaattcc 60

 cgtcaagat aa 72
 <210> 282
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 282
 gtttccgtag tgiagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gtaaaggtcc cggttcgaa 60
 accggcggga aacat 75
 <210> 283
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 283
 tagcagagtg ggcagcggga agcgtgctgg gcccataacc cagaggtcga tggatcgaaa 60
 ccatcctctg cta 73

 <210> 284
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 284
 gtttccgtag tgiagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ccgggcggaa acaa 74

<210> 285
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 285
 tcctcgtag tatagtggg agtatccccg cctgtcacgc gggagaccgg ggttcgattc 60
 cccgacgggg agg 73
 <210> 286
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 286
 tgcattgggt gttcagtgg agaattctcg cctgccacgc gggaggcccc ggttcgattc 60

 ccggcccatg ca 72
 <210> 287
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 287
 tccttggtag tctagtggg aggattcggc gctctcaccg ccggggcccc ggttcgattc 60
 ccggtcaggg aag 73
 <210> 288
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 288
 atccttgtag ctatagtgg gagtatctct gcctgtcatg cgtgagagag ggggtcgatt 60
 ccccacggg gag 73

 <210> 289
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 289

gcattggtgg ttcagtgga gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccgg gttcgattcc 60
 cggccaatgc ac 72
 <210> 290
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 290
 gtcaggatgg ccgagcggtc taagcgcgtg cgttcaggtc gcagtcctcc ctggaggcgt 60
 gggttcgaat cccactcctg acaa 84
 <210> 291
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 291
 cgcgttggtg gtatagtgtg gagcatagct gccttccaag cagttgacc gggttcgatt 60

 cccggccaac gca 73
 <210> 292
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 292
 cgtctctgtg gcgcaatcgg ttagcgcgtt cggtgttaa ccgaaaggtt ggtggttcga 60
 tcccaccag ggacg 75
 <210> 293
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 293
 cgcgttggtg gtgtagtgtg gagcacagct gccttccaag cagttaacgc gggttcgatt 60
 cccgggtaac gaa 73

 <210> 294
 <211> 73
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 294
 cggctcgttg gtctaggggt atgattctcg cttaggggtgc gagaggtccc gggttcaaat 60
 cccggacgag ccc 73
 <210> 295
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 295
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc ttaggggtgcg agaggtcccg gggttcaaatc 60
 ccggacgagc cct 73
 <210> 296
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 296
 cgccccgata gctcagtcgg tagagcatca gacttttaat ctgaggggtcc agggttcaag 60
 tcctgttcg ggcg 74
 <210> 297
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 297
 gcccgatag ctgagtcggt agagcatcag acttttaatc tgaggggtcca gggttcaagt 60
 ccctgttcgg gcgt 74
 <210> 298
 <211> 107
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 298
 tgtcaggatg gccgagtggc ctaaggcgcc agactcaagg taagcacctt gcctgcgggc 60
 tttctggtct ccgatggag gcgtgggttc gaatcccact tctgaca 107
 <210> 299

<211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 299
 ttccctggtg gtctagtgg taggattcgg cgctctcacc gccgcggccc gggttcgatt 60
 cccggtcagg aaa 73
 <210> 300
 <211> 90
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 300
 gccttcgata gtcagttgg tagagcggag gactgtagtg gatagggcgt ggcaatcctt 60
 aggtcgctgg ttcgattccg gctcgaagga 90
 <210> 301
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 301
 cgggggatta gctcaaatgg tagagcgtc gcttagcatg cgagaggtag cgggatcgat 60

 gcccgcatcc tcca 74
 <210> 302
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 302
 agctccagtg gcgcaatcgg ttagcgcgcg gtacttatac agcagtacat gcagagcaat 60
 gccgaggttg tgagtccgag cctcacctgg agca 94
 <210> 303
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 303
 gcgccgctgg tgtagtggtg tcatgcaaga ttccattct tgcgaccgg gttcgattcc 60

cgggcggcgc at	72
<210> 304	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 304	
tcccatatgg tctagcggtt aggattcctg gttttcacc aggtggcccg ggttcgactc	60
ccggtatggg aac	73
<210> 305	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 305	
gggggatgta gtcagtggt agagcgcgcg cttcgcatgt gtgaggtccc gggttcaatc	60
cccggcatct cca	73
<210> 306	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 306	
gcattggtgg ttcagtggtga gaattctcgc ctgccacgcg ggaggccccg gttcgattcc	60
cggccaatgc aa	72
<210> 307	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 307	
gggccagtgg cgcaatggat aacgcgtctg actacggatc agaagattct aggttcgact	60
cctggctggc tcgc	74
<210> 308	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 308
 ggtttccgta gtgtagtggg taccacgttc gcctaacacg cgaaaggtcc cgggttcgaa 60
 accgggcgga aaca 74

<210> 309
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 309
 agtttccgta gtgtagtggg taccacgttc gcctaacacg cgaaaggtcc cgggttcgaa 60
 accgggcgga aaca 74

<210> 310
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 310
 aggtagcgtg gccgagcggg ctaaggcgtt ggattaaggc tccagtctct tcgggggcgt 60
 gggttcgaat cccaccgctg cca 83

<210> 311
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 311
 gtttccgtag tgtagtgggc atcacgttgc cctaacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ccgggcgga acat 74

<210> 312
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 312
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgc tttgggtgcg agaggtccc ggttcaaatc 60
 ccggacgagc cca 73

<210> 313
 <211> 73

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 313
 ggctccatag ctcaggggtt agagcactgg tcttgtaaac cagggtcgcg agttcaaac 60
 tcgctggggc ctg 73

<210> 314
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 314
 tgggatgta gtcagtggt agagcgcacatg ctttgcacatg atgaggcccc gggttcgac 60
 cccggcatct cca 73

<210> 315
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 315
 cgccccgcta gtcagtcgg tagagcatga gactcttaac ctcaggtcgc tgggttcgag 60
 ccccacgttg ggcg 74

<210> 316
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 316
 gtttcgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ccgggcggaa acaa 74

<210> 317
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 317
 gcccgctag ctcagtcggt agagcatgag actcttaac tcaggtcgt gggttcgagc 60
 cccacgttg gcgt 74

<210> 318
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 318
 gtttccgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgaaa 60
 ccgggcggaa acac 74

<210> 319
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 319
 cagcagagtg gcgcagcggga agcgtgctgg gcccataacc cagaggtcga tggatcgaaa 60
 ccatcctctg cta 73

<210> 320
 <211> 85
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 320
 ggagaggcct ggccgagtgg ttaaggcgat ggactgctaa tccattgtgc tetgcacgcg 60
 tgggttcgaa tccatcctc gtcgc 85

<210> 321
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 321
 ggccccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaatc 60
 tcggtgggac ctg 73

<210> 322
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 322

ggcccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaaatc 60
 tcggtgggac cta 73
 <210> 323
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 323
 gtagtcgtgg ccgagtgggtt aaggcgatgg acttgaaatc cattggggtc tccccgcga 60
 ggttcgaatc ctgccgacta cgg 83

 <210> 324
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 324
 agcagagtgg cgcagcggaa gcgtgctggg cccataacc agaggtcgat ggatcgaaac 60
 catcctctgc tat 73
 <210> 325
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 325
 ggaccacgtg gcctaattgga taaggcgtct gacttcggat cagaagattg agggttcgaa 60
 tcctccgtg gtta 74
 <210> 326
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 326
 ttagtcgtg gccgagtgg taaggcgatg gactagaaat ccattggggc cccccgcgc 60

 aggttcgaat cctgccgact acg 83
 <210> 327
 <211> 73
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 327
 agcagagtgg cgcagcggaa gcgtgctggg ccataaacc agaggtcgat ggatcgaac 60
 catcctctgc tag 73
 <210> 328
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 328
 cgtcaggatg gccgagcggc ctaaggcgtc gcgttcaggc gcagctctcc cctggaggcg 60
 tgggttcgaa tcccactcct gaca 84

 <210> 329
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 329
 ggctccgtgg cttagctggt taaagcgcct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
 tcccagcggg gcctg 75
 <210> 330
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 330
 agggccagtg gcgcaatgga taacgcgtct gactacggat cagaagattc caggttcgac 60
 tcctggctgg ctcg 74
 <210> 331
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 331
 ggtttccgta gtgtagtggc tatcacgttc gcctcacacg cgaaaggtcc cgggttcgaa 60

 accgggcgga aaca 74
 <210> 332

<211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 332
 aggggatgta gctcagtggt agagcgcacg cttcgcatgt atgaggtccc gggttcgatc 60
 cccggcatct cca 73
 <210> 333
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 333
 tggccgggta gctcagttgg ttagagcgtg gtgctaataa cgccaaggtc gcggttcga 60
 tccccgtacg ggcca 75

<210> 334
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 334
 cggctcgttg gtctaggggt atgattctcg cttaggggtgc gagaggtccc gggttcaaat 60
 cccggacgag ccc 73

<210> 335
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 335
 agcccgggcta gctcagtcgg tagagcatga gactcttaat ctcagggtcg tgggttcgag 60
 ccccagttg ggcg 74

<210> 336
 <211> 92
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 336
 tccttcgata gctcagttgg tagagcggag gactgtagtt ggctgtgtcc ttagacatcc 60

ttaggtcgct ggttcgaatc cggctcgaag ga 92

<210> 337

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 337

ggggaattag ctcaaatggt agagcgcctcg cttagcatgc gagaggtagc gggatcgatg 60

cccgattct ccag 74

<210> 338

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 338

gccctctta ggcagcggg cagcgcgtca gtctcataat ctgaaggtcc tgagttcgag 60

cctcagagag ggca 74

<210> 339

<211> 95

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 339

tgctccagtg gcgcaatcgg ttagcgcgcg gtacttatat ggcagtatgt gtgcgagtga 60

tgccgaggtt gtgagttcga gcctcacctg gagca 95

<210> 340

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 340

tgccgtgac gtatagtgt tagtactctg cgttgtggcc gcagcaacct cggttcgaat 60

ccgagtcacg gca 73

<210> 341

<211> 75

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 341

ggccggtttag ctcagttggt tagagcgtgg tgctaataac gccaaggtcg cgggttcgat 60

ccccgtacgg gccac 75

<210> 342

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 342

agtttccgta gtgtagtggg taccacgttt gcctaacacg cgaaaggtcc cgggttcgaa 60

accgggcaga aaca 74

<210> 343

<211> 74

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 343

gcttctgtag tgiagtgggt atcacgttcg cctcacacgc gaaaggtccc cgggttcgaaa 60

ccgggcagaa gcaa 74

<210> 344

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 344

ttcctcgta gtatagtggt gaggatcccc gcctgtcacg cgggagaccg gggttcgatt 60

ccccgacggg gag 73

<210> 345

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 345

gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgtgg acttgaatc cattgggggtt tccccgcga 60

ggttcgaatc ctgtcggcta cgg 83

<210> 346

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 346
 aggttccatg gtgtaatggt tagcactctg gactctgaat ccagcgatcc gagttcaaat 60

ctcgggtggaa cct 73
 <210> 347
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 347
 tcctcgttag tatagtggtg agtgtcccg tctgtcacgc gggagaccgg ggttcgattc 60
 cccgacgggg aga 73
 <210> 348
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 348
 gtttccgtag tgtagtggtt atcacgttcg cctaacacgc gaaaggtccc tggatcaaaa 60
 ccaggcggaa acaa 74

<210> 349
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 349
 cggccggtta gtcagttgg ttagagcgtg gtgctaataa cgccaaggtc gcgggttcga 60
 tccccgtact ggcca 75
 <210> 350
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 350
 ggccccatgg tgtaatggtc agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaaatc 60
 tcggtgggac cca 73
 <210> 351

<211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 351
 ggccccatgg tgtaatggtt agcactctgg actttgaatc cagcgatccg agttcaatc 60

 tcggtgggac ctt 73
 <210> 352
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 352
 tgggggtgta gtcagtggt agagcgcgtg cttagcatgt acgagggtccc gggttcaatc 60
 cccggcacct cca 73
 <210> 353
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 353
 ggggatgtag ctcaagtggta gagcgcgatgc ttagcatgca tgagggtccc gggttcgatcc 60
 ccagcatctc cag 73

 <210> 354
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 354
 agggggtgta gtcagtggt agagcgcgtg cttcgcatgt acgaggcccc gggttcgacc 60
 cccggctcct cca 73
 <210> 355
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 355
 gggggtgtag ctcaagtggta gagcgcgtgc ttagcatgca cgaggccccg gggttcaatcc 60

ccggcacctc cat 73
 <210> 356
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 356
 gggggtgtag ctcaagtggta gagcgcgtgc ttagcatgca cgaggccccg ggttcaatcc 60

ccggcacctc cag 73
 <210> 357
 <211> 107
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 357
 gtcaggatgg ccgagtggtc taaggcgcca gactcaagct aagcttcctc cgcggtgggg 60
 attctggtct ccaatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgacac 107
 <210> 358
 <211> 106
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 358
 tgtcaggatg gccagtggt ctaaggcgcc agactcaagc ttggcttcct cgtgttgagg 60
 attctggtct ccaatggagg cgtgggttcg aatcccactt ctgaca 106

<210> 359
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 359
 ggttccatgg tgtaatggtt agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaaatc 60
 tcggtggaac ctt 73
 <210> 360
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 360
 ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gattaaggct ccagtctctt cgggggcgtg 60
 ggttcgaatc ccaccgctgc cag 83

<210> 361
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 361
 tgctcctta gcgcagtagg cagcgcgtca gtctcataat ctgaaggtcc tgagttcgaa 60
 cctcagaggg ggca 74

<210> 362
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 362
 agccccgata gctcagtcgg tagagcatca gacttttaat ctgaggttcc agggttcaag 60
 tcctgttcg ggcg 74

<210> 363
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 363
 gcctccttag cgcagtaggc agcgcgtcag tctcataate tgaaggtcct gagttcgaa 60
 ctcagagggg gcag 74

<210> 364
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 364
 ttccctggtg gtctagtgt taggattcgg cgctctcacc gccgcggccc gggttcgatt 60
 cccggtcagg gaa 73

<210> 365
 <211> 84

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 365
 caccaggatg gccgagtggg taaggcgttg gacttaagat ccaatggaca tatgtccgcg 60
 tgggttcgaa cccactcct ggta 84
 <210> 366
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 366
 tggctcgttg gtctaggggt atgattctcg cttaggggtgc gagaggtccc gggttcaaat 60

 cccggacgag ccc 73
 <210> 367
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 367
 agccccagtg gcctaattgga taaggcattg gcctcctaag ccagggttg tgggttcgag 60
 tcccatctgg ggtg 74
 <210> 368
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 368
 ggggatatag ctccaggggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc ggttcaaatc 60
 cgggtgcccc ccc 73

 <210> 369
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 369
 cccttcgata gctcagctgg tagagcggag gactgtagct acttctcag caggagacat 60
 ccttaggtcg ctggttcgat tccgctcga agga 94

<210> 370
 <211> 90
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 370
 cccttcgata gctcagctgg tagagcggag gactgtaggc gcgcgcccggt ggccatcctt 60
 aggtcgtctg ttcgattccg gctcgaagga 90
 <210> 371
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 371
 tgggggatta gctcaaattg tagagcgtc gcttagcatg cgagaggtag cgggatcgat 60

 gcccgcatcc tcca 74
 <210> 372
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 372
 gtagtcgtgg ccgagtggtt aaggcgtgg actagaaatc cattggggtc tccccgcgca 60
 ggttcgaatc ctgccgacta cgg 83
 <210> 373
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 373
 gcctcgttag cgcagtaggt agcgcgtcag tctcataatc tgaaggtcgt gagttcgatc 60
 ctcacacggg gcac 74

 <210> 374
 <211> 92
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 374

ggctctgtgg cgcaatggat agcgcattgg acttctagct gagcctagtg tggtcattca 60
 aaggttgtgg gttcgagtcc caccagagtc ga 92
 <210> 375
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 375
 gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac cgaaaggttg gtggttcgag 60
 cccaccagg gacgc 75
 <210> 376
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 376
 ggcagcgatg gccgagtggg taaggcgttg gacttgaat ccaatggggg ctccccgcgc 60

 aggttcgaac cctgctcgct gcg 83
 <210> 377
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 377
 ggttccatag tgtagtggtt atcacgtctg ctttacacgc agaaggtcct gggttcgagc 60
 cccagtggaa ccat 74
 <210> 378
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 378
 ggttccatag tgiagcgggt atcacgtctg ctttacacgc agaaggtcct gggttcgagc 60
 cccagtggaa ccac 74

 <210> 379
 <211> 87
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 379
 tggctctgtg gcgcaatgga tagcgattg gacttctaga tagttagaga aattcaaagg 60
 ttgtgggttc gagtcccacc agagtcg 87
 <210> 380
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 380
 taccagaatg gccgagtggg taaggcgttg gacttaagat ccaatggatt catatccgcg 60
 tgggttcgaa cccacttct ggta 84
 <210> 381
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 381
 ggccccgata gctcagtcgg tagagcatca gacttttaat ctgagggtcc ggggttcaag 60
 tcctgttcg ggcg 74
 <210> 382
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 382
 gccgaaatag ctgattggg agagcgttag actgaagatc taaaggtccc tggttcgatc 60
 ccgggtttcg gcag 74
 <210> 383
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 383
 gcccgatag ctgagtcggg agagcatcag acttttaatc tgagggtcca ggggttcaagt 60
 ccctgttcgg gcgg 74
 <210> 384

<211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 384
 gccgaaatag ctcagttggg agagcgtag actgaagatc taaaggtccc tggttcaatc 60
 ccgggtttcg gcag 74
 <210> 385
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 385
 ggacgagggtg gccgagtggg taaggcgatg gactgctaata ccatgtgtgt ttgcacgcgt 60
 gggttcgaat cccatcctcg tcg 83
 <210> 386
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 386
 ggctcgttgg tctaggggta tgattctcgg tttgggtccg agaggtcccg ggttcaaatc 60
 ccggacgagc ccc 73
 <210> 387
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 387
 agtcacgggtg gccgagtggg taaggcgttg gactcgaata ccaatggggg ttccccgcac 60
 aggttcgaat cctgttcgtg acg 83
 <210> 388
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 388
 ctctcgtta gtatagtggg tagtatccc gcctgtcacg cgggagaccg gggttcaatt 60

ccccgacggg gag	73
<210> 389	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 389	
ggacctcgtg gcgcaacggg agcgcgtctg actccagatc agaaggctgc gtgttcgaat	60
cacgtcgggg tca	73
<210> 390	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 390	
ggggatgtag ctcagtggtg gagcgcgatgc tttgcatgta tgaggccccg ggttcgaacc	60
ccggcatctc cat	73
<210> 391	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 391	
gccgaaatag ctcagttggg agagcgtag actgaagatc taaaggtccc tggttcgac	60
ccgggtttcg gcac	74
<210> 392	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 392	
aggggatgta gctcagtggt agagcgcgatg ctttgcacgt atgaggcccc gggttcaatc	60
cccggcatct cca	73
<210> 393	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 393
 gtctctgtgg cgcaatcggg tagcgcgttc ggctgttaac cgaaaggttg gtggttcgag 60
 cccacccagg gacgg 75

<210> 394
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 394
 tcccacatgg tctagcgggtt aggattcctg gttttcacc aggcggcccg ggttcgactc 60
 ccggtgtggg aac 73

<210> 395
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 395
 ggctccatag ctcaggggtt agagcgttg tcttgtaaac caggggtcgc gagttcaatt 60
 ctcgctgggg cctg 74

<210> 396
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 396
 tggtagtgtg gccgagcggg ctaaggcgtt ggatttaggc tccagtctct tcggggcgt 60
 gggttcgaat cccaccactg cca 83

<210> 397
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 397
 ggctccatag ctcaggggtt agagcactgg tcttgtaaac caggggtcgc gagttcaat 60
 ctcgctgggg cctc 74

<210> 398
 <211> 73

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 398
 tggctcgttg gtctagtggg atgattctcg ctttgggtgc gagaggtccc gggttcaaat 60
 cccggacgag ccc 73

<210> 399
 <211> 95
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 399
 ccttcgatag ctgagctggg agagcggagg actgtagatt gtacagacat ttgcggacat 60
 ccttaggtcg ctggttcgat tccggctcga aggaa 95

<210> 400
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 400
 aggcctata gtcaggggt tagagcactg gtcttgtaaa ccaggggtcg cgagttcaaa 60
 tctcgtggg gcct 74

<210> 401
 <211> 90
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 401
 tccttcgata gtcagctgg tagagcggag gactgtagta cttaatgtgt ggtcatcctt 60
 aggtcgtgg ttcgattccg gctcgaagga 90

<210> 402
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 402
 tggctcgttg gtctaggggt atgattctcg ctttgggtgc gagaggtccc gggttcaaat 60
 cccggacgag ccc 73

<210> 403
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 403
 gccccgctag ctca₆₀gtcgg₆₀t agagcatggg actcttaatc ccagggtcgt gggttcgagc
 cccacgttgg gcgc 74

<210> 404
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 404
 cggccggtta gctcagttgg ttagagcgtg gtgctaataa cgccaaggtc gcgggttcga 60
 tccccgtacg ggcca 75

<210> 405
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 405
 tccccatgg tctagcgg₆₀tt aggat₆₀tctg gttttcacc₆₀c aggcggcccg ggttcgactc
 ccggtgtggg aat 73

<210> 406
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 406
 gacgaggtgg ccgagtgg₆₀tt aaggc₆₀gatgg actgcta₆₀atc cattgtg₆₀ctc tgcacgcgtg
 ggttcgaatc ccata₆₀ctcgt cga 83

<210> 407
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 407

gccgtgatcg tataagggtt agtactctgc gttgtggccg cagcaacctc ggttcgaatc 60
 cgagtcacgg cat 73
 <210> 408
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 408
 gccctgatc gtatagggt tagtactctg cgttggcc gcagcaacct cggttcgaat 60
 ccgagtcacg gca 73

 <210> 409
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 409
 ggttccatgg tgiaatgggt agcactctgg actctgaatc cagcgatccg agttcaaatc 60
 tcggtggaac ctg 73
 <210> 410
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 410
 tgcccggcta gctcagtcgg tagagcatgg gactcttaat cccagggtcg tgggttcgag 60
 cccacgttg ggcg 74
 <210> 411
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 411
 ggcccgcgtg gcctaattga taaggcgtct gacttcggat cagaagattg caggttcgag 60

 tcctgccgcg gtcg 74
 <210> 412
 <211> 72
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 412
 gcgccgctgg tgtagtgga tcatgcaaga ttccattct tgcgaccgg gttcgattcc 60
 cgggcggcgc ac 72
 <210> 413
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 413
 gggccgctg gcctaagga taaggctct gattccggat cagaagattg agggttcgag 60
 tccttcgtg gtcg 74

 <210> 414
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 414
 cgccccggtg gcctaagga taaggcattg gcctcctaag ccagggattg tgggttcgag 60
 tcccaccgg ggtg 74
 <210> 415
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 415
 gcccgctag ctcagtcggt agagcatgag acccttaatc tcagggtcgt gggttcgagc 60
 cccacgttg gcgt 74
 <210> 416
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 416
 aggcgcggtg gccaaagtgt aaggcgtcgg tctcgtaaac cgaagatcac gggttcgaac 60

 cccgtccgtg cct 73
 <210> 417

<211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 417
 ggtagcgtgg ccgagtggtc taaggcgtg gatttaggct ccagtcattt cgatggcgtg 60
 ggttcgaatc ccaccgctgc cac 83
 <210> 418
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 418
 ggtagcgtg gccgagcggc ctaaggcgtg ggattaagc tccagtctct tcggggcgt 60
 gggttcgaat cccaccgctg cca 83

 <210> 419
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 419
 agtcaggatg gccgagcggc ctaaggcgtg gcgttcaggc cgcagtctcc cctggaggcg 60
 tgggttcgaa tcccacttct gaca 84
 <210> 420
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 420
 gtcaggatgg ccgagcggtc taaggcgtg cggttcaggc gcagtctccc ctggaggcgt 60
 gggttcgaat cccacttctg acag 84
 <210> 421
 <211> 74
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 421
 gcctcgtag cgcagtaggc agcgcgtcag ttcataatc tgaaggtcgt gatttcgagc 60

ctcacacggg gcag	74
<210> 422	
<211> 83	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 422	
ggtagcgtgg ccgagcggtc taaggcgtg gatttaggct ccagtctctt cggaggcgtg	60
ggttcgaatc ccaccgtgc cag	83
<210> 423	
<211> 89	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 423	
tggctctgtg gcgcaatgga tagcgcattg gacttctagt gacgaataga gcaattcaaa	60
ggttgtgggt tcgaatccca ccagagtcg	89
<210> 424	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 424	
cgcatcgggt gttcagtggt agaattctcg cctgccacgc gggaggcccg ggttcgattc	60
ccggccaatg ca	72
<210> 425	
<211> 83	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 425	
gctgtgatgg ccgagtggtt aaggcgttgg actcgaatc caatggggtc tccccgcgca	60
ggttcgaatc ctgctcacag cgt	83
<210> 426	
<211> 75	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 426	

ggcgccgtgg cttagctggt taaagcgct gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60

tcccagcggg gcctg 75

<210> 427

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 427

cgacctcgtg gcgcaacggg agcgcgtctg actccagatc agaaggttgc gtgttcaaat 60

cacgtcgggg tca 73

<210> 428

<211> 83

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 428

agacgaggtg gccgagtggg taagcgatg gactgctaata ccattgtgct ctgcacgcgt 60

gggttcgaat cccatcctcg tcg 83

<210> 429

<211> 75

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 429

cgcgccgtg gcttagttgg ttaaagcgcc tgtctagtaa acaggagatc ctgggttcga 60

atcccagcgg tgctt 75

<210> 430

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 430

ggcctcgtgg cgcaacggta gcgcgtctga ctccagatca gaaggttgcg tgttcaaatc 60

acgtcgggg caa 73

<210> 431

<211> 73

<212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 431
 agcgttggtg gtatagtggt aagcatagct gccttccaag cagttgacct gggttcgatt 60

cccggccaac gca 73
 <210> 432
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 432
 tcctcgtag tatagtggtg agtatccccg cctgtcacgc gggagaccgg ggttcgattc 60
 cccgacgggg aga 73
 <210> 433
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 433
 ggctcgtag tctaggggta tgattctcgc ttcgggtgag agaggtcccc ggttcaaatc 60
 ccgacgagc cct 73

<210> 434
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 434
 ggcccgctgg cttagttggt taaagcgctt gtctagtaaa caggagatcc tgggttcgaa 60
 tcccagcggg gcctt 75
 <210> 435
 <211> 83
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 435
 gtatcgtag ccgagtggtt aaggcgatgg actagaaatc cattggggtc tcccgcgca 60
 ggttcgaatc ctgccgacta cgt 83
 <210> 436

<211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 436
 tgacctcgtg gcgcaatggt agcgcgtctg actccagatc agaaggttgc gtgttcaagt 60

 cacgtcgggg tca 73
 <210> 437
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 437
 aggcgcggtg gccaaagtgt aaggcgtcgg tctcgtaaac cgaagatcgc gggttcgaac 60
 cccgtccgtg cct 73
 <210> 438
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 438
 aggggtata gctcagtgtg agagcatttg actgcagatc aagaggtccc cgttcaaat 60
 ccgggtgccc cct 73

 <210> 439
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 439
 ggggtatag ctcagtggta gagcatttga ctgcagatca agaggtccct gtttcaaatc 60
 cgggtgcccc ctc 73
 <210> 440
 <211> 73
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 440
 ggggtatag ctcagtggta gagcatttga ctgcagatca agaggtcccc gtttcaaatc 60

cgggtgcccc ctc	73
<210> 441	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 441	
aggccccatg gtgtaatggt tagcactctg gactttgaat ccagcgatcc gagttcaaat	60
ctcgggtggga cct	73
<210> 442	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 442	
gaccacgtgg cctaattgat aaggcatcag cctccggagc tggggattgt gggttcgagt	60
cccatctggg tcgc	74
<210> 443	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 443	
agccccagtg gcctaattgga taaggcactg gcctcctaag ccagggattg tgggttcgag	60
tcccacctgg ggta	74
<210> 444	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 444	
gccccagtgg cctaattgat aaggcactgg cctcctaagc cagggattgt gggttcgagt	60
cccacctggg gtgt	74
<210> 445	
<211> 74	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	

<400> 445
agaccgctg gcctaattgga taaggcgtct gacttcggat cagaagattg agggttcgag 60
tccttcgtg gtcg 74

<210> 446
<211> 75
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 446
cgtctctgtg gcgcaatcgg ttagcgcgtt cggctgtaa ccgaaaggtt ggtggttcga 60
gcccaccag ggacg 75

<210> 447
<211> 73
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 447
ggcgttggtg gtatagtgt tagcatagct gccttccaag cagttgacct gggttcgatt 60
cccggccaac gca 73

<210> 448
<211> 74
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 448
gtttccgtag tgiageggtt atcacattcg cctcacacgc gaaaggtccc cggttcgatc 60
ccgggcgga acag 74

<210> 449
<211> 75
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 449
tggcgcctg gcttagttgg ttaaagcgc tgcttagtaa acaggagatc ctgggttcga 60
atcccagcgg tgcct 75

<210> 450
<211> 94

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 450
 gctccagtgg cgcaatcggg tagcgcgcgg tacttatatg acagtgcgag cggagcaatg 60
 ccgaggttgt gatttcgatc ctcacctgga gcac 94
 <210> 451
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 451
 gcatgggtgg ttcagtggtg gaattctcgc ctgccacgcg ggaggcccgg gttcgattcc 60

 cggcccatgc ag 72
 <210> 452
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 452
 aaaatataaa tatatttc 18
 <210> 453
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 453

 aagct 5
 <210> 454
 <211> 5
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 454
 aagtt 5
 <210> 455
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 455

 aattcttcgg aatgt 15
 <210> 456
 <211> 3
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 456
 aga 3
 <210> 457
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 457

 agtcc 5

<210> 458
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 458
 caacc 5
 <210> 459
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 459

 caatc 5
 <210> 460
 <211> 4
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 460
 cagc 4
 <210> 461
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 461

caggcgggtt ctgcccgcgc

20

<210> 462

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 462

catacctgca aggtatc

18

<210> 463

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 463

cgaccgcaag gttgt

15

<210> 464

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 464

cgaccttgcg gtcac

15

<210> 465

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 465

cgatgctaata cacatcgt 18
 <210> 466
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 466

cgatggtgac atcat 15
 <210> 467
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 467

cgatggttta catcgt 16
 <210> 468
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 468

cgccgtaagg tgt 13
 <210> 469

<211> 12
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 469

cgcccttaggt gt 12

<210> 470
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 470

cgcccttcga cgcgt 15

<210> 471
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 471

cgcttcacgg cgt 13

<210> 472
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 472
 cggcagcaat gctgt 15
 <210> 473
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 473

 cggctccgcc ttc 13
 <210> 474
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 474
 cgggtatcac agggtc 16
 <210> 475
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 475

 cggtgcgcaa gcgctgt 17
 <210> 476
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 476
 cgtacgggtg accgtacc 18
 <210> 477
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 477

 cgtcaaagac ttc 13
 <210> 478
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 478
 cgtcgtaga ctt 13
 <210> 479
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 479

 cgttgaataa acgt 14
 <210> 480

<211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 480
 ctgtc 5
 <210> 481
 <211> 4
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 481

 ggcc 4
 <210> 482
 <211> 7
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 482
 ggggatt 7
 <210> 483
 <211> 4
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 483

ggtc

4

<210> 484

<211> 5

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 484

ggttt

5

<210> 485

<211> 4

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 485

gtag

4

<210> 486

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 486

taactagata ctttcagat

19

<210> 487

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 487

tactcgtatg ggtgc 15

<210> 488

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 488

tactttgcgg tgt 13

<210> 489

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 489

taggcgagta acatcgtgc 19

<210> 490

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 490

taggcgtgaa taggcctc 19

<210> 491

<211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 491

taggtcgca gagcggcgc 19

<210> 492
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 492

taggtcggt aagcggcgc 19

<210> 493
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 493

tagtggtta tccacgc 17

<210> 494
 <211> 5
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 494
tagtc 5
<210> 495
<211> 5
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 495

tagtt 5
<210> 496
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 496
tatacgtgaa agcgtatc 18
<210> 497
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"
<400> 497

tatagggtca aaaactctat c 21
<210> 498
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 498
 tatgcagaaa tacctgcatc 20
 <210> 499
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 499

 tccccatacg ggggc 15
 <210> 500
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 500
 tcccgaaggg gttc 14
 <210> 501
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 501

 tctacgtatg tgggc 15
 <210> 502

<211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 502
 tctcatagga gttc 14
 <210> 503
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 503

 tctcctctgg aggc 14
 <210> 504
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 504
 tcttagcaat aaggt 15
 <210> 505
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 505

tctttagga gttc

14

<210> 506

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 506

tgaacgtaag ttcgc

15

<210> 507

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 507

tgaactgcca ggttcc

16

<210> 508

<211> 4

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 508

tgac

4

<210> 509

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 509

tgaccgaaag gtcgt 15
 <210> 510
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 510

tgaccgcaag gtcgt 15
 <210> 511
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 511

tgagctctgc tctc 14
 <210> 512
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 512

tgaggcctca cggcctac 18
 <210> 513

<211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 513

tgagggcaac ttcgt 15

<210> 514
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 514

tgagggtcat acctcc 16

<210> 515
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 515

tgagggtgca aatcctcc 18

<210> 516
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 516
 tgccgaaagg cgt 13
 <210> 517
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 517

 tgccgtaagg cgt 13
 <210> 518
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 518
 tgcggtctcc gcgc 14
 <210> 519
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 519

 tgctagagca t 11
 <210> 520
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 520
 tgctcgata gagctc 16
 <210> 521
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 521

 tggacaattg tctgc 15
 <210> 522
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 522
 tggacagatg tccgt 15
 <210> 523
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 523

 tggacaggtg tccgc 15
 <210> 524

<211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 524
 tggacggttg tccgc 15
 <210> 525
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 525
 tggacttgtg gtc 13
 <210> 526
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 526
 tggagattct ctccgc 16
 <210> 527
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 527

tggcataggc ctgc

14

<210> 528

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 528

tggcttatgt ctac

14

<210> 529

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 529

tgggagttaa tcccgt

16

<210> 530

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 530

tgggatcttc ccgc

14

<210> 531

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 531

tgggcagaaa tgtctc 16
 <210> 532
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 532

tgggcgttcg cccgc 15
 <210> 533
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 533

tgggcttcgc ccgc 14
 <210> 534
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 534

tggggataa cccgt 16
 <210> 535

<211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 535

tgggggtttc cccgt 15

<210> 536
 <211> 4
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 536

tggt 4

<210> 537
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 537

tggtggcaac accgt 15

<210> 538
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 538
 tggtttatag ccgt 14
 <210> 539
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 539

 tgtacgtaa taccgtacc 19
 <210> 540
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 540
 tgtccgaag gacgt 15
 <210> 541
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 541

 tgcctaacg gacgt 15
 <210> 542
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 542
 tgtcctatta acggacgt 18
 <210> 543
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 543

 tgtccttcac gggcgt 16
 <210> 544
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 544
 tgtcttagga cgt 13
 <210> 545
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 545

 tgtgcgttaa cgcgtacc 18
 <210> 546

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 546
 tgtgtcgcaa ggcacc 16
 <210> 547
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 547

 tgttcgtaag gactt 15
 <210> 548
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 548
 ttcacagaaa tgtgtc 16
 <210> 549
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 549

ttccctcgtg gagt 14

<210> 550

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 550

ttccctctgg gagc 14

<210> 551

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 551

ttcccttgat gatc 14

<210> 552

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide"

<400> 552

ttccttcggg agc 13

<210> 553

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 553

ttctagcaat agagt 15
 <210> 554
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 554

ttctccactg gggagc 16
 <210> 555
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 555

ttctcgagag ggagc 15
 <210> 556
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 556

ttctcgtatg agagc 15
 <210> 557

<211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 557

tttaaggttt tccttaac 19

<210> 558
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 558

tttcattgtg gagt 14

<210> 559
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 559

tttgaagga atcc 14

<210> 560
 <211> 13
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"

<400> 560
 tttcttcgga agc 13
 <210> 561
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 561

 tttggggcaa ctcaac 16
 <210> 562
 <211> 73
 <212> RNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 562
 gccccggcuag cucagucggu agagcauggg acucuuaauc ccagggucgu ggguucgagc 60
 cccacguugg gcg 73
 <210> 563
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 563
 tgagttggca acctgtgta 20

 <210> 564
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 564

ttgggtgtcc atgaaaatca 20

<210> 565

<211> 26

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
probe"

<400> 565

uagcagagga ugguuucgau ccauca 26

<210> 566

<211

> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
probe"

<400> 566

tagcagagga tggtttcgat ccatca 26

<210> 567

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
probe"

<400> 567

ccaatggatt tctatccatc gccttaacca ctggccacg actacaaaa 49

<210> 568

<211> 15

<212> RNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 probe"
 <400> 568
 cagauuaaaa gucug 15
 <210> 569
 <211> 77
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 569
 ggcucuaugg cuuaguuggu uaaagcgccu gucucguaaa caggagaucc ugguucgac 60
 ucccaguggg gccucaa 77

 <210> 570
 <211> 84
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 oligonucleotide"
 <400> 570
 gucaggaugg ccgagugguc uaagcgcca gacucaaguu cuggucuccg uauggaggcg 60
 ugguucgaa ucccacuucu gaca 84
 <210> 571
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 6xHis tag"
 <400> 571

His His His His His His

1 5

<210> 572

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (5)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (15)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (30)..(32)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<

223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (37)..(37)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (41)..(45)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

```

<220><221> modified_base
<222> (47)..(320)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (328)..(329)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (333)..(334)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(337)

<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 572
rkssndurg hbyannyugr ndgwdvdydn nbnhbnyr nnnndnnnn nnnnnnnnnn      60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn rrdyranry ybnhnbwcd cd                          342
<210> 573
<211> 341

```

```

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (30)..(30)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (46)..(316)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (46)..(316)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (319)..(319)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (328)..(328)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(341)

<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(341)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source

```

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 573

rksgrwdkrq hbyavnyggu dgarvrydyn hkywbhryrh dhdhrnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnbhnr gducrayncy ydvhhywcc d 341

<210> 574

<211> 341

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (30)..(30)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (46)..(316)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(316)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (319)..(319)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(341)

```

<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(341)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 574
ggggrwdurg hbyavnygggu dgarvrydyn hkywkhryrh dhdhrnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300

nnnnnnnnnn nnnnnnbhnr gducraybcc ydvhyhyucc a                            341
<210> 575
<211> 343
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (2)..(8)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (12)..(13)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (17)..(17)
<223> a, c, u, or g

```

<220><221> modified_base
 <222> (22)..(24)
 <223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
 <222> (26)..(27)
 <223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
 <222> (30)..(35)
 <223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
 <222> (38)..(38)
 <223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
 <222> (43)..(43)
 <223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
 <222> (45)..(322)
 <223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature
 <222> (48)..(318)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base
 <222> (329)..(329)
 <223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
 <222> (333)..(342)
 <223> a, c, u, or g

<220><221> variation
 <222> (1)..(343)
 <223> /replace=" "

<220><221> misc_feature
 <222> (1)..(343)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"

<220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments"

<400> 575
 gnnnnnnkv gnhddnhwr rnnnrnvyn nnnnbnck rhbnnnnnn nnnnnnnnn 60

 nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn 120
 nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn 180
 nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn 240
 nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnn nnnnnnnnn nguuyrany ybnnnnnnn nd 343

<210> 576
 <211> 342
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 polynucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (3)..(3)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (6)..(7)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (13)..(13)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base

<222> (32)..(32)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (37)..(37)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (44)..(44)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base

 <222> (47)..(317)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (328)..(328)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (336)..(338)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (340)..(340)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(342)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(342)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no

 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 576

grnvbnvkb gbnydrwurg wygarnrydy ynsvyunckr mkbarrnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnshv gguuyranuy cbdbynnbn hr 342

<210> 577

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (3)..(3)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (47)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (336)..(336)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (340)..(340)

```

<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220
>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 577
grnvvynskk gssydawugg aygarsgyry ykgmyuhckr akymrrnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300

nnnnnnnnnn nnnnnnnshr gguuygavuy cydbynbdbn yg      342
<210> 578
<211> 341
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (2)..(2)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (4)..(6)
<223> a, c, u, or g

```

<220><221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (25)..(25)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (28)..(30)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (43)..(316)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(316)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (318)..(319)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (327)..(327)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (331)..(332)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (334)..(337)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (339)..(340)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation
 <222> (1)..(341)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(341)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 578
 dnynnndurg hnhvrynggb hurdnrynnn bsryyruuwa hbnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnnn nnnnnnvnr gukhvwnhcy nbnnnndnn r 341

<210> 579

<211> 341

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

```

<222> (46)..(316)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (46)..(316)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> variation
<222> (1)..(341)
<223> /replace=" "
<220><221>
misc_feature
<222> (1)..(341)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"
<400> 579
ruyucygurg hryvrunggb yuarhgenuu ysryyruuwa hbddannnnn nnnnnnnnnn 60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
nnnnnnnnnn nnnnnnrgur gukhvwdmcy ayysvrrrrb r 341
<210> 580
<211> 341
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (46)..(316)

```

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(316)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(341)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(341)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 580

ruyucyurg hryvrubggg yuaghgcbuu ysryruuaa hyddannnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnrgur gukhvwdmcy ayysvrrrry g 341

<210> 581

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (2)..(6)

<223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (22)..(22)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (29)..(29)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (31)..(32)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base

 <222> (44)..(44)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (47)..(319)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (328)..(328)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (333)..(334)
 <223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (336)..(339)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(342)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 581

knnnnndyrr ynhrrnyygr hnumdnrynb nnvhyurucr hdbnbvnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnnns rgyubrhnny ysnhnnnnb mr 342

<210> 582

<211> 339

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (2)..(2)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

```

<222> (6)..(6)
<223
> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (44)..(314)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (44)..(314)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (333)..(333)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(339)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"

<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 582
knsbbnwyar ywyrugguk mgwrubysyr yyurucaygb rsrnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      300

nnnnnnnnnn nnnnykgrgy ubrhkyyccch rwnvvksmr      339
<210> 583
<211> 339

```

```

<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (44)..(314)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (44)..(314)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> variation
<222> (1)..(339)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222
> (1)..(339)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 583
umcuyruyag uaurgugguk mguruyycyg ycugucaygy ggrnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnyggrgu uyrmkyyccy rasrrggag                               339
<210> 584
<211> 342
<212> RNA

```

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (3)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (12)..(13)

<

223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (24)..(24)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (26)..(26)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (29)..(32)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (44)..(319)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

```

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (328)..(328)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (333)..(334)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(340)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 584
gsnnndurv ynavnkcgd byynrnvbn nvnvyrcar mnbnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnbn druucranyy yvnhnnnnn yy      342
<210> 585
<211> 340
<212> RNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (16)..(16)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> variation
<
222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 585
gsgsryrkrkg yubasnkgdk uaravyahuu grcyrcarau cmarnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnyyydr uucaruyyv gkuryychyy      340
<210> 586
<211> 340

```

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (45)..(315)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(315)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(340)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 586

gggsryrkrk yuyasnugrk uagagcayuu gacugcarau cmarnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300

nnnnnnnnnn mnnnyyyrr uucraauyyv gkurcymyy

340

<210> 587
 <211> 341
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (2)..(2)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (4)..(6)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (12)..(13)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (20)..(21)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221>
 > modified_base
 <222> (24)..(24)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (28)..(31)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (33)..(33)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base

<222> (40)..(41)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (43)..(319)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (46)..(316)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (327)..(327)
 <223> a, c, u, or g
 <220>
 <221> modified_base
 <222> (331)..(332)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (335)..(339)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(341)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(341)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments"

<400> 587

dnbnnnduvg bnnarnhggg nhanvvyynn nvnyubukrn nhnnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnr ruuyvanyby nnbhnnnnnh d 341
 <210> 588
 <211> 340
 <212> RNA
 <213
 > Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (4)..(5)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (27)..(28)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (45)..(315)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221
 > modified_base
 <222> (45)..(317)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (331)..(331)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (335)..(336)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(340)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 588

kdbnnydugg ynbarkmggd navvrynnhb vryubukrrb hvdvnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnnndrr uuyvadybyh nbhdnnvhmd	340

<210> 589

<211> 340

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> a, c, u, or g

```

<220><221> modified_base
<222> (27)..(28)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (45)..(317)

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (331)..(331)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(336)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 589
kdbnvdydugg ydbarumggk navvrynnws rryubukrab hsdvnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      300

```

nnnnnnnnnn nnnnnndrr uuyvadysyh nbhdbnvhmk

340

<210> 590

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(2)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (5)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (9)..(9)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221>

modified_base

<222> (20)..(21)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (26)..(27)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (29)..(33)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (41)..(41)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (44)..(318)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (320)..(321)
 <223> a, c, u, or g
 <220><
 221> modified_base
 <222> (328)..(328)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (333)..(336)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (340)..(341)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(342)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(342)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments"
 <400> 590

nbbbandunr wnhrdnhygn nbhrdnnynn nanvyuyusr nbvnnnnnnn nnnnnnnnnn 60
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnbn nryubrwnyy hbnnndvvn nd 342

<210> 591
 <211> 340
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (1)..(2)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (20)..(20)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (29)..(29)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221>
 > modified_base
 <222> (31)..(31)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (39)..(39)

<223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (43)..(43)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (45)..(315)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (45)..(316)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (319)..(319)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (326)..(326)
 <223> a, c, u, or g
 <220>
 ><221> modified_base
 <222> (334)..(334)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (338)..(338)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(340)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(340)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments"

<400> 591
 nnbynbdyrg unurdyagbn krrvvywbnb nvyuyusanb vhdnntnnnnn nnnnnnnnnn 60
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnnn nnnnnnydnr yubrwnychb rkbndvvnvd 340

<210> 592
 <211> 339
 <212> RNA
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (28)..(28)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (30)..(30)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (42)..(42)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (44)..(314)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (44)..(314)

```

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (318)..(318)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (333)..(333)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(339)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 592
ncsydbrugg usuakygshk rrsaywbkn syuyucahvbv mndnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnbyrnry uyrwyucyyr gbnwrsraw      339

<210> 593
<211> 342
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polynucleotide"

```

<220><221> modified_base
 <222> (4)..(7)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (21)..(22)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> a, c, u, or g
 <220><
 221> modified_base
 <222> (29)..(34)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (41)..(319)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (328)..(328)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (333)..(338)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(342)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature

<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 593

rbvnnnnuvr ynyrrnyubd nnuadnrynn nnnnyybccv nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnv vsubbrwnhc bnnnnnnbb yw	342

<210> 594

<211> 340

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (28)..(28)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (39)..(40)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

```

<222> (42)..(42)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (317)..(317)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (335)..(335)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no

        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 594
gbvbnsvurr udyrrdcgk dadmaudnhh rhyubccann ynkdnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnbnrgs uubrwuuccy ksbsnvygca                             340

```

<210> 595
 <211> 340
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (5)..(5)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (28)..(28)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (39)..(39)
 <223> a, c, u, or g

 <220><221> modified_base
 <222> (42)..(42)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (45)..(315)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (45)..(315)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (335)..(335)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(340)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(340)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 595

gyvynsvurr udyrrwccgk kadmaudnhh rhyubccand ynkdnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnbnvrgs uuyrwuuccy ksbsnvygca 340

<210> 596

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (13)..(13)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (25)..(26)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (29)..(31)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
 <222> (34)..(34)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (42)..(42)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (45)..(317)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (319)..(320)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (328)..(328)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (332)..(333)
 <223> a, c, u, or g

 <220><221> modified_base
 <222> (336)..(338)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(342)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(342)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 596

kgynnnnduv gbnhagbyug ghyannvynn ndbnyugugr hnhvnnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnvnn rgyucranyc ynnbhnnnvr ym 342

<210> 597

<211> 339

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (44)..(314)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(314)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(339)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(339)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
substitutions and preferred embodiments"

<400> 597

gchrugaybg uayagkkgguu asyacucugy gyuguggccr cagnnnnnnn nnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnncwyggy ucraaucyga gucaygrca	339

<210> 598

<211> 339

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (44)..(314)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(314)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(339)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(339)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 598

gcmrugayyg uauagugguu agyacucugy gyuguggccr cagnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnncwyggu ucraaucyga gucaygrca	339

<210> 599

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (4)..(5)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (7)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (17)..(17)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (31)..(32)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (37)..(37)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (42)..(320)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (328)..(329)
 <223> a, c, u, or g

 <220><221> modified_base
 <222> (332)..(334)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (336)..(339)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(342)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(342)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments"

 <400> 599
 nvsnnbndur gybyrrnywg gbhrdvrydb nbnbyunaur annnnnnnnn nnnnnnnnnn

```

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn dsywydanc hnnnhnnnns ba                             342

<210> 600
<211> 340
<212> RNA
<213
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (326)..(327)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (335)..(335)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><
221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>

```

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 600

gsyybrkurg ykyrruyggy hagmgcrygk urcudauaay ryyrnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnryrrs ywydanncyc rymyngrsca 340

<210> 601

<211> 340

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (45)..(315)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(315)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(340)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 601

gsysyrkurg ykcaruyggy haggmgygg urcudauaay rcyrnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnngygrg yucrabcyc rmybgrsca 340

<210> 602

<211> 341

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(1)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (3)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (11)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(17)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (21)..(22)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (25)..(26)

<223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (28)..(31)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base

 <222> (41)..(41)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (43)..(316)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (46)..(316)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (318)..(319)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (327)..(327)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (331)..(332)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (335)..(338)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base

 <222> (340)..(340)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(341)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(341)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 602

nbnndurs nbnhgg nndnbnbn nvdhycauah nbnbnbnbn nbnbnbnbn 60

nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn 120

nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn 180

nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn 240

nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn nbnbnbnbn 300

nbnbnbnbn nbnbnbnbn gdusdanhmy nbnbnbnbn w 341

<210> 603

<211> 339

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (44)..(314)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (44)..(314)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(339)

<223> /replace=" "

```

<220><221> misc_feature
<222> (1)..(339)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"

<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 603
rbcnbvkurg ygcagydggh agyryryyrg kyycauaahy yvrnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300

nnnnnnnnnn nnnnsdkrgd usdadmmymw smbvbgsya                             339
<210> 604
<211> 339
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (44)..(314)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (44)..(314)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> variation
<222> (1)..(339)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature

```

<222

> (1)..(339)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 604

rschbvkurg ygcagydggh agcryryyrg kyycauaayc yrrnnnnnnn nnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnswkrwg usdadmcymw smbvkgysya	339

<210> 605

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (2)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (9)..(12)

<223

> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (23)..(23)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (26)..(26)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (28)..(34)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (37)..(37)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (41)..(317)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

 <220><221> modified_base
 <222> (319)..(320)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (328)..(328)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (332)..(333)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (335)..(340)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(342)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 605

vnnnnnnnnn nvrrnhhgk hhndhnvnnn nnnnhynard nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnnnnvnn vbyuhvanyv bnnbnnnnnn br	342

<210> 606

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (41)..(41)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (43)..(43)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (46)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (319)..(319)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (328)..(328)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (333)..(333)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (336)..(336)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (340)..(340)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(342)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of

substitutions and preferred embodiments"

<400> 606

rbbvvdurk hhsrrbhygk hhurwbrhdb hdnryuhard nynhdnntnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnvny gbyuhvanym ybnbbnbbvn ya 342

<210> 607

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (43)..(43)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (46)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (319)..(319)

<223> a, c, u, or g

```

<220><221> modified_base
<222> (333)..(333)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(336)

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (340)..(340)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 607
rbbvndurk hhsrrbhygk hhurwkrhdb hdnryuhard hynhdnnnnn nnnnnnnnnn          60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn          120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn          180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn          240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn          300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnvv gbyuhvavym ybnbynbbvn ya                            342

<210> 608
<211> 342
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (1)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (11)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (26)..(26)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (30)..(32)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (44)..(320)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (328)..(328)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (332)..(333)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (335)..(340)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(342)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(342)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments"
 <400> 608
 nnnnnnurs nnharnhwrr nuudrnrydn nnsvyyuum mbvnnnnnnn nnnnnnnnnn 60
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn vryuyrwnhy bnnbnnnnnn hd 342
 <210> 609
 <211> 340
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (1)..(1)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (6)..(6)

<223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (11)..(11)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (29)..(29)
 <223> a, c, u, or g

 <220><221> modified_base
 <222> (43)..(43)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (45)..(315)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (45)..(317)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (331)..(331)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (333)..(334)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (336)..(336)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(340)
 <223> /replace=" "

 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(340)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"

```

<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 609
nhvbdnvkrs nhharbhrrb udrdrydbnd gryyyuummy mhndnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnrg yuyrwbyysy nbnnhndrhr                             340
<210> 610
<211> 340
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221>
> modified_base
<222> (45)..(316)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (333)..(333)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(336)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "

```

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 610

vhvbrdvkas cwharuhrrb udrwrckvd gacuyumau chswnnnnnn nnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnnndrgr yuyrwykysy hbnhynkryr	340

<210> 611

<211> 341

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (29)..(31)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (41)..(41)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (43)..(318)
 <223> a, c, u, or g
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (46)..(316)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (327)..(327)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (331)..(332)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (335)..(338)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(341)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(341)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments"

<400> 611

kbbnnnduag yyyarhyugg bwwgrryrnn nbnyygaarv nbnnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

 nnnnnnnnnn nnnnnnnnbd guucranych nnbhnnnnvm a 341
 <210> 612
 <211> 340
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (45)..(315)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (45)..(315)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> variation
 <222> (1)..(340)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222
 > (1)..(340)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments"
 <400> 612
 kbyvwrruwg yyaruuggs uagrrydykr brcygaarry syhmnnnnnn nnnnnnnnnn 60
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnnn nnnnyckgg uucrayycys gguywbrvma 340
 <210> 613
 <211> 339
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (44)..(314)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (44)..(314)

 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> variation
 <222> (1)..(339)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(339)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments"
 <400> 613
 gcyrarauwg cucaruuggg agagyguuas acygaagauc uwmnnnnnnn nnnnnnnnnn 60

 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnnn nnnnycuggu ucraaycygg guuucrvca 339
 <210> 614
 <211> 342
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 polynucleotide"
 <220><221> modified_base
 <222> (4)..(6)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (29)..(34)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (37)..(37)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (41)..(320)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

 <220><221> modified_base
 <222> (328)..(328)
 <223> a, c, u, or g

```

<220><221> modified_base
<222> (331)..(334)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(338)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 614
sksnnduvg bbyagnyygb nyrdvvyynn nnnnhunggr nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn dguucranyc nnnnhnnnbn sm                          342

<210> 615
<211> 338
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base

```

```

<222> (39)..(39)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (43)..(313)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (43)..(313)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> variation
<222> (1)..(338)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(338)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 615
ggcusguugg kcuagkgbur ugruucucrs yuhggrysnr agnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nncyggguu caaaucvyrg asgagccc      338
<210> 616
<211> 338
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

```

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (43)..(313)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (43)..(313)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(338)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(338)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 616

ggcucguugg ucuagkkggur ugruucucgs uuhggrysbg agnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnccggguu caaaucgccg acgagccc 338

<210> 617

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (2)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (9)..(13)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (21)..(21)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (25)..(28)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (30)..(34)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (37)..(37)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (42)..(320)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (332)..(340)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(342)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 617

dnnnnnnynn nnnarnbhgg nbbannndn nnnnyynswr mnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn rkuuyradyc ynnnnnnnnn bd	342

<210> 618

<211> 341

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (2)..(5)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (46)..(316)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(316)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (319)..(319)

 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (331)..(331)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (335)..(336)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (338)..(339)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(341)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(341)
 <223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
 preference with respect to those in the annotations
 for variant positions"
 <220>
 <221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of
 substitutions and preferred embodiments"

<400> 618

knnnnbdurg chsarkbugg uuavdghrdb kdrcynswra ybmvdnnnnn nnnnnnnnnn	60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn	300

nnnnnnnnnn nnnnnvnyng kuuyradycc nrbhnnbny d

341

<210> 619

<211> 341

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (2)..(3)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (5)..(5)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (46)..(316)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(316)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (335)..(336)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (338)..(339)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(341)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(341)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 619

knndnbrug chsarkcugg uuavdghrwy krrcunswra yymrdnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnvydg guuyraaycc hrbynnyyny k 341

<210> 620

<211> 341

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(7)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (16)..(16)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (25)..(25)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (29)..(31)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (33)..(33)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (36)..(36)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (41)..(41)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (43)..(319)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (46)..(316)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (327)..(327)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (331)..(337)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (341)..(341)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(341)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(341)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"
 <220>
 <221> source
 <223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 620
 rbbnnnurg ynhadnhykg hyrdnryrnn nsnhynguwa nsnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnd gwyvvanbyh nnnnnnnrvy n 341

<210> 621

<211> 340

<212> RNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(4)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (6)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (12)..(12)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (24)..(24)

<223> a, c, u, or g

```

<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<
223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (317)..(317)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (326)..(326)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (331)..(332)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (334)..(334)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(336)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"

```

```

<400> 621
rbbnbnduvg ynharbyggh yrdnryryhb sbcyhguwav svdrnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnvnrdrg wuyvanbyyh nmbdnrvyb                                340

<210> 622
<211> 340
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (4)..(4)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (6)..(6)

<223>
> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (12)..(12)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (24)..(24)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature
<222> (45)..(315)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base

```

```

<222> (326)..(326)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (332)..(332)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (334)..(334)

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(336)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 622
rsynbnduvg ynharbuggh yrdnryryhk sbcyhguaav smdrnnnnnnn nnnnnnnnnn      60

nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnnn nnnnnvhdrg wuyvanbyyh dnbndnr syu      340
<210> 623
<211> 342
<212> RNA

```

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

 polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (4)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (29)..(32)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (34)..(34)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (42)..(42)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (44)..(317)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (47)..(317)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (319)..(319)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (321)..(321)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (328)..(328)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (333)..(333)

```

<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (336)..(338)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(342)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(342)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 623
rvvnnndurr ybhhrrhyhgg hyuadvvynn nrrnbuccav anbnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300

nnnnnnnnnn nnnnnnnvnr nguocranyc hynbhnnbb hd                             342
<210> 624
<211> 339
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (44)..(314)
<223> a, c, u, or g

```

```

<220><221> misc_feature
<222> (44)..(314)
<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> variation
<222> (1)..(339)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222
> (1)..(339)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"
<400> 624
grmmkvrkkgg ysmaryuggh arssykykybr rsuccasakb vrwnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnsygkgu ucradycmcr kyksbgyma                                339
<210> 625
<211> 339
<212> RNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (44)..(314)
<223> a, c, u, or g
<220><221> misc_feature

```

<222> (44)..(314)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> variation

<222> (1)..(339)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(339)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 625

grmmkvrkgg ysmaryuggh arssykybr rsuccasakb vrwnnnnnnn nnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnsykgku ucradycmcr kyksbgyma 339

<210> 626

<211> 342

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (3)..(6)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (9)..(10)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (12)..(13)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (16)..(16)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (25)..(26)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (30)..(32)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (42)..(42)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base

 <222> (44)..(317)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (47)..(317)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (319)..(320)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (328)..(328)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (332)..(333)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (336)..(340)

<223> a, c, u, or g

<220><221> variation

<222> (1)..(342)

<223> /replace=" "

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(342)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 626

bbnnndunn ynnarnyugs yhwrrnrbdn nrdcuruar vnynnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnnnnvnn vgwuyranuc bnnbhnnnnn vd 342

<210> 627

<211> 340

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (45)..(315)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(315)

```

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
<220><221> modified_base
<222> (336)..(336)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"

<400> 627
bbkkbdauag yucagbugsy uagagydkwk racuruagrk ymwknntnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn nnnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnscugg wuyrahucyr rsubsnmsvd      340

<210> 628
<211> 340
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (45)..(315)
<223> a, c, u, or g

```


<222> (4)..(7)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (12)..(12)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (15)..(16)
 <223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base
 <222> (21)..(21)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (24)..(25)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (28)..(28)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (30)..(33)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (36)..(36)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (40)..(319)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (46)..(316)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base
 <222> (327)..(327)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base

```

<222> (330)..(339)
<223> a, c, u, or g
<220><221> variation
<222> (1)..(341)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(341)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
      preference with respect to those in the annotations
      for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
      substitutions and preferred embodiments"

<400> 629
dndnnnnuvr ynbrnnhugk nyannrynbn nnnhunacrn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnd rdubranhyn nnnnnnnnny v                          341
<210> 630
<211> 340
<212> RNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
      polynucleotide"
<220><221> modified_base
<222> (15)..(16)
<223> a, c, u, or g
<220><221> modified_base
<222> (24)..(24)

```

<223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (27)..(27)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (29)..(30)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (41)..(43)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (45)..(315)

 <223> a, c, u, or g
 <220><221> misc_feature
 <222> (45)..(315)
 <223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"
 <220><221> modified_base
 <222> (317)..(318)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (326)..(326)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (330)..(330)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> modified_base
 <222> (333)..(333)
 <223> a, c, u, or g
 <220><221> variation
 <222> (1)..(340)
 <223> /replace=" "
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(340)

<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<220>

<221> source

<223> /note="See specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments"

<400> 630

kbbkshdurr ydbrnnhgku yadnrynynn dhyuhacrhk nnnrnnnnnn nnnnnnnnnn 60

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 120

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 180

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 240

nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 300

nnnnnnnnnn nnnnbnrrr dubranhybn dvndsdwvyv 340

<210> 631

<211> 340

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<220><221> modified_base

<222> (45)..(315)

<223> a, c, u, or g

<220><221> misc_feature

<222> (45)..(315)

<223> /note="This region may encompass 1-271 nucleotides"

<220><221> modified_base

<222> (317)..(318)

<223> a, c, u, or g

<220><221> modified_base

<222> (330)..(330)

<223> a, c, u, or g

```

<220><221> variation
<222> (1)..(340)
<223> /replace=" "
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(340)
<223> /note="Variant nucleotides given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations
        for variant positions"
<220>
<221> source
<223> /note="See specification as filed for detailed description of
        substitutions and preferred embodiments"
<400> 631
kbbksydurg ydbrbhugku yadhryvyhh dyuhacahk hddrnnnnnnn nnnnnnnnnn      60
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      120
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      180
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      240
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn      300
nnnnnnnnnn nnnnbnngr dubradhyyn dvhrsdwvya                               340

```