



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0041517
(43) 공개일자 2021년04월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6883 (2018.01) G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2018.05)
G01N 33/6896 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0129095
(22) 출원일자 2020년10월07일
심사청구일자 2020년10월07일
(30) 우선권주장
1020190123663 2019년10월07일 대한민국(KR)

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
조한나
서울특별시 강남구 도곡로 242
이형근
서울특별시 강남구 도곡로78길 22, 109동 203호 (대치동, 대치삼성아파트)
(74) 대리인
이재영

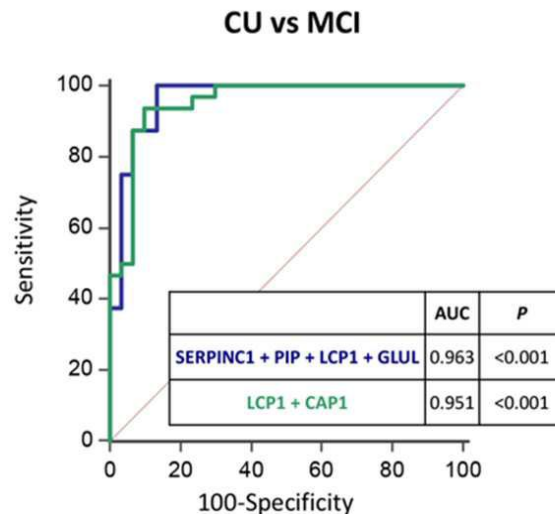
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 퇴행성 신경질환의 진단용 바이오마커

(57) 요약

본 발명은 본 발명은 퇴행성 신경질환의 진단용 바이오마커에 관한 것으로서, 본 발명은 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 신경질환을 예측할 수 있다. 나아가, 상기 바이오마커는 정상 대조군과 비교하여 인지 정도 및 베타 아밀로이드 축적의 변화에 따라 그 발현 수준이 변화될 수 있기 때문에, 퇴행성 신경질환 중에서 특히 경도 인지 장애를 갖는 환자와 중증 인지 장애를 갖는 예를 들면 알츠하이머 환자를 효과적으로 구분할 수 있고, 경도 인지 장애에서 증상이 진행됨에 따라 질환의 중증도 여부를 예측해 낼 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/136 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

G01N 2500/00 (2013.01)

G01N 2800/60 (2013.01)

(72) 발명자

류철형

서울특별시 강남구 삼성로51길 37, 101동 1501호(래미안대치팰리스(1단지))

함승주

서울특별시 용산구 이촌로64길 15 LG한강자이아파트 105-902

정재훈

서울특별시 서대문구 연세로 50-1

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1465028308

과제번호 HI18C1159

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원

연구사업명 국가치매극복기술개발

연구과제명 코호트기반 알츠하이머병 눈물검체 획득과 임상/영상 데이터수집 및 유효성 검증

기 여 율 1/1

과제수행기관명 연세대학교 산학협력단

연구기간 2019.01.01 ~ 2019.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

하기 1군 내지 3군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질을 포함하는 퇴행성 신경질환 진단용 바이오마커:

1군: CAP1, GLUL, SERPINC1, SCGB1D1, AZGP1, SCGB2A1, A2M, IGHM 및 CST4

2군: PIP, LCN1, LCP1, LTF 및 APOA1

3군: TF, PKM, GC, PRTN3, ANXA2, IGHA1 및 ACTN4

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 바이오마커는 누액(tear fluid)에서 측정되는 것인, 퇴행성 신경질환 진단용 바이오마커.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 퇴행성 신경질환은 경도 인지 장애(Mild cognitive impairment), 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 전두측두 치매(frontotemporal dementia), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies), 피질기저 퇴행증(corticobasal degeneration), 파킨슨병(Parkinson's disease), 다계통 위축병(multiple system atrophy), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 헌팅턴병(Huntington's disease), 치아적색창백핵 위축병(dentato-rubro-pallido-luysian atrophy), 척수소뇌 실조병(spinocerebellar ataxia), 근육위축 가쪽 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 원발성 가쪽 경화증(primary lateral sclerosis) 및 척수 근육 위축병(spinal muscular atrophy)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 것인, 퇴행성 신경질환 진단용 바이오마커.

청구항 4

하기 1군 내지 3군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화하는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함하는 퇴행성 신경질환의 진단용 조성물:

1군: CAP1, GLUL, SERPINC1, SCGB1D1, AZGP1, SCGB2A1, A2M, IGHM 및 CST4

2군: PIP, LCN1, LCP1, LTF 및 APOA1

3군: TF, PKM, GC, PRTN3, ANXA2, IGHA1 및 ACTN4

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것인, 퇴행성 신경질환의 진단용 조성물.

청구항 6

제 4항에 있어서,

상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA(peptide nucleic acid) 및 압타머(aptamer)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것인, 퇴행성 신경질환의 진단용 조성물.

청구항 7

제 4항에 있어서,

상기 퇴행성 신경질환은 경도 인지 장애, 알츠하이머 질환, 전두측두 치매, 루이소체 치매, 피질기저 퇴행증, 파킨슨병, 다계통 위축병, 진행성 핵상 마비, 헌팅턴병, 치아적색창백핵 뒤편 위축병, 척수소뇌 실조병, 근육위축 가쪽 경화증, 원발성 가쪽 경화증및 척수 근육 위축병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 것인, 퇴행성 신경질환의 진단용 조성물.

청구항 8

제 4항에 있어서,

상기 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준은 누액에서 측정되는 것인, 퇴행성 신경질환의 진단용 조성물.

청구항 9

제 4항 내지 제 8항 중 어느 한 항의 진단용 조성물을 포함하는 퇴행성 신경질환의 진단용 키트.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트, ELISA 키트, 단백질 칩 키트, 래피드(rapid) 키트 또는 MRM(Multiple reaction monitoring) 키트인 것인, 퇴행성 신경질환의 진단용 키트.

청구항 11

목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료로부터 하기 1군 내지 3군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화하는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계;를 포함하는 퇴행성 신경질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법:

1군: CAP1, GLUL, SERPINC1, SCGB1D1, AZGP1, SCGB2A1, A2M, IGHM 및 CST4

2군: PIP, LCN1, LCP1, LTF 및 APOA1

3군: TF, PKM, GC, PRTN3, ANXA2, IGHA1 및 ACTN4

청구항 12

제 11항에 있어서,

상기 생물학적 시료는 누액인 것인, 퇴행성 신경질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 13

제 11항에 있어서,

상기 퇴행성 신경질환은 경도 인지 장애(Mild cognitive impairment), 알츠하이머 질환, 전두측두 치매, 루이소체 치매, 피질기저 퇴행증, 파킨슨병, 다계통 위축병, 진행성 핵상 마비, 헌팅턴병, 치아적색창백핵 뒤편 위축병, 척수소뇌 실조병, 근육위축 가쪽 경화증, 원발성 가쪽 경화증및 척수 근육 위축병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 것인, 퇴행성 신경질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 14

제 11항에 있어서,

상기 유전자의 발현 수준은 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나 이상을 통해 측정되는 것인, 퇴행성 신경질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 15

제 11항에 있어서,

상기 단백질의 발현 수준은 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고핵타이드, 리간드, PNA 및 압타머로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나 이상을 통해 측정되는 것인, 퇴행성 신경질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 16

제 11항에 있어서,

상기 1군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가된 경우; 또는 상기 2군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소된 경우; 퇴행성 신경질환으로 예측하는 단계를 더 포함하는, 퇴행성 신경질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 퇴행성 신경질환의 진단용 바이오마커에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 전 세계적으로 인구 고령화가 빠르게 진행되면서 인지 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌졸중 등과 같은 퇴행성 신경질환 환자가 급속도로 증가되고 있는 추세이다. 국내의 경우 2013년 65세 이상의 인구가 전체 12.2%를 차지하는 것으로 추산되어 이미 고령화 국가에 진입하였으며, 2030년에는 초고령 국가가 될 것으로 예상되고 있다. 이와 같이, 인구가 전반적으로 고령화가 될수록 퇴행성 신경질환 환자의 유병율이 급격하게 증가될 뿐만 아니라, 이에 따른 사회적 비용이 계속적으로 증가되어 사회적인 문제로 대두되고 있는 실정이다.

[0003] 퇴행성 신경질환은 현재까지 완치를 위한 치료제가 존재하지 않아, 질환의 초기에 진단하여 증상의 진행 속도를 늦추는 것이 현재로서는 최선의 방법에 해당한다. 그러나, 현재까지 퇴행성 신경질환을 초기에 진단하기 위한 다양한 방법의 연구가 진행되었음에도 불구하고 아직까지 이를 초기에 매우 정확하게 진단할 수 있는 방법에 사용되는 마커는 발견되지 않았다.

[0004] 퇴행성 신경질환 중에서 가장 연구가 많이 진행되고 있는 알츠하이머의 경우, 다양한 유형의 신경 영상 기법의 발전에도 불구하고 각각의 마커들은 인지 기능이 정상인 사람과, 약한 인지 손상을 가진 환자들을 구별해내기 매우 어렵다는 한계점이 존재한다. 구체적으로, MRI(magnetic resonance imaging) 또는 CT(computed tomography)를 이용한 뇌 영상 진단 방법; 뇌척수액(Cerebrospinal fluid, CSF) 또는 혈액에서 타우(tau) 단백질, 베타-아밀로이드(beta-amyloid)의 양을 측정하는 진단 방법; 또는 유전적 위험요소로서 APOE-e4 유전자 분석 방법 등이 알츠하이머 질환과 같은 퇴행성 신경질환의 진단 방법에 이용되고 있으나, 퇴행성 신경질환을 초기에 진단하는 데에는 임상적 결과와 대비하여 신뢰할 수 없다는 한계점이 여전히 존재한다. 또한, 현재까지 밝혀진 분자수준의 마커들은 뇌조직, 직장조직, 골수 또는 척수액 등 침습적인 방법에 의해 채취할 수 있는 시료에서 측정된다는 점에서 정기적인 진단에 적합하지 않는다.

[0005] 이에, 신경병리학적인 기본적 특성이 잘 반영되고, 경도 인지 장애에서 퇴행성 신경질환으로 점진적으로 증상이 악화되는 상황을 잘 반영할 수 있으며, 저비용, 비 침습성 등의 이점을 갖는 퇴행성 신경질환의 분자수준의 마커에 대한 연구가 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 퇴행성 신경질환의 진단용 바이오마커; 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 다른 목적은 상기 퇴행성 신경질환 진단용 조성물을 포함하는 퇴행성 신경질환 진단용 키트를 제공하는 것이다.

- [0008] 본 발명의 또 다른 목적은 퇴행성 신경질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.
- 과제의 해결 수단**
- [0010] 본 발명의 일 구현 예에서는 퇴행성 신경질환 진단용 바이오마커를 제공한다.
- [0011] 본 발명의 상기 바이오마커는 하기 1군 내지 3군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질을 포함한다:
- [0012] 1군: CAP1(Adenylyl Cyclase-Associated Protein 1), GLUL(Glutamate-Ammonia Ligase), SERPINC1(Serpin Family C Member 1), SCGB1D1(Secretoglobin Family 1D Member 1), AZGP1(Zinc-alpha-2-glycoprotein), SCGB2A1(Secretoglobin Family 2A Member 1), A2M(Alpha-2-macroglobulin), IGHM(Immunoglobulin heavy constant mu) 및 CST4(Cystatin-S)
- [0013] 2군: PIP(Prolactin Induced Protein), LCN1(Lipocalin 1), LCP1(Lymphocyte Cytosolic Protein 1), LTF(Lactotransferrin) 및 APOA1(Apolipoprotein A-I)
- [0014] 3군: TF(Serotransferrin), PKM(Pyruvate kinase PKM), GC(Vitamin D-binding protein), PRTN3(Myeloblastin), ANXA2(Annexin A2), IGHA1(Immunoglobulin heavy constant alpha 1) 및 ACTN4(Alpha-actinin-4)
- [0015] 본 발명의 상기 바이오마커는 목적하는 개체의 생물학적 시료, 예를 들면 눈액(Tear fluid)에서 측정되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0016] 본 발명의 상기 목적하는 개체는 퇴행성 신경질환 발생; 또는 진행 등의 증상이 불확실한 개체로서, 퇴행성 신경질환으로 진단될 가능성이 높은 개체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0017] 본 발명의 상기 생물학적 시료는 상기 목적하는 개체로부터 얻어지거나 개체로부터 유래된 임의의 물질로서, 본 발명의 목적상 눈액일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이와 같이, 눈액에서 상기 바이오마커를 측정하는 경우에는 기존의 퇴행성 신경질환 진단시에 사용되는 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 질환을 진단할 수 있다는 장점이 존재한다.
- [0018] 본 발명의 상기 “바이오마커”는 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 특정 질환의 발병 여부; 발병 가능성; 질환의 경과 등을 예측할 수 있는 유전자 또는 단백질 등과 같은 지표를 지칭하는 것으로서, 본 발명의 목적상 상기 바이오마커는 퇴행성 신경질환을 진단할 수 있는 바이오마커를 의미한다.
- [0019] 본 발명의 상기 1군에 포함되는 바이오마커는 정상 대조군(인지 장애가 없는 경우; 베타 아밀로이드 축적이 없고 인지 장애가 없는 경우; 및 베타 아밀로이드 축적이 있으나, 인지 장애가 없는 경우)을 기준으로 하여 퇴행성 신경질환 환자에서 그 발현 수준이 증가된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0020] 본 발명의 상기 1군에 포함되는 유전자에 의해 암호화되는 단백질에서, 상기 CAP1은 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 GLUL은 서열번호 2로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 SERPINC1은 서열번호 3으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, SCGB1D1는 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, AZGP1는 서열번호 5로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, SCGB2A1는 서열번호 6으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, A2M는 서열번호 7로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, IGHM는 서열번호 8로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, CST4는 서열번호 9로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 본 발명의 상기 2군에 포함되는 바이오마커는 정상 대조군을 기준으로 하여 퇴행성 신경질환 환자에서 그 발현 수준이 감소된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0022] 본 발명의 상기 2군에 포함되는 유전자에 의해 암호화되는 단백질에서, 상기 PIP는 서열번호 10으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 LCN1는 서열번호 11로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, 상기 LCP1는 서열번호 12로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 LTF는 서열번호 13으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, 상기 APOA1은 서열번호 14로 표시되는 아미노산 서

열로 이루어진 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0023] 본 발명의 상기 3군에 포함되는 바이오마커는 정상 대조군을 기준으로 경도 인지 장애 환자에서 발현이 증가되나, 퇴행성 신경질환 환자 중에서 예를 들면 알츠하이머 환자에서 발현이 감소된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 즉, 상기 3군에 포함되는 바이오마커가 정상 대조군을 기준으로 증가된 경우에는 경도 인지 장애이나, 알츠하이머 질환은 아닌 것일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 상기 3군에 포함되는 유전자에 의해 암호화되는 단백질에서, 상기 TF는 서열번호 15로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 PKM은 서열번호 16으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 GC는 서열번호 17으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, 상기 PRN3는 서열번호 18로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 ANXA2는 서열번호 19로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으며, 상기 IGHA1는 서열번호 20으로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있고, 상기 ACTN4는 서열번호 21로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0025] 본 발명의 상기 “단백질”은 그 단백질 자체뿐만 아니라, 스플라이싱 및 가변 프로모터에 의해 생성되거나, 돌연변이 또는 다형성과 같은 유전적 변화로 인해 생성될 수 있는 단백질 이성체(Isoform) 또는 단백질 변이체(Variant)를 포함한다.
- [0026] 본 발명의 일 구체 예에서 상기 진단용 바이오마커는 SERPINC1, PIP, LCP1 및 GLUL로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질을 포함할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 다른 구체 예에서 상기 진단용 바이오마커는 LCP1 및 CAP1로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질을 포함할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 상기 진단용 바이오마커에서 상기와 같이 특정 조합을 통해 퇴행성 신경질환을 진단하는 경우에는, 단일 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질을 이용한 경우와 비교하여 민감도 및 선택성이 매우 현저하게 증가시킬 수 있다.
- [0029] 본 발명의 상기 바이오마커는 정상 대조군과 비교하여 인지 정도 및 베타 아밀로이드 축적의 변화에 따라 그 발현 수준이 변화될 수 있기 때문에, 퇴행성 신경질환 중에서 특히 경도 인지 장애를 갖는 환자와 중증 인지 장애를 갖는 예를 들면 알츠하이머 환자를 효과적으로 구분할 수 있고, 경도 인지 장애에서 증상이 진행됨에 따라 질환의 중증도 여부를 예측해 낼 수 있다.
- [0030] 본 발명의 상기 퇴행성 신경질환은 신경세포의 퇴행성 변화로 인해 신경계의 기능이 손실되거나, 또는 상실하는 질환으로서, 경도 인지 장애(Mild cognitive impairment), 알츠하이머 질환(Alzheimer's disease), 전두측두 치매(frontotemporal dementia), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies), 피질기저 퇴행증(corticobasal degeneration), 파킨슨병(Parkinson's disease), 다계통 위축증(multiple system atrophy), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy), 헌팅턴병(Huntington's disease), 치아적색창백핵 퇴축 위축증(dentato-rubro-pallido-luysian atrophy), 척수소뇌 실조병(spino-cerebellar ataxia), 근육위축 가쪽 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 원발성 가쪽 경화증(primary lateral sclerosis) 및 척수 근육 위축증(spinal muscular atrophy)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상인 것일 수 있고, 예를 들면, 경도 인지 장애 또는 알츠하이머 질환일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0031] 본 발명의 상기 “진단”이란 병리 상태의 존재 또는 특징을 확인하는 것으로서, 본 발명의 목적상 상기 진단은 퇴행성 신경질환의 발병 여부; 발병 가능성; 질환의 경과; 및 치료로 인한 예후 또는 효과를 예측하는 것을 모두 포함한다.
- [0033] 본 발명의 다른 구현 예에서는 퇴행성 신경질환의 진단용 조성물을 제공한다.
- [0034] 본 발명의 상기 진단용 조성물은 하기 1군 내지 3군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함한다:
- [0035] 1군: CAP1, GLUL, SERPINC1, SCGB1D1, AZGP1, SCGB2A1, A2M, IGHM 및 CST4
- [0036] 2군: PIP, LCN1, LCP1, LTF 및 APOA1

- [0037] 3군: TF, PKM, GC, PRTN3, ANXA2, IGHA1 및 ACTN4
- [0039] 본 발명의 상기 퇴행성 신경질환의 진단용 조성물에서, 1군 내지 3군의 발현 수준, 단백질, 목적하는 개체, 생물학적 시료, 누액, 퇴행성 신경질환 및 진단 등과 관련된 내용은 상기 바이오마커에 기재된 바와 동일하여 명세서의 과도한 반복을 피하기 위해 생략한다.
- [0040] 본 발명의 일 구체 예에서 상기 진단용 조성물은 SERPINC1, PIP, LCP1 및 GLUL로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0041] 본 발명의 다른 구체 예에서 상기 진단용 조성물은 LCP1 및 CAP1로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 포함할 수 있다.
- [0042] 본 발명의 상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제는 생물학적 시료 내에 존재하는 DNA 또는 이에 의해 전사되는 mRNA의 발현 수준을 측정할 수 있는 것이라면 모두 포함될 수 있고, 예를 들면 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0043] 본 발명의 상기 "프라이머"란, 표적 유전자 서열을 인지하는 단편으로서, 정방향 및 역방향의 프라이머 쌍을 포함하나, 바람직하게는, 특이성 및 민감성을 가지는 분석 결과를 제공하는 프라이머 쌍이다. 프라이머의 핵산 서열이 시료 내 존재하는 비-표적 서열과 불일치하는 서열이어서, 상보적인 프라이머 결합 부위를 함유하는 표적 유전자 서열만 증폭하고 비특이적 증폭을 유발하지 않는 프라이머일 때, 높은 특이성이 부여될 수 있다.
- [0044] 본 발명의 상기 "프로브"란, 시료 내의 검출하고자 하는 표적 물질과 특이적으로 결합할 수 있는 물질을 의미하며, 상기 결합을 통하여 특이적으로 시료 내의 표적 물질의 존재를 확인할 수 있는 물질을 의미한다. 프로브의 종류는 당업계에서 통상적으로 사용되는 물질로서 제한은 없으나, 바람직하게는 PNA(peptide nucleic acid), LNA(locked nucleic acid), 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, RNA 또는 DNA일 수 있으며, 가장 바람직하게는 PNA이다. 보다 구체적으로, 상기 프로브는 바이오 물질로서 생물에서 유래되거나 이와 유사한 것 또는 생체 외에서 제조된 것을 포함하는 것으로, 예를 들어, 효소, 단백질, 항체, 미생물, 동식물 세포 및 기관, 신경세포, DNA, 및 RNA일 수 있으며, DNA는 cDNA, 게놈 DNA, 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, RNA는 게놈 RNA, mRNA, 올리고뉴클레오타이드를 포함하며, 단백질의 예로는 항체, 항원, 효소, 펩타이드 등을 포함할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 상기 "LNA(Locked nucleic acids)"란, 2'-O, 4'-C 메틸렌 브릿지를 포함하는 핵산 아날로그를 의미한다 [J Weiler, J Hunziker and J Hall Gene Therapy (2006) 13, 496.502]. LNA 뉴클레오타이드는 DNA와 RNA의 일반적 핵산 염기를 포함하며, 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기 쌍 규칙에 따라 염기 쌍을 형성할 수 있다. 하지만, 메틸렌 브릿지로 인한 분자의 'locking'으로 인해, LNA는 Watson-Crick 결합에서 이상적 형상을 형성하지 못하게 된다. LNA가 DNA 또는 RNA 올리고 뉴클레오타이드에 포함되면, LNA는 보다 빠르게 상보적 뉴클레오타이드 사슬과 쌍을 이루어 이중 나선의 안정성을 높일 수 있다.
- [0046] 본 발명의 상기 "안티센스"는 안티센스 올리고머가 왓슨-크릭 염기쌍 형성에 의해 RNA 내의 표적 서열과 혼성화되어, 표적서열 내에서 전형적으로 mRNA와 RNA:올리고머 헤테로이중체의 형성을 허용하는, 뉴클레오타이드 염기의 서열 및 서브유닛간 백본을 갖는 올리고머를 의미한다. 올리고머는 표적 서열에 대한 정확한 서열 상보성 또는 근사 상보성을 가질 수 있다.
- [0047] 본 발명의 상기 유전자의 정보는 서열번호 1 내지 21에 표시된 아미노산 서열에 의해 통상의 기술자가 쉽게 도출해낼 수 있으므로, 통상의 기술자가 도출된 유전자 서열을 바탕으로 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 뉴클레오타이드를 용이하게 제작할 수 있다.
- [0048] 본 발명의 상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제는 생물학적 시료 내에 존재하는 단백질의 양을 측정할 수 있는 것이라면 모두 포함될 수 있고, 예를 들면 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA(peptide nucleic acid) 및 애포타머(aptamer)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0049] 본 발명의 상기 "항체"는 항원과 특이적으로 결합하여 항원-항체 반응을 일으키는 물질을 가리킨다. 본 발명의 목적상, 항체는 상기 바이오마커 단백질에 대해 특이적으로 결합하는 항체를 의미한다. 본 발명의 항체는 다클론 항체, 단클론 항체 및 재조합 항체를 모두 포함한다. 상기 항체는 당업계에 널리 공지된 기술을 이용하여 용이하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 다클론 항체는 상기 단백질의 항원을 동물에 주사하고 동물로부터 채혈하여

항체를 포함하는 혈청을 수득하는 과정을 포함하는 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 생산될 수 있다. 이러한 다클론 항체는 염소, 토끼, 양, 원숭이, 말, 돼지, 소, 개 등의 임의의 동물로부터 제조될 수 있다. 또한, 단클론 항체는 당업계에 널리 공지된 하이브리도마 방법(hybridoma method; Kohler 및 Milstein (1976) European Journal of Immunology 6:511-519 참조), 또는 파지 항체 라이브러리 기술(Clackson et al, Nature, 352:624-628, 1991; Marks et al, J. Mol. Biol., 222:58, 1-597, 1991 참조)을 이용하여 제조될 수 있다. 상기 방법으로 제조된 항체는 겔 전기영동, 투석, 염 침전, 이온교환 크로마토그래피, 친화성 크로마토그래피 등의 방법을 이용하여 분리, 정제될 수 있다. 또한, 본 발명의 항체는 2개의 전장의 경쇄 및 2개의 전장의 중쇄를 갖는 완전한 형태뿐만 아니라, 항체 분자의 기능적인 단편을 포함한다. 항체 분자의 기능적인 단편이란, 적어도 항원 결합 기능을 보유하고 있는 단편을 의미하며, Fab, F(ab'), F(ab')₂ 및 Fv 등을 모두 포함하는 것을 의미한다.

[0050] 본 발명의 상기 “PNA”란, 인공적으로 합성된 DNA 또는 RNA와 비슷한 중합체를 가리키며, 1991년 덴마크 코펜하겐 대학교의 Nielsen, Egholm, Berg와 Buchardt 교수에 의해 처음으로 소개되었다. DNA는 인산-리보스당 골격을 갖는데 반해, PNA는 펩타이드 결합에 의해 연결된 반복된 N-(2-아미노에틸)-글리신 골격을 가지며, 이로 인해 DNA 또는 RNA에 대한 결합력과 안정성이 크게 증가되어 분자 생물학, 진단 분석 및 안티센스 치료법에 사용되고 있다. 상기 PNA는 문헌[Nielsen PE, Egholm M, Berg RH, Buchardt O (December 1991). "Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide". Science 254 (5037): 1497-1500]을 참고하여 더욱 구체화할 수 있다.

[0051] 본 발명의 상기 “애타머”란, 올리고핵산 또는 펩타이드 분자이며, 애타머의 일반적인 내용은 문헌[Bock LC et al., Nature 355(6360):5646(1992); Hoppe-Seyler F, Butz K "Peptide aptamers: powerful new tools for molecular medicine". J Mol Med. 78(8):42630(2000); Cohen BA, Colas P, Brent R. "Anartificial cell-cycle inhibitor isolated from a combinatorial library". Proc Natl Acad Sci USA. 95(24): 142727(1998)]을 참고하여 구체화할 수 있다.

[0052] 본 발명의 상기 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA 및 애타머 등은 서열번호 1 내지 21로 표시되는 아미노산 서열을 바탕으로 통상의 기술자에 의해 용이하게 제작할 수 있다.

[0053] 본 발명의 상기 진단용 조성물은 누액에 존재하는 유전자 또는 단백질의 발현 수준을 측정하는 것으로서, 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 질환을 진단할 수 있다는 장점이 존재한다.

[0055] 본 발명의 또 다른 구현 예에서는 본 발명에 따른 상기 진단용 조성물을 포함하는 퇴행성 신경질환의 진단용 키트를 제공한다.

[0056] 본 발명의 상기 키트에서, 유전자, 단백질, 퇴행성 신경질환, 유전자 또는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제, 목적하는 개체, 생물학적 시료, 누액, 진단 등과 관련된 내용은 상기 바이오마커 및 진단용 조성물에서 기재한 바와 동일하여 명세서의 과도한 반복을 피하기 위해 생략한다.

[0057] 본 발명의 상기 키트는 침습적 방법에 의존하지 않는 자연스레 방출되는 누액에서 상기 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하기 때문에, 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 질환을 진단할 수 있을 뿐만 아니라 퇴행성 신경질환의 초기 상태와 그 증상이 유사한 경도 인지 장애와 퇴행성 신경질환을 매우 효과적으로 구분하여 진단해 낼 수 있다.

[0058] 본 발명의 상기 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트, ELISA 키트, 단백질 칩 키트, 래피드(rapid) 키트 또는 MRM(Multiple reaction monitoring) 키트일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0059] 본 발명의 상기 키트는 분석 방법에 적합한 한 종류 또는 그 이상의 다른 구성 성분 조성물, 용액 또는 장치를 더 포함할 수 있다.

[0060] 본 발명의 일 구체 예에서, 상기 키트는 역전사 중합효소반응을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 더 포함할 수 있다. 역전사 중합효소반응 키트는 상기 유전자에 대해 특이적인 프라이머 쌍을 포함한다. 프라이머는 상기 유전자의 핵산서열에 특이적인 서열을 가지는 뉴클레오티드로서, 약 7 bp 내지 50 bp의 길이, 보다 바람직하게는 약 10 bp 내지 30 bp의 길이를 가질 수 있다. 또한 대조군 유전자(예를 들면, 하우스 키핑 유전자)의 핵산서열에 특이적인 프라이머를 포함할 수 있다. 그 외 역전사 중합효소반응 키트는 테스트 튜브 또는 다른 적절한 용기, 반응 완충액(pH 및 마그네슘 농도는 다양), 데옥시뉴클레오타이드(dNTPs), Taq-폴리머라아제 및 역전사효소와 같은 효소, DNase, RNase 억제제 DEPC-수(DEPC-water), 멸균수 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는

것은 아니다.

- [0061] 본 발명의 다른 구체 예에서, 본 발명의 진단용 키트는 DNA 칩을 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함할 수 있다. DNA 칩 키트는 유전자 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오티드(oligonucleotide)가 부착되어 있는 기관, 및 형광표지 프로브를 제작하기 위한 시약, 제제, 효소 등을 포함할 수 있다. 또한 기관은 대조군 유전자(예를 들면, 하우스 키핑 유전자) 또는 그의 단편에 해당하는 cDNA 또는 올리고뉴클레오티드를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0062] 본 발명의 또 다른 구체 예에서, 본 발명의 진단용 키트는 ELISA를 수행하기 위해 필요한 필수 요소를 포함할 수 있다. ELISA 키트는 상기 단백질에 대해 특이적인 항체를 포함한다. 항체는 마커 단백질에 대한 특이성 및 친화성이 높고 다른 단백질에 대한 교차 반응성이 거의 없는 항체로, 단클론 항체, 다클론 항체 또는 재조합 항체이다. 또한 상기 ELISA 키트는 대조군(예를 들면, 하우스 키핑 단백질) 단백질에 특이적인 항체를 포함할 수 있다. 그 외 ELISA 키트는 결합된 항체를 검출할 수 있는 시약, 예를 들면, 표지된 2차 항체, 발색단(chromophores), 효소(예: 항체와 컨주게이트됨) 및 그의 기질 또는 항체와 결합할 수 있는 다른 물질 등을 포함할 수 있다.
- [0064] 본 발명의 또 다른 구현 예에서는 퇴행성 신경질환의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0065] 본 발명의 상기 정보를 제공하는 방법은 목적하는 개체로부터 분리된 생물학적 시료로부터 하기 1군 내지 3군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화하는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계;를 포함한다:
- [0066] 1군: CAP1, GLUL, SERPINC1, SCGB1D1, AZGP1, SCGB2A1, A2M, IGHM 및 CST4
- [0067] 2군: PIP, LCN1, LCP1, LTF 및 APOA1
- [0068] 3군: TF, PKM, GC, PRTN3, ANXA2, IGHA1 및 ACTN4.
- [0070] 본 발명의 상기 방법은 침습적 방법에 의존하지 않는 자연스레 방출되는 누액에서 상기 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하기 때문에, 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 질환을 진단할 수 있다. 나아가, 상기 3군에 포함되는 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 경우에는 경도 인지 장애 또는 퇴행성 신경질환 중에서 특히 알츠하이머 질환의 발병 여부 만을 특이적으로 선별해낼 수 있다.
- [0071] 본 발명의 상기 정보를 제공하는 방법에서, 목적하는 개체, 생물학적 시료, 유전자, 단백질, 퇴행성 신경질환, 유전자 또는 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제, 진단 등과 관련된 내용은 상기 바이오마커 및 진단용 조성물에서 기재한 바와 동일하여 명세서의 과도한 반복을 피하기 위해 생략한다.
- [0072] 본 발명의 일 구체 예에서 상기 정보를 제공하는 방법은 SERPINC1, PIP, LCP1 및 GLUL로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0073] 본 발명의 다른 구체 예에서 상기 정보를 제공하는 방법은 LCP1 및 CAP1로 구성된 군에서 선택되는 적어도 하나 이상의 유전자; 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0074] 본 발명의 상기 유전자의 발현 수준을 측정하는 단계는 상기 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 및 안티센스 뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 유전자의 발현 수준을 측정하는 제제를 이용하여, 역전사 중합효소반응(RT-PCR), 경쟁적 역전사 중합효소반응(Competitive RT-PCR), 실시간 역전사 중합효소반응(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA; RNase protection assay), 노던 블랏팅(Northern blotting) 또는 DNA 칩 등을 통해 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0075] 본 발명의 상기 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체, 올리고펩타이드, 리간드, PNA(peptide nucleic acid) 및 압타머(aptamer)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인 단백질의 발현 수준을 측정하는 제제를 이용하여, 단백질 칩 분석, 면역측정법, 리간드 바인딩 어세이, MALDI-TOF(Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, SELDI-

TOF(Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry) 분석, 방사선 면역 분석, 방사 면역 확산법, 오우크테로니 면역 확산법, 로케트 면역전기영동, 조직면역 염색, 보체 고정 분석법, 2차원 전기영동 분석, 액상 크로마토그래피-질량분석(liquid chromatographyMass Spectrometry, LC-MS), LC-MS/MS(liquid chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry), 웨스턴 블랏팅 또는 ELISA(enzyme linked immunosorbent assay) 등을 통해 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0076] 본 발명의 상기 정보를 제공하는 방법에서, 상기 1군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가된 경우; 또는 상기 2군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 감소된 경우; 퇴행성 신경질환으로 예측하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0077] 본 발명의 상기 정보를 제공하는 방법에서, 상기 3군에 포함되는 유전자 또는 이에 의해 암호화되는 단백질의 발현 수준이 정상 대조군에 비하여 증가된 경우 퇴행성 신경질환 중에서, 특히 경도 인지 장애로 예측하는 단계를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0079] [서열목록]

[0080] 서열번호 1: CAP1 아미노산 서열

[0081] MADMQNLVER LERAVGRLEA VSHTSDMHRG YADSPSKAGA APYVQAFDSL LAGPVAEYLK ISKEIGGDVQ KHAEMVHTGL KLERALLVTA
SQCQQAENK LSDLLAPISE QIKEVITFRE KNRGSKLFNH LSAVSESIQA LGWVAMAPKP GPYVKEMNDA AMFYTNRVLK EYKDVDDKKHV
DWVKAYLSIW TELQAYIKEF HTTGLAWSKT GPVAKELSGL PSGPSAGSCP PPPPCPPPP PVSTISCSYE SASRSSLFAQ INQGESITHA
LKHVSDDMTK HKNPALKAQS GPVRSQPKPF SAPKPQTSPS PKRATKKEPA VLELEGKKWR VENQENVSNL VIEDTELKQV AYIYKCVNTT
LQIKGKINSI TVDNCKKLGL VFDDVVGIVE IINSKDVQVQ VMGKVPTISI NKTDGCHAYL SKNSLDCEIV SAKSSEMNVL IPTEGGDFNE
FPVPEQFKTL WNGQKLVTIV TEIAG

[0082] 서열번호 2: GLUL 아미노산 서열

[0083] MTTASASHLN KGIKQVYMSL PQGEKVQAMY IWIDGTGEGE RCKTRTLDSE PKCVELPEW NFDGSSTLQS EGSNSDMYLV PAAMFRDPFR
KDPNKLVLCE VFKNRRPAE TNLRHTCKRI MDMVSNQHPW FGMEQEYTLN GTDGHFPFGWP SNGFPGPQGP YYCGVGADRA YGRDIVEAHY
RACLYAGVKI AGTNAEVMPE QWEFGIGPCE GISMGDHLWV ARFILHRVCE DFGVIATFDP KPIPGNWNKA GCHTNFSTKA MREENGLKYI
EEAIEKLSKR HQYHIRAYDP KGGLDNARRL TGFHETSNIN DFSAGVANRS ASIRIPRTVG QEKKGYPEDR RPSANCDPFS VTEALIRTCL
LNETGDEPFQ YKN

[0084] 서열번호 3: SERPINC1 아미노산 서열

[0085] MYSNVIGTVT SGKRKYVLLS LLLIGFWDCV TCHGSPVDIC TAKPRDIPMN PMCIYRSPEK KATEDEGSEQ KIPEATNRRV WELSKANSRF
ATTFYQHLAD SKNDNDNIFL SPLSISTAFI MTKLGACNDT LQQLMEVFKF DTISEKTSQD IHFFFAKLNC RLYRKANKSS KLVSANRLFG
DKSLTFNETY QDISELVYGA KLQPLDFKEN AEQSRRAINK WWSNKTEGRI TDVIPSEAIN ELTVLVLVNT IYFKGLWKS FSPENTRKEL
FYKADGESCS ASMMYQEGKF RYRRVAEGTQ VLELPFKGDD ITMVLILPKP EKSLAKVEKE LTPEVLQEWL DELEEMMLV HMPFRFIEDG
FSLKEQLQDM GLVDLFSPEK SKLPGIVAEG RDDLYVSDAF HKAFLEVNEE GSEAAASTAV VIAGRSLNPN RVTFKANRPF LVFIREVPLN
TIIFMGRVAN PCVK

[0086] 서열번호 4: SCGB1D1 아미노산 서열

[0087] MRLSVCLLLL TLALCCYRAN AVVCQALGSE ITGFLLAGKP VFKFQLAKFK APLEAFAAKM EVKKCVDTMA YEKRLITKT LGKIAEKCDR

[0088] 서열번호 5: AZGP1 아미노산 서열

[0089] MVRMVPVLLS LLLLLGPAVP QENQDGRYSL TYIYTGLSKH VEDVPAFQAL GSLNDLQFFR YNSKDRKSQP MGLWRQVEGM EDWKQDSQLQ
KAREDFMET LKDIVEYYND SNGSHVLQGR FGCEIENNRS SGAFWKYYD GKDYIEFNKE IPAWVPFDP AQTQKQWEA EPVYVQRAKA
YLEEECPATL RYLYKYSKNI LDRQDPPSVV VTSHQAPGEK KKLKCLAYDF YPGKIDVHWT RAGEVQEPPEL RGDVLHNGG TYQSWVVAV
PPQDTAPYSC HVQHSSLAQP LVPWEAS

[0090] 서열번호 6: SCGB2A1 아미노산 서열

[0091] MKLLMVLMLA ALLLHCYADS GCKLLEDMEV KTINSDISIP EYKELLQEFI DSDAAAEAMG KFKQCFLNQS HRTLKNFGLM MHTVYDSIWC
NMKSN

[0092] 서열번호 7: A2M 아미노산 서열

[0093] MGKNKLLHPS LVLALLVLLP TDASVSGKPQ YMVLVPSLLH TETTEKGCVL LSYLNETVTV SASLESVRGN RSLFTDLEAE NDVLHCVAFA
 VPKSSSNEEV MFLTQVQKGP TQEFKKRTTV MVKNEDSLVF VQTDKSIYKP GQTVKFRVVS MDENFHLPLNE LIPLVYIQDP KGNRIAQWQS
 FQLEGGLKQF SFPLSSEPQF GSYKVVVQKK SGGRTHEPFT VEEFVLPKFE VQVTVPKIIT ILEEMNVSU CGLTYTGKPV PGHVTVSICR
 KYSDASDCHG EDSQAFCEKF SGQLNSHGCF YQQVKTKVFQ LKRKEYEMKL HTEAQIQEEG TVVELTGRQS SEITRTITKL SFVKVDSHFR
 QGIPFFGQVR LVDGKGVPI NKVIFIRGNE ANYYSNATTD EHGLVQFSIN TTNVMGTSLT VRVNYKDRSP CYGYQWVSEE HEEAHTAYL
 VFSPSKSFVH LEPMSHELPC GHTQTVQAHY ILNGGTLLGL KKL SFYYLIM AKGGIVRTGT HGLLVKQEDM KGHFSISIPV KSDIAPVARL
 LIYAVLPTGD VIGDSAKYDV ENCLANKVDL SFSPSQSLPA SHAHLRVTA PPSVCLRAV DQSVLLMKPD AELSASSVYN LLPEKDLTGF
 PGPLNDQDNE DCINRHNVI NGITYTPVSS TNEKDMYSFL EDMGLKFTN SKIRKPKMCP QLQYEMHGP EGLRVGFYES DVMGRGHARL
 VHVEEPTET VRKYFPETWI WDLVVNSAG VAEVGVTPD TITEWKAGAF CLSEDAGLGI SSTASLRAFQ PFFVELTMPY SVIRGEAFTL
 KATVLNLYPK CIRVSVQLEA SPAFLAVPVE KEQAPHCICA NGRQTVSWAV TPKSLGNVNF TVSAEALESQ ELCGTEVPSV PEHGRKDTVI
 KPLLVEPEGL EKETTNSLL CPSGGEVSEE LSLKLPPNVV EESARASVS LGDILGSAMQ NTQNLQMPY GCGEQNMVLF APNIYVLDYL
 NETQQLTPEI KSKAIGYLT GYQRQLNYKH YDGSYSTFGE RYGRNQNTW LTAFLVKTFQ QARAYIFIDE AHITQALIW SQRQKDNCGF
 RSSGSLNNA IKGGVEDEV L SAYITIAL EIPLTVTHPV VRNALFCLES AWKTAQEGDH GSHVYTKALL AYAFALAGN DKRKEVLKSL
 NEEAVKDNS VHWERPQPK APVGHFYEPQ APSAEVEMTS YVLLAYLTA PAPTSEDLS ATNIVKWITK QQAQGGFSS TQDTVVALHA
 LSKYGATFT RTGKAAQVTI QSSGTFSSKF QVDNNRLLL QQVSLPELPG EYSMKVTGEG CVYLQTSKY NILPEKEEFP FALGVQTLQ
 TCDEPKAHTS FQISLSVSYT GSRASNMAI VDKMVSGFI PLKPTVKMLE RSNHVSRTVE SSNHVLIYLD KVSNTLSLF FTVLQDVPVR
 DLKPAIVKVY DYYETDEFAI AEYNAPCSKD LGNA

[0094] 서열번호 8: IGHM 아미노산 서열

[0095] GSASAPTLFP LVSCENSPSD TSSVAVGCLA QDFLPDSITF SWKYKNSDI SSTRGFPSVL RGGKYAATSQ VLLPSKDVMS GTDEHVCKV
 QHPNGNKEKN VPLPVIAEL PKVSFVPPR DGFFGNPRKS KLICQATGFS PRQIQVSWLR EGKQVSGVT TDQVQAEAKE SGPTTYKVTS
 TLTIKESDWL GQSMFTCRVD HRGLTFQQA SSMCVPDQDT AIRVFAIPPS FASIFLTST KLTLCLVDTL TYDSVTISWT RQNGEAVKTH
 TNISESHPNA TFSAVGEASI CEDDWSNGER FTCTVHTDL PSLKQTI SR PKGVALHRPD VYLLPPAREQ LNLRESATIT CLVTGFSPAD
 VFVQWMQRGQ PLSPEKYVTS APMPEPQAPG RYFAHSILTV SEEWNTGET YTCVVAHEAL PNRVTERTV KSTGKPTLYN VSLVMSDTAG TCY

[0096] 서열번호 9: CST4 아미노산 서열

[0097] MARPLCTLLL LMATLAGALA SSSKEENRII PGGIYDADLN DEWVQRALHF AISEYNKATE DEYYRRPLQV LRAREQTFGG VNYFFDVEVG
 RTICTKSQPN LDTCAFHEQP ELQKKQLCSF EIYEVWEDR MSLVNSRCQE A

[0098] 서열번호 10: PIP 아미노산 서열

[0099] MRLQLLFRA SPATLLLVLC LQLGANKAQD NTRKIIKNF DIPKSVRPND EVTAVLAVQT ELKECMVVKT YLISSIPLQG AFNYKYTACL
 CDDNPKTIFYW DFYTNRTVQI AAVVDVIREL GICPDAAVI PIKNRFTYI EILKVE

[0100] 서열번호 11: LCN1 아미노산 서열

[0101] MKPLLLAVSL GLIAALQAHH LLASDEEIQD VSGTWYKAM TVDREFPEMN LESVTPMTLT TLEGGNLEAK VTMLISGRQC EVKAVLEKTD
 EPGKYTADGG KHVAYIIRSH VKDHYIFYCE GELHGKPVGR VKLVGRDPKN NLEALED FEK AAGARGLSTE SILIPRQSET CSPGSD

[0102] 서열번호 12: LCP1 아미노산 서열

[0103] MARGSVSDEE MMELREAFK VDTDNGYIS FNELNDLFKA ACLPLPGYRV REITENLMAT GDLDQDGRIS FDEFIKIFHG LKSTDVAKTF
 RKAINKKEGI CAIGGTSEQS SVGTQHSYSE EEKYAFVNI NKALENDPDC RHVIMPNPT NDLFNAVGDG IVLCKMINLS VPDTIDERTI
 NKKKLTPTTI QENLNALNS ASAIGCHVN IGAEDLKEGK PYLVGLLWQ VIKIGLFADI ELSRNEALIA LLREGESLED LMKLSPEELL
 LRWANYHLEN AGCNKIGNFS TDIKDSKAY HLLEQVAPKG DEEGVPAVVI DMSGLREKDD IQRAECMLQ AERLGRQFV TATDVVRGNP
 KLNLAFIANL FNRYPALHKP ENQDIDWAL EGETREERTF RNWMNSLGVN PRVNHLVSDL SDALVIFQLY EKIKVPVDWN RVNKPYPYKL
 GGNMKKLENC NYAVELGKNQ AKFSLVGIG QDLNEGNTL TLALIWLMR RYTLNILEEI GGGQKVNDI IVNWVNETLR EAKKSSSISS
 FKDPKISTSL PVLDLIDAIQ PGSINYDLK TENLNDEKL NNAKYAISMA RKIGARVYAL PEDLVEVNPK VMVTVFACLM GKGMKRV

[0104] 서열번호 13: LTF 아미노산 서열

[0105] MKLVFLVLLF LGALGLCLAG RRRSVQWCAV SQPEATKCFQ WQRNMRKVRG PPVSCIKRDS PIQCIQIAIE NRADAVTLDG GFIIYEAGLAP
 YKLRPVAAEV YGTERQPRTH YYAVAVVKKG GSFQLNELQG LKSCHTGLRR TAGWNPVIGT LRPFLNWTGP PEPIEAARV FFSASCVPGA
 DKGQFPNLCR LCAGTGENKC AFSSQEPYFS YSGAFKCLRD GAGDVAFIRE STVFEDLSDE AERDEYELLC PDNTRKPVDK FKDCHLARVP

SHAVVARSVN GKEDAIWNLL RQAQEKFGKD KSPKFQLFGS PSGQKDLLFK DSAIGFSRVP PRIDSGLYLG SGYFTAIQNL RKSEEEVAAR
RARVVWCAVG EQELRKNQW SGLSEGSVTC SSASTTEDCI ALVLKGEADA MSLDGGYVYT AGKCGLPVL AENYKSQQSS DDPNCVDRP
VEGYLAVAVV RRSDSLSTWN SVKGKKSCHT AVDRTAGWNI PMGLLFNQTG SCKFDEYFSQ SCAPGSDPRS NLCAICIGDE QGENKCVNS
NERYYGYTGA FRCLAENAGD VAFVKDVTVL QNTDGNNEA WAKDLKLADF ALLCLDGKRK PVTEARSCHL AMAPNHAVVS RMDKVERLKQ
VLLHQQAKFG RNSDCDPKF CLFQSETKNL LFNDNTECLA RLHGKTTYEK YLGPQYVAGI TNLKKCSTSP LLEACEFLRK

[0106] 서열번호 14: APOA1 아미노산 서열

[0107] MKA AVLTLAV LFLTGSQARH FWQDEPPQS PWDRVKLAT VYVDVLKDSG RDYVSQFEGS ALGKQLNLKL LDNWDSVTST FSKLREQLGP
VTQEFWDNLE KETEGLRQEM SKDLEEVKAK VQPYLDDFQK KWQEEMELYR QKVEPLRAEL QEGARQKLHE LQEKLSPLGE EMRDRARAHV
DALRTHLAPY SDELRLRLAA RLEALKENG ARLAEYHAKA TEHLSTLSEK AKPALEDLRQ GLLPVLESFK VSFLSALEEY TKKLNTQ

[0108] 서열번호 15: TF 아미노산 서열

[0109] MRLAVGALLV CAVLGLCLAV PDKTVRWCAV SEHEATKCQS FRDHMKSVIP SDGPSVACVK KASYLDCIRA IAANEADAVT LDAGLVYDAY
LAPNNLKPVV AEFYGSKEDP QTFYYAVAVV KKDSGFQMNQ LRGKKSCHTG LGRSAGWNIP IGLLYCDLPE PRKPLEKAVA NFFSGSCAPC
ADGTDFFPQLC QLCPCGCGCST LNQYFGYSGA FKCLKDGAGD VAFVKHSTIF ENLANKADR QYELLCLDNT RKPVDYKDC HLAQVPSHTV
VARSMGGKED LIWELLNQAQ EHFQKDKSKE FQLFSSPHGK DLLFKDSAAG FLKVPVRMDA KMYLGVEYVT AIRNLREGTC PEAPTDECKP
VKWCALSHHE RLKCDWESVN SVKGIECVSA ETTEDCIAKI MNGEADAMSL DGGFVYIAGK CGLVPVLAEN YNKSDNCEDT PEAGYFAIAV
VKKSASDLTW DNLKGGKKSCH TAVGRTAGWN IPMGLLYNKI NHCRFDEFFS EGCAPGSKKD SSLCKLCMGS GLNLCEPNK EGYGYGTGAF
RCLVEKGDVA FVKHQTVQPQ TGGKNPDPWA KNLNEKDYEL LCLDGTRKPV EEYANCHLAR APNHAVVTRK DKEACVHKIL RQQQHLFGSN
VTDCSGNFCL FRSETKDLLF RDDTVCLAKL HDRNTYEKYL GEEYKAVGN LKRCSTSSLL EACTFRFP

[0110] 서열번호 16: PKM 아미노산 서열

[0111] MSKPHSEAGT AFIQTQQLHA AMADTFLEHM CRLDIDSPPI TARNTGI ICT IGPASRSVET LKEMIKSGMN VARLNFSHGT HEYHAETIKN
VRTATESFAS DPILYRPVAV ALDTKGPEIR TGLIKSGGTA EVELKKGATL KITLDNAYME KCDENILWLD YKNICKVVEV GSKIYVDDGL
ISLQVKQKGA DFLVTEVENG GSLGSKKGVN LPGAAVDLPA VSEKIDQLK FGVEQDVDMV FASFIRKASD VHEVRKVLGE KGKNIKIISK
IENHEGVRFF DEILEASDGI MVARGDLGIE IPAEEKVFLAQ KMMIGRCNRA GKPVICATQM LESMIKKPRP TRAEGSDVAN AVLGDADCIM
LSGETAKGDY PLEAVRMQHL IAREAEAAIY HLQLFEELRR LAPITSDPTE ATAVGAVEAS FKCCSGAI IV LTKSGRSAHQ VARYRPAPI
IAVTRNPQTA RQAHLYRGIF PVLCKDPVQE AWAEDVDLRV NFAMNVGKAR GFFKKGDVVI VLTGWRPGSG FTNTMRVVPV P

[0112] 서열번호 17: GC 아미노산 서열

[0113] MKRVLVLLLA VAFGHALERG RDEYKKNVCK EFSHLGKEDF TSLSLVLYSR KFPGSGFEQV SQLVKEVVS L TEACCAEGAD PDCYDTRTSA
LSAKSCSSENS PFPVHPGTAE CCTKEGLERK LCMAALKHQP QEFPTYVEPT NDEICEAFRK DPKEYANQFM WEYSTNYGQA PLSLLVSYTK
SYLSMVGSCC TSASPTVCFL KERLQLKHL LTTLSNRVC SQYAAAGEKK SRLSNLIKLA QKVPTADLED VLPLAEDITN ILSKCCESAS
EDCMAKELPE HTVKLCDNLS TKNSKFEDCC QEKTAMDFV CTYFMPAAQL PELPDVELPT NKDVCDPGNT KVMDKYTFEL SRRTHLPEVF
LSKVLEPTLK SLGECCDVED STTCFNAKGP LLKKELSSFI DKGQELCADCY SENTFTEYKK KLAERLKAKL PDATPTELAK LVNKHSDFAS
NCCSINSPPL YCDSEIDAE LKNIL

[0114] 서열번호 18: PRTN3 아미노산 서열

[0115] MAHRPPSPAL ASVLLALLS GAARAAEIVG GHEAQPHSRP YMASLQMRGN PGSHFCGGTL IHPSFVLTA HCLRDIPQRL VNVVLGAHNV
RTQEPTQQHF SVAQVFLNNY DAENKLDVL LIQLSSPANL SASVATVQLP QQDQVPVPHGT QCLAMGWGRV GAHDPPAQLV QELNVTVTF
FCRPHNICTF VPRRKAGICF GDSGGPLICD GIIQGIDSFV IWGCATRLFP DFFTRVALYV DWIRSTLRRV EAKGRP

[0116] 서열번호 19: ANXA2 아미노산 서열

[0117] MSTVHEILCK LSLEGDHSTP PSAYGSVKAY TNFDAERDAL NIETAIKTKG VDEVTIVNIL TNRSNAQRQD IAFAYQRRTK KELASALKSA
LSGHLETIVIL GLLKTPAQYD ASELKASMK LGTDEDSLIE IICSRNQL QEINRVYKEM YKTDLEKDII SDTSGDFRKL MVALAKGRRRA
EDGSVIDYEL IDQDARDLYD AGVKRKGTDV PKWISIMTER SVPHLQKVFD RYKSYSPYDM LESIRKEVKG DLEN AFLNLV QC IQNKPLYF
ADRLYDSMKG KGTRDKVLIR IMVSRSEVDM LKIRSEFKRK YGKSLYYYIQ QDTKGDYQKA LLYLCGGDD

[0118] 서열번호 20: IGHA1 아미노산 서열

[0119] ASPTSPKVFP LSLCSTQPDG NVVIACLQVG FFPQEPLSVT WSESGQGVTA RNFPSPQDAS GDLYTTSSQL TLPATQCLAG KSVTCHVKHY
TNPSQDVTVP CPVPSTPPTP SPSTPPTPSP SCCHPRLSLH RPALEDLLG SEANLTCTLT GLRDASGVTF TWTPSSGKSA VQGPPERDLC
GCYSVSSVLP GCAEPWNHKG TFTCTAAYPE SKTPLTATLS KSGNTFRPEV HLLPPPSEEL ALNELVLTLC LARGFSPKDV LVRWLQGSQE

LPREKYLTTWA SRQEPSQGTTF TFAVTSILRV AEDWKKGDT FSCMVGHEAL PLAFTQKTID RLAGKPTHVN VSVVMAEVDG TCY

[0120] 서열번호 21: ACTN4 아미노산 서열

[0121] MVDYHAANQS YQYGPSSAGN GAGGGGSMGD YMAQEDDWR DLLLDPWEK QQRKTFTAWC NSHLRKAGTQ IENIDEDFRD GLKLMLLLEV
ISGERLPKPE RGKMRVHKIN NVNKALDFIA SKGVKLVSIG AEEIVDGNK MTLGMIWTII LRFAIQDISV EETSAKEGLL LWCQRKTAPY
KNVNVQNFHI SWKDGAFNA LIHRHRPELI EYDKLRKDDP VTNLNNAFEV AEKYLDIPKM LDAEDIVNTA RPDEKAIMTY VSSFYHAFSG
AQKAETAANR ICKVLAVNQE NEHLMEDYEK LASDLLEWIR RTIPWLEDRV PQKTIQEMQQ KLEDFRDYRR VHKPPKVQEK CQLEINFNTL
QTKLRLSNRP AFMPSEGKMV SDINNGWQHL EQAEKGYEEW LLNEIRRLER LDHLAEKFRQ KASIHEAWTD GKEAMLKHRD YETATLSDIK
ALIRKHEAFE SDLAHQDRV EQIAAIAQEL NELDYDSDHN VNTRCQKICD QWDALGSLTH SRREALEKTE KQLEAIDQLH LEYAKRAAPF
NNWMESAMED LQDMFIVHTI EEIEGLISAH DQFKSTLPDA DREREAILAI HKEAQRIAES NHIKLSGNSP YTTVTPQIIN SKWEKVQQLV
PKRDHALLEE QSKQSQNEHL RRQFASQANV VGPWIQTKME EIGRISIEMN GTLEDQLSHL KQYERSIVDY KPNLDLLEQQ HQLIQEALIF
DNKHTNYTME HIRVGWEQLL TTIARTINEV ENQILTRDAK GISQEQMQEF RASFNFHFDK HGGALGPEEF KACLISLGYD VENDRQGEAE
FNRIMSLVDP NHSGLVTFQA FIDFMSRETT DTDADQVIA SFKVLAGDKN FITAEELRRE LPPDQAEYCI ARMAPYQGPD AVPGALDYKS
FSTALYGESD L

발명의 효과

[0122] 본 발명은 본 발명은 퇴행성 신경질환의 진단용 바이오마커에 관한 것으로서, 본 발명은 침습적인 방법이나, 조영제 등을 사용하지 않고 매우 손쉽게 신경질환을 예측할 수 있다. 나아가, 상기 바이오마커는 정상 대조군과 비교하여 인지 정도 및 베타 아밀로이드 축적의 변화에 따라 그 발현 수준이 변화될 수 있기 때문에, 퇴행성 신경질환 중에서 특히 경도 인지 장애를 갖는 환자와 중증 인지 장애를 갖는 예를 들면 알츠하이머 환자를 효과적으로 구분할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0123] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 바이오마커 패널을 이용하여, 제1 그룹(베타 아밀로이드 축적이 없는 정상 대조군; CU)을 기준으로 제2 그룹(경도 인지 장애; MCI)을 진단하기 위한 AUC 값을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 바이오마커 패널을 이용하여, 제1 그룹을 기준으로 제3 그룹(알츠하이머; AC)을 진단하기 위한 AUC 값을 측정한 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0124] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0126] 실시예

[실시예 1] 단백질 샘플 준비를 위한 인-솔루션 분해(In-solution digestion)

[0129] 하기 표 1에서와 같이 각 그룹에 속하는 환자로부터 얻은 누액의 개별 분석을 위해 각각의 그룹에 포함된 시료를 대상으로 전 처리(Sample preparation)하였다. 그런 다음, 상기 100 μ g 단백질이 포함된 3개의 샘플 각각을 펩티드로 분해하기 위해 인-솔루션 분해를 수행하였다. 이후, 100 mM 중탄산 암모늄에 녹여진 8 M의 우레아를 상기 분해된 각각의 샘플과 1:1의 볼륨비로 혼합하고, 실온(Room temperature; RT)에서 20분 동안 배양하였다. 배양이 완료된 샘플들에 10 mM DTT(Dithiothreitol)를 넣어 펩타이드를 환원시킨 뒤에, 30 mM의 IAA(Iodoacetamide)를 넣어줌으로써 펩타이드의 알킬화를 유도하였다. 그런 다음, 상기 알킬화가 유도된 샘플들에 샘플 볼륨의 1/50에 해당하는 트립신을 첨가하고 37℃에서 밤새도록 배양한 뒤, 트립신 반응을 종결시키기 위해 0.4 % TFA를 넣고, C18 하버드 마크로 스핀 컬럼(C18 Harvard macro spin column)을 이용하여 펩티드의 염을 제거하였다. 상기 염이 제거된 펩티드를 완전히 건조시킨 뒤에 실험에 사용될 때까지 -80℃에 보관하였다.

표 1

[0130]

그룹	특징	환자 수
제1 그룹	정상(CU [*])	30
제2 그룹	경도인지장애(MCI)	32
제3 그룹	알츠하이머(AD)	41
* CU(Cognitively impaired): 인지 기능 이상이 없는 정상인		

[0132]

[실시예 2] LC MS/MS를 이용한 글로벌 프로파일링(Global profiling)

[0133]

글로벌 프로파일링을 통해 얻어진 경도인지장애, 알츠하이머 특이적 발현차 단백질 중 Parallel reaction monitoring (PRM) 기법의 분석이 가능했던 단백질 72종을 개별 분석하였다. PRM 기법은 정량 분석하고자 하는 타겟 펩타이드의 분자량과 Liquid chromatography 용출 시간을 기입하여 원하는 펩타이드만 선별적으로 정량분석하여 정량적 민감도(sensitivity) 및 선택성(selectivity)을 높이는 정량 분석법이다.

[0134]

물에 녹인 0.1 % 포름산을 펩타이드 샘플에 넣어 재현탁 한 뒤, nanoAQUITY UPLC 시스템과 결합된 Q ExactiveTM Orbitrap 하이브리드 질량 분석기(Waters, 미국)을 이용하여 PRM 정량 분석을 수행하였다.

[0135]

또한, PRM 정량 분석을 위해, 상기 실시예 2의 샘플을 컬럼에 로딩하고, 60분 동안 5 ~ 40 %의 D 용매, 5분 동안 40 ~ 80 %의 D 용매, 10분 동안 80 % D 용매의 농도 구배 조건으로 컬럼의 이동상을 설정하였으며, 마지막으로 1%의 D 용매에서 10분 동안 평형이 될 수 있도록 하였다. 여기서, 상기 C 용매는 물을 이용하여 녹인 0.1 %의 포름산이고, 상기 D 용매는 0.1%의 포름산을 이용하여 녹인 아세트니트릴이다. 이후, 트랩 컬럼을 이용하여 상기 컬럼에서 펩티드를 용출시킨 뒤, 1.8 kV의 전위에서 2 μ m C18 입자로 채워진 EASY-스프레이 컬럼(50 cm \times 75 μ m ID)를 이용하여 상기 펩티드를 이온화하였다.

[0136]

m/z 200, 해상도 70,000 및 스캔범위 400 ~ 2,000 Th에서 전체 질량 분석 데이터를 수집하였으며, AGC(Automatic Gain Control) 목표 값은 1.0×10^6 이며, 최대 이온 주입은 120 ms로 하였다. MS/MS 최대 이온 주입 시간은 분해능 17,500에서 60 ms로 설정하였고, 동적 배제 시간을 30초로 설정하였다.

[0137]

상기와 같이 얻어진 각 타겟 펩타이드의 MS/MS 스펙트럼으로부터 정량 정보를 얻어내기 위해 Skyline 검색 엔진을 이용하여 각 펩타이드의 조각이온의 양을 추출하여 정량을 수행하였다. Normalization (정량성 표준화)을 위해서는 사람 눈물시료에는 존재하지 않는 e-coli beta-galactosidase peptide를 각 시료에 동량 spike-in 후 정량 정보의 값을 이용하여 표준화를 수행하였다.

[0138]

질량 분석 결과값에서, 단백질의 비율은 그 단백질과 관련된 펩티드의 모든 정량 가능한 스펙트럼에 대한 비율의 중앙값으로 표현하였으며, 상기 제1 그룹(정상, CU)과 비교하여 제2 그룹(경도 인지 장애) 및 제3 그룹(알츠하이머)에서 그 발현 수준이 증가 또는 감소되는 단백질은 p 값이 0. 미만인 2보다 큰 배수로 변화되는 경우에 선별되도록 조건을 설정하였다. 나아가, 인지장애가 없는 정상군(CU)를 기준으로 제2 그룹 또는 제3 그룹에서 발현의 차이가 나타나는 단백질을 선별하였고, TMT 정성/정량 방법을 통해 얻어진 통계적으로 유의한 단백질 중 21개의 단백질에 대한 Fold change, AUC 값을 도출하여, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0140]

Uniprot ID	유전자	Fold change			AUC		
		CI/CU	MCI/CU	AD/CU	CU vs CI	CU vs MCI	MCI vs AD
P12273	PIP	0.33	0.19	0.43	0.874**	0.876**	0.689*
P31025	LCN1	0.14	0.14	0.14	0.853**	0.856**	0.547
P02787	TF	1.94	3.08	0.34	0.838**	0.840**	0.813**
Q01518	CAP1	2.24	3.30	1.42	0.825**	0.828**	0.757**
P15104	GLUL	2.86	3.48	2.37	0.806**	0.807**	0.574

P13796	LCP1	0.42	0.51	0.36	0.774**	0.774**	0.627*
P01008	SERPINC1	3.02	4.88	1.56	0.716**	0.715**	0.608
095968	SCGB1D1	3.59	4.45	2.92	0.704**	0.703**	0.567
P25311	AZGP1	2.00	2.30	1.76	0.694**	0.693**	0.570
P14618	PKM	1.01	1.78	0.40	0.683**	0.685*	0.858
075556	SCGB2A1	2.40	2.32	2.46	0.654*	0.655*	0.541
P02774	GC	0.94	1.60	0.43	0.648*	0.649*	0.773
P01023	A2M	1.87	2.46	1.41	0.645*	0.648*	0.583
P24158	PRTN3	3.17	5.88	1.05	0.627	0.632	0.584
P02788	LTF	0.78	0.77	0.78	0.614	0.617	0.563
P07355_2	ANXA2	1.46	2.06	1.00	0.613	0.604	0.609
P01876	IGHA1	1.28	2.01	0.72	0.600	0.573	0.660
P02647	APOA1	0.76	0.63	0.86	0.581	0.584	0.591
P01871	IGHM	1.34	1.34	1.33	0.554	0.568	0.633*
P01036	CST4	1.56	1.30	1.76	0.540	0.555	0.571
043707	ACTN4	0.85	1.05	0.71	0.465	0.556	0.579
* P < 0.05, ** P < 0.01, AUC: Area under curves 1. CU(Cognitively unimpaired): 인식이 손상되지 않은 경우 2. CI(Cognitively impaired): 경도 인지 장애 및 알츠하이머 3. MCI(mild cognitive impairment): 경도 인지 장애 4. AD: 알츠하이머							

[0141] 상기 표 2에서 보는 바와 같이, 인지장애가 없는 정상(CU)을 기준으로, 제2 그룹 및 제3 그룹 모두에서 발현이 증가된 1군; 제2 그룹(경도 인지 장애; MCI) 및 제3 그룹(알츠하이머; AD) 모두에서 발현이 감소된 2군; 및 제2 그룹(MCI)에서는 발현이 증가되었으나, 제3 그룹(AD)에서는 발현이 감소된 3군으로 21개의 유전자들을 분류할 수 있었다:

[0143] 1군: CAP1, GLUL, SERPINC1, SCGB1D1, AZGP1, SCGB2A1, A2M, IGHM 및 CST4

[0144] 2군: PIP, LCN1, LCP1, LTF 및 APOA1

[0145] 3군: TF, PKM, GC, PRTN3, ANXA2, IGHM 및 ACTN4

[0147] 상기 결과를 통해, 상기 1군 및 2군에 포함되는 유전자를 이용하는 경우에는 퇴행성 신경질환(경도 인지 장애 및 알츠하이머 포함)을 효과적으로 선별해낼 수 있으며, 상기 3군에 포함되는 유전자를 이용하는 경우에는 퇴행성 신경질환 중에서도 알츠하이머와 같은 질환이 존재하지 않으나, 경도 인지 장애만 있는 경우를 특이적으로 선별해 낼 수 있음을 알 수 있다.

[0149] **[실시예 3] 바이오마커 패널 구성에 따른 선택성 및 민감성 확인**

[0150] 상기 실시예 2에서 정상군과 비교하여, 경도인지장애 또는 알츠하이머군에서 유의미하게 변화된 단백질을 이용하여 하기와 같이 바이오마커 패널을 구성하고, 이에 따라 ROC 커브, AUC 및 P-value를 도출하는 과정을 통해 선택성 및 민감성을 비교하여, 도 1 및 2에 나타내었다:

[0152] 제1 패널: SERPINC1, PIP, LCP1 및 GLUL

[0153] 제2 패널: LCP1 및 CAP1

[0155] 도 1에서 보는 바와 같이, 제1 그룹(베타 아밀로이드 축적이 없는 정상 대조군; CU)을 기준으로 제2 그룹(경도 인지 장애; MCI)에 대해 상기 제1 패널 및 제2 패널을 이용하여 AUC 값을 측정한 경우, 그 값이 0.963(제1 패널) 및 0.951(제2 패널)에 해당하여 선택성 및 민감성이 매우 높았다.

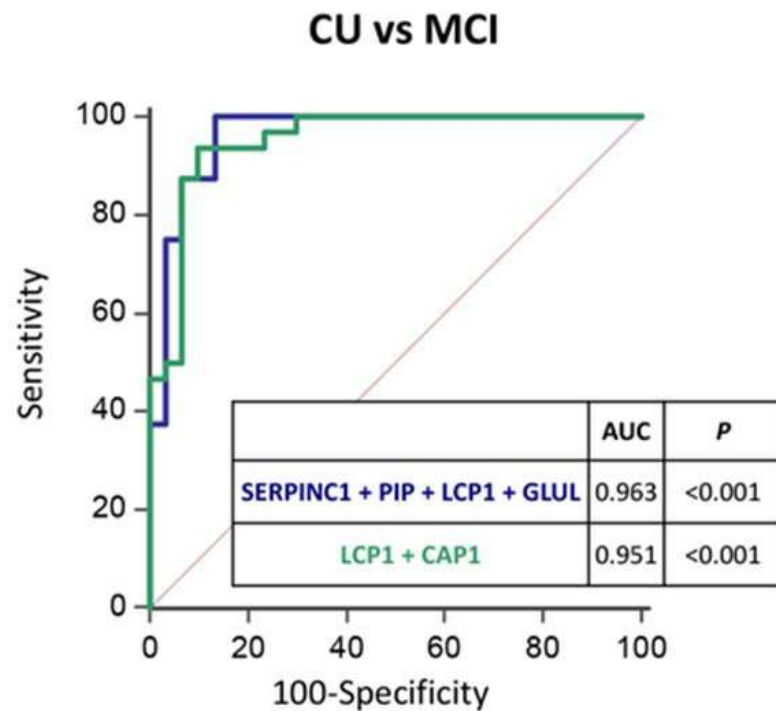
[0156] 또한, 도 2에서 보는 바와 같이, 제1 그룹을 기준으로 제3 그룹(알츠하이머; AD)에 대해 상기 제1 패널 및 제2 패널을 이용하여 AUC 값을 측정한 경우, 그 값이 0.946(제1 패널) 및 0.925(제2 패널)에 해당하여 선택성 및 민감성이 매우 높았다.

[0157] 상기 결과를 통해, 본 발명에 따른 바이오마커에 해당하는 유전자의 조합에 해당하는 바이오마커 패널을 이용함으로써 정상 대조군과 비교하여 경도 인지 장애 및 알츠하이머를 매우 높은 수준의 선택성 및 민감성으로 진단해낼 수 있음을 알 수 있다.

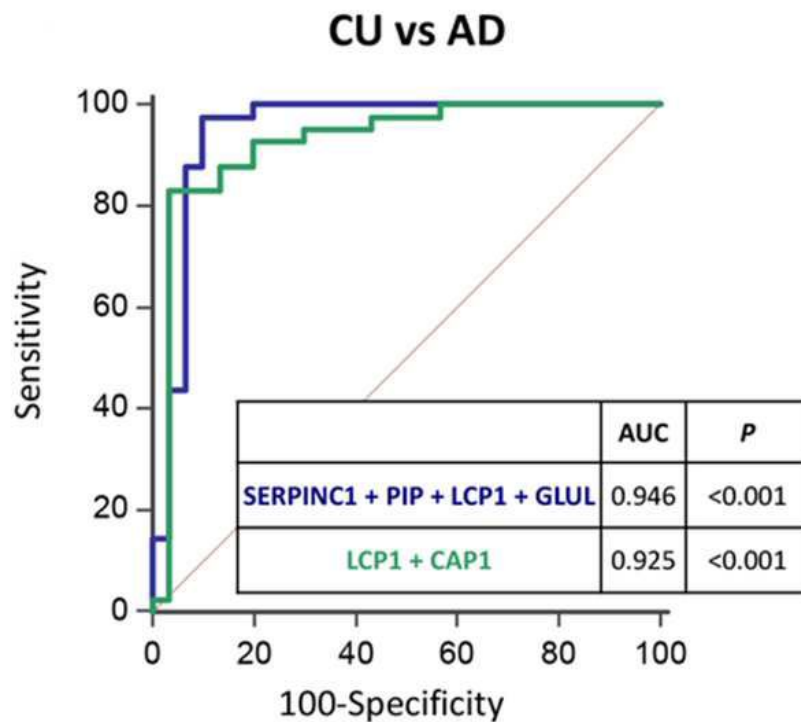
[0159] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2



서열 목록

- <110> Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University
- <120> A Biomarker for diagnosing of neurodegenerative disease
- <130> PDPB194180k01
- <150> KR 10-2019-0123663
- <151> 2019-10-07
- <160> 21
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 475
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <400> 1

Met Ala Asp Met Gln Asn Leu Val Glu Arg Leu Glu Arg Ala Val Gly

1 5 10 15

Arg Leu Glu Ala Val Ser His Thr Ser Asp Met His Arg Gly Tyr Ala

20 25 30

Asp Ser Pro Ser Lys Ala Gly Ala Ala Pro Tyr Val Gln Ala Phe Asp

35 40 45
 Ser Leu Leu Ala Gly Pro Val Ala Glu Tyr Leu Lys Ile Ser Lys Glu
 50 55 60
 Ile Gly Gly Asp Val Gln Lys His Ala Glu Met Val His Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Glu Arg Ala Leu Leu Val Thr Ala Ser Gln Cys Gln Gln Pro
 85 90 95

 Ala Glu Asn Lys Leu Ser Asp Leu Leu Ala Pro Ile Ser Glu Gln Ile
 100 105 110
 Lys Glu Val Ile Thr Phe Arg Glu Lys Asn Arg Gly Ser Lys Leu Phe
 115 120 125
 Asn His Leu Ser Ala Val Ser Glu Ser Ile Gln Ala Leu Gly Trp Val
 130 135 140
 Ala Met Ala Pro Lys Pro Gly Pro Tyr Val Lys Glu Met Asn Asp Ala
 145 150 155 160
 Ala Met Phe Tyr Thr Asn Arg Val Leu Lys Glu Tyr Lys Asp Val Asp

 165 170 175
 Lys Lys His Val Asp Trp Val Lys Ala Tyr Leu Ser Ile Trp Thr Glu
 180 185 190
 Leu Gln Ala Tyr Ile Lys Glu Phe His Thr Thr Gly Leu Ala Trp Ser
 195 200 205
 Lys Thr Gly Pro Val Ala Lys Glu Leu Ser Gly Leu Pro Ser Gly Pro
 210 215 220
 Ser Ala Gly Ser Cys Pro Pro Pro Pro Pro Pro Cys Pro Pro Pro Pro
 225 230 235 240

 Pro Val Ser Thr Ile Ser Cys Ser Tyr Glu Ser Ala Ser Arg Ser Ser
 245 250 255
 Leu Phe Ala Gln Ile Asn Gln Gly Glu Ser Ile Thr His Ala Leu Lys
 260 265 270
 His Val Ser Asp Asp Met Lys Thr His Lys Asn Pro Ala Leu Lys Ala
 275 280 285
 Gln Ser Gly Pro Val Arg Ser Gly Pro Lys Pro Phe Ser Ala Pro Lys

290 295 300
 Pro Gln Thr Ser Pro Ser Pro Lys Arg Ala Thr Lys Lys Glu Pro Ala

 305 310 315 320
 Val Leu Glu Leu Glu Gly Lys Lys Trp Arg Val Glu Asn Gln Glu Asn

 325 330 335
 Val Ser Asn Leu Val Ile Glu Asp Thr Glu Leu Lys Gln Val Ala Tyr

 340 345 350
 Ile Tyr Lys Cys Val Asn Thr Thr Leu Gln Ile Lys Gly Lys Ile Asn

 355 360 365
 Ser Ile Thr Val Asp Asn Cys Lys Lys Leu Gly Leu Val Phe Asp Asp

 370 375 380

 Val Val Gly Ile Val Glu Ile Ile Asn Ser Lys Asp Val Lys Val Gln
 385 390 395 400
 Val Met Gly Lys Val Pro Thr Ile Ser Ile Asn Lys Thr Asp Gly Cys

 405 410 415
 His Ala Tyr Leu Ser Lys Asn Ser Leu Asp Cys Glu Ile Val Ser Ala

 420 425 430
 Lys Ser Ser Glu Met Asn Val Leu Ile Pro Thr Glu Gly Gly Asp Phe

 435 440 445
 Asn Glu Phe Pro Val Pro Glu Gln Phe Lys Thr Leu Trp Asn Gly Gln

 450 455 460
 Lys Leu Val Thr Thr Val Thr Glu Ile Ala Gly
 465 470 475
 <210> 2
 <211> 373
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2
 Met Thr Thr Ser Ala Ser Ser His Leu Asn Lys Gly Ile Lys Gln Val
 1 5 10 15
 Tyr Met Ser Leu Pro Gln Gly Glu Lys Val Gln Ala Met Tyr Ile Trp

 20 25 30

Ile Asp Gly Thr Gly Glu Gly Leu Arg Cys Lys Thr Arg Thr Leu Asp

35 40 45

Ser Glu Pro Lys Cys Val Glu Glu Leu Pro Glu Trp Asn Phe Asp Gly

50 55 60

Ser Ser Thr Leu Gln Ser Glu Gly Ser Asn Ser Asp Met Tyr Leu Val

65 70 75 80

Pro Ala Ala Met Phe Arg Asp Pro Phe Arg Lys Asp Pro Asn Lys Leu

85 90 95

Val Leu Cys Glu Val Phe Lys Tyr Asn Arg Arg Pro Ala Glu Thr Asn

100 105 110

Leu Arg His Thr Cys Lys Arg Ile Met Asp Met Val Ser Asn Gln His

115 120 125

Pro Trp Phe Gly Met Glu Gln Glu Tyr Thr Leu Met Gly Thr Asp Gly

130 135 140

His Pro Phe Gly Trp Pro Ser Asn Gly Phe Pro Gly Pro Gln Gly Pro

145 150 155 160

Tyr Tyr Cys Gly Val Gly Ala Asp Arg Ala Tyr Gly Arg Asp Ile Val

165 170 175

Glu Ala His Tyr Arg Ala Cys Leu Tyr Ala Gly Val Lys Ile Ala Gly

180 185 190

Thr Asn Ala Glu Val Met Pro Ala Gln Trp Glu Phe Gln Ile Gly Pro

195 200 205

Cys Glu Gly Ile Ser Met Gly Asp His Leu Trp Val Ala Arg Phe Ile

210 215 220

Leu His Arg Val Cys Glu Asp Phe Gly Val Ile Ala Thr Phe Asp Pro

225 230 235 240

Lys Pro Ile Pro Gly Asn Trp Asn Gly Ala Gly Cys His Thr Asn Phe

245 250 255

Ser Thr Lys Ala Met Arg Glu Glu Asn Gly Leu Lys Tyr Ile Glu Glu

260 265 270

Ala Ile Glu Lys Leu Ser Lys Arg His Gln Tyr His Ile Arg Ala Tyr

275 280 285
 Asp Pro Lys Gly Gly Leu Asp Asn Ala Arg Arg Leu Thr Gly Phe His
 290 295 300
 Glu Thr Ser Asn Ile Asn Asp Phe Ser Ala Gly Val Ala Asn Arg Ser
 305 310 315 320
 Ala Ser Ile Arg Ile Pro Arg Thr Val Gly Gln Glu Lys Lys Gly Tyr

325 330 335
 Phe Glu Asp Arg Arg Pro Ser Ala Asn Cys Asp Pro Phe Ser Val Thr
 340 345 350
 Glu Ala Leu Ile Arg Thr Cys Leu Leu Asn Glu Thr Gly Asp Glu Pro
 355 360 365

Phe Gln Tyr Lys Asn

370

<210> 3

<211> 464

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Tyr Ser Asn Val Ile Gly Thr Val Thr Ser Gly Lys Arg Lys Val

1 5 10 15

Tyr Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ile Gly Phe Trp Asp Cys Val Thr Cys

20 25 30

His Gly Ser Pro Val Asp Ile Cys Thr Ala Lys Pro Arg Asp Ile Pro

35 40 45

Met Asn Pro Met Cys Ile Tyr Arg Ser Pro Glu Lys Lys Ala Thr Glu

50 55 60

Asp Glu Gly Ser Glu Gln Lys Ile Pro Glu Ala Thr Asn Arg Arg Val

65 70 75 80

Trp Glu Leu Ser Lys Ala Asn Ser Arg Phe Ala Thr Thr Phe Tyr Gln

85 90 95

His Leu Ala Asp Ser Lys Asn Asp Asn Asp Asn Ile Phe Leu Ser Pro

100 105 110

Leu Ser Ile Ser Thr Ala Phe Ala Met Thr Lys Leu Gly Ala Cys Asn
 115 120 125
 Asp Thr Leu Gln Gln Leu Met Glu Val Phe Lys Phe Asp Thr Ile Ser
 130 135 140
 Glu Lys Thr Ser Asp Gln Ile His Phe Phe Phe Ala Lys Leu Asn Cys
 145 150 155 160

 Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Asn Lys Ser Ser Lys Leu Val Ser Ala Asn
 165 170 175
 Arg Leu Phe Gly Asp Lys Ser Leu Thr Phe Asn Glu Thr Tyr Gln Asp
 180 185 190
 Ile Ser Glu Leu Val Tyr Gly Ala Lys Leu Gln Pro Leu Asp Phe Lys
 195 200 205
 Glu Asn Ala Glu Gln Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn
 210 215 220
 Lys Thr Glu Gly Arg Ile Thr Asp Val Ile Pro Ser Glu Ala Ile Asn

 225 230 235 240
 Glu Leu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Thr Ile Tyr Phe Lys Gly Leu
 245 250 255
 Trp Lys Ser Lys Phe Ser Pro Glu Asn Thr Arg Lys Glu Leu Phe Tyr
 260 265 270
 Lys Ala Asp Gly Glu Ser Cys Ser Ala Ser Met Met Tyr Gln Glu Gly
 275 280 285
 Lys Phe Arg Tyr Arg Arg Val Ala Glu Gly Thr Gln Val Leu Glu Leu
 290 295 300

 Pro Phe Lys Gly Asp Asp Ile Thr Met Val Leu Ile Leu Pro Lys Pro
 305 310 315 320
 Glu Lys Ser Leu Ala Lys Val Glu Lys Glu Leu Thr Pro Glu Val Leu
 325 330 335
 Gln Glu Trp Leu Asp Glu Leu Glu Glu Met Met Leu Val Val His Met
 340 345 350
 Pro Arg Phe Arg Ile Glu Asp Gly Phe Ser Leu Lys Glu Gln Leu Gln
 355 360 365

Asp Met Gly Leu Val Asp Leu Phe Ser Pro Glu Lys Ser Lys Leu Pro

370 375 380

Gly Ile Val Ala Glu Gly Arg Asp Asp Leu Tyr Val Ser Asp Ala Phe

385 390 395 400

His Lys Ala Phe Leu Glu Val Asn Glu Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala

405 410 415

Ser Thr Ala Val Val Ile Ala Gly Arg Ser Leu Asn Pro Asn Arg Val

420 425 430

Thr Phe Lys Ala Asn Arg Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Glu Val Pro

435 440 445

Leu Asn Thr Ile Ile Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro Cys Val Lys

450 455 460

<210> 4

<211> 90

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Arg Leu Ser Val Cys Leu Leu Leu Thr Leu Ala Leu Cys Cys

1 5 10 15

Tyr Arg Ala Asn Ala Val Val Cys Gln Ala Leu Gly Ser Glu Ile Thr

20 25 30

Gly Phe Leu Leu Ala Gly Lys Pro Val Phe Lys Phe Gln Leu Ala Lys

35 40 45

Phe Lys Ala Pro Leu Glu Ala Val Ala Ala Lys Met Glu Val Lys Lys

50 55 60

Cys Val Asp Thr Met Ala Tyr Glu Lys Arg Val Leu Ile Thr Lys Thr

65 70 75 80

Leu Gly Lys Ile Ala Glu Lys Cys Asp Arg

85 90

<210> 5

<211> 298

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Val Arg Met Val Pro Val Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15
Pro Ala Val Pro Gln Glu Asn Gln Asp Gly Arg Tyr Ser Leu Thr Tyr
20 25 30
Ile Tyr Thr Gly Leu Ser Lys His Val Glu Asp Val Pro Ala Phe Gln
35 40 45
Ala Leu Gly Ser Leu Asn Asp Leu Gln Phe Phe Arg Tyr Asn Ser Lys
50 55 60
Asp Arg Lys Ser Gln Pro Met Gly Leu Trp Arg Gln Val Glu Gly Met
65 70 75 80

Glu Asp Trp Lys Gln Asp Ser Gln Leu Gln Lys Ala Arg Glu Asp Ile
85 90 95
Phe Met Glu Thr Leu Lys Asp Ile Val Glu Tyr Tyr Asn Asp Ser Asn
100 105 110
Gly Ser His Val Leu Gln Gly Arg Phe Gly Cys Glu Ile Glu Asn Asn
115 120 125
Arg Ser Ser Gly Ala Phe Trp Lys Tyr Tyr Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr
130 135 140
Ile Glu Phe Asn Lys Glu Ile Pro Ala Trp Val Pro Phe Asp Pro Ala

145 150 155 160
Ala Gln Ile Thr Lys Gln Lys Trp Glu Ala Glu Pro Val Tyr Val Gln
165 170 175
Arg Ala Lys Ala Tyr Leu Glu Glu Glu Cys Pro Ala Thr Leu Arg Lys
180 185 190
Tyr Leu Lys Tyr Ser Lys Asn Ile Leu Asp Arg Gln Asp Pro Pro Ser
195 200 205
Val Val Val Thr Ser His Gln Ala Pro Gly Glu Lys Lys Lys Leu Lys
210 215 220

Cys Leu Ala Tyr Asp Phe Tyr Pro Gly Lys Ile Asp Val His Trp Thr

225 230 235 240
 Arg Ala Gly Glu Val Gln Glu Pro Glu Leu Arg Gly Asp Val Leu His
 245 250 255
 Asn Gly Asn Gly Thr Tyr Gln Ser Trp Val Val Val Ala Val Pro Pro
 260 265 270
 Gln Asp Thr Ala Pro Tyr Ser Cys His Val Gln His Ser Ser Leu Ala
 275 280 285
 Gln Pro Leu Val Val Pro Trp Glu Ala Ser

290 295
 <210> 6
 <211> 95
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 Met Lys Leu Leu Met Val Leu Met Leu Ala Ala Leu Leu Leu His Cys
 1 5 10 15
 Tyr Ala Asp Ser Gly Cys Lys Leu Leu Glu Asp Met Val Glu Lys Thr
 20 25 30
 Ile Asn Ser Asp Ile Ser Ile Pro Glu Tyr Lys Glu Leu Leu Gln Glu
 35 40 45
 Phe Ile Asp Ser Asp Ala Ala Ala Glu Ala Met Gly Lys Phe Lys Gln

50 55 60
 Cys Phe Leu Asn Gln Ser His Arg Thr Leu Lys Asn Phe Gly Leu Met
 65 70 75 80
 Met His Thr Val Tyr Asp Ser Ile Trp Cys Asn Met Lys Ser Asn
 85 90 95
 <210> 7
 <211> 1474
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 7
 Met Gly Lys Asn Lys Leu Leu His Pro Ser Leu Val Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15
 Val Leu Leu Pro Thr Asp Ala Ser Val Ser Gly Lys Pro Gln Tyr Met
 20 25 30
 Val Leu Val Pro Ser Leu Leu His Thr Glu Thr Thr Glu Lys Gly Cys
 35 40 45
 Val Leu Leu Ser Tyr Leu Asn Glu Thr Val Thr Val Ser Ala Ser Leu
 50 55 60
 Glu Ser Val Arg Gly Asn Arg Ser Leu Phe Thr Asp Leu Glu Ala Glu
 65 70 75 80
 Asn Asp Val Leu His Cys Val Ala Phe Ala Val Pro Lys Ser Ser Ser
 85 90 95
 Asn Glu Glu Val Met Phe Leu Thr Val Gln Val Lys Gly Pro Thr Gln
 100 105 110
 Glu Phe Lys Lys Arg Thr Thr Val Met Val Lys Asn Glu Asp Ser Leu
 115 120 125
 Val Phe Val Gln Thr Asp Lys Ser Ile Tyr Lys Pro Gly Gln Thr Val
 130 135 140
 Lys Phe Arg Val Val Ser Met Asp Glu Asn Phe His Pro Leu Asn Glu
 145 150 155 160
 Leu Ile Pro Leu Val Tyr Ile Gln Asp Pro Lys Gly Asn Arg Ile Ala
 165 170 175
 Gln Trp Gln Ser Phe Gln Leu Glu Gly Gly Leu Lys Gln Phe Ser Phe
 180 185 190
 Pro Leu Ser Ser Glu Pro Phe Gln Gly Ser Tyr Lys Val Val Val Gln
 195 200 205
 Lys Lys Ser Gly Gly Arg Thr Glu His Pro Phe Thr Val Glu Glu Phe
 210 215 220
 Val Leu Pro Lys Phe Glu Val Gln Val Thr Val Pro Lys Ile Ile Thr
 225 230 235 240
 Ile Leu Glu Glu Glu Met Asn Val Ser Val Cys Gly Leu Tyr Thr Tyr
 245 250 255

Gly Lys Pro Val Pro Gly His Val Thr Val Ser Ile Cys Arg Lys Tyr
260 265 270

Ser Asp Ala Ser Asp Cys His Gly Glu Asp Ser Gln Ala Phe Cys Glu
275 280 285

Lys Phe Ser Gly Gln Leu Asn Ser His Gly Cys Phe Tyr Gln Gln Val
290 295 300

Lys Thr Lys Val Phe Gln Leu Lys Arg Lys Glu Tyr Glu Met Lys Leu
305 310 315 320

His Thr Glu Ala Gln Ile Gln Glu Glu Gly Thr Val Val Glu Leu Thr
325 330 335

Gly Arg Gln Ser Ser Glu Ile Thr Arg Thr Ile Thr Lys Leu Ser Phe
340 345 350

Val Lys Val Asp Ser His Phe Arg Gln Gly Ile Pro Phe Phe Gly Gln
355 360 365

Val Arg Leu Val Asp Gly Lys Gly Val Pro Ile Pro Asn Lys Val Ile
370 375 380

Phe Ile Arg Gly Asn Glu Ala Asn Tyr Tyr Ser Asn Ala Thr Thr Asp
385 390 395 400

Glu His Gly Leu Val Gln Phe Ser Ile Asn Thr Thr Asn Val Met Gly
405 410 415

Thr Ser Leu Thr Val Arg Val Asn Tyr Lys Asp Arg Ser Pro Cys Tyr
420 425 430

Gly Tyr Gln Trp Val Ser Glu Glu His Glu Glu Ala His His Thr Ala
435 440 445

Tyr Leu Val Phe Ser Pro Ser Lys Ser Phe Val His Leu Glu Pro Met
450 455 460

Ser His Glu Leu Pro Cys Gly His Thr Gln Thr Val Gln Ala His Tyr
465 470 475 480

Ile Leu Asn Gly Gly Thr Leu Leu Gly Leu Lys Lys Leu Ser Phe Tyr
485 490 495

Tyr Leu Ile Met Ala Lys Gly Gly Ile Val Arg Thr Gly Thr His Gly
500 505 510

Leu Leu Val Lys Gln Glu Asp Met Lys Gly His Phe Ser Ile Ser Ile

515

520

525

Pro Val Lys Ser Asp Ile Ala Pro Val Ala Arg Leu Leu Ile Tyr Ala

530

535

540

Val Leu Pro Thr Gly Asp Val Ile Gly Asp Ser Ala Lys Tyr Asp Val

545

550

555

560

Glu Asn Cys Leu Ala Asn Lys Val Asp Leu Ser Phe Ser Pro Ser Gln

565

570

575

Ser Leu Pro Ala Ser His Ala His Leu Arg Val Thr Ala Ala Pro Gln

580

585

590

Ser Val Cys Ala Leu Arg Ala Val Asp Gln Ser Val Leu Leu Met Lys

595

600

605

Pro Asp Ala Glu Leu Ser Ala Ser Ser Val Tyr Asn Leu Leu Pro Glu

610

615

620

Lys Asp Leu Thr Gly Phe Pro Gly Pro Leu Asn Asp Gln Asp Asn Glu

625

630

635

640

Asp Cys Ile Asn Arg His Asn Val Tyr Ile Asn Gly Ile Thr Tyr Thr

645

650

655

Pro Val Ser Ser Thr Asn Glu Lys Asp Met Tyr Ser Phe Leu Glu Asp

660

665

670

Met Gly Leu Lys Ala Phe Thr Asn Ser Lys Ile Arg Lys Pro Lys Met

675

680

685

Cys Pro Gln Leu Gln Gln Tyr Glu Met His Gly Pro Glu Gly Leu Arg

690

695

700

Val Gly Phe Tyr Glu Ser Asp Val Met Gly Arg Gly His Ala Arg Leu

705

710

715

720

Val His Val Glu Glu Pro His Thr Glu Thr Val Arg Lys Tyr Phe Pro

725

730

735

Glu Thr Trp Ile Trp Asp Leu Val Val Val Asn Ser Ala Gly Val Ala

740

745

750

Glu Val Gly Val Thr Val Pro Asp Thr Ile Thr Glu Trp Lys Ala Gly

755 760 765
 Ala Phe Cys Leu Ser Glu Asp Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr Ala
 770 775 780
 Ser Leu Arg Ala Phe Gln Pro Phe Phe Val Glu Leu Thr Met Pro Tyr
 785 790 795 800
 Ser Val Ile Arg Gly Glu Ala Phe Thr Leu Lys Ala Thr Val Leu Asn

 805 810 815
 Tyr Leu Pro Lys Cys Ile Arg Val Ser Val Gln Leu Glu Ala Ser Pro
 820 825 830
 Ala Phe Leu Ala Val Pro Val Glu Lys Glu Gln Ala Pro His Cys Ile
 835 840 845
 Cys Ala Asn Gly Arg Gln Thr Val Ser Trp Ala Val Thr Pro Lys Ser
 850 855 860
 Leu Gly Asn Val Asn Phe Thr Val Ser Ala Glu Ala Leu Glu Ser Gln
 865 870 875 880

 Glu Leu Cys Gly Thr Glu Val Pro Ser Val Pro Glu His Gly Arg Lys
 885 890 895
 Asp Thr Val Ile Lys Pro Leu Leu Val Glu Pro Glu Gly Leu Glu Lys
 900 905 910
 Glu Thr Thr Phe Asn Ser Leu Leu Cys Pro Ser Gly Gly Glu Val Ser
 915 920 925
 Glu Glu Leu Ser Leu Lys Leu Pro Pro Asn Val Val Glu Glu Ser Ala
 930 935 940
 Arg Ala Ser Val Ser Val Leu Gly Asp Ile Leu Gly Ser Ala Met Gln

 945 950 955 960
 Asn Thr Gln Asn Leu Leu Gln Met Pro Tyr Gly Cys Gly Glu Gln Asn
 965 970 975
 Met Val Leu Phe Ala Pro Asn Ile Tyr Val Leu Asp Tyr Leu Asn Glu
 980 985 990
 Thr Gln Gln Leu Thr Pro Glu Ile Lys Ser Lys Ala Ile Gly Tyr Leu
 995 1000 1005
 Asn Thr Gly Tyr Gln Arg Gln Leu Asn Tyr Lys His Tyr Asp Gly Ser

1010 1015 1020
 Tyr Ser Thr Phe Gly Glu Arg Tyr Gly Arg Asn Gln Gly Asn Thr Trp
 1025 1030 1035 1040
 Leu Thr Ala Phe Val Leu Lys Thr Phe Ala Gln Ala Arg Ala Tyr Ile
 1045 1050 1055
 Phe Ile Asp Glu Ala His Ile Thr Gln Ala Leu Ile Trp Leu Ser Gln
 1060 1065 1070
 Arg Gln Lys Asp Asn Gly Cys Phe Arg Ser Ser Gly Ser Leu Leu Asn
 1075 1080 1085
 Asn Ala Ile Lys Gly Gly Val Glu Asp Glu Val Thr Leu Ser Ala Tyr

 1090 1095 1100
 Ile Thr Ile Ala Leu Leu Glu Ile Pro Leu Thr Val Thr His Pro Val
 1105 1110 1115 1120
 Val Arg Asn Ala Leu Phe Cys Leu Glu Ser Ala Trp Lys Thr Ala Gln
 1125 1130 1135
 Glu Gly Asp His Gly Ser His Val Tyr Thr Lys Ala Leu Leu Ala Tyr
 1140 1145 1150
 Ala Phe Ala Leu Ala Gly Asn Gln Asp Lys Arg Lys Glu Val Leu Lys
 1155 1160 1165

 Ser Leu Asn Glu Glu Ala Val Lys Lys Asp Asn Ser Val His Trp Glu
 1170 1175 1180
 Arg Pro Gln Lys Pro Lys Ala Pro Val Gly His Phe Tyr Glu Pro Gln
 1185 1190 1195 1200
 Ala Pro Ser Ala Glu Val Glu Met Thr Ser Tyr Val Leu Leu Ala Tyr
 1205 1210 1215
 Leu Thr Ala Gln Pro Ala Pro Thr Ser Glu Asp Leu Thr Ser Ala Thr
 1220 1225 1230
 Asn Ile Val Lys Trp Ile Thr Lys Gln Gln Asn Ala Gln Gly Gly Phe

 1235 1240 1245
 Ser Ser Thr Gln Asp Thr Val Val Ala Leu His Ala Leu Ser Lys Tyr
 1250 1255 1260

Gly Ala Ala Thr Phe Thr Arg Thr Gly Lys Ala Ala Gln Val Thr Ile
 1265 1270 1275 1280
 Gln Ser Ser Gly Thr Phe Ser Ser Lys Phe Gln Val Asp Asn Asn Asn
 1285 1290 1295
 Arg Leu Leu Leu Gln Gln Val Ser Leu Pro Glu Leu Pro Gly Glu Tyr
 1300 1305 1310

Ser Met Lys Val Thr Gly Glu Gly Cys Val Tyr Leu Gln Thr Ser Leu
 1315 1320 1325
 Lys Tyr Asn Ile Leu Pro Glu Lys Glu Glu Phe Pro Phe Ala Leu Gly
 1330 1335 1340
 Val Gln Thr Leu Pro Gln Thr Cys Asp Glu Pro Lys Ala His Thr Ser
 1345 1350 1355 1360
 Phe Gln Ile Ser Leu Ser Val Ser Tyr Thr Gly Ser Arg Ser Ala Ser
 1365 1370 1375
 Asn Met Ala Ile Val Asp Val Lys Met Val Ser Gly Phe Ile Pro Leu

1380 1385 1390
 Lys Pro Thr Val Lys Met Leu Glu Arg Ser Asn His Val Ser Arg Thr
 1395 1400 1405
 Glu Val Ser Ser Asn His Val Leu Ile Tyr Leu Asp Lys Val Ser Asn
 1410 1415 1420
 Gln Thr Leu Ser Leu Phe Phe Thr Val Leu Gln Asp Val Pro Val Arg
 1425 1430 1435 1440
 Asp Leu Lys Pro Ala Ile Val Lys Val Tyr Asp Tyr Tyr Glu Thr Asp
 1445 1450 1455

Glu Phe Ala Ile Ala Glu Tyr Asn Ala Pro Cys Ser Lys Asp Leu Gly
 1460 1465 1470
 Asn Ala

<210> 8
 <211> 453
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8

Gly Ser Ala Ser Ala Pro Thr Leu Phe Pro Leu Val Ser Cys Glu Asn

1 5 10 15

Ser Pro Ser Asp Thr Ser Ser Val Ala Val Gly Cys Leu Ala Gln Asp

20 25 30

Phe Leu Pro Asp Ser Ile Thr Phe Ser Trp Lys Tyr Lys Asn Asn Ser

35 40 45

Asp Ile Ser Ser Thr Arg Gly Phe Pro Ser Val Leu Arg Gly Gly Lys

50 55 60

Tyr Ala Ala Thr Ser Gln Val Leu Leu Pro Ser Lys Asp Val Met Gln

65 70 75 80

Gly Thr Asp Glu His Val Val Cys Lys Val Gln His Pro Asn Gly Asn

85 90 95

Lys Glu Lys Asn Val Pro Leu Pro Val Ile Ala Glu Leu Pro Pro Lys

100 105 110

Val Ser Val Phe Val Pro Pro Arg Asp Gly Phe Phe Gly Asn Pro Arg

115 120 125

Lys Ser Lys Leu Ile Cys Gln Ala Thr Gly Phe Ser Pro Arg Gln Ile

130 135 140

Gln Val Ser Trp Leu Arg Glu Gly Lys Gln Val Gly Ser Gly Val Thr

145 150 155 160

Thr Asp Gln Val Gln Ala Glu Ala Lys Glu Ser Gly Pro Thr Thr Tyr

165 170 175

Lys Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glu Ser Asp Trp Leu Gly Gln

180 185 190

Ser Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln

195 200 205

Asn Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val

210 215 220

Phe Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr

225 230 235 240

Lys Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asp Ser Val Thr

[illegible]

Met Ala Arg Pro Leu Cys Thr Leu Leu Leu Leu Met Ala Thr Leu Ala

1 5 10 15
Gly Ala Leu Ala Ser Ser Ser Lys Glu Glu Asn Arg Ile Ile Pro Gly
20 25 30
Gly Ile Tyr Asp Ala Asp Leu Asn Asp Glu Trp Val Gln Arg Ala Leu
35 40 45
His Phe Ala Ile Ser Glu Tyr Asn Lys Ala Thr Glu Asp Glu Tyr Tyr
50 55 60
Arg Arg Pro Leu Gln Val Leu Arg Ala Arg Glu Gln Thr Phe Gly Gly
65 70 75 80

Val Asn Tyr Phe Phe Asp Val Glu Val Gly Arg Thr Ile Cys Thr Lys
85 90 95
Ser Gln Pro Asn Leu Asp Thr Cys Ala Phe His Glu Gln Pro Glu Leu
100 105 110
Gln Lys Lys Gln Leu Cys Ser Phe Glu Ile Tyr Glu Val Pro Trp Glu
115 120 125
Asp Arg Met Ser Leu Val Asn Ser Arg Cys Gln Glu Ala
130 135 140

<210> 10
<211> 146
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Arg Leu Leu Gln Leu Leu Phe Arg Ala Ser Pro Ala Thr Leu Leu
1 5 10 15
Leu Val Leu Cys Leu Gln Leu Gly Ala Asn Lys Ala Gln Asp Asn Thr
20 25 30
Arg Lys Ile Ile Ile Lys Asn Phe Asp Ile Pro Lys Ser Val Arg Pro
35 40 45
Asn Asp Glu Val Thr Ala Val Leu Ala Val Gln Thr Glu Leu Lys Glu
50 55 60

Cys Met Val Val Lys Thr Tyr Leu Ile Ser Ser Ile Pro Leu Gln Gly
65 70 75 80
Ala Phe Asn Tyr Lys Tyr Thr Ala Cys Leu Cys Asp Asp Asn Pro Lys
85 90 95
Thr Phe Tyr Trp Asp Phe Tyr Thr Asn Arg Thr Val Gln Ile Ala Ala
100 105 110
Val Val Asp Val Ile Arg Glu Leu Gly Ile Cys Pro Asp Asp Ala Ala
115 120 125
Val Ile Pro Ile Lys Asn Asn Arg Phe Tyr Thr Ile Glu Ile Leu Lys

130 135 140

Val Glu

145

<210> 11

<211> 176

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Lys Pro Leu Leu Leu Ala Val Ser Leu Gly Leu Ile Ala Ala Leu

1 5 10 15

Gln Ala His His Leu Leu Ala Ser Asp Glu Glu Ile Gln Asp Val Ser

20 25 30

Gly Thr Trp Tyr Leu Lys Ala Met Thr Val Asp Arg Glu Phe Pro Glu

35 40 45

Met Asn Leu Glu Ser Val Thr Pro Met Thr Leu Thr Thr Leu Glu Gly

50 55 60

Gly Asn Leu Glu Ala Lys Val Thr Met Leu Ile Ser Gly Arg Cys Gln

65 70 75 80

Glu Val Lys Ala Val Leu Glu Lys Thr Asp Glu Pro Gly Lys Tyr Thr

85 90 95

Ala Asp Gly Gly Lys His Val Ala Tyr Ile Ile Arg Ser His Val Lys

100 105 110

Asp His Tyr Ile Phe Tyr Cys Glu Gly Glu Leu His Gly Lys Pro Val

115 120 125
 Arg Gly Val Lys Leu Val Gly Arg Asp Pro Lys Asn Asn Leu Glu Ala
 130 135 140
 Leu Glu Asp Phe Glu Lys Ala Ala Gly Ala Arg Gly Leu Ser Thr Glu
 145 150 155 160
 Ser Ile Leu Ile Pro Arg Gln Ser Glu Thr Cys Ser Pro Gly Ser Asp
 165 170 175

<210> 12
 <211> 627
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 12

Met Ala Arg Gly Ser Val Ser Asp Glu Glu Met Met Glu Leu Arg Glu

1 5 10 15
 Ala Phe Ala Lys Val Asp Thr Asp Gly Asn Gly Tyr Ile Ser Phe Asn
 20 25 30
 Glu Leu Asn Asp Leu Phe Lys Ala Ala Cys Leu Pro Leu Pro Gly Tyr
 35 40 45
 Arg Val Arg Glu Ile Thr Glu Asn Leu Met Ala Thr Gly Asp Leu Asp
 50 55 60
 Gln Asp Gly Arg Ile Ser Phe Asp Glu Phe Ile Lys Ile Phe His Gly
 65 70 75 80

Leu Lys Ser Thr Asp Val Ala Lys Thr Phe Arg Lys Ala Ile Asn Lys
 85 90 95
 Lys Glu Gly Ile Cys Ala Ile Gly Gly Thr Ser Glu Gln Ser Ser Val
 100 105 110
 Gly Thr Gln His Ser Tyr Ser Glu Glu Glu Lys Tyr Ala Phe Val Asn
 115 120 125
 Trp Ile Asn Lys Ala Leu Glu Asn Asp Pro Asp Cys Arg His Val Ile
 130 135 140
 Pro Met Asn Pro Asn Thr Asn Asp Leu Phe Asn Ala Val Gly Asp Gly
 145 150 155 160

Ile Val Leu Cys Lys Met Ile Asn Leu Ser Val Pro Asp Thr Ile Asp
165 170 175

Glu Arg Thr Ile Asn Lys Lys Lys Leu Thr Pro Phe Thr Ile Gln Glu
180 185 190

Asn Leu Asn Leu Ala Leu Asn Ser Ala Ser Ala Ile Gly Cys His Val
195 200 205

Val Asn Ile Gly Ala Glu Asp Leu Lys Glu Gly Lys Pro Tyr Leu Val
210 215 220

Leu Gly Leu Leu Trp Gln Val Ile Lys Ile Gly Leu Phe Ala Asp Ile
225 230 235 240

Glu Leu Ser Arg Asn Glu Ala Leu Ile Ala Leu Leu Arg Glu Gly Glu
245 250 255

Ser Leu Glu Asp Leu Met Lys Leu Ser Pro Glu Glu Leu Leu Leu Arg
260 265 270

Trp Ala Asn Tyr His Leu Glu Asn Ala Gly Cys Asn Lys Ile Gly Asn
275 280 285

Phe Ser Thr Asp Ile Lys Asp Ser Lys Ala Tyr Tyr His Leu Leu Glu
290 295 300

Gln Val Ala Pro Lys Gly Asp Glu Glu Gly Val Pro Ala Val Val Ile
305 310 315 320

Asp Met Ser Gly Leu Arg Glu Lys Asp Asp Ile Gln Arg Ala Glu Cys
325 330 335

Met Leu Gln Gln Ala Glu Arg Leu Gly Cys Arg Gln Phe Val Thr Ala
340 345 350

Thr Asp Val Val Arg Gly Asn Pro Lys Leu Asn Leu Ala Phe Ile Ala
355 360 365

Asn Leu Phe Asn Arg Tyr Pro Ala Leu His Lys Pro Glu Asn Gln Asp
370 375 380

Ile Asp Trp Gly Ala Leu Glu Gly Glu Thr Arg Glu Glu Arg Thr Phe
385 390 395 400

Arg Asn Trp Met Asn Ser Leu Gly Val Asn Pro Arg Val Asn His Leu
405 410 415

Tyr Ser Asp Leu Ser Asp Ala Leu Val Ile Phe Gln Leu Tyr Glu Lys
 420 425 430
 Ile Lys Val Pro Val Asp Trp Asn Arg Val Asn Lys Pro Pro Tyr Pro
 435 440 445
 Lys Leu Gly Gly Asn Met Lys Lys Leu Glu Asn Cys Asn Tyr Ala Val
 450 455 460
 Glu Leu Gly Lys Asn Gln Ala Lys Phe Ser Leu Val Gly Ile Gly Gly
 465 470 475 480
 Gln Asp Leu Asn Glu Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Ala Leu Ile Trp
 485 490 495
 Gln Leu Met Arg Arg Tyr Thr Leu Asn Ile Leu Glu Glu Ile Gly Gly
 500 505 510
 Gly Gln Lys Val Asn Asp Asp Ile Ile Val Asn Trp Val Asn Glu Thr
 515 520 525
 Leu Arg Glu Ala Lys Lys Ser Ser Ser Ile Ser Ser Phe Lys Asp Pro
 530 535 540
 Lys Ile Ser Thr Ser Leu Pro Val Leu Asp Leu Ile Asp Ala Ile Gln
 545 550 555 560
 Pro Gly Ser Ile Asn Tyr Asp Leu Leu Lys Thr Glu Asn Leu Asn Asp
 565 570 575
 Asp Glu Lys Leu Asn Asn Ala Lys Tyr Ala Ile Ser Met Ala Arg Lys
 580 585 590
 Ile Gly Ala Arg Val Tyr Ala Leu Pro Glu Asp Leu Val Glu Val Asn
 595 600 605
 Pro Lys Met Val Met Thr Val Phe Ala Cys Leu Met Gly Lys Gly Met
 610 615 620
 Lys Arg Val
 625
 <210> 13
 <211> 710
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 13

Met Lys Leu Val Phe Leu Val Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu Gly Leu
1 5 10 15

Cys Leu Ala Gly Arg Arg Arg Ser Val Gln Trp Cys Ala Val Ser Gln
20 25 30

Pro Glu Ala Thr Lys Cys Phe Gln Trp Gln Arg Asn Met Arg Lys Val
35 40 45

Arg Gly Pro Pro Val Ser Cys Ile Lys Arg Asp Ser Pro Ile Gln Cys
50 55 60

Ile Gln Ala Ile Ala Glu Asn Arg Ala Asp Ala Val Thr Leu Asp Gly
65 70 75 80

Gly Phe Ile Tyr Glu Ala Gly Leu Ala Pro Tyr Lys Leu Arg Pro Val
85 90 95

Ala Ala Glu Val Tyr Gly Thr Glu Arg Gln Pro Arg Thr His Tyr Tyr
100 105 110

Ala Val Ala Val Val Lys Lys Gly Gly Ser Phe Gln Leu Asn Glu Leu
115 120 125

Gln Gly Leu Lys Ser Cys His Thr Gly Leu Arg Arg Thr Ala Gly Trp
130 135 140

Asn Val Pro Ile Gly Thr Leu Arg Pro Phe Leu Asn Trp Thr Gly Pro
145 150 155 160

Pro Glu Pro Ile Glu Ala Ala Val Ala Arg Phe Phe Ser Ala Ser Cys
165 170 175

Val Pro Gly Ala Asp Lys Gly Gln Phe Pro Asn Leu Cys Arg Leu Cys
180 185 190

Ala Gly Thr Gly Glu Asn Lys Cys Ala Phe Ser Ser Gln Glu Pro Tyr
195 200 205

Phe Ser Tyr Ser Gly Ala Phe Lys Cys Leu Arg Asp Gly Ala Gly Asp
210 215 220

Val Ala Phe Ile Arg Glu Ser Thr Val Phe Glu Asp Leu Ser Asp Glu
225 230 235 240

Ala Glu Arg Asp Glu Tyr Glu Leu Leu Cys Pro Asp Asn Thr Arg Lys
245 250 255

Pro Val Asp Lys Phe Lys Asp Cys His Leu Ala Arg Val Pro Ser His
260 265 270

Ala Val Val Ala Arg Ser Val Asn Gly Lys Glu Asp Ala Ile Trp Asn
275 280 285

Leu Leu Arg Gln Ala Gln Glu Lys Phe Gly Lys Asp Lys Ser Pro Lys
290 295 300

Phe Gln Leu Phe Gly Ser Pro Ser Gly Gln Lys Asp Leu Leu Phe Lys
305 310 315 320

Asp Ser Ala Ile Gly Phe Ser Arg Val Pro Pro Arg Ile Asp Ser Gly
325 330 335

Leu Tyr Leu Gly Ser Gly Tyr Phe Thr Ala Ile Gln Asn Leu Arg Lys
340 345 350

Ser Glu Glu Glu Val Ala Ala Arg Arg Ala Arg Val Val Trp Cys Ala
355 360 365

Val Gly Glu Gln Glu Leu Arg Lys Cys Asn Gln Trp Ser Gly Leu Ser
370 375 380

Glu Gly Ser Val Thr Cys Ser Ser Ala Ser Thr Thr Glu Asp Cys Ile
385 390 395 400

Ala Leu Val Leu Lys Gly Glu Ala Asp Ala Met Ser Leu Asp Gly Gly
405 410 415

Tyr Val Tyr Thr Ala Gly Lys Cys Gly Leu Val Pro Val Leu Ala Glu
420 425 430

Asn Tyr Lys Ser Gln Gln Ser Ser Asp Pro Asp Pro Asn Cys Val Asp
435 440 445

Arg Pro Val Glu Gly Tyr Leu Ala Val Ala Val Val Arg Arg Ser Asp
450 455 460

Thr Ser Leu Thr Trp Asn Ser Val Lys Gly Lys Lys Ser Cys His Thr
465 470 475 480

Ala Val Asp Arg Thr Ala Gly Trp Asn Ile Pro Met Gly Leu Leu Phe
485 490 495

Asn Gln Thr Gly Ser Cys Lys Phe Asp Glu Tyr Phe Ser Gln Ser Cys
 500 505 510
 Ala Pro Gly Ser Asp Pro Arg Ser Asn Leu Cys Ala Leu Cys Ile Gly
 515 520 525
 Asp Glu Gln Gly Glu Asn Lys Cys Val Pro Asn Ser Asn Glu Arg Tyr
 530 535 540
 Tyr Gly Tyr Thr Gly Ala Phe Arg Cys Leu Ala Glu Asn Ala Gly Asp
 545 550 555 560
 Val Ala Phe Val Lys Asp Val Thr Val Leu Gln Asn Thr Asp Gly Asn
 565 570 575
 Asn Asn Glu Ala Trp Ala Lys Asp Leu Lys Leu Ala Asp Phe Ala Leu
 580 585 590
 Leu Cys Leu Asp Gly Lys Arg Lys Pro Val Thr Glu Ala Arg Ser Cys
 595 600 605
 His Leu Ala Met Ala Pro Asn His Ala Val Val Ser Arg Met Asp Lys
 610 615 620
 Val Glu Arg Leu Lys Gln Val Leu Leu His Gln Gln Ala Lys Phe Gly
 625 630 635 640
 Arg Asn Gly Ser Asp Cys Pro Asp Lys Phe Cys Leu Phe Gln Ser Glu
 645 650 655
 Thr Lys Asn Leu Leu Phe Asn Asp Asn Thr Glu Cys Leu Ala Arg Leu
 660 665 670
 His Gly Lys Thr Thr Tyr Glu Lys Tyr Leu Gly Pro Gln Tyr Val Ala
 675 680 685
 Gly Ile Thr Asn Leu Lys Lys Cys Ser Thr Ser Pro Leu Leu Glu Ala
 690 695 700
 Cys Glu Phe Leu Arg Lys
 705 710
 <210> 14
 <211> 267
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14

Met Lys Ala Ala Val Leu Thr Leu Ala Val Leu Phe Leu Thr Gly Ser
1 5 10 15

Gln Ala Arg His Phe Trp Gln Gln Asp Glu Pro Pro Gln Ser Pro Trp
20 25 30

Asp Arg Val Lys Asp Leu Ala Thr Val Tyr Val Asp Val Leu Lys Asp
35 40 45

Ser Gly Arg Asp Tyr Val Ser Gln Phe Glu Gly Ser Ala Leu Gly Lys
50 55 60

Gln Leu Asn Leu Lys Leu Leu Asp Asn Trp Asp Ser Val Thr Ser Thr
65 70 75 80

Phe Ser Lys Leu Arg Glu Gln Leu Gly Pro Val Thr Gln Glu Phe Trp
85 90 95

Asp Asn Leu Glu Lys Glu Thr Glu Gly Leu Arg Gln Glu Met Ser Lys
100 105 110

Asp Leu Glu Glu Val Lys Ala Lys Val Gln Pro Tyr Leu Asp Asp Phe
115 120 125

Gln Lys Lys Trp Gln Glu Glu Met Glu Leu Tyr Arg Gln Lys Val Glu
130 135 140

Pro Leu Arg Ala Glu Leu Gln Glu Gly Ala Arg Gln Lys Leu His Glu
145 150 155 160

Leu Gln Glu Lys Leu Ser Pro Leu Gly Glu Glu Met Arg Asp Arg Ala
165 170 175

Arg Ala His Val Asp Ala Leu Arg Thr His Leu Ala Pro Tyr Ser Asp
180 185 190

Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ala Ala Arg Leu Glu Ala Leu Lys Glu Asn
195 200 205

Gly Gly Ala Arg Leu Ala Glu Tyr His Ala Lys Ala Thr Glu His Leu
210 215 220

Ser Thr Leu Ser Glu Lys Ala Lys Pro Ala Leu Glu Asp Leu Arg Gln

225 230 235 240

Gly Leu Leu Pro Val Leu Glu Ser Phe Lys Val Ser Phe Leu Ser Ala
245 250 255

Leu Glu Glu Tyr Thr Lys Lys Leu Asn Thr Gln
260 265

<210> 15
<211> 698
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 15

Met Arg Leu Ala Val Gly Ala Leu Leu Val Cys Ala Val Leu Gly Leu
1 5 10 15

Cys Leu Ala Val Pro Asp Lys Thr Val Arg Trp Cys Ala Val Ser Glu
20 25 30

His Glu Ala Thr Lys Cys Gln Ser Phe Arg Asp His Met Lys Ser Val
35 40 45

Ile Pro Ser Asp Gly Pro Ser Val Ala Cys Val Lys Lys Ala Ser Tyr
50 55 60

Leu Asp Cys Ile Arg Ala Ile Ala Ala Asn Glu Ala Asp Ala Val Thr
65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Leu Val Tyr Asp Ala Tyr Leu Ala Pro Asn Asn Leu
85 90 95

Lys Pro Val Val Ala Glu Phe Tyr Gly Ser Lys Glu Asp Pro Gln Thr
100 105 110

Phe Tyr Tyr Ala Val Ala Val Val Lys Lys Asp Ser Gly Phe Gln Met
115 120 125

Asn Gln Leu Arg Gly Lys Lys Ser Cys His Thr Gly Leu Gly Arg Ser
130 135 140

Ala Gly Trp Asn Ile Pro Ile Gly Leu Leu Tyr Cys Asp Leu Pro Glu
145 150 155 160

Pro Arg Lys Pro Leu Glu Lys Ala Val Ala Asn Phe Phe Ser Gly Ser
165 170 175

Cys Ala Pro Cys Ala Asp Gly Thr Asp Phe Pro Gln Leu Cys Gln Leu

180 185 190
 Cys Pro Gly Cys Gly Cys Ser Thr Leu Asn Gln Tyr Phe Gly Tyr Ser
 195 200 205
 Gly Ala Phe Lys Cys Leu Lys Asp Gly Ala Gly Asp Val Ala Phe Val
 210 215 220
 Lys His Ser Thr Ile Phe Glu Asn Leu Ala Asn Lys Ala Asp Arg Asp
 225 230 235 240

 Gln Tyr Glu Leu Leu Cys Leu Asp Asn Thr Arg Lys Pro Val Asp Glu
 245 250 255
 Tyr Lys Asp Cys His Leu Ala Gln Val Pro Ser His Thr Val Val Ala
 260 265 270
 Arg Ser Met Gly Gly Lys Glu Asp Leu Ile Trp Glu Leu Leu Asn Gln
 275 280 285
 Ala Gln Glu His Phe Gly Lys Asp Lys Ser Lys Glu Phe Gln Leu Phe
 290 295 300
 Ser Ser Pro His Gly Lys Asp Leu Leu Phe Lys Asp Ser Ala His Gly

 305 310 315 320
 Phe Leu Lys Val Pro Pro Arg Met Asp Ala Lys Met Tyr Leu Gly Tyr
 325 330 335
 Glu Tyr Val Thr Ala Ile Arg Asn Leu Arg Glu Gly Thr Cys Pro Glu
 340 345 350
 Ala Pro Thr Asp Glu Cys Lys Pro Val Lys Trp Cys Ala Leu Ser His
 355 360 365
 His Glu Arg Leu Lys Cys Asp Glu Trp Ser Val Asn Ser Val Gly Lys
 370 375 380

 Ile Glu Cys Val Ser Ala Glu Thr Thr Glu Asp Cys Ile Ala Lys Ile
 385 390 395 400
 Met Asn Gly Glu Ala Asp Ala Met Ser Leu Asp Gly Gly Phe Val Tyr
 405 410 415
 Ile Ala Gly Lys Cys Gly Leu Val Pro Val Leu Ala Glu Asn Tyr Asn
 420 425 430
 Lys Ser Asp Asn Cys Glu Asp Thr Pro Glu Ala Gly Tyr Phe Ala Ile

435 440 445
Ala Val Val Lys Lys Ser Ala Ser Asp Leu Thr Trp Asp Asn Leu Lys

450 455 460
Gly Lys Lys Ser Cys His Thr Ala Val Gly Arg Thr Ala Gly Trp Asn
465 470 475 480

Ile Pro Met Gly Leu Leu Tyr Asn Lys Ile Asn His Cys Arg Phe Asp
485 490 495

Glu Phe Phe Ser Glu Gly Cys Ala Pro Gly Ser Lys Lys Asp Ser Ser
500 505 510

Leu Cys Lys Leu Cys Met Gly Ser Gly Leu Asn Leu Cys Glu Pro Asn
515 520 525

Asn Lys Glu Gly Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Ala Phe Arg Cys Leu Val
530 535 540

Glu Lys Gly Asp Val Ala Phe Val Lys His Gln Thr Val Pro Gln Asn
545 550 555 560

Thr Gly Gly Lys Asn Pro Asp Pro Trp Ala Lys Asn Leu Asn Glu Lys
565 570 575

Asp Tyr Glu Leu Leu Cys Leu Asp Gly Thr Arg Lys Pro Val Glu Glu
580 585 590

Tyr Ala Asn Cys His Leu Ala Arg Ala Pro Asn His Ala Val Val Thr

595 600 605
Arg Lys Asp Lys Glu Ala Cys Val His Lys Ile Leu Arg Gln Gln Gln

610 615 620
His Leu Phe Gly Ser Asn Val Thr Asp Cys Ser Gly Asn Phe Cys Leu

625 630 635 640
Phe Arg Ser Glu Thr Lys Asp Leu Leu Phe Arg Asp Asp Thr Val Cys

645 650 655
Leu Ala Lys Leu His Asp Arg Asn Thr Tyr Glu Lys Tyr Leu Gly Glu

660 665 670
Glu Tyr Val Lys Ala Val Gly Asn Leu Arg Lys Cys Ser Thr Ser Ser

675 680 685

Leu Leu Glu Ala Cys Thr Phe Arg Arg Pro

690

695

<210> 16

<211> 531

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Met Ser Lys Pro His Ser Glu Ala Gly Thr Ala Phe Ile Gln Thr Gln

1

5

10

15

Gln Leu His Ala Ala Met Ala Asp Thr Phe Leu Glu His Met Cys Arg

20

25

30

Leu Asp Ile Asp Ser Pro Pro Ile Thr Ala Arg Asn Thr Gly Ile Ile

35

40

45

Cys Thr Ile Gly Pro Ala Ser Arg Ser Val Glu Thr Leu Lys Glu Met

50

55

60

Ile Lys Ser Gly Met Asn Val Ala Arg Leu Asn Phe Ser His Gly Thr

65

70

75

80

His Glu Tyr His Ala Glu Thr Ile Lys Asn Val Arg Thr Ala Thr Glu

85

90

95

Ser Phe Ala Ser Asp Pro Ile Leu Tyr Arg Pro Val Ala Val Ala Leu

100

105

110

Asp Thr Lys Gly Pro Glu Ile Arg Thr Gly Leu Ile Lys Gly Ser Gly

115

120

125

Thr Ala Glu Val Glu Leu Lys Lys Gly Ala Thr Leu Lys Ile Thr Leu

130

135

140

Asp Asn Ala Tyr Met Glu Lys Cys Asp Glu Asn Ile Leu Trp Leu Asp

145

150

155

160

Tyr Lys Asn Ile Cys Lys Val Val Glu Val Gly Ser Lys Ile Tyr Val

165

170

175

Asp Asp Gly Leu Ile Ser Leu Gln Val Lys Gln Lys Gly Ala Asp Phe

180

185

190

Leu Val Thr Glu Val Glu Asn Gly Gly Ser Leu Gly Ser Lys Lys Gly

195 200 205
 Val Asn Leu Pro Gly Ala Ala Val Asp Leu Pro Ala Val Ser Glu Lys
 210 215 220
 Asp Ile Gln Asp Leu Lys Phe Gly Val Glu Gln Asp Val Asp Met Val
 225 230 235 240
 Phe Ala Ser Phe Ile Arg Lys Ala Ser Asp Val His Glu Val Arg Lys

 245 250 255
 Val Leu Gly Glu Lys Gly Lys Asn Ile Lys Ile Ile Ser Lys Ile Glu
 260 265 270
 Asn His Glu Gly Val Arg Arg Phe Asp Glu Ile Leu Glu Ala Ser Asp
 275 280 285
 Gly Ile Met Val Ala Arg Gly Asp Leu Gly Ile Glu Ile Pro Ala Glu
 290 295 300
 Lys Val Phe Leu Ala Gln Lys Met Met Ile Gly Arg Cys Asn Arg Ala
 305 310 315 320

 Gly Lys Pro Val Ile Cys Ala Thr Gln Met Leu Glu Ser Met Ile Lys
 325 330 335
 Lys Pro Arg Pro Thr Arg Ala Glu Gly Ser Asp Val Ala Asn Ala Val
 340 345 350
 Leu Asp Gly Ala Asp Cys Ile Met Leu Ser Gly Glu Thr Ala Lys Gly
 355 360 365
 Asp Tyr Pro Leu Glu Ala Val Arg Met Gln His Leu Ile Ala Arg Glu
 370 375 380
 Ala Glu Ala Ala Ile Tyr His Leu Gln Leu Phe Glu Glu Leu Arg Arg

 385 390 395 400
 Leu Ala Pro Ile Thr Ser Asp Pro Thr Glu Ala Thr Ala Val Gly Ala
 405 410 415
 Val Glu Ala Ser Phe Lys Cys Cys Ser Gly Ala Ile Ile Val Leu Thr
 420 425 430
 Lys Ser Gly Arg Ser Ala His Gln Val Ala Arg Tyr Arg Pro Arg Ala
 435 440 445
 Pro Ile Ile Ala Val Thr Arg Asn Pro Gln Thr Ala Arg Gln Ala His

[illegible]

530

<210> 17

<211> 474

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Lys Arg Val Leu Val Leu Leu Leu Ala Val Ala Phe Gly His Ala

1 5 10 15

Leu Glu Arg Gly Arg Asp Tyr Glu Lys Asn Lys Val Cys Lys Glu Phe

20 25 30

Ser His Leu Gly Lys Glu Asp Phe Thr Ser Leu Ser Leu Val Leu Tyr

35 40 45

Ser Arg Lys Phe Pro Ser Gly Thr Phe Glu Gln Val Ser Gln Leu Val

50				55				60							
Lys	Glu	Val	Val	Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Cys	Cys	Ala	Glu	Gly	Ala	Asp
65				70				75				80			
Pro	Asp	Cys	Tyr	Asp	Thr	Arg	Thr	Ser	Ala	Leu	Ser	Ala	Lys	Ser	Cys
				85				90				95			
Glu	Ser	Asn	Ser	Pro	Phe	Pro	Val	His	Pro	Gly	Thr	Ala	Glu	Cys	Cys
100								105				110			
Thr	Lys	Glu	Gly	Leu	Glu	Arg	Lys	Leu	Cys	Met	Ala	Ala	Leu	Lys	His

115 120 125
 Gln Pro Gln Glu Phe Pro Thr Tyr Val Glu Pro Thr Asn Asp Glu Ile
 130 135 140
 Cys Glu Ala Phe Arg Lys Asp Pro Lys Glu Tyr Ala Asn Gln Phe Met
 145 150 155 160
 Trp Glu Tyr Ser Thr Asn Tyr Gly Gln Ala Pro Leu Ser Leu Leu Val
 165 170 175
 Ser Tyr Thr Lys Ser Tyr Leu Ser Met Val Gly Ser Cys Cys Thr Ser
 180 185 190
 Ala Ser Pro Thr Val Cys Phe Leu Lys Glu Arg Leu Gln Leu Lys His
 195 200 205
 Leu Ser Leu Leu Thr Thr Leu Ser Asn Arg Val Cys Ser Gln Tyr Ala
 210 215 220
 Ala Tyr Gly Glu Lys Lys Ser Arg Leu Ser Asn Leu Ile Lys Leu Ala
 225 230 235 240
 Gln Lys Val Pro Thr Ala Asp Leu Glu Asp Val Leu Pro Leu Ala Glu
 245 250 255
 Asp Ile Thr Asn Ile Leu Ser Lys Cys Cys Glu Ser Ala Ser Glu Asp
 260 265 270
 Cys Met Ala Lys Glu Leu Pro Glu His Thr Val Lys Leu Cys Asp Asn
 275 280 285
 Leu Ser Thr Lys Asn Ser Lys Phe Glu Asp Cys Cys Gln Glu Lys Thr
 290 295 300
 Ala Met Asp Val Phe Val Cys Thr Tyr Phe Met Pro Ala Ala Gln Leu
 305 310 315 320
 Pro Glu Leu Pro Asp Val Glu Leu Pro Thr Asn Lys Asp Val Cys Asp
 325 330 335
 Pro Gly Asn Thr Lys Val Met Asp Lys Tyr Thr Phe Glu Leu Ser Arg
 340 345 350
 Arg Thr His Leu Pro Glu Val Phe Leu Ser Lys Val Leu Glu Pro Thr
 355 360 365

Leu Lys Ser Leu Gly Glu Cys Cys Asp Val Glu Asp Ser Thr Thr Cys
 370 375 380
 Phe Asn Ala Lys Gly Pro Leu Leu Lys Lys Glu Leu Ser Ser Phe Ile
 385 390 395 400
 Asp Lys Gly Gln Glu Leu Cys Ala Asp Tyr Ser Glu Asn Thr Phe Thr
 405 410 415

 Glu Tyr Lys Lys Lys Leu Ala Glu Arg Leu Lys Ala Lys Leu Pro Asp
 420 425 430
 Ala Thr Pro Thr Glu Leu Ala Lys Leu Val Asn Lys His Ser Asp Phe
 435 440 445
 Ala Ser Asn Cys Cys Ser Ile Asn Ser Pro Pro Leu Tyr Cys Asp Ser
 450 455 460
 Glu Ile Asp Ala Glu Leu Lys Asn Ile Leu
 465 470
 <210> 18
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <
 400> 18
 Met Ala His Arg Pro Pro Ser Pro Ala Leu Ala Ser Val Leu Leu Ala
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Ser Gly Ala Ala Arg Ala Ala Glu Ile Val Gly Gly His
 20 25 30
 Glu Ala Gln Pro His Ser Arg Pro Tyr Met Ala Ser Leu Gln Met Arg
 35 40 45
 Gly Asn Pro Gly Ser His Phe Cys Gly Gly Thr Leu Ile His Pro Ser
 50 55 60
 Phe Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Arg Asp Ile Pro Gln Arg Leu

 65 70 75 80
 Val Asn Val Val Leu Gly Ala His Asn Val Arg Thr Gln Glu Pro Thr
 85 90 95
 Gln Gln His Phe Ser Val Ala Gln Val Phe Leu Asn Asn Tyr Asp Ala

100 105 110
 Glu Asn Lys Leu Asn Asp Val Leu Leu Ile Gln Leu Ser Ser Pro Ala
 115 120 125
 Asn Leu Ser Ala Ser Val Ala Thr Val Gln Leu Pro Gln Gln Asp Gln
 130 135 140

 Pro Val Pro His Gly Thr Gln Cys Leu Ala Met Gly Trp Gly Arg Val
 145 150 155 160
 Gly Ala His Asp Pro Pro Ala Gln Val Leu Gln Glu Leu Asn Val Thr
 165 170 175
 Val Val Thr Phe Phe Cys Arg Pro His Asn Ile Cys Thr Phe Val Pro
 180 185 190
 Arg Arg Lys Ala Gly Ile Cys Phe Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ile
 195 200 205
 Cys Asp Gly Ile Ile Gln Gly Ile Asp Ser Phe Val Ile Trp Gly Cys

210 215 220
 Ala Thr Arg Leu Phe Pro Asp Phe Phe Thr Arg Val Ala Leu Tyr Val
 225 230 235 240
 Asp Trp Ile Arg Ser Thr Leu Arg Arg Val Glu Ala Lys Gly Arg Pro
 245 250 255

<210> 19
 <211> 339
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 19

Met Ser Thr Val His Glu Ile Leu Cys Lys Leu Ser Leu Glu Gly Asp
 1 5 10 15

His Ser Thr Pro Pro Ser Ala Tyr Gly Ser Val Lys Ala Tyr Thr Asn
 20 25 30
 Phe Asp Ala Glu Arg Asp Ala Leu Asn Ile Glu Thr Ala Ile Lys Thr
 35 40 45
 Lys Gly Val Asp Glu Val Thr Ile Val Asn Ile Leu Thr Asn Arg Ser
 50 55 60

Asn Ala Gln Arg Gln Asp Ile Ala Phe Ala Tyr Gln Arg Arg Thr Lys
 65 70 75 80
 Lys Glu Leu Ala Ser Ala Leu Lys Ser Ala Leu Ser Gly His Leu Glu

 85 90 95
 Thr Val Ile Leu Gly Leu Leu Lys Thr Pro Ala Gln Tyr Asp Ala Ser
 100 105 110
 Glu Leu Lys Ala Ser Met Lys Gly Leu Gly Thr Asp Glu Asp Ser Leu
 115 120 125
 Ile Glu Ile Ile Cys Ser Arg Thr Asn Gln Glu Leu Gln Glu Ile Asn
 130 135 140
 Arg Val Tyr Lys Glu Met Tyr Lys Thr Asp Leu Glu Lys Asp Ile Ile
 145 150 155 160

 Ser Asp Thr Ser Gly Asp Phe Arg Lys Leu Met Val Ala Leu Ala Lys
 165 170 175
 Gly Arg Arg Ala Glu Asp Gly Ser Val Ile Asp Tyr Glu Leu Ile Asp
 180 185 190
 Gln Asp Ala Arg Asp Leu Tyr Asp Ala Gly Val Lys Arg Lys Gly Thr
 195 200 205
 Asp Val Pro Lys Trp Ile Ser Ile Met Thr Glu Arg Ser Val Pro His
 210 215 220
 Leu Gln Lys Val Phe Asp Arg Tyr Lys Ser Tyr Ser Pro Tyr Asp Met

 225 230 235 240
 Leu Glu Ser Ile Arg Lys Glu Val Lys Gly Asp Leu Glu Asn Ala Phe
 245 250 255
 Leu Asn Leu Val Gln Cys Ile Gln Asn Lys Pro Leu Tyr Phe Ala Asp
 260 265 270
 Arg Leu Tyr Asp Ser Met Lys Gly Lys Gly Thr Arg Asp Lys Val Leu
 275 280 285
 Ile Arg Ile Met Val Ser Arg Ser Glu Val Asp Met Leu Lys Ile Arg
 290 295 300

 Ser Glu Phe Lys Arg Lys Tyr Gly Lys Ser Leu Tyr Tyr Tyr Ile Gln

305 310 315 320
 Gln Asp Thr Lys Gly Asp Tyr Gln Lys Ala Leu Leu Tyr Leu Cys Gly
 325 330 335
 Gly Asp Asp

<210> 20
 <211> 353
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 20

Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys Ser Thr
 1 5 10 15
 Gln Pro Asp Gly Asn Val Val Ile Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe

 20 25 30
 Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Gly Val
 35 40 45
 Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr
 50 55 60
 Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Leu Ala Gly
 65 70 75 80
 Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp
 85 90 95

Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro
 100 105 110
 Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Cys His Pro Arg Leu Ser
 115 120 125
 Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn
 130 135 140
 Leu Thr Cys Thr Leu Thr Gly Leu Arg Asp Ala Ser Gly Val Thr Phe
 145 150 155 160
 Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu

 165 170 175

Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys
180 185 190
Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr
195 200 205
Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser Gly Asn
210 215 220
Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu
225 230 235 240

Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser
245 250 255
Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro
260 265 270
Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly
275 280 285
Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp
290 295 300
Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu

305 310 315 320
Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro
325 330 335
Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys
340 345 350

Tyr

<210> 21
<211> 911
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 21

Met Val Asp Tyr His Ala Ala Asn Gln Ser Tyr Gln Tyr Gly Pro Ser
1 5 10 15

Ser Ala Gly Asn Gly Ala Gly Gly Gly Ser Met Gly Asp Tyr Met

20 25 30
 Ala Gln Glu Asp Asp Trp Asp Arg Asp Leu Leu Leu Asp Pro Ala Trp
 35 40 45
 Glu Lys Gln Gln Arg Lys Thr Phe Thr Ala Trp Cys Asn Ser His Leu
 50 55 60
 Arg Lys Ala Gly Thr Gln Ile Glu Asn Ile Asp Glu Asp Phe Arg Asp
 65 70 75 80
 Gly Leu Lys Leu Met Leu Leu Leu Glu Val Ile Ser Gly Glu Arg Leu
 85 90 95
 Pro Lys Pro Glu Arg Gly Lys Met Arg Val His Lys Ile Asn Asn Val
 100 105 110
 Asn Lys Ala Leu Asp Phe Ile Ala Ser Lys Gly Val Lys Leu Val Ser
 115 120 125
 Ile Gly Ala Glu Glu Ile Val Asp Gly Asn Ala Lys Met Thr Leu Gly
 130 135 140
 Met Ile Trp Thr Ile Ile Leu Arg Phe Ala Ile Gln Asp Ile Ser Val
 145 150 155 160
 Glu Glu Thr Ser Ala Lys Glu Gly Leu Leu Leu Trp Cys Gln Arg Lys
 165 170 175
 Thr Ala Pro Tyr Lys Asn Val Asn Val Gln Asn Phe His Ile Ser Trp
 180 185 190
 Lys Asp Gly Leu Ala Phe Asn Ala Leu Ile His Arg His Arg Pro Glu
 195 200 205
 Leu Ile Glu Tyr Asp Lys Leu Arg Lys Asp Asp Pro Val Thr Asn Leu
 210 215 220
 Asn Asn Ala Phe Glu Val Ala Glu Lys Tyr Leu Asp Ile Pro Lys Met
 225 230 235 240
 Leu Asp Ala Glu Asp Ile Val Asn Thr Ala Arg Pro Asp Glu Lys Ala
 245 250 255
 Ile Met Thr Tyr Val Ser Ser Phe Tyr His Ala Phe Ser Gly Ala Gln
 260 265 270
 Lys Ala Glu Thr Ala Ala Asn Arg Ile Cys Lys Val Leu Ala Val Asn

275 280 285
 Gln Glu Asn Glu His Leu Met Glu Asp Tyr Glu Lys Leu Ala Ser Asp
 290 295 300

 Leu Leu Glu Trp Ile Arg Arg Thr Ile Pro Trp Leu Glu Asp Arg Val
 305 310 315 320
 Pro Gln Lys Thr Ile Gln Glu Met Gln Gln Lys Leu Glu Asp Phe Arg
 325 330 335
 Asp Tyr Arg Arg Val His Lys Pro Pro Lys Val Gln Glu Lys Cys Gln
 340 345 350
 Leu Glu Ile Asn Phe Asn Thr Leu Gln Thr Lys Leu Arg Leu Ser Asn
 355 360 365
 Arg Pro Ala Phe Met Pro Ser Glu Gly Lys Met Val Ser Asp Ile Asn

 370 375 380
 Asn Gly Trp Gln His Leu Glu Gln Ala Glu Lys Gly Tyr Glu Glu Trp
 385 390 395 400
 Leu Leu Asn Glu Ile Arg Arg Leu Glu Arg Leu Asp His Leu Ala Glu
 405 410 415
 Lys Phe Arg Gln Lys Ala Ser Ile His Glu Ala Trp Thr Asp Gly Lys
 420 425 430
 Glu Ala Met Leu Lys His Arg Asp Tyr Glu Thr Ala Thr Leu Ser Asp
 435 440 445

 Ile Lys Ala Leu Ile Arg Lys His Glu Ala Phe Glu Ser Asp Leu Ala
 450 455 460
 Ala His Gln Asp Arg Val Glu Gln Ile Ala Ala Ile Ala Gln Glu Leu
 465 470 475 480
 Asn Glu Leu Asp Tyr Tyr Asp Ser His Asn Val Asn Thr Arg Cys Gln
 485 490 495
 Lys Ile Cys Asp Gln Trp Asp Ala Leu Gly Ser Leu Thr His Ser Arg
 500 505 510
 Arg Glu Ala Leu Glu Lys Thr Glu Lys Gln Leu Glu Ala Ile Asp Gln

 515 520 525

Leu His Leu Glu Tyr Ala Lys Arg Ala Ala Pro Phe Asn Asn Trp Met
 530 535 540
 Glu Ser Ala Met Glu Asp Leu Gln Asp Met Phe Ile Val His Thr Ile
 545 550 555 560
 Glu Glu Ile Glu Gly Leu Ile Ser Ala His Asp Gln Phe Lys Ser Thr
 565 570 575
 Leu Pro Asp Ala Asp Arg Glu Arg Glu Ala Ile Leu Ala Ile His Lys
 580 585 590

 Glu Ala Gln Arg Ile Ala Glu Ser Asn His Ile Lys Leu Ser Gly Ser
 595 600 605
 Asn Pro Tyr Thr Thr Val Thr Pro Gln Ile Ile Asn Ser Lys Trp Glu
 610 615 620
 Lys Val Gln Gln Leu Val Pro Lys Arg Asp His Ala Leu Leu Glu Glu
 625 630 635 640
 Gln Ser Lys Gln Gln Ser Asn Glu His Leu Arg Arg Gln Phe Ala Ser
 645 650 655
 Gln Ala Asn Val Val Gly Pro Trp Ile Gln Thr Lys Met Glu Glu Ile

 660 665 670
 Gly Arg Ile Ser Ile Glu Met Asn Gly Thr Leu Glu Asp Gln Leu Ser
 675 680 685
 His Leu Lys Gln Tyr Glu Arg Ser Ile Val Asp Tyr Lys Pro Asn Leu
 690 695 700
 Asp Leu Leu Glu Gln Gln His Gln Leu Ile Gln Glu Ala Leu Ile Phe
 705 710 715 720
 Asp Asn Lys His Thr Asn Tyr Thr Met Glu His Ile Arg Val Gly Trp
 725 730 735

 Glu Gln Leu Leu Thr Thr Ile Ala Arg Thr Ile Asn Glu Val Glu Asn
 740 745 750
 Gln Ile Leu Thr Arg Asp Ala Lys Gly Ile Ser Gln Glu Gln Met Gln
 755 760 765
 Glu Phe Arg Ala Ser Phe Asn His Phe Asp Lys Asp His Gly Gly Ala
 770 775 780

Leu Gly Pro Glu Glu Phe Lys Ala Cys Leu Ile Ser Leu Gly Tyr Asp
 785 790 795 800
 Val Glu Asn Asp Arg Gln Gly Glu Ala Glu Phe Asn Arg Ile Met Ser

 805 810 815
 Leu Val Asp Pro Asn His Ser Gly Leu Val Thr Phe Gln Ala Phe Ile
 820 825 830
 Asp Phe Met Ser Arg Glu Thr Thr Asp Thr Asp Thr Ala Asp Gln Val
 835 840 845
 Ile Ala Ser Phe Lys Val Leu Ala Gly Asp Lys Asn Phe Ile Thr Ala
 850 855 860
 Glu Glu Leu Arg Arg Glu Leu Pro Pro Asp Gln Ala Glu Tyr Cys Ile
 865 870 875 880

 Ala Arg Met Ala Pro Tyr Gln Gly Pro Asp Ala Val Pro Gly Ala Leu
 885 890 895
 Asp Tyr Lys Ser Phe Ser Thr Ala Leu Tyr Gly Glu Ser Asp Leu
 900 905 910