



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년12월01일

(11) 등록번호 10-2331854

(24) 등록일자 2021년11월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6876 (2018.01) G01N 33/68 (2006.01)(52) CPC특허분류
C12Q 1/6876 (2018.05)
G01N 33/6881 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0132585

(22) 출원일자 2020년10월14일

심사청구일자 2020년10월14일

(56) 선행기술조사문헌

Life Sci. 2014 September 15*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

박태선

서울특별시 종로구 사직로8길 20, 101동 1103호(내수동, 경희궁 파크팰리스)

강위석

서울특별시 광진구 구의로1길 2, 401호(구의동)

(74) 대리인

특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 10 항

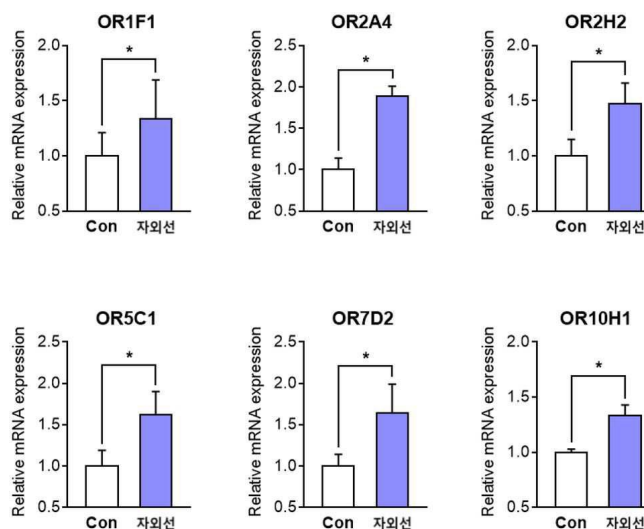
심사관 : 손영희

(54) 발명의 명칭 피부 노화 진단을 위한 신규한 바이오마커

(57) 요약

본 발명은 피부 노화의 진단용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 조성물은 피부 각질층의 장벽기능 저하 및 이로 인한 피부 노화 정도를 평가할 뿐 아니라, 이러한 피부 노화의 유전적 위험성을 높은 신뢰도로 예측함으로써 피부 노화의 개인별 맞춤 치료 전략을 조기에 수립하는 데에 유용하게 이용될 수 있다. 본 발명은 또한 피부 장벽기능 증진제의 스크리닝 방법에 관한 것으로, 본 발명의 스크리닝 방법은 피부 장벽기능이 저하된 개체에서 표피 단백질의 발현을 복원하고 각화세포피(cornified cell envelope, CE) 구조를 회복시킬 수 있는 근원적인 피부 노화 억제제를 정확하게 신속하게 탐색할 수 있다.

대표도 - 도2a



(52) CPC특허분류

C12Q 2600/112 (2013.01)
C12Q 2600/142 (2013.01)
C12Q 2600/158 (2013.01)
G01N 2500/04 (2013.01)
G01N 2800/7042 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

Nature Communications, (2018), DOI:
10.1038/s41467-018-05973-0. 1부.*
KR1020180034893 A
PLOS ONE, Nov.2012. Vol.7, issue 11, e50393
US20140163118 A1
KR102031858 B1
KR1020120058995 A
KR101263140 B1
KR1020200065599 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711109058
과제번호	2019R1A2C2003340
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업(핵심)
연구과제명	후각수용체를 통한 수베르산의 피부노화 개선효능 연구
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2019.03.01 ~ 2022.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

OR7D2 유전자 또는 이의 인코딩 단백질의 발현량을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 자외선 노출에 의한 피부 노화의 진단용 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 OR1F1, OR2A4, OR2H2, OR5C1, OR10H1, OR13D1, OR52I1, OR52W1, OR2D3 및 OR7E91P로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자 또는 이들이 인코딩하는 단백질의 발현량을 측정하는 제제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 자외선 노출에 의한 피부의 노화는 미세주름, 과색소침착, 피부 탄력의 소실 및 수분 결핍으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 광노화(Photoaging) 현상인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

- (i) OR7D2 유전자 또는 이의 인코딩 단백질의 발현량을 측정하는 제제; 및
- (ii) OR1F1, OR2A4, OR2AE1, OR2W3, OR2H2, OR5C1, OR7E91P, OR10A2, OR10H1, OR13D1, OR51B2, OR52I1 및 OR52W1로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자 또는 이들이 인코딩하는 단백질의 발현량을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 염증에 의한 피부 노화의 진단용 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

제 5 항에 있어서, 상기 염증에 의한 피부의 노화는 아토피 피부염, 피부근염, 피부경화증, 천포창, 환상홍반 및 홍반루푸스로 구성된 군으로부터 선택되는 염증성 또는 자가면역성 피부질환으로 인한 피부 노화인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제 1 항 또는 제 5 항에 있어서, 상기 유전자의 발현량을 측정하는 제제는 상기 유전자의 핵산 분자에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제 1 항 또는 제 5 항에 있어서, 상기 단백질의 발현량을 측정하는 제제는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 또는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 앵타머인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

개체로부터 분리된 생물학적 시료 내에서 OR7D2 유전자 또는 이의 인코딩 단백질의 발현량을 측정하는 단계를 포함하는 자외선 노출에 의한 피부 노화의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 11

개체로부터 분리된 생물학적 시료 내에서

(i) OR7D2 유전자 또는 이의 인코딩 단백질의 발현량; 및

(ii) OR1F1, OR2A4, OR2AE1, OR2W3, OR2H2, OR5C1, OR7E91P, OR10A2, OR10H1, OR13D1, OR51B2, OR52I1 및 OR52W1로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자 또는 이들이 인코딩하는 단백질의 발현량을 측정하는 단계를 포함하는 염증에 의한 피부 노화의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법.

청구항 12

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서, 상기 생물학적 시료는 피부조직 또는 피부조직 유래 세포를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 피부 노화 및 피부 장벽기능 저하의 지표가 되는 후각 수용체 유전자에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 피부는 표피층, 진피층 및 피하지방층으로 구성되어 있으며, 표피층의 가장 최외각에 위치한 각질층은 낮은 투과성과 물리적인 장벽을 제공함으로써 신체 내부를 외부 환경으로부터 보호하고, 수분 손실을 막으며, 독성 물질, 감염성 미생물, 기계적 자극, 자외선 등에 대한 피부 장벽(Stratum corneum, Skin barrier) 기능을 제공하는 것으로 알려져 있다(Rawlins et al., *Dermatologic therapy*, 17:43-48, 2004). 이러한 과정에 중요하게 관여하는 필라그린(filaggrin)은 표피 단백질의 일종으로서, 필라그린의 전구체인 프로필라그린(profilaggrin) 형태로 분비된 후 필라그린 단량체(monomer)로 분해되고, 이는 각질층 내에서 케라틴 중간미세섬유를 응집시켜 불용성인 케라틴 기질을 형성한다. 이 기질을 뼈대로 하여 각질세포의 세포막 바로 아래에 각화세포피(cornified cell envelope, CE)가 형성되며, 이는 피부의 장벽기능에 밀접하게 관여하고 있다. 또한, 그 일부에는 세라미드 등이 공유 결합하며, 소수성 구조를 형성함으로써 세포간 지질의 라멜라 구조의 토대를 공급하고, 각층 장벽기능과 피부의 수분유지 기능의 기초를 제공한다(Dale et al., *Annals of the New York Academy of Sciences* 455(1):330-342, 1985; Senshu et al., *Biochemical and biophysical research communications* 225(3): 712-719, 1996). 그러나, 자외선(특히 UVB)이나 염증 등에 의한 자극이 가해지면 필

라그린과 케라틴의 생성이 현격하게 감소하고, CE가 불완전한 상태로 형성되어 각질 세포나 세포간 지질의 구조에 이상이 생김으로써 각층의 수분유지 기능과 장벽기능의 저하가 나타난다. 이러한 현상은 궁극적으로 피부 거칠음, 피부 건조 등을 수반하는 피부의 노화 증상으로 이어진다(Simonsen et al., *Acta Dermato-Venereologica* 97(6):797-801, 2017).

[0004] 최근 유전정보를 기반으로 한 개인별 맞춤의료의 보건의업의 새로운 패러다임으로 등장하면서 진단검사와 소비자 직접의뢰(DTC; Direct To Consumer) 검사를 수행하는 기업이 점차 증가하고, 유전자 검사 시장이 2017년 58.2억 달러(약 7.7조원)에서 연평균 10.6%씩 성장하여 2024년에는 117.9억 달러(약 14.3조원) 규모로 성장할 것이라는 전망이 보고되었다(생명공학정책연구센터, 2019). 현재 국내의 DTC 유전자 검사 진단 키트는 테라젠 바이오와 아모레퍼시픽의 ‘아이오펜 랩 지노 인텍스’, 마크로젠의 ‘마이진놈스토리 더플러스’, 바이오니아의 ‘진투라이프’ 등 다양한 바이오 업체에서 제작되어 대부분 생체 DNA 분석을 통해 타고난 개인의 유전자 발현 상태를 측정하여 혈당, 혈압, 탈모, 콜레스테롤 등 해당 질병에 대해 얼마나 취약한지를 파악하는 것에 초점이 맞춰져 있으나, 선천적 유전 정보가 아닌 현재의 피부 노화 진행 상태를 반영하는 진단 키트는 전무한 실정이다. 또한 시중의 진단 키트는 여러가지 항목에 대한 유전자를 종합 검사하기 위하여 검체를 피부가 아닌 구강상피세포에서 채취하고 있으므로 피부에서 직접 피부노화 상태를 검사할 수 있는 보완 제품의 필요성이 절실한 실정이다.

[0005] 한편, 후각 수용체(olfactory receptor)는 후각 상피세포에서 주로 발현되는 것으로 알려져 있다. 공기 중의 냄새분자가 후각상피세포의 세포막에 존재하는 후각 수용체와 결합하면, Golf(olfactory G protein)을 우선적으로 활성화시키고 곧이어 AC3(olfactory-related adenylate cyclase)를 활성화시킨다. 후자는 후각세포 내에서 ATP로부터 cAMP(cyclic AMP)의 생성을 촉진시키고, 칼슘이온 채널을 활성화시켜서 궁극적으로 뇌로 신호를 전달하여 냄새 분자를 인식하도록 하는 작용을 한다(Fleischer et al., *Frontiers in Cellular Neuroscience* 3:9, 2009). 인간에서는 약 350종의 후각 수용체 아형(isoform)이 발현하는 것으로 보고되었고, 이는 전체 지놈 유전자의 1% 이상에 달하는 큰 유전자군으로서, GPCR 중에서도 가장 거대한 군에 해당되는 유전자로 알려져 있다. 단일 후각수용체가 담당하는 냄새 분자는 약 2-3가지이며, 약 100여 가지 후각 수용체의 조합에 따라 사람은 1만 가지 정도의 냄새(또는 냄새 분자)를 구별할 수 있다(Pluznick et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6):2059-2064, 2009).

[0006] 최근 연구에 의하면 후각 수용체는 후각 조직 뿐 아니라 피부, 폐, 방광, 대장 등 비후각 조직에서 광범위하게 발현되어 신체의 상태에 따라 발현이 다르게 나타나는 것으로 알려져 있다. 예를 들면 아토피 환자의 피부에서 정상인의 피부보다 OR10G7 유전자의 발현이 더 높게 나타났으며(Tham et al., *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(5):1838-1848, 2019), 천식 환자의 폐조직에서 OR2AG2 유전자의 발현이 정상인의 폐조직보다 낮은 것으로 보고되어 현재 질환의 상태 및 민감성을 예측할 수 있는 마커로 제시되었다(Chakraborty et al., *Scientific reports* 9(1):1-10, 2019). 또한 정상인 방광에 비하여 방광암 환자의 방광에서 OR10H1 유전자의 발현이 현저하게 높아, 방광암의 조기 진단용 바이오마커로 제시된 바 있으며(Weber, L et al., *Frontiers in physiology*, 9:456, 2018), 대장에서 OR7C1 유전자의 발현이 대장암 환자에서 정상인보다 높게 나타나 대장암 진단을 위한 새로운 마커로 제시되었다(Morita et al., *Clinical Cancer Research*, 22(13):3298-3309, 2016). 따라서, 후각수용체의 이소성 발현은 단순히 후각을 인지하는 것 이상으로 생리학 및 병리학적인 상태를 진단 및 대변할 수 있는 마커로서 역할을 할 수 있다는 사실이 최근 2-3년 사이에 보고되고 있으나, 자외선 및 염증과 같이 피부노화를 일으키는 자극에 대해 표피의 후각수용체의 발현 변화 여부에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없다.

[0008] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0010] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1. Tham et al., *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(5):1838-1848 (2019)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명자들은 연령의 증가 또는 다양한 생물학적·비생물학적 스트레스 자극으로 인한 피부 노화의 진행 정도를 정확하게 평가하는 분자 진단 방법을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 피부 각질층의 장벽기능(barrier function) 저하를 야기하는 핵심 노화 인자인 자외선 및 염증 자극이 가해질 경우 특정 후각수용체(lfactory receptor) 유전자의 발현이 유의하게 변화되며, 이들의 발현 수준을 측정할 경우 현재의 피부 노화 정도 뿐 아니라 향후 피부 장벽기능이 상실될 유전적 위험성을 높은 신뢰도로 예측할 수 있음을 발견함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0012] 따라서 본 발명의 목적은 피부 노화의 진단용 조성물 및 이를 이용한 피부 노화 진단 방법을 제공하는 데 있다.
- [0013] 본 발명의 다른 목적은 피부 장벽기능 증진용 조성물의 스크리닝 방법을 제공하는 데 있다.
- [0015] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

- [0017] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 OR1F1, OR2A4, OR2H2, OR5C1, OR7D2, OR10H1, OR13D1, OR52I1, OR52W1, OR2D3, OR7E91P, OR2AE1, OR2W3, OR10A2 및 OR51B2로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자 또는 이들이 인코딩하는 단백질의 발현량을 측정하는 제제를 유효성분으로 포함하는 피부 노화의 진단용 조성물을 제공한다.
- [0018] 본 발명자들은 연령의 증가 또는 다양한 생물학적·비생물학적 스트레스 자극으로 인한 피부 노화의 진행 정도를 정확하게 평가하는 분자 진단 방법을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 피부 각질층의 장벽기능(barrier function) 저하를 야기하는 핵심 노화 인자인 자외선 및 염증 자극이 가해질 경우 특정 후각수용체(lfactory receptor) 유전자의 발현이 유의하게 변화되며, 이들의 발현 수준을 측정할 경우 현재의 피부 노화 정도 뿐 아니라 향후 피부 장벽기능이 상실될 유전적 위험성을 높은 신뢰도로 예측할 수 있음을 발견하였다.
- [0020] 본 명세서에서 용어 “진단”은 피부 노화에 대한 개체의 감수성(susceptibility)의 판정, 현재 개체에서 진행되는 피부 노화 정도의 판정 및 향후 피부 노화와 관련한 객체의 예후(prognosis)의 판정을 포함한다. 후술하는 실시예에서 보는 바와 같이, 본 발명에서 발굴된 후각수용체 유전자들의 발현은 피부 장벽기능의 표지자인 필라그린(filaggrin) 및 케라틴(keratin)의 발현 변화와 밀접하게 관련되어 있으므로, 용어 “피부노화 진단”은 “피부 장벽기능의 평가” 또는 “피부 장벽기능 장애 관련 질환의 진단”과 동일한 의미로 사용된다.
- [0021] 본 명세서에서 용어 “피부 장벽기능 장애(skin barrier dysfunction) 관련 질환”은 피부 표피 조직 또는 이를 구성하는 각질형성세포(keratinocyte)가 필라그린, 케라틴 등의 표피 단백질을 정상적으로 생성하지 못하여 외부의 유해분자 투과(permeation)를 차단하고 내부의 수분 유출을 억제하는 장벽기능을 상실함으로써 유발되는 일련의 질환을 포괄하는 의미이다. 장벽기능의 상실은 예를 들어 표피 세포간 접촉 저하 및 수분 상실로 인한 피부 노화, 병원균의 침투로 인한 다양한 감염성 질환, 아토피 피부염, 접촉성 피부염과 같은 염증성·자가면역 질환 등의 다양한 병적 상태의 원인이 된다.
- [0022] 본 명세서에서 용어 “진단용 조성물”은 대상체의 피부노화 정도를 판단하거나 향후 피부노화 진행 정도를 예측하기 위해 상기 나열된 후각수용체 유전자 또는 이의 단백질 발현량 측정수단을 포함하는 통합적인 혼합물(mixture) 또는 장비(device)를 의미하며, 이에 “진단용 키트”로 표현될 수도 있다.
- [0023] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 OR1F1, OR2A4, OR2H2, OR5C1, OR7D2, OR10H1, OR13D1, OR52I1, OR52W1, OR2D3 및 OR7E91P로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자 또는 이들이 인코딩하는 단백질의 발현량을 측정하는 제제를 포함한다. 보다 구체적으로, 상기 유전자 또는 단백질의 발현량을 측정하는 제제를 포함할 경우 본 발명의 조성물은 자외선 노출에 의한 피부의 노화 정도를 예측한다. 보다 더 구체적으로, 대상체의 시료에서 상기 유전자 중 OR1F1, OR2A4, OR2H2, OR5C1, OR7D2, OR10H1, OR13D1, OR52I1 및 OR52W1로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자의 또는 이들이 인코딩하는 단백질이 정상 시료보다 고발현되거나, 또는 OR2D3 또는 OR7E91P 유전자 또는 이들이 인코딩하는 단백질이 정상 시료보다 저발현될 경우, 대상체의 피부가 자외선 자극에 의해 노화되거나 피부 각질층의 장벽기능이 저하된 것으로 판단한다.

- [0024] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 자외선 노출에 의한 피부의 노화는 미세주름, 과색소침착, 피부 탄력의 소실 및 수분 결핍으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 광노화(Photoaging) 현상을 포함하나, 이에 제한되지 않고 자외선 자극을 직접적 또는 간접적인 원인으로 하는 모든 피부 노화 현상을 포괄적으로 포함한다.
- [0025] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 OR1F1, OR2A4, OR2AE1, OR2W3, OR2H2, OR5C1, OR7D2, OR7E91P, OR10A2, OR10H1, OR13D1, OR51B2, OR52I1 및 OR52W1로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자 또는 이들이 인코딩하는 단백질의 발현량을 측정하는 체제를 포함한다. 보다 구체적으로, 상기 유전자 또는 단백질의 발현량을 측정하는 체제를 포함할 경우 본 발명의 조성물은 염증에 의한 피부의 노화 정도를 예측한다. 보다 더 구체적으로, 대상체의 시료에서 상기 유전자 중 하나 이상의 유전자의 또는 이들이 인코딩하는 단백질이 정상 시료보다 고발현될 경우, 대상체의 피부가 염증 자극에 의해 노화되거나 피부 각질층의 장벽기능이 저하된 것으로 판단한다.
- [0026] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 염증에 의한 피부의 노화는 아토피 피부염, 피부근염, 피부경화증, 천포창, 환상홍반 및 홍반루푸스로 구성된 군으로부터 선택되는 염증성 또는 자가면역성 피부질환으로 인한 피부 노화를 포함하나, 이에 제한되지 않고 과도한 면역반응 또는 염증에 의한 피부 손상을 직접적 또는 간접적인 원인으로 하는 모든 피부 노화 현상을 포괄적으로 포함한다.
- [0028] 본 명세서에서 용어 “고발현”은 피부 노화에 대한 양성마커(positive marker)임이 규명된 본 발명의 후각수용체 유전자 또는 이의 인코딩 단백질 발현량이 노화가 진행되지 않거나 정상적인 피부 장벽기능을 가지는 개체에 비하여 유의하게 높은 경우를 의미하며, 구체적으로는 그 발현량이 정상 개체의 130% 이상인 경우를, 보다 구체적으로는 150% 이상인 경우를, 가장 구체적으로는 170% 이상인 경우를 의미하나, 이를 벗어나는 범위를 제외하는 것은 아니다.
- [0029] 본 명세서에서 용어 “저발현”은 피부 노화에 대한 음성마커(negative marker)임이 규명된 본 발명의 후각수용체 유전자 또는 이의 인코딩 단백질 발현량이 노화가 진행되지 않거나 정상적인 피부 장벽기능을 가지는 개체에 비하여 유의하게 낮은 경우를 의미하며, 구체적으로는 그 발현량이 정상 개체의 약 15% 이상 감소, 보다 구체적으로는 약 30% 이상 감소, 가장 구체적으로는 약 40% 이상 감소한 경우를 의미하나, 이를 벗어나는 범위를 제외하는 것은 아니다.
- [0031] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 유전자의 발현량을 측정하는 체제는 상기 유전자의 핵산 분자에 특이적으로 결합하는 프라이머 또는 프로브이다.
- [0032] 본 명세서에서, 용어 “핵산 분자”는 DNA(gDNA 및 cDNA) 그리고 RNA 분자를 포괄적으로 포함하는 의미를 갖으며, 핵산 분자에서 기본 구성 단위인 뉴클레오타이드는 자연의 뉴클레오타이드뿐만 아니라, 당 또는 염기 부위가 변형된 유사체 (analogue)도 포함한다(Scheit, *Nucleotide Analogs*, John Wiley, New York(1980); Uhlman 및 Peyman, *Chemical Reviews*, 90:543-584(1990)).
- [0033] 본 명세서에서 사용되는 용어 “프라이머”는 핵산쇄(주형)에 상보적인 프라이머 연장 산물의 합성이 유도되는 조건, 즉, 뉴클레오타이드와 DNA 중합효소와 같은 중합제의 존재, 적합한 온도와 pH의 조건에서 합성의 개시점으로 작용하는 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 구체적으로는, 프라이머는 디옥시리보뉴클레오타이드 단일쇄이다. 본 발명에서 이용되는 프라이머는 자연(naturally occurring) dNMP(즉, dAMP, dGMP, dCMP 및 dTMP), 변형 뉴클레오타이드 또는 비-자연 뉴클레오타이드를 포함할 수 있으며, 리보뉴클레오타이드도 포함할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 프라이머는 타겟 핵산에 어닐링 되어 주형-의존성 핵산 중합효소에 의해 타겟 핵산에 상보적인 서열을 형성하는 연장 프라이머(extension primer)일 수 있으며, 이는 고정화 프로브가 어닐링 되어 있는 위치까지 연장되어 프로브가 어닐링 되어 있는 부위를 차지한다.
- [0035] 본 발명에서 이용되는 연장 프라이머는 타겟 핵산 예를 들어 상기 나열된 후각수용체 유전자의 특정 염기서열에 상보적인 혼성화 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 용어 “상보적”은 소정의 어닐링 또는 혼성화 조건하에서 프라이머 또는 프로브가 타겟 핵산 서열에 선택적으로 혼성화할 정도로 충분히 상보적인 것을 의미하며, 실질적으로 상보적(substantially complementary)인 경우 및 완전히 상보적(perfectly complementary)인 경우를 모두 포괄하는 의미이며, 구체적으로는 완전히 상보적인 경우를 의미한다. 본 명세서에서 용어 “실질적으로 상보적인 서열”은 완전히 일치되는 서열뿐만 아니라, 특정 서열에 어닐링하여 프라이머 역할을 할 수 있는 범위 내에서, 비교 대상의 서열과 부분적으로 불일치되는 서열도 포함되는 의미이다.

- [0036] 프라이머는, 중합체의 존재 하에서 연장 산물의 합성을 프라이밍시킬 수 있을 정도로 충분히 길어야 한다. 프라이머의 적합한 길이는 다수의 요소, 예컨대, 온도, pH 및 프라이머의 소스(source)에 따라 결정되지만 전형적으로 15-30 뉴클레오타이드이다. 짧은 프라이머 분자는 주형과 충분히 안정된 혼성 복합체를 형성하기 위하여 일반적으로 보다 낮은 온도를 요구한다. 이러한 프라이머의 설계는 타겟 뉴클레오타이드 서열을 참조하여 당업자가 용이하게 실시할 수 있으며, 예컨대, 프라이머 디자인용 프로그램(예: PRIMER 3 프로그램)을 이용하여 할 수 있다.
- [0037] 본 명세서에서 용어 “프로브”는 특정 뉴클레오타이드 서열에 혼성화될 수 있는 디옥시리보뉴클레오타이드 및 리보뉴클레오타이드를 포함하는 자연 또는 변형되는 모노머 또는 결합을 갖는 선형의 올리고머를 의미한다. 구체적으로, 프로브는 혼성화에서의 최대 효율을 위하여 단일가닥이며, 더욱 구체적으로는 디옥시리보뉴클레오타이드이다. 본 발명에 이용되는 프로브로서, 상기 나열된 각 후각수용체 유전자의 특정 염기서열에 완전하게(perfectly) 상보적인 서열이 이용될 수 있으나, 특이적 혼성화를 방해하지 않는 범위 내에서 실질적으로(substantially) 상보적인 서열이 이용될 수도 있다. 일반적으로, 혼성화에 의해 형성되는 듀플렉스(duplex)의 안정성은 말단의 서열의 일치에 의해 결정되는 경향이 있기 때문에, 타겟 서열의 3' -말단 또는 5' -말단에 상보적인 프로브를 사용하는 것이 바람직하다. 혼성화에 적합한 조건은 Joseph Sambrook, et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y.(2001) 및 Haymes, B. D., et al., *Nucleic Acid Hybridization, A Practical Approach*, IRL Press, Washington, D.C.(1985)에 개시된 사항을 참조하여 결정할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 단백질의 발현량을 측정하는 제제는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편; 또는 상기 단백질에 특이적으로 결합하는 앵타머일 수 있다.
- [0040] 본 발명에 따르면, 본 발명의 후각수용체 단백질을 항원-항체 반응을 이용한 면역분석(immunoassay) 방법에 따라 검출하여 개체의 상피장벽 기능 상실 여부를 분석하는 데 이용될 수 있다. 이러한 면역분석은 종래에 개발된 다양한 면역분석 또는 면역염색 프로토콜에 따라 실시될 수 있다.
- [0041] 예를 들어, 본 발명의 방법이 방사능면역분석 방법에 따라 실시되는 경우, 방사능동위원소(예컨대, C^{14} , I^{125} , P^{32} 및 S^{35})로 표지된 항체가 이용될 수 있다.
- [0042] 본 명세서에서 용어 “항체”는 포유류의 면역 체계에 의해 생성된, 항원의 에피토프에 결합하는 하나 이상의 가변 도메인을 포함하여 해당 항원을 특이적으로 인식하는 면역글로불린 단백질을 의미한다. 본 발명에서 각각의 후각수용체 단백질을 특이적으로 인식하는 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날 항체이며, 바람직하게는 모노클로날 항체이다.
- [0043] 본 발명의 항체는 당업계에서 통상적으로 실시되는 방법들, 예를 들어, 융합 방법(Kohler and Milstein, *European Journal of Immunology*, 6:511-519 (1976)), 재조합 DNA 방법(미국 특허 제4,816,567호) 또는 파아지 항체 라이브러리 방법(Clackson et al, *Nature*, 352:624-628(1991) 및 Marks et al, *J. Mol. Biol.*, 222:58, 1-597(1991))에 의해 제조될 수 있다. 항체 제조에 대한 일반적인 과정은 Harlow, E. and Lane, D., *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, New York, 1999; 및 Zola, H., *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1984에 상세하게 기재되어 있다.
- [0044] 상술한 면역분석 과정에 의한 최종적인 시그널의 강도를 분석함으로써, 상피장벽 기능을 예측할 수 있다. 즉, 개체의 시료에서 양성 마커인 각 후각수용체에 대한 시그널이 정상 시료 보다 강하게 검출되거나 음성 마커인 후각 수용체가 약하게 검출되는 경우, 개체의 피부 장벽기능이 상실되거나 저하되어 피부 노화가 진행된 것으로 판단된다.
- [0045] 본 명세서에서 용어 “항원 결합 단편(antigen binding fragment)”은 면역글로불린 전체 구조 중 항원이 결합할 수 있는 폴리펩티드의 일부를 의미하며, 예를 들어 F(ab')₂, Fab', Fab, Fv 및 scFv를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0046] 본 명세서에서 용어, “특이적으로 결합(specifically binding)”은 “특이적으로 인식(specifically recognizing)”과 동일한 의미로서, 항원과 항체(또는 이의 단편)가 면역학적 반응을 통해 특이적으로 상호작용하는 것을 의미한다.
- [0047] 본 발명은 항체 대신 각 후각수용체 단백질에 특이적으로 결합하는 앵타머를 이용할 수도 있다. 본 명세서에서

용어 “애타머”는 특정 표적물질에 높은 친화력과 특이성으로 결합하는 단일 줄기의(single-stranded) 핵산(RNA 또는 DNA) 분자 또는 펩타이드 분자를 의미한다. 애타머의 일반적인 내용은 Hoppe-Seyler F, Butz K "Peptide aptamers: powerful new tools for molecular medicine". *J Mol Med*. 78(8):426-30(2000); Cohen BA, Colas P, Brent R . "An artificial cell-cycle inhibitor isolated from a combinatorial library". *Proc Natl Acad Sci USA*. 95(24):14272-7(1998)에 상세하게 개시되어 있다.

- [0049] 본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 개체로부터 분리된 생물학적 시료 내에서 OR1F1, OR2A4, OR2H2, OR5C1, OR7D2, OR10H1, OR13D1, OR52I1, OR52W1, OR2D3, OR7E9IP, OR2AE1, OR2W3, OR10A2 및 OR51B2로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자 또는 이들이 인코딩하는 단백질의 발현량을 측정하는 단계를 포함하는 피부 노화의 진단에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0050] 본 발명에서 발굴한 신규 바이오마커인 후각수용체 유전자 및 이를 이용하여 진단될 수 있는 피부 노화에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위해 이를 생략한다.
- [0051] 본 발명자들은 상기 나열된 후각수용체 유전자와 피부 노화 간의 상관 관계를 최초로 규명하였다. 이에, 개체 내 상기 후각수용체 유전자 또는 이의 단백질 발현량을 표지자로 하여 개체의 피부 노화 정도를 평가할 수 있다.
- [0052] 본 명세서에서 용어 “개체”는 각 후각수용체 유전자 또는 이의 단백질 발현량을 측정하기 위한 시료를 제공하고, 궁극적으로 피부 노화 및 피부 장벽기능의 분석 대상이 되는 개체를 의미한다. 개체는 제한없이 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬지, 비비 또는 붉은털 원숭이를 포함하며, 구체적으로는 인간이다. 본 발명의 조성물은 현재의 피부노화 정도 뿐 아니라 향후 피부노화 과정이 촉진될 유전적 위험성을 예측하기 위한 정보도 제공하므로, 본 발명의 “개체”는 피부 노화가 진행되거나 피부 장벽기능이 저하된 환자일 수도 있고 아직 피부 노화가 진행되지 않은 정상개체(healthy subject)일 수도 있다.
- [0053] 본 명세서에서 용어 “생물학적 시료”는 인간을 포함한 포유동물로부터 얻어지는, 상술한 후각수용체 유전자를 발현하는 세포를 포함하고 있는 모든 시료로서, 조직, 기관, 세포 또는 세포 배양액을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로는, 상기 생물학적 시료는 피부조직 또는 피부조직 유래 세포를 포함하며, 보다 구체적으로는 피부 표피 조직 또는 피부 표피 조직 유래 세포를 포함하고, 가장 구체적으로는 각질형성세포(keratinocyte)를 포함한다.
- [0055] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 피부 장벽기능 증진용 조성물의 스크리닝 방법을 제공한다:
- [0056] (a) OR1F1, OR2A4, OR2H2, OR5C1, OR7D2, OR10H1, OR13D1, OR52I1, OR52W1, OR2D3, OR2AE1, OR2W3, OR10A2 및 OR51B2로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자를 발현하는 세포를 포함하는 생물학적 시료에 후보물질을 접촉시키는 단계;
- [0057] (b) 상기 시료 내 상기 유전자 또는 상기 유전자가 인코딩하는 단백질의 발현량 또는 활성을 측정하는 단계,
- [0058] 상기 OR1F1, OR2A4, OR2H2, OR5C1, OR7D2, OR10H1, OR13D1, OR52I1, OR52W1, OR2AE1, OR2W3, OR10A2 및 OR51B2로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 유전자 또는 이들이 인코딩하는 단백질의 발현량 또는 활성이 감소하거나, 상기 OR2D3 유전자 또는 이의 인코딩 단백질의 발현량 또는 활성이 증가한 경우, 상기 후보물질은 피부 장벽기능 증진용 조성물로 판정한다.
- [0059] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 스크리닝 방법에 이용되는 세포는 피부 조직 유래 세포이며, 보다 구체적으로는 피부 표피 조직 유래 세포이고, 가장 구체적으로는 각질형성세포(keratinocyte)이다.
- [0060] 본 발명의 스크리닝 방법을 언급하면서 사용되는 용어 “후보물질”은 상기 나열된 후각수용체를 발현하는 세포를 포함하는 시료에 첨가되어 각 후각수용체 유전자 또는 단백질의 활성 또는 발현량에 영향을 미치는지 여부를 검사하기 위하여 스크리닝에서 이용되는 미지의 물질을 의미한다. 상기 후보물질은 화합물, 뉴클레오타이드, 펩타이드 및 천연 추출물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 시험물질을 처리한 생물학적 시료에서 각 후각수용체의 발현량 또는 활성을 측정하는 단계는 당업계에 공지된 다양한 발현량 및 활성 측정방법에 의해 수행될 수 있다.
- [0062] 본 명세서에서 용어 “활성 또는 발현량의 감소”는 자외선 또는 염증 자극 등으로 인한 피부 장벽기능 손상이 측정 가능한 수준으로 개선될 정도로 피부 노화에 대한 양성마커(positive marker)인 각 후각수용체의 생체 내 고유한 기능 또는 발현량이 감소하는 것을 의미한다. 활성(activity)의 감소는 단순한 기능(function)의 감소

뿐만 아니라 안정성(stability)의 감소로 기인한 궁극적인 활성 저해를 포함한다. 구체적으로는 후보물질을 처리하지 않은 대조군에 비하여 활성 또는 발현량이 15% 이상 감소한 상태, 보다 구체적으로는 30% 이상 감소한 상태, 가장 구체적으로는 40% 이상 감소한 상태를 의미할 수 있으나, 이를 벗어나는 범위를 제외하는 것은 아니다.

[0063] 본 명세서에서 용어 “활성 또는 발현량의 증가”는 자외선 또는 염증 자극등으로 인한 피부 장벽기능 손상이 측정 가능한 수준으로 개선될 정도로 피부 노화에 대한 음성마커(positive marker)인 후각수용체의 생체 내 고유한 기능 또는 발현량이 증가하는 것을 의미하며, 구체적으로는 후보물질을 처리하지 않은 대조군에 비하여 활성 또는 발현량이 130%인 경우를, 보다 구체적으로는 150% 이상인 경우를, 가장 구체적으로는 170% 이상인 경우를 의미할 수 있으나, 이를 벗어나는 범위를 제외하는 것은 아니다.

발명의 효과

[0065] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

[0066] (a) 본 발명의 피부 노화의 진단용 조성물은 피부 각질층의 장벽기능 저하 및 이로 인한 피부 노화 정도를 평가할 뿐 아니라, 이러한 피부 노화의 유전적 위험성을 높은 신뢰도로 예측함으로써 피부 노화에 대한 개인별 맞춤형 치료 전략을 조기에 수립하는 데에 유용하게 이용될 수 있다.

[0067] (c) 본 발명의 피부 장벽기능 증진용 조성물의 스크리닝 방법은 또한 피부 장벽기능이 저하된 개체에서 표피 단백질의 발현을 복원하고 각화세포피(cornified cell envelope, CE) 구조를 회복시킴으로써 수분 공급과 같은 대중적 요법을 넘어서는 근원적인 피부 노화 억제제를 정확하고 신속하게 탐색할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0069] 도 1은 각질형성세포에서 자외선 처리에 따른 피부 장벽 유전자의 발현 변화를 나타낸 그래프이다. 각 값들은 평균 \pm 표준오차(SEM)로 나타내었으며, 그룹 간 유의한 차이가 있는 경우 별표(* $p < 0.05$)로 표시하였다.

도 2는 각질형성세포에서 자외선 처리에 따른 후각수용체 유전자의 발현 변화를 나타낸 그래프이다. 각 값들은 평균 \pm 표준오차(SEM)로 나타내었으며, 그룹 간 유의한 차이가 있는 경우 별표(* $p < 0.05$)로 표시하였다.

도 3은 각질형성세포에서 염증 물질 처리에 따른 피부 장벽 유전자 발현의 변화를 나타낸 그래프이다. 각 값들은 평균 \pm 표준오차(SEM)로 나타내었으며, 그룹 간 유의한 차이가 있는 경우 별표(* $p < 0.05$)로 표시하였다.

도 4는 각질형성세포에서 염증 물질 처리에 따른 후각수용체 유전자의 발현 변화를 나타낸 그래프이다. 각 값들은 평균 \pm 표준오차(SEM)로 나타내었으며, 그룹 간 유의한 차이가 있는 경우 별표(* $p < 0.05$)로 표시하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0070] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0072] 실시예

[0073] 실시예 1: 자외선 자극에 의한 피부장벽 유전자 및 후각수용체 유전자의 발현 변화

[0074] 실험방법

1) 각질형성세포 배양

[0076] 실험에 사용한 각질형성세포(human keratinocyte cell line, HaCaT)는 ATCC사(Manassas, VA, USA)에서 구입하여 사용하였으며, 10% 우태혈청(fetal bovine serum; HyClone, Logan, UT, USA)과 1% 항생제(페니실린 및 스트렙토마이신; Gibco)를 첨가한 DMEM(Dulbecco's modified eagle medium; Hyclone) 배지를 사용하여 37℃, 5% CO₂ 조건 하에서 배양하였다.

2) 자외선 조사

[0079] 각질형성세포에 자외선을 조사하기 위해 UV 조사기(Model CL-1000M; UVP, Upland, CA, USA)를 이용하였다. 세포의 배양액을 제거한 후 PBS(phosphate buffered saline; WelGENE, Daegu, Korea)로 세척하고 세포를 살짝 덮

을 만큼의 PBS를 넣은 상태에서 자외선($10\text{mJ}/\text{cm}^2$)을 조사하였다.

3) RNA 추출 및 실시간 PCR

각질형성세포에서 자외선 조사에 의해 변화하는 피부 장벽 유전자와 후각수용체 유전자 발현 패턴을 정량적으로 분석하기 위해 실시간 PCR을 이용하였다. 세포에서 RNA를 추출하기 위해 배양액을 제거하고 차가운 PBS로 세척한 다음 TRIzol 시약(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)을 사용하여 총 RNA를 분리한 후 분광광도계(NanoQuant Infinite M200 Pro; Tecan, Männedorf, Switzerland)로 RNA를 정량하였다. 추출한 RNA로부터 cDNA를 합성하기 위해 역전사효소(SuperScript IV reverse transcriptase ;Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)를 이용하였다.

실시간 PCR은 사이버그린 믹스(SYBR green supermix; BioRad, Hercules, CA, USA)에 프라이머와 cDNA를 넣고 CFX Connect™ 실시간 PCR Detection System (BioRad)을 이용하여 95°C 에서 10초, 58°C 에서 15초, 60°C 에서 15초의 과정을 36회 반복하여 수행하였으며 결과는 Bio-Rad CFX Manager 3.0으로 확인하였다. 각 유전자의 발현은 GAPDH의 발현에 대해 표준화하여 비교·분석하였다. 검출하고자 하는 유전자 특이적인 프라이머를 제작하여 사용하였으며, 사용된 프라이머의 염기서열은 표 1에 나타내었다.

표 1

실시에 1에서 사용된 프라이머 서열

유전자	프라이머 염기서열 (5' → 3')	
Filaggrin	F	AGGCTCCTTCAGGCTACATTC
	R	CAGGAGAGTAGACATCTTTGGCA
Keratin 10	F	CAACTCACATCAGGGGAGC
	R	CAGCTCATCCAGCACCTAC
OR1F1	F	ATGTATTTTCGTTTCATGTTCTGTG
	R	AGAAGTGAGTGATGGCATTGTCT
OR2A4	F	TGGATACAGACCGTGAGGGA
	R	ATAGCAGGAATGCCGATCCA
OR2D3	F	CGGTATGTGGCTGTCTGCAAG
	R	AGACAGGGGCCAGGAGGATTA
OR2H2	F	CCATCTCACTGTGGTCACCTCTTC
	R	GAATGCCCTGGTTACCTCCTTGTC
OR5C1	F	TATCACGGTGTCTTATGGCTTCATC
	R	GGCTGTAGATGAGTGGGTTGAG
OR7D2	F	TGCTGGGAAACCTGCTCATC
	R	CATCACGGTCAGGAGTAGCG
OR7E91P	F	CAGCATCATCGATAGCATGTTCA
	R	GCAACAACCTGGCAGGTGAG
OR10H1	F	ATCTCCCTGTCACATCTCACC
	R	GAACAGGTACATCAGCAGGAACAG
OR13D1	F	CACTATGTGGCCATCTGCAACC
	R	AGCCATTGACATACAGCACTC
OR52I1	F	CACCATCAGAGCTGTCACATTCA
	R	ACAACCACATTGGAGCCACAGA
OR52W1	F	CTGACTGGCTTTCCAGGGCTA
	R	GCCAGGATGGCCAACAGTAGA
GAPDH	F	ATCAAGAAGGTGGTGAAGCAG
	R	GTCGCTGTTGAAGTCAGAGG

4) 통계 분석

모든 실험결과는 평균 \pm 표준오차로 표시하였고, SPSS Statistics (version 24.0, Chicago, IL, USA)를 사용하여 독립표본 t -검정(student's t -test)을 실시하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 검증하였다

실험결과

1) 자외선 조사에 의한 피부 장벽 유전자의 발현 변화

[0091] 자외선을 조사한 각질형성세포에서 filaggrin과 keratin 10 유전자의 발현이 자외선을 조사하지 않은 각질형성 세포에 비해 유의적으로 감소하였다(도 1).

[0093] **2) 자외선 조사에 의한 후각수용체 유전자의 발현 변화**

[0094] 자외선을 처리한 각질형성세포에서 후각수용체 유전자 OR1F1, OR2A4, OR2H2, OR5C1, OR7D2, OR10H1, OR13D1, OR52I1 및 OR52W1의 발현이 자외선을 처리하지 않은 각질형성세포에 비해 유의적으로 증가하였다(도 2a 및 2b). 한편, 후각수용체 유전자 OR2D3 및 OR7E91P의 발현은 유의적으로 감소하였다(도 2b).

[0096] **실시예 2: 염증 자극에 의한 피부 장벽 유전자 및 후각수용체 유전자의 발현 변화**

[0097] **실험방법**

[0098] **1) 각질형성세포 배양**

[0099] 실험에 사용한 각질형성세포(human keratinocyte cell line, HaCaT)는 실시예 1에서와 동일한 방법으로 배양하였다.

[0101] **2) 염증물질 처리**

[0102] 각질형성세포에서 염증상황을 유발하기 위해 TNF- α (tumor necrosis factor- α) 10 ng/ml와 IFN- γ (interferon- γ) 10 ng/ml를 처리하여 12시간 동안 배양하였다. 음성 대조군은 DMSO(dimethyl sulfoxide; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)를 처리 후 12시간 동안 배양하였다.

[0104] **3) RNA 추출 및 실시간 PCR**

[0105] 각질형성세포에서 염증물질 처리에 의해 변화하는 피부 장벽 유전자와 후각수용체 유전자 발현패턴을 정량적으로 분석하기 위해 실시간 PCR을 이용하였다. 세포에서 RNA를 추출하기 위해 배양액을 제거하고 차가운 PBS로 세척한 다음 TRIzol 시약(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)을 사용하여 총 RNA를 분리한 후 분광광도계(NanoQuant Infinite M200 Pro; Tecan, Männedorf, Switzerland)로 RNA를 정량하였다. 추출한 RNA로부터 cDNA를 합성하기 위해 역전사효소(SuperScript IV reverse transcriptase ;Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)를 사용하였다.

[0106] 실시간 PCR은 사이버그린 믹스(SYBR green supermix; BioRad, Hercules, CA, USA)에 프라이머와 cDNA를 넣고 CFX Connect™ 실시간 PCR Detection System (BioRad)을 이용하여 95℃에서 10초, 58℃에서 15초, 60℃에서 15초의 과정을 36회 반복하여 수행하였으며 결과는 Bio-Rad CFX Manager 3.0으로 확인하였다. 각 유전자의 발현은 GAPDH의 발현에 대해 표준화하여 비교·분석하였다. 검출하고자 하는 유전자 특이적인 프라이머를 제작하여 사용하였으며, 실시예 2에서 사용된 프라이머의 염기서열은 표 2에 나타내었다.

표 2

[0107] 실시예 2에서 사용된 프라이머 서열(실시예 1과 중복된 프라이머 제외)

유전자	프라이머 염기서열 (5' → 3')	
OR2AE1	F	TTTGGTTTGGTGCCCTGCATCTTC
	R	AACATCTCTCCTCAGCACTCTTCTC
OR2W3	F	CCTTGGCCATGTCTCCTGTGA
	R	TCTGCCTTCCTGATGCTGACC
OR10A2	F	TTCTCTTCCTGCCTACTGAAATAC
	R	TCCCATCAGGGTGACCAGGTAG
OR51B2	F	AGAGAGCCAAAGCCCTCAATACC
	R	TGTGGACAACCTCTGGCACATTC

[0109] **4) 통계 분석**

[0110] 모든 실험결과는 평균 \pm 표준오차로 표시하였고, SPSS Statistics (version 24.0, Chicago, IL, USA)를 사용하여 독립표본 t 검정(student's t test)을 실시하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 검증하였다.

[0112] **실험결과**

[0113] 1) 염증 자극에 의한 피부 장벽 유전자의 발현 변화

[0114] 염증물질(TNF- α , IFN- γ)을 처리한 각질형성세포에서 filaggrin과 keratin 10 유전자의 발현이 염증물질을 처리하지 않은 각질형성세포에 비해 유의적으로 감소하였다(도 3).

[0116] 2) 염증 자극에 의한 후각수용체 유전자의 발현 변화

[0117] 염증물질(TNF- α , IFN- γ)을 처리한 각질형성세포에서 후각수용체 유전자 OR1F1, OR2A4, OR2AE1, OR2W3, OR2H2, OR5C1, OR7D2, OR7E91P, OR10A2, OR10H1, OR13D1, OR51B2, OR52I1 및 OR52W1의 발현이 염증물질을 처리하지 않은 각질형성세포에 비해 유의적으로 증가하였다(도 4).

표 3

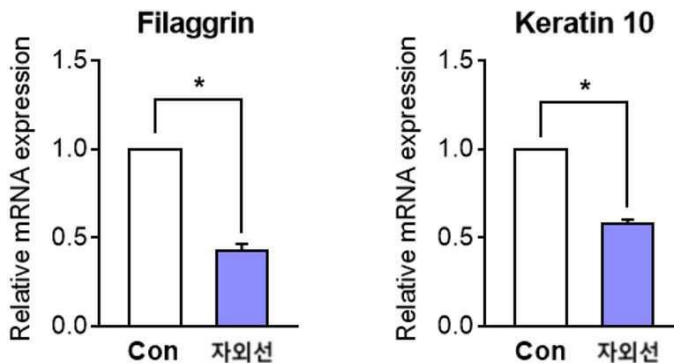
[0119] 본 발명에서 시험된 각 후각수용체의 유전자 및 단백질의 서열정보

후각수용체	서열번호 및 Genbank 접근번호	
	아미노산 서열	뉴클레오타이드 서열
OR1F1	제1서열 (NP_001357569.1)	제2서열 (NM_001370639.1)
OR2A4	제3서열 (NP_112170.1)	제4서열 (NM_030908.2)
OR2AE1	제5서열 (NP_001005276.1)	제6서열 (NM_001005276.1)
OR2D3	제7서열 (NP_001004684.1)	제8서열 (NM_001004684.1)
OR2W3	제9서열 (NP_001001957.2)	제10서열 (NM_001001957.2)
OR2H2	제11서열 (NP_009091.3)	제12서열 (NM_007160.4)
OR5C1	제13서열 (NP_001001923.1)	제14서열 (NM_001001923.1)
OR7D2	제15서열 (NP_001373041.1)	제16서열 (NM_175883.4)
OR7E91P	비코딩 유전자	제17서열 (NR_002185.3)
OR10A2	제18서열 (NP_001004460.1)	제19서열 (NM_001004460.2)
OR10H1	제20서열 (NP_039228.1)	제21서열 (NM_013940.4)
OR13D1	제22서열 (NP_001004484.1)	제23서열 (NM_001004484.1)
OR51B2	제24서열 (NP_149420.4)	제25서열 (NM_033180.4)
OR52I1	제26서열 (NP_001005169.1)	제27서열 (NM_001005169.1)
OR52W1	제28서열 (NP_001005178.1)	제29서열 (NM_001005178.1)

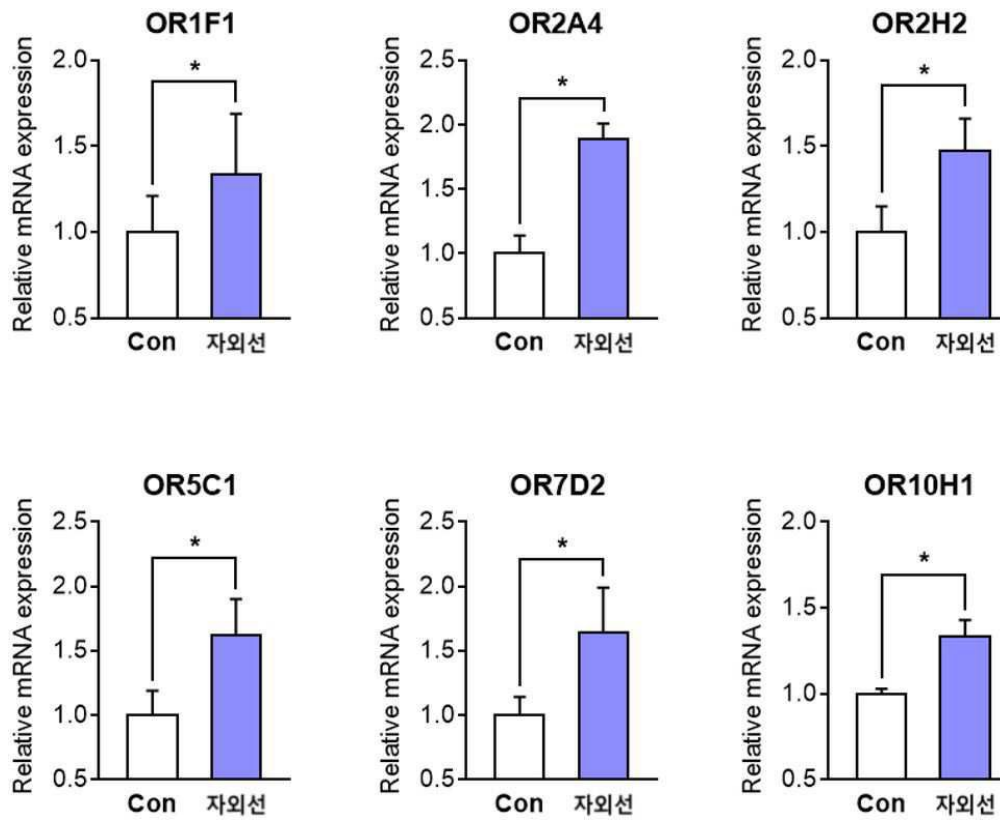
[0121] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

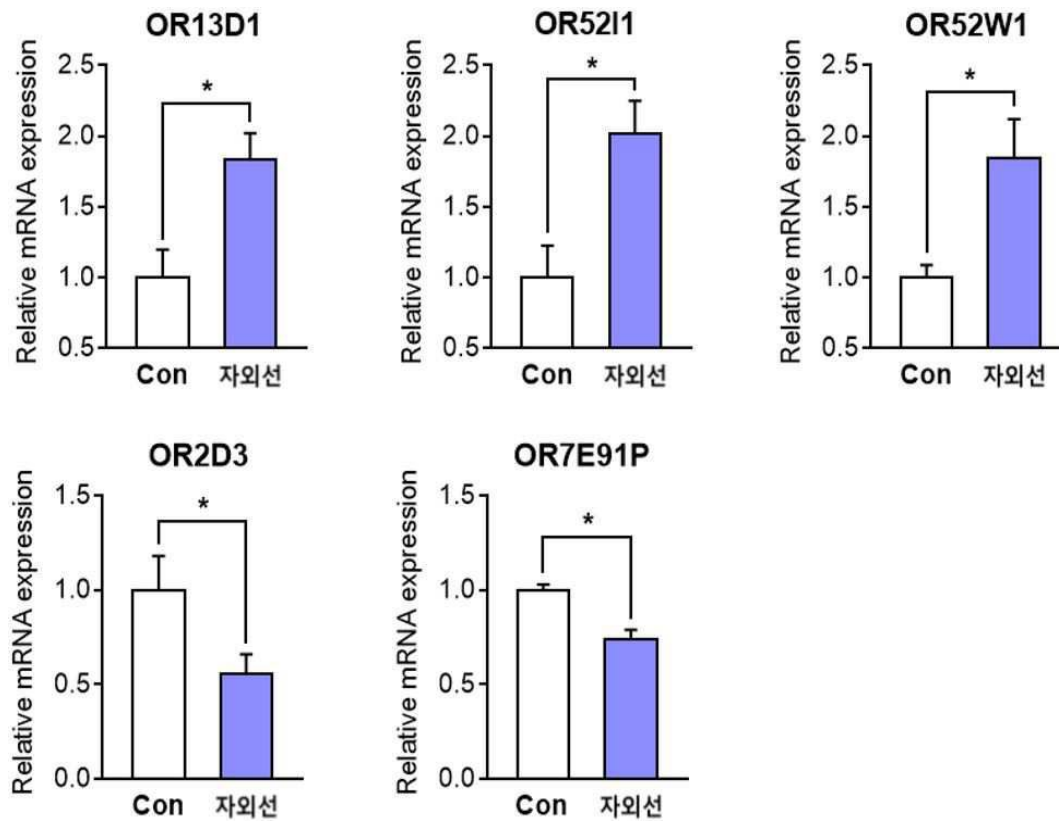
도면1



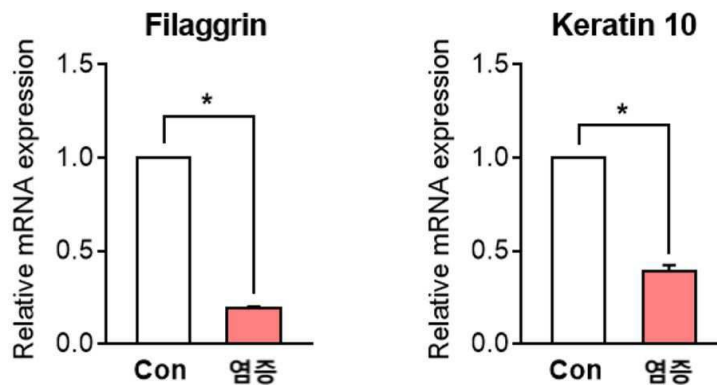
도면2a



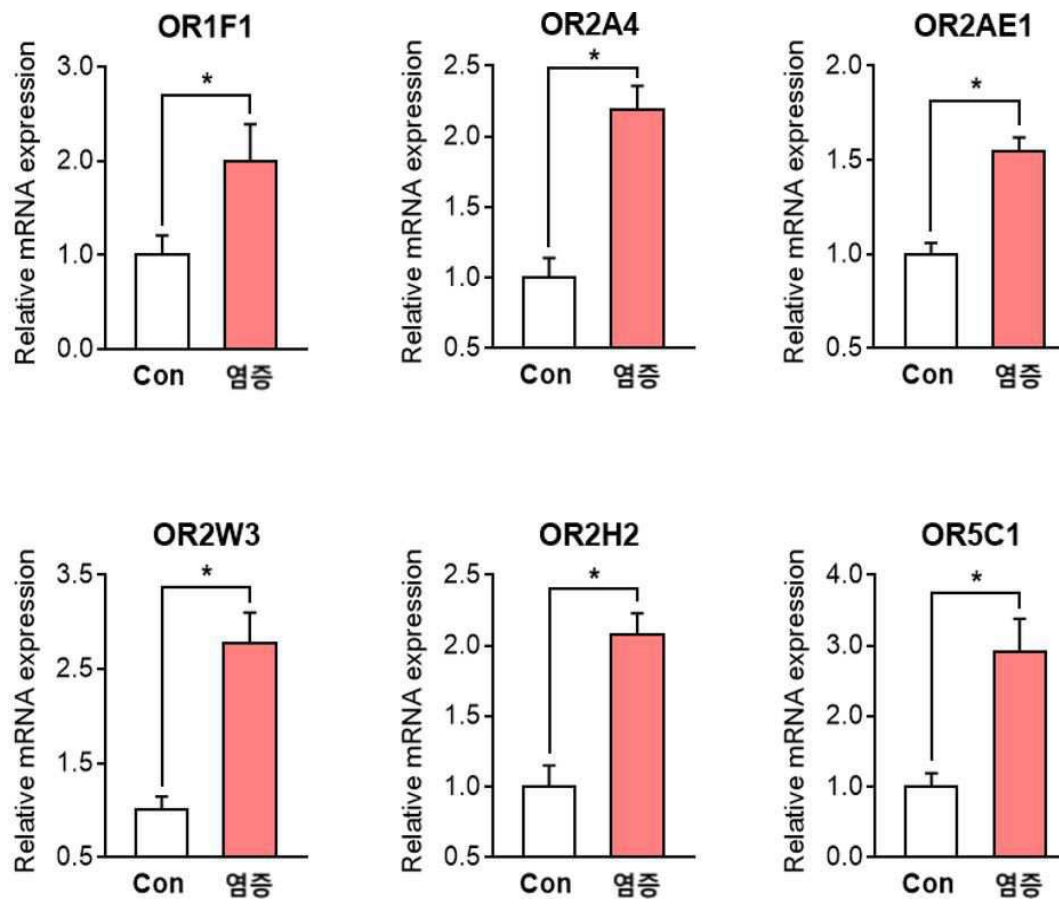
도면2b



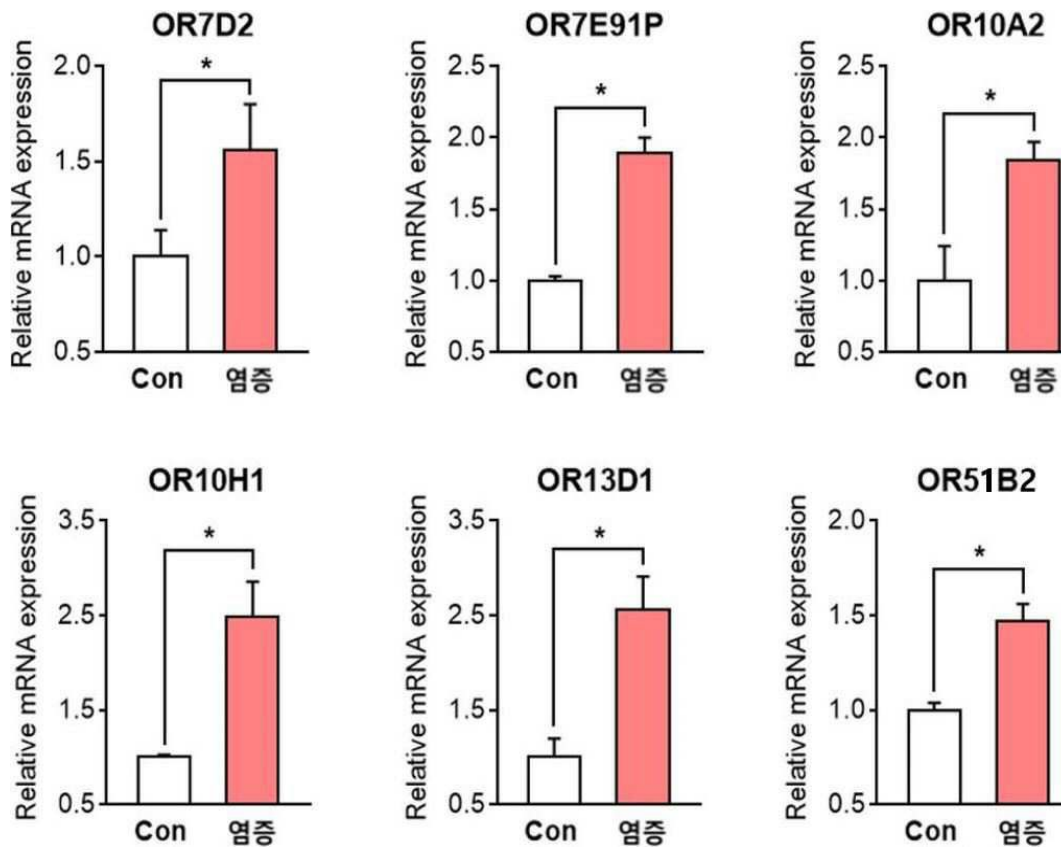
도면3



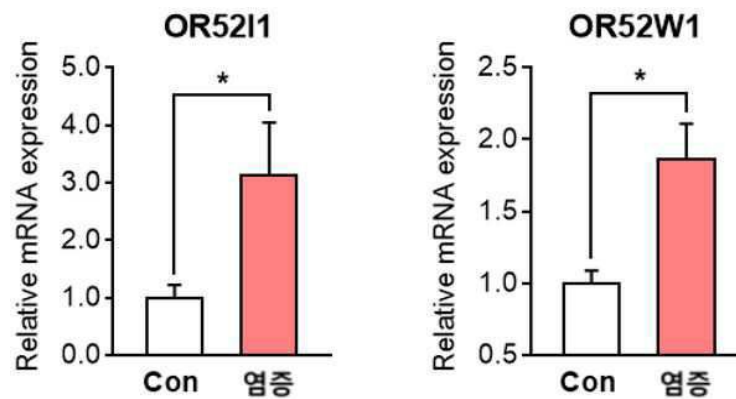
도면4a



도면4b



도면4c



서열 목록

- <110> Industry-Academic cooperation foundation Yonsei University
- <120> Novel Biomarkers for Diagnosing Skin Aging
- <130> HPC-9617
- <160> 65
- <170> KoPatent In 3.0
- <210> 1
- <211> 322

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gly Asp Arg Arg Ala Asp Pro Arg Pro Met Ser Gly Thr Asn Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Gln His Leu Leu Phe Val Phe Phe Leu Ser Met Tyr Leu Ala Thr

35 40 45

Val Leu Gly Asn Leu Leu Ile Ile Leu Ser Val Ser Ile Asp Ser Cys

50 55 60

Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser Asn Leu Ser Phe Val Asp

65 70 75 80

Ile Cys Phe Ser Phe Thr Thr Val Pro Lys Met Leu Ala Asn His Ile

85 90 95

Leu Glu Thr Gln Thr Ile Ser Phe Cys Gly Cys Leu Thr Gln Met Tyr

100 105 110

Phe Val Phe Met Phe Val Asp Met Asp Asn Phe Leu Leu Ala Val Met

115 120 125

Ala Tyr Asp His Phe Val Ala Val Cys His Pro Leu His Tyr Thr Ala

130 135 140

Lys Met Thr His Gln Leu Cys Ala Leu Leu Val Ala Gly Leu Trp Val

145 150 155 160

Val Ala Asn Leu Asn Val Leu Leu His Thr Leu Leu Met Ala Pro Leu

165 170 175

Ser Phe Cys Ala Asp Asn Ala Ile Thr His Phe Phe Cys Asp Val Thr

180 185 190

Pro Leu Leu Lys Leu Ser Cys Ser Asp Thr His Leu Asn Glu Val Ile

195 200 205

Ile Leu Ser Glu Gly Ala Leu Val Met Ile Thr Pro Phe Leu Cys Ile

210 215 220

Leu Ala Ser Tyr Met His Ile Thr Cys Thr Val Leu Lys Val Pro Ser

225 230 235 240
Thr Lys Gly Arg Trp Lys Ala Phe Ser Thr Cys Gly Ser His Leu Ala

245 250 255
Val Val Leu Leu Phe Tyr Ser Thr Ile Ile Ala Val Tyr Phe Asn Pro

260 265 270
Leu Ser Ser His Ser Ala Glu Lys Asp Thr Met Ala Thr Val Leu Tyr

275 280 285
Thr Val Val Thr Pro Met Leu Asn Pro Phe Ile Tyr Ser Leu Arg Asn

290 295 300
Arg Tyr Leu Lys Gly Ala Leu Lys Lys Val Val Gly Arg Val Val Phe

305 310 315 320

Ser Val

<210> 2

<211> 2695

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

aaggacagga gactaggaag gcggagggag gctgctattg gcagggcctc agtggagacc 60

tcccggggtc ccgggacgca gacggacggg cctgaatcgc tcgccttggt gaaatgggat 120

ccagcgtgc caactgcggc aactgcggtt aaaggagacg acccctgca gcaggaggag 180

gtattttaga ataaggaaga atgcgccggg ctcatctgtc gctacagggg cataaatattt 240

ttctaggatt ccagagtatg gctgctccag tcccagattc ggctcgactt acagacctca 300

gcgcaggacg tggacgcctt gcaaaggaca ttccagcgga cggcagagaa tacagattta 360

tgccagcgcc ctgcggaagg agcctctggc gggtcatctc catttatggg agatcgaga 420

gcggatccca ggcccatgag cgggacaaac cagtcgagtg tctccgagtt ctcctcctg 480

ggactctcca ggcagcccca gcagcagcat ctctcttttg tgttcttcct cagcatgtac 540

ctggccactg tcttggggaa cctgtctatc atcctgtccg taagcataga ctctgcctg 600

cacaccccca tgiacttctt cctcagcaac ctgtcttttg tggacatctg cttctccttc 660

accaccgtcc ccaagatgct ggccaatcac atactcgaga ctacagaccat ctcttctgt 720

ggctgtctca cacagatgta ttctgttttc atgttcgtgg acatggacaa ttctctccta 780

gctgtgatgg cciatgacca ctttctgcc gtgtgccacc ccttacatta cacagcaaag	840
atgaccatc agctctgtgc cctgctggtt gctggattat ggggtggttc caacctgaat	900
gtccttctgc acacctgct gatggctcca ctctattct gtgcagacaa tgccatcact	960
cacttcttct gcgagtgc tccctactg aaactctct gctcagacac acacctcaat	1020
gaggtcataa tccttagtga ggggtgccctg gtcatgatca cccatttct ttgcatcctg	1080
gcttcttata tgcacatcac ctgcactgtc ctgaaggtec catccacaaa gggaagggtg	1140
aaagccttct ccacctgtgg ttctcacctg gctgtggttc tctcttcta cagcaccatc	1200
attgctgtgt attttaacce tctgtcctcc cactcagctg agaaagacac tatggctact	1260
gtgttgata cagtagtgac tcccatgcta aaccctttca tctacagcct gaggaacagg	1320
tacttgaaag gggctctgaa aaaagtagtt ggcagggtgg tgttttctgt ctgatgaaat	1380
aatcaagact gaatctcatt cccaaggaaa ttatttttc accaattgag ttaaatgcag	1440
tagttgtttc attaaatgat gttcttgcta gtgacacact tagtaattat actaagttaa	1500
actattaatt ataattttt ttgagacagg gtcatgctct gtcaccagg ctggagtga	1560
gtgccgtgat cttggctcac tgcacctcc atctccagg ctcaagtgat cctcctgcct	1620
cagcctcctg agtagctggg accacagggtg tgtgccacat gcctagctaa atttttttt	1680
tttttttga gacggagtct ctctatgtcg ccaggctgga tgctgttgcg ggaagtcagg	1740
gacctgaac agagggacca gctggagctg tgcagagga acataaattg tgaagatttc	1800
attttaatat ggacatgtat cggttcccaa aattaatact ttataattt ctacgcctg	1860
tctttactgc aatctctgaa cataagctgt gaagatttca cggacattta tcagttccc	1920
aaattaacac ttataatttc tcatgcctgt cttacttta atctctaat cctgttatct	1980
tcgtaagctg acgatgtacg tcacctcagg accactgtga taattctacc taactatata	2040
aattgattgt aaaacatgtg tatttgaaca atatgaaac agtgcacctt gaaaaagaac	2100
agaataacag tgattttagg gaacaaggga agataatcat aaggctgac tatctgtgga	2160
gttgggcaga atggagccat attttcttc ttgcagagag cctataaatg gacgtgcaag	2220
tagggatata actgaattct ttctctagca aggaatgtta ataattaaga ccttgggaga	2280
ggaatgcact cctcggggga ggtctataaa tggtgtctct gggagagtct gtcttatgca	2340
gttgagataa ggactgaaat atgccctggt ctctgcagt accctcaggc ttattagtgt	2400
ggggaaaaaa cccacctg gtgaatttaa ggtcagacag attctctgct cttgaacct	2460
gttttctgtt gttaaatg tttatcaaga caatactgc acagtgaac atagaccctt	2520
atctggaggt ttgattttg tcctttgcct tgtgatctct attggcttca gaggcattgt	2580
atctttgttc tccttttgc cctttgacac ctgtgatctc tgtgacctac tcctgttcg	2640

tacaccccca ccccttttaa agtccttaat aaaaacctcc tggttttgcg gctca 2695

<210> 3

<211> 310

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Gly Asp Asn Ile Thr Ser Ile Arg Glu Phe Leu Leu Leu Gly Phe

1 5 10 15

Pro Val Gly Pro Arg Ile Gln Met Leu Leu Phe Gly Leu Phe Ser Leu

20 25 30

Phe Tyr Val Phe Thr Leu Leu Gly Asn Gly Thr Ile Leu Gly Leu Ile

35 40 45

Ser Leu Asp Ser Arg Leu His Ala Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser His

50 55 60

Leu Ala Val Val Asp Ile Ala Tyr Ala Cys Asn Thr Val Pro Arg Met

65 70 75 80

Leu Val Asn Leu Leu His Pro Ala Lys Pro Ile Ser Phe Ala Gly Arg

85 90 95

Met Met Gln Thr Phe Leu Phe Ser Thr Phe Ala Val Thr Glu Cys Leu

100 105 110

Leu Leu Val Val Met Ser Tyr Asp Leu Tyr Val Ala Ile Cys His Pro

115 120 125

Leu Arg Tyr Leu Ala Ile Met Thr Trp Arg Val Cys Ile Thr Leu Ala

130 135 140

Val Thr Ser Trp Thr Thr Gly Val Leu Leu Ser Leu Ile His Leu Val

145 150 155 160

Leu Leu Leu Pro Leu Pro Phe Cys Arg Pro Gln Lys Ile Tyr His Phe

165 170 175

Phe Cys Glu Ile Leu Ala Val Leu Lys Leu Ala Cys Ala Asp Thr His

180 185 190

Ile Asn Glu Asn Met Val Leu Ala Gly Ala Ile Ser Gly Leu Val Gly

195 200 205

Pro Leu Ser Thr Ile Val Val Ser Tyr Met Cys Ile Leu Cys Ala Ile

210 215 220

Leu Gln Ile Gln Ser Arg Glu Val Gln Arg Lys Ala Phe Arg Thr Cys

225 230 235 240

Phe Ser His Leu Cys Val Ile Gly Leu Val Tyr Gly Thr Ala Ile Ile

245 250 255

Met Tyr Val Gly Pro Arg Tyr Gly Asn Pro Lys Glu Gln Lys Lys Tyr

260 265 270

Leu Leu Leu Phe His Ser Leu Phe Asn Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile

275 280 285

Cys Ser Leu Arg Asn Ser Glu Val Lys Asn Thr Leu Lys Arg Val Leu

290 295 300

Gly Val Glu Arg Ala Leu

305 310

<210> 4

<211> 1758

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

atgggagaca atataacatc catcagagag ttctctctac tgggatttcc cgttggccca 60
aggattcaga tgctctcttt tgggctcttc tcctgtttct acgtcttcac cctgctgggg 120
aacgggacca tactggggct catctcactg gactccagac tgcacgcccc catgtacttc 180
ttctctcac acctggcggg cgtcgcacatc gcctacgcct gcaacacggg gccccggatg 240
ctgggtgaacc tctgcatcc agccaagccc atctcctttg cgggccgcat gatgcagacc 300

tttctgtttt ccaactttgc tgtcagagaa tgtctctccc tgggtggtgat gtcctatgat 360
ctgtacgtgg ccatctgcca cccctccga tatttgcca tcatgacctg gagagtctgc 420
atcacccctg cggtgacttc ctggaccact ggagtctttt tacccttgat tcatcttggt 480
ttacttctac ctttaccctt ctgtaggccc cagaaaattt atcacttttt ttgtgaaatc 540
ttggctgttc tcaaacttgc ctgtgcagat acccacatca atgagaacat ggtcttggcc 600
ggagcaattt ctgggctggg gggacccttg tccacaattg tagtttcata tatgtgcatc 660
ctctgtgcta tccttcagat ccaatcaagg gaagttcaga ggaaagcctt ccgcacctgc 720

ttctcccacc tctgtgtgat tggactcgtt tatggcacag ccattatcat gtatgttggg 780
cccagatatg ggaaccccaa ggagcagaag aaatatctcc tgctgtttca cagcctcttt 840
aatcccatgc tcaatcccct tatctgtagt cttaggaact cagaagtga gaatactttg 900
aagagagtgc tgggagtaga aaggcgctta tgaaggat tatggcattg tgactgacag 960
tgacctagga agttacatca ttgagcgggt cttaacccat ctctgcactg gtgggacctc 1020
tgccctcaat ggacatgaga attatctgag acatttattt aaaatggagc tatctcctgc 1080
cctaccttta aatgactgat ttcagcagat gtgggatgaa attctagaaa ttgatctctt 1140

caagttgtgc tgcagccact ccacaccagg acaatacccc ttacaatc ctcattagct 1200
tttgatccag tcccatacct ccataatgt tttcctcaaa aactgggtcc cttcagagga 1260
ctttaaaaat aagtctata gtcaataag tttagactt acttcacatc agatgcctct 1320
gtctagggat cacaattcat attagcatag tgaatgctgt aaatatttct ctaggaaaga 1380
ataattctat accagcttta agccagtgtt ttctaaactt atgtgagcac ataaaatttc 1440
ctttgtaata cttagtaaca gtttctgga acaggagatc ttgatattaa ttgactcatt 1500
tgaatactt cctacagccc cttctagggt cagaatgatt tcttttttcc ttgcaaagt 1560

agcctctaaa gagatgtagt tctgagcatt atgcctcgat cagtctgtaa aaatccgggt 1620
tctgtttgga tacagaccgt gagggacct gtctctactg ttcaatggta gatcatctaa 1680
agaaaataaa tgcaatcctg tccttcacatc tggatcggca ttctgctat agaagcttca 1740
ggagatgacc tcattcaa 1758

<210> 5
<211> 323
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5

Met Trp Gln Lys Asn Gln Thr Ser Leu Ala Asp Phe Ile Leu Glu Gly

1 5 10 15

Leu Phe Asp Asp Ser Leu Thr His Leu Phe Leu Phe Ser Leu Thr Met

20 25 30

Val Val Phe Leu Ile Ala Val Ser Gly Asn Thr Leu Thr Ile Leu Leu

35 40 45

Ile Cys Ile Asp Pro Gln Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Leu Leu Ser

50 55 60

Gln Leu Ser Leu Met Asp Leu Met His Val Ser Thr Ile Ile Leu Lys

65					70					75					80				
Met	Ala	Thr	Asn	Tyr	Leu	Ser	Gly	Lys	Lys	Ser	Ile	Ser	Phe	Val	Gly				
85					90					95									
Cys	Ala	Thr	Gln	His	Phe	Leu	Tyr	Leu	Cys	Leu	Gly	Gly	Ala	Glu	Cys				
100					105					110									
Phe	Leu	Leu	Ala	Val	Met	Ser	Tyr	Asp	Arg	Tyr	Val	Ala	Ile	Cys	His				
115					120					125									
Pro	Leu	Arg	Tyr	Ala	Val	Leu	Met	Asn	Lys	Lys	Val	Gly	Leu	Met	Met				
130					135					140									
Ala	Val	Met	Ser	Trp	Leu	Gly	Ala	Ser	Val	Asn	Ser	Leu	Ile	His	Met				
145					150					155					160				
Ala	Ile	Leu	Met	His	Phe	Pro	Phe	Cys	Gly	Pro	Arg	Lys	Val	Tyr	His				
165					170					175									
Phe	Tyr	Cys	Glu	Phe	Pro	Ala	Val	Val	Lys	Leu	Val	Cys	Gly	Asp	Ile				
180					185					190									
Thr	Val	Tyr	Glu	Thr	Thr	Val	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ile	Leu	Leu	Leu	Leu				
195					200					205									
Pro	Ile	Phe	Leu	Ile	Ser	Thr	Ser	Tyr	Val	Phe	Ile	Leu	Gln	Ser	Val				
210					215					220									
Ile	Gln	Met	Arg	Ser	Ser	Gly	Ser	Lys	Arg	Asn	Ala	Phe	Ala	Thr	Cys				
225					230					235					240				
Gly	Ser	His	Leu	Thr	Val	Val	Ser	Leu	Trp	Phe	Gly	Ala	Cys	Ile	Phe				
245					250					255									
Ser	Tyr	Met	Arg	Pro	Arg	Ser	Gln	Cys	Thr	Leu	Leu	Gln	Asn	Lys	Val				
260					265					270									
Gly	Ser	Val	Phe	Tyr	Ser	Ile	Ile	Thr	Pro	Thr	Leu	Asn	Ser	Leu	Ile				
275					280					285									
Tyr	Thr	Leu	Arg	Asn	Lys	Asp	Val	Ala	Lys	Ala	Leu	Arg	Arg	Val	Leu				
290					295					300									
Arg	Arg	Asp	Val	Ile	Thr	Gln	Cys	Ile	Gln	Arg	Leu	Gln	Leu	Trp	Leu				
305					310					315					320				

Pro Arg Val

<210> 6

<211> 972

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

atgtggcaga agaatcagac ctctctggca gacttcatcc ttgaggggct cttcgatgac 60

tcccttacc acccttttct tttctccttg accatggtgg tcttccttat tgcggtgagt 120

ggcaacaccc tcaccattct cctcatctgc attgatcccc agcttcatac accaatgtat 180

ttcttgcctc gccagctctc cctcatggat ctgatgcatg tctccacaat catcctgaag 240

atggctacca actacattac tggcaagaaa tctatctcct ttgtgggctg tgcaaccag 300

catttctct atttgtgtct aggtgggtgt gaatgttttc tcttagctgt catgtcctat 360

gaccgtatg ttgccatctg tcattccactg cgtatgctg tgctcatgaa caagaagggtg 420

ggactgatga tggctgtcat gtcatggttg ggggcatccg tgaactccct aattcacatg 480

gcgatcttga tgcatttccc tttctgtggg cctcggaaag tctaccatt ctactgtgag 540

ttccagctg ttgtgaagtt ggtatgtggc gacatcactg tgtatgagac cacagtgtac 600

atcagcagca ttctctcct cctcccatc ttcttgattt ctacatccta tgtcttcac 660

cttcaaagtg tcattcagat gcgtcatct gggagcaaga gaaatgcctt tgccacttgt 720

ggctcccacc tcacggtggt ttctctttgg ttggtgcct gcattcttc ctacatgaga 780

cccaggtccc agtgcactct attgcagaac aaagtgtggt ctgtgttcta cagcatcatt 840

acgccacat tgaattctct gatttatact ctccggaata aagatgtagc taaggctctg 900

agaagagtgc tgaggagaga tgttatcacc cagtgcattc aacgactgca attgtggttg 960

ccccgagtgt ag 972

<210> 7

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Met Cys Ser Phe Phe Leu Cys Gln Thr Gly Lys Gln Ala Lys Ile Ser

1 5 10 15

Met Gly Glu Glu Asn Gln Thr Phe Val Ser Lys Phe Ile Phe Leu Gly

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

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

275 280 285
Met Ile Ser Val Phe Tyr Thr Ala Val Thr Pro Met Leu Asn Pro Ile
290 295 300
Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Val Lys Gly Ala Leu Arg Lys Leu
305 310 315 320
Val Gly Arg Lys Cys Phe Ser His Arg Gln
325 330

<210> 8

<211> 518

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

atgtgttctt ttttcttctg ccaaacaggt aaacaggcaa aaatatcaat gggagaagaa 60

aaccaaacct ttgtgtccaa gtttatcttc ctgggtcttt cacaggactt gcagaccag 120

atcctgctat ttatcctttt cctcatcatt tatctgctga ccgtgcttgg aaaccagctc 180

atcatcattc tcattctcct ggattctcgc cttcacactc ccatgtattt ttttcttaga 240

aatctctcct ttgcagatct ctgtttctct actagcattg tccctcaagt gttggttcac 300

ttcttggtta agaggaaaac catttctttt tatgggtgta tgacacagat aattgtcttt 360

cttctggttg gggtgtacaga gtgtgctgtg ctggcagtga tgtcctatga ccggtatgtg 420

gctgtctgca agccccgtga ctactctacc atcatgacac aacgggtgtg tctctggctg 480

tccttcaggt cctgggccag tggggcacta gtgtcttt 518

<210> 9

<211> 314

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Met Asp Gly Thr Asn Gly Ser Thr Gln Thr His Phe Ile Leu Leu Gly

1 5 10 15

Phe Ser Asp Arg Pro His Leu Glu Arg Ile Leu Phe Val Val Ile Leu

20 25 30

Ile Ala Tyr Leu Leu Thr Leu Val Gly Asn Thr Thr Ile Ile Leu Val

35	40	45
Ser Arg Leu Asp Pro His Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ala		
50	55	60
His Leu Ser Phe Leu Asp Leu Ser Phe Thr Thr Ser Ser Ile Pro Gln		
65	70	75
Leu Leu Tyr Asn Leu Asn Gly Cys Asp Lys Thr Ile Ser Tyr Met Gly		
85	90	95
Cys Ala Ile Gln Leu Phe Leu Phe Leu Gly Leu Gly Gly Val Glu Cys		
100	105	110
Leu Leu Leu Ala Val Met Ala Tyr Asp Arg Cys Val Ala Ile Cys Lys		
115	120	125
Pro Leu His Tyr Met Val Ile Met Asn Pro Arg Leu Cys Arg Gly Leu		
130	135	140
Val Ser Val Thr Trp Gly Cys Gly Val Ala Asn Ser Leu Ala Met Ser		
145	150	155
Pro Val Thr Leu Arg Leu Pro Arg Cys Gly His His Glu Val Asp His		
165	170	175
Phe Leu Arg Glu Met Pro Ala Leu Ile Arg Met Ala Cys Val Ser Thr		
180	185	190
Val Ala Ile Glu Gly Thr Val Phe Val Leu Ala Val Gly Val Val Leu		
195	200	205
Ser Pro Leu Val Phe Ile Leu Leu Ser Tyr Ser Tyr Ile Val Arg Ala		
210	215	220
Val Leu Gln Ile Arg Ser Ala Ser Gly Arg Gln Lys Ala Phe Gly Thr		
225	230	235
Cys Gly Ser His Leu Thr Val Val Ser Leu Phe Tyr Gly Asn Ile Ile		
245	250	255
Tyr Met Tyr Met Gln Pro Gly Ala Ser Ser Ser Gln Asp Gln Gly Met		
260	265	270
Phe Leu Met Leu Phe Tyr Asn Ile Val Thr Pro Leu Leu Asn Pro Leu		
275	280	285

Ile Tyr Thr Leu Arg Asn Arg Glu Val Lys Gly Ala Leu Gly Arg Leu

290 295 300

Leu Leu Gly Lys Arg Glu Leu Gly Lys Glu

305 310

<210> 10

<211> 945

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

atggatggaa ccaatggcag cacccaaacc catttcatcc tactgggatt ctctgaccga 60

ccccatctgg agaggatcct ctttgtgggc atcctgacgc cgtacctcct gacctcgtta 120

ggcaacacca ccatcatcct ggtgtcccgg ctggaccccc acctccacac ccccatgtac 180

ttcttctctg ccacatttc ctctctggac ctacgtttca ccaccagctc catccccag 240

ctgctctaca accttaatgg atgtgacaag accatcagct acatgggctg tgccatccag 300

ctcttctgt tcttgggtct ggggtggtgt gagtgcctgc ttctggctgt catggcctat 360

gaccggtgtg tggtatctg caagccctg cactacatgg tgatcatgaa cccagggctc 420

tgccggggct tgggtgtcagt gacctggggc tgtggggtgg ccaactcctt ggccatgtct 480

cctgtgacct tgcgcttacc ccgctgtggg caccacgagg tggaccactt cctgcgtgag 540

atgcccgccc tgatccggat ggctgcgtc agcactgtgg ccatcgaagg caccgtcttt 600

gtcctggcgg tgggtgttgt gctgtccccc ttggtgttta tctgctctc ttacagctac 660

attgtgaggg ctgtgttaca aattcgggtc gcatcaggaa ggacagaagg cttcggcacc 720

tgcggtccc atctcactgt ggtctccctt ttctatggaa acatcatcta catgtacatg 780

cagccaggag ccagttcttc ccaggaccag ggcattgtcc tcatgctctt ctacaacatt 840

gtacaccccc tctcaatcc tctcatctac acctcagaa acagagaggt gaagggggca 900

ctgggaaggt tgcttctggg gaagagagag ctaggaaagg agtaa 945

<210> 11

<211> 312

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met Val Asn Gln Ser Ser Thr Pro Gly Phe Leu Leu Leu Gly Phe Ser

1 5 10 15

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

260	265	270
Gly Leu Phe Tyr Ala Val Gly Thr Pro Ser Leu Asn Pro Leu Ile Tyr		
275	280	285
Thr Leu Arg Asn Lys Glu Val Thr Arg Ala Phe Arg Arg Leu Leu Gly		
290	295	300
Lys Glu Met Gly Leu Thr Gln Ser		
305	310	
<210>	12	
<211>	3061	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	12	
gataatctga gccagctcca gctcatcaca cacatgtgtg cttagaaaag tgccagatgg		60
tcagcattag caatccctat tgtgaccaga gatgcagttg cccattcaag gatgccatt		120
ccctttttatt tttttgtttc ttctgatgt acaagtggag gctgggcacc agttaagagc		180
tctgtcatgg ggaattgctg gtaccagaag agatttttat ttgattgaag gaagtcagag		240
gcaccagtgt gagtatccat ctgctgtcca gtacattcat ggattcctca ctctcactag		300
acaatgtttg accaggaaga acagggaatg agaaggagct gctggatggt gatgagcctt		360
ggaaagggag gctgggcgag cagagacaga agagaaacac ctacctgctg tgacctcaca		420
aacacccagg ctgagttttg ataagacagg ttgaatcaca ctggagtgc agcctcatcc		480
ctccaggtag aaacaagaac aggccatggt taaccaaagc tccacaccgg gcttcctcct		540
tctgggcttc tctgaacacc cagggtgga aaggactctc ttctgtgttg tctcacttc		600
ctacctcta accctagtgg gcaacacact catcatcctg ctgtctgcgc tggaccccaa		660
gctcactct ccaatgtact ttttctctc caacctctcc ttcttgacc tctgtttcac		720
cacgagttgt gttccccaaa tgctgggtcaa cctctggggc ccaaagaaga ccatcagctt		780
cctggactgc tctgtccaga tcttcatctt cctgtccctg gggacaactg agtgcacct		840
cttgacagtg atggcttttg atcgctacgt ggctgtctgc cagccctcc actatgccac		900
catcatccac ccccgctgt gctggcagct ggcatctgtg gcctgggtca ttgggtagt		960
ggagtcatgt gtccagacac catccacct gcacctgcc ttctgccccg atcggcaggt		1020
ggatgatttt gtctgtgagg tccagctct aattcgactc tctgtgaag acacctcta		1080
caatgagatc caggtagctg ttgccagtgt cttcatcttg gttgtgcctc tcagcctcat		1140
ccttgtctct tacggagcca ttacctgggc agtgcagagg attaactctg caaaagggcg		1200

gaggaaagct ttiggacct gctcctcca tctcactgtg gtcacccctt tctacagctc	1260
agtcattgct gtctacctcc agcccaaaaa tcctatgcc caagagaggg gcaagttctt	1320
tggtctcttc tatgcagtgg gcactccttc acttaaccct ctcataata cctgaggaa	1380
caaggaggta accagggcat tcaggagatt gctggggaag gaaatggggc tcacacaaag	1440
ctgagggaga gctgcttaat gtgctttaaa agagaggaga ttctatgtgc ttttatcaga	1500
aagtttgagt tcctgcccc tctgccttct tcacacccat tacattgtgg gaatggatga	1560
aagccacatg tctgtgtgtg tgcatgtatg tgtgcaagag acagcgactg aaatgtagta	1620
aaggaggga tctttatgcg aaaaattata ggcatcaagt atattttata ttttttcta	1680
ctttaagtct tcgcctccat agtcatgttc ctacctttat cacttccatt tttaatccc	1740
ctcccttgcc atatccccac tattccttca cctccaattc taattcctac catatcttct	1800
ttgcttctcc ctcatgtttt tcccacttca ctatatgtct gttttgtatt ctcattctat	1860
tttattcctc aaataacagc aaaagagaag gggaagctga agcccagcta agttcggaag	1920
ctcacccaag aacacacagt gtccacagca tcagaactaa aatccaggcc ccataatttt	1980
cagtcaggca actctcaaat acacactgtt gctttcacac cataatcaa tatccagta	2040
tttcaggctt gagccttaca aaggaaactt agcttcttca gtcctatttc ttctcttaca	2100
atgccacaa atcgcaggta aaggagcagc caaaaagaca caaaaatatc ttcattgtta	2160
ggctggcaca ttgtggacct tggtgtcatc taccggccaa atatggtatt gcatgtgaca	2220
tcccagactt ctgtccagg gtcacccgaa ctgtactttg ctcaaagaca tagatatggt	2280
tatgatacta taagcattta tgtaattgtt atgttaaccc aagtaacact taaagtacag	2340
atgtccttg acttataatg atgttacct ccaaaaaacc tatcatatac tgaaaatatt	2400
gtaagttgaa tatgcatttc atacacctaa cctaccaaac atcatagctt agcctagcct	2460
accttaaca tactcagaac acttacatta gcctacagtt cagcaaaatc ctcaatacaa	2520
agtctatttt ataataaagt ttgtaatatc tcatgtaatt tactgaatac tgtactaaaa	2580
gtgaaaaaac agaatggtta tattggtact caaagtacgg tttctactga atgtatctct	2640
tttgcatat tataaagtca aaaaatggtc aaagtcagga accccctgca atttacacat	2700
attgacttat ttaaccctta taacaacact atgaagcaga taatattatt atcctttttc	2760
agaggtaaaa actaaaacac agaatttatg ttaccacttg caaatgtgca agacaggatt	2820
tgaaccagg aaaactggct ccagactcct tgctcttaac cttgcctttt ggtaaaaata	2880
atgcctccca ggcccagggtg aaaagcttca acttctcaac aagctttgag gaaatcattt	2940

```

caatctaaaa ctatatctaa atgatccccc agccgaaggg gtttcacttc cttaaaataa      3000

gagtttttca aatacttcaa agcataagaa acaacagaac aataaaactt ttggaaaaag      3060
t                                                                           3061

<210>    13
<211>    320
<212>    PRT
<213>    Homo sapiens
<400>    13

Met Asn Ser Glu Asn Leu Thr Arg Ala Ala Val Ala Pro Ala Glu Phe
   1             5             10             15
Val Leu Leu Gly Ile Thr Asn Arg Trp Asp Leu Arg Val Ala Leu Phe
           20             25             30
Leu Thr Cys Leu Pro Val Tyr Leu Val Ser Leu Leu Gly Asn Met Gly

           35             40             45
Met Ala Leu Leu Ile Arg Met Asp Ala Arg Leu His Thr Pro Met Tyr
   50             55             60
Phe Phe Leu Ala Asn Leu Ser Leu Leu Asp Ala Cys Tyr Ser Ser Ala
   65             70             75             80
Ile Gly Pro Lys Met Leu Val Asp Leu Leu Leu Pro Arg Ala Thr Ile
           85             90             95
Pro Tyr Thr Ala Cys Ala Leu Gln Met Phe Val Phe Ala Gly Leu Ala
           100            105            110

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

```


180 185 190
 Cys Ser Asp Thr Ser Leu Asn Glu Leu Leu Leu Phe Ala Ile Cys Gly
 195 200 205
 Phe Ile Gln Thr Ala Thr Val Leu Ala Ile Thr Val Ser Tyr Gly Phe
 210 215 220
 Ile Ala Gly Ala Val Ile His Met Arg Ser Val Glu Gly Ser Arg Arg
 225 230 235 240
 Ala Ala Ser Thr Gly Gly Ser His Leu Thr Ala Val Ala Met Met Tyr
 245 250 255

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

<210> 14

<211> 963

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

atgaactcag agaacctcac ccgggccgcg gttgcccttg ctgaattcgt cctcctgggc	60
atcacaaatc gctgggacct gcgtgtggcc ctcttctga cctgcctgcc tgtctacctg	120
gtgagcctgc tgggaaacat gggcatggcg ctgctgatcc gcatggatgc ccggctccac	180
acacctatgt acttcttctt ggccaacctc tcctgctgg atgcctgcta ttcctccgcc	240
atcggcccca agatgctagt ggacctgctg ctgccccgag ccaccatccc ttacacagcc	300
tgtgccctcc agatgtttgt ctttgcaggt ctggctgata ctgagtgttg ctgtctggca	360
gccatggcct atgaccgcta cgtggccatc agaaaccac ttctctatac aacagctatg	420
tcgcagcgtc tatgcctggc cttgctggga gcatcaggcc tgggtggggc agtgagtgcc	480
tttgttcaca caacctcac ctccgcctg agcttctgcc gctcccgaa gatcaatagc	540
ttcttctgcg ataccctcc actgctggcc atctcgtgca gtgacaccag tctcaatgaa	600

ctccttctct tcgccatctg tggcttcac cagacagcca cgggtttagc taticacggtg 660
tcttatggct tcatcgctgg ggctgtgac cacatgcgt cggtcgaggg cagtcggcga 720
gcagcctcca ccggtgggtc ccacctcaca gccgtggcca tgatgtacgg gacactcatt 780

ttcattgacc tgcgccccag ctccagctat gccttgaca ctgacaagat ggcctctgtg 840
ttctataccc tggctatccc gtctctcaac ccactcatct acagcctccg caataaggag 900
gtcaaggagg cctcaggca gacctggagc cgattccact gtccaggga ggggtcccag 960
tga 963

<210> 15
<211> 312
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 15

Met Glu Ala Gly Asn Gln Thr Gly Phe Leu Glu Phe Ile Leu Leu Gly
1 5 10 15

Leu Ser Glu Asp Pro Glu Leu Gln Pro Phe Ile Phe Gly Leu Phe Leu
20 25 30

Ser Met Tyr Leu Val Thr Val Leu Gly Asn Leu Leu Ile Ile Leu Ala
35 40 45

Ile Ser Ser Asp Ser His Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser
50 55 60

Asn Leu Ser Trp Val Asp Ile Cys Phe Ser Thr Cys Ile Val Pro Lys
65 70 75 80

Met Leu Val Asn Ile Gln Thr Glu Asn Lys Ala Ile Ser Tyr Met Asp

85 90 95
Cys Leu Thr Gln Val Tyr Phe Ser Met Phe Phe Pro Ile Leu Asp Thr
100 105 110

Leu Leu Leu Thr Val Met Ala Tyr Asp Arg Phe Val Ala Val Cys His
115 120 125

Pro Leu His Tyr Met Ile Ile Met Asn Pro His Leu Cys Gly Leu Leu
130 135 140

Val Phe Val Thr Trp Leu Ile Gly Val Met Thr Ser Leu Leu His Ile

145 150 155 160

Ser Leu Met Met His Leu Ile Phe Cys Lys Asp Phe Glu Ile Pro His

165 170 175

Phe Phe Cys Glu Leu Thr Tyr Ile Leu Gln Leu Ala Cys Ser Asp Thr

180 185 190

Phe Leu Asn Ser Thr Leu Ile Tyr Phe Met Thr Gly Val Leu Gly Val

195 200 205

Phe Pro Leu Leu Gly Ile Ile Phe Ser Tyr Ser Arg Ile Ala Ser Ser

210 215 220

Ile Arg Lys Met Ser Ser Ser Gly Gly Lys Gln Lys Ala Leu Ser Thr

225 230 235 240

Cys Gly Ser His Leu Ser Val Val Ser Leu Phe Tyr Gly Thr Gly Ile

245 250 255

Gly Val His Phe Thr Ser Ala Val Thr His Ser Ser Gln Lys Ile Ser

260 265 270

Val Ala Ser Val Met Tyr Thr Val Val Thr Pro Met Leu Asn Pro Phe

275 280 285

Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Val Lys Gly Ala Leu Gly Ser Leu

290 295 300

Leu Ser Arg Ala Ala Ser Cys Leu

305 310

<210> 16

<211> 3286

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

ccacactcat gcattctaga gaggagagtt aggatgactt catgacaagt tccatctccc 60

cgctttccc tgctagattc tgtcttcagc attcaacagt caggggagga agacgtcata 120

ccagcatttt tttttttcaa gcaatctttc catgatgagt acaaagcctt ggggaatatc 180

tgataaaagt aaaattttct agaatgtgat ctggacttgc cacaaagaaa cttcagatac 240

atcagctaca tgggaagcagg aaaccaaaca ggatttttag agttttatcct tctcggactc 300

tctgaggatc cagaactaca gccgttcata tttgggctgt tcctgtccat gtacctggtg	360
acggtgctgg gaaacctgct catcatcctg gccatcagct ctgactccca cctccacacc	420
cccatgtact tcttctcttc caacctgtcc tgggttgaca tctgtttcag cacttgcatc	480
gtccccaaga tgctggtgaa catccagacc gagaacaaag ccatctccta catggactgc	540
ctcacacagg tctatttctc catgtttttt cctattctgg acacgtact cctgaccgtg	600
atggcctatg accggtttgt ggctgtctgc caccctctgc actatatgat catcatgaac	660
ccccacctct gtggcctcct gggtttttgt accctggctca ttggtgtcat gacatccctc	720
ctccatattt ctctgatgat gcattctaac tctgttaaag attttgaaat tccacatttt	780
ttctgcgaac tgacgtacat cctccagctg gccctgctctg ataccttcct gaacagcacg	840
ttgatatact ttatgacggg tgtgctgggc gtttttcccc tccttgggat cattttctct	900
tattcacgaa ttgcttcac cataaggaag atgtcctcat ctgggggaaa acaaaaagca	960
ctttccacct gtgggtctca cctctccgtc gtttctttat tttatgggac aggcattggg	1020
gtccacttca ctctgcggg gactcactct tcccagaaaa tctccgtggc ctcggtgatg	1080
tacactgtgg tcacccccat gttgaacccc ttcattctaca gcctgaggaa caaggatgtg	1140
aaggaggccc tggggagtct cctcagcagg gcagcctctt gtttgtgat gatcccttgg	1200
ccccaggact aagaagtttt gtgagcacca atggcaaaaa tgttttatat tgaaattctt	1260
actctttaaa attaaaaaca tttttttata ctttgagagt acaaatgcag atttcttaac	1320
atgcatttgc ataaggggtga agtctgagct tttggcgtag caattacctg aatagtgaac	1380
ataaggcact ttttttctt ttttgagacg gactctcact ctgtctccca ggctggagtg	1440
cagtggagtg atctcggtc actgcaacct ccgcctcccg ggttcaagtg attcttctgt	1500
ctcagcctcc tgagtagctg agattacagg tgtgtgccac ccatgccttt tagtagagac	1560
ggggtttcac catcttggcc aggcctggtct cgaactcctg accttgtgat ccacctgcct	1620
tggcctctca aagtgtctgg attacaggtg tgagccacca cgcccggcca aggcagtttt	1680
taaaactctca ctccccctc accttttgca gtctccagtg tccattatc tgttataatg	1740
cccatgcgta tacattgttt agctcccaat tataagttag atcatgcagc atttgacttt	1800
gtttctttac taccttactt aagagaatgg ctccagctc catcgatgtt gctgcaaaag	1860
acatgatttc atcctttttt atggctgagt agtactccat tgtatatac ctcgatatct	1920
atatagatat agacatatgt agatacatac catgttttct ttttttaaaa aaatttattt	1980
ttatgtcagt agtttttggg gtacatgtgg tttttcatta cacggatgag ttcttttagtg	2040
gtgacttctg agtttttagt gtaccctgca ccaagtggt agtagtctct tattctcac	2100
ccccctccca acctttctcc ctccaagtca ccaaagtca ttatattgtt catatccctt	2160

tgtgtcctca tagcttagct cccacttata actgagaaca tacgatatgt tcatatggat 2220
 cttatgtatg ttggttgaac atacaacaa gtccagggtt ttcatctctg agttacttca 2280
 cctagagtaa tgacctccag ttccatccaa gttgtacaa aagacattat ttggttcctt 2340
 tttatggata agtagtattc catgctgtac atataccaca atctttatca ctcatiggtt 2400

 gatgggcact taggttggtt ccatgccttt gtaattgcta attatgttgc tataaacatg 2460
 caggtgtatg tgtctttttc acataatgac tttgtttcct ttgggtagat acccagtagt 2520
 ggaactgctg gactgaaagg tagttctact tttagtctt tttttgttt ttttttaag 2580
 acagagtctc actctgttgc ccaggctgga gtgcagtggc gcgactcat ctcaactgcaa 2640
 cctccacctc ccaggttcaa gcgattctcc tgcctcaacc tctgagtag ctgggactac 2700
 aggcacctgc caccaccacc agctaattct tctattttta gtagagacag ggtttcacca 2760
 tgttgccag gctggcttgc aactcctgac ctgagtgat acgcccacct cggcctcca 2820

 aagtgtctggg attacagtg tgagccactg tgcctggcct tctagttctt taagatacca 2880
 ctttaaaaaa agtccagtc tccattgatg gacacgtagg ttgattccat atctttgcta 2940
 atgtgaatag tgccgtgata aacatggggg tgaagttaa caattaatct ccaagtaatt 3000
 tccttgatgg cacttctgtc ctatgtgcta ttcaaaaatt gtgtccttga tcatcgttct 3060
 taattctcca ttagtgagtt ctgaacttgg gtttgaagca tttgctatag ctttgttacc 3120
 tcaagtgggtg gcacagagtt cttaagctat tgattgttca ctgactttat ttctatgtgt 3180
 ttgcatgtgg gttttgttg tttgtgtgt cgatcatgaa cagatcaaca gtgtttattt 3240

 gttttcctac tggatgaagt atgattaaaa tacgtattta aatata 3286
 <210> 17
 <211> 502
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 17

 ggtgtgttac ctgccgacag cataatgtga ggcaaggtcc agccgttccg cccagcatac 60
 aagcttatgg agcagccccc tttggagatc tccaggtaga cttcagagag atgccaaagt 120
 gtggagatct gattcctaga tttcgactgc ctttacggat cggctcacat aacgggcctg 180
 cgtttttggc tgccatggta cagaagacgg caaaggtgtc caagtcacac agagccacgg 240
 aatctcacag gagcctgaga actcctctc ctgggactct cagaggatcc agaactgcag 300

 cccatcctcg ctgggctgtc cctgtccatg tatctgttca cgggtgctgag gaacctctc 360
 atcagcctgg ctgtcagctc tgactccac ctccacaccc caatgtgctt ctctctctc 420

aacctgtgct gggctgacat cggtttcacc tcggccacgg ttcccaagat gattgtggac 480
atgcggtcgc atagcggagt ca 502

<210> 18
<211> 303
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 18

Met Ser Phe Ser Ser Leu Pro Thr Glu Ile Gln Ser Leu Leu Phe Leu
1 5 10 15

Thr Phe Leu Thr Ile Tyr Leu Val Thr Leu Met Gly Asn Cys Leu Ile
20 25 30

Ile Leu Val Thr Leu Ala Asp Pro Met Leu His Ser Pro Met Tyr Phe
35 40 45

Phe Leu Arg Asn Leu Ser Phe Leu Glu Ile Gly Phe Asn Leu Val Ile
50 55 60

Val Pro Lys Met Leu Gly Thr Leu Leu Ala Gln Asp Thr Thr Ile Ser
65 70 75 80

Phe Leu Gly Cys Ala Thr Gln Met Tyr Phe Phe Phe Phe Phe Gly Val
85 90 95

Ala Glu Cys Phe Leu Leu Ala Thr Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Val Ala
100 105 110

Ile Cys Ser Pro Leu His Tyr Pro Val Ile Met Asn Gln Arg Thr Arg
115 120 125

Ala Lys Leu Ala Ala Ala Ser Trp Phe Pro Gly Phe Pro Val Ala Thr
130 135 140

Val Gln Thr Thr Trp Leu Phe Ser Phe Pro Phe Cys Gly Thr Asn Lys
145 150 155 160

Val Asn His Phe Phe Cys Asp Ser Pro Pro Val Leu Arg Leu Val Cys
165 170 175

Ala Asp Thr Ala Leu Phe Glu Ile Tyr Ala Ile Val Gly Thr Ile Leu
180 185 190

Val Val Met Ile Pro Cys Leu Leu Ile Leu Cys Ser Tyr Thr His Ile

195 200 205
Ala Ala Ala Ile Leu Lys Ile Pro Ser Ala Lys Gly Lys Asn Lys Ala
210 215 220
Phe Ser Thr Cys Ser Ser His Leu Leu Val Val Ser Leu Phe Tyr Ile
225 230 235 240
Ser Leu Ser Leu Thr Tyr Phe Arg Pro Lys Ser Asn Asn Ser Pro Glu
245 250 255
Gly Lys Lys Leu Leu Ser Leu Ser Tyr Thr Val Met Thr Pro Met Leu
260 265 270
Asn Pro Ile Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Asn Glu Val Lys Asn Ala Leu
275 280 285
Ser Arg Thr Val Ser Lys Ala Leu Ala Leu Arg Asn Cys Ile Pro
290 295 300

<210> 19

<211> 5390

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 19

actagcccca agaacaaaag aggcacaggt gggaacaact ctcccaaac caggactggg 60
agcatggcca aattcatag tgagcttact tgcctctgac acacaaggca gcagtgagct 120
ggctacagct ccagccatta atagctcagc caggacaggg aataagactt ccctggttct 180
tcttttggct ttgctgaaac agaaatagag ctgttatatt acatgcatga aggacatgca 240
tgaagcatgg atgtcagcca gagtgaaca aggcagatgt tcctgttgga cacagtaaga 300
acgagtctga aaaacaaatt gagaatctga ctccaatca ataatcttct tccatgacca 360
cagttgggga ctctgcca cacttatagc tacaggaaac tggacaagaa taagtgagtt 420
tatectcatg agcttctctt ccctgcctac tgaaatacag tcattactct ttctgacatt 480
tctaaccatc tacctggtea ccctgatggg aaactgcctc atcattctgg ttaccctagc 540
tgaccccatg ctacacagcc ccatgtactt ctctctcaga aacttatctt tcctggagat 600
tggttcaac ctagtcatg tgcccaaat gctggggacc ctgcttgccc aggacacaac 660
catctccttc cttggctgtg ccaactcagat gtatttcttc ttcttcttgg gagtggctga 720
atgcttcctc ctggctacca tggcatatga ccgctatgtg gccatctgca gtcccttgca 780

ctaccagtc atcatgaacc aaaggactcg tgccaaactg gctgctgcct cctggttccc	840
aggctttcct gtagctactg tgcagaccac atggctcttc agttttccat tctgtggcac	900
caacaagggtg aaccacttct tctgtgacag cccacctgtg ctgaggctgg tctgtgcaga	960
cacagcactc ttigagatct acgccatcgt cggaaccatt ctgggtgtca tgatcccctg	1020
cttgcctgac ttgtgttctc atactcacat tgctgctgcc atcctcaaga tcccatcagc	1080
taaaggaag aataaagcct ttctacatg ttctcacaac ctcttgttg tctctctttt	1140
ctatatatca ttaagcctca cctacttccg gcctaaatca aataattcac ctgagggcaa	1200
gaagctgcta tcattgtcct acactgttat gactcccatg ttgaaccca ttatctacag	1260
cctgagaaat aacgagggtga agaatgccct cagcaggacg gtctctaagg ccctagccct	1320
cagaaactgt atcccataga ccttaggaag taaggctaca ttttactgga tgagaaacaa	1380
tcagtccag atttgagatt cctctctgca tctttccaca tctccaataa gatgaagtc	1440
tgttgctgaa atggcttttg gaaagctgag tggagagaaa ggagcagaga agtagtttcg	1500
acctagcacc accaactatg aaaactctc tgctgcca ttgtagactt acattgtttt	1560
ccttgtttca actggtatga cagcacttct gtggccaact atttccaggt gttatatitc	1620
ttttttttt ttttttgag acggagtctc gctctgtccc ccaggctgga gtgcagtggc	1680
gcactctgc tcaactgaag ctccgcctcc tgggttcacg ctgttctcct gcctcagcct	1740
cccaagtagc tgggactaca ggtgcccgcc accatgcccg gctaattttt tgtattttt	1800
tagtagagac agggtttcac cgtgttagcc aggatggtct cgatctcctg acctcgtgat	1860
ccaccgcct cgccctcca aagtgcctggg attacaggcg tgagccaccg cgctggccg	1920
gtgtttatat ttctgtgtga cgtgcattgt gcacaatatg aaactgctag tcattataac	1980
atgggggcac acatagtaac agagggtaaa acccaataaa aatcatcttg tcacttttcc	2040
tcttctgggc agatctgact ctacattcat gacagaaaat ctcatgatct ttccaacac	2100
ataactctcc tcaccatctt acttcattct catgccctta agcagtgtta gttcttttaa	2160
gcttactggt atgcagtatg catgtatgag agtagatcaa aagttcacat gcatatgcct	2220
ttataacccc aataattatt tccttcacac tagattcttc ccaagaaaaa caacctgagc	2280
ttccctaaga tctctattcc atattcaggt tcttatgttt tgttgaagta atatcgtaaa	2340
tttcagtcat agctttgctt tgatgagaac aaagctccag aataagtctt ctttaaccac	2400
aagatttctc ctcttataa tctggtatga ctctatttgt agatgtgccc taatttattt	2460
agccagtctt ttactactac aaatcatgct gtaaataatg gacttatcca tatatctgtt	2520
tttatatttt tgctagtgtc cctgacaaat agaaatctag aaattgagtt tcttgggcaa	2580
aagttaaata catacataat gttgctatat atattgattg tctatctagc tcccctctga	2640

acttattgca ccattttatg ctcccaccag caatttatga ggtgtttgtt tccccacaac	2700
tcaacaataa cattttcat gaaatattta gaatttcgat tatttaatat ttataaaaa	2760
ctcaatgaaa ttttaatttg aatgaaataa attttgaaga ataagaaaga aacagatgat	2820
caaatcagag gaaagggtg catttcattg aaacttgagt tatagattag acgattagca	2880
attggatgag tcttgggtgt ttattttctc ttcttgaaag gttgttttc acttttattt	2940
tagccaaatc tatcccatct ctcaagacc cactgtgatt cctcaagaag cagaaatcac	3000
tctttctgta tgcaccatt tcaagtttat taataaatat attaaatttt gtataacta	3060
catgtagaaa ctgtacatgt acttattttt acatgtttgt cttctccaa cttttctgta	3120
actcttcaaa aataagaatt gttcaagtgt ttctgggtgt ttgtttgtg ttgagacag	3180
ggtctctctc tctgtcacc aggctggact gcggtagcag aattatggct cactgtagcc	3240
tcaaacacct gggtcaggc catcttctg cctcagctc cctagtggct gggactatag	3300
gcgtacatca ccatgcctgg ccatttaaaa atttttttt agtagagacg aggtcttgct	3360
atgtaccca gtctggtatc gaacttctga gttcaagcaa tccttctgcc tgaacctctc	3420
aaagtgtgg gattataagt gtgagccatt gcatgcaaca caagtgttc tctttcttt	3480
tctttctttc tttttttt ttttttgag acaaaggctc gctctattac tcaggctgct	3540
ggggtgcaat ggcacaatct tggctcactg caacttctgc cttctgggtt caatcaattc	3600
tcatgcctca gcctcttgag tagctgggat tacaggcgtg ccaagccatg cccaactaat	3660
ttttttttg tattttttag tagagatgca gttttaccat gttggagctc ctggcctcaa	3720
gtgatctgcc tgcctcagcc tccaagggc tgggattaca gacgtgggc accatgccag	3780
gccaaagtatt tcccttttaa tatgacgtag gcattcctga aaagcttatg taatgcaaac	3840
ctttacatta aaaaatttat ggggaagtag ggctagggtt agggctagac tcaaaataca	3900
tgcaacttta aagacaaggc attagtagaa acaacatttg gttcccagag agacaatgta	3960
gactgcccag gcaggcagct cattgaggct ggaggttgcc acagtagata tttaaatat	4020
acaacaacag tagaatgaaa ataccaaca tgcttgatt agaacaatga tgcttgatgc	4080
tgagacaatt tgtactgggg taggggtag tccttagtat gggtaaagaa ttgaagtaa	4140
agcaacaag aataaccaa aacctaaaga aaaagttgta catagtttca gggaaaggat	4200
tccaacagaa gagtgccaca tgcacaaca caggagtgt gagagactat gatgtgtgta	4260
aggaacacaa agcatttttg tgtcactgaa aaatcagcta cactggggat ttgaaactgg	4320
aaaaataagc agagatcaca ggaaaagacc ttgttaaagg atttacttta tcccaggggc	4380
catacggagt aattgaaaga cattaagcag gtaagtgact taaccagagt tgctggttaa	4440
gacagcaact ggtaagacag ttgctgataa gacagatcac atacaacca aggatggttt	4500

gaagagaatg aaccagaagc aggttcctac catactctag gccagagaaa ataaatccag 4560

aacctaagg cagtggtggt agagctggag aaggtgacac tgaattagt tttaggagta 4620

aaaataatca aatttggggc acaaattaaa ggattatata ccagttcctg gcttgtactt 4680

tggggtggtg ccatttactg aaatggggta tctacaaga ggaggtttga ggtggaggaa 4740

gcagacaagc acatttatat ctcttatcat tgtttcagtc cgtgtgaatt gtatgatgct 4800

atattatatt cttttgtgcc tttgtctaaa ttccttatga atggggctca ctgtacctac 4860

tttgtgtctg ttagatggtt tccctgatta tttaccacat tttcttcatt atctattaaa 4920

ttattcaata acaatttact gggcatctac ctttctaggc attggggtaa aaaaatgaat 4980

aacacaatth ctatttcaag gagcatgtca tctactgtat gagacaaata catacaataa 5040

tgattattct aaaataagaa ctatgaaagt ggtattccag ttctccaatg ttactaatat 5100

attgaaatth tctgccatc tttagaaatt gtgttgcctt gttcttacta ccacctgta 5160

ctggatactg gcttgcctc acctgtgggc tcagatttat tccattctg aaaaaatgag 5220

tgcaagtgtc acttgcggc caaatccctg acttggactc agccaccag gattccaaca 5280

cttgcgtgaa aaactactca acttatctgt gtctcagatt ccttgactgt aaaatgggta 5340

taatactatc tgtatcttca ggtgttgtga gaatcaaata agataataca 5390

<210> 20

<211> 318

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

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

1 5 10 15

Phe Ser Val Phe Pro His Leu Gln Leu Met Leu Phe Leu Leu Phe Leu

20 25 30

Leu Met Tyr Leu Phe Thr Leu Leu Gly Asn Leu Leu Ile Met Ala Thr

35 40 45

Val Trp Ser Glu Arg Ser Leu His Thr Pro Met Tyr Leu Phe Leu Cys

50 55 60

Ala Leu Ser Val Ser Glu Ile Leu Tyr Thr Val Ala Ile Ile Pro Arg

65 70 75 80

Met Leu Ala Asp Leu Leu Ser Thr Gln Arg Ser Ile Ala Phe Leu Ala

	85	90	95
Cys Ala Ser Gln Met Phe Phe Ser Phe Ser Phe Gly Phe Thr His Ser			
	100	105	110
Phe Leu Leu Thr Val Met Gly Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys His			
	115	120	125
Pro Leu Arg Tyr Asn Val Leu Met Ser Pro Arg Gly Cys Ala Cys Leu			
	130	135	140
Val Gly Cys Ser Trp Ala Gly Gly Leu Val Met Gly Met Val Val Thr			
145	150	155	160
Ser Ala Ile Phe His Leu Ala Phe Cys Gly His Lys Glu Ile His His			
	165	170	175
Phe Ala Cys His Val Pro Pro Leu Leu Lys Leu Ala Cys Gly Asp Asp			
	180	185	190
Val Leu Val Val Ala Lys Gly Val Gly Leu Val Cys Ile Thr Ala Leu			
	195	200	205
Leu Gly Cys Phe Leu Leu Ile Leu Leu Ser Tyr Ala Phe Ile Val Ala			
	210	215	220
Ala Ile Leu Lys Ile Pro Ser Ala Glu Gly Arg Asn Lys Ala Phe Ser			
225	230	235	240
Thr Cys Ala Ser His Leu Thr Val Val Val Val His Tyr Gly Phe Ala			
	245	250	255
Ser Val Ile Tyr Leu Lys Pro Lys Ser Pro Gln Ser Leu Glu Gly Asp			
	260	265	270
Thr Leu Met Gly Ile Thr Tyr Thr Val Leu Thr Pro Phe Leu Ser Pro			
	275	280	285
Ile Ile Phe Ser Leu Arg Asn Lys Glu Leu Lys Val Ala Met Lys Lys			
	290	295	300
Thr Phe Phe Ser Lys Leu Tyr Pro Glu Lys Asn Val Met Met			
305	310	315	
<210>	21		
<211>	4376		
<212>	DNA		

<213> Homo sapiens

<400> 21

tggtgtggct gcttgggtgca gcccacacct ggtcagctcc cacctgtgga gaaactccaa	60
actagagcct cctactggga tgaagcagaa gcagatgcct ggagtcagg aatgactgga	120
ctaccctttt agctgcattc tgcattccat cattccagac ggtgttacct gcagccctca	180
gtactctct acagacgtga tcggtctctg tctctcaag gtttctccct cctctcttc	240
cttctctct ccttctctc ctccctctgt tcttctatc tctctctct tcttctctc	300
ctctctctc tcttctctt cctgctctcc tcttctctt tcttctctc tcttctctc	360
tcttctctc ctctctctc ctcttctct cctgctctcc tcttctctt ctcttctct	420
cactctctc ctcttctcc tcttctctc tcttctctc ctcttctct tcttctctc	480
tcttctctc ctcttctcc tcttctctc agtctctct ctcttctct tttatctct	540
ttcttctct ctcttctcc ctcttctct tcttctctt ttttctctt tcttctctc	600
tcttctctc ctcttctct ctcttctct cctctctct tgttctctc ctcttctct	660
attcttctga tctgaattga tatgaacaag agtgtgtaga cgttctctc tggggaagca	720
gcattctcta gtggccttg aaacagccac cagcaactga gactctctc gtcgagggg	780
tggagtcag tggcgccatc tcggttact gcaacctcc cctccaggt tcaagagatt	840
ctctgtctc tgcctccga agagctggga ctacaggcac agctctatg cagagagcca	900
atcactccac agtgaccaa tctatctctg tcggttctc tgtctctcc cactccagc	960
tgatctctt cctgtgttc ctgtgatgt acctgttcc gctgtgggc aacctgtca	1020
tcatggccac cgtctggagc gagcgagcc tcacacgcc catgtacct tctgtgtcg	1080
ccctctcgt ctccgagatc ctctacacc tggccatcat cccgagcat ctggcgacc	1140
tgtgtccac ccagctctc atcgcttcc tggcctgtc cagtctatg ttttctctc	1200
tcagcttgg ctctacccac tcttctctc taccgtcat gggctacgac cgtctgtg	1260
ccatctgcca cccctgctc tacaactgc tcatgagccc gcggggtgc gctgcttg	1320
tgggtgtct ctgggtggt ggcttggta tgggatggt ggtgacctc gccatttcc	1380
acctgcctt ctgtggacac aaggagatc accatttgc ttgcatgtg ccactctgt	1440
tgaagtggc ctgtggagac gatgtgtgg tggggccaa aggcgtgggc ttggtgtga	1500
tcacggccct gctgggtgt ttttctctc tcttctctc ctatgcctc atcgtggccg	1560
ccatctgaa gatccctct gctgaaggc ggaacaagg ctctctacc tgtgctctc	1620
acctcactgt ggtggtctg cactatggt ttgcctcgt cattacctg aagcccaaaa	1680

gtccccagtc tctggaagga gacaccttga tgggcatcac ctacacggtc ctcacaccct	1740
tcctcagccc catcatcttc agcctcagga acaaggagct gaaggtcgcc atgaagaaga	1800
ccttcttcag taaactctac ccagaaaaaa atgtaatgat gtaggagaaa ttcactggga	1860
acaactaaat tggattaccg aaggctattg ttaaaaatta cgttccgtgg tgactcatgc	1920
ctgtaatccc agcattttg gaggccgagg caggcggatc acctgaggtc aggagtttga	1980
gaccagcatg gctaacatgg cgaaacccca tctctactaa aaatacaaaa attagccagg	2040
catgttggca catgcctgta accctagcta ctggggaggc tgaggcataa gaatcgcttg	2100
acccggtagg tggaggttgc agtgagctga gatcacacca ctgcactcca gcctgggcga	2160
cagagtgaga ctgtctcaaa gaagaaagaa agaaagaaaa aaagaaaatt acgttccagc	2220
caagcactgt ggctcacact tataattcca gcaccttggg atgccaaggc aggaggattg	2280
cttgaggcca ggagttcaag actagacttg acaacatagc aagactgcat atctacaaaa	2340
acttagaaaa aaatagcttg gcatggttgg acatgcctgt agtcccagct acctgggaga	2400
ctgaactggg attactgcct aagtccagaa gtttgagctt acagtgaact atgactgtgc	2460
cactgcagtc tagcatggat gacagagtga gacctatcc cttccccct aaaagaaaga	2520
caatccatga acatatagta acctctatct gtcattgctt aaggtttaca agggaccttg	2580
tagacgacat acaattataa acacaaaggt taatcagcat cagggatgta tttggagtgg	2640
aagtgtgtgt gagatactaa cacagagaaa accaggtttg attatttcta tctgtgcaa	2700
gaaactgtgt cagtttagcac caaacctcca tctagactcc tcttgccaaa agccagggtc	2760
atctaatacc cccaataatg caaaccagca atgcaaagag agagggaaga tttcatgccc	2820
cactctctat gagtgccga ccaggtagct acaactcaga ttttgaagg ctactccaga	2880
ttatagcaga ggagagaaaa gtacctaaa ttccagcatt gcacagatct atgcaataga	2940
agttagaat agcaataaac agactctctt taaacatcaa ggaaacctta gaatttcaag	3000
tgtgagtctt gaatagtgt ggagagactg agatgtcttc atggttggat caaggaaaa	3060
agtcacactg tgagataccg aatgctgtgt tagaagtga cacggctcat gggccagcca	3120
ggagctctct gtigaactcg gacattgagt gtagaccca ggatgagttt atctcatggc	3180
caggcgagc ggctcatgcc tgtaatcca gcactttggg aggccaaggt ggggtgatcc	3240
cctgaggtea ggagttcaag agcagcctgg gcaaatggct gaaaccccat ctctactaaa	3300
aatataaaaa ttagccaggc gtggtggcag gtgcctgtaa tcccagctac tcaggaggct	3360
gagacaggag aatagcttga accatggagg cagaggttgc agtgagctga gatcacacca	3420

ctgcactcca gcctgggtga cagactgaga ctccatctca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3480
aaagaaagt tacctcatgg tctcttccca atgggcaggg atttaagatt gaccctactg 3540
tatagtat tt atattttat tgacaatagg tcttctgtg tttgagctat gcatcatttt 3600
tttctaaagt gtgaattctc catcattcaa gcagtcaaaa caaccacag tcaaacatc 3660
ccatattaca aaagccaaaa ttgacaaatg ggatctaatt aaactaaaga gcttctgcac 3720
agcaaaagaa actacatca gagtgaacag gcaacctaca gaatgggaga aaatttttgc 3780
aatctactca tctgacaaag ggctaataatc cagaatctac aatgaactca aacaaattta 3840

caagaaaaaa acaacaatc ccatcaaaaa gtgggcaaag gatatgaaca gacacttctc 3900
aaaagaagac atttatgcag ccaaaaaaca tatgaaaaaa tgctcgtcat cactggccat 3960
cagagaaatg caaatggaaa ccacaatgag atatcatctc acaccagtta gaatggcaat 4020
cactaaaaag tcaggaaaca acaggtgctg gagaggatgt ggagaaatag gaacactttt 4080
acactgttgg tgggactgta aactagtcc ccattgtggg agtcagtgtg gcgattcctc 4140
agggatctag aactagaaat atcatttgac ccagccatcc cattactggg tatataacca 4200
aaggattata aatcatgctg ctataaagac acatgcacac atgtttactg cagcactatt 4260

cacagtagca aagacttga accaacccaa atgtccaaca atgatagact ggattaagaa 4320
aatgtggcac atataacca tggaatacta tgcagccata aaaaatgatg agttca 4376

<210> 22
<211> 346
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 22

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

	85	90	95
Asn Leu Ser Phe Leu Asp Ile Cys Tyr Thr Ser Ser Ser Ile Pro Pro			
	100	105	110
Met Leu Ile Ile Phe Met Ser Glu Arg Lys Ser Ile Ser Phe Ile Gly			
	115	120	125
Cys Ala Leu Gln Met Val Val Ser Leu Gly Leu Gly Ser Thr Glu Cys			
	130	135	140
Val Leu Leu Ala Val Met Ala Tyr Asp His Tyr Val Ala Ile Cys Asn			
145	150	155	160
Pro Leu Arg Tyr Ser Ile Ile Met Asn Gly Val Leu Tyr Val Gln Met			
	165	170	175
Ala Ala Trp Ser Trp Ile Ile Gly Cys Leu Thr Ser Leu Leu Gln Thr			
	180	185	190
Val Leu Thr Met Met Leu Pro Phe Cys Gly Asn Asn Val Ile Asp His			
	195	200	205
Ile Thr Cys Glu Ile Leu Ala Leu Leu Lys Leu Val Cys Ser Asp Ile			
	210	215	220
Thr Ile Asn Val Leu Ile Met Thr Val Thr Asn Ile Val Ser Leu Val			
225	230	235	240
Ile Leu Leu Leu Leu Ile Phe Ile Ser Tyr Val Phe Ile Leu Ser Ser			
	245	250	255
Ile Leu Arg Ile Asn Cys Ala Glu Gly Arg Lys Lys Ala Phe Ser Thr			
	260	265	270
Cys Ser Ala His Ser Ile Val Val Ile Leu Phe Tyr Gly Ser Ala Leu			
	275	280	285
Phe Met Tyr Met Lys Pro Lys Ser Lys Asn Thr Asn Thr Ser Asp Glu			
	290	295	300
Ile Ile Gly Leu Ser Tyr Gly Val Val Ser Pro Met Leu Asn Pro Ile			
305	310	315	320
Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu Val Lys Glu Ala Val Lys Lys Val			
	325	330	335

Leu Ser Arg His Leu His Leu Leu Lys Met

340

345

<210> 23

<211> 1041

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

atgtacagat ttacagattt tgatgtatca aacatttcaa ttacctgaa tcatgtcctt 60

ttctatacta cccagcaggc aggtgacctt gaacacatgg agacaagaaa ttactctgcc 120

atgactgaat tctttctggg ggggctttcc caatatccag agctccagct ttttctgttc 180

ctgctctgcc tcatcatgta catgataatc ctctgggaa atagcctcct cattatcatc 240

accatcttgg attctcgctt ccatactccc atgtatttct ttcttgaaa cctctcattc 300

ttggacatct gttacacatc ctcatccatt cctccaatgc ttattatatt tatgtctgag 360

agaaaatcca tctccttcat tggctgtgct ctgcagatgg ttgtgtccct tggcttgggc 420

tccactgagt gtgtcctcct ggctgtgatg gcctatgacc actatgtggc catctgcaac 480

ccactgaggt actccatcat catgaacgga gtgctgtatg tgcaaatggc tgcattgtcc 540

tggatcatag gctgtctgac ctccctattg caaacagtgc tgacaatgat gtgtcctttc 600

tgtgggaata atgtcattga tcatattacc tgtgaaattt tggccttctt aaaacttgtt 660

tgttcagata tcaccatcaa tgtgcttatt atgacagtga caaatattgt ttcactggtg 720

attcttctac tgtaatttt catctcctat gtgtttattc tctcttccat cctgagaatt 780

aattgtgctg agggaagaaa gaaagccttc tctacctgtt cagcgactc gatttgtggtc 840

atcttattct acggttcagc cctttttatg tacatgaaac ccaagtcaaa gaacactaat 900

acatctgatg agattattgg gctgtcttat ggagtggtaa gcccaatgtt aaatcccatc 960

atctatagcc tcaggaataa agaggtcaaa gaggtgttaa agaaagtcct gagcagacat 1020

ctgcatttat tgaaaatgtg a 1041

<210> 24

<211> 312

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Met Trp Pro Asn Ile Thr Ala Ala Pro Phe Leu Leu Thr Gly Phe Pro

1

5

10

15

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

260	265	270	
Ile Met Ser Tyr Ile Tyr Phe Leu Phe Pro Pro Leu Met Asn Pro Val			
275	280	285	
Ile Tyr Ser Ile Lys Thr Lys Gln Ile Gln Tyr Gly Ile Ile Arg Leu			
290	295	300	
Leu Ser Lys His Arg Phe Ser Ser			
305	310		
<210>	25		
<211>	1055		
<212>	DNA		
<213>	Homo sapiens		
<400>	25		
ggaggctcct ggtttcaagg tttcaagaaa tctgatcttt accggtggat acactatgtg		60	
gccaatatt actgcagccc cttttttgct gactggcttt ccagggtgg aggcagctca		120	
tactggatc tccatccct tctttgctgt ttatgtgtgc atccttctgg gcaatggcat		180	
gtctctctac ctcatcaagc atgaccacag tcttcatgag cccatgtact acttctcac		240	
catgctggca ggcacagacc tcatggtgac attgaccagc atgcctactg taatgggcat		300	
cctatgggtg aatcacaggg agattagcag tgtgggctgc ttcctacagg ctactttat		360	
tactccctt tctgttggg aatcagggtc cctctggca atggcatatg attgtttcat		420	
tgccatccgc aatccttga gatatgcttc cattctcacc aatactagag tcatagcgtt		480	
aggagtggga gtgtttctaa ggggttttgt atccatcctg cctgtaattt tgcgtctttt		540	
ttcattttca tattgcaaat ctcatgttat cacacgtgct ttctgcctcc accaagaaat		600	
catgagactg gcttgtgctg acataacttt caatagactt tacctgttaa tttgatctc		660	
tttaacaatc ttcctagact gtctgatcat cctcttctcc tatattctaa ttcttaatac		720	
tgtcatagge attgcttctg gtgaagagag agccaaagcc ctcaatacct gtatctccca		780	
cattagtgtg gtctttatct tctatgttac agtgatgggt ttgacattca tttacagatt		840	
tgggaagaat gtgccagagg ttgtccacat tatcatgagt tacatctact tcctctttcc		900	
tcctttaatg aaccctgtca tctacagcat caaaaccaag caaatacaat atggcattat		960	
ccgcctttta tctaaacata ggttttagtag ttaaactcgg atctggagaa tcagacacag		1020	
acataaaaat gaagccagaa tgaaaaatga aagcc		1055	
<210>	26		

<211> 324

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Met Leu Gly Pro Ala Tyr Asn His Thr Met Glu Thr Pro Ala Ser Phe

1 5 10 15

Leu Leu Val Gly Ile Pro Gly Leu Gln Ser Ser His Leu Trp Leu Ala

20 25 30

Ile Ser Leu Ser Ala Met Tyr Ile Thr Ala Leu Leu Gly Asn Thr Leu

35 40 45

Ile Val Thr Ala Ile Trp Met Asp Ser Thr Arg His Glu Pro Met Tyr

50 55 60

Cys Phe Leu Cys Val Leu Ala Ala Val Asp Ile Val Met Ala Ser Ser

65 70 75 80

Val Val Pro Lys Met Val Ser Ile Phe Cys Ser Gly Asp Ser Ser Ile

85 90 95

Ser Phe Ser Ala Cys Phe Thr Gln Met Phe Phe Val His Leu Ala Thr

100 105 110

Ala Val Glu Thr Gly Leu Leu Leu Thr Met Ala Phe Asp Arg Tyr Val

115 120 125

Ala Ile Cys Lys Pro Leu His Tyr Lys Arg Ile Leu Thr Pro Gln Val

130 135 140

Met Leu Gly Met Ser Met Ala Val Thr Ile Arg Ala Val Thr Phe Met

145 150 155 160

Thr Pro Leu Ser Trp Met Met Asn His Leu Pro Phe Cys Gly Ser Asn

165 170 175

Val Val Val His Ser Tyr Cys Lys His Ile Ala Leu Ala Arg Leu Ala

180 185 190

Cys Ala Asp Pro Val Pro Ser Ser Leu Tyr Ser Leu Ile Gly Ser Ser

195 200 205

Leu Met Val Gly Ser Asp Val Ala Phe Ile Ala Ala Ser Tyr Ile Leu

210 215 220

Ile Leu Arg Ala Val Phe Asp Leu Ser Ser Lys Thr Ala Gln Leu Lys
 225 230 235 240
 Ala Leu Ser Thr Cys Gly Ser His Val Gly Val Met Ala Leu Tyr Tyr
 245 250 255

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

<210> 27
 <211> 975
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 27

atgctgggctc cagcttacaa ccacacaatg gaaacccctg cctccttcct ccttgtgggt	60
atcccaggac tgcaatcttc acatcttttg ctggctatct cactgagtgc catgtacatc	120
acagccctgt taggaaacac cctcatcgtg actgcaatct ggatggattc cactcggcat	180
gagcccatgt attgctttct gtgtgttctg gctgctgtgg acattgttat ggccctctcc	240
gtggtacca agatggtgag catcttctgc tcgggagaca gctccatcag ctttagtgct	300
tgtttcactc agatgttttt tgtccactta gccacagctg tggagacggg gctgctgctg	360
accatggctt ttgaccgcta ttagccatc tgcaagcctc tacactaaa gagaattctc	420
acgcctcaag tgatgctggg aatgagtatg gccgtacca tcagagctgt cacattcatg	480
actccactga gttaggatgat gaatcatctc ctttctgtg gctccaatgt ggttgtccac	540
tcctactgta agcacatagc tttagccagg ttagcatgtg ctgaccccggt gccagcagt	600
ctctacatgc tgattggctc ctctcttatg gtgggctctg atgtggcctt cattgctgcc	660
tcctatatct taattctcag ggcagtattt gatctctcct caaagactgc tcagttgaaa	720

gcattaagca catgtggctc ccatgtgggg gttatggctt tgtactatct acctgggatg 780

gcatccatct atgcggcctg gttggggcag gatatagtgc ccttgacac ccaagtgtg 840

ctagctgacc tgtactgat catccagcc actttaaatc ccatcatcta tggcatgagg 900

accaaacaat tgctggaggg aatatggagt tatctgatgc acttctctt tgaccactcc 960

aacctgggtt catga 975

<210> 28

<211> 320

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Met Ala Glu Thr Leu Gln Leu Asn Ser Thr Phe Leu His Pro Asn Phe

1 5 10 15

Phe Ile Leu Thr Gly Phe Pro Gly Leu Gly Ser Ala Gln Thr Trp Leu

20 25 30

Thr Leu Val Phe Gly Pro Ile Tyr Leu Leu Ala Leu Leu Gly Asn Gly

35 40 45

Ala Leu Pro Ala Val Val Trp Ile Asp Ser Thr Leu His Gln Pro Met

50 55 60

Phe Leu Leu Leu Ala Ile Leu Ala Ala Thr Asp Leu Gly Leu Ala Thr

65 70 75 80

Ser Ile Ala Pro Gly Leu Leu Ala Val Leu Trp Leu Gly Pro Arg Ser

85 90 95

Val Pro Tyr Ala Val Cys Leu Val Gln Met Phe Phe Val His Ala Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ala Ile Gly Arg Pro Leu His Tyr Pro Val Leu Val Thr Lys Ala

130 135 140

Cys Val Gly Tyr Ala Ala Leu Ala Leu Ala Leu Lys Ala Val Ala Ile

145 150 155 160

Val Val Pro Phe Pro Leu Leu Val Ala Lys Phe Glu His Phe Gln Ala

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

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

Ile Arg Asp Arg Leu Leu Glu Thr Phe Thr Phe Arg Lys Ser Pro Leu
 305 310 315 320

<210> 29

<211> 963

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

atggcagaaa ctctacaact caattccacc ttctacacc caaacttctt catactgact 60

ggctttccag ggctaggaag tgcccagact tggctgacac tggctcttgg gccatttat 120

ctgctggccc tgctgggcaa tggagcactg ccggcagtgg tgtggataga ctccacactg 180

caccagccca tgtttctact gttggccatc ctggcagcca cagacctggg cttagccaca 240

tctatagccc cagggttgct ggctgtgctg tggcttgggc cccgatctgt gccatatgct 300

gtgtgcctgg tccagatgtt ctttgtacat gactgactg ccatggaatc aggtgtgctt 360

ttggccatgg cctgtgatcg tgctgcgga atagggcgtc cactgcacta ccctgtcctg 420

gtcaccaaag cctgtgtggg ttatgcagcc ttggccctgg cactgaaagc tgtggctatt 480

gttgtacctt tccactgct ggtggcaaag tttagagcact tccaagccaa gaccataggc 540
 catacctatt gtgcacacat ggcagtggta gaactgggtg tgggtaacac acaggccacc 600
 aacttatatg gtctggcact ttactggcc atctcaggta tggatattct gggtatcact 660

ggctcctatg gactcattgc ccatgctgtg ctgcagctac ctacccggga ggcccatgcc 720
 aaggcctttg gtacatgtag ttctcacatc tgtgtcattc tggccttcta catacctggt 780
 ctcttctect acctcacaca ccgctttggt catcacactg tcccaaagcc tgtgcacatc 840
 ctctctcca acatctactt gctgctgcca cctgccctca accccctcat ctatggggcc 900
 cgcaccaagc agatcagaga ccgactctg gaaaccttca cattcagaaa aagcccgttg 960
 taa 963

<210> 30

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Filaggrin F primer

<400> 30

aggtccttc aggtacatt c 21

<210> 31

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Filaggrin R primer

<400> 31

caggagagta gacatctttt ggca 24

<210> 32

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Keratin 10 F primer

<400> 32

caactcacat cagggggagc 20

<210> 33

<211> 20

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Keratin 10 R primer
 <400> 33
 cagctcatcc agcacctac 20
 <210> 34
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR1F1 F primer
 <400> 34
 atgtatttcg ttttcatgtt cgtg 24
 <210> 35
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR1F1 R primer
 <400> 35
 agaagtgagt gatggcattg tct 23
 <210> 36
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR2A4 F primer
 <400> 36
 tggatacaga ccgtgagggg 20
 <210> 37
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR2A4 R primer
 <400> 37
 atagcaggaa tgccgatcca 20
 <210> 38

<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OR2D3 F primer	
<400>	38	
	cggtatgtgg ctgtctgcaa g	21
<210>	39	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OR2D3 R primer	
<400>	39	
	agacaggggc caggaggatt a	21
<210>	40	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OR2H2 F primer	
<400>	40	
	ccatctcact gtggcaccc tcttc	25
<210>	41	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OR2H2 R primer	
<400>	41	
	gaatgcctg gttacctcct tgttc	25
<210>	42	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OR5C1 F primer	
<400>	42	

tatcacggtg tcttatggct tcac	25
<210> 43	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> OR5C1 R primer	
<400> 43	
ggctgtagat gagggttg ag	22
<210> 44	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> OR7D2 F primer	
<400> 44	
tgctgggaaa cctgctcatc	20
<210> 45	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> OR7D2 R primer	
<400> 45	
catcacggtc aggagtagcg	20
<210> 46	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> OR7E91P F primer	
<400> 46	
cagcatcatc gatagcatgt tca	23
<210> 47	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> OR7E91P R primer
 <400> 47
 gcaaacaact ggcaggtgag 20
 <210> 48
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR10H1 F primer
 <400> 48
 atctccctgt cacatctcac c 21
 <210> 49
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR10H1 R primer
 <400> 49
 gaacaggtac atcagcagga acag 24
 <210> 50
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR13D1 F primer
 <400> 50
 cactatgtgg ccatctgcaa cc 22
 <210> 51
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR13D1 R primer
 <400> 51
 agccatttgc acatacagca etc 23
 <210> 52
 <211> 23

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR52I1 F primer
 <400> 52
 caccatcaga gctgtcacat tca 23
 <210> 53
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR52I1 R primer
 <400> 53
 acaaccacat tggagccaca ga 22
 <210> 54
 <211> 21
 <212> DNA

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR52W1 F primer
 <400> 54
 ctgactggct ttccagggt a 21
 <210> 55
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OR52W1 R primer
 <400> 55
 gccaggatgg ccaacagtag a 21
 <210> 56
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> GAPDH F primer
 <400> 56
 atcaagaagg tggatgaagca g 21

<210>	57	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	GAPDH R primer	
<400>	57	
	gtcgcgtgttg aagtcagagg	20
<210>	58	
<211>	23	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OR2AE1 F primer	
<400>	58	
	tttggtttgg tgcctgcac ttc	23
<210>	59	
<211>	25	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OR2AE1 R primer	
<400>	59	
	aacatctctc ctcagcactc ttctc	25
<210>	60	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OR2W3 F primer	
<400>	60	
	ccttgcccat gtctcctgtg a	21
<210>	61	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	OR2W3 R primer	
<400>	61	

tctgccttcc tgatgctgac c	21
<210> 62	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> OR10A2 F primer	
<400> 62	
ttctcttccc tgcctactga aatac	25
<210> 63	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> OR10A2 R primer	
<400> 63	
tcccatcagg gtgaccaggt ag	22
<210> 64	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> OR51B2 F primer	
<400> 64	
agagagccaa agccctcaat acc	23
<210> 65	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> OR51B2 R primer	
<400> 65	
tgtggacaac ctctggcaca ttc	23