



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년02월28일

(11) 등록번호 10-1819852

(24) 등록일자 2018년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 14/47 (2006.01) C12Q 1/68 (2018.01)

C40B 30/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 14/4748 (2013.01)

C12Q 1/6874 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7036800(분할)

(22) 출원일자(국제) 2009년03월27일

심사청구일자 2016년12월29일

(85) 번역문제출일자 2016년12월28일

(65) 공개번호 10-2017-0004033

(43) 공개일자 2017년01월10일

(62) 원출원 특허 10-2010-7024109

원출원일자(국제) 2009년03월27일

심사청구일자 2014년03월26일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2009/000351

(87) 국제공개번호 WO 2009/117811

국제공개일자 2009년10월01일

(30) 우선권주장

61/040,616 2008년03월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Weizhu Zhu, MD 등. Cancer Detection and Prevention. Vol. 28, No. 2, 페이지 119-126
(2004)

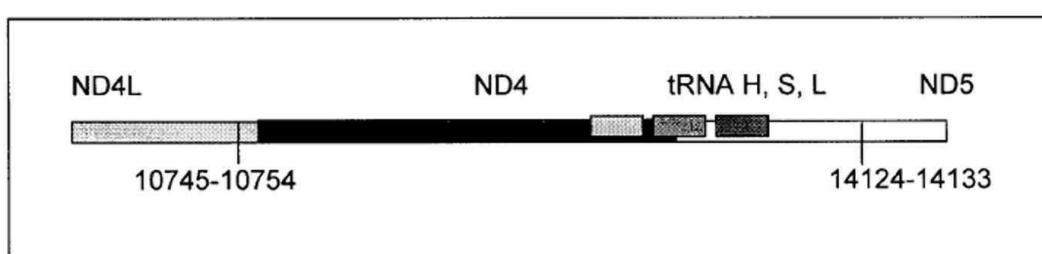
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 최준호

(54) 발명의 명칭 비정상적인 미토콘드리아 DNA, 그것에 연관된 융합 트랜스크립트 및 혼성화 프로브

(57) 요약

본 발명은 암을 예측하거나, 진단하거나 및/또는 모니터링하는데 유용한 신규 미토콘드리아 융합 트랜스크립트 및 모 돌연변이 mtDNA 분자를 제공한다. 또한, 본 발명의 방법에 사용하기 위해 그에 상보적인 혼성화 프로브가 제공된다.

대 표 도 - 도5a

(52) CPC특허분류

C12Q 1/6886 (2013.01)

C40B 30/04 (2013.01)

(72) 발명자

다쿠보, 가브리엘

캐나다 피7제이 1에이치7 온타리오 선더베이 브라
난 레인 1016

크리드, 제니퍼

캐나다 피7제이 7제트6 온타리오 선더베이 런던 드
라이브 238

로빈슨, 케리

335 캐나다 피7에이 7티8 온타리오 선더베이 슈트
407 아델라이드 스트리트 335

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 19로 나타낸 핵산 서열을 포함하는, 암과 연관된 단리된 미토콘드리아 융합 트랜스크립트.

청구항 2

제1항의 융합 트랜스크립트에 대응하거나 서열번호 35로 나타낸 아미노산 서열을 포함하는, 미토콘드리아 융합 단백질.

청구항 3

제1항의 융합 트랜스크립트를 인코딩하는, 단리된 미토콘드리아 DNA (mtDNA) 분자.

청구항 4

제3항에 있어서, 서열번호 3으로 나타낸 핵산 서열을 포함하는, 단리된 mtDNA 분자.

청구항 5

제1항에 따른 미토콘드리아 융합 트랜스크립트 또는 제3항 또는 제4항에 따른 mtDNA 분자의 적어도 일부에 상보적인 핵산 서열을 포함하고, 상기 일부가 스플라이스된 유전자의 접합점을 포함하는, 혼성화 프로브.

청구항 6

제1항에 따른 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 적어도 일부에 상보적인 핵산 서열을 갖고 상기 일부가 스플라이스된 유전자의 접합점을 포함하는 혼성화 프로브를 포함하는, 암과 연관된 적어도 하나의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 존재를 검출하기 위한 조성물.

청구항 7

제3항에 따른 mtDNA 분자의 적어도 일부에 상보적인 핵산 서열을 갖고 상기 일부가 스플라이스된 유전자의 접합점을 포함하는 혼성화 프로브를 포함하는, 암과 연관된 적어도 하나의 비정상적인 mtDNA 분자의 존재를 검출하기 위한 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 암이 전립선암, 고환암, 난소암, 유방암, 또는 대장암 중 하나 이상인, 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 암이 전립선암, 고환암, 난소암, 유방암, 또는 대장암 중 하나 이상인, 조성물.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서,

상기 검출이,

- a) 적어도 하나의 프로브가 상보적 미토콘드리아 융합 트랜스크립트 또는 mtDNA에 혼성화도록 적어도 하나의 프로브를 사용하여 혼성화 반응을 수행하는 단계;
- b) 적어도 하나의 프로브에 혼성화된 트랜스크립트 또는 mtDNA의 양을 정량화함으로써 샘플 내의 적어도 하나의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트 또는 mtDNA의 양을 정량화하는 단계; 및
- c) 샘플 내의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트 또는 mtDNA의 양을 적어도 하나의 공지된 기준 값과 비교하는 단계를 수행하는, 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 검출은 진단 영상화 기술을 사용하여 수행되는, 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 진단 영상화 기술은 고처리량의 마이크로어레이 분석을 포함하는, 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 검출은 분지된(branched) DNA 기술을 사용하여 수행되는, 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 검출은 PCR을 사용하여 수행되는, 조성물.

청구항 15

제1항의 융합 트랜스크립트 또는 제3항 또는 제4항의 mtDNA 분자의 적어도 일부에 상보적이고 상기 일부가 스플라이스된 유전자의 접합점을 포함하는 적어도 하나의 혼성화 프로브를 포함하는, 포유동물에서 암의 존재를 검출하기 위한 분석을 수행하기 위한 키트.

청구항 16

제1항에 있어서, 암이 전립선암, 고환암, 난소암, 유방암, 대장암, 폐암, 흑색종 피부암 또는 이들의 조합인, 단리된 미토콘드리아 융합 트랜스크립트.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

본 발명은 미토콘드리아 유전체학 분야에 관한 것이다. 일 측면에서, 본 발명은 미토콘드리아 게놈 융합 트랜스크립트 및 그에 혼성화된 프로브의 식별 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

미토콘드리아 게놈

[0003]

미토콘드리아 게놈은 핵산의 작지만 중요한 서열이다. 미토콘드리아 DNA, 또는 "mtDNA"는 33억 bp (haploid)의 광대한 핵 게놈과 대조적으로 16,569 핵산 염기쌍 (bp) (Anderson et al., 1981 ; Andrews et al., 1999)의 작은 게놈을 포함한다. 그의 유전적 보체는 그의 핵 세포 메이트의 그것보다 실질적으로 더 작다 (0.0005%). 그러나, 개개의 세포는 특이적 세포 기능에 따라 103 내지 104개의 미토콘드리아를 어느 곳이나 전달한다 (Singh and Modica-Napolitano 2002). 통신 또는 화학적 시그널링은 핵과 미토콘드리아 게놈 사이에서 관례적으로 발생한다 (Sherratt et al., 1997). 더욱이, 특이적 핵 성분은 미토콘드리아 서열의 유지 및 통합에 책임이 있다 (Croteau et al., 1999). 주어진 개체 내의 모든 mtDNA 게놈들은 일단 수정이 발생하면 난자 내의 미토콘드리아의 클론 확장으로 인해 동일하다. 그러나 돌연변이 유발 사건은 체세포 돌연변이로서 반영된 서열 다양성을 유도할 수 있다. 이를 돌연변이는 혜테로플라즈미로서 공지된 조건에서 신체 전반의 상이한 조직 내에 축적될 수 있다.

[0004]

미토콘드리아 프로테옴

[0005]

핵 자리에 대한 심한 미토콘드리아 의존도를 지시하는, 미토콘드리아 게놈에 의해 코드화된 이들 중 단지 37개에 의해 미토콘드리아를 구성하고, 작동시키고 유지하기 위해 약 3,000개의 핵 유전자가 요구된다. 미토콘드리아 게놈은 전자 수송에 필수적인 나머지 13개의 유전자의 정확한 해석을 보장하는 2 rRNAs 및 22 tRNAs를 포함하여 24개 유전자의 보체에 대해 코드화한다 (도 1 참조). 미토콘드리아 게놈은 미토콘드리아 게놈에 의해 공급되는 13개의 폴리펩티드 외에, 이러한 중요한 기능에 필수적인 산화 및 환원 반응을 수행하기 위한 70개의 핵 인코딩된 단백질에 의존한다. 핵 및 미토콘드리아 단백질 모두는 안쪽 미토콘드리아 멤브레인을 스패닝하는 착물을 형성하고 세포 대사에 필요한 화학 연료 아데노신 트리포스페이트 또는 ATP의 80-90%를 총괄적으로 발생시킨다. 에너지 생산 외에, 미토콘드리아는 다른 대사 경로에서 마찬가지로 중심 역할을 한다. 미토콘드리아의

중요한 기능은 세포 사멸 또는 아폽토시스의 조정이다 (Green and Kroemer, 2005 참조). 필수적으로, 바깥쪽 미토콘드리아 멤브레인, 또는 마찬가지로 안쪽 미토콘드리아 멤브레인을 침투할 수 있는 신호 경로가 있다. 특정 미토콘드리아 단백질 시토졸 내로 방출되는 경우, 비-가역적 세포 사멸은 진행중으로 설정된다. 이러한 과정은 몇몇 미토콘드리아 단백질이 갖는 다중-기능적 역할을 강조한다. 이들 멀티-태스킹 단백질은 대안의 기능을 가질 수 있는 다른 미토콘드리아 단백질이 마찬가지로 존재할 수 있음을 시사한다.

[0006] 미토콘드리아 융합 트랜스크립트

미토콘드리아 게놈은 그것이 환상의 인트론이 적은 DNA 분자라는 점에서 흔치 않다. 게놈은 특정 길이의 서열 측면에 있는 반복 모티브들과 사이에 배치된다. 이를 반복물 사이의 서열은 잘 알려지지 않은 상황 하에 결실되기 쉽다. 미토콘드리아 게놈에서 반복물의 수가 가정되면, 많은 가능한 결실이 존재한다. 최고의 공지된 예는 4977개의 "공통 결실"이다. 이러한 결실은 여러 가지 알려진 상태 및 질병들과 연관되어 있고, 노화됨에 따라 빈도가 증가하는 것으로 생각된다 (Dai et al., 2004; Ro et al., 2003; Barron et al., 2001 ; Lewis et al., 2000; Muller-Hocker, 1998; Porteous et al., 1998) (도 4). 미토콘드리아 유전체학 분야의 현재 생각은 미토콘드리아 결실은 단지 반응성 산소 종들 및 UVR과 같은 작용제들에 의한 미토콘드리아 게놈에 대한 손상의 해로운 부산물 (Krishnan et al 2008, Nature Genetics)이라는 것이다. 더욱이, 높은 레벨의 mtDNA 결실이 세포 호흡에 필요한 유전자 서열을 누락한 결과로서 ATP의 형태로 에너지를 생산하기 위해 세포의 능력에 대해 심각한 결과를 가질 수 있는 것으로 인식되더라도, 이를 결실된 미토콘드리아 분자들은 하류 경로의 일 성분일 수 있고, 의도된 기능적 역할을 하고, 가능하게는 출원인이 예상한 바와 같이 미토콘드리아의 인식된 유전자의 대안의 자연적 형태로서 더욱 적절히 검토될 수 있는 것으로 예상되지 않는다.

[0008] mtDNA의 서열 역학은 중요한 진단 도구이다. mtDNA에서 돌연변이는 종종 질병 발현의 예비 지시자이다. 예를 들면, 미토콘드리아 게놈에서 점 돌연변이는 전립선에서 종양 초점의 특징인 것으로 드러나고 있다. 이러한 경향은 또한 종양 조직에 인접하거나 또는 멀리 떨어진 정상적으로 보이는 조직들로 확장한다 (Parr et al. 2006). 이는 미토콘드리아 돌연변이가 악성 형질전환 경로에서 조기 발생함을 시사한다.

[0009] 예를 들면, 3.4kb 미토콘드리아 결실 빈도는 양성 및 악성 전립선 조직들 사이를 차별화하는데 우수한 유ти리티를 갖는다 (Maki et al. 2008).

[0010] 미토콘드리아 융합 트랜스크립트는 먼저 대두에서 (Morgens et al. 1984) 및 이후에 희귀한 신경근육 질환인 컨스-세이어 증후군인 2명의 환자들에서와 같이 문헌에 이미 보고되어 있다 (Nakase et al 1990). 중요하게는 이들 트랜스크립트는 임의의 인간 암들과의 연관성을 갖는 것으로 밝혀지지 않았거나 또는 (그에 관하여 조사되지) 않았다.

발명의 내용

[0011] 본 발명의 목적은 비정상적인 미토콘드리아 DNA, 연관된 융합 트랜스크립트 및 그를 위한 혼성화 프로브를 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 일 측면에 따라, 암과 연관된 단리된 미토콘드리아 융합 트랜스크립트가 제공된다.

[0013] 본 발명의 일 측면에 따라, 서열번호 34 내지 49 및 52 중의 임의의 하나에 나타낸 바의 서열을 갖는, 상기 융합 트랜스크립트에 대응하는 미토콘드리아 융합 단백질이 제공된다.

[0014] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 본 발명의 융합 트랜스크립트를 인코딩한 단리된 mtDNA가 제공된다.

[0015] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 본 발명의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트 또는 mtDNA의 적어도 일부에 상보적인 핵산 서열을 갖는 혼성화 프로브가 제공된다.

[0016] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 본 발명에 따른 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 적어도 일부에 상보적인 핵산 서열을 갖는 적어도 하나의 혼성화 프로브로 샘플을 혼성화시킴으로써 암과 연관된 적어도 하나의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 존재에 대해 포유동물로부터 조직 샘플을 분석하는 단계를 포함하는 포유동물에서 암의 검출 방법이 제공된다.

[0017] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 본 발명에 따른 mtDNA의 적어도 일부에 상보적인 핵산 서열을 갖는 적어도 하나의 혼성화 프로브로 샘플을 혼성화함으로써 암과 연관된 적어도 하나의 비정상적인 mtDNA의 존재에 대해 포유동물로부터 조직 샘플을 분석하는 단계를 포함하는 포유동물에서 암의 검출 방법이 제공된다.

[0018] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 본 발명의 융합 트랜스크립트 또는 mtDNA의 적어도 일부에 상보적인 적어도 하

나의 혼성화 프로브를 포함하는, 포유동물에서 암의 존재를 검출하기 위해 분석을 수행하기 위한 키트가 제공된다.

[0019] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 암과 연관된 것들을 식별하기 위해 10's, 100's, 또는 1000's의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트를 갖는 마이크로어레이로 구성된 선별 도구가 제공된다.

[0020] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 암과 연관된 것들을 식별하기 위해 미토콘드리아 융합 트랜스크립트에 대응하는 10's, 100's, 또는 1000's의 미토콘드리아 DNA를 갖는 마이크로어레이로 구성된 선별 도구가 제공된다.

[0021] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 암과 연관된 것들을 식별하기 위해 미토콘드리아 융합 트랜스크립트에 대응하는 10's, 100's, 또는 1000's의 멀티플렉스 분지된 DNA 분석으로 구성된 선별 도구가 제공된다.

[0022] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 암과 연관된 것들을 식별하기 위해 미토콘드리아 융합 트랜스크립트에 대응하는 10's, 100's, 또는 1000's의 미토콘드리아 DNA를 갖는 멀티플렉스 분지된 DNA 분석으로 구성된 선별 도구가 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0023] 본 발명의 구체예들은 이하 첨부된 도면을 참조하여 실시예로써만 기재될 것이다:

도 1은 미토콘드리아 코딩 유전자를 보여주는 예시도이다.

도 2는 3.4kb 결실의 손실에 의해 유발된 전립선 샘플에서 폴리아데날화된 융합 트랜스크립트를 보여주는 도면이다.

도 3은 4977kb 공통 결실의 손실에 의해 유발된 전립선 샘플에서 폴리아데날화된 융합 트랜스크립트를 보여주는 도면이다.

도 4는 게놈으로부터 3.4 kb의 손실에 의해 유발된 유방 샘플에서 폴리아데날화된 융합 트랜스크립트를 보여주는 도면이다.

도 5a 및 5b는 유전자의 스플라이싱 전후 미토콘드리아 DNA 영역의 예를 보여주는 도면이다.

도 6a 내지 6g는 대장암 종양의 식별에 있어서 본 발명의 트랜스크립트 2, 3, 8, 9, 10, 11 및 12에 대한 결과를 예시하는 도면이다.

도 7a 내지 7d는 폐암 종양의 식별에 있어서 본 발명의 트랜스크립트 6, 8, 10 및 20에 대한 결과를 예시하는 도면이다.

도 8a 내지 8g는 흑색종의 식별에 있어서 본 발명의 트랜스크립트 6, 10, 11, 14, 15, 16 및 20에 대한 결과를 예시하는 도면이다.

도 9a 내지 9h는 난소암의 식별에 있어서 본 발명의 트랜스크립트 1, 2, 3, 6, 11, 12, 15 및 20에 대한 결과를 예시하는 도면이다.

도 10 내지 18은 고환암의 식별에 있어서 본 발명의 트랜스크립트 2, 3, 4, 11, 12, 13, 15, 16 및 20에 대한 결과를 예시하는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명은 암을 예측하거나, 진단하거나 및/또는 모니터링하는데 유용한 신규 미토콘드리아 융합 트랜스크립트 및 모 돌연변이 mtDNA 문자를 제공한다. 또한, 본 발명은 융합 트랜스크립트 및 연관된 mtDNA 문자를 검출하기 위한 혼성 프로브를 제공하고 그러한 프로브의 용도를 제공한다.

정의

[0026] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업계의 통상의 기술을 가진 자에 의해 공통적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0027] 본원에 사용된 바와 같이, "수차" 또는 "돌연변이"는 융합 트랜스크립트를 초래하고 삽입, 전좌, 결실, 복제, 재조합, 재배열 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 야생형 미토콘드리아 DNA 서열에서 임의의 변형을 포함한다.

- [0028] 본원에 정의된 바, "생물학적 샘플"은 관심을 끄는 분자로부터 획득할 수 있는 세포를 함유하는 조직액 또는 체액을 의미한다. 예를 들면, 생물학적 샘플은 전립선, 유방, 대장, 폐 및 피부와 같은 조직으로부터, 또는 혈액, 타액, 뇌 척수액, 가래, 소변, 점액, 관절낭액, 복막액, 양수 등으로부터 유도될 수 있다. 생물학적 샘플은 수술 표본 또는 생검 표본일 수 있다. 생물학적 샘플은 샘플의 특성을 변형시키기 위해 소스로부터 획득되는 것으로서 직접적으로 또는 전처리 후에 사용될 수 있다. 따라서, 생물학적 샘플은 예를 들면, 혈액으로부터 플라즈마 또는 혈청을 제조하고, 세포들을 분쇄하고, 고체 f세포들을 분쇄하고, 물질로부터 액체를 제조하고, 점성 유체를 회석하고, 액체를 여과하고, 액체를 중류하고, 액체를 농축하고, 간접 성분을 불활성화하고, 시약을 첨가하는 등에 의해 사용 전에 전처리될 수 있다.
- [0029] "연속" 트랜스크립트는 두 스플라이스된 유전자의 시작에서 끝까지 리딩 프레임을 유지하는 융합 트랜스크립트이다. "말단" 트랜스크립트는 제2 스플라이스된 유전자의 원시 종결 코돈 전에 미숙한 종결 코돈을 초래하는 융합 트랜스크립트이다.
- [0030] 본원에 사용된 바와 같이, "미토콘드리아 DNA" 또는 "mtDNA"는 미토콘드리아에 존재하는 DNA이다.
- [0031] 본원에 사용된 바와 같이, "미토콘드리아 융합 트랜스크립트" 또는 "융합 트랜스크립트"라는 표현은 돌연변이된 미토콘드리아 DNA 서열의 트랜스크립션의 결과로서 생산되고 여기서 그러한 돌연변이는 미토콘드리아 결실 및 기타 대규모 미토콘드리아 DNA 재배열을 포함할 수 있는 RNA 트랜스크립션 제품을 의미한다.
- [0032] **컴퓨터 분석 및 서열 표적화**
- [0033] 상기 고찰한 바와 같이, 미토콘드리아 융합 트랜스크립트는 대두에서 (Morgens et al. 1984) 및 희귀한 신경근육 질환을 앓고 있는 인간에서 (Nakase et al 1990) 보고되고 있다. 그러나 암과 연관된 융합 트랜스크립트는 기재되어 있지 않다.
- [0034] 암과 연관된 인간 미토콘드리아 게놈의 대규모 결실을 매핑한 것으로부터 획득한 지식, 높은 빈도의 이들 결실의 관찰, 및 전사적으로 활성인 돌연변이된 mtDNA 분자의 또 다른 유기체 및 또 다른 질병 유형에서의 증거를 사용함으로써, 출원인은 암과 관련되는 경우 그러한 결실이 DNA 분자 및 손상 및 회복 공정보다 중요할 수 있다고 가설하였다. 이러한 가설을 시험하기 위해, 미토콘드리아 게놈의 컴퓨터 분석이 많은 잠재적 결실 부위를 시사하는 반복 요소들에 특이적으로 수행되었다. 이러한 초기 단계 후, 비-인접 위치 또는 비-텐덤 위치를 갖는 미토콘드리아 서열에서 독특한 반복물을 식별함으로써, 초기화됨에 따라 결실 DNA 분자중의 결실 사건은 개방된 리딩 프레임 (ORF)을 갖는 융합된 DNA 서열을 생산하기 위해 재폐쇄되거나 재결찰될 수 있는 그들 반복물을 확인하기 위해 필터가 적용되었다. 이어서, 18 분자의 서브세트는 1) 그것들이 인간의 자연스러운 생물학적 상태에서 존재하는지 및 2) 그것들이 악성 종양에 대한 관련성을 갖는지 여부를 조사하기 위한 타겟화를 위해 선택되었다. 이들 조사로부터 결과는 이하에 기재된다.
- [0035] **게놈의 돌연변이**
- [0036] 미토콘드리아 DNA (mtDNA) 역학은 중요한 진단 도구이다. mtDNA에서 돌연변이는 종종 발전하는 질병의 예비 지시자이고, 질병의 시작과 연관된 위험 인자들을 지시하는 바이오마커로서 작용한다. 본 발명에 따라, 미토콘드리아 게놈에서 대규모 재배열 돌연변이는 암과 연관된 융합 트랜스크립트의 발생을 초래한다. 따라서, 암의 검출, 진단 및 모니터링을 위해 그에 지향된 그러한 트랜스크립트 및 프로브를 인코딩한 mtDNA의 용도가 제공된다.
- [0037] 당업계의 숙련자는 본 발명의 방법에 사용하기 위한 mtDNA 분자가 자연적으로-발생하는 돌연변이체를 통해 유도될 수 있거나, 본원에 기재된 융합 트랜스크립트의 임의의 것의 상보적 서열에 기초할 수 있음을 인정한다. 예시적인 mtDNA 서열 및 융합 트랜스크립트는 출원인들의 미국 우선권 출원 제61/040,616호에 기재되어 있으며, 여기서 참고 문헌으로서 그의 전문을 인용한다.
- [0038] **돌연변이체 게놈의 서열의 검출**
- [0039] 본 발명에 따른 돌연변이체 mtDNA 서열은 융합 트랜스크립트의 발생을 초래하는 임의의 변형을 포함할 수 있다. 그러한 변형의 비제한적인 예는 삽입, 전좌, 결실, 복제, 재조합, 재배열 또는 이들의 조합을 포함한다. 그 변형 또는 변화는 단지 몇몇 염기로부터 여러 키클로베이스로 크기가 크게 다양할 수 있고, 바람직하게는 그 변형은 실질적인 결실 또는 다른 대규모 게놈의 수차를 초래한다.
- [0040] 그러한 돌연변이의 존재를 검출하기 위한 DNA의 검출은 업계-인식된 방법을 사용하고, 이어서 미토콘드리아 게놈의 모든 영역 또는 하나의 영역을 증폭시킴으로써 발생할 수 있고, 분자 생물학의 현행 프로토콜에 기재된 바

와 같이 미토콘드리아 게놈의 서열화를 포함할 수 있다. 대안으로, 관심있는 특이적 단편의 증폭을 요구하지 않는 기술뿐만 아니라 조합한 조직 균질물이 사용될 수 있다.

[0041] 돌연변이를 검출하는 단계는 당업계의 기술자들에게 공지된 바의 임의의 기술로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, mtDNA를 분석하는 것은 DNA를 분자학하고, mtDNA를 서열화하고, mtDNA를 PCR, 씨던, 노던, 웨스턴 사우쓰-웨스턴 블로트 혼성화에 의해 증폭하고, HPLC를 변성하고, 마이크로어레이, 비이오칩 또는 유전자 칩, 분자 마커 분석, 바이오센서에 대해 혼성화하고, 용융 온도 프로파일링 또는 상기한 것들 중의 임의의 조합에 의한 표적의 선택을 포함할 수 있다.

[0042] 서열 미토콘드리아 DNA에 대한 임의의 적합한 수단이 사용될 수 있다. 바람직하게는, mtDNA는 서열화에 앞서 PCR에 의해 증폭된다. PCR 방법은 당업계에 공지되어 있고 문헌[MuINs and Falloona, 1987, Methods Enzymol., 155: 335]에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. PCR 제품은 벡터 내로 직접적으로 서열화되거나 또는 클론화될 수 있고 이는 다시 세균 호스트 내에 놓인다. DNA 서열화 방법의 예는 문헌[Brumley, R. L. Jr. and Smith, L. M., 1991, 수평형 초박 겔 전기영동에 의한 고속 DNA 서열화, Nucleic Acids Res. 19:4121-4126 and Luckey, J.A., et al, 1993, 모세관 겔 전기영동에 의한 고속 DNA 서열화, Methods Enzymol. 218: 154-172]에서 발견되었다. PCR 및 mtDNA의 서열화의 조합된 사용은 문헌[Hopgood, R., et al, 1992, PCR 제품으로부터 직접적으로 인간 mtDNA를 자동 서열화하기 위한 전략, Biotechniques 13:82-92 and Tanaka, M. et al, 1996, mtDNA의 자동 서열화, Methods Enzymol. 264: 407-421]에 기재되어 있다.

[0043] 다양한 프라이머를 제조하기 위한 적합한 서열을 선택하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 프라이머는 Applied Biosystems USA Inc. (Foster City, California), DuPont, (Wilmington, Del.), 또는 Milligen (Bedford, Mass.)로부터 입수할 수 있는 것들과 같이 상업적으로 입수할 수 있는 장비를 사용하여 통상의 고체-상 합성을 사용하여 제조될 수 있다.

[0044] 본 발명의 일 측면에 따라, 후보 게놈의 서열을 결정하기 위해, 서열 결실의 접합점이 먼저 확인된다. 서열 결실은 주로 5' 및 3' 말단에서 삭제되어야 할 서열의 측면에 위치하는 직접 및 간접 반복 요소들에 의해 확인된다. 게놈으로부터 뉴클레오티드 색션의 제거에 이어 게놈의 결찰은 신규한 접합점의 생성을 초래한다.

[0045] 접합점의 식별에 따라, 접합점의 측면에 위치하는 유전자의 뉴클레오티드는 스플라이스된 유전자를 식별하기 위해 결정된다. 통상적으로 스플라이스된 유전자는 제1 유전자로부터 개시 코돈 및 제2 유전자로부터 종결 코돈을 포함하고, 연속 트랜스크립트 즉, 리딩 프레임을 시작점으로부터 두 스플라이스된 유전자의 말단으로 유지하는 것으로부터 발현될 수 있다. 유전자 서열 내에 함유된 대안의 개시 또는 종결 코돈은 본원에 기재된 서열번호 2 및 서열번호 17에 의해 명백한 것으로 사용될 수 있다. 개방된 리딩 프레임 (ORF)을 갖는 것으로 발견된 일부 공지된 미토콘드리아 결실은 재배열된 서열이 스플라이스 부위에서 재결합되는 경우 표 1에 제공된다.

[0046] 실험실에서 존재하는 것으로 검증된 본 발명의 방법에 사용하기 위한 예시적인 mtDNA 분자가 아래 제공된다. 이를 mtDNA는 공지된 미토콘드리아 게놈 (서열번호 1)의 변형에 기초하며 융합 또는 "FUS" 지정을 할당하여 왔으며, 여기서 A:B는 제1의 스플라이스된 유전자의 최종 미토콘드리아 뉴클레오티드와 제2의 스플라이스된 유전자의 제1의 미토콘드리아 뉴클레오티드 사이의 접합점을 나타낸다. 스플라이스된 유전자의 식별은 대응하는 서열 식별자에 의해 팔호로 제공된다. 아래 제공되는 경우, (AltMet) 및 (OrigMet)은 대안 및 원시 해독 시작 부위 각각을 의미한다.

[0047] FUS 8469:13447 (AltMet) (ATP 신타제 F0 서브유니트 8 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트) (서열번호 2)

[0048] FUS 10744:14124 (NADH 데히드로게나제 서브유니트 4L (ND4L) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트 5 (ND5)) (서열번호 3)

[0049] FUS 7974:15496 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유니트 II (COM) 내지 사이토크롬 b (Cytb)) (서열번호 4)

[0050] FUS 7992:15730 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유니트 II (COM) 내지 사이토크롬 b (Cytb)) (서열번호 5)

[0051] FUS 8210:15339 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유니트 II (COM) 내지 사이토크롬 b (Cytb)) (서열번호 6)

[0052] FUS 8828:14896 (ATP 신타제 F0 서브유니트 6 (ATPase6) 내지 사이토크롬 b (Cytb)) (서열번호 7)

[0053] FUS 10665:14856 (NADH 데히드로게나제 서브유니트 4L (ND4L) 내지 사이토크롬 b (Cytb)) (서열번호 8)

[0054] FUS 6075:13799 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유니트 I (COI) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트 5 (ND5)) (서열번호 9)

- [0055] FUS 6325:13989 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유니트 I (COI) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트 5 (ND5)) (서열번호 10)
- [0056] FUS 7438:13476 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유니트 I (COI) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트 5 (ND5)) (서열번호 11)
- [0057] FUS 7775:13532 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유니트 II (COM) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트 5 (ND5)) (서열번호 12)
- [0058] FUS 8213:13991 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유니트 II (COM) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트 5 (ND5)) (서열번호 13)
- [0059] FUS 9191 :12909 (ATP 신타제 F0 서브유니트 6 (ATPase6) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트 5 (ND5)) (서열번호 14)
- [0060] FUS 9574:12972 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유니트 III (COIN) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트 5 (ND5)) (서열번호 15)
- [0061] FUS 10367:12829 (NADH 데히드로게나제 서브유니트 3 (ND3) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트 5 (ND5)) (서열번호 16)
- [0062] FUS 8469: 13447 (OrigMet) (ATP 신타제 F0 서브유니트 8 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트) (서열번호 17)
- [0063] FUS 9144:13816 ((ATP 신타제 F0 서브유니트 6 (ATPase6) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트 5 (ND5)) (서열번호 51)
- [0064] 본 발명은 또한 암을 예측, 진단 및/또는 모니터링하기 위한 이를 서열의 변이체 또는 단편의 용도를 제공한다
- [0065] "변이체"는 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 mtDNA 서열과 상이하지만, 그의 필수적인 특성을 보유하는 핵산을 의미한다. 일반적으로, 변이체들은 전체적으로 매우 유사하고, 많은 영역에서 선택된 mtDNA 서열과 동일하다. 구체적으로, 본 발명의 변이체는 스플라이스된 유전자의 접합점의 적어도 하나의 뉴클레오티드를 포함하고, 그에 인접한 1개 이상의 뉴클레오티드를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구체예에서, 변이체 서열은 본 발명의 mtDNA 서열 또는 그에 대해 상보적인 스트랜드 중의 임의의 것과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다.
- [0066] 본 발명에서, "단편"은 기재된 계놈의 서열, 또는 그에 상보적인 스트랜드에 함유된 것의 일부인 짧은 핵산 서열을 의미한다. 이러한 부분은 스플라이스된 유전자의 접합점을 포함하는 적어도 하나의 뉴클레오티드를 포함하고, 그에 인접한 1개 이상의 뉴클레오티드를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 단편은 바람직하게는 적어도 약 15 nt, 더욱 바람직하게는 적어도 약 20 nt, 더더욱 바람직하게는 적어도 약 30 nt, 한층 더 바람직하게는 적어도 약 40 nt, 적어도 약 50 nt, 적어도 약 75 nt, 또는 적어도 약 150 nt의 길이다. "적어도 20 nt 길이"의 단편은 예를 들면, 상기 mtDNA 서열 중의 임의의 것의 20개 이상의 접촉하는 베이스를 포함하도록 의도된다. 이러한 맥락에서 "약"은 한쪽 말단이나 또는 양쪽 말단에서 여러 (5, 4, 3, 2, 또는 1) 뉴클레오티드에 의해 특정하게 인용된 값, 더 큰 값 또는 더 작은 값을 포함한다. 이들 단편은 본원에 고찰된 바의 진단 프로브 및 프라이머로서 이들을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 용도를 갖는다. 물론, 더 큰 단편 (예, 50, 150, 500, 600, 2000 뉴클레오티드)이 역시 예상된다.
- [0067] 따라서, 본 발명의 특정 구체예에서, mtDNA 서열은 다음:
- [0068] 서열번호 2 (FUS 8469:13447; AltMet)
- [0069] 서열번호 3 (FUS 10744:14124)
- [0070] 서열번호 4 (FUS 7974:15496)
- [0071] 서열번호 5 (FUS 7992:15730)
- [0072] 서열번호 6 (FUS 8210:15339)
- [0073] 서열번호 7 (FUS 8828:14896)

- [0074] 서열번호 8 (FUS 10665:14856)
- [0075] 서열번호 9 (FUS 6075:13799)
- [0076] 서열번호 10 (FUS 6325:13989)
- [0077] 서열번호 11 (FUS 7438:13476)
- [0078] 서열번호 12 (FUS 7775:13532)
- [0079] 서열번호 13 (FUS 8213:13991)
- [0080] 서열번호 14 (FUS 9191 :12909)
- [0081] 서열번호 15 (FUS 9574:12972)
- [0082] 서열번호 16 (FUS 10367:12829)
- [0083] 서열번호 17(FUS 8469:13447; OrigMet)
- [0084] 서열번호 51 (FUS 9144:13816), 및 이들의 단편 또는 변종으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0085] 프로브
- [0086] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 비정상적인 mtDNA 서열을 인식할 수 있는 혼성화 프로브를 제공하는 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, "프로브"라는 용어는 프로브 내의 적어도 하나의 서열과 표적 영역 내의 서열의 상보성으로 인해 표적 핵산 내의 서열과 듀플렉스 구조를 형성하는 올리고뉴클레오티드를 의미한다. 프로브는 당업계에 공지된 방법에 따라 라벨링될 수 있다.
- [0087] 특정 질병과 연관된 비정상적인 mtDNA가 일단 식별되면, 예를 들면 mtDNA의 올리고뉴클레오티드의 어레이에 대한 혼성화는 특정 돌연변이를 식별하기 위해 사용될 수 있지만, 임의의 공지된 혼성화 방법이 사용될 수 있다.
- [0088] 본 발명의 프라이머들에 의해서와 같이, 프로브는 본 발명의 예시적인 mtDNA 융합 분자에 반하여, 또는 그의 단편 또는 변이체에 직접적으로 발생될 수 있다. 예를 들면, 서열번호 2-17 및 51에 나타낸 서열 및 표 1에 기재된 것들은 관심있는 융합 서열을 포함하는 핵산 서열을 검출할 프라이머 또는 프로브를 고안하도록 사용될 수 있다. 당업계의 숙련자들에 의해 이해되는 바와 같이, 이들 핵산 분자를 혼성화시키는 프라이머 또는 프로브는 고도로 엄격한 혼성화 조건 또는 더 낮은 엄격화 조건 하에 그렇게 혼성화될 수 있고, 그러한 조건은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들면, 분자 생물학의 현행 프로토콜 [(John Wiley & Sons, New York (1989)), 6.3.1-6.3.6]에서 발견된다.
- [0089] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 프로브는 스플라이스된 유전자의 접합점을 포함하는 비정상적인 mtDNA의 적어도 일부에 상보적인 서열을 함유한다. 이러한 부분은 접합점 A:B에 연루된 적어도 하나의 뉴클레오티드를 포함하고, 그에 인접한 1개 이상의 뉴클레오티드를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 관점에서, 본 발명은 접합점 A:B에 연루된 및/또는 인접한 뉴클레오티드를 사용하여 mtDNA 분자를 선택할 임의의 적합한 표적화 메카니즘을 포함한다.
- [0090] 당업계에 공지된 여러 가지 유형의 프로브는 본 발명에 의해 예상된다. 예를 들면, 프로브는 혼성화 프로브일 수 있고, 그의 표적 뉴클레오티드 서열에 대한 결합은 브롬화 에티듐, SYBR[®] Green, SYBR[®] Gold 등의 일반적인 DNA 결합 염료를 사용하여 검출될 수 있다. 대안으로, 프로브는 1개 이상의 검출가능한 라벨을 혼입할 수 있다. 검출 가능한 라벨은 그의 성질 또는 특성이 직접적으로 또는 간접적으로 검출될 수 있는 분자 또는 모이어티이고, 프로브가 그의 표적 서열에 의해 혼성화되는 능력이 영향을 받지 않도록 선택된다. 핵산 서열을 라벨링하는 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다 (예를 들면, Ausubel et al., (1997 & updates) 분자 생물학에서 현행 프로토콜, Wiley & Sons, New York 참조).
- [0091] 본 발명의 프로브에 의해 사용하기 적합한 라벨은 방사성 동위원소, 형광단, 화학발광단, 효소, 콜로이드성 입자, 형광 마이크로입자, 등과 같이 직접적으로 검출될 수 있는 것들을 포함한다. 당업계의 숙련자는 직접적으로 검출할 수 있는 라벨이 이 라벨의 검출이 가능하도록 기질, 트리거링 시약, 빛 등과 같은 추가의 성분을 요구할 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명은 또한 간접적으로 검출된 라벨의 사용을 예상한다.
- [0092] 본 발명의 프로브는 바람직하게는 적어도 약 15 nt, 더욱 바람직하게는 적어도 약 20 nt, 더욱 더 바람직하게는 적어도 약 30 nt, 한층 더 바람직하게는 적어도 약 40 nt, 적어도 약 50 nt, 적어도 약 75 nt, 또는 적어도 약

150 nt의 길이이다. "적어도 20 nt 길이"의 프로브는 예를 들면, 본 발명의 mtDNA 서열에 상보적인 2개 이상의 접촉 염기를 포함하도록 의도된다. 물론, 더 큰 프로브(예, 50, 150, 500, 600, 2000 뉴클레오티드)가 바람직 할 수 있다.

[0093] 본 발명의 프로브는 또한 생물학적 샘플 내의 핵산 분자에 혼성화될 것이고, 그로 인해 본 발명의 방법을 가능케 한다. 따라서, 본 발명의 일 측면에서, 암을 검출하는데 사용하기 위한 혼성화 프로브가 제공되고, 여기서 프로브는 비정상적인 mtDNA 분자의 적어도 일부에 상보적이다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 대장암, 폐암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암 및/또는 흑색종 피부암의 검출을 위해 프로브 및 그러한 프로브의 사용(또는 그를 사용한 방법)을 제공한다.

[0094] 분석

[0095] 생물학적 샘플에서 비정상적인 mtDNA의 레벨을 측정함으로써 피검자에서 1개 이상의 암의 존재를 결정할 수 있다. 따라서, 본 발명은 1개 이상의 생물학적 샘플을 수득하고, 샘플로부터 mtDNA를 추출하고, 샘플 내의 1개 이상의 비정상적인 mtDNA 서열의 양을 정량화하고 검출된 정량을 기준 값과 비교함으로써 비정상적인 mtDNA에 대해 샘플을 분석하는 단계를 포함하는, 암을 예측하거나, 진단하거나 또는 모니터링하는 방법을 포함한다. 당업계의 숙련자들이 이해하는 바와 같이, 기준 값은 그 방법이 암을 예측하거나, 진단하거나 또는 모니터링하고자 하는지 여부에 기초한다. 따라서, 기준 값은 1개 이상의 공지된 비-암성 생물학적 샘플로부터, 1개 이상의 공지된 암성 생물학적 샘플로부터, 및/또는 시간이 경과함에 따라 취한 1개 이상의 생물학적 샘플로부터 수집된 mtDNA 데이터에 관련할 수 있다.

[0096] 일 측면에서, 본 발명은 비정상적인 미토콘드리아 DNA의 존재에 대해 포유동물로부터 조직 샘플을 분석하는 것을 포함하는, 포유동물에서 암을 검출하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 적어도 하나의 혼성화 프로브로 샘플을 혼성화함으로써 포유동물로부터 조직 샘플을 분석하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 프로브는 본원에 기재된 바의 본 발명의 돌연변이체 미토콘드리아 DNA 서열에 반하여 발생될 수 있다.

[0097] 또 다른 측면에서, 본 발명은 분석이 다음:

- a) 적어도 하나의 프로브가 상보적인 비정상적인 미토콘드리아 DNA 서열에 혼성화되도록 적어도 하나의 프로브를 사용하여 혼성화 반응을 수행하는 단계;
- b) 적어도 하나의 프로브에 혼성화된 미토콘드리아 DNA의 양을 정량화함으로써 샘플 내의 적어도 하나의 비정상적인 미토콘드리아 DNA 서열의 양을 정량화하는 단계; 및,
- c) 샘플 내의 미토콘드리아 DNA의 양을 적어도 하나의 공지된 기준 값에 비교하는 단계를 포함하는 상기한 바의 방법을 제공한다.

[0101] 또한, 본 발명에 포함된 것은 아래 기재된 진단 이미징 분석을 포함하여 암을 예측, 진단 또는 모니터링하기 위한 방법들이다. 본 발명의 진단 분석은 고-처리량으로 용이하게 채택될 수 있다. 고-처리량 분석은 다수의 샘플을 동시에 처리하는 장점을 제공하고 다수의 샘플을 선별하는데 요구되는 시간을 현저히 감소시킨다. 따라서, 본 발명은 복수개의 시험 샘플 내의 표적 뉴클레오티드 서열을 검출 및/또는 정량화하기 위해 고-처리량 선별 또는 분석에서 본 발명의 뉴클레오티드의 사용을 예상한다.

[0102] 융합 트랜스크립트

[0103] 본 발명은 암을 예측, 진단 및/또는 모니터링하기 위한 방법들에서 유용한 융합 트랜스크립트 및 연관된 혼성화 프로브의 식별을 추가로 제공한다. 당업계의 숙련자라면 그러한 문자가 천연적으로-발생하는 트랜스크립트의 단리를 통해 또는, 대안으로 본 발명의 방법에 따라 단리된 mtDNAs의 재조합 발현에 의해 유도될 수 있음을 인정할 것이다. 고찰된 바와 같이, 그러한 mtDNAs는 통상적으로 제1 유전자로부터 개시 코돈 및 제2 유전자로부터 종결 코돈을 갖는 스플라이스된 유전자를 포함한다. 따라서, 이들로부터 유도된 융합 트랜스크립트는 스플라이스된 유전자와 연관된 접합점을 포함한다.

[0104] 융합 트랜스크립트의 검출

[0105] 천연적으로 발생하는 융합 트랜스크립트는 생물학적 샘플로부터 추출될 수 있고 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라 식별되거나, 또는 실시예에 기재된 방법에 따라 수행될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에서, 안정한 폴리아데닐화된 융합 트랜스크립트는 폴리-A 테일을 갖는 트랜스크립트를 표적화한 올리고(dT) 프라이머를 사용하고, 이어서 표적 트랜스크립트에 반하여 고안된 프라이머 쌍들을 사용하여 RT-PCR에 의해 식별된다.

- [0106] 다음 예시적인 융합 트랜스크립트는 그러한 방법들을 사용하여 검출되었고 실시예에 지시된 바와 같이 암을 예측, 진단 및/또는 모니터링하는데 유용한 것으로 밝혀졌다. 마찬가지로, 표 1에서 식별된 ORF 서열로부터 유도된 융합 트랜스크립트는 본 발명의 분석 및 방법에 따라 암을 예측, 진단 및/또는 모니터링하는데 유용할 수 있다.
- [0107] 서열번호 18 (트랜스크립트 1;8469: 13447; AltMet)
- [0108] 서열번호 19 (트랜스크립트 2;10744:14124)
- [0109] 서열번호 20 (트랜스크립트 3;7974: 15496)
- [0110] 서열번호 21 (트랜스크립트 4;7992: 15730)
- [0111] 서열번호 22 (트랜스크립트 5;8210: 15339)
- [0112] 서열번호 23 (트랜스크립트 6;8828: 14896)
- [0113] 서열번호 24 (트랜스크립트 7;10665:14856)
- [0114] 서열번호 25 (트랜스크립트 8;6075: 13799)
- [0115] 서열번호 26 (트랜스크립트 9;6325: 13989)
- [0116] 서열번호 27 (트랜스크립트 10;7438: 13476)
- [0117] 서열번호 28 (트랜스크립트 11;7775: 13532)
- [0118] 서열번호 29 (트랜스크립트 12;8213:13991)
- [0119] 서열번호 30 (트랜스크립트 14;9191 : 12909)
- [0120] 서열번호 31 (트랜스크립트 15;9574: 12972)
- [0121] 서열번호 32 (트랜스크립트 16; 10367: 12829)
- [0122] 서열번호 33 (트랜스크립트 20;8469: 13447; OrigMet)
- [0123] 서열번호 50 (트랜스크립트 13; 9144:13816)
- [0124] 더욱이, 본원에 기재된 것들과 동일한 특성의 융합 트랜스크립트는 임상 종양학 분야에서 사용하기 위한 것으로 예상된다.
- [0125] 융합 트랜스크립트는 또한 당업계에 공지된 재조합 기술에 의해 생산될 수 있다. 통상적으로 이것은 관심있는 mtDNA 서열을 포함하는 발현 벡터에 의한 적합한 숙주 세포의 형질전환 (형질감염, 형질 유도 또는 감염을 포함함)과 연루된다.
- [0126] 본원에서 식별된 융합 트랜스크립트의 변이체 또는 단편이 또한 제공된다. 그러한 서열은 계놈의 변이체 및 단편에 관하여 상기 크기 제한 및 상동성 %를 고수할 수 있거나 또는 기술자에 의해 적합한 것으로 결정될 수 있다.
- [0127] 또한, 트랜스크립트 1-16 및 20에 대응하는 추정되는 단백질 서열은 아래 열거된다. 가설적 융합 단백질을 인코딩하는 이들 서열은 본 발명의 추가의 구체예로서 제공된다.
- [0128] 서열번호 34 (트랜스크립트 1)
- [0129] 서열번호 35 (트랜스크립트 2)
- [0130] 서열번호 36 (트랜스크립트 3)
- [0131] 서열번호 37 (트랜스크립트 4)
- [0132] 서열번호 38 (트랜스크립트 5)
- [0133] 서열번호 39 (트랜스크립트 6)
- [0134] 서열번호 40 (트랜스크립트 7)

[0135] 서열번호 41 (트랜스크립트 8)

[0136] 서열번호 42 (트랜스크립트 9)

[0137] 서열번호 43 (트랜스크립트 10)

[0138] 서열번호 44 (트랜스크립트 11)

[0139] 서열번호 45 (트랜스크립트 12)

[0140] 서열번호 46 (트랜스크립트 14)

[0141] 서열번호 47 (트랜스크립트 15)

[0142] 서열번호 48 (트랜스크립트 16)

[0143] 서열번호 49 (트랜스크립트 20)

[0144] 서열번호 52 (트랜스크립트 13)

프로브

[0146] 일단 융합 트랜스크립트가 특성화되면, 프라이머 또는 프로브는 생물학적 샘플에서 트랜스크립트를 표적화하도록 개발될 수 있다. 그러한 프라이머 및 프로브는 (상기한 바와 같이) 또는 아래 제공된 실시예들에 나타낸 바와 같이 임의의 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 프로브는 예를 들면 융합 트랜스크립트에 대해 발생될 수 있고, PanomicsTM에 의한 Quant iGene 2.0TM과 같은 검출 기술이 샘플 내의 트랜스크립트의 존재를 검출하기 위해 사용되었다. 프라이머 및 프로브는 본 발명의 예시적인 융합 트랜스크립트에 반하여 직접적으로, 또는 그의 단편 또는 변이체에 대해 발생될 수 있다. 예를 들면, 표 1에 나타낸 서열들 뿐만 아니라 서열번호 18-33 및 50에 나타낸 서열이 관심있는 융합 서열을 포함하는 핵산 서열을 검출할 프로브를 고안하기 위해 사용될 수 있다.

[0147] 당업계의 숙련자들이 이해할 수 있듯이, 본 발명의 융합 트랜스크립트에 혼성화하도록 고안된 프로브는 스플라이스된 유전자의 접합점을 발현하는 트랜스크립트의 적어도 일부에 상보적인 서열을 함유한다. 이 부분은 발현된 접합점에 상보적인 적어도 하나의 뉴클레오티드를 포함하고, 그에 인접한 1개 이상의 상보적 뉴클레오티드를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 관점에서, 본 발명은 스플라이스된 유전자의 접합점에 인접하고 포함된 뉴클레오티드를 사용하는 융합 트랜스크립트를 선택할 임의의 적합한 표적화 메카니즘을 포함한다.

[0148] 당업계에 공지된 다양한 타입의 프로브 및 라벨링 방법이 트랜스크립트 프로브의 제조를 위해 예상된다. 그러한 타입 및 방법은 계놈의 서열 검출에 관련하여 상기 기재되어 있다. 본 발명의 트랜스크립트 프로브는 바람직하게는 적어도 약 15 nt, 더 바람직하게는 적어도 약 20 nt, 더욱 바람직하게는 적어도 약 30 nt, 한층 더 바람직하게는, 적어도 약 40 nt, 적어도 약 50 nt, 적어도 약 75 nt, 또는 적어도 약 150 nt의 길이이다. "적어도 20 nt 길이"의 프로브는 예를 들면, 본 발명의 mtDNA 서열에 상보적인 20개 이상의 접촉 염기를 포함하도록 의도된다. 물론, 더 큰 프로브 (예, 50, 150, 500, 600, 2000 뉴클레오티드)가 바람직할 수 있다.

[0149] 일 측면에서, 본 발명은 암을 검출하는데 사용하기 위한 혼성화 프로브를 제공하고, 여기서 프로브는 상기 제공된 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 적어도 일부에 상보적이다.

[0150] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대장암, 폐암, 유방암, 난소암, 고환암, 전립선암 또는 흑색종 피부암의 검출을 위해 프로브 및 그러한 프로브의 사용(또는 그를 사용한 방법)을 제공한다.

분석

[0152] 생물학적 샘플에서 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 레벨을 측정함으로써 피검자에서 1개 이상의 암의 존재를 결정할 수 있다. 따라서, 본 발명은 1개 이상의 생물학적 샘플을 수득하고, 샘플로부터 미토콘드리아 RNA를 추출하고, 샘플 내의 1개 이상의 융합 트랜스크립트의 양을 정량화하고 검출된 정량을 기준 값과 비교함으로써 융합 트랜스크립트에 대해 샘플을 분석하는 단계를 포함하는, 암을 예측하거나, 진단하거나 또는 모니터링하는 방법을 포함한다. 당업계의 숙련자들이 이해하는 바와 같이, 기준 값은 그 방법이 암을 예측하거나, 진단하거나 또는 또는 모니터링하고자 하는지 여부에 기초한다. 따라서, 기준 값은 1개 이상의 공지된 비-암성 생물학적 샘플로부터, 1개 이상의 공지된 암성 생물학적 샘플로부터, 및/또는 시간이 경과함에 따라 취한 1개 이상의 생물학적 샘플로부터 수집된 트랜스크립트에 관련할 수 있다.

- [0153] 일 측면에서, 본 발명은 포유동물에서 암의 검출 방법을 제공하고, 이 방법은 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 적어도 일부에 상보적인 핵산 서열을 갖는 적어도 하나의 혼성화 프로브로 샘플을 혼성화함으로써 본 발명의 적어도 하나의 융합 트랜스크립트의 존재에 대해 상기 포유동물로부터 조직 샘플을 분석하는 단계를 포함한다.
- [0154] 또 다른 측면에서, 본 발명은 분석이 다음:
- [0155] a) 적어도 하나의 프로브가 상보적인 비정상적인 미토콘드리아 융합 트랜스크립트에 혼성화되도록 적어도 하나의 프로브를 사용하여 혼성화 반응을 수행하는 단계;
- [0156] b) 적어도 하나의 프로브에 혼성화된 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 양을 정량화함으로써 샘플 내의 적어도 하나의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 양을 정량화하는 단계; 및,
- [0157] c) 샘플 내의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 양을 적어도 하나의 공지된 기준 값에 비교하는 단계를 포함하는 상기한 바의 방법을 제공한다.
- [0158] 상기 고찰한 바와 같이, 본 발명의 진단 분석은 본원에 기재된 바의 진단 방법 및 선별 도구를 포함하고 고-처리량에 대해 용이하게 채택될 수 있다. 따라서, 본 발명은 복수개의 시험 샘플 내의 표적 뉴클레오티드 서열을 검출 및/또는 정량화하기 위해 고-처리량 선별 또는 분석에서 본 발명의 융합 트랜스크립트 및 연관된 프로브의 사용을 예상한다.
- [0159] **진단 방법 및 선별 도구**
- [0160] 특이적 질병을 진단하거나 또는 특이적 미토콘드리아 돌연변이를 식별하기 위한 방법 및 선별 도구가 또한 여기서 예상된다. 임의의 공지된 혼성화 방법은 분자된 DNA 및 qPCR, 두 단일-플렉스 및 멀티-플렉스와 같이 프로브/프라이머 기재 기술을 포함하지만 이것으로만 제한되지 않는 그러한 방법을 수행하기 위해 사용될 수 있다. 기술, 야생형 또는 돌연변이된 영역을 매치시키는 올리고뉴클레오티드 프로브 및 제어 프로브를 갖는 어레이 기술이 사용될 수도 있다. 마이크로어레이 또는 유전자 칩과 같이 상업적으로 입수할 수 있는 어레이가 적합하다. 이들 어레이에는 슬라이드 또는 마이크로칩 상에 프로브의 수천 개의 매치된 쌍 및 제어 쌍을 함유하고, 전체 게놈을 매우 신속하게 서열화할 수 있다. 게놈 및 DNA 서열에서 마이크로어레이의 사용을 기재하는 다시보기 기사는 온라인으로 입수할 수 있다.
- [0161] 주어진 생물학적 조건에 관련된 표적을 식별하도록 고안된 선별 도구는 특정 질병 또는 질환과 연관된 핵산의 특이적 배열을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 일 구체예에 따라, 1개 이상의 암과 연관된 것들을 식별하기 위해 10's, 100's, 또는 1000's의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트를 갖는 마이크로어레이로 구성된 선별 도구가 제공된다. 또 다른 구체예에 따라, 1개 이상의 암과 연관된 것들을 식별하기 위해 미토콘드리아 융합 트랜스크립트에 대응하는 10's, 100's, 또는 1000's의 미토콘드리아 DNA를 갖는 마이크로어레이로 구성된 선별 도구가 제공된다. 또 다른 구체예에서, 1개 이상의 암과 연관된 것들을 식별하기 위해 10's, 100's, 또는 1000's의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트를 갖는 멀티플렉스 브랜치된 DNA 분석으로 구성된 선별 도구가 제공된다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 1개 이상의 암과 연관된 것들을 식별하기 위해 미토콘드리아 융합 트랜스크립트에 대응하는 10's, 100's, 또는 1000's의 미토콘드리아 DNA를 갖는 멀티플렉스 브랜치된 DNA 분석으로 구성된 선별 도구가 제공된다.
- [0162] 임상 종양학 분야에서 유용한 접근법이 또한 여기서 예상되고 양전자 방사 단층촬영 (PET), 콘트라스트 자기 공명 영상화 (MRI) 등과 같은 진단 영상화 기술을 포함할 수 있다. 이들 진단 방법은 당업계의 숙련자들에게 잘 알려져 있고, 암의 진단 및 예후에 유용하다.
- [0163] **진단 모니터링**
- [0164] 본 발명의 방법은 1개 이상의 분석의 결과에 기초한 치료 과정 또는 모니터링 레짐을 추천하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이는 환자의 암의 진행 (초기 또는 후속 돌연변이가 발생한 때를 인지함으로써 등) 또는 치료 (돌연변이가 안정화된 때를 인지함으로써 등)를 모니터링함으로써 예를 들면 암 치료법과 같이 내과의사들이 맞춤형 의료를 시행할 수 있게 한다.
- [0165] 현재 다루고 있는 서열 변화의 경계를 알게 됨에 따라, 그 정보는 전-암성 상태 또는 존재하는 암 상태를 진단하기 위해 사용될 수 있다. 더욱이, 시간이 경과함에 따라 연속적인 샘플 내의 비정상적인 mtDNA의 양을 정량화함으로써, 암 증상의 진행이 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 야생형으로부터 돌연변이의 제1 세트를 검출하기 위해 제시간 내의 일 시점에 환자의 조직을 분석함으로써 제공된 데이터는 분석, 수차의 변화가 발생된 경우

를 결정하기 위해 후속 분석으로부터 제공된 데이터에 반하여 비교될 수 있다.

[0166] 암의 증상을 아직 발전시키지 않은 개체에서 돌연변이가 발견되는 경우, 그 돌연변이는 암 상태를 발전시킬 유전적 민감성을 지시할 수 있다. 질병에 대한 민감성의 측정 또는 그의 존재의 진단은 존재하는 경우 환자의 가족 병력에서 암 증상 및 다른 위험 인자의 존재, 예를 들면 환경 인자에 대한 노출의 만연 및 환자의 세포가 또 다른 종류의 돌연변이를 수반하는지 여부에 관한 정보에 기초한 정성적 기반으로 추가로 평가될 수 있다.

[0167] 생물학적 샘플

[0168] 본 발명은 1개 이상의 생물학적 샘플을 획득 또는 수집하는 것을 포함하는 진단 시험을 제공한다. 본 발명의 맥락에서, "생물학적 샘플"은 그로부터 mtDNA 및 mtRNA가 획득될 수 있는 세포를 함유하는 조직 또는 체액에 관한 것이다. 예를 들면, 생물학적 샘플은 피부, 폐, 유방, 전립선, 신경, 근육, 심장, 위, 결장, 직장 조직 등을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 조직으로부터; 또는 혈액, 타액, 뇌 척수액, 가래, 소변, 점액, 관절낭액, 복막액, 양수 등으로부터 유도될 수 있다. 생물학적 샘플은 암성 또는 비-암성 조직으로부터 획득될 수 있으며, 수술 표본 또는 생검 표본일 수 있지만, 이들로만 제한되지 않는다.

[0169] 생물학적 샘플은 이 샘플의 특성을 변조시키기 위해, 스스로부터 획득된 바와 같이 직접적으로 또는 전처리 후에 사용될 수 있다. 따라서, 생물학적 샘플은 예를 들면, 플라즈마 또는 혈청을 혈액으로부터 제조하고, 세포들을 분쇄하고, 고체 물질로부터 액체를 제조하고, 점성 유체를 희석시키고, 액체를 여과하고, 액체를 증류시키고, 액체를 농축시키고, 간접하는 성분을 불활성화시키고, 시약을 첨가하는 등에 의해 사용 전에 전처리될 수 있다.

[0170] 당업계의 숙련자는 1개 이상의 샘플 타입이 단일회로 분석될 수 있음을 (즉, 1개 이상의 암을 검출하기 위해) 이해할 것이다. 더욱이, 수집 과정이 예를 들면, 시간이 경과함에 따라 암을 모니터링하기 위해 요구되는 경우, 주어진 샘플은 단독으로 또는 시험 기간 전반에 취해진 다른 샘플과 함께 진단될 수 있다. 이러한 관점에서, 생물학적 샘플은 1회만, 또는 2주로, 매달, 반년에 또는 매년 등과 같이 규칙적인 간격으로 취해질 수 있다.

[0171] 키트

[0172] 본 발명은 임상적 환경에서 암을 검출하기 위한 진단/선별 키트를 제공한다. 그러한 키트는 본 발명에 따른 1개 이상의 프로브와 조합하여 1개 이상의 샘플링 수단을 포함할 수 있다.

[0173] 키트는 임의로 완충액, 염, 검출 시약 등과 같이 진단 분석을 수행하기 위해 요구되는 시약을 포함할 수 있다. 완충액 및 생물학적 샘플의 단리 및/또는 처리를 위해 필요한 용액 등과 같은 다른 성분들이 또한 키트에 포함될 수 있다. 키트의 1개 이상의 성분들은 동결 건조될 수 있고, 키트는 동결 건조된 성분들의 재구성을 위해 적합한 시약을 추가로 포함할 수 있다.

[0174] 적합한 경우, 키트는 반응 용기, 혼합 용기 및 시험 샘플의 제조를 촉진시키는 다른 성분들을 함유할 수도 있다. 이 키트는 또한 종이 형태로 또는 컴퓨터-판독 가능한 형태로, 예를 들면 디스크, CD, DVD 등으로 제공될 수 있는 설명서를 임의로 포함할 수도 있다.

[0175] 본 발명의 일 구체예에서 샘플링 수단 및 본 발명의 혼성화 프로브를 포함하는 암을 진단하기 위한 키트가 제공된다.

[0176] 본 발명의 여러 가지 측면은 다음 실시예들을 사용하여 예시적으로 기재될 것이다. 본원에 제공된 실시예들은 단지 본 발명의 특정 특정 구체예들을 예시하도록 작용하며 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하고자 의도되지 않는다.

[0177] 실시예

[0178] 실시예 1: 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 검출

[0179] PCT 출원 제PCT/CA2007/001711호 (그의 전체 내용은 참고로 혼입됨)에서 본 출원인에 의해 이미 확인된 미토콘드리아 4977 "공통 결실" 및 3.4kb 결실은 전립선 조직에서 올리고-dT 선택에 의해 식별된 바 활성 트랜스크립트를 갖는 독특한 개방된 리딩 프레임을 초래한다(도 2 및 3). 유방 조직 샘플의 조사는 또한 3.4kb 결실로부터 기인하는 안정한 폴리아데닐화된 융합 트랜스크립트의 존재를 드러낸다 (도 4).

[0180] 결실 트랜스크립트 검출을 위한 역 트랜스크립타제-PCR 프로토콜

[0181] RNA 단리 cDNA 합성

[0182] 전체 RNA는 제조자의 설명서에 따라 AurumTM 전체 RNA 지방 및 섬유상 조직 키트 (Bio-Rad, Hercules, CA)를 사용하여 스냅 냉동된 전립선 및 유방 조직 샘플 (종양에 인접한 악성 및 정상 샘플 모두)로부터 단리되었다. 이 실험에서, 게놈의 DNA 오염이 피해져야 했기 때문에, DNase I 치료 단계가 당업계에 공통적으로 공지된 바의 방법을 사용하여 포함되었다. RNA 정량 및 품질은 ND-1000 분광 광도계 (NanoDrop[®] 테크놀로지스)에 의해 결정되었다. 약 100g의 출발 물질로부터, 전체 RNA 농도는 1.89 - 2.10 사이에서 260/280 비율로 100 - 1000ng/uL로부터 변화하였다. RNA 농도는 100ng/uL로 조절되었고 각각의 템플릿 2uL가 제조업자 의 설명서에 따라 RT-PCR (Invitrogen)을 위해 SuperscriptTM 제1-스트랜드 합성 시스템에 의해 제1 표준 DNA 합성을 위해 사용되었다. 안정한 폴리아데닐화된 융합 트랜스크립트를 확인하기 위해, 폴리-A 꼬리를 갖는 트랜스크립트를 표적화하는 올리고(dT) 프라이머가 사용되었다.

[0183] PCR

[0184] 실시간 PCR은 DNA 엔진 Opticon[®] 2 연속 형광 검출 시스템 (Bio-Rad, Hercules, CA) 상에서 iQTM SYBR[®] 그린 수퍼믹스 (Bio-Rad, Hercules, CA)에 의해 각각의 cDNA 템플릿 5uL를 사용하여 수행되었다. 4977bp 결실을 표적화한 프라이머 쌍은 다음; 8416F 5'-CCTTACACTATTCCATCAC-3', 13637R 5'-TGACCTGTTAGGGTGAGAAG-3'이고, 3.4 kb 결실에 대한 것들은 다음; ND4LF 5'-TCGCTCACACCTCATATCCTC-3', ND5R 5'-TGTGATTAGGAGTAGGGTTAGG-3'이다. 반응 카테일은 다음을 포함하였다: 2X SYBR[®] 그린 수퍼믹스 (100mM KCL, 40mM 트리스-HCl, pH 8.4, 0.4mM의 각각의 dNTP [dATP, dCTP, dGTP, 및 dTTP], iTaqTM DNA 폴리머레이저, 50 유니트/mL, 6mM MgCl₂, SYBR[®] 그린 1, 20nM 플루오레세인, 및 안정제), 250nM의 각각의 프라이머, 및 ddH₂O. PCR 사이클링 파라메터들은 다음과 같다; (1) 95°C에서 2분 동안, (2) 95°C에서 30초 동안, (3) 55°C (4977bp 결실에 대해) 및 63°C (3.4 kb 결실에 대해)에서 30초 동안, (4) 72°C에서 45초 동안, (5) 단계 3 내지 5의 39 주기, 및 4°C에서 최종 인큐베이션 후 판독된 플레이트. 사이클링 임계값 및 용융 곡선 분석과 별도로, 샘플은 증폭 제품의 특이적 가시화를 위해 아가로스 젤 상에서 수행되었다 (도 2 내지 4 참조).

[0185] 도 2는 미토콘드리아 게놈으로부터 3.4kb의 손실에 의해 환기된 전립선 샘플 내의 폴리아데닐화된 융합 트랜스크립트를 보여주는 아가로스 젤이다. 도 2에 대한 범례: B-블랭크, 레인 1-6, cDNA에서 검출된 트랜스크립트; 레인 7-12, 레인 1-6에서 샘플에 대한 어떠한 역 트랜스크립타제 (RT) 대조군도 없음.

[0186] 도 3은 4977kb 공통 결실의 손실에 의해 환기된 전립선 샘플에서 폴리아데닐화된 융합 트랜스크립트를 보여준다. 도 3에 대한 범례: B-블랭크, 레인 1-6, cDNA에서 검출된 트랜스크립트; 레인 7-12, 레인 1-6에서 샘플에 대한 어떠한 RT 대조군도 없음.

[0187] 도 4는 mt 게놈으로부터 3.4kb의 손실에 의해 환기된 유방 샘플 내의 폴리아데닐화된 융합 트랜스크립트를 보여준다. 도 4에 대한 범례: 레인 2-8, 유방 cDNAs로부터 트랜스크립트; 레인 9, 음의 (물) 대조군; 레인 10 및 11, 레인 2 및 3에서 샘플에 대한 음의 어떠한 RT도 없는 대조군.

[0188] 이를 결과는 안정한 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 존재를 나타낸다.

실시예 2: 융합 제품의 식별 및 타겟화

[0189] 다양한 혼성화 프로브는 3.4kb 결실 등과 같이 돌연변이된 미토콘드리아 게놈으로부터 기인하는 신규 트랜스크립트의 존재를 검출하고, 추가로 나타내도록 고안되었다. 이러한 목적을 위해, 정량적 유전자 발현 분석을 위한 단일-플렉스 분지된 DNA 플랫폼 (Quant iGene 2.0TM, PanomicsTM)이 이용되었다. 본 실시예에서 특이적 결실 및 열거된 서열은 서열번호 1에 인용된 전체 mtDNA 게놈과 이들의 상대적 위치에 기초한다. 프로브가 이 실시예에서 고안된 4개의 트랜스크립트의 핵산 서열은 여기서 다음과 같이 식별되었다: 트랜스크립트 1 (서열번호 18), 트랜스크립트 2 (서열번호 19), 트랜스크립트 3 (서열번호 20) 및 트랜스크립트 4 (서열번호 21).

[0190] 3.4kb 미토콘드리아 게놈 결실로부터 연속 트랜스크립트의 예는 유전자 ND4L (NADH 데히드로게나제 서브유니트 4L) 및 ND5 (NADH 데히드로게나제 서브유니트 5)에 의해 발생한다. 서열번호 19에 대한 상보적 서열을 갖는 프로브가 트랜스크립트 2를 검출하기 위해 사용되었다. 반복적인 소자들이 ND4L에서 위치 10745-10754 및 ND5에서 14124-14133에서 발생한다.

- [0192] 3.4kb 결실은 ND4L의 3' 말단의 제거, 완전한 ND4 유전자, tRNA 히스티딘, tRNA 세린2, tRNA 류신2, 및 ND5의 5' 말단의 대다수 (도 5a 참조)의 제거를 초래하고, 10744(ND4L):14124(ND5)의 접합점에 의한 ND4L 및 ND5의 유전자 스플라이스를 초래한다 (도 5b). 서열번호 3은 상기 방식으로 검출된 RNA 트랜스크립트 (서열번호 19)에 대한 상보적 DNA 서열이다.
- [0193] 마찬가지로, 트랜스크립트 1은 ATP아제 8과 위치 8469:13447 (서열번호 18)와 연관된 ND5 사이의 융합 트랜스크립트이다. 트랜스크립트 3 및 4 (서열번호 20 및 서열번호 21, 각각)는 뉴클레오티드 위치 7974:15496 및 7992:15730 각각과 연관된 COII과 Cytb 사이의 융합 트랜스크립트이다. 표 3은 본 실시예에 사용된 여러 가지 서열 사이의 관계의 요약을 제공한다. 표 3은 검출된 융합 트랜스크립트 및 검출된 융합 트랜스크립트에 상보적인 DNA 서열이다.
- [0194] 실시예 3: 전립선암에 대한 적용
- [0195] 상기 고찰된 4개의 융합 트랜스크립트, 즉, 트랜스크립트 1 내지 4를 사용함으로써, 1인의 환자로부터 2개의 전립선 조직 샘플은 신규한 예측된 융합 트랜스크립트의 정량적 차이를 평가하기 위해 분석되었다. 실험 결과는 아래 표 2에 제공되고, 여기서 "Homog 1"은 환자로부터 냉동된 전립선 종양 조직의 호모제네이트를 의미하고, "Homog 2"는 환자의 종양에 인접한 냉동된 정상적 전립선 조직의 호모제네이트를 의미한다. 이들 샘플은 25.8 mg의 Homog 1 및 28.9 mg의 Homog 2으로 시작하여 제조자의 프로토콜 (신선한 동물 조직 및 냉동된 동물 조직에 대한 Quant iGene[®] 샘플 프로세싱 키트; 및 Quant iGene[®] 2.0 시약 시스템 사용자 매뉴얼)에 따라 처리되었다 (분석 세트업은 표 5a 및 5b에 나타낸다).
- [0196] 분명히 나타낸 것은 정상적인 인접 전립선 조직에 비교하여 전립선암 조직 내의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 증가된 존재이다. 융합 트랜스크립트는 훨씬 더 낮은 레벨이더라도 정상적인 조직 내에 존재한다. 프로브를 표적 트랜스크립트에 혼성화시킴으로써 발생된 상대적인 발광 유니트 (RLU)는 풍부한 각각의 트랜스크립트에 직접적으로 비례한다. 표 2는 또한 샘플에 대해 취해진 판독치의 백분율로서 표현된 변화 계수, CV를 지시한다. CV는 값들의 평균으로 나눈 표준 편차를 포함한다. 암 조직 내의 그러한 안정하게 전사된 미토콘드리아 유전자 제품의 현저성은 질병 진화 및 진행에서 의미를 갖는다.
- [0197] 실시예 4: 유방암에 대한 적용
- [0198] 실시예 3으로부터와 동일하지만 단지 3.4kb mt 게놈 결실과 연관된 신규 융합 트랜스크립트인 트랜스크립트 2에 만 초점을 맞춘 프로토콜을 사용함으로써, 분석은 유방 종양 조직의 2개의 샘플 및 그들 종양에 인접한 종양이 없는 조직의 2개의 샘플, 뿐만 아니라 인접한 종양이 없는 조직을 포함하는 하나의 샘플인 전립선 종양 조직의 3개의 샘플 상에서 수행되었다. 이러한 실시예에 대한 결과는 표 4에 제공된다. 대응하는 정상 조직 색션을 갖는 전립선 종양 조직 샘플은 종양 조직이 정상의 인접 조직이 가진 양보다 대략적으로 2배의 양의 융합 트랜스크립트를 갖는다는 점에서 실시예 3에서 분석된 전립선 샘플에 대한 유사한 패턴을 보였다. 유방 종양 샘플은 인접한 비-종양 조직에 비교하는 경우 융합 트랜스크립트 레벨의 현저한 증가를 나타냈다. 호모제네이트의 1:100 희석은 그것이 실시예 3에 인용된 실험에서 가장 재생 가능하게 수행됨에 따라 이러한 분석을 위해 사용되었다.
- [0199] 따라서, 상기 고찰된 결과는 전립선 및 유방 조직 모두의 종양을 검출함에 있어서 본 발명의 트랜스크립트의 적용을 예시한다.
- [0200] 실시예 5: 대장암에 대한 적용
- [0201] 본 연구는 대장암을 검출하는데 있어서 본 발명의 여러 가지 트랜스크립트의 효과를 측정하고자 하였다. 9개의 대조군 (양성) 조직 샘플 (샘플 1 내지 9) 및 10개의 종양 (악성) 조직 샘플 (샘플 10 내지 19)을 포함하는 전체 19개의 샘플이 제조되었다. 이 샘플은 제조업자의 추천 (신선한 동물 조직 및 냉동된 동물 조직에 대한 Quant iGene[®] 샘플 프로세싱 키트; 및 Quant iGene[®] 2.0 시약 시스템 사용자 매뉴얼)에 따라 균질화되었다. 7개의 표적 트랜스크립트 및 1개의 하우스키퍼 트랜스크립트가 선행된 실시예에서 상기 개략된 방식으로 제조되었다. 트랜스크립트의 특성은 다음과 같이 요약된다:

표 7: 유방암 트랜스크립트의 특성

트랜스크립트 ID	접합 부위	유전자 접합
2	10744:14124	ND4L:ND5
3	7974:15496	COII:Cytb
10	7438:13476	COI:ND5
11	7775:13532	COII:ND5
12	8213:13991	COII:ND5
펩티딜프로필 이소머라제 B (PPIB) ("하우스키퍼")	N/A	N/A

[0202]

[0203] 트랜스크립트 2 및 3은 실시예 3 및 4에 관하여 상기 고찰된 것들과 동일한 것이 주지된다.

[0204]

균질물은 OCT 블록으로부터 대략적으로 25mg의 조직을 사용하여 제조되고, 트랜스크립트 2 및 4에 대해 1:1로, 트랜스크립트 10 및 11에 대해 1:8로 희석된다. 트랜스크립트의 정량은 Glomax™ 멀티 겸출 시스템 (Promega) 상에서 상대적 발광 유니트 RLU에서 측정되었다. 모든 샘플은 각각의 트랜스크립트에 대해 삼중으로 분석되었다. 배경 측정 (어떠한 템플릿도 없음)은 마찬가지로 삼중으로 행해졌다. 분석은 샘플에 대해 RLU 값으로부터 하한치를 감산함으로써 배경을 고려하였다. 입력 RNA는 식 $\log_2 a$ RLU - $\log_2 h$ RLU를 사용함으로써 설명되고, 여기서 a는 표적 융합 트랜스크립트이고 h는 하우스키퍼 트랜스크립트이다.

[0205]

다음 단계로 구성된 데이터의 분석:

[0206]

a) 삼중 분석을 위해 CV (변화 계수)를 확립하고; < 15%인 경우 수락될 수 있음

[0207]

b) 표적 융합 트랜스크립트(a) 및 하우스키퍼 트랜스크립트 (h)의 삼중 분석을 위한 평균 RLU 값을 확립한다.

[0208]

c) 배경 RLU (I)의 삼중 값으로부터 하한치를 확립한다

[0209]

d) (a)로부터 하한치 (I)를 감산한다.

[0210]

e) $\log_2 a$ RLU - $\log_2 h$ RLU를 산출한다.

[0211]

결과의 요약:

[0212]

상기 분석의 결과는 도 6a 내지 6g에 예시되고, 이는 샘플수에 반하여 $\log_2 a$ RLU - $\log_2 h$ RLU의 플롯을 포함한다. 또한 각각의 트랜스크립트를 위한 결과로부터 결정된 각각의 ROC (수신기 작동 특성) 곡선이 예시되어 있다.

[0213]

트랜스크립트 2: 정상 및 악성 그룹 ($p>0.09$)의 평균 ($p<0.10$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재하고, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 3.6129의 컷오프 값을 사용하는 것은 60%의 민감성 및 89%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 공정한 시험 정확도를 나타내는 0.73이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0214]

트랜스크립트 3: 정상 및 악성 그룹 ($p>0.03$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재하고, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 4.0813의 컷오프 값을 사용하는 것은 60%의 민감성 및 78%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 공정한 시험 정확도를 나타내는 0.79이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0215]

트랜스크립트 8: 정상 및 악성 그룹 ($p>0.06$)의 평균 ($p<0.1$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재하고, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -6.0975의 컷오프 값을 사용하는 것은 60%의 민감성 및 89%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 공정한 시험 정확도를 나타내는 0.76이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0216]

트랜스크립트 9: 정상 및 악성 그룹 ($p>0.06$)의 평균 ($p<0.1$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재하고, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 - 7.5555의 컷오프 값을 사용하는 것은 60%의 민감성 및 89%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 공정한 시험 정확도를 나타내는 0.76이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0217] 트랜스크립트 10: 정상 및 악성 그룹 ($p>0.01$)의 평균 ($p<0.10$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재하고, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 - 3.8272의 컷오프 값을 사용하는 것은 90%의 민감성 및 67%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.84이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0218] 트랜스크립트 11: 정상 및 악성 그룹 ($p>0.06$)의 평균 ($p<0.10$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재하고, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 3.1753의 컷오프 값을 사용하는 것은 70%의 민감성 및 78%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.76이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0219] 트랜스크립트 12: 정상 및 악성 그룹 ($p>0.06$)의 평균 ($p<0.1$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재하고, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 3.2626의 컷오프 값을 사용하는 것은 70%의 민감성 및 78%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.76이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0220] 결론:

[0221] 상기 결과는 대장암을 검출하는데 있어서 및 정상 대장 조직으로부터 악성을 구별하는데 있어서 트랜스크립트 2, 3, 8, 9, 10, 11, 및 12의 유ти리티를 예시한다. 상기 지시된 바와 같이, 트랜스크립트 2 및 3은 또한 전립선암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 2는 또한 유방암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 11은 또한 흑색종 피부암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 10은 또한 폐암 및 흑색종의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 8은 또한 폐암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 열거된 7개의 트랜스크립트 중 임의의 것이 임상적 세팅으로 대장암의 특성을 검출하기 위한 도구로서 개별적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

실시예 6: 폐암에 대한 적용

[0223] 본 연구는 폐암을 검출하는데 있어서 본 발명의 여러 가지 트랜스크립트의 효과를 측정하고자 하였다. 실시예 5에서와 같이, 9개의 대조군 (양성) 조직 샘플 (샘플 1 내지 9) 및 10개의 종양 (악성) 조직 샘플 (샘플 10 내지 19)이 제조업자의 추천 (신선한 동물 조직 및 냉동된 동물 조직에 대한 Quant iGene[®] 샘플 프로세싱 키트; 및 Quant iGene[®] 2.0 시약 시스템 사용자 매뉴얼)에 따라 균질화되었다. 균질물은 1:8로 회석되었고, 4개의 표적 트랜스크립트 및 1개의 하우스키퍼 트랜스크립트가 GlomaxTM 멀티 검출 시스템 (Promega) 상에서 상대적 발광 유니트 RLU에서 측정되었다. 모든 샘플은 각각의 트랜스크립트에 대해 삼중으로 분석되었다. 배경 측정 (어떠한 템플릿도 없음)은 마찬가지로 삼중으로 행해졌다.

[0224] 다음 트랜스크립트는 본 실시예를 위해 제조되었다:

표 8: 폐암 트랜스크립트의 특성

트랜스크립트 ID	접합 부위	유전자 접합
6	8828:14896	ATPase6:Cytb
8	6075:13799	COI:ND5
10	7438:13476	COI:ND5
20	8469:13447	ATPase8:ND5
펩티딜프로필 이소머라제 B (PPIB) ("하우스키퍼")	N/A	N/A

[0225]

[0226]

본 실시예에 사용된 조직 샘플은 다음 특성을 갖는다:

표 9: 폐암 샘플의 특성

샘플	악성	의견 (조직의 소스)
1	아니오	간질성 폐 질환
2	아니오	폐기증
3	아니오	동맥류
4	아니오	기관지 폐렴, COPD
5	아니오	간에서 악성 신생물, 폐에서 원래 공지되지 않은 석회화된 육아종
6	아니오	사후 12시간, 가벼운 폐기증
7	아니오	사후 12시간, 큰 B 세포 림프증, 폐수증, 폐렴
8	아니오	폐렴, 부종,
9	아니오	출혈 및 부종
10	예	선암, 비-소세포
11	예	소세포
12	예	편평 상피 세포 암종, NSC, 폐기증
13	예	선암, 폐암, nsc, 전이성
14	예	편평 상피 세포 암종, 비-소세포
15	예	혼합 편평 상피 및 선암
16	예	비-소세포 암종, 편평 상피
17	예	소세포 암종
18	예	선암, 폐암, nsc
19	예	선암, 폐암, nsc, 전이성

[0227]

데이터의 분석은 실시예 5에 기재된 방법에 따라 수행되었다. 결과는 도 7a, 7b, 7c 및 7d에 예시되어 있다.

[0229]

결과의 요약:

[0230]

트랜스크립트 6: 정상 (양성) 및 악성 그룹 ($p=0.06$)의 평균 ($p<0.1$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재하고, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -6.5691 의 컷오프 값을 사용하는 것은 80%의 민감성 및 71%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 공정한 시험 정확도를 나타내는 0.77이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0231]

트랜스크립트 8: 정상과 및 악성 그룹의 의미 사이의 차이는 통계학적으로 현저하다 $p<0.05$ ($p=0.02$). ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -9.6166 의 컷오프 값을 사용하는 것은 90%의 민감성 및 86%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.86이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0232]

트랜스크립트 10: 정상과 및 악성 그룹의 의미 사이의 차이는 통계학적으로 현저하다 $p\leq 0.01$ ($p=0.01$). ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -10.6717 의 컷오프 값을 사용하는 것은 90%의 민감성 및 86%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.89이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0233]

트랜스크립트 20: 정상과 및 악성 그룹의 의미 사이의 차이는 통계학적으로 현저하다 $p\leq 0.1$ ($p=0.1$). ROC 곡선에 의해 나타낸 바 2.5071 의 컷오프 값을 사용하는 것은 70%의 민감성 및 71%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 공정한 시험 정확도를 나타내는 0.74이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0234]

결론:

[0235]

실시예 6으로부터의 결과는 폐암 종양을 검출하는데 있어서 및 악성 및 정상 폐 조직 사이를 구별하는데 있어서 트랜스크립트 6, 8, 10, 및 20의 유ти리티를 예시한다. 이들 3개의 트랜스크립트 중 임의의 것이 임상적 세팅으로 폐암의 결실 또는 특성화를 위해 사용될 수 있다.

[0236]

실시예 7: 흑색종에 대한 적용

[0237]

본 연구는 흑색종을 검출하는데 있어서 본 발명의 여러 가지 트랜스크립트의 효과를 측정하고자 하였다. 이 연구에서, 5개의 대조군 (양성) 조직 샘플 및 9개의 악성 조직 샘플을 포함하는 전체 14개의 샘플이 사용되었다. 모든 샘플은 포르말린 고정되고, 파라핀 내장되었다 (FFPE). (FFPE) 조직 샘플은 각각의 샘플이 균질화 전에 20미크론으로 대략화되도록 제조업자의 추천 (FFPE 샘플에 대한 Quant iGene® 2.0 샘플 프로세싱 키트; 및 Quant iGene® 2.0 시약 시스템 사용자 매뉴얼)에 따라 튜브 내로 섹션화되고 균질화되었다. 균질물은 1:4로 희

석되었고, 7개의 표적 트랜스크립트 및 1개의 하우스키퍼 트랜스크립트의 정량이 Glomax™ 멀티 검출 시스템 (Promega) 상에서 상대적 발광 유니트 RLU에서 측정되었다. 모든 샘플은 각각의 트랜스크립트에 대해 삼중으로 분석되었다. 배경 측정 (어떠한 템플릿도 없음)은 마찬가지로 삼중으로 행해졌다.

[0238] 본 실시예에 사용된 14개의 조직 샘플은 다음 특성을 갖는다:

표 10: 흑색종 암 샘플의 특성

샘플	악성	의견 (조직의 소스)
1	아니오	유방 감소 조직 (피부)
2	아니오	유방 감소 조직 (피부)
3	아니오	유방 감소 조직 (피부)
4	아니오	유방 감소 조직 (피부)
5	아니오	유방 감소 조직 (피부)
6	예	악성 흑색점, (흑색종 자체) 존재하지 않는 침습성 흑색종
7	예	침습성 악성 흑색종
8	예	결절성 흑색종, PT3b, 악성 흑색점의 연관된 특징
9	예	잔류하는 표재 확장성 침습성 악성 흑색종, 클락의 레벨 II
10	예	표재 확장성 악성 흑색종, 클락의 레벨 II
11	예	결절성 악성 흑색종, 클락의 레벨 II
12	예	표재 확장성 악성 흑색종 자체, 침습의 증거 없음
13	예	표재 확장성 악성 흑색종, 클락의 레벨 II, 종점적으로 존재하는 수직 상
14	예	표재 확장성 악성 흑색종 자체, 클락의 레벨 I

[0239]

[0240] 다음 트랜스크립트가 본 실시예를 위해 제조되었다:

표 11: 흑색종 암 트랜스크립트의 특성

트랜스크립트 ID	접합 부위	유전자 접합
6	8828:4896	ATPase6:Cytb
10	7438:13476	COI:ND5
11	7775:13532	COII:ND5
14	9191:12909	ATPase6:ND5
15	9574:12972	COIII:ND5
16	10367:12829	ND3:ND5
20	8469:13447	ATPase8:ND5
펩티딜프로필 이소머라제 B (PPIB) ("하우스키퍼")	N/A	N/A

[0241]

[0242] 지시된 바와 같이, 트랜스크립트 10 및 11은 또한 실시예 5에 사용되었다. 데이터의 분석은 실시예 5에 기재된 방법에 따라 수행되었다. 그 결과는 도 8a -8g에 예시되어 있다.

[0243] 결과의 요약:

[0244] 트랜스크립트 6: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.01$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. 추가로, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -5.9531의 컷오프 값을 사용하는 것은 89%의 민감성 및 80%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.96이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0245]

트랜스크립트 10: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. 추가로, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -4.7572의 컷오프 값을 사용하는 것은 89%의 민감성 및 40%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.82이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0246]

트랜스크립트 11: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.02$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. 추가로, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 1.6762의 컷오프 값을 사용하는 것은 78%의 민감성 및 100%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.89이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0247]

트랜스크립트 14: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다.

추가로, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -4.9118의 컷오프 값을 사용하는 것은 89%의 민감성 및 60%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.82이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0248] 트랜스크립트 15: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.07$)의 평균 ($p<0.1$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. 추가로, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 - 7.3107의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 67%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.80이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0249] 트랜스크립트 16: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.03$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. 추가로, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -10.5963의 컷오프 값을 사용하는 것은 89%의 민감성 및 80%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.878이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0250] 트랜스크립트 20: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.04$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. 추가로, ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -8.3543의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 80%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.89이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0251] 결론:

[0252] 실시예 7로부터의 결과는 악성 흑색종을 검출하는데 있어서 본 발명의 트랜스크립트 6, 10, 11, 14, 15, 16 및 20의 유ти리티를 예시한다. 상기 지시된 바와 같이, 트랜스크립트 10 및 11은 또한 대장암을 검출하는데 있어서 유ти리티를 갖는 한편, 트랜스크립트 6은 폐암을 검출하는데 있어서 유ти리티를 갖는다. 질병에 의한 트랜스크립트 요약은 표 6에 제공된다.

실시예 8: 난소암에 대한 적용

[0254] 본 연구는 난소암을 검출하는데 있어서 본 발명의 여러 가지 트랜스크립트의 효과를 측정하고자 하였다. 10개의 대조군 (양성) 조직 샘플 (샘플 1 내지 10) 및 10개의 종양 (악성) 조직 샘플 (샘플 11 내지 20)을 포함하는 전체 20개의 샘플이 제조되었다. 이 샘플은 제조업자의 추천 (신선한 동물 조직 및 냉동된 동물 조직에 대한 Quant iGene[®] 샘플 프로세싱 키트; 및 Quant iGene[®] 2.0 시약 시스템 사용자 매뉴얼)에 따라 균질화되었다. 8개의 표적 트랜스크립트 및 1개의 하우스키퍼 트랜스크립트가 수행된 실시예에서 상기 개략된 방식으로 제조되었다.

[0255] 이 샘플에 사용된 20개의 조직 샘플은 다음 특성을 가졌다:

표 12: 난소암 샘플의 특성

샘플	진단	의견
1	정상	여포성 cyst
2	정상	섬유종
3	정상	난소에서 어떠한 병리학적 변화도 없음
4	정상	여포성 cysts
5	정상	제포성 섬유종
6	정상	양성 여포성 및 단순 cysts
7	정상	평활근종, 백체
8	정상	백체 및 상피 봉입체 cysts
9	정상	백체
10	정상	백체, 표면 봉입체 cysts, 여포성 cysts
11	악성	망을 포함하는 고급의 불량하게 분화된 유두상 장액성 암종
12	악성	병소의 장액성 분화에 의해 적절히 분화된 자궁내막 선암
13	악성	유두상 장액성 암종
14	악성	유두상 장액성 암종이 지배적인 혼성 상피 암종
15	악성	고급: 장액성 암종, 유두상 및 고체 성장 패턴
16	악성	고급(3/3) 유두상 장액성 암종
17	악성	유두상 장액성 암종, 높은 핵 등급
18	악성	유두상 장액성 낭포선암 등급: III
19	악성	불량하게 분화된 유두상 장액성 암종
20	악성	잘-분화된 선암, 자궁 내 막혈, 등급 1

[0257]

트랜스크립트의 특성은 다음과 같이 요약된다:

표 13: 난소암 트랜스크립트의 특성

트랜스크립트 ID	접합 부위	유전자 접합
1	8469:13447	ATPase8:ND5
2	10744:14124	ND4L:ND5
3	7974:15496	COII:Cytb
6	8828:14896	ATPase6:Cytb
11	7775:13532	COII:ND5
12	8213:13991	COII:ND5
15	9574:12972	COII:ND5
20	8469:13447	ATPase8:ND5
리보솜 단백질의 큰 PO (LRP) 하우스키퍼	N/A	N/A

[0258]

트랜스크립트 1, 2, 3, 6, 11, 12, 15 및 20은 실시예 3-7에 관하여 트랜스크립트 2 및 3은 실시예 3 및 4에 관하여 상기 고찰된 것들과 동일한 것이 주지된다.

[0260]

균질물을 대량적으로 25mg의 냉동된 조직을 사용하여 제조되고, 1:4로 희석된다. 트랜스크립트의 정량은 Glomax™ 멀티 검출 시스템 (Promega) 상에서 상대적 발광 유니트 RLU에서 측정되었다. 모든 샘플은 각각의 트랜스크립트에 대해 삼중으로 분석되었다. 배경 측정 (어떠한 템플릿도 없음)은 마찬가지로 삼중으로 행해졌다. 분석은 샘플에 대해 RLU 값으로부터 하한치를 감산함으로써 배경을 고려하였다. 입력 RNA는 식 $\log_2 a$ RLU - $\log_2 h$ RLU를 사용함으로써 설명되고, 여기서 a는 표적 융합 트랜스크립트이고 h는 하우스키퍼 트랜스크립트이다.

[0261]

다음 단계로 구성된 데이터의 분석:

a) 삼중 분석을 위해 CV (변화 계수)를 확립하고; ≤ 15%인 경우 허용될 수 있다.

b) 표적 융합 트랜스크립트(a) 및 하우스키퍼 트랜스크립트 (h)의 삼중 분석을 위한 평균 RLU 값을 확립한다.

c) 배경 RLU (I)의 삼중 값으로부터 하한치를 확립한다

d) (a)로부터 하한치 (I)를 감산한다.

e) $\log_2 a$ RLU - $\log_2 h$ RLU를 산출한다.

[0267]

결과의 요약:

[0268]

상기 분석의 결과는 도 9a 내지 9h에 예시되고, 이는 샘플수에 반하여 $\log_2 a$ RLU - $\log_2 h$ RLU의 플롯을 포함한다. 또한 각각의 트랜스크립트를 위한 결과로부터 결정된 각각의 ROC (수신기 작동 특성) 곡선이 예시되어 있다.

[0269]

트랜스크립트 1: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.002$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 11.1503의 컷오프 값을 사용하는 것은 90%의 민감성 및 80%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.91이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0270]

트랜스크립트 2: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.001$)의 평균 ($p<0.01$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 0.6962의 컷오프 값을 사용하는 것은 90%의 민감성 및 1000%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.96이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0271]

트랜스크립트 3: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.000$)의 평균 ($p<0.01$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 0.6754의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 100%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 1.00이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이

성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0272] 트랜스크립트 6: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.007$)의 평균 ($p<0.01$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 - 9.6479의 컷오프 값을 사용하는 것은 90%의 민감성 및 70%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.86이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0273] 트랜스크립트 11: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.000$)의 평균 ($p<0.01$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 - 1.3794의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 90%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 0.99이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0274] 트랜스크립트 12: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.001$)의 평균 ($p<0.01$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 - 1.2379의 컷오프 값을 사용하는 것은 90%의 민감성 및 100%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 0.96이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0275] 트랜스크립트 15: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.023$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 - 8.6926의 컷오프 값을 사용하는 것은 70%의 민감성 및 80%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.80이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0276] 트랜스크립트 20: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.000$)의 평균 ($p<0.01$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 0.6521의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 100%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.76이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0277] 결론:

[0278] 상기 결과는 난소암을 검출하는데 있어서 및 정상 난소 조직으로부터 악성을 구별하는데 있어서 트랜스크립트 1, 2, 3, 6, 11, 12, 15, 및 20의 유ти리티를 예시한다. 트랜스크립트 1, 2 및 3은 또한 전립선암을 검출하는데 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 6은 또한 흑색종 및 폐암을 검출하는데 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 11은 또한 흑색종 피부암, 대장암 및 고환암을 검출하는데 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 12는 또한 대장암 및 고환암을 검출하는데 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 15는 또한 흑색종 및 고환암을 검출하는데 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. . 트랜스크립트 20은 또한 대장암, 흑색종, 및 고환암을 검출하는데 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 열거된 8개의 트랜스크립트중 어느 것이나 임상적 세팅에서 난소암의 검출 또는 특성화를 위한 도구로서 개별적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

실시예 9: 고환암에 대한 적용

[0280] 본 연구는 고환암을 검출하는데 있어서 본 발명의 여러 가지 트랜스크립트의 효과를 측정하고자 하였다. 8개의 대조군 (양성) 조직 샘플 (샘플 1 내지 8) 및 9개의 종양 (악성) 조직 샘플 (샘플 9 내지 17)을 포함하는 전체 17개의 샘플이 제조되었고, 악성 샘플중 5개는 비-정상피종 (샘플 9-13)이었고, 4개는 정상피종 (샘플 14-17)이었다. 이 샘플은 제조업자의 추천 (신선한 동물 조직 및 냉동된 동물 조직에 대한 Quant iGene[®] 샘플 프로세싱 키트; 및 Quant iGene[®] 2.0 시약 시스템 사용자 매뉴얼)에 따라 균질화되었다. 10개의 표적 트랜스크립트 및 1개의 하우스키퍼 트랜스크립트가 선행된 실시예에서 상기 개략된 방식으로 제조되었다.

[0281] 이 실시예에 사용된 17개의 조직 샘플은 다음 특성을 가졌다:

표 14: 고환암 샘플의 특성

샘플	일반적 진단	제충화된 악성 진단
1	양성	양성
2	양성	양성
3	양성	양성
4	양성	양성
5	양성	양성
6	양성	양성
7	양성	양성
8	양성	양성
9	악성	비-정상피종
10	악성	비-정상피종
11	악성	비-정상피종
12	악성	비-정상피종
13	악성	비-정상피종
14	악성	정상피종
15	악성	정상피종
16	악성	정상피종
17	악성	정상피종

[0282]

[0283] 트랜스크립트의 특성은 다음과 같이 요약된다:

표 15: 고환암 트랜스크립트의 특성

트랜스크립트 ID	접합 부위	유전자 접합
2	10744:14124	ND4L:ND5
3	7974:15496	COII:Cytb
4	7992:15730	COII:Cytb
11	7775:13532	COII:ND5
12	8213:13991	COII:ND5
13	9144:13816	ATPase6:ND5
15	9574:12972	COIII:ND5
16	10367:12829	ND3:ND5
20	8469:13447	ATPase8:ND5
펩티딜프로필 이소머라제 B (PPIB)	N/A	N/A

[0284]

[0285]

트랜스크립트 2, 3, 4, 7, 11, 12, 15, 16 및 20은 실시예 3-8에 관하여 상기 고찰된 것들과 동일한 것이 주지된다.

[0286]

균질물은 대략적으로 25mg의 냉동된 조직을 사용하여 제조되고, 1:4로 희석되었다. 트랜스크립트의 정량은 Glomax™ 멀티 검출 시스템 (Promega) 상에서 상대적 발광 유니트 RLU에서 측정되었다. 모든 샘플은 각각의 트랜스크립트에 대해 삼중으로 분석되었다. 배경 측정 (어떠한 템플릿도 없음)은 마찬가지로 삼중으로 행해졌다. 분석은 샘플에 대해 RLU 값으로부터 하한치를 감산함으로써 배경을 고려하였다. 입력 RNA는 식 $\log_2 a$ RLU - $\log_2 h$ RLU를 사용함으로써 설명되고, 여기서 a는 표적 융합 트랜스크립트이고 h는 하우스키퍼 트랜스크립트이다.

[0287]

다음 단계로 구성된 데이터의 분석:

[0288]

a) 삼중 분석을 위해 CV (변화 계수)를 확립하고; ≤ 15%인 경우 허용될 수 있다.

[0289]

b) 표적 융합 트랜스크립트(a) 및 하우스키퍼 트랜스크립트 (h)의 삼중 분석을 위한 평균 RLU 값을 확립한다.

[0290]

c) 배경 RLU (I)의 삼중 값으로부터 하한치를 확립한다

[0291]

d) (a)로부터 하한치 (I)를 감산한다.

[0292] e) $\log_2 a$ RLU - $\log_2 h$ RLU를 산출한다.

[0293] 결과의 요약:

[0294] 상기 분석의 결과는 도 10 내지 18에 예시되고, 이는 샘플수에 반하여 $\log_2 a$ RLU - $\log_2 h$ RLU의 플롯을 포함한다. 또한 각각의 트랜스크립트를 위한 결과로부터 결정된 각각의 ROC (수신기 작동 특성) 곡선이 예시되어 있다.

[0295] 일부 트랜스크립트는 양성과 악성 고환 조직을 구별하지만, 다른 것들은 정상피종 및 비-정상피종의 종양 서브타입 및/또는 양성 고환 조직 사이의 구별을 제공한다. 따라서, 각각의 클래스로부터 트랜스크립트를 조합하는 것은 고환암의 검출뿐만 아니라 정상피종 또는 비-정상피종의 서브타입으로 분류를 촉진시킬 것이다.

[0296] 트랜스크립트 2: 정상 그룹과 및 악성 정상피종 ($p=0.02$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 1.5621의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 100%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 1.00이다. 또한, 악성 정상피종과 및 악성 비-정상피종 ($p=0.024$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 2.1006의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 80%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 0.90이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0297] 트랜스크립트 3: 정상 그룹과 및 악성 정상피종 ($p=0.018$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 0.969의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 87.5%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 0.969이다. 또한, 악성 정상피종과 및 악성 비-정상피종 ($p=0.017$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 1.8181의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 80%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 0.9이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0298] 트랜스크립트 4: 정상 그룹과 및 악성 그룹 (0.034)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 - 9.7628의 컷오프 값을 사용하는 것은 67%의 민감성 및 100%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.833이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0299] 트랜스크립트 11: 정상 그룹과 및 악성 정상피종 ($p=0.016$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 0.732의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 100%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 1.00이다. 또한, 악성 정상피종과 및 악성 비-정상피종 ($p=0.016$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 0.9884의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 80%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 0.90이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0300] 트랜스크립트 12: 정상 그룹과 및 악성 정상피종 ($p=0.056$)의 평균 ($p<0.1$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 1.5361의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 87.5%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 0.969이다. 또한, 악성 정상피종과 및 악성 비-정상피종 ($p=0.044$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 1.6039의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 80%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 0.9이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0301] 트랜스크립트 13: 정상 그룹과 및 악성 그룹 ($p=0.019$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -9.8751의 컷오프 값을 사용하는 것은 87.5%의 민감성 및 78%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 매우 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.875이다. 또한, 악성 비-정상피종과 및 양성 그룹 ($p=0.000$)의 평균 ($p<0.01$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -13.9519의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 87.5%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 0.975이다. 또한, 악성 정상피종과 및 악성 비-정상피종 ($p=0.001$)의 평균 ($p<0.01$)

사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -15.8501의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 100%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 1.00이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0302] 트랜스크립트 15: 정상 그룹과 및 악성 그룹 ($p=0.065$)의 평균 ($p<0.1$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 - 5.4916의 컷오프 값을 사용하는 것은 75%의 민감성 및 89%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.833이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0303] 트랜스크립트 16: 정상 그룹과 및 정상피종 및 비-정상피종 모두를 포함하는 악성 그룹 ($p=0.037$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -6.448의 컷오프 값을 사용하는 것은 89%의 민감성 및 75%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 양호한 시험 정확도를 나타내는 0.806이다. 또한, 정상 및 악성 정상피종 ($p=0.037$)의 평균 ($p<0.05$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 -7.4575의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 87.5%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 0.938이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0304] 트랜스크립트 20: 정상 그룹과 및 악성 정상피종 ($p=0.006$)의 평균 ($p<0.01$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 1.8364의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 100%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 1.00이다. 또한, 악성 정상피종과 및 악성 비-정상피종 ($p=0.004$)의 평균 ($p<0.01$) 사이에 통계학적으로 현저한 차이가 존재한다. ROC 곡선에 의해 나타낸 바 1.6065의 컷오프 값을 사용하는 것은 100%의 민감성 및 100%의 특이성을 초래하고, 곡선 아래 영역은 우수한 시험 정확도를 나타내는 1.00이다. 선택된 임계 값은 특정 적용을 위한 시험의 특이성이나 또는 민감성을 증가시키도록 조절될 수 있다.

[0305] 결론:

[0306] 상기 결과는 고환암, 및 고환암 서브타입의 검출에 있어서, 및 정상 고환 조직으로부터 악성 조직을 구별함에 있어서 트랜스크립트 2, 3, 4, 11, 12, 13, 15, 16, 및 20의 유ти리티를 예시한다. 트랜스크립트 2는 또한 전립선, 유방, 대장 및 난소암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 3은 또한 전립선, 유방, 흑색종, 대장, 및 난소암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 4는 또한 전립선 및 대장암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 11은 또한 대장, 흑색종, 및 난소암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 12는 또한 대장 및 난소암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 15는 또한 흑색종 및 난소암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 16은 흑색종 피부암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 20은 또한 대장암, 흑색종 및 난소암의 검출에 있어서 유ти리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 열거된 9개의 트랜스크립트 중의 임의의 것은 임상적 세팅에서 고환암의 검출 또는 특성화를 위한 도구로서 개별적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0307] 일 측면에서, 본 발명은 조직 샘플 내의 암의 존재를 결정하기 위한 분석을 수행하기 위한 키트를 제공한다. 키트는 상기한 바의 분석을 수행하기 위해 필요한 시약을 포함한다. 특히, 키트는 상기한 바와 같이 트랜스크립트 1 내지 17, 및 20에 대응하는 1개 이상의 혼성화 프로브를 함유하는 1개 이상의 용기를 포함한다. 이해할 수 있듯이, 분석을 수행하기 위한 시약은 임의의 필수적인 완충액, 염, 검출 시약 등을 포함할 수 있다. 더욱이, 키트는 예를 들면 균질화 또는 핵산 추출에 의해 필요한 조직 샘플, 이 조직 샘플을 제조하기 위한 시약 또는 물질을 획득하기 위해서, 및 주제의 분석 또는 분석들을 수행하기 위해 임의의 필요한 샘플 수집 장치, 용기 등을 포함할 수 있다. 키트는 또한 병에 걸린 또는 병에 걸리지 않은 조직에 대해 허용되는 값을 확립 또는 인증하기 위해 대조용 조직 또는 샘플을 포함할 수 있다.

[0308] 본 발명은 특정한 특정 구체예에 기재되었지만, 그의 여러 가지 변형은 이에 첨부된 특허 청구의 범위에 개략된 바의 존 발명의 정신 및 범위에서 벗어남이 없이 당업계의 숙련자들에게 명백할 것이다. 본 출원에 언급된 모든 문서 (기사, 매뉴얼, 특히 출원 등)는 참고 문헌으로서 그의 전문으로 본원에 인용된다.

[0309] 문현 목록

[0310] 무엇보다도 다음 참고 문현들은 다음 문현에 인용되었다. 이를 참고 문현의 전체 내용은 그에 대한 참고 문현으로서 본원에 인용된다.

저자	저널	제제	권호	날짜
Anderson et al	Nature	Sequence and Organization of the Human Mitochondrial Genome	290(5806):457-65	1981
Andrews et al	Nat Genet	Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA.	23(2):147	1999
Modica-Napolitano et al	Expert Rev Mol Med	Mitochondria as targets for detection and treatment of cancer	4:1-19	2002
Sherratt et al	Clin Sci (Lond)	Mitochondrial DNA defects: a widening clinical spectrum of disorders.	92(3):225-35	1997
Croteau et al	Mutat Res	Mitochondrial DNA repair pathways.	434(3):137-48	1999
Green and Kroemer	J Clin Invest	Pharmacological manipulation of cell death: clinical applications in sight?	115(10): 2610-2617	2005
Dai et al	Acta Otolaryngol	Correlation of cochlear blood supply with mitochondrial DNA common deletion in presbycusis.	24(2):130-6	2004
Ro et al	Muscle Nerve	Deleted 4977-bp mitochondrial DNA mutation is associated with sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a hospital-based case-control study.	28(6):737-43	2003
Barron et al	Invest Ophthalmol Vis Sci	Mitochondrial abnormalities in ageing macular photoreceptors.	42(12):3016-22	2001
Lewis et al	J Pathol	Detection of damage to the mitochondrial genome in the oncocytic cells of Warthin's tumour.	191(3):274-81	2000
Muller-Hocker et al	Mod Pathol	The common 4977 base pair deletion of mitochondrial DNA preferentially accumulates in the cardiac conduction system of patients with Kearns-Sayre syndrome.	11(3):295-301.	1998
Porteous et al	Eur J Biochem	Bioenergetic consequences of accumulating the common 4977-bp mitochondrial DNA deletion.	257(1):192-201	1998
Parr et al	J Mol Diagn	Somatic mitochondrial DNA mutations in prostate cancer and normal appearing adjacent glands in comparison to age-matched prostate samples without malignant histology.	8(3):312-9.	2006
Maki et al	Am J Clin Pathol	Mitochondrial genome deletion aids in the identification of false- and true-negative prostate needle core biopsy specimens.	129(1):57-66	2008
Nakase et al	Am J Hum Genet	Transcription and translation of deleted mitochondrial genomes in Kearns-Sayre syndrome: implications for pathogenesis.	46(3):418-27.	1990
Libura et al	Blood	Therapy-related acute myeloid leukemia-like MLL rearrangements are induced by etoposide in primary human CD34+ cells and remain stable after clonal expansion.	105(5):2124-31	2005
Meyer et al	Proc Natl Acad Sci U S A	Diagnostic tool for the identification of MLL rearrangements including unknown partner genes.	102(2):449-54	2005
Eguchi et al	Genes Chromosomes Cancer	MLL chimeric protein activation renders cells vulnerable to chromosomal damage: an explanation for the very short latency of infant leukemia.	45(8):754-60	2006
Hayashi et al	Proc Natl Acad Sci U S A	Introduction of disease-related mitochondrial DNA deletions into HeLa cells lacking mitochondrial DNA results in mitochondrial dysfunction	88: 10614-10618	1991

표 1: RF를 찾는 공지된 미토콘드리아 결실

결실 접합[nt:nt]	결실 크기[bp]	반복 위치	반복 수	참고 문헌
COX I - ND5 6075:13799	-7723	6076-6084/13799-13807	D, 99	*Mita, S., Rizzuto, R., Moraes, C.T., Shanske, S., Arnaldo, E., Fabrizi, G.M., Koga, Y., DiMauro, S., Schon, E.A. (1990) "Recombination via flanking direct repeats is a major cause of large-scale deletions of human mitochondrial DNA." <i>Nucleic Acids Research</i> 18(3):561-567
6238:14103	-7864	6235-6238/14099-14102	D, 44	*Blok, R.B., Thorburn, D.R., Thompson, G.N., Dahl, H.H. (1995) "A topoisomerase II cleavage site is associated with a novel mitochondrial DNA deletion" <i>Human Genetics</i> 95 (1): 75-81
6325:13989	-7663	6326-6341/13889-14004	D, 16/17	*Larsen, N.G., Holme, E., Kristensson, B., Oftedal, A., Tuulinus, M. (1990) "Progressive Increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns-Sayre syndrome" <i>Pediatric Research</i> 28 (2): 131-136. *Larsen, N.G., Holme, E. (1992) "Multiple short direct repeats associated with single mtDNA deletions" <i>Biochimica et Biophysica Acta</i> 1139 (4): 311-314
6330:13994	-7663	6331-6341/3954-14004	D, 11/11	*Mita, S., Rizzuto, R., Moraes, C.T., Shanske, S., Arnaldo, E., Fabrizi, G.M., Koga, Y., DiMauro, S., Schon, E.A. (1990) "Recombination via flanking direct repeats is a major cause of large-scale deletions of human mitochondrial DNA." <i>Nucleic Acids Research</i> 18(3):561-567
COX II - ND5 7829:14135	-6305	7824-7829/14129-14134	D, 66	*Pet, L., Moglio, M., Comi, G.P., Mariani, C., Preille, A., Checcarelli, N., Bordini, A., Bresolin, N., Scarpini, E., Scarlato, G. (1994) "Multiple sclerosis and mitochondrial myopathy: an unusual combination of diseases" <i>Journal of Neurology</i> 241 (8): 511-516
8213:13991	-5777	8214-8220/13981-13997	D, 77	*Hinokio, Y., Suzuki, S., Komatsu, K., Ohnomo, M., Onoda, M., Matsumoto, M., Hirai, S., Saito, Y., Akai, H., Abe, K., Toyota, T. (1995) "A new mitochondrial DNA deletion associated with diabetic amyotrophy, diabetic myopathy and diabetic fatty liver" <i>Muscle and Nerve</i> 3 (9): S142-149
ATPase - ND5 8631:13513	-4681	8625-8631/13506-13512	D, 77	*Zhang, C., Baumer, A., Mackay, J.R., Limane, A.W., Negley, P. (1995) "Unusual pattern of mitochondrial DNA deletions in skeletal muscle of an adult human with chronic fatigue syndrome" <i>Human Molecular Genetics</i> 4 (4): 751-754
9144:13816	-4671	9137-9144/13608-13615	D, 86	*Ota, Y., Tanaka, M., Saito, W., Ohno, K., Yamamoto, T., Maehara, M., Negoro, T., Watanabe, K., Awaya, S., Ozawa, T. (1991) "Detection of plateau mitochondrial DNA deletions in Kearns-Sayre syndrome" <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 32 (10): 2667-2675
9191:12909	-3717	9188-9191/12906-12908	D, 3/3	*Tanaka, M., Saito, W., Ohno, K., Yamamoto, T., Ozawa, T. (1989) "Direct sequencing of mitochondrial DNA in myopathic patients" <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 164 (1): 156-163
COX III - ND5				

111301-11721	-2E117	10184-400506/0250-	12,161	
117017-131028	-2E11	10005-400077/12020-	12,361	
NDL NDS		10745-407544 4124-	12,910	
1074414124	-2E79	10745-407544 4124-	12,910	
NDS - NDS		11232-13980	-2747	11234-11242/3981-
			13989	12,919

- Rötig, A., Bourdeton, T., Chretien, D., Rustin, P., Mannich, A. (1995) "Spectrum of mitochondrial DNA rearrangements in the Pearson marrow-failure syndrome" *Human Molecular Genetics* 4 (8): 1327-1330.
- Rötig, A., Currier, V., Kull, F., Mitz, C. E., Saadaberry, J.-B., Vermeire, A., Pearson, H., A., Mannich, A. (1991) "Stereo-specific deletions of the mitochondrial genome in Pearson marrow-pancreas syndrome" *Genomics* 10:628-634.
- Klaps, R., Thompson, G.N., Thornburn, D.R., Dahl, U.U., Marzuki, S., Dynne, C., Diets, R.D. (1994) "A novel mtDNA deletion in an infant with Pearson syndrome" *Journal of Inherited Metabolic Disease* 17 (3): 571-575.
- Currier, V., Burauel, J.P., Rustin, P., Marzuki, S., Galéra, H., Schenck, J., Ricour, C., Saadaberry, J.M., Mannich, A., Rötig, A. (1994) "Mitochondrial DNA rearrangements with onset as chronic diarrhea with villous atrophy" *Journal of Pediatrics* 124 (1): 51-55.
- Högl, A., Caerier, V., Koll, F., Mazz, C. E., Saadaberry, J.-M., Vermeire, A., Rötig, A., Mannich, A. (1991) "In vitro-induced deletions of the mitochondrial genome. In: Pearson marrow-pancreas syndrome" *Genomics* 10 (2): 502-507.
- Bonnefont, J.P., Ledet, F., Romano, M., Cormier, V., Blanchet, S., Flecher, A., Saadaberry, J.M. (1990) "Pearson's marrow-pancreas syndrome, a multi-system malnutrition disease" *Journal of Clinical Investigation* 88 (5): 1801-1808.
- Furii, G.L., Cerone, R., Water, M., Saadaberry, J.M., Mannich, A., Rötig, A. (1990) "Widespread multicellular tissue deletions of the mitochondrial genome in Pearson marrow-pancreas syndrome" *Journal of Pediatric Surgery* 117 (4): 744-748.
- Iwamoto, I., Marusawa, H., Iwamoto, Y., Marusawa, A., Kuriyama, I., Saito, I. (1994) "A case of diabetes mellitus and rachitis with mutations in mitochondrial thyroid raffillin (tbc1) gene [letter]" *Lancet* 344 (8885): 1217-1218.

[0314] 표 2: 신규 미토콘드리아 융합 트랜스크립트에 의한 전립선암 검출

Transcript	RNA		Homog		RNA		Homog		RNA		Homog		RNA		Homog		RNA		Homog			
	Transcript	1	Transcript	2	Transcript	1	Transcript	2	Transcript	3	Transcript	4	Transcript	1	Transcript	2	Transcript	3	Transcript	4	Transcript	4
No dilution	A	2957	353	233	144838	75374	17192	348424	333189	213844	509	565	207									
Replicate A	B	3174	475	298	202793	100662	31750	320877	278137	210265	401	676	250									
1:10 dilution	C	1041	262	114	106195	98403	36191	238467	248677	123497	181	486	168									
Replicate C	D	1040	272	176	120308	116630	50323	239231	262520	129778	153	467	149									
1:100 dilution	E	318	170	110	25155	64823	27725	100345	164606	89287	72	265	119									
Replicate E	F	287	150	109	23500	50524	24629	100856	178527	84731	83	251	120									
1:1000 dilution	G	100	76		3002	12960		29203	102309		31	143										
Replicate G	H	94	83		1263	5796		29092	97257		45	110										
%CV A		5.0	20.9	17.3	23.6	19.9	42.1	5.8	12.7	1.2	16.9	12.7	13.3									
%CV C		0.1	2.5	30.1	8.8	12.2	23.1	0.2	3.8	3.5	12.0	2.8	8.3									
%CV E		7.1	9.0	0.6	4.8	17.5	8.4	0.4	5.7	0.5	9.8	3.8	0.6									
%CV G		4.7	6.0		57.7	54.0		0.3	3.6	27.0	18.2											

* 표에서 단위 결과는 RLU (상대적 브루터 유니트)이다; Glorunner™상에서 판독된 데이터
%CV = 변이 계수 (%로서).

범례 : Homog = 호모제네이트.

Homog 1: 환자로부터 전립선 종양 조직 샘플;

Homog 2: 환자로부터 종양에 인접한 조직학적으로 정상인 조직,
RNA: 대조군; 전립선 조직 전체 RNA (Ambition p/n 7988),
음영됨: 배경 측정치.

[0315] 표 3: 결실/트랜스크립트/DNA 보체

결실	RNA 트랜스크립트	RNA 트랜스크립트에 상보적인 결성을 갖는 DNA 서열	트랜스크립트 번호
ATP 신타제 F0 서브유니트 8 내지 NADH 데히드로케나제 서브유니트 미토콘드리아 위치 8386-14148 (SEQ ID NO:1을 참조함)	SEQ ID NO: 18	SEQ ID NO: 2	1
NADH 데히드로케나제 서브유니트 4L (ND4L) 내지 NADH 데히드로케나제 서브유니트 5 (ND5); 미토콘드리아 위치 10470-14148 (SEQ ID NO:1을 참조함)	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 3	2
사이토크롬 c 옥시다제 서브유니트 II (COII) 내지 사이토크롬 b (Cytb); 미토콘드리아 위치 7586-15887 (SEQ ID NO:1을 참조함)	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO:4	3
사이토크롬 c 옥시다제 서브유니트 II (COII) 내지 사이토크롬 b (Cytb); 미토콘드리아 위치 7586-15887 (SEQ ID NO:1을 참조함)	SEQ ID NO: 21	SEQ ID NO:5	4

표 4: 유방 및 전립선암 검출

	유방 총 양 1	유방 총 양 1에 인접한 정상	유방 총 양 2에 인접한 정상	유방 총 양 2	유방 총 양 2에 인접한 정상	전립선 총 양 3	전립선 총 양 3	전립선 총 양 4	전립선 총 양 5	전립선 총 양 5에 인접한 정상
1:100 흐석	E 68920	2971	49108	1245		46723	56679	99836	35504	8
1:100 흐석 복제물	F 92409	3017	60637	1512		53940	56155	100582	44221	
	G 420	3		31	6		26	25	44	23
	H 518	3		4	5		5	3	4	2
	%CV	20.6	1.1	14.9	13.7		10.1	0.7	0.5	15.5

- 표에서 단위 결과는 RLU (상대적 발광 유니트)이다

- 배경 G1, H1

- 본 월 G2-G8, H2-H8

표 5a. 분석 조건

분석용 템플릿		Homogen 1		Homogen 2		RNA		Homogen 1		Homogen 2		RNA		Homogen 1		Homogen 2		RNA		Homogen 1		Homogen 2		RNA	
	RNA	트랜스크립트 1	트랜스크립트 1		RNA	트랜스크립트 2	트랜스크립트 2		RNA	트랜스크립트 3	트랜스크립트 3		RNA	트랜스크립트 3	트랜스크립트 3		RNA	트랜스크립트 4	트랜스크립트 4		RNA	트랜스크립트 4	트랜스크립트 4		RNA
A	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	
B	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	Dil 1	
C	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	
D	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	Dil 2	
E	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	
F	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	Dil 3	
G	RNA	Homog 1	Homog 1	RNA	Homog 1	Homog 1	RNA	Homog 1	Homog 1	RNA	Homog 1	Homog 1	RNA	Homog 1	Homog 1	RNA	Homog 1	Homog 1	RNA	Homog 1	Homog 1	RNA	Homog 1	Homog 1	
H	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	Dil 4	

호모제네이트 1 - 단백질 분해 효소 K (PK)에 의해 700 uM 용액에서 균질화되도록 26 mg의 조직을 사용함. Qiagen TissueRuptor를 사용함. 희석을 위해 40uL 호모제네이트 상청액 20, 10 및 5 uL를 사용함.
호모제네이트 1 = 중앙성 전립선으로부터 종양 조직
호모제네이트 2 - PK에 의해 700 uM 용액에서 균질화되도록 26 mg의 조직을 사용함. Qiagen TissueRuptor를 사용함. 희석을 위해 40 uL 호모제네이트 상청액 20, 10 및 5 uL를 사용함.
호모제네이트 2 = 중앙성 전립선으로부터 정상 조직
RNA 희석은 아래와 같이 이루어졌다. RNA는 Ambion으로부터 정상적인 전립선으로부터 유래하였다.
분석은 이중으로 행해졌다.

표 5b: RNA 희석

RNA 희석	ng/uL
1:3 dil	Dil 1 3000
Serial dil	Dil 2 1000
	Dil 3 333
	Dil 4 111

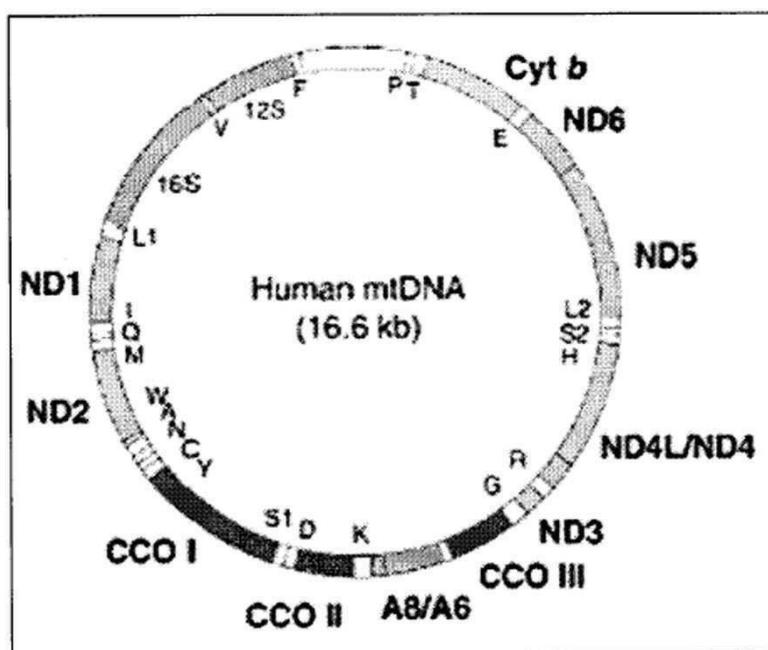
표 6: 질병에 의한 트랜스그리프트 요약

αCFTR	선클선암	유방암	내상암	흑색종 피부암	폐암	난소암	교환암
1	•					•	
2	•	•	•			•	•
3	•		•			•	•
4	•						•
5							
6				•	•	•	
7							
8			•		•		
9			•				
10			•	•	•		
11			•	•		•	•
12			•			•	•
13							•
14				•			
15				•		•	•
16				•			•
17							
20				•	•	•	•

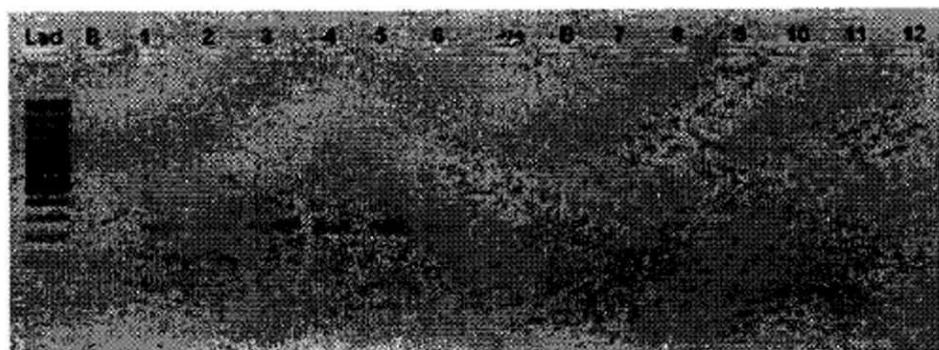
[0318]

도면

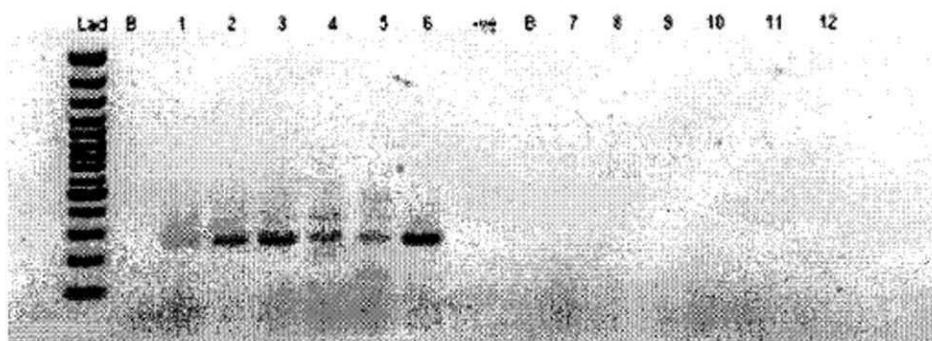
도면1



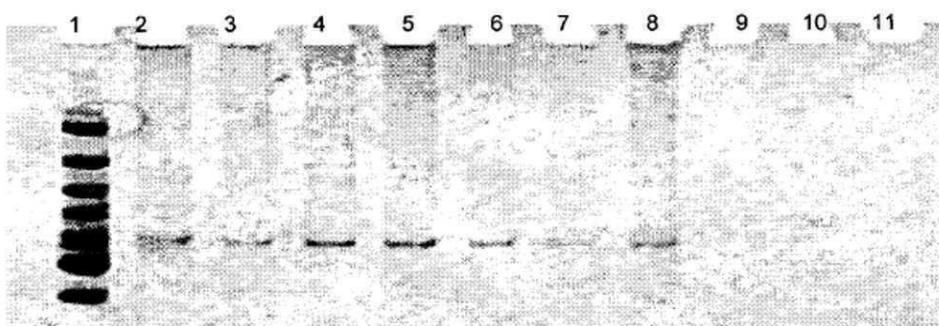
도면2



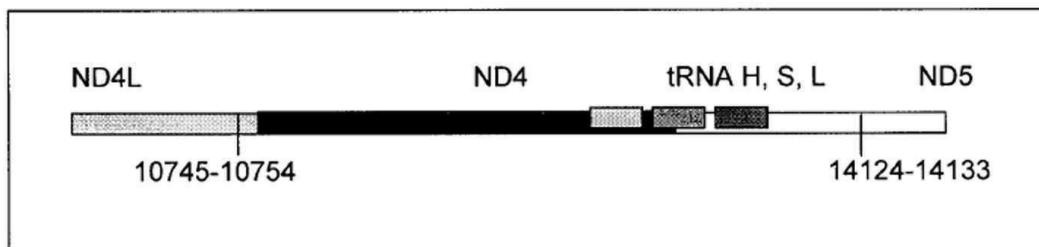
도면3



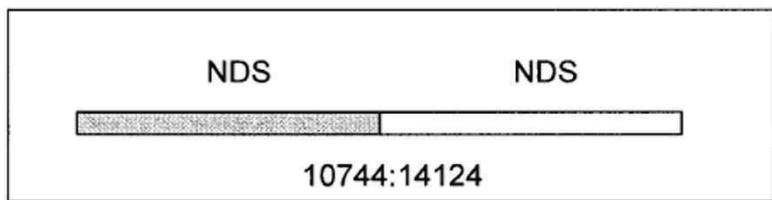
도면4



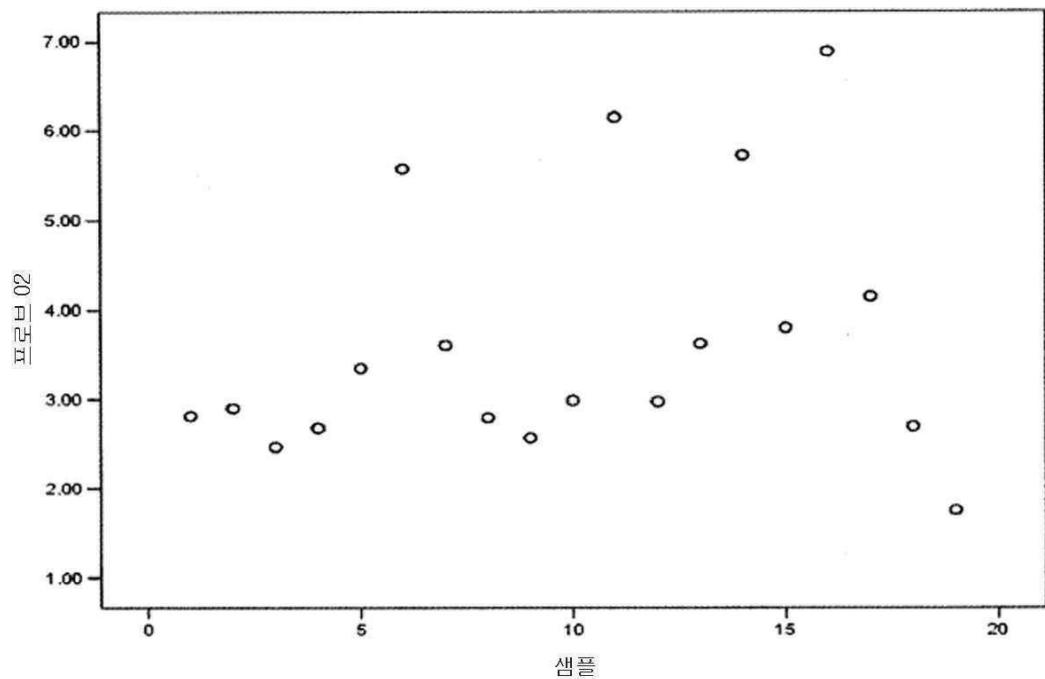
도면5a



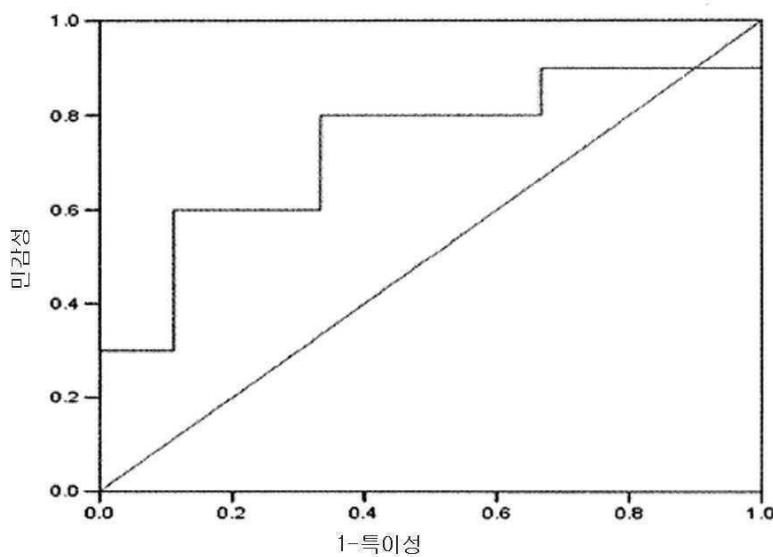
도면5b



도면6a



ROC 곡선



도면6aa

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 02

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
.7568	1.000	1.000
2.1107	.900	1.000
2.5160	.900	.889
2.6222	.900	.778
2.6862	.900	.667
2.7433	.800	.667
2.8012	.800	.556
2.8558	.800	.444
2.9369	.800	.333
2.9800	.700	.333
3.1676	.600	.333
3.4764	.600	.222
3.6129	.600	.111
3.7104	.500	.111
3.9727	.400	.111
4.8624	.300	.111
5.6516	.300	.000
5.9374	.200	.000
6.5163	.100	.000
7.8827	.000	.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,

최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 + 10이다.

모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된

시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

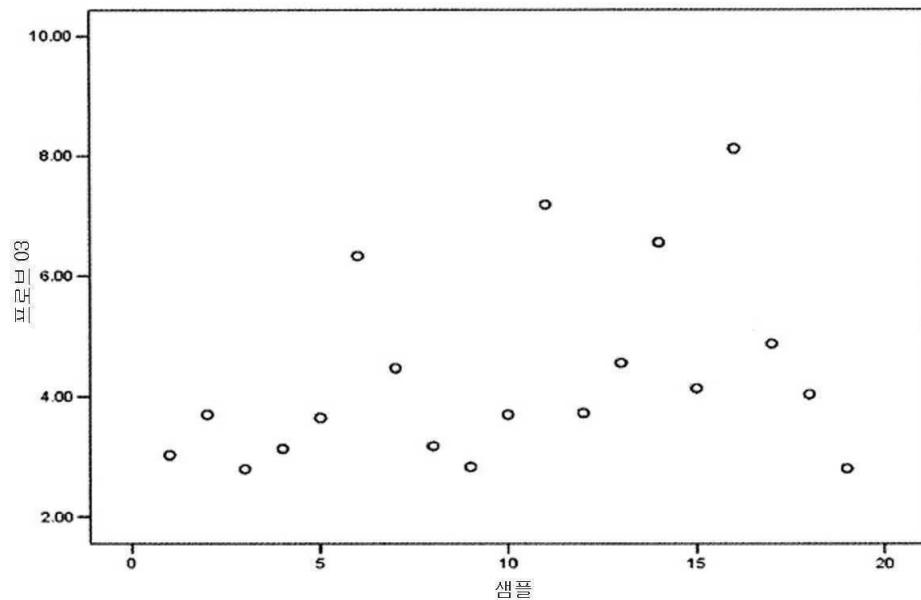
시험 결과 변수(들): 프로브 02

영역	표준 예리 ^a	점근적 유의 수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.733	.121	.086	.497	.970

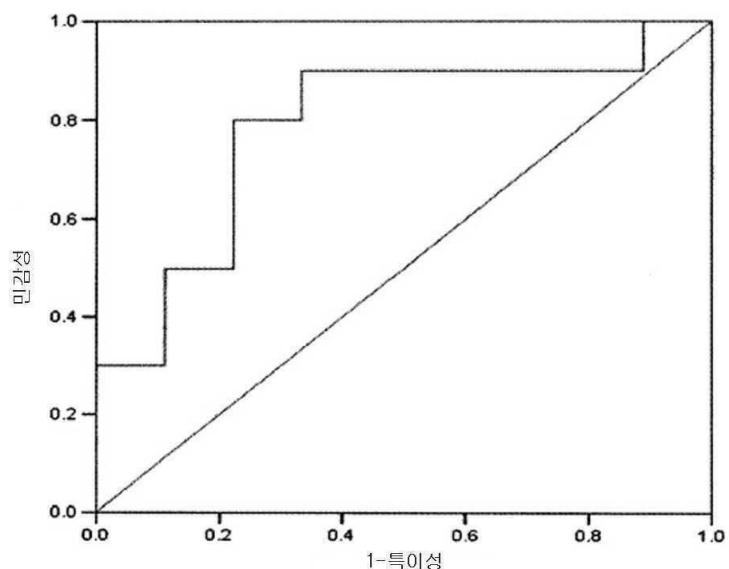
a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면6b



ROC 곡선



도면6ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 03

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
1.7966	1.000	1.000
2.7983	1.000	.889
2.8154	.900	.889
2.9284	.900	.778
3.0788	.900	.667
3.1540	.900	.556
3.4096	.900	.444
3.6685	.900	.333
3.6959	.800	.333
3.7094	.800	.222
3.8759	.700	.222
4.0813	.600	.222
4.3005	.500	.222
4.5109	.500	.111
4.7108	.400	.111
5.6001	.300	.111
6.4437	.300	.000
6.8705	.200	.000
7.6506	.100	.000
9.1160	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 + 1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

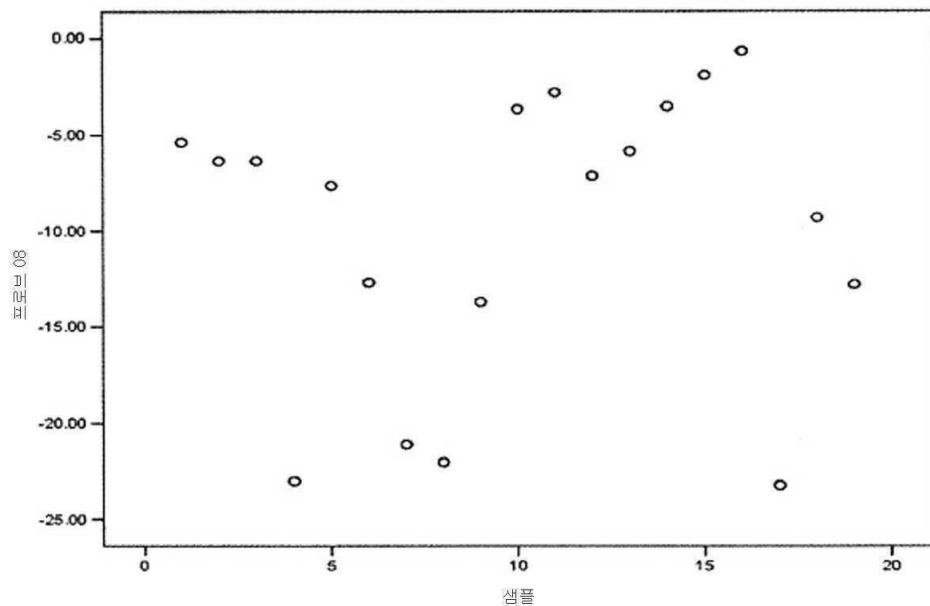
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 03

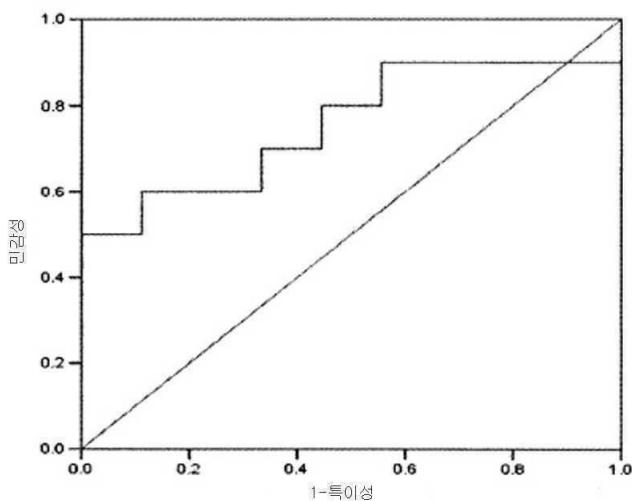
영역	표준 예러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.789	.110	.034	.572	1.005

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면6c



ROC 곡선



도면6ca

곡선의 좌표		
a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-24.2356	1.000	1.000
-23.1238	.900	1.000
-22.5180	.900	.889
-21.5598	.900	.778
-17.4046	.900	.667
-13.2542	.900	.556
-12.7454	.800	.556
-11.0063	.800	.444
-8.4803	.700	.444
-7.3886	.700	.333
-6.7456	.600	.333
-6.3510	.600	.222
-6.0975	.600	.111
-5.6176	.500	.111
-4.5241	.500	.000
-3.5933	.400	.000
-3.1617	.300	.000
-2.3596	.200	.000
-1.3003	.100	.000
.3178	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 + 1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

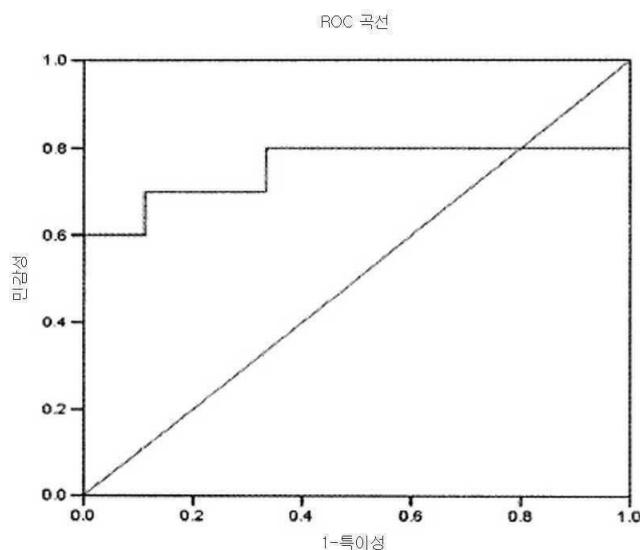
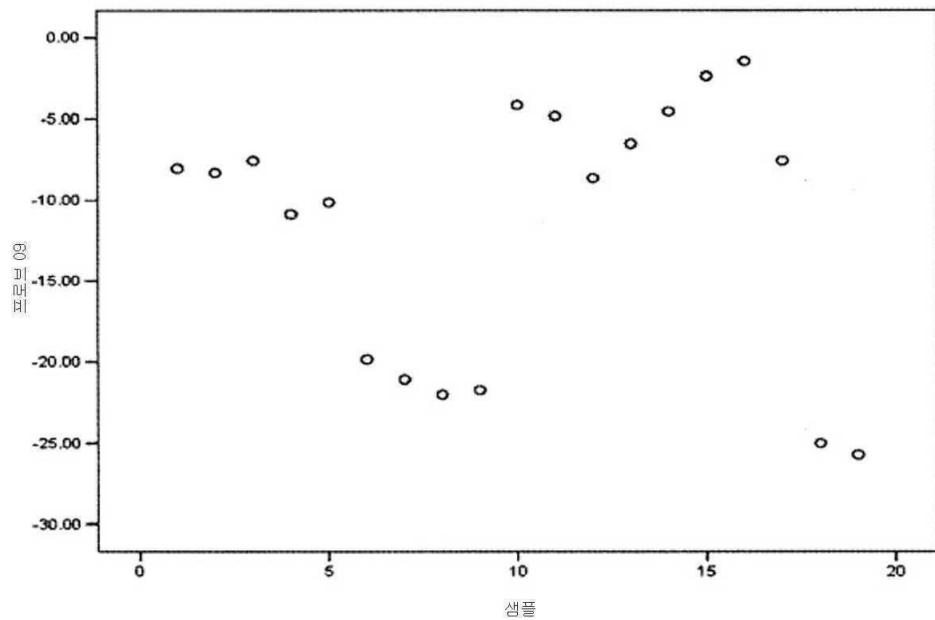
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 08

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.756	.116	.060	.528	.983

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면6d



도면6da

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 09

a. 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-26.7218	.1.000	.1.000
-25.3641	.900	.1.000
-23.5151	.800	.1.000
-21.8829	.800	.889
-21.4187	.800	.778
-20.4804	.800	.667
-15.3686	.800	.556
-10.5043	.800	.444
-9.3795	.800	.333
-8.4552	.700	.333
-8.1579	.700	.222
-7.7931	.700	.111
-7.5555	.600	.111
-7.0324	.600	.000
-5.6631	.500	.000
-4.6705	.400	.000
-4.3237	.300	.000
-3.2382	.200	.000
-1.8956	.100	.000
- .4350	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

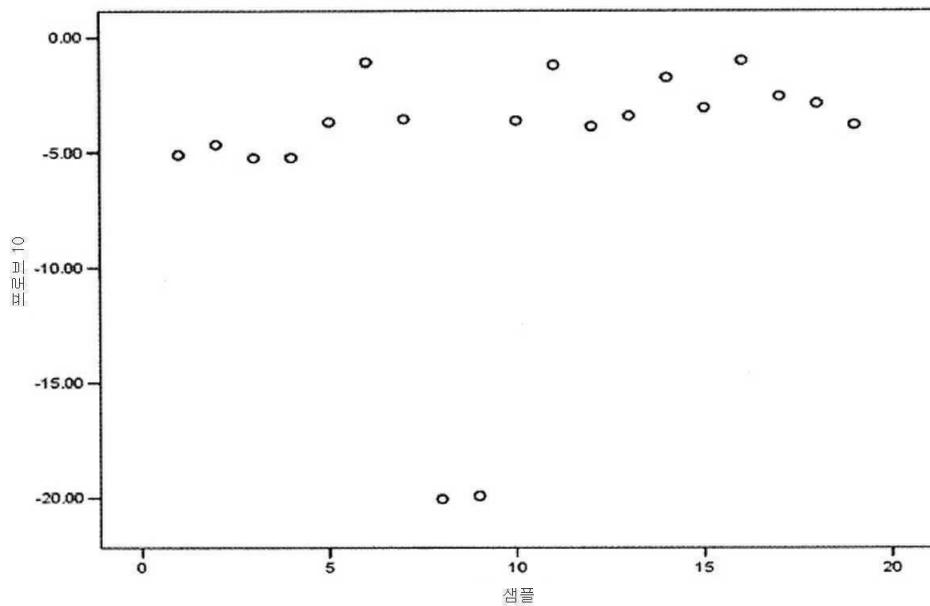
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 09

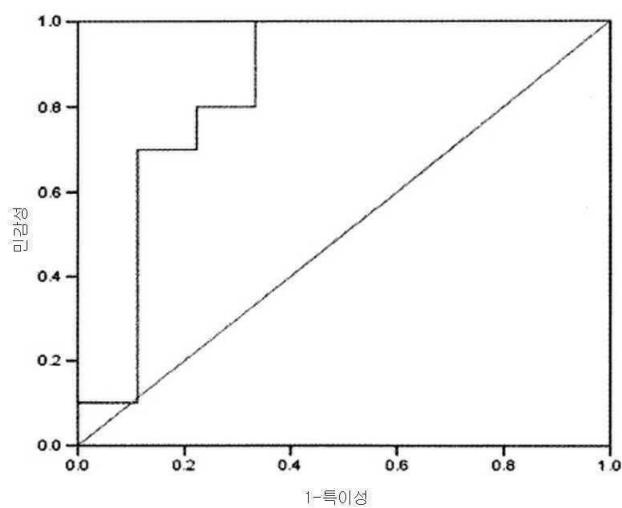
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.756	.127	.060	.507	1.004

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면6e



ROC 곡선



도면6ea

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 10

a. 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-21.0353	1.000	1.000
-19.9698	1.000	.889
-12.5697	1.000	.778
-5.2295	1.000	.667
-5.1624	1.000	.556
-4.8838	1.000	.444
-4.2646	1.000	.333
-3.8272	.900	.333
-3.7343	.800	.333
-3.6478	.800	.222
-3.5841	.700	.222
-3.4781	.700	.111
-3.2304	.600	.111
-2.9591	.500	.111
-2.7091	.400	.111
-2.1473	.300	.111
-1.4695	.200	.111
-1.1392	.100	.111
-1.0450	.100	.000
-.0097	.000	.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.

모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

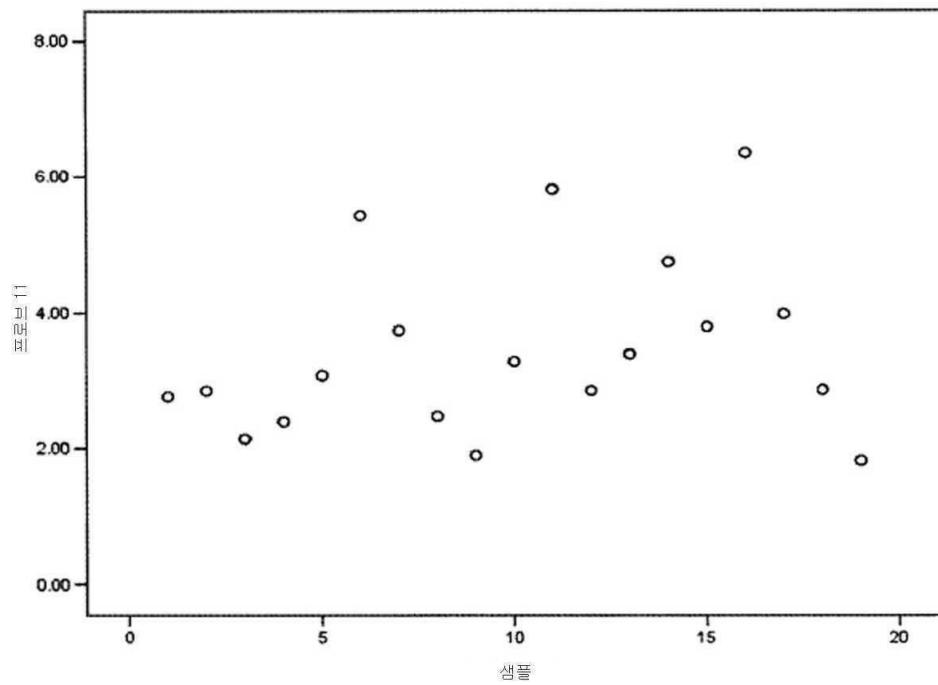
시험 결과 변수(들): 프로브 10

영역	표준 예리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.844	.121	.011	.645	1.044

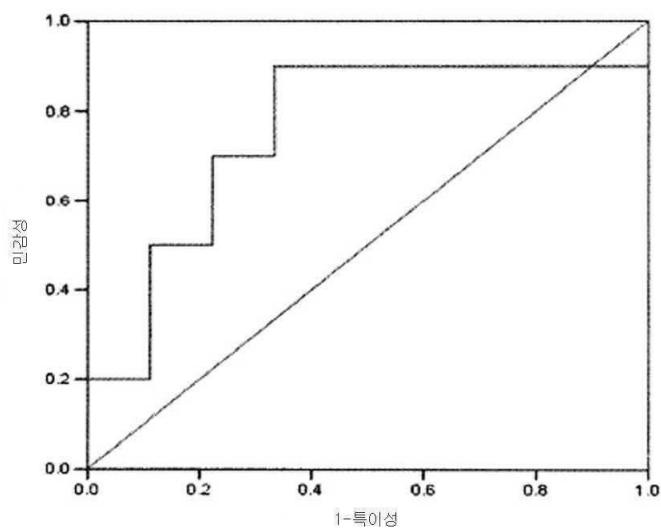
a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면6f



ROC 곡선



도면6fa

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 11

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
.8199	1.000	1.000
1.8582	.900	1.000
2.0162	.900	.889
2.2632	.900	.778
2.4301	.900	.667
2.6165	.900	.556
2.8041	.900	.444
2.8463	.900	.333
2.8543	.800	.333
2.9662	.700	.333
3.1753	.700	.222
3.3334	.600	.222
3.5634	.500	.222
3.7674	.500	.111
3.8907	.400	.111
4.3690	.300	.111
5.0928	.200	.111
5.6250	.200	.000
6.0840	.100	.000
7.3513	.000	.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,

최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.

모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된

시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

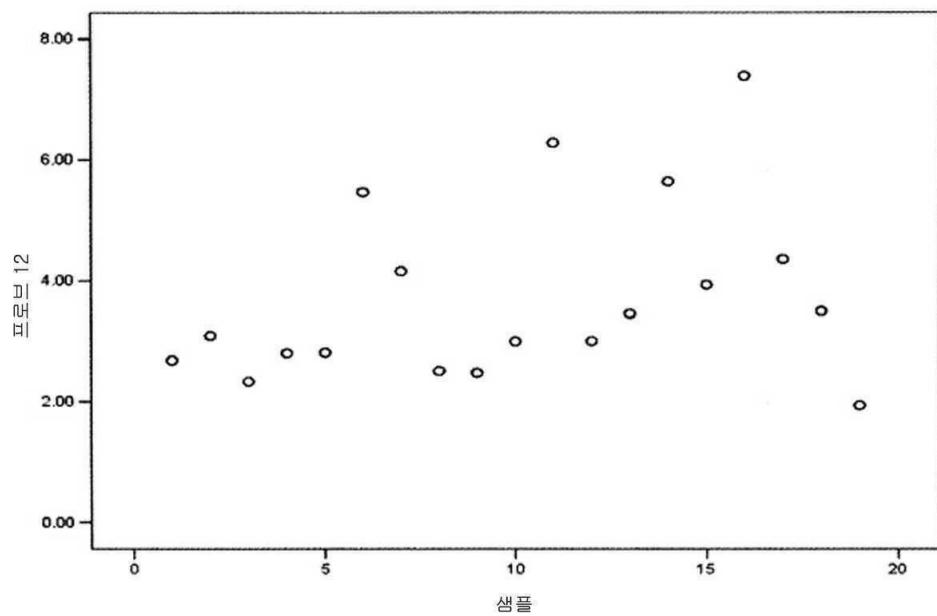
시험 결과 변수(들): 프로브 11

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.756	.120	.060	.520	.991

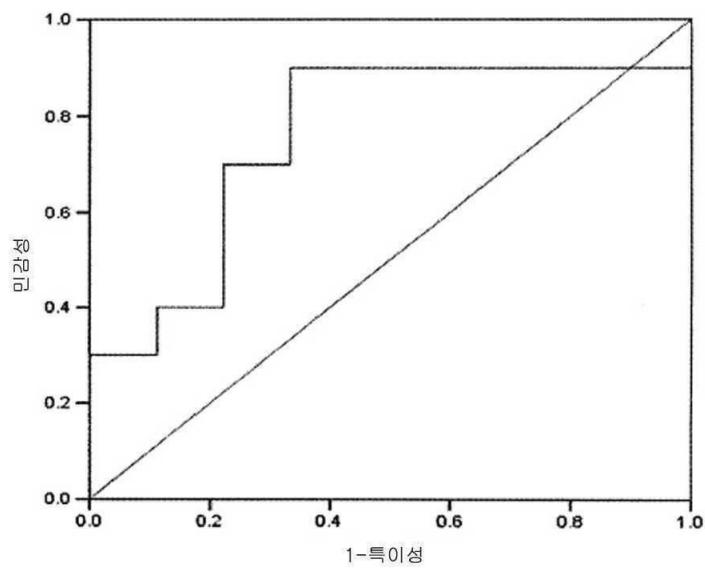
a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면6g



ROC 곡선



도면6ga

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 12

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
.9262	1.000	1.000
2.1243	.900	1.000
2.3943	.900	.889
2.4824	.900	.778
2.5862	.900	.667
2.7316	.900	.556
2.7936	.900	.444
2.8907	.900	.333
2.9855	.800	.333
3.0347	.700	.333
3.2626	.700	.222
3.4645	.600	.222
3.7076	.500	.222
4.0397	.400	.222
4.2497	.400	.111
4.9044	.300	.111
5.5481	.300	.000
5.9577	.200	.000
6.8291	.100	.000
8.3796	.000	.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,

최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.

모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

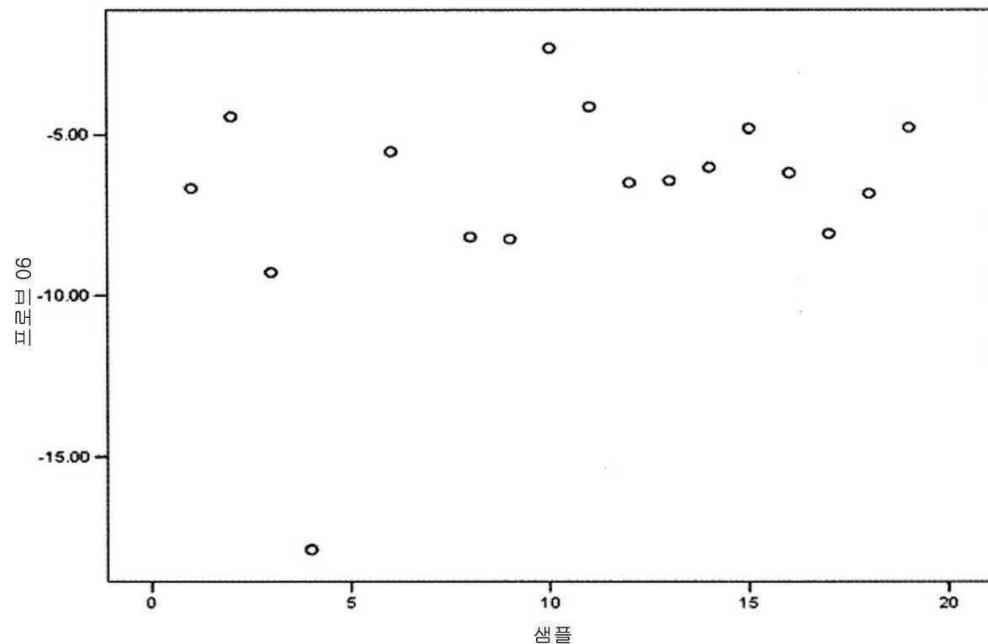
시험 결과 변수(들): 프로브 12

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.756	.119	.060	.522	.989

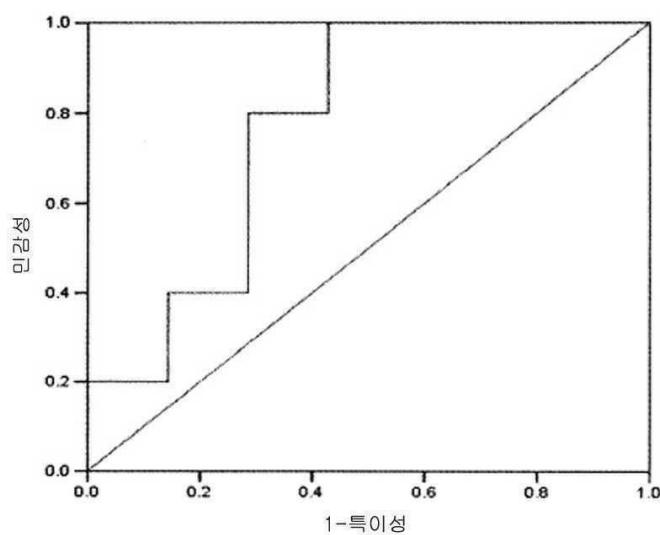
a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면7a



ROC 곡선



도면7aa

곡선의 좌표
시험 결과 변수(들): 프로브 06

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-18.8885	1.000	1.000
-13.5845	1.000	.857
-8.7622	1.000	.714
-8.2117	1.000	.571
-8.1245	1.000	.429
-7.4446	.900	.429
-6.7388	.800	.429
-6.5691	.800	.286
-6.4475	.700	.286
-6.2968	.600	.286
-6.0956	.500	.286
-5.7666	.400	.286
-5.1640	.400	.143
-4.7948	.300	.143
-4.6092	.200	.143
-4.2851	.200	.000
-3.2263	.100	.000
-1.3185	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
시험 값의 평균이다.

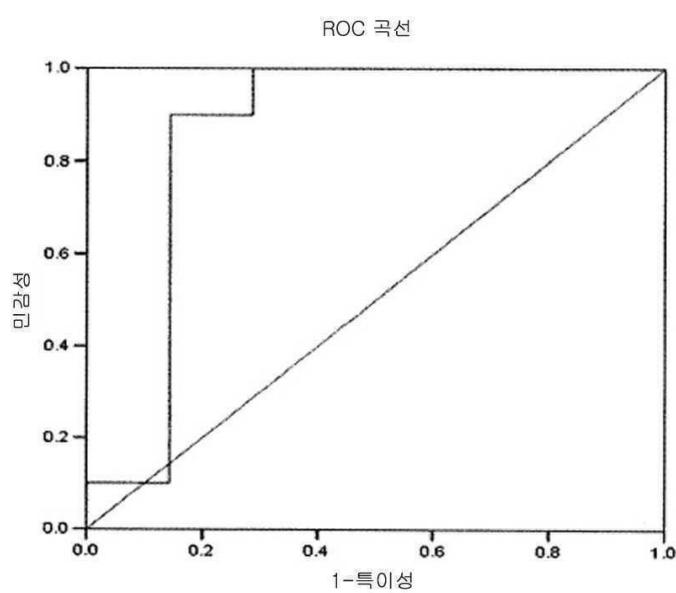
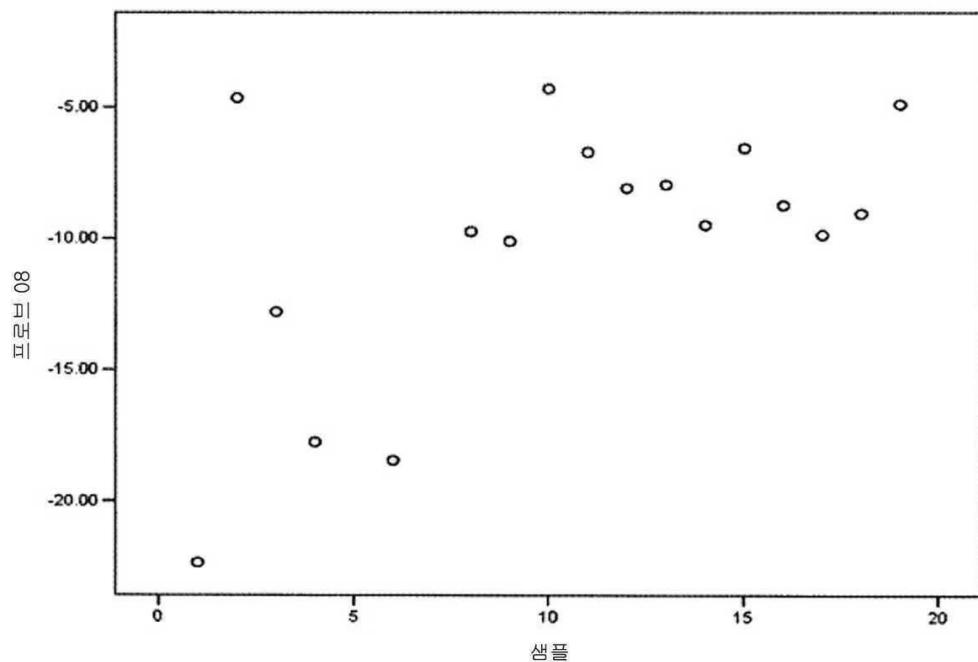
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 06

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.711	.129	.064	.518	1.025

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면7b



도면7ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 08

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-23.3755	1.000	1.000
-20.4163	1.000	.857
-18.1143	1.000	.714
-15.2935	1.000	.571
-11.4591	1.000	.429
-9.9810	1.000	.286
-9.8002	.900	.286
-9.6166	.900	.143
-9.2691	.800	.143
-8.8850	.700	.143
-8.4042	.600	.143
-8.0223	.500	.143
-7.3333	.400	.143
-6.6295	.300	.143
-5.7177	.200	.143
-4.7619	.100	.143
-4.4650	.100	.000
-3.2895	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

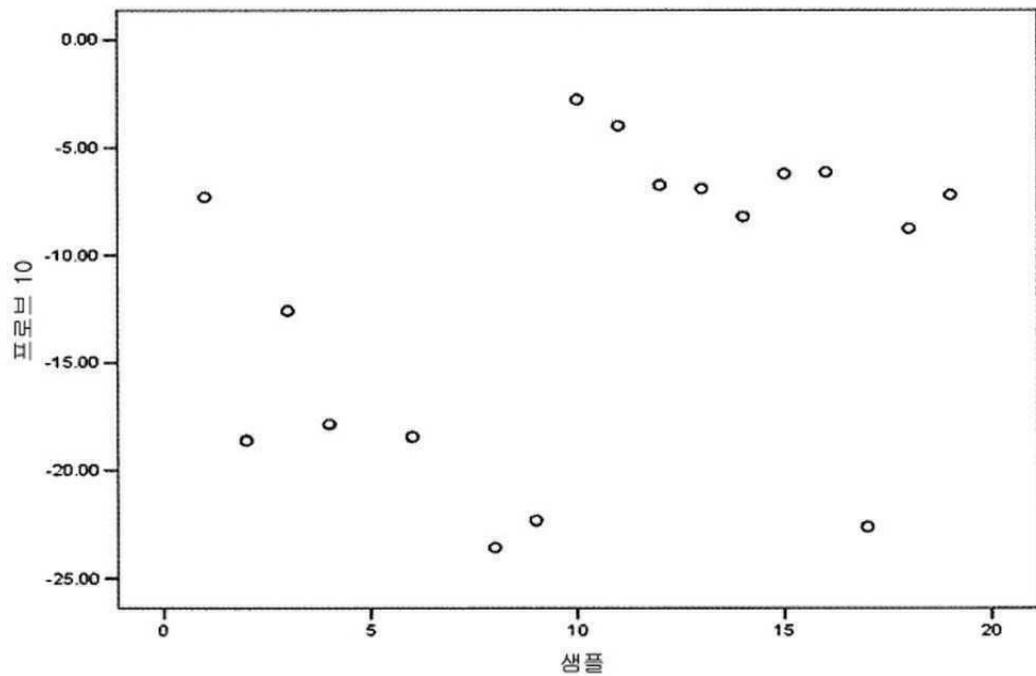
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 08

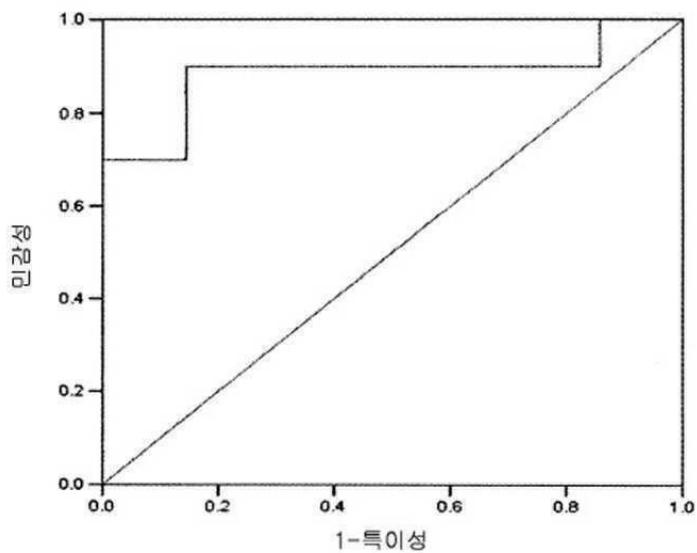
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.857	.121	.015	.621	1.093

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면7c



ROC 곡선



도면7ca

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 10

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-24.5800	1.000	1.000
-23.0973	1.000	.857
-22.4697	.900	.857
-20.4726	.900	.714
-18.5350	.900	.571
-18.1631	.900	.429
-15.2328	.900	.286
-10.6717	.900	.143
-8.4815	.800	.143
-7.7503	.700	.143
-7.2397	.700	.000
-7.0417	.600	.000
-6.8161	.500	.000
-6.4752	.400	.000
-6.1770	.300	.000
-5.0643	.200	.000
-3.3700	.100	.000
-1.7508	.000	.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -10이고,
최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +10이다.

모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

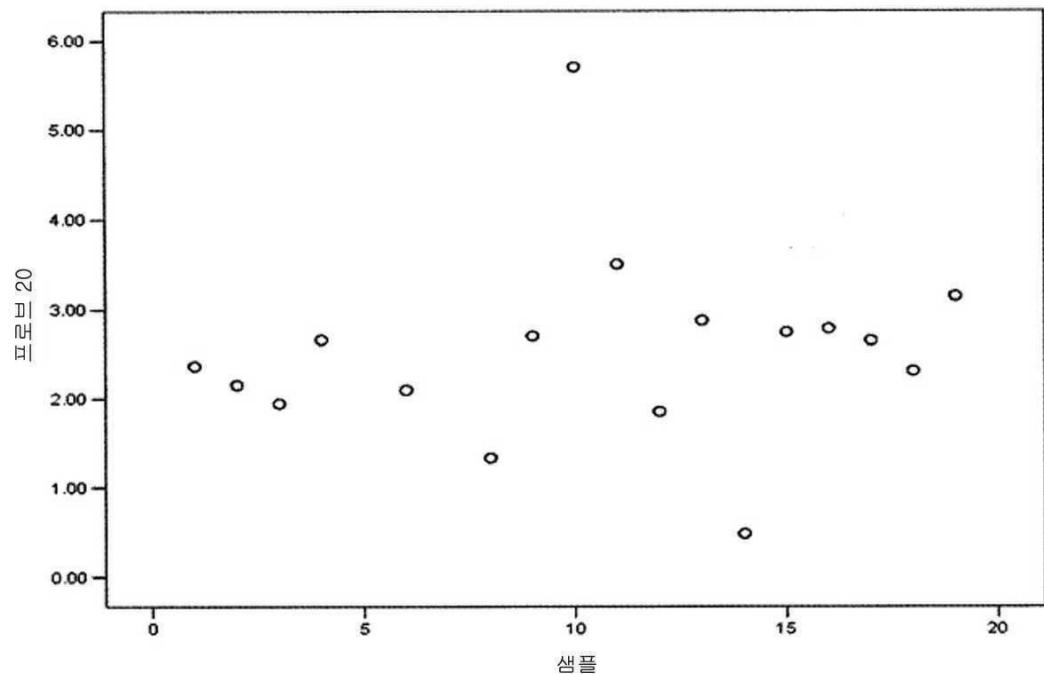
시험 결과 변수(들): 프로브 10

영역	표준 예리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.886	.089	.008	.712	1.060

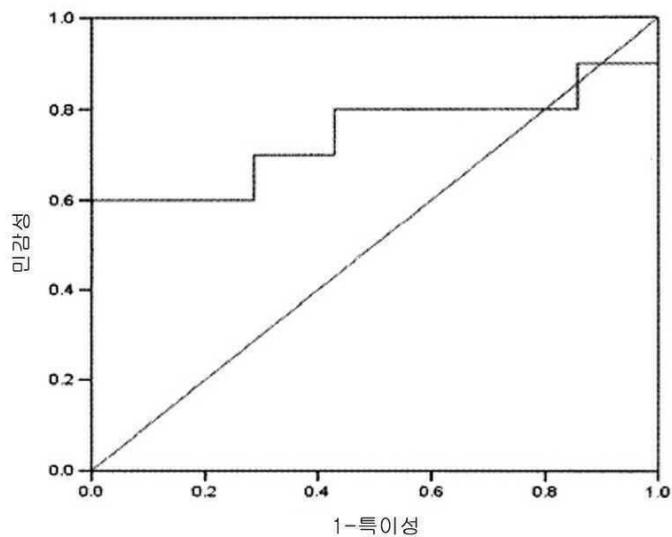
a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면7d



ROC 곡선



도면7da

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 20

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-.5169	1.000	1.000
.9068	.900	1.000
1.5912	.900	.857
1.8981	.800	.857
2.0188	.800	.714
2.1229	.800	.571
2.2297	.800	.429
2.3347	.700	.429
2.5071	.700	.286
2.6562	.600	.286
2.6809	.600	.143
2.7242	.600	.000
2.7672	.500	.000
2.8328	.400	.000
3.0151	.300	.000
3.3308	.200	.000
4.6060	.100	.000
6.7022	.000	.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

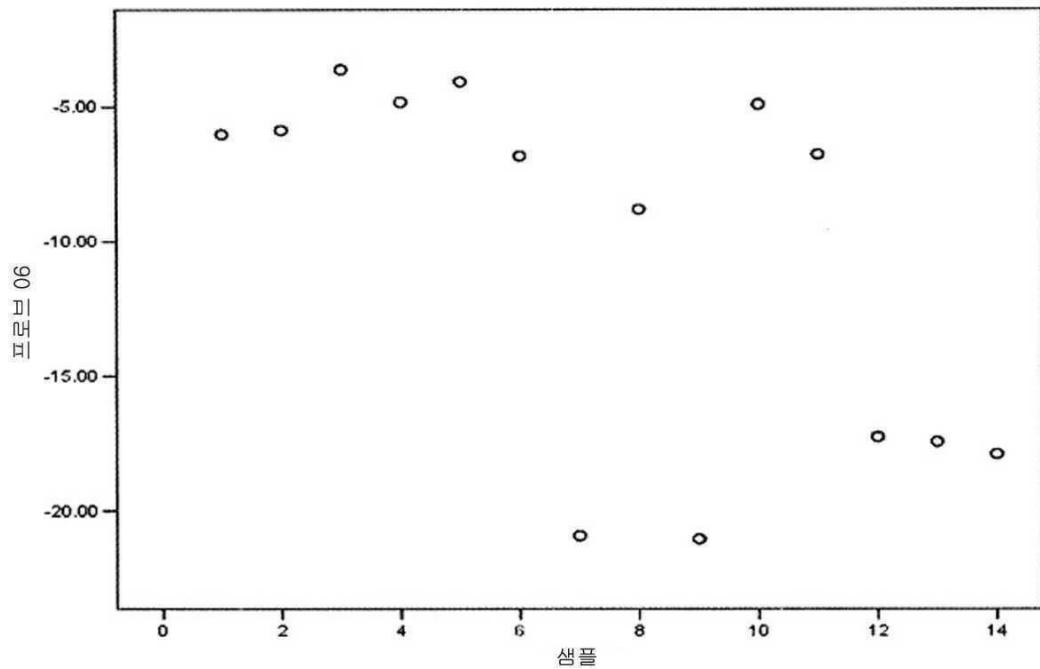
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 20

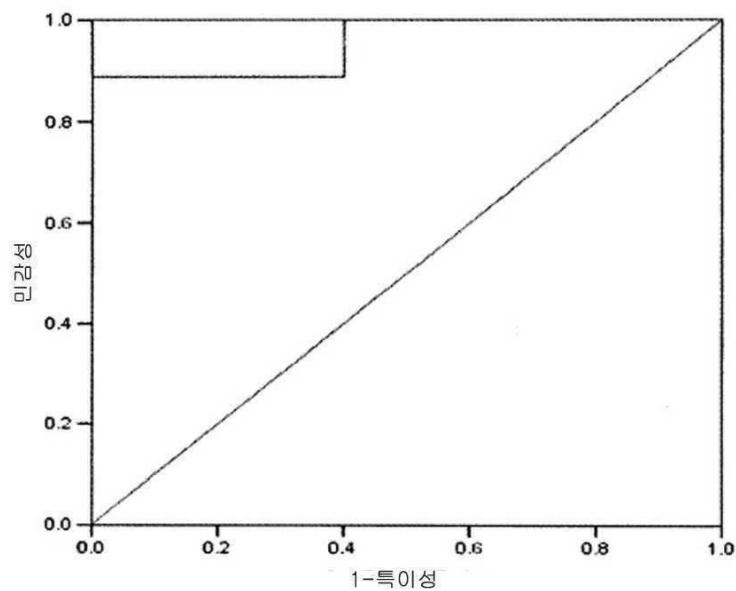
영역	표준 예러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.743	.125	.097	.498	.988

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 기설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면8a



ROC 곡선



도면8aa

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 06

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-22.0392	.000	.000
-20.9814	.111	.000
-19.4099	.222	.000
-17.6643	.333	.000
-17.3445	.444	.000
-13.0322	.556	.000
-7.8187	.667	.000
-6.7994	.778	.000
-6.3994	.889	.000
-5.9531	.889	.200
-5.3975	.889	.400
-4.8747	1.000	.400
-4.4546	1.000	.600
-3.8466	1.000	.800
-2.6149	1.000	1.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

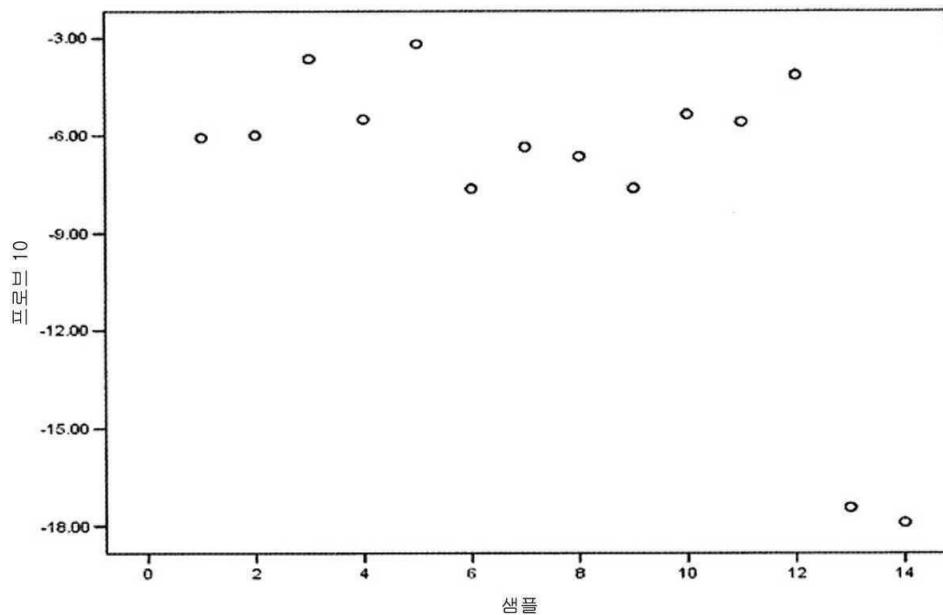
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 06

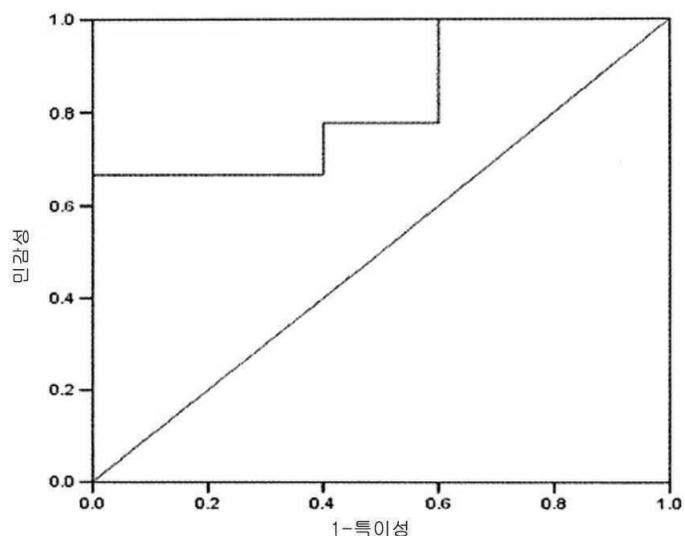
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.956	.054	.006	.850	1.061

a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면8b



ROC 곡선



도면8ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 10

a 이상인 경우이면, 양	만감성	1-특이성
-18.8961	.000	.000
-17.6643	.111	.000
-12.5362	.222	.000
-7.6318	.333	.000
-7.1352	.444	.000
-6.5045	.556	.000
-6.2157	.667	.000
-6.0322	.667	.200
-5.7932	.667	.400
-5.5472	.778	.400
-5.4308	.778	.600
-4.7572	.889	.600
-3.9035	1.000	.600
-3.4191	1.000	.800
-2.1871	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

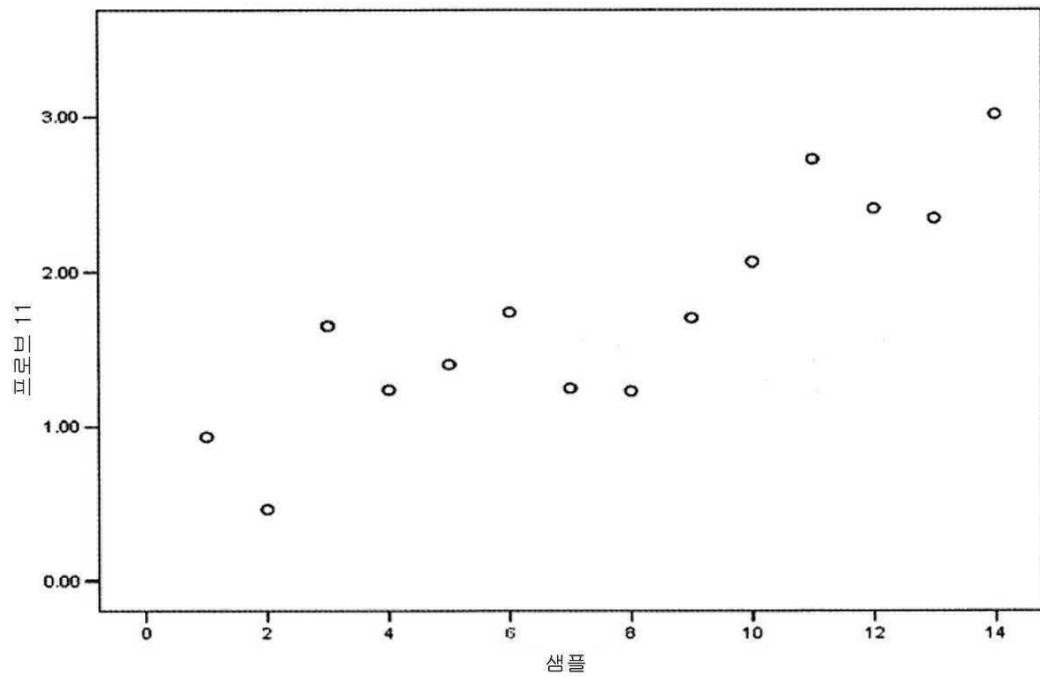
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 10

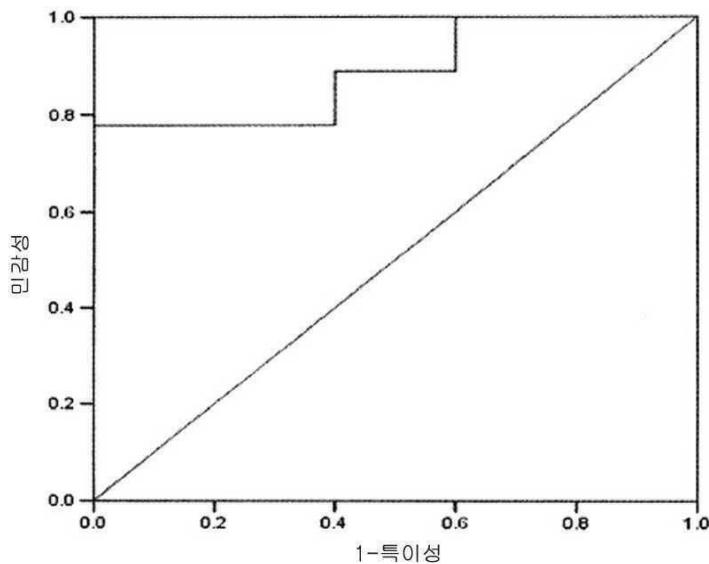
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의 수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.822	.115	.053	.597	1.047

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면8c



ROC 곡선



도면8ca

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 11

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-.5371	1.000	1.000
.6980	1.000	.800
1.0810	1.000	.600
1.2329	.889	.600
1.2424	.889	.400
1.3246	.778	.400
1.5257	.778	.200
1.6762	.778	.000
1.7214	.667	.000
1.9017	.556	.000
2.2043	.444	.000
2.3772	.333	.000
2.5673	.222	.000
2.8707	.111	.000
4.0156	.000	.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

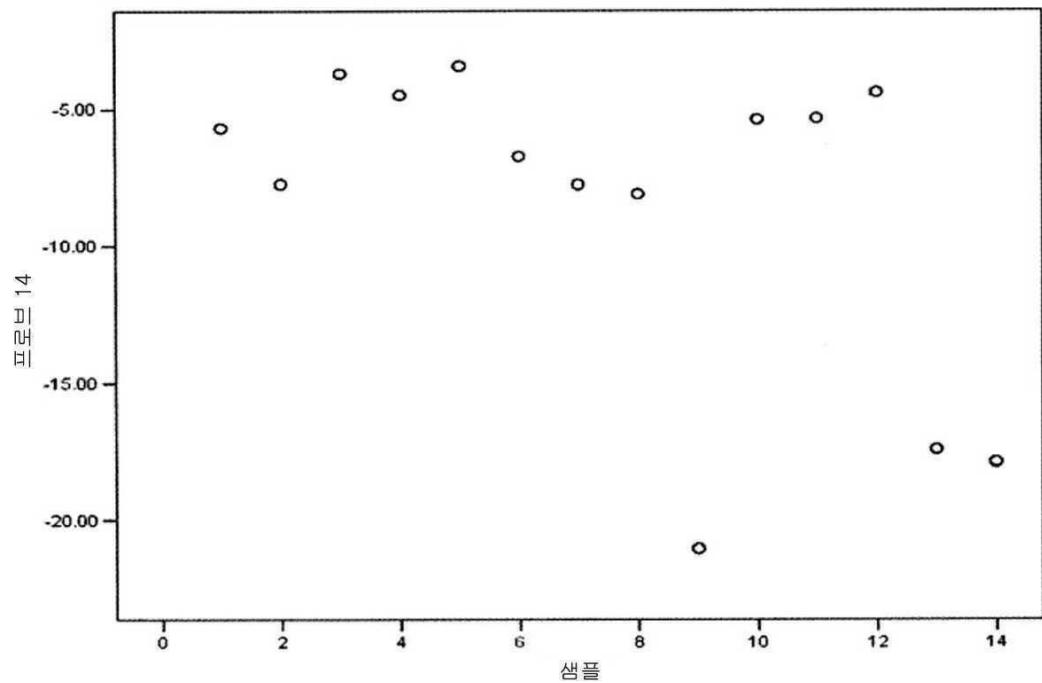
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 11

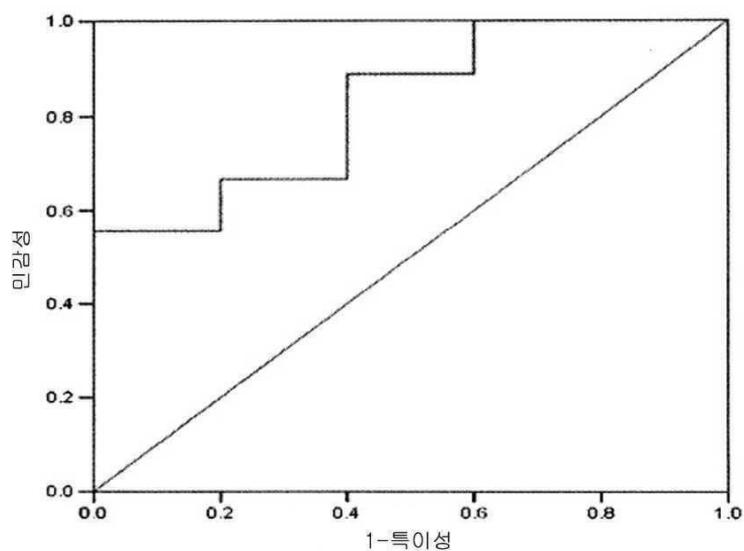
영역	표준 예리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.889	.089	.020	.714	1.064

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면8d



ROC 곡선



도면8da

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 14

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-22.0392	.000	.000
-19.4676	.111	.000
-17.6643	.222	.000
-12.7717	.333	.000
-7.9424	.444	.000
-7.7602	.556	.000
-7.2406	.556	.200
-6.2127	.667	.200
-5.5389	.667	.400
-5.3642	.778	.400
-4.9118	.889	.400
-4.4384	.889	.600
-4.0421	1.000	.600
-3.5533	1.000	.800
-2.4171	1.000	1.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

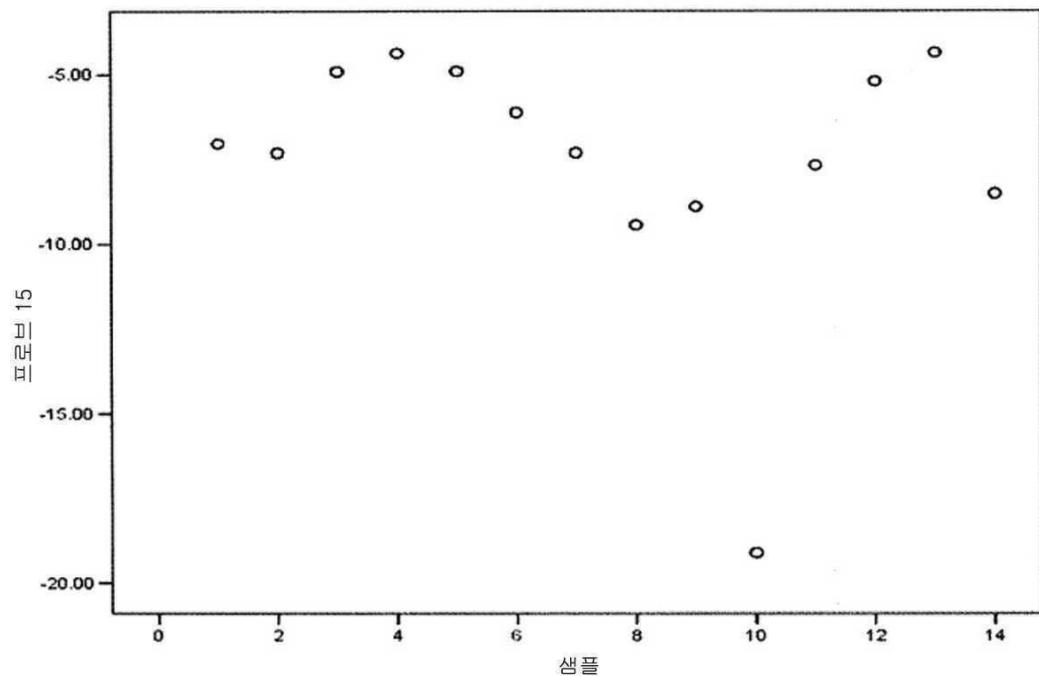
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 14

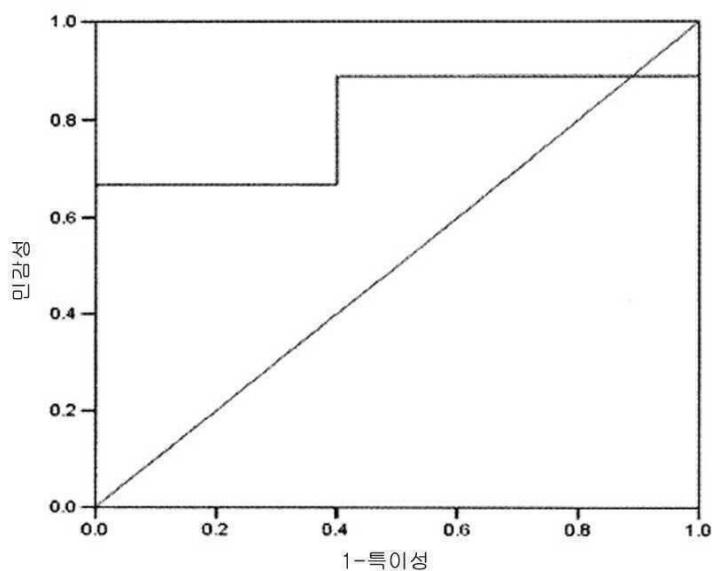
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.822	.116	.053	.596	1.049

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면8e



ROC 곡선



도면8ea

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 15

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-20.1142	.000	.000
-14.2809	.111	.000
-9.1717	.222	.000
-8.7108	.333	.000
-8.1027	.444	.000
-7.4967	.556	.000
-7.3107	.667	.000
-7.1709	.667	.200
-6.5789	.667	.400
-5.6633	.778	.400
-5.0574	.889	.400
-4.9067	.889	.600
-4.6344	.889	.800
-4.3629	.889	1.000
-3.3582	1.000	1.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,

최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.

최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.

시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

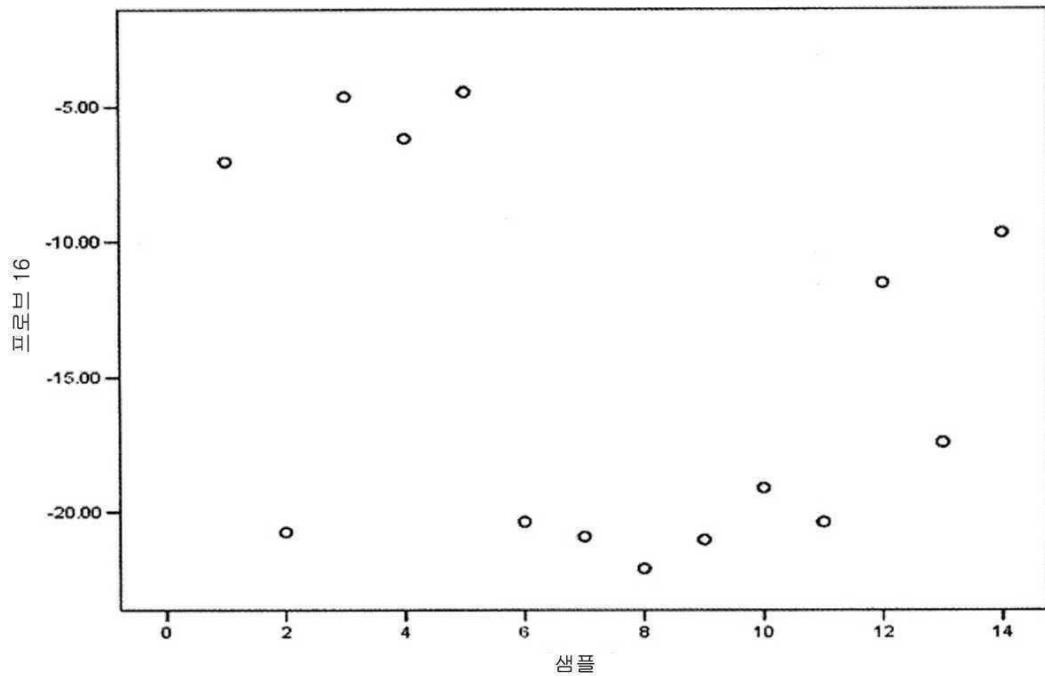
시험 결과 변수(들): 프로브 15

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.800	.123	.072	.559	1.041

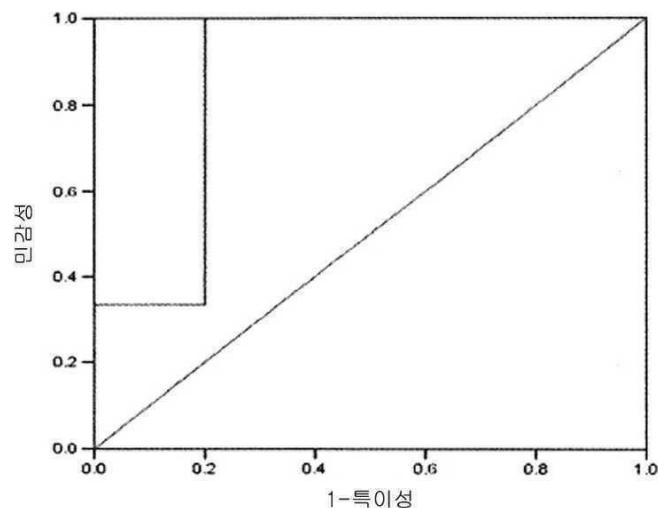
a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면8f



ROC 곡선



도면8fa

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 16

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-23.0959	.000	.000
-21.5675	.111	.000
-20.9814	.222	.000
-20.8346	.333	.000
-20.5630	.333	.200
-20.3762	.444	.200
-19.7431	.556	.200
-18.2733	.667	.200
-14.4760	.778	.200
-10.5963	.889	.200
-8.3543	1.000	.200
-6.6018	1.000	.400
-5.3915	1.000	.600
-4.5308	1.000	.800
-3.4469	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

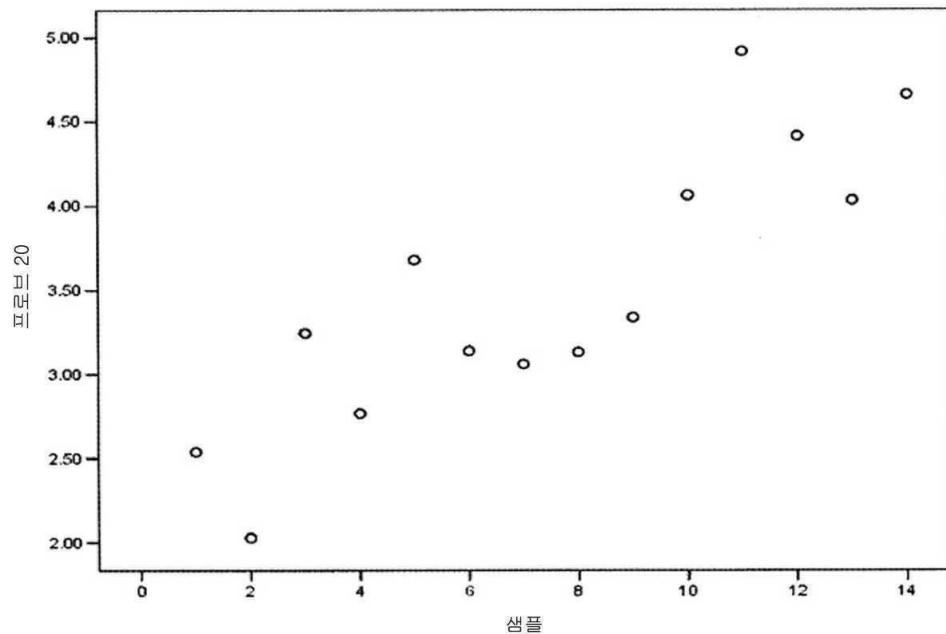
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 16

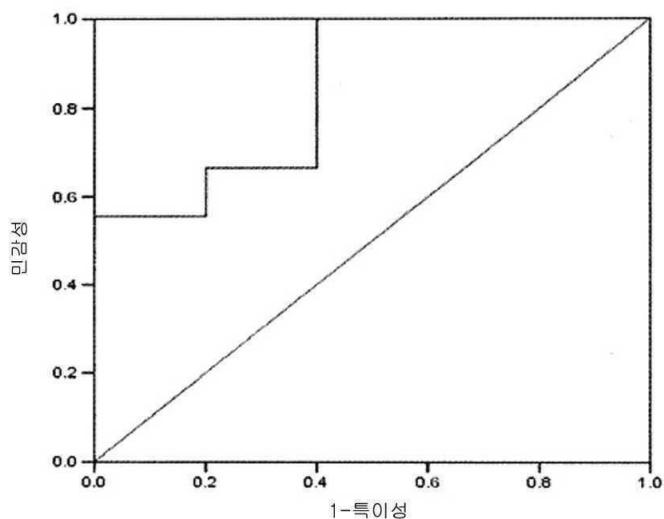
영역	표준 애리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.867	.126	.028	.619	1.115

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면8g



ROC 곡선



도면8ga

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 20

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
1.0284	1.000	1.000
2.2833	1.000	.800
2.6520	1.000	.600
2.9137	1.000	.400
3.0975	.889	.400
3.1367	.778	.400
3.1915	.667	.400
3.2910	.667	.200
3.5084	.556	.200
3.8538	.556	.000
4.0448	.444	.000
4.2349	.333	.000
4.5324	.222	.000
4.7853	.111	.000
5.9158	.000	.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

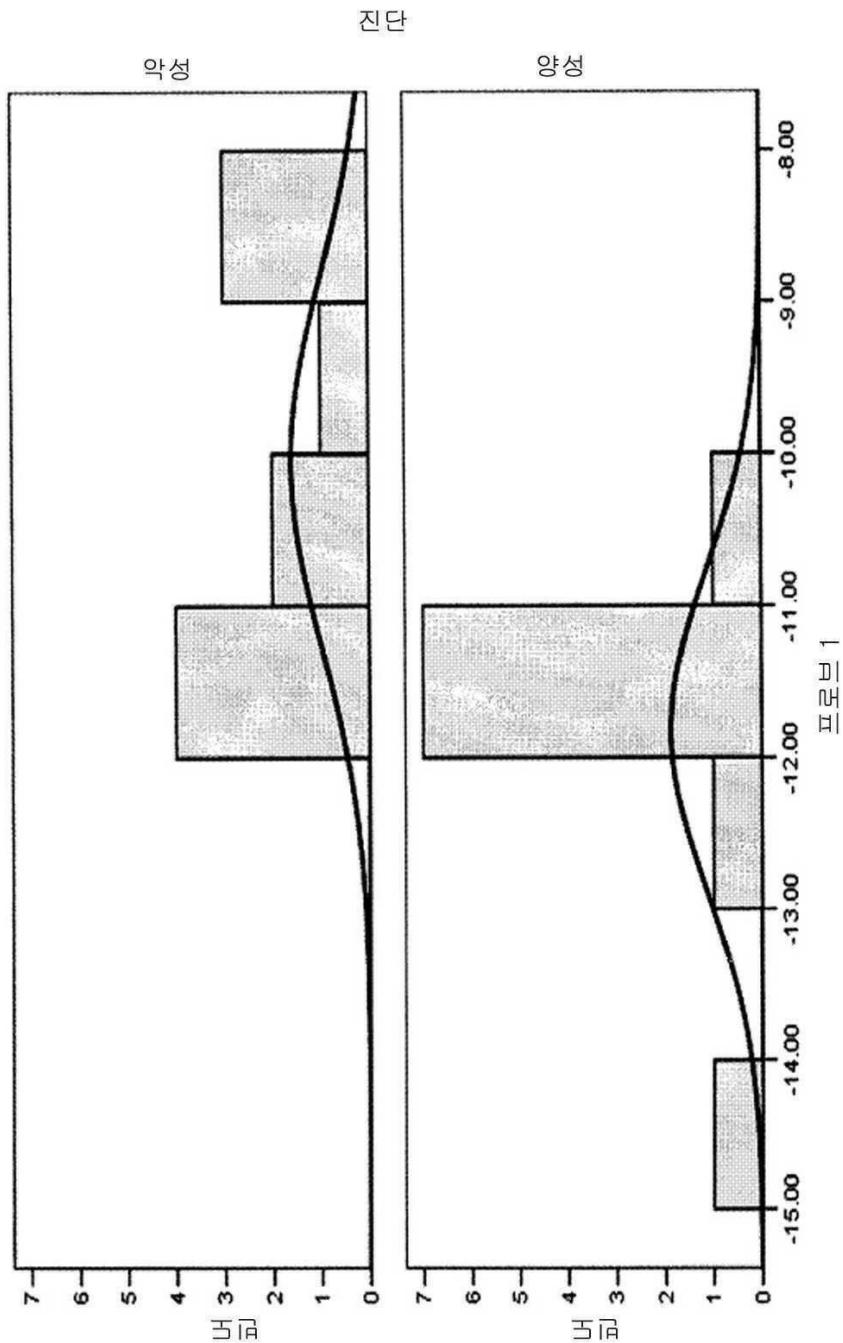
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 20

영역	표준 예리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.844	.112	.039	.625	1.064

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면9a



도면9aa

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 1

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-15.4761	1.000	1.000
-13.5649	1.000	.900
-12.2015	1.000	.800
-11.7327	1.000	.700
-11.6981	1.000	.600
-11.6511	1.000	.500
-11.5103	1.000	.400
-11.3723	1.000	.300
-11.2832	.900	.300
-11.1503	.900	.200
-11.0681	.800	.200
-11.0514	.700	.200
-11.0285	.700	.100
-10.9575	.600	.100
-10.8113	.500	.100
-10.5685	.500	.000
-9.7680	.400	.000
-9.0247	.300	.000
-8.7768	.200	.000
-8.3329	.100	.000
-7.0448	.000	.000

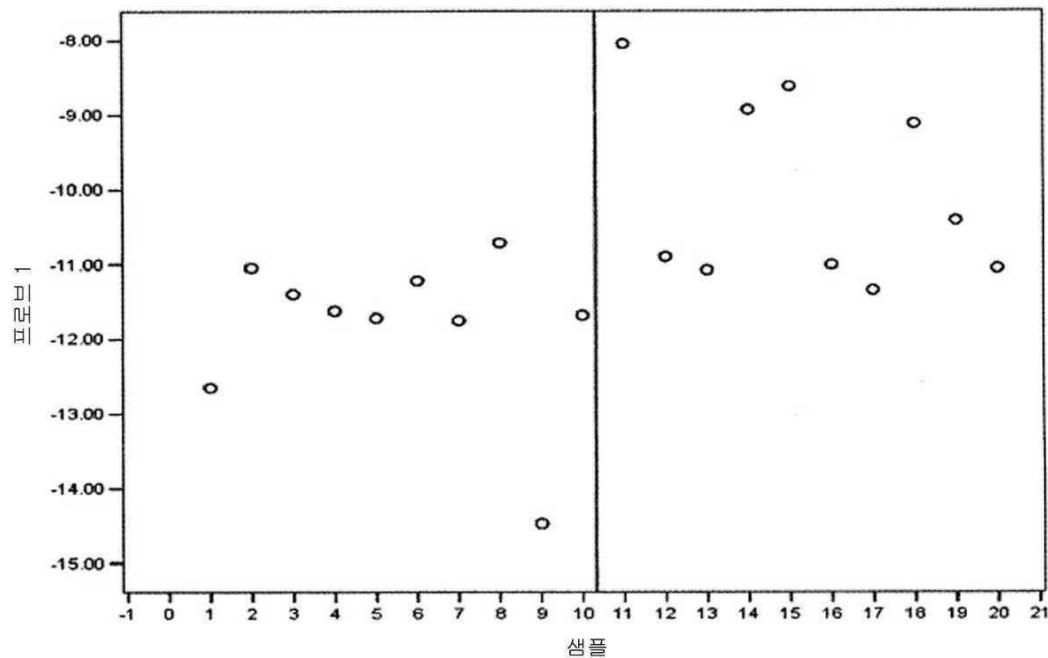
a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,

최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.

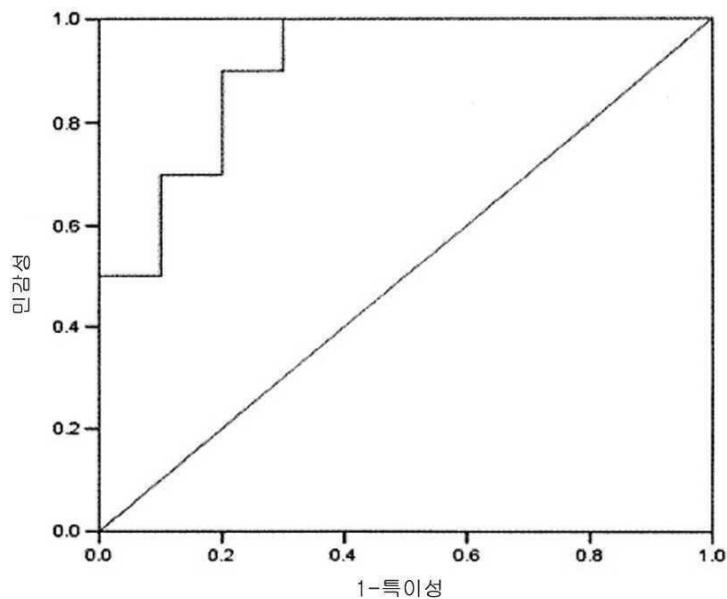
모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된

시험 값의 평균이다.

도면9ab



ROC 곡선



도면9ac

곡선 아래 영역

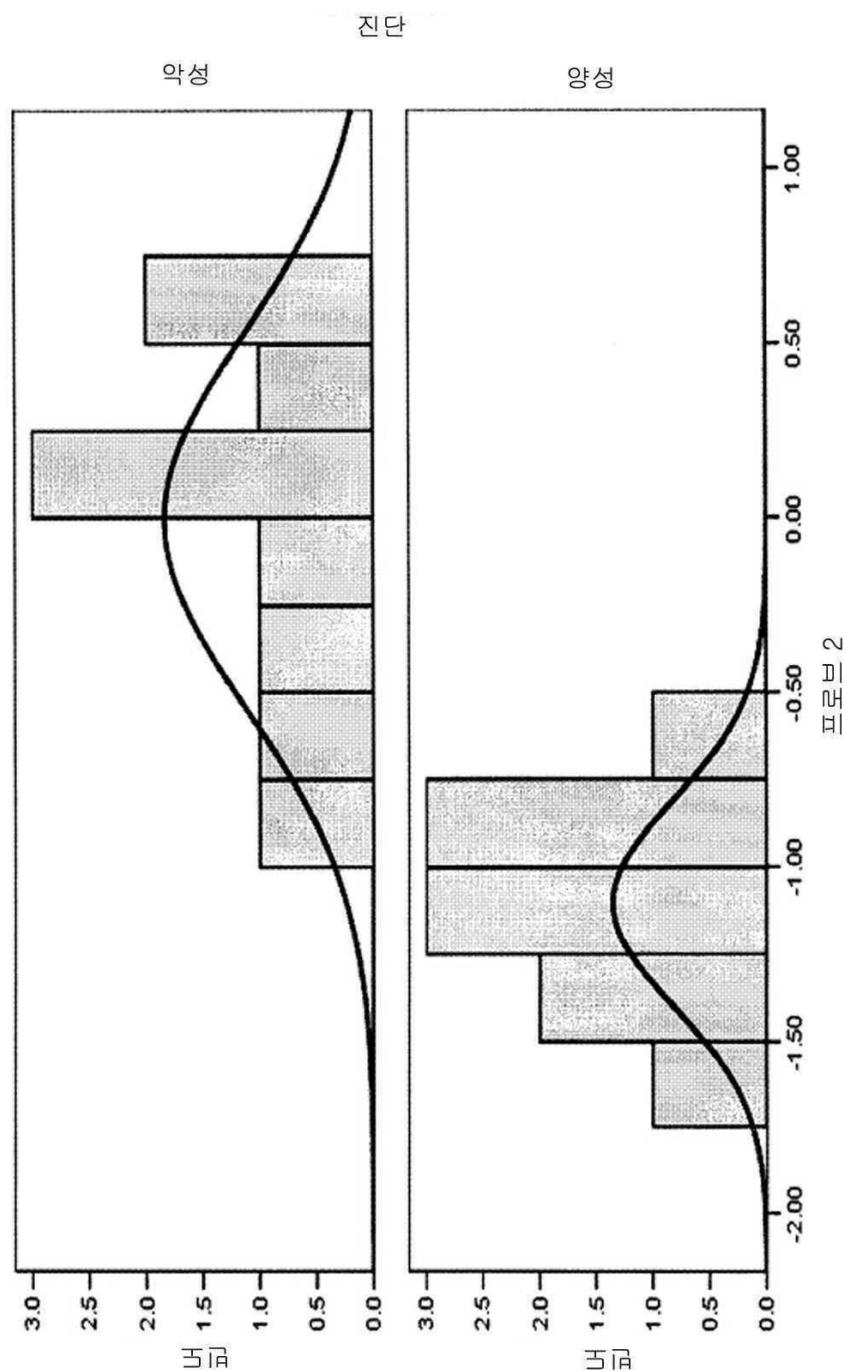
시험 결과 변수(들): 프로브 1

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.910	.065	.002	.783	1.037

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면 9b



도면9ba

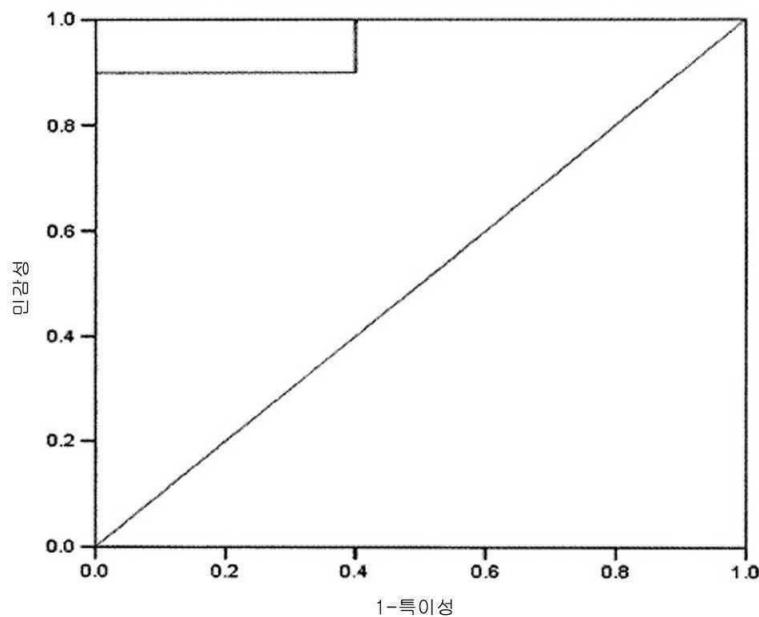
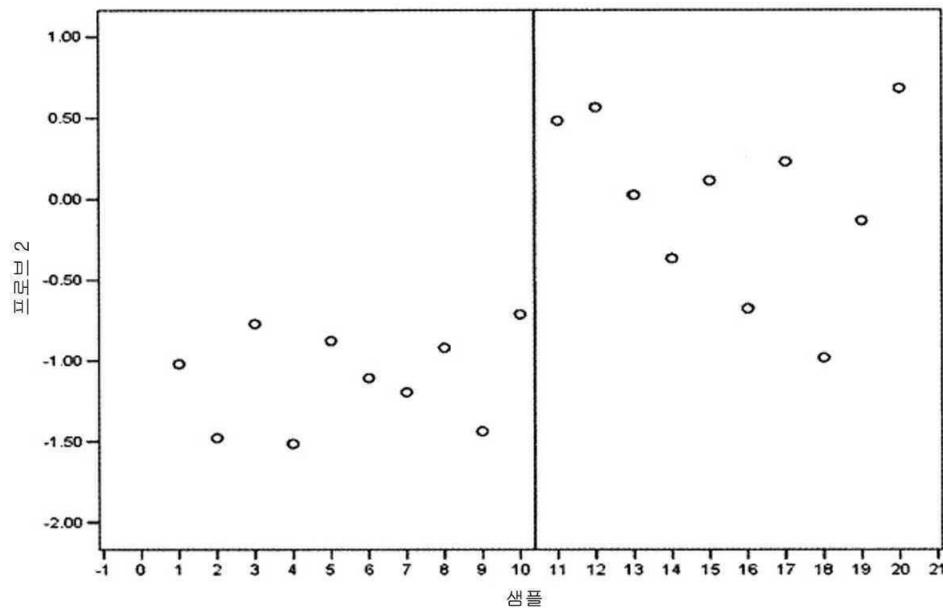
곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 2

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-2.5142	1.000	1.000
-1.4962	1.000	.900
-1.4577	1.000	.800
-1.3167	1.000	.700
-1.1509	1.000	.600
-1.0633	1.000	.500
-1.0013	1.000	.400
-.9511	.900	.400
-.8981	.900	.300
-.8244	.900	.200
-.7437	.900	.100
-.6962	.900	.000
-.5223	.800	.000
-.2498	.700	.000
-.0539	.600	.000
.0701	.500	.000
.1717	.400	.000
.3552	.300	.000
.5236	.200	.000
.6224	.100	.000
1.6797	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

도면9bb



도면9bc

곡선 아래 영역

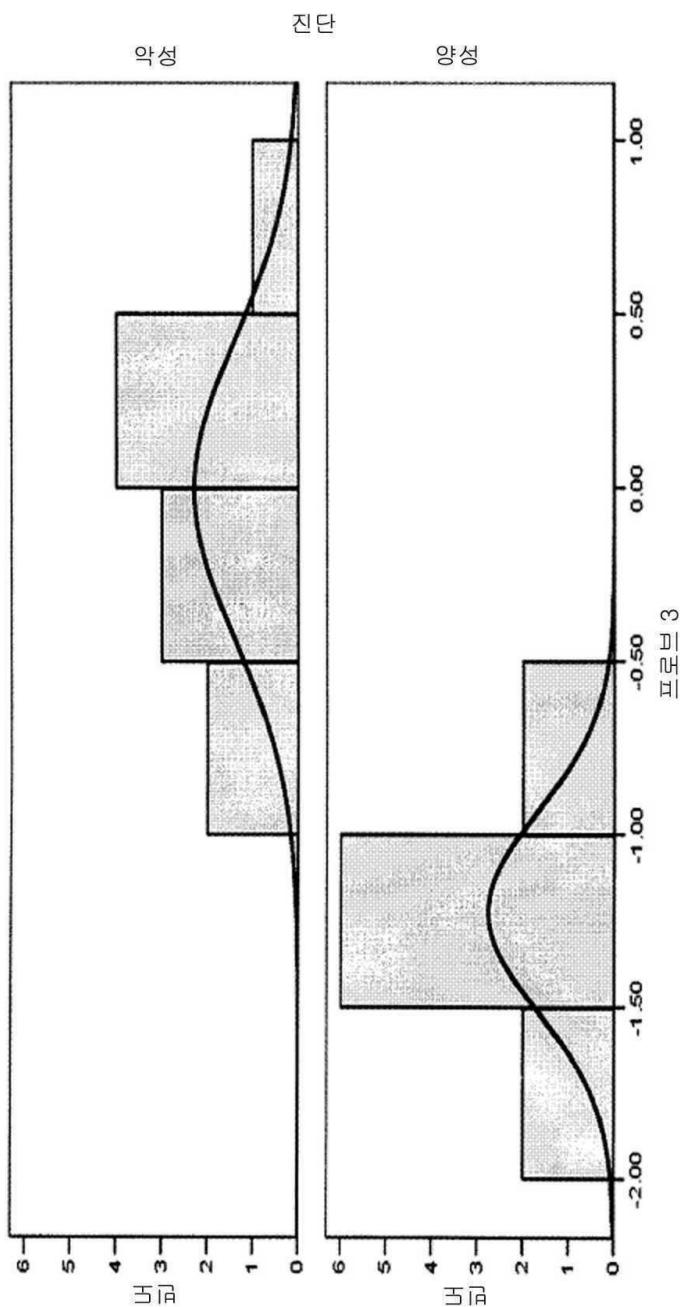
시험 결과 변수(들): 프로브 2

영역	표준 예러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.960	.044	.001	.875	1.045

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면 9c



도면9ca

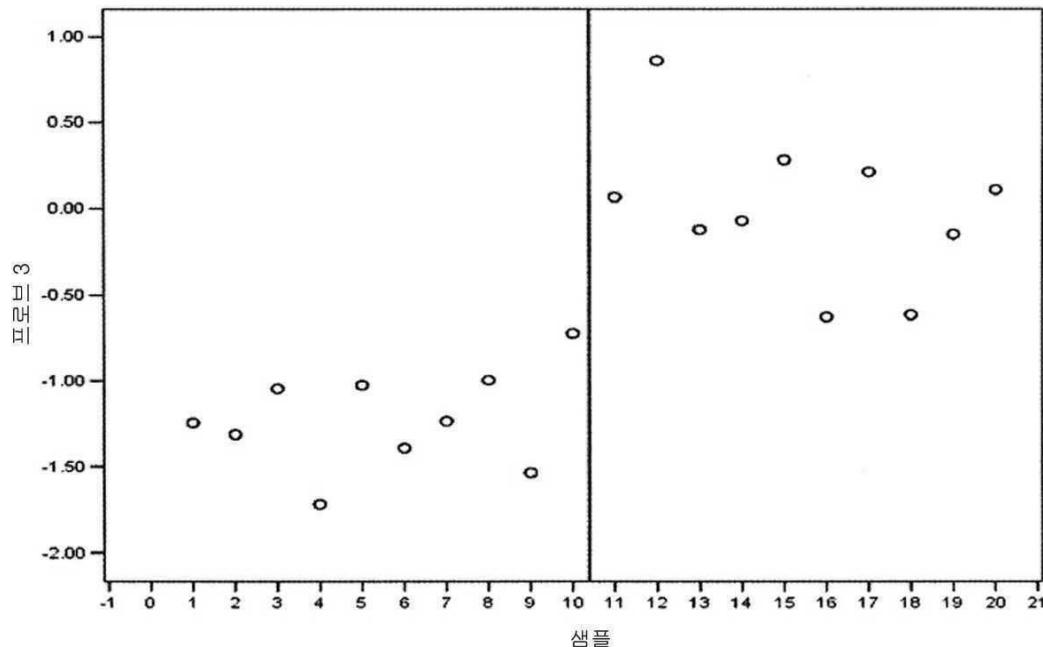
곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 3

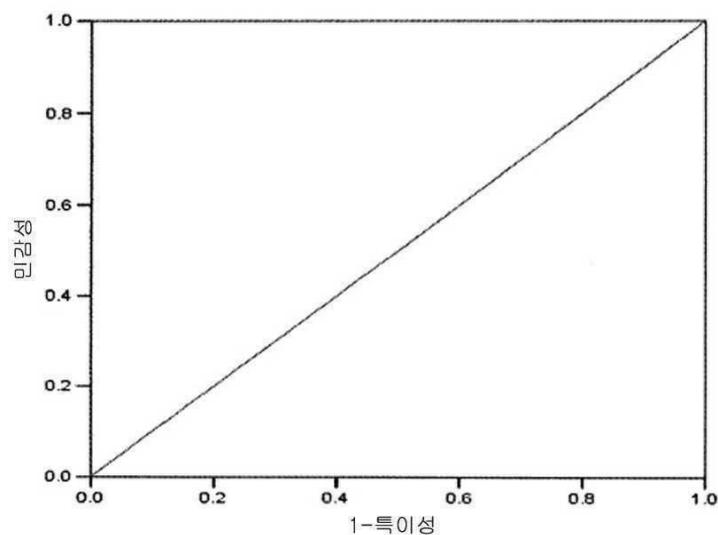
a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-2.7188	1.000	1.000
-1.6268	1.000	.900
-1.4628	1.000	.800
-1.3513	1.000	.700
-1.2780	1.000	.600
-1.2393	1.000	.500
-1.1402	1.000	.400
-1.0353	1.000	.300
-1.0098	1.000	.200
-.8590	1.000	.100
-.6754	1.000	.000
-.6215	.900	.000
-.3833	.800	.000
-.1380	.700	.000
-.0985	.600	.000
-.0043	.500	.000
.0854	.400	.000
.1595	.300	.000
.2471	.200	.000
.5721	.100	.000
1.8621	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

도면9cb



ROC 곡선



도면9cc

곡선 아래 영역

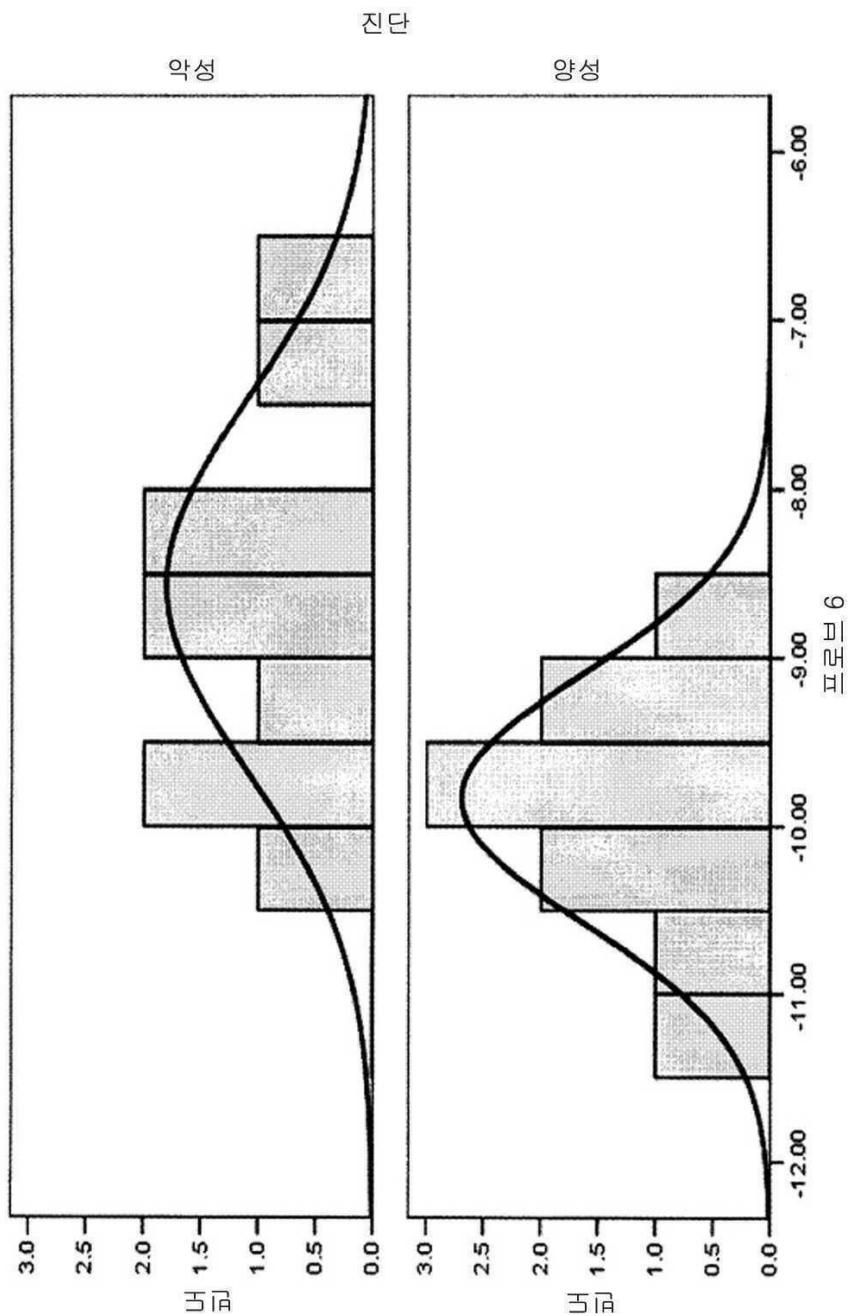
시험 결과 변수(들): 프로브 3

영역	표준 예려 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
1.000	.000	.000	1.000	1.000

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면 9d



도면9da

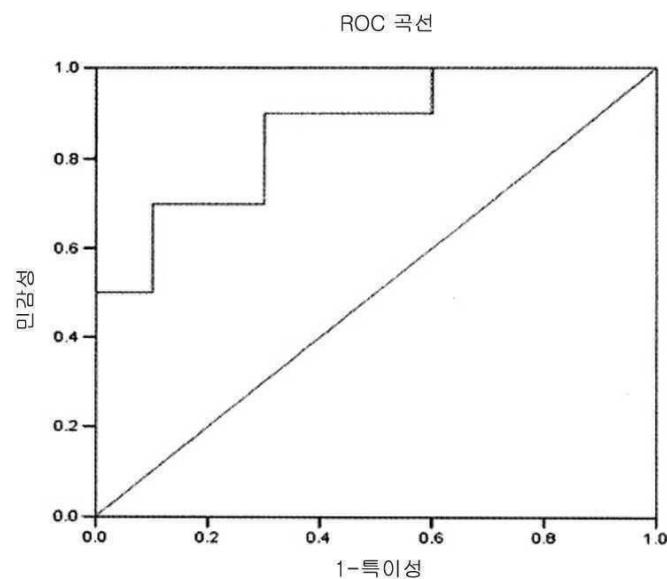
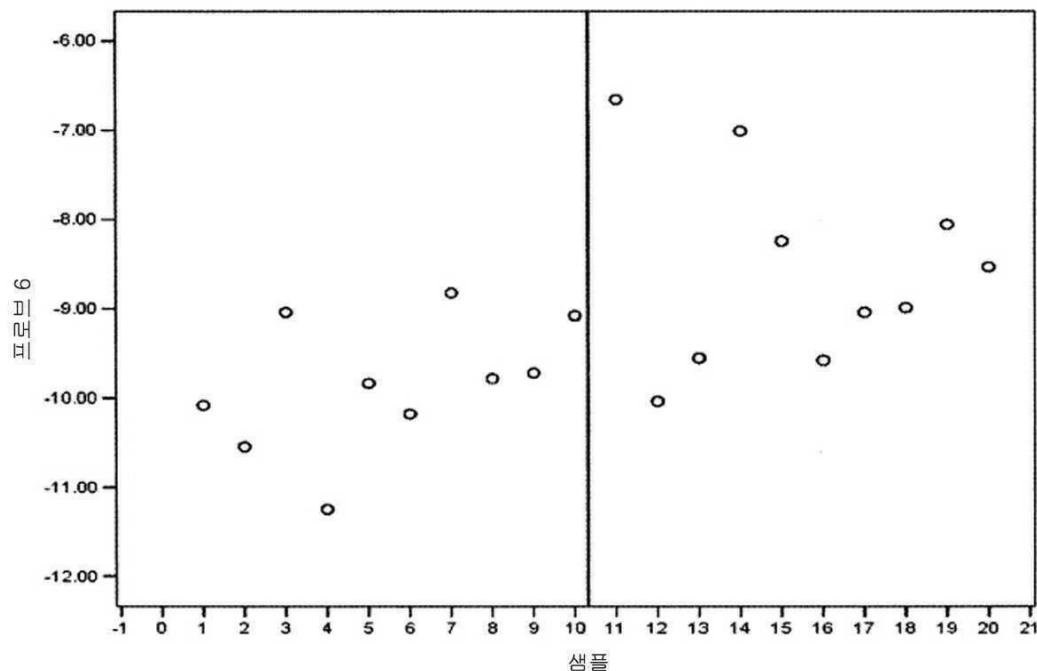
곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 6

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-12.2484	1.000	1.000
-10.8974	1.000	.900
-10.3622	1.000	.800
-10.1290	1.000	.700
-10.0593	1.000	.600
-9.9364	.900	.600
-9.8080	.900	.500
-9.7497	.900	.400
-9.6479	.900	.300
-9.5650	.800	.300
-9.3142	.700	.300
-9.0593	.700	.200
-9.0419	.700	.100
-9.0155	.600	.100
-8.9061	.500	.100
-8.6798	.500	.000
-8.3909	.400	.000
-8.1522	.300	.000
-7.5330	.200	.000
-6.8311	.100	.000
-5.6551	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

도면9db



도면9dc

곡선 아래 영역

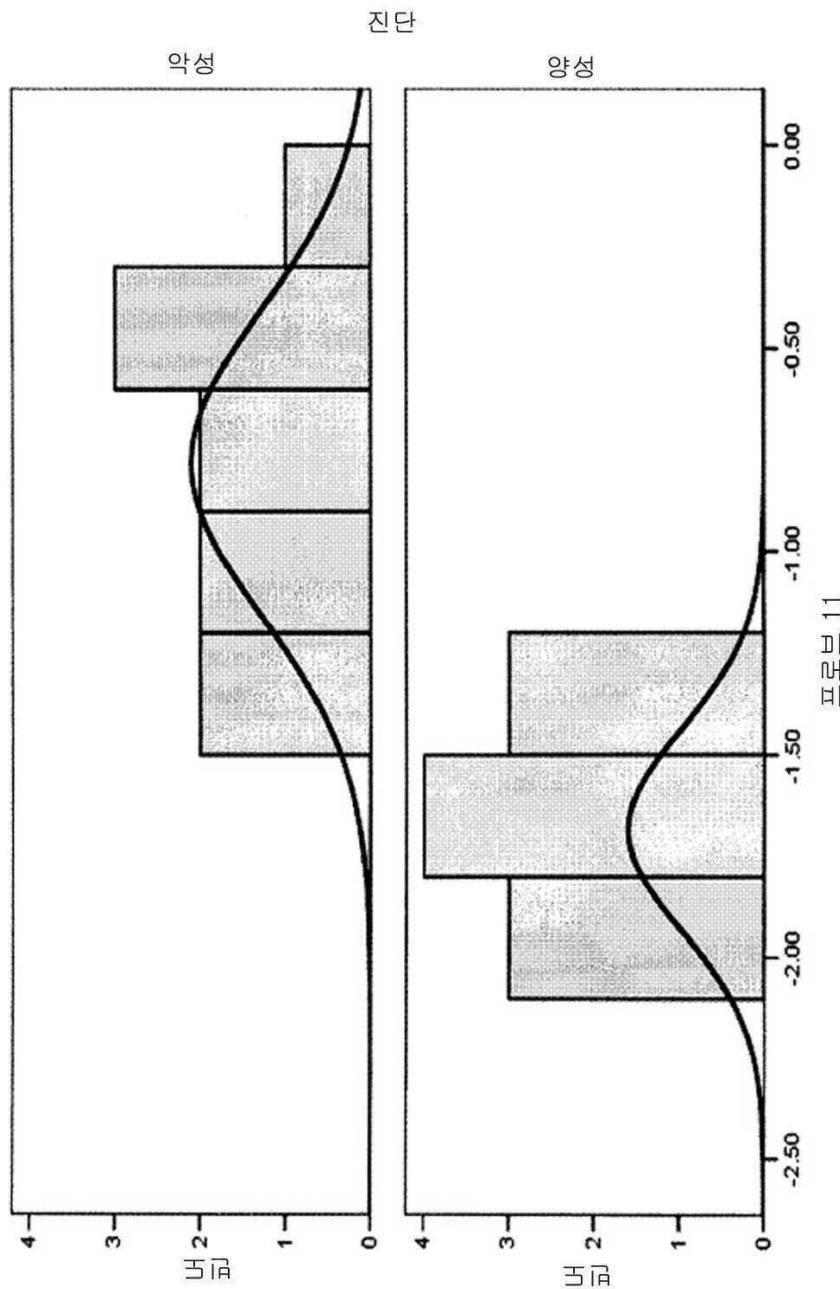
시험 결과 변수(들): 프로브 6

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.860	.083	.007	.698	1.022

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면 9e



도면9ea

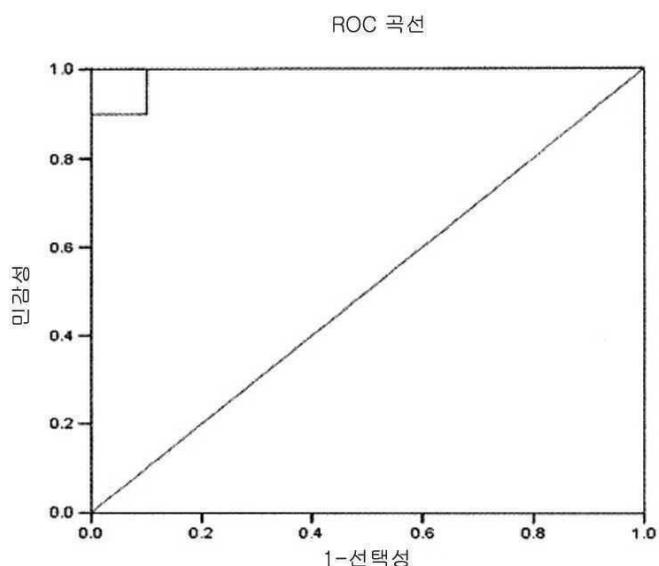
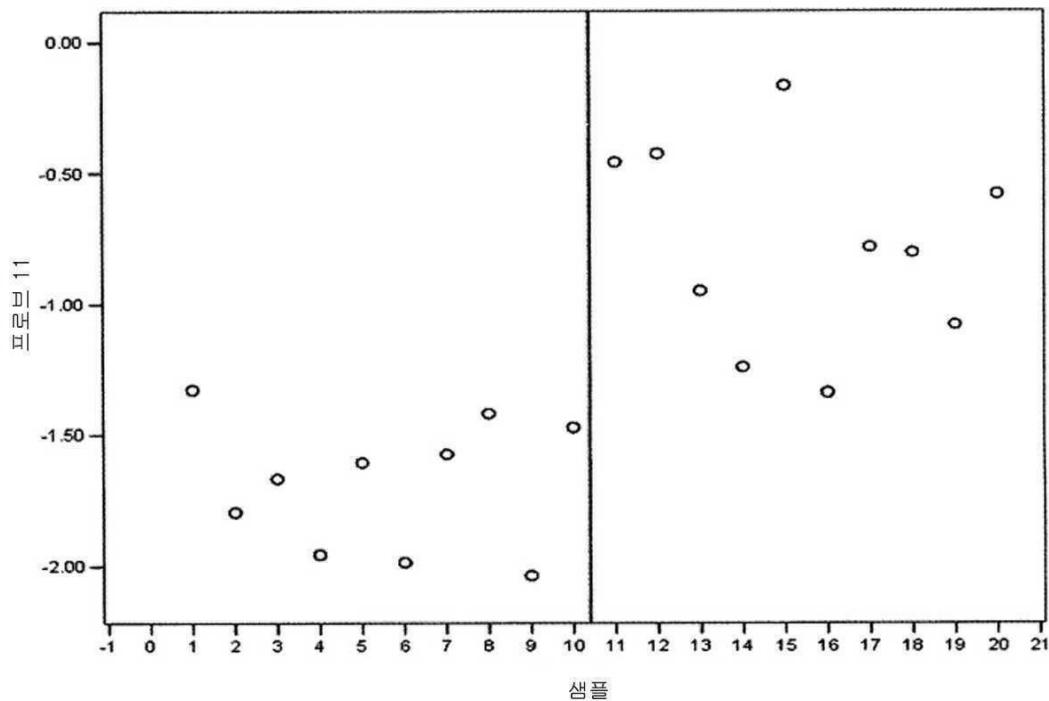
곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 11

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-3.0352	1.000	1.000
-2.0097	1.000	.900
-1.9698	1.000	.800
-1.8754	1.000	.700
-1.7312	1.000	.600
-1.6369	1.000	.500
-1.5908	1.000	.400
-1.5241	1.000	.300
-1.4464	1.000	.200
-1.3794	1.000	.100
-1.3341	.900	.100
-1.2849	.900	.000
-1.1592	.800	.000
-1.0137	.700	.000
-.8767	.600	.000
-.7930	.500	.000
-.6813	.400	.000
-.5192	.300	.000
-.4421	.200	.000
-.2957	.100	.000
.8346	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

도면9eb



도면9ec

곡선 아래 영역

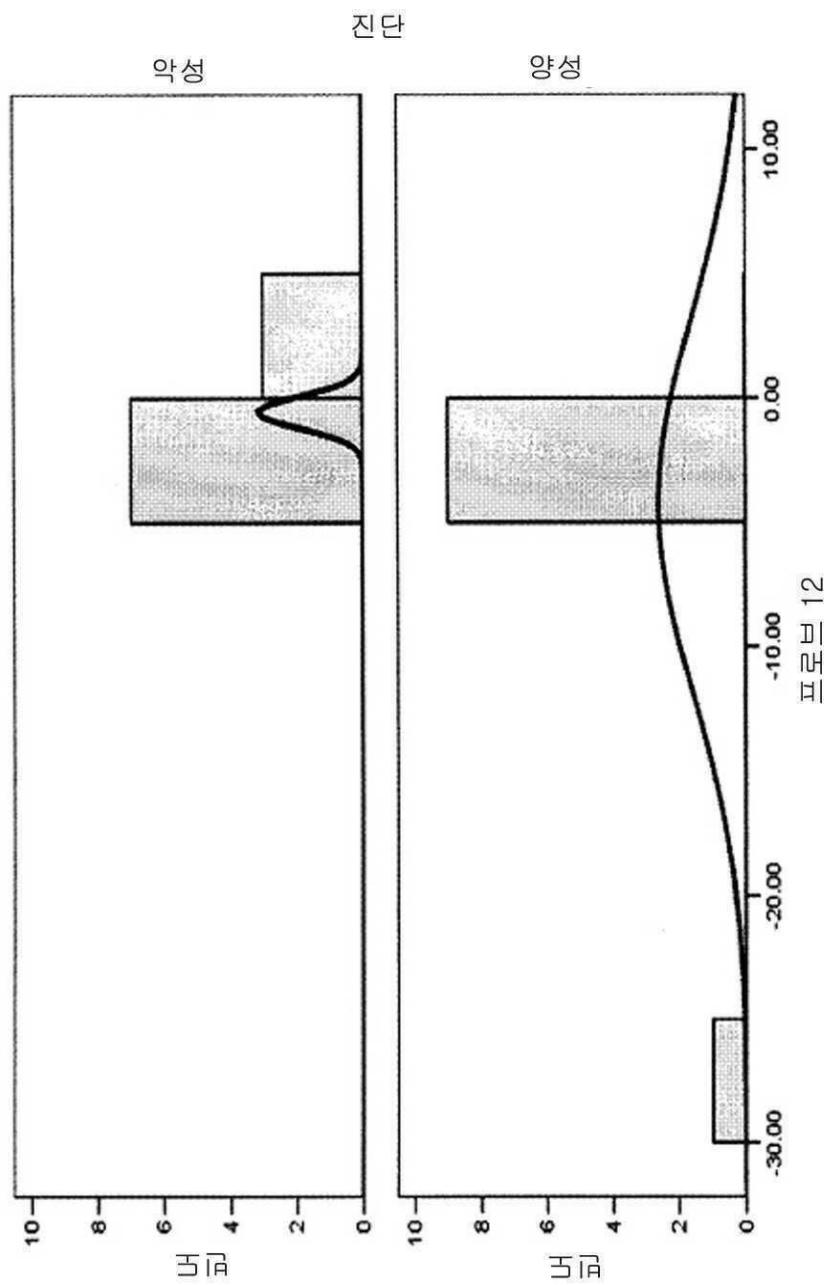
시험 결과 변수(들): 프로브 11

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.990	.016	.000	.958	1.022

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면 9f



도면9fa

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 12

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-26.9813	1.000	1.000
-14.2108	1.000	.900
-2.3502	1.000	.800
-2.1570	1.000	.700
-2.0120	1.000	.600
-1.9490	1.000	.500
-1.9071	1.000	.400
-1.8435	.900	.400
-1.7488	.900	.300
-1.6219	.900	.200
-1.4090	.900	.100
-1.2379	.900	.000
-.9801	.800	.000
-.7077	.700	.000
-.6048	.600	.000
-.4856	.500	.000
-.4097	.400	.000
-.1985	.300	.000
.0613	.200	.000
.1524	.100	.000
1.1833	.000	.000

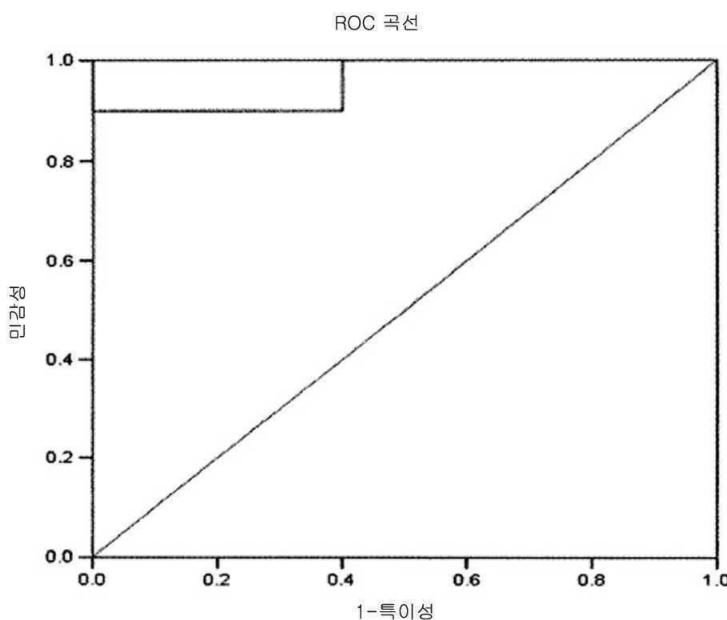
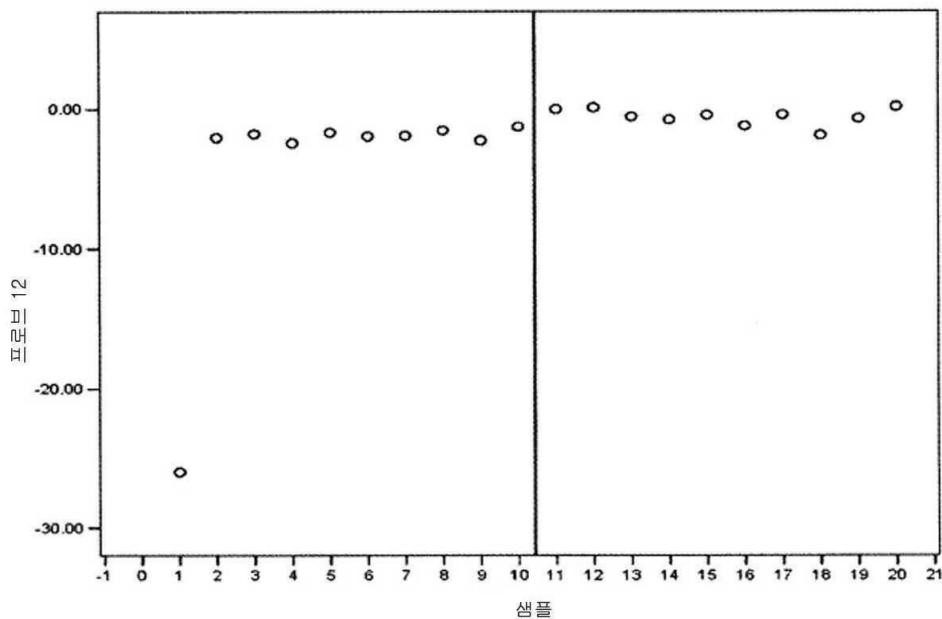
a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,

최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.

모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로

관찰된 시험 값의 평균이다.

도면9fb



도면9fc

곡선 아래 영역

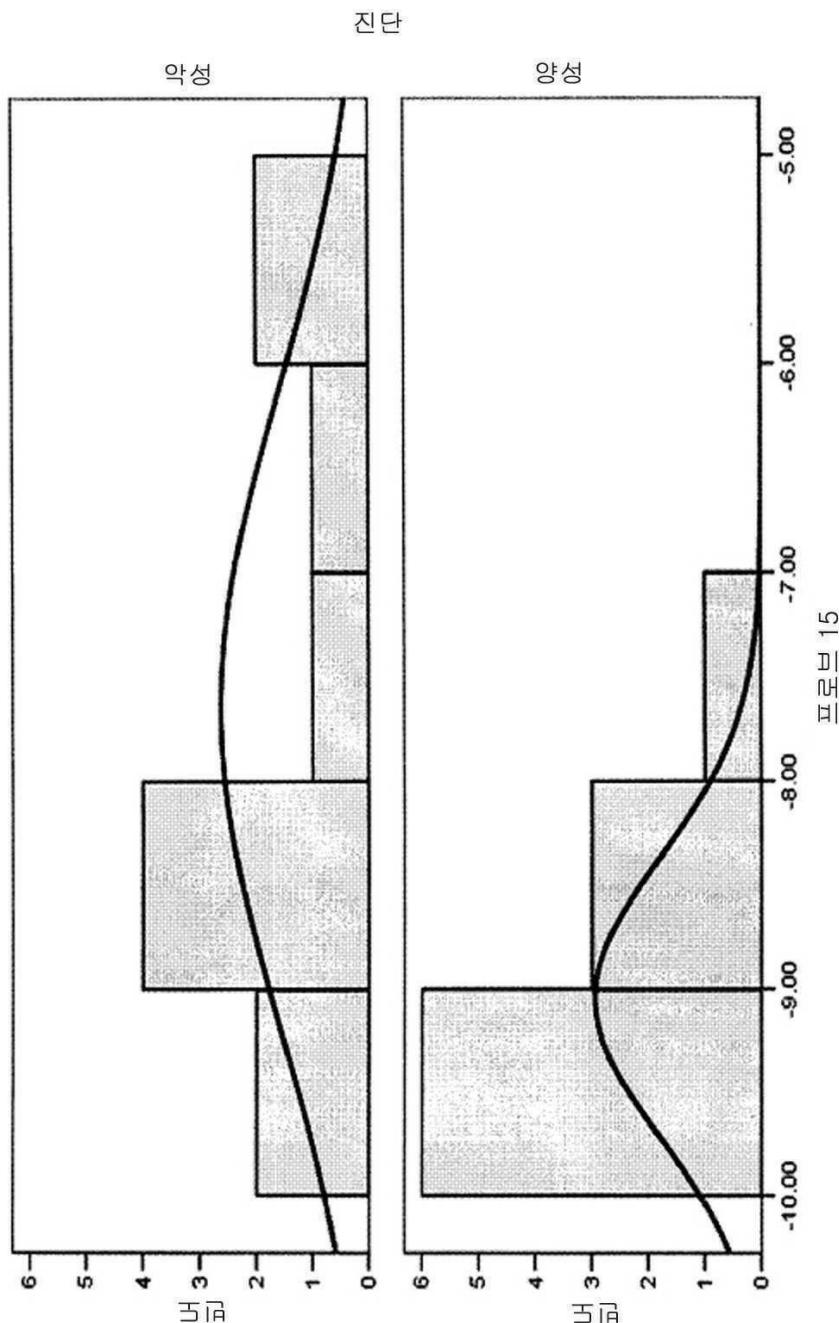
시험 결과 변수(들): 프로브 12

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의 수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.960	.044	.001	.875	1.045

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면 9g



도면9ga

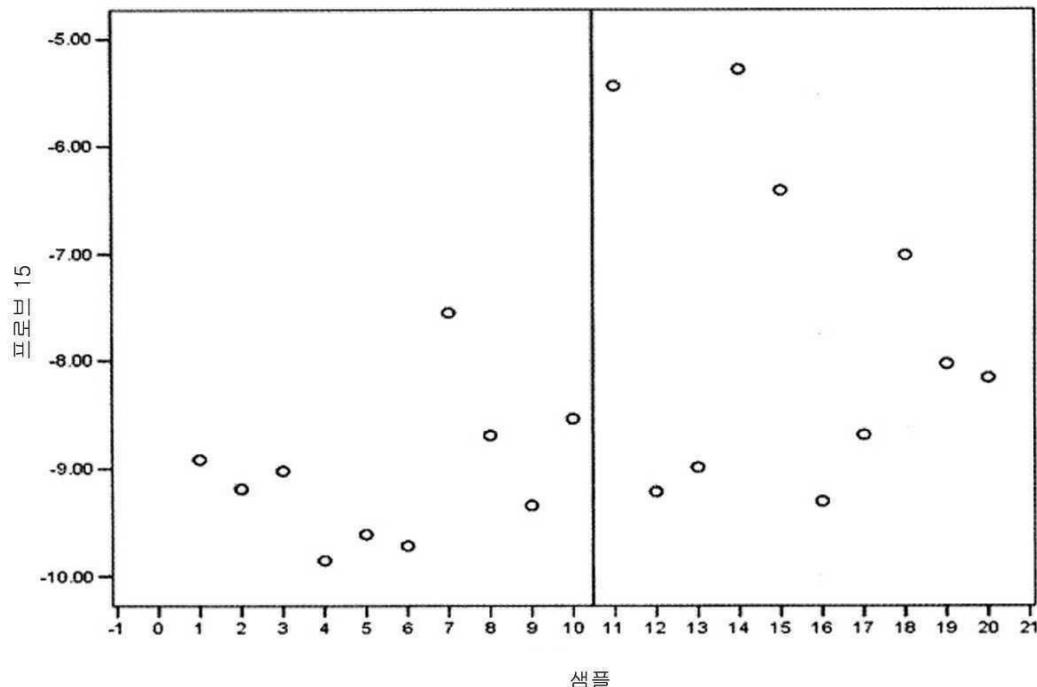
곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 15

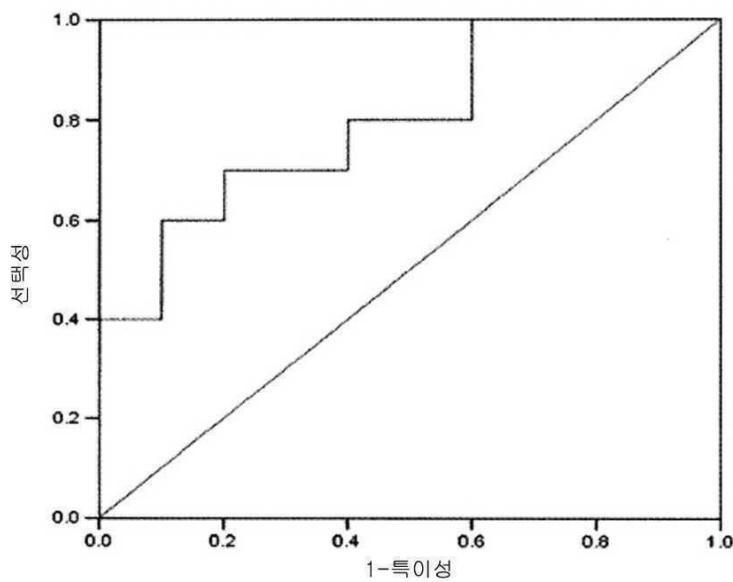
a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-10.8536	1.000	1.000
-9.7839	1.000	.900
-9.6603	1.000	.800
-9.4725	1.000	.700
-9.3188	1.000	.600
-9.2553	.900	.600
-9.1992	.800	.600
-9.1050	.800	.500
-9.0054	.800	.400
-8.9524	.700	.400
-8.8066	.700	.300
-8.6926	.700	.200
-8.6143	.600	.200
-8.3481	.600	.100
-8.0930	.500	.100
-7.7916	.400	.100
-7.2842	.400	.000
-6.7136	.300	.000
-5.9261	.200	.000
-5.3645	.100	.000
-4.2896	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

도면9gb



ROC 곡선



도면9gc

곡선 아래 영역

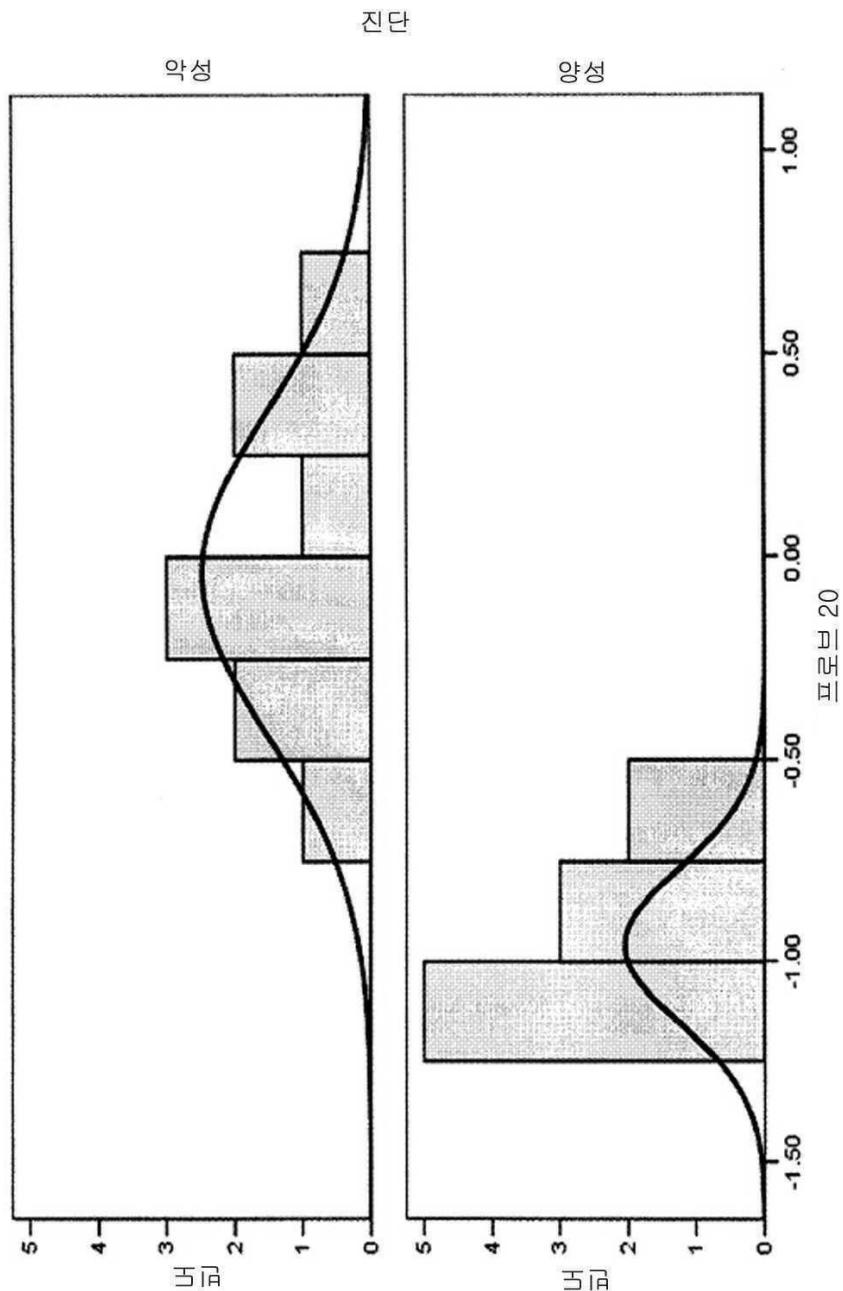
시험 결과 변수(들): 프로브 15

영역	표준 예리 ^a	첨근적 유의수준 ^b	첨근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.800	.099	.023	.605	.995

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면 9h



도면9ha

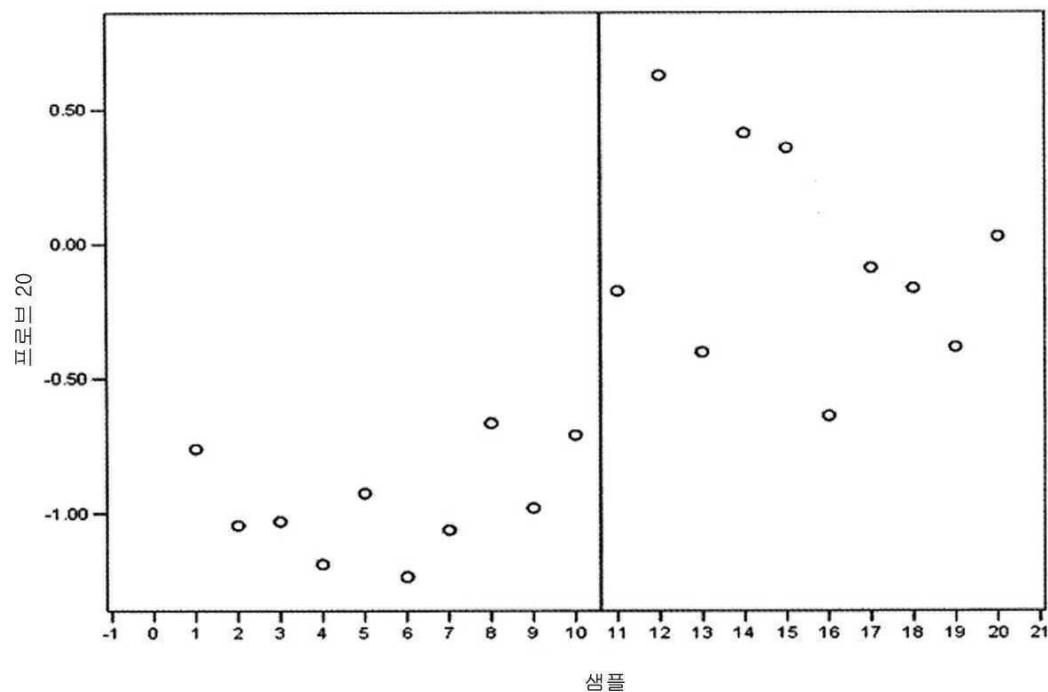
곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 20

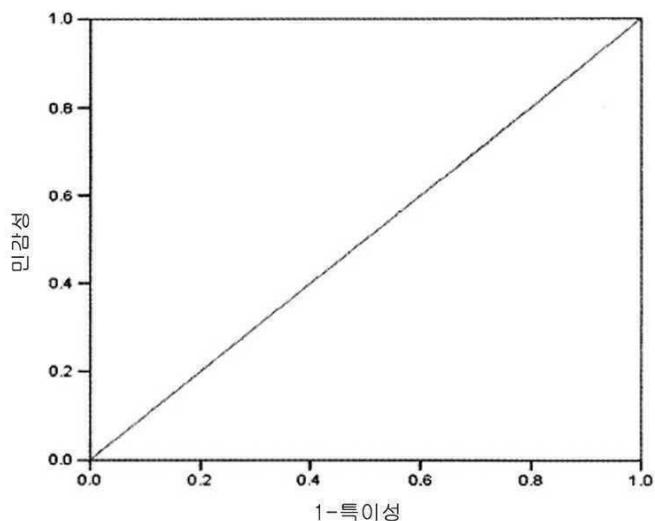
a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-2.2352	1.000	1.000
-1.2122	1.000	.900
-1.1256	1.000	.800
-1.0534	1.000	.700
-1.0376	1.000	.600
-1.0051	1.000	.500
-.9534	1.000	.400
-.8448	1.000	.300
-.7367	1.000	.200
-.6881	1.000	.100
-.6521	1.000	.000
-.5198	.900	.000
-.3915	.800	.000
-.2781	.700	.000
-.1688	.600	.000
-.1252	.500	.000
-.0292	.400	.000
.1935	.300	.000
.3859	.200	.000
.5209	.100	.000
1.6286	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

도면9hb



ROC 곡선



도면9hc

곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 20

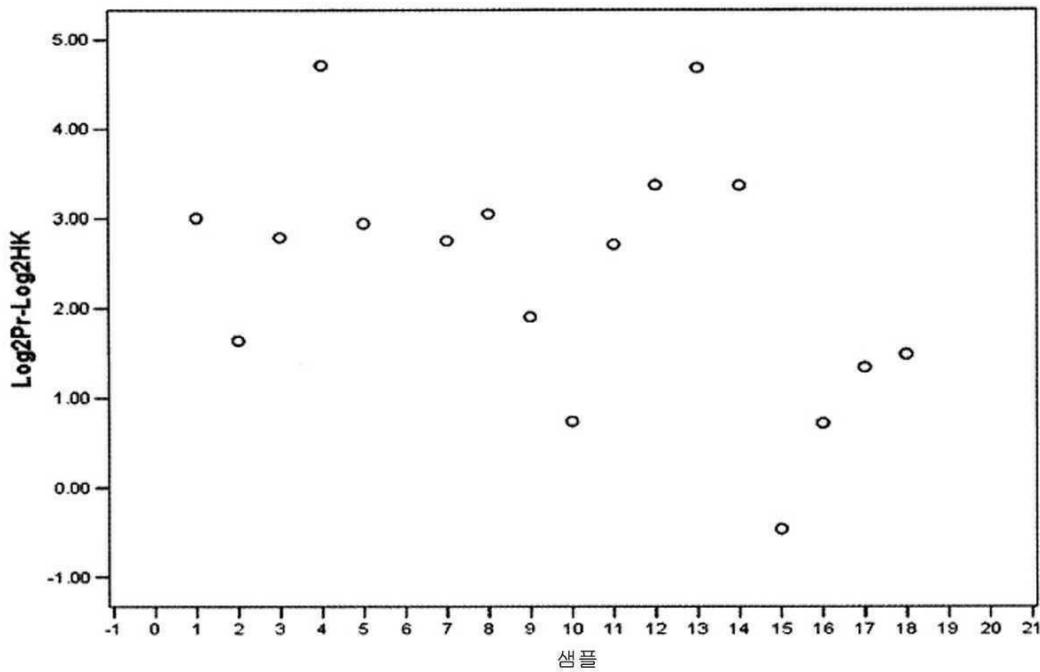
영역	표준 예리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
1.000	.000	.000	1.000	1.000

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면10a

트랜스크립트 2



도면10aa

설명

Log2Pr-Log2HK		N	평균	표준 편차	표준 예상	평균에 대한 95% 신뢰도 간격		최소	최대
양성	비-정상Ⅱ종	비-정상Ⅲ종	정상Ⅱ종	전체	하한치	상한치	최소	최대	
8	2.8505	.92066	.32550	2.0808	3.6202	1.64	4.72		
5	2.9789	1.44319	.64542	1.1869	4.7708	.74	4.69		
4	.7720	.88991	.44496	.6440	2.1881	-.47	1.49		
17	2.3992	1.38160	.33509	1.6889	3.1096	-.47	4.72		

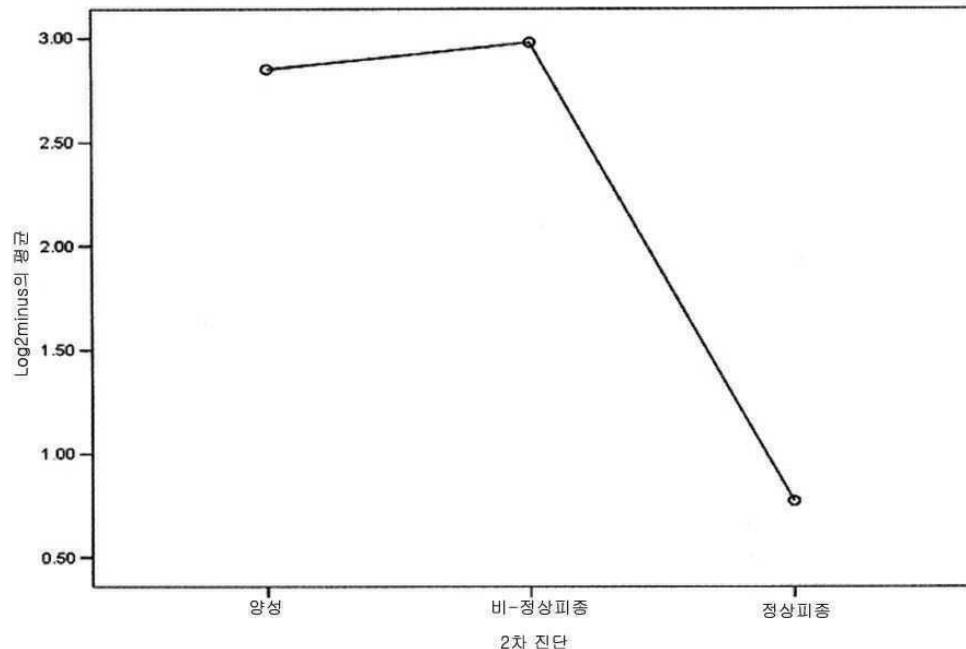
다중 비교

의존 변수: log2Pr - log2HK
Tukey HSD

		평균 차이 (I-J)	표준 차이 (I-J)	표준 예상	유의 수준	95% 신뢰 간격	
(I) 2차 진단	(J) 2차 진단	-.12836	.62153	.977		하한치	상한치
양성	비-정상Ⅱ종	2.07851*	.66763	.020		-1.7551	1.4983
비-정상Ⅲ종	정상Ⅱ종	.12836	.62153	.977		.3311	3.8259
정상Ⅲ종	정상Ⅱ종	.2.20686*	.73135	.024		-1.4983	1.7551
정상Ⅱ종	정상Ⅲ종	2.07851*	.66763	.020		.2927	4.1210
정상Ⅲ종	비-정상Ⅱ종	-.2.20686*	.73135	.024		-3.8259	-.3311

* 평균 차이는 0.05레벨에서 현저함.

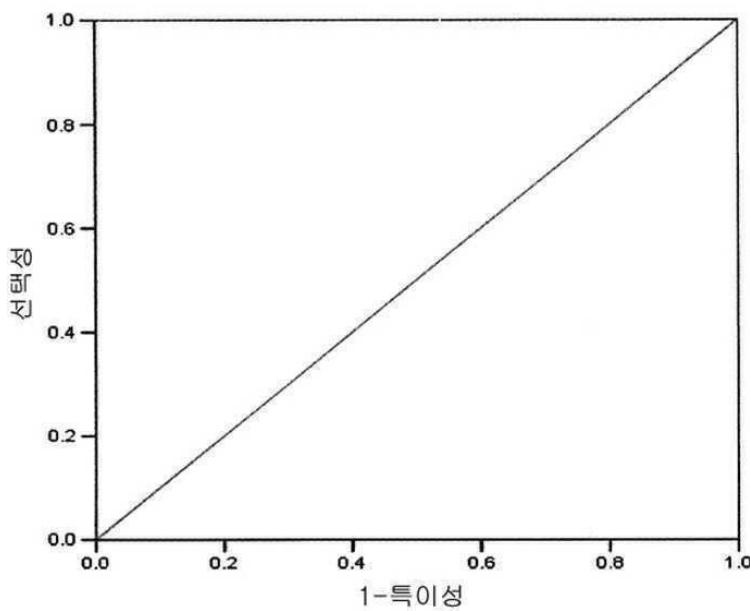
도면10ab



도면10b

양성 대 정상피종

ROC 곡선



도면10ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-1.4662	.000	.000
.1280	.250	.000
1.0328	.500	.000
1.4161	.750	.000
1.5621	1.000	.000
1.7712	1.000	.125
2.3297	1.000	.250
2.7718	1.000	.375
2.8684	1.000	.500
2.9759	1.000	.625
3.0282	1.000	.750
3.8831	1.000	.875
5.7161	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

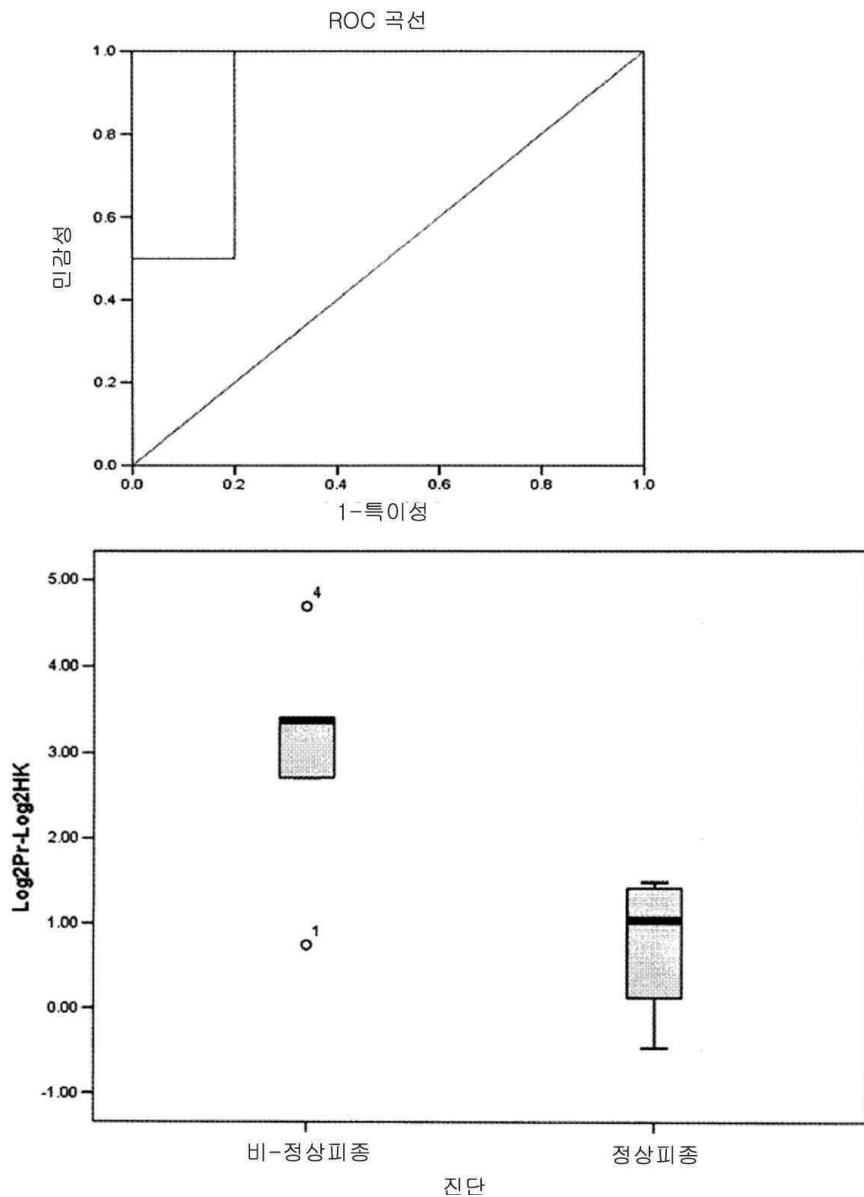
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
1.000	.000	.007	1.000	1.000

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면10bb

비-정상피종 대 정상피종



도면10bc

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우 이면, 양	민감성	1-특이성
-1.4662	.000	.000
.1280	.250	.000
.7309	.500	.000
1.0415	.500	.200
1.4161	.750	.200
2.1006	1.000	.200
3.0434	1.000	.400
3.3757	1.000	.600
4.0340	1.000	.800
5.6909	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

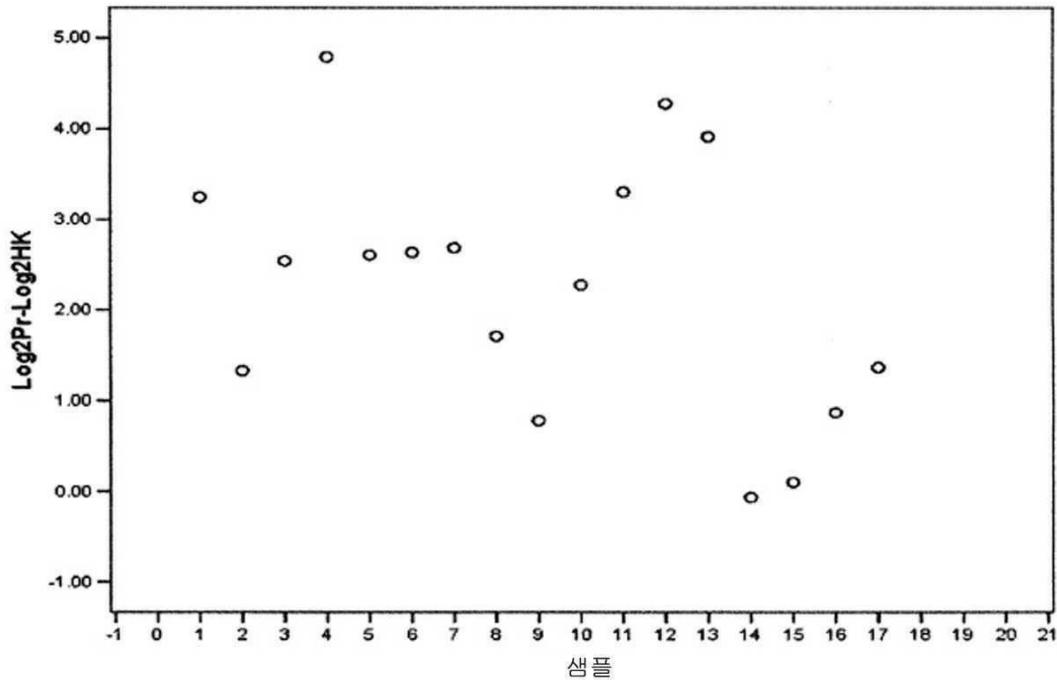
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 예리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.900	.112	.050	.681	1.119

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면11a

트랜스크립트 3



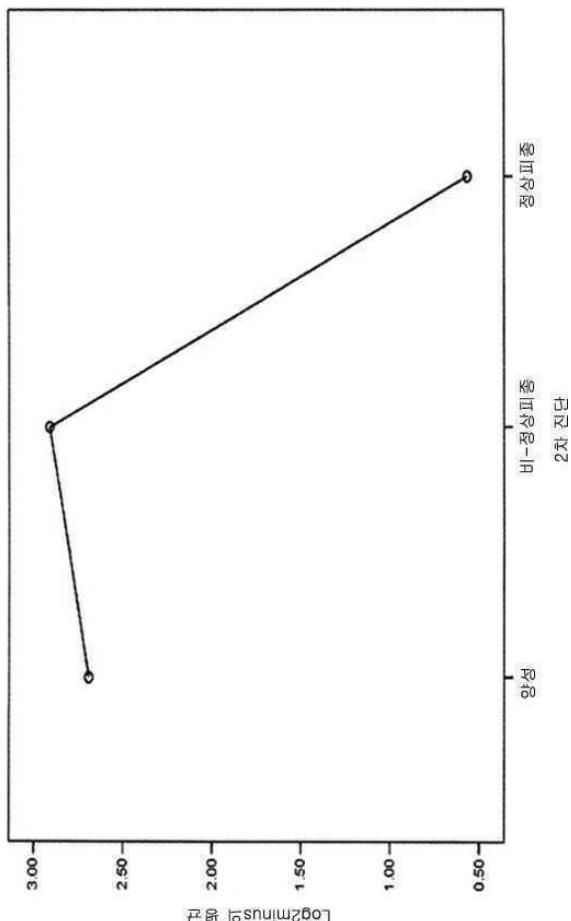
도면11aa

설명

Log2Pi-Log2HK

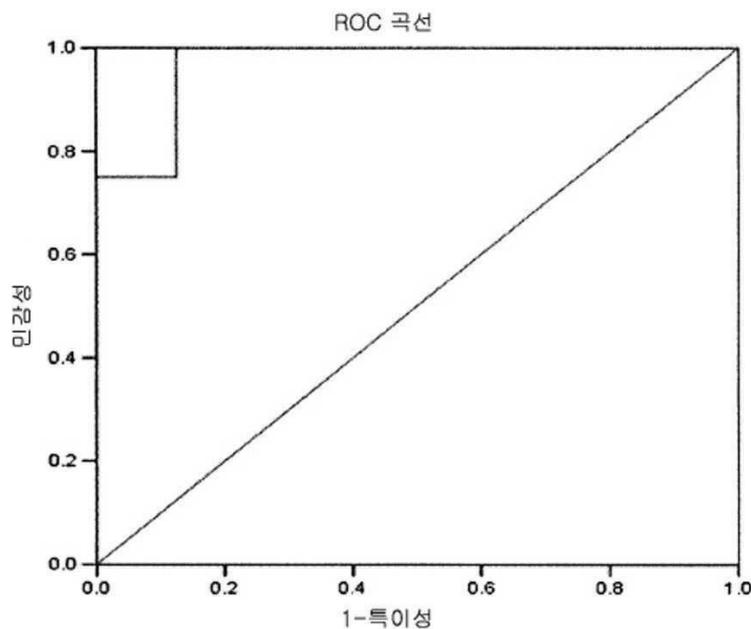
	N	평균	표준 편차	평균에 대한 95% 신뢰도 간격		최소	최대
				표준 오류	상한치		
양성	8	2.6917	1.04169	.36829	1.8208	3.5625	1.33
비-정상피종	5	2.9100	1.41243	.63166	1.1562	4.6638	.78
정상피종	4	.5670	.67029	.33515	-4996	1.6336	-.07
전체	17	2.2560	1.41401	.34295	1.5289	2.9830	-.07
							4.79

도면11ab



도면11b

양성 대 정상피종



곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): $\log 2Pr - \log 2HK$

a 이상인 경우이면 양	민감성	1-특이성
-1.0665	.000	.000
.0167	.250	.000
.4848	.500	.000
1.0981	.750	.000
1.3457	.750	.125
1.5359	1.000	.125
2.1229	1.000	.250
2.5712	1.000	.375
2.6177	1.000	.500
2.6580	1.000	.625
2.9661	1.000	.750
4.0208	1.000	.875
5.7935	1.000	1.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 - 1이고,
최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 + 1이다.

모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
시험 값의 평균이다.

도면11ba

곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): $\log 2Pr - \log 2HK$

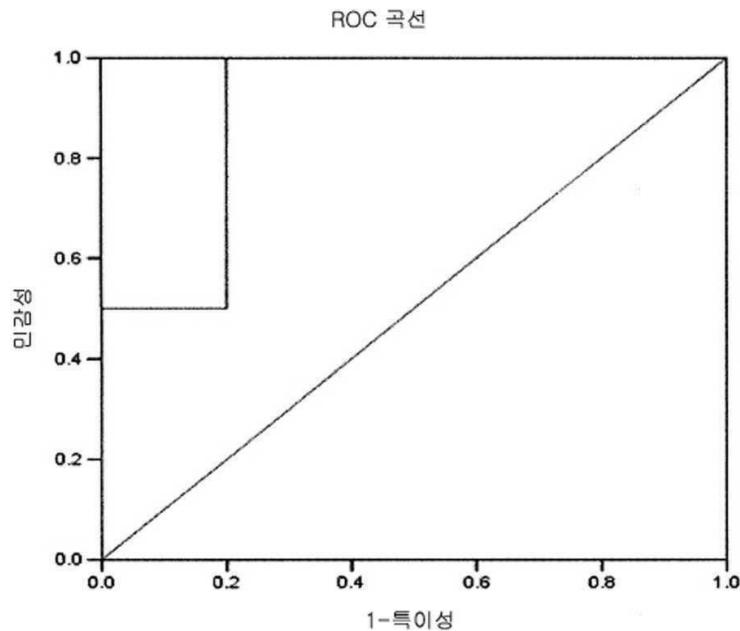
영역	표준 예려 ^a	점근적 유의 수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.969	.047	.011	.876	1.061

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면11bb

비-정상피종 대 정상피종



곡선의 좌표
시험 결과 변수(들): $\log 2Pr - \log 2HK$

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-1.0665	.000	.000
.0167	.250	.000
.4403	.500	.000
.8251	.500	.200
1.1173	.750	.200
1.8181	1.000	.200
2.7884	1.000	.400
3.6099	1.000	.600
4.0963	1.000	.800
5.2783	1.000	1.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 - 1이고,

최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 + 1이다.

모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된 시험 값의 평균이다.

도면11bc

곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): $\log 2Pr - \log 2HK$

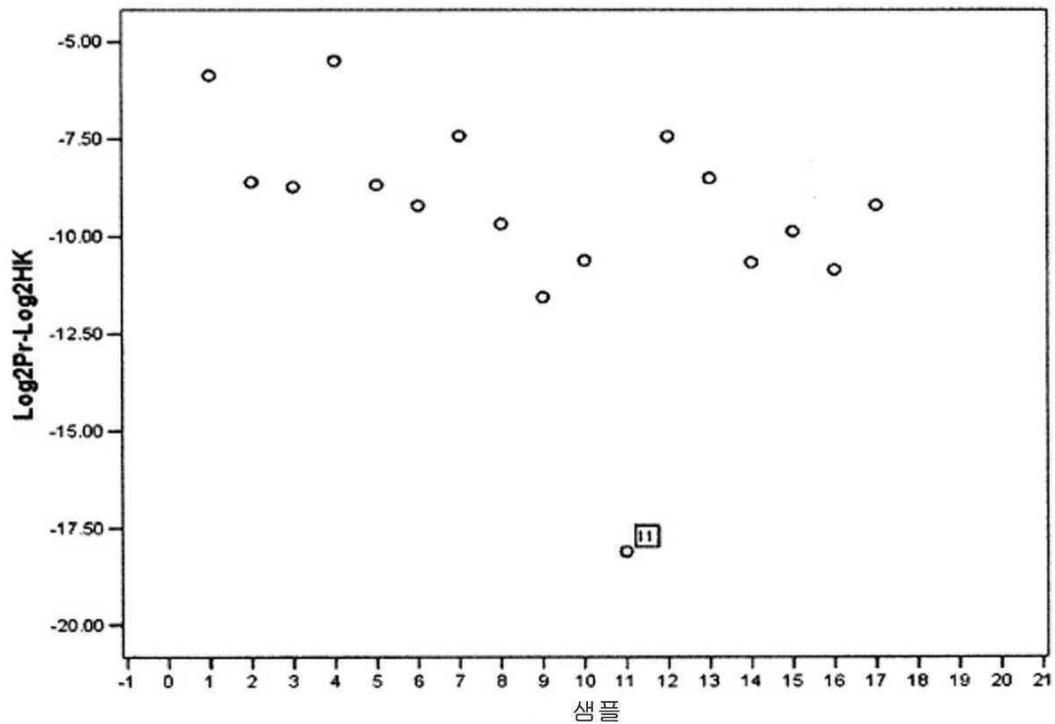
영역	표준 예러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.900	.112	.050	.681	1.119

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면12

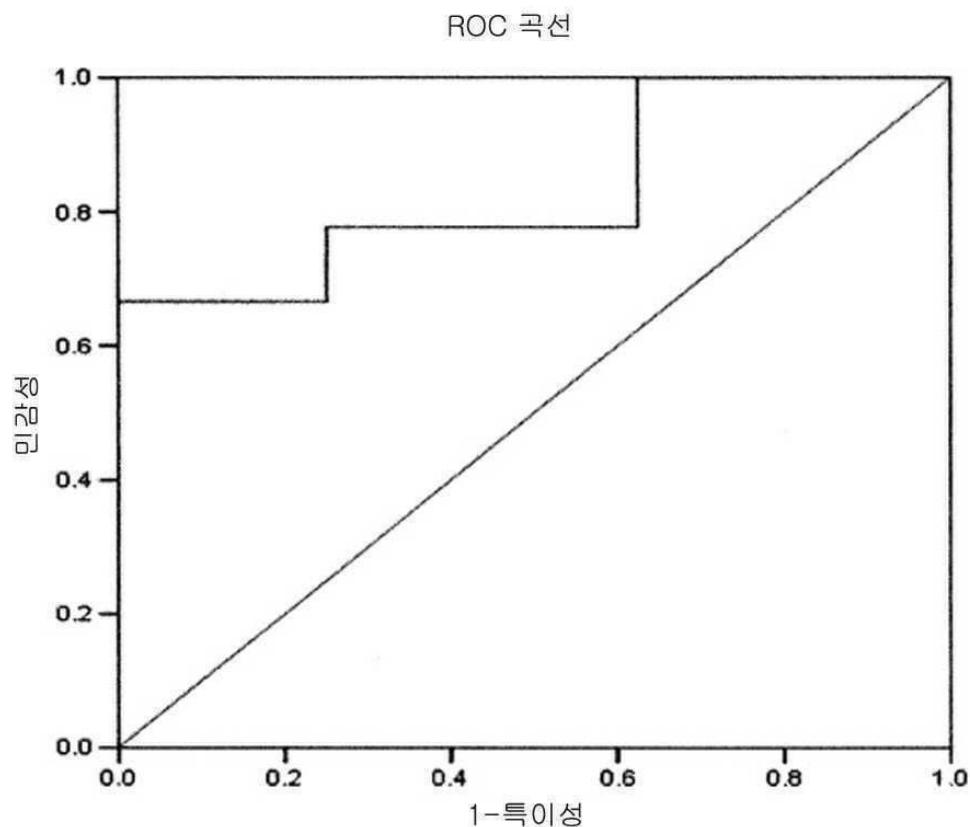
트랜스크립트 4



도면12a

의존적 샘플 테스트						
변량의 통질성을 위한 레반(Levene) 테스트		평균의 통질성을 위한 t-테스트				
	F	유의수준	t	df	유의수준 (2-타일드)	평균 차이
Log2P-Log2HK	.424	.525	2.337	15	.034	2.79398
가정된 통질 변량						1.19570
가정되지 않은 통질 변량			2.425	12,142	.032	2.79398
						1.15230
						.24540
						.28660
						5.34256
						5.30136

도면12b



도면12c

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우 이면, 양	민감성	1-특이성
-19.1032	.000	.000
-14.8271	.111	.000
-11.1973	.222	.000
-10.7498	.333	.000
-10.6312	.444	.000
-10.2319	.556	.000
-9.7628	.667	.000
-9.4346	.667	.125
-9.1925	.667	.250
-8.9503	.778	.250
-8.6923	.778	.375
-8.6324	.778	.500
-8.5458	.778	.625
-7.9611	.889	.625
-7.4208	1.000	.625
-6.6410	1.000	.750
-5.6799	1.000	.875
-4.4918	1.000	1.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

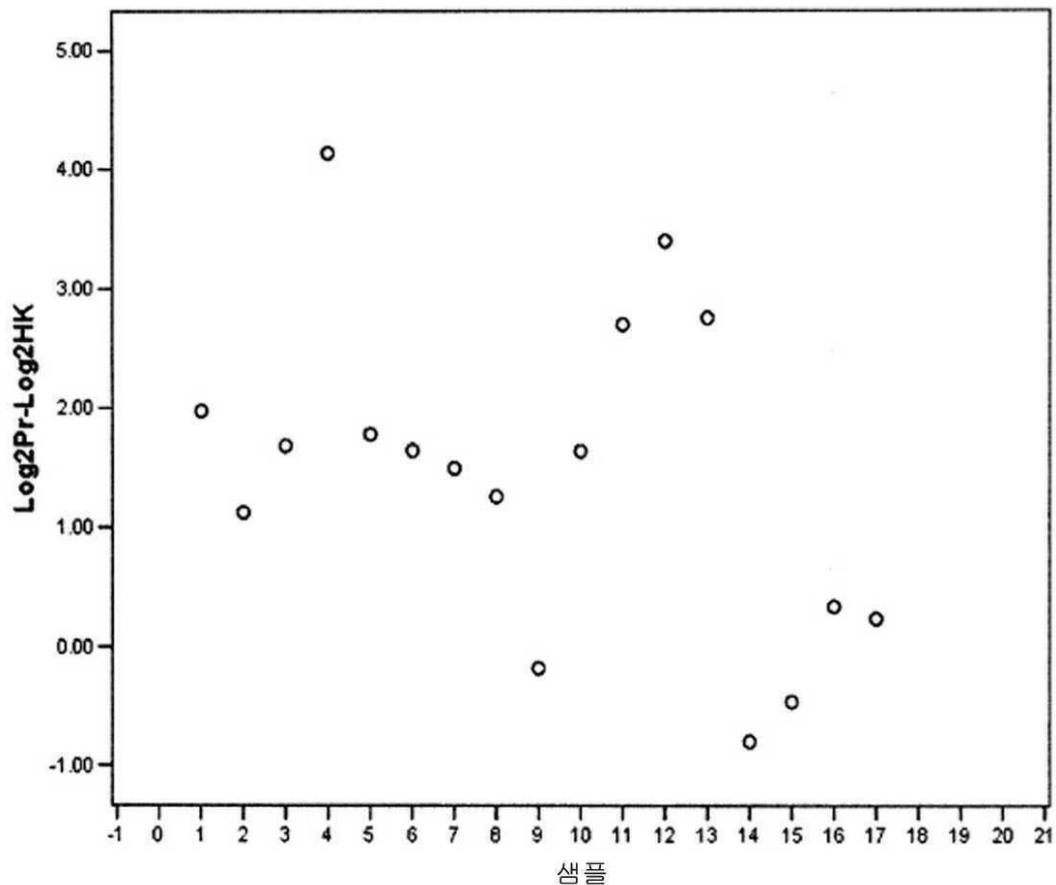
영역	표준 에리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.833	.102	.021	.633	1.033

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면13a

트랜스크립트 11



도면13aa

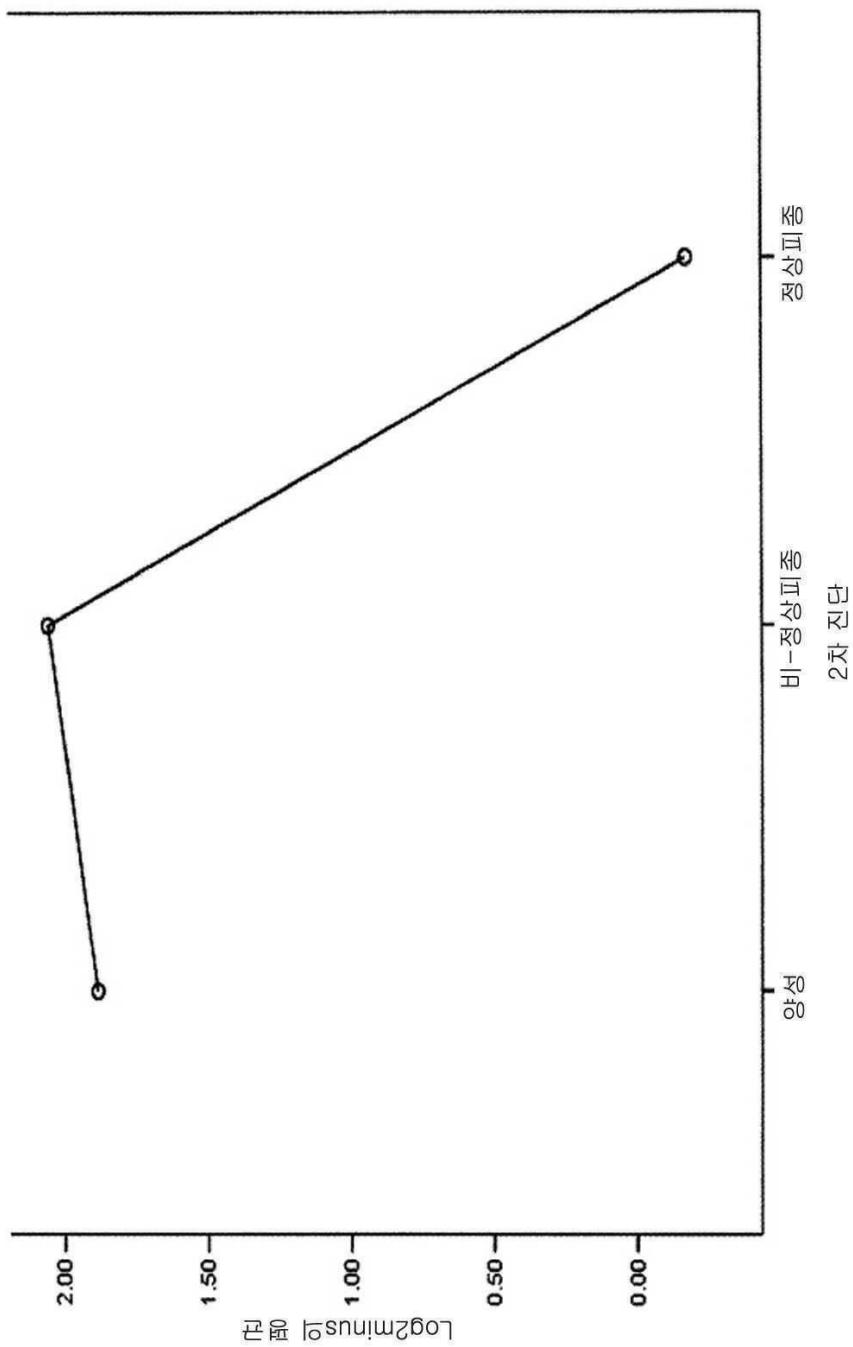
다종 비교

의존 변수: log2Pr – log2HK
Tukey HSD

				95% 신뢰 간격	
				유의수준	상한치
(I) 2차 진단		평균 차이 (I-J)	표준 에러		
양성	비-정성피종	-.17586	.59248	.953	-1.7265
	정성피종	2.05715*	.63643	.016	.3914
비-정성피종	양성	.17586	.59248	.953	-1.3748
	정성피종	2.23301*	.69717	.016	.4083
정성피종	양성	-2.05715*	.63643	.016	-3.7229
	비-정성피종	-2.23301*	.69717	.016	-4.0577

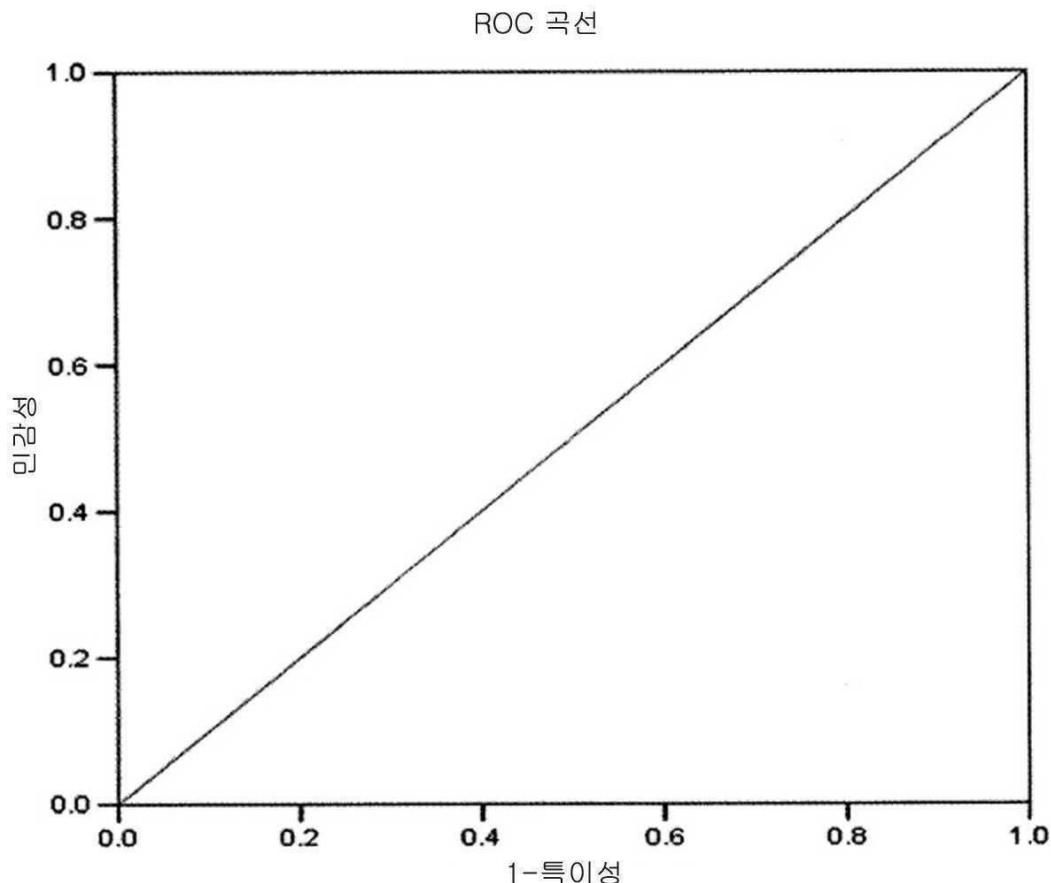
*.평균 차이는 0.05레벨에서 현저함.

도면13ab



도면13b

양성 대 정상피종



도면13ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-1.7974	.000	.000
-.6304	.250	.000
-.1127	.500	.000
.2892	.750	.000
.7320	1.000	.000
1.1910	1.000	.125
1.3755	1.000	.250
1.5677	1.000	.375
1.6627	1.000	.500
1.7308	1.000	.625
1.8766	1.000	.750
3.0567	1.000	.875
5.1393	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

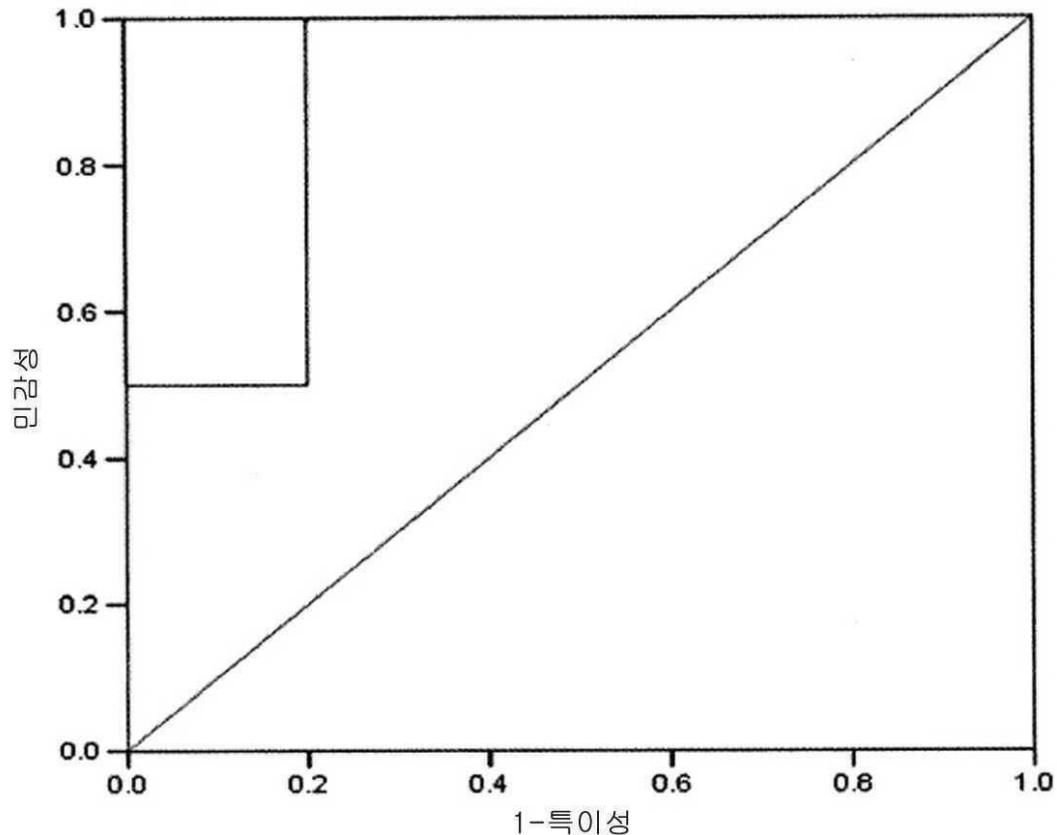
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
1.000	.000	.007	1.000	1.000

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 기설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면13bb

비-정상피종 대 정상피종

ROC 곡선



도면13bc

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr – Log2HK

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-1.7974	.000	.000
-.6304	.250	.000
-.3218	.500	.000
.0290	.500	.200
.2892	.750	.200
.9884	1.000	.200
2.1680	1.000	.400
2.7276	1.000	.600
3.0782	1.000	.800
4.4005	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

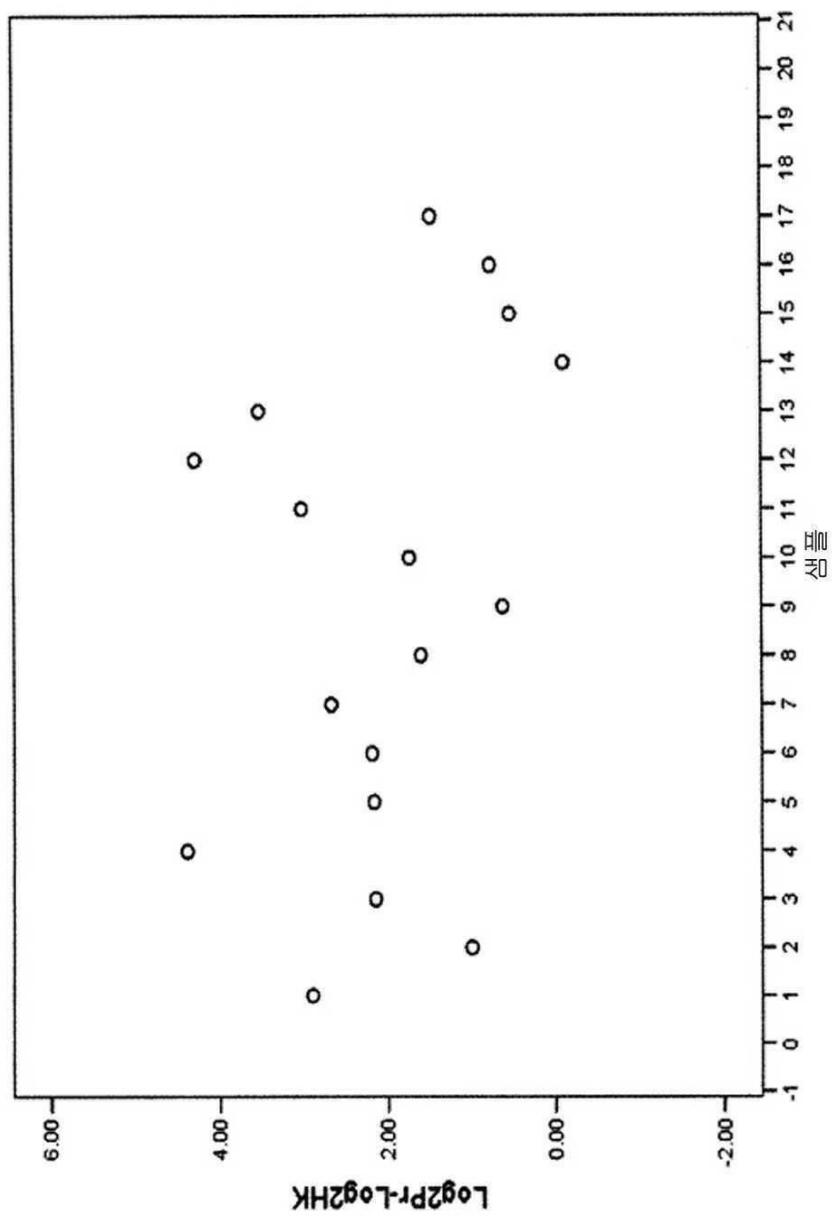
시험 결과 변수(들): Log2Pr – Log2HK

영역	표준 예러 ^a	점근적 유의 수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.900	.112	.050	.681	1.119

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면14a

트랜스크립트 12



도면14aa

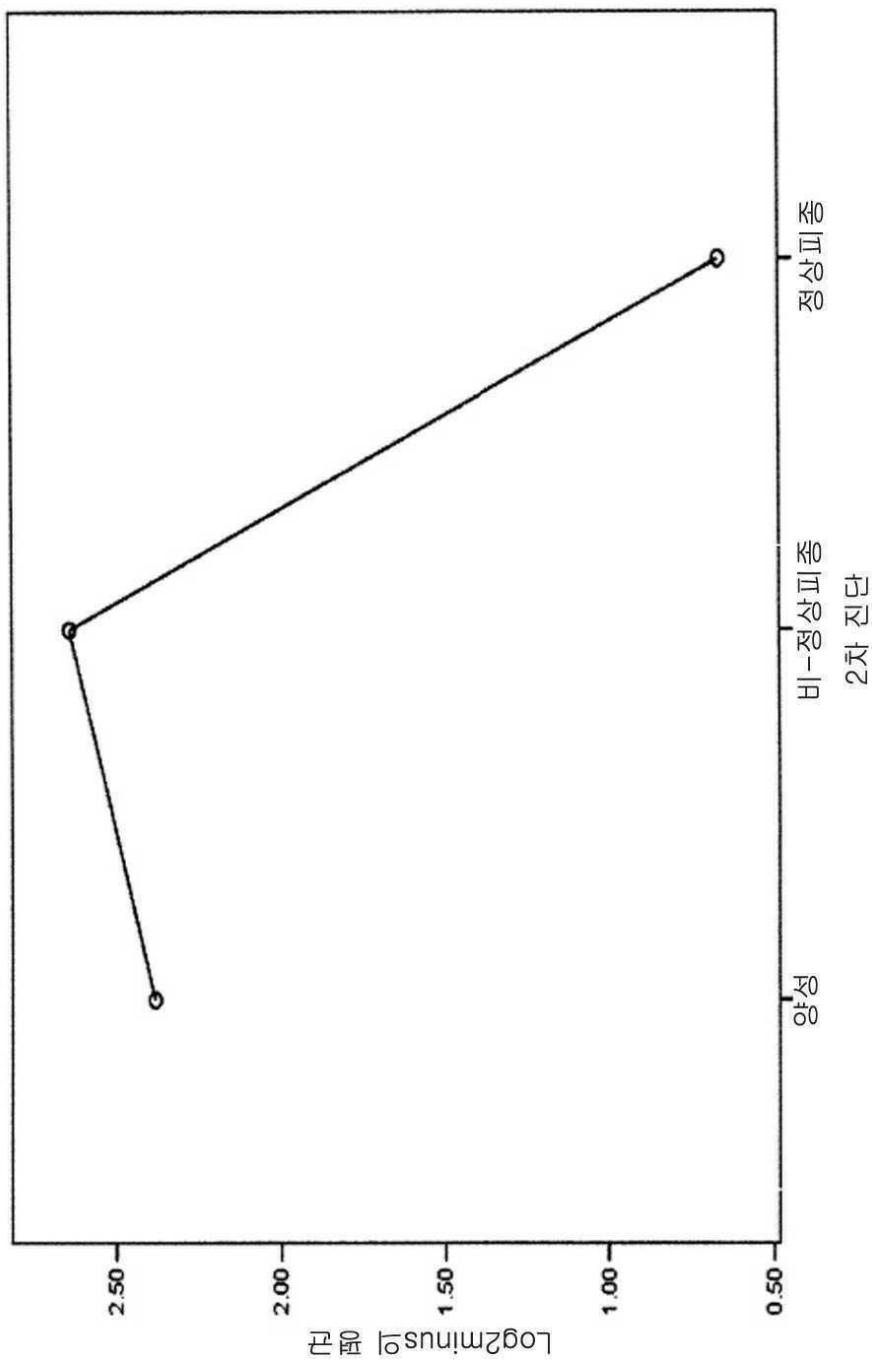
다중 비교

의존 변수: log2Pr - log2HK
Tukey HSD

		평균 차이 (I-J)		95% 신뢰 간격	
(I) 2차 진단		(J) 2차 진단		유의수준	상한치
양성	비-정상피종	-.25989	.62543	.910	-1.8968
	정상피종	1.71757	.67182	.056	.0408
비-정상피종	양성	.25989	.62543	.910	-1.3770
	정상피종	1.97745*	.73594	.044	.0513
정상피종	양성	-.71757	.67182	.056	-3.4759
	비-정상피종	-1.97745*	.73594	.044	.0408
				-.3.9036	-.0513

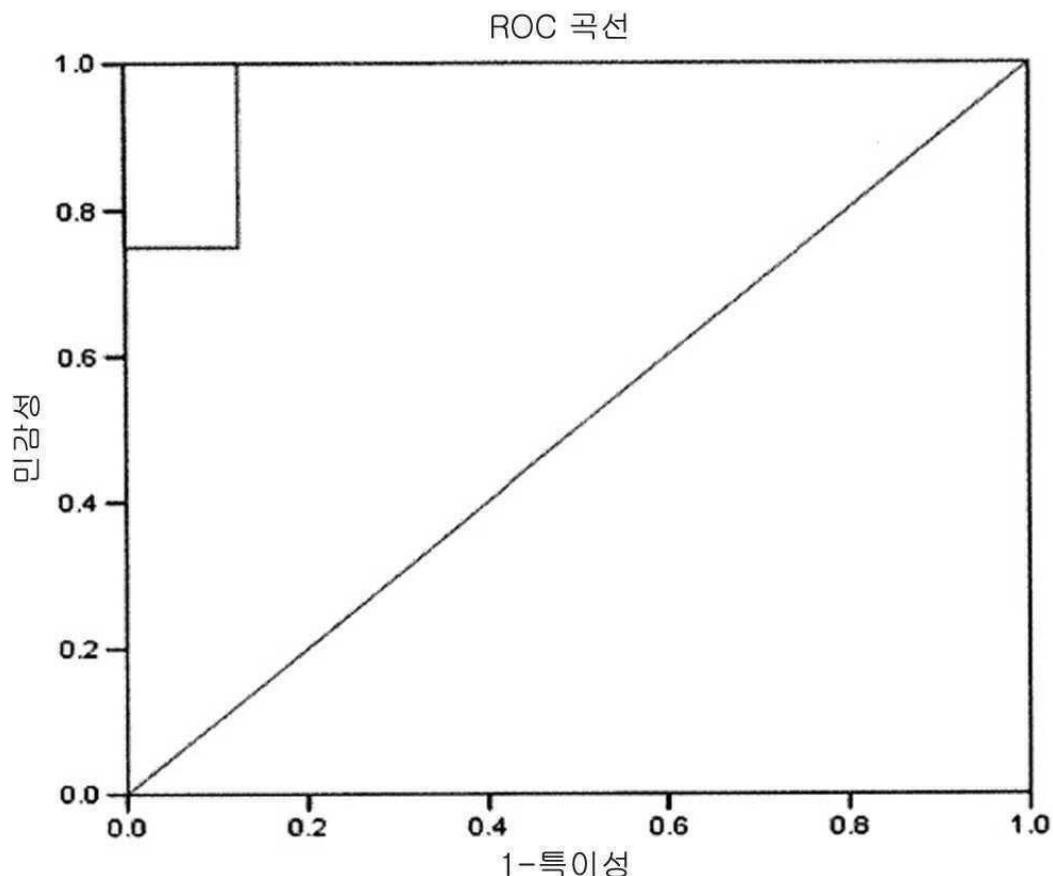
*.평균 차이는 0.05레벨에서 현지함.

도면14ab



도면14b

양성 대 정상피종



도면14ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-1.1036	.000	.000
.2116	.250	.000
.6444	.500	.000
.8799	.750	.000
1.2345	.750	.125
1.5361	1.000	.125
1.8719	1.000	.250
2.1521	1.000	.375
2.1746	1.000	.500
2.4309	1.000	.625
2.7874	1.000	.750
3.6445	1.000	.875
5.3880	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

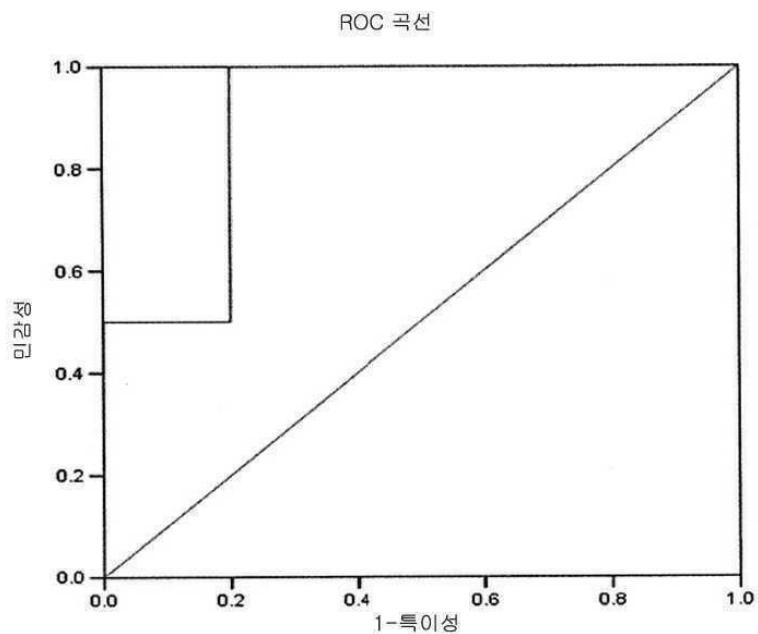
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.969	.047	.011	.876	1.061

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면14bb

비-정상피종 대 정상피종



도면14bc

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-1.1036	.000	.000
.2116	.250	.000
.5766	.500	.000
.6942	.500	.200
1.1167	.750	.200
1.6039	1.000	.200
2.3812	1.000	.400
3.2778	1.000	.600
3.9096	1.000	.800
5.2895	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

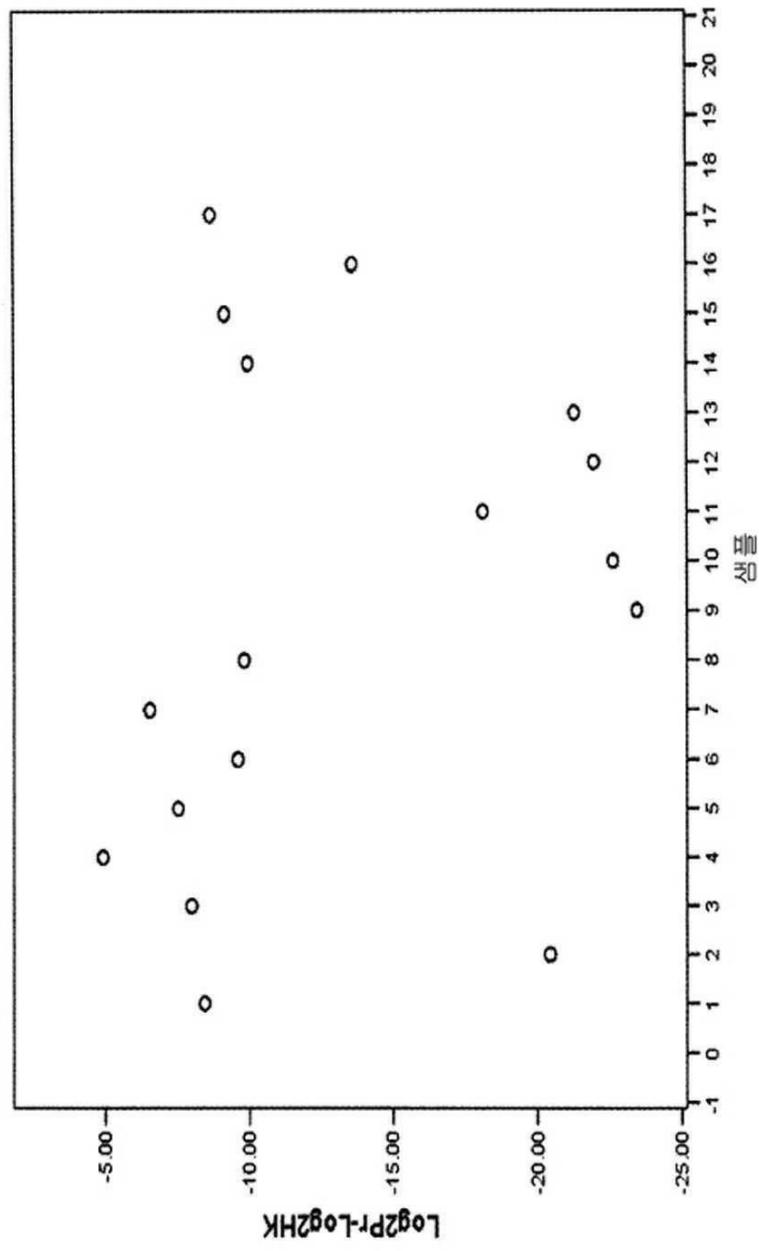
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.900	.112	.050	.681	1.119

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면 15a

트랜스크립트 13

양성 대 악성



도면15aa

의존적 생활 테스트

	변량의 동질성을 위한 레번(Levene) 테스트				평균의 동질성을 위한 t-테스트			
	F	유의수준	t	df	유의수준 (2-타일드)	평균 차이	표준 에러 차이	차이의 95% 신뢰 간격 하한치
Log2Pr-Log2Hg	3.445	.083	2.638	15	.019	7.12469	2.70079	1.36810
기정된 동질 변량 기정되지 않은 동질 변량			2.682	14.703	.017	7.12469	2.65646	1.45261

도면 15ab

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우 이면, 양	민감성	1-특이성
-24.4381	1.000	1.000
-23.0168	1.000	.889
-22.2756	1.000	.778
-21.6134	1.000	.667
-20.8467	1.000	.556
-19.2627	.875	.556
-15.8501	.875	.444
-11.7732	.875	.333
-9.8751	.875	.222
-9.6932	.750	.222
-9.3712	.625	.222
-8.9122	.625	.111
-8.5527	.625	.000
-8.2104	.500	.000
-7.7549	.375	.000
-7.0316	.250	.000
-5.7275	.125	.000
-3.9187	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

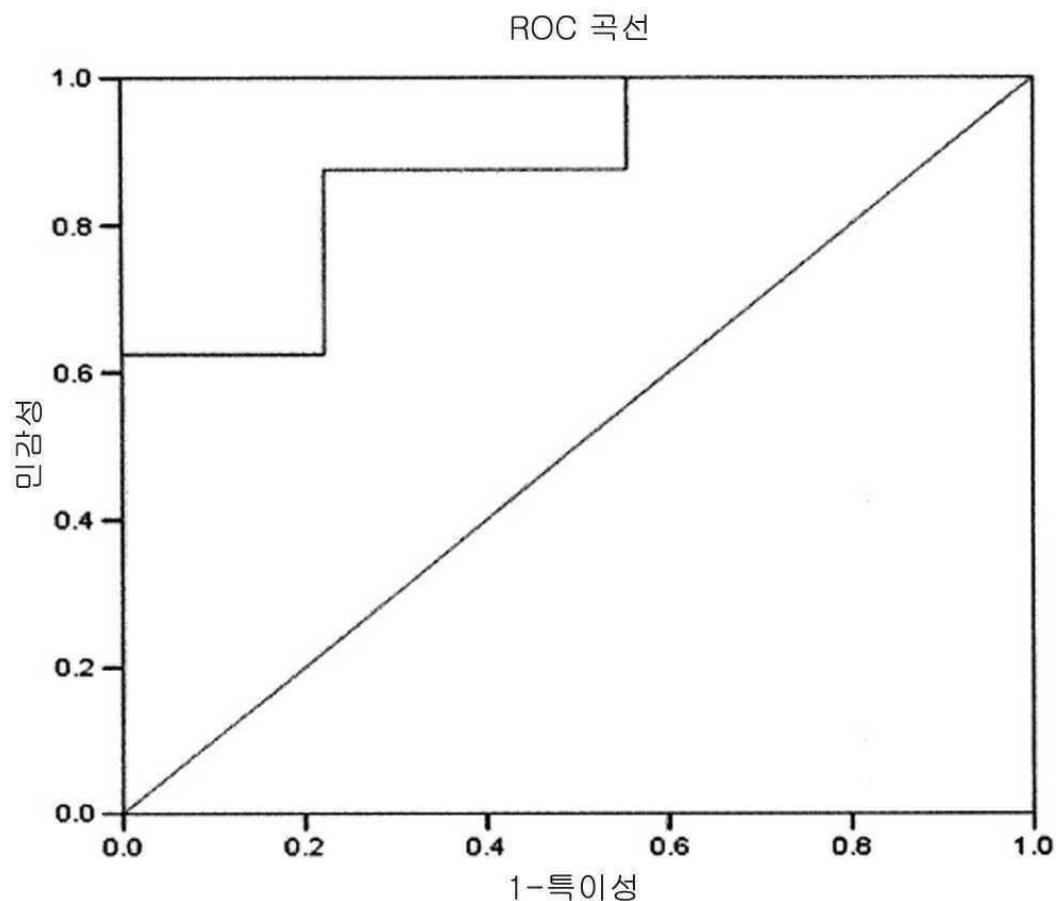
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

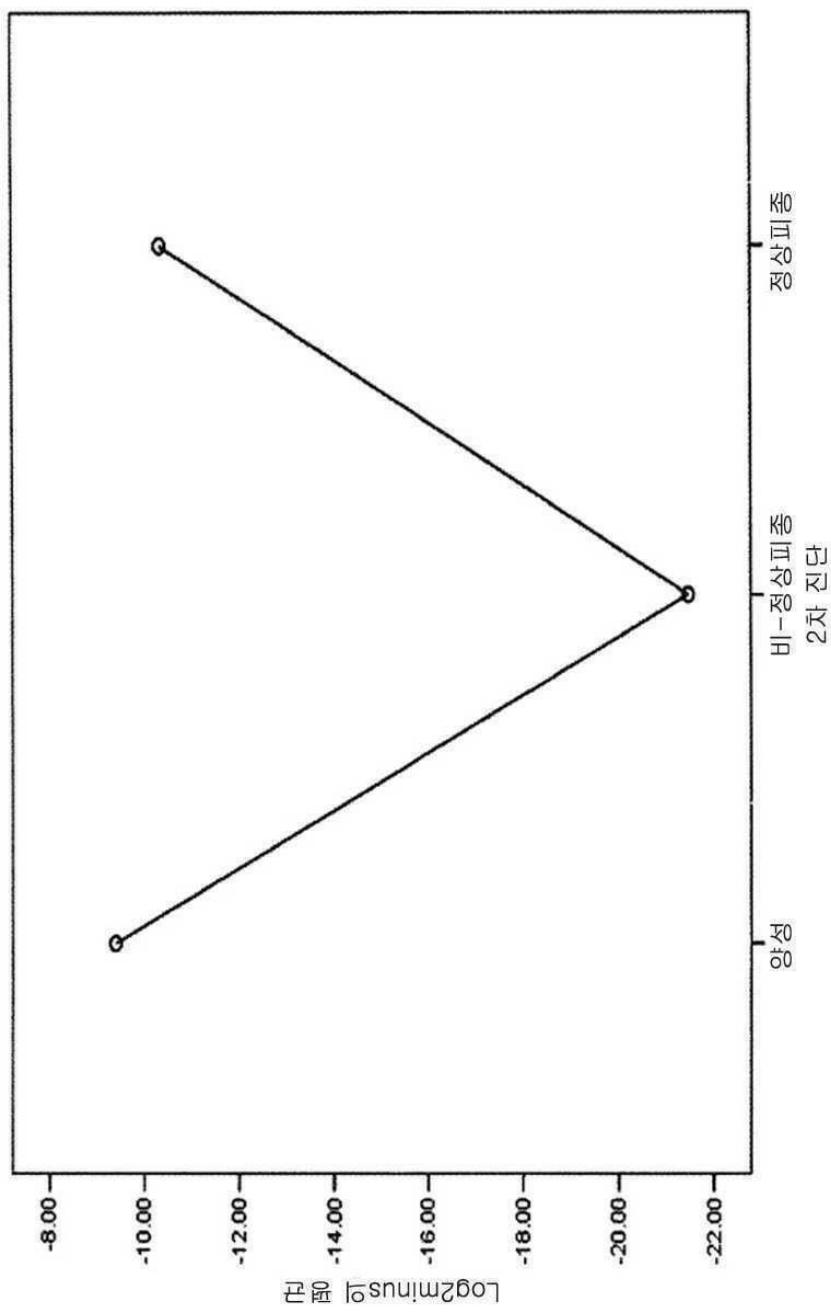
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.875	.086	.009	.706	1.044

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면15ac



도면 15ad



도면 15ae

다중 비교

의존 변수: log2Pr - log2HK
Tukey HSD

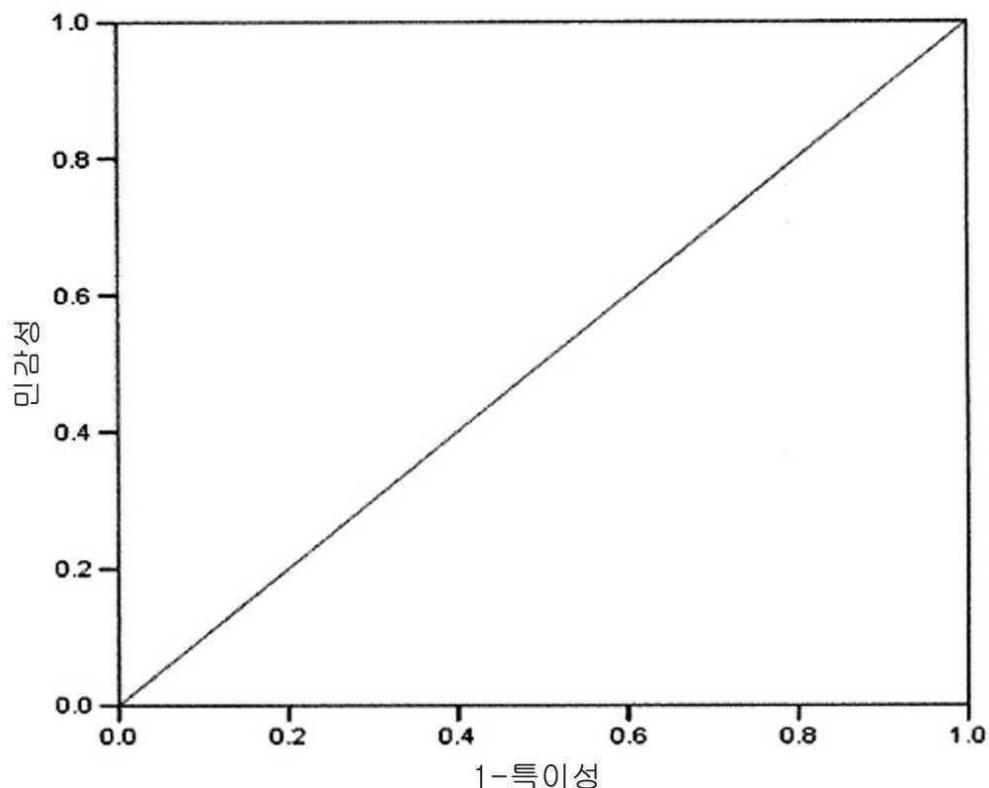
				95% 신뢰 간격	
		(I) 2차 진단	(II) 2차 진단	유의수준	
		평균 차이 (I-J)	표준 에러 (I-J)		상한치
양성	비-정상피종	12.07137*	2.08974	.000	6.6019
	정상피종	.94135	2.24474	.908	-4.9338
비-정상피종	양성	-12.07137*	2.08974	.000	-17.5408
	정상피종	-11.13002*	2.45899	.001	-17.5659
정상피종	양성	-.94135	2.24474	.908	-6.8165
	비-정상피종	11.13002*	2.45899	.001	4.6941

* 평균 차이는 0.05레벨에서 현지함.

도면15b

비-정상피종 대 정상피종

ROC 곡선



도면15ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-24.4381	1.000	1.000
-23.0168	1.000	.800
-22.2756	1.000	.600
-21.6134	1.000	.400
-19.6872	1.000	.200
-15.8501	1.000	.000
-11.7732	.750	.000
-9.5531	.500	.000
-8.9122	.250	.000
-7.6678	.000	.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

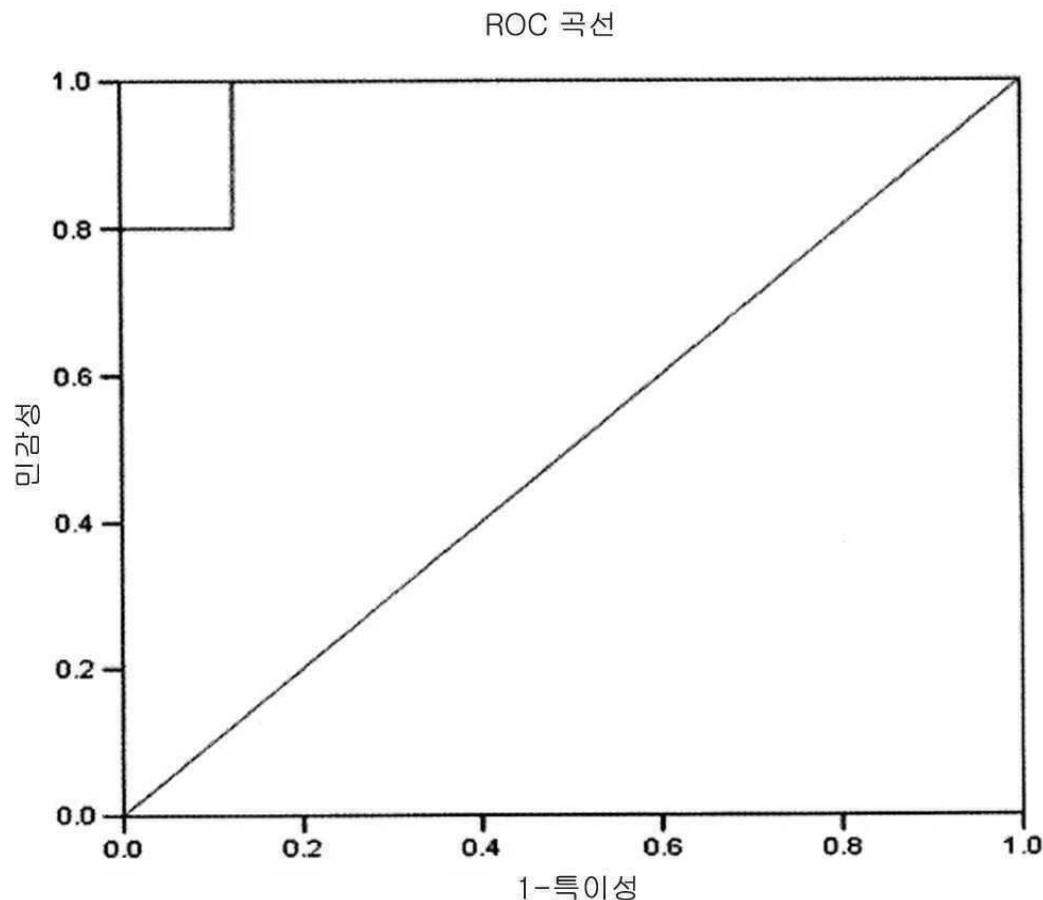
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
1.000	.000	.014	1.000	1.000

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면15bb

양성 대 비-정상피종



도면15bc

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a. 이상인 경우 이면, 양	민감성	1-특이성
-24.4381	.000	.000
-23.0168	.200	.000
-22.2756	.400	.000
-21.6134	.600	.000
-20.8467	.800	.000
-19.2627	.800	.125
-13.9519	1.000	.125
-9.6932	1.000	.250
-9.0117	1.000	.375
-8.2104	1.000	.500
-7.7549	1.000	.625
-7.0316	1.000	.750
-5.7275	1.000	.875
-3.9187	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

케이스 처리 요약

진단	유효 N (목록별)
양성 ^a	5
음성	8
배제	4

- 시험 결과 변수(들)의 작은 값은
 양성 실제 상태의 강력한 증거를 나타낸다.
 a. 양성 실제 상태는 정상피종이다.

곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

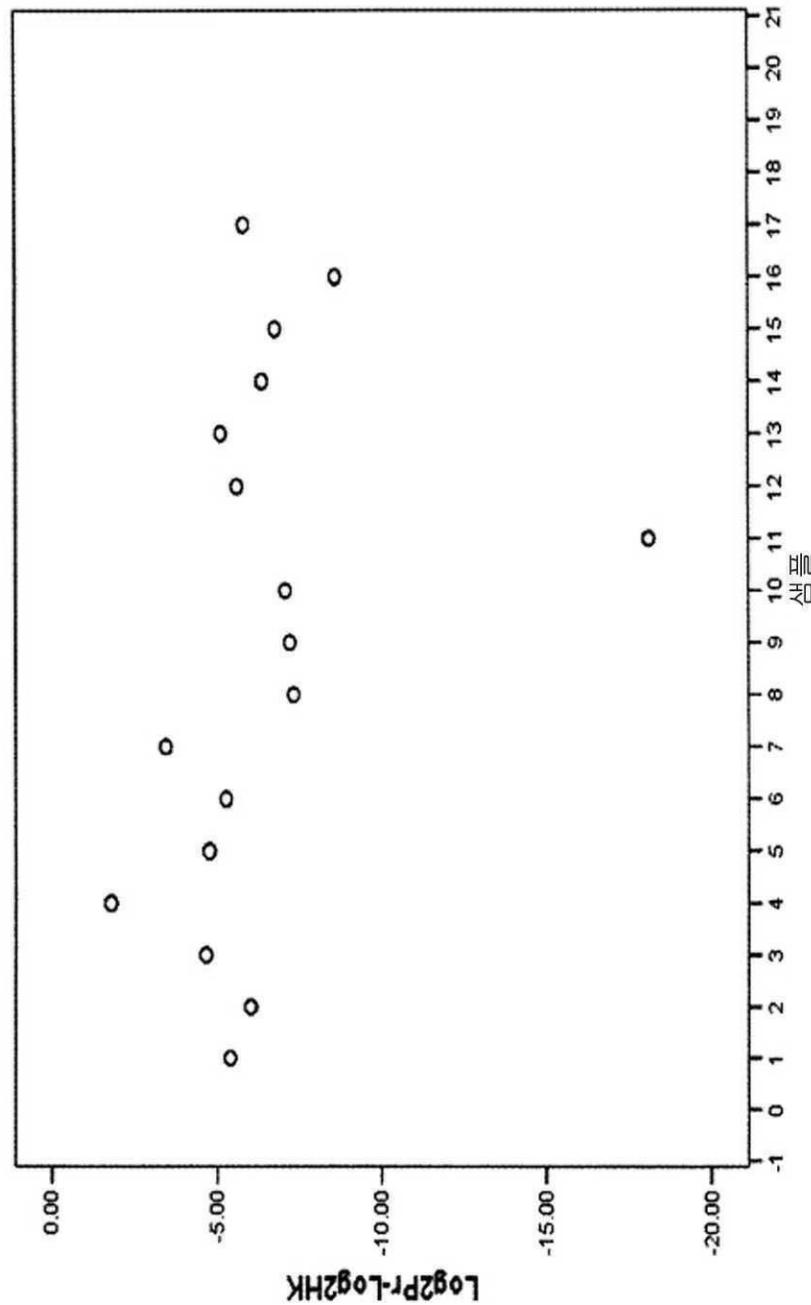
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의 수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.975	.039	.005	.899	1.051

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면16

트랜스크립트 15

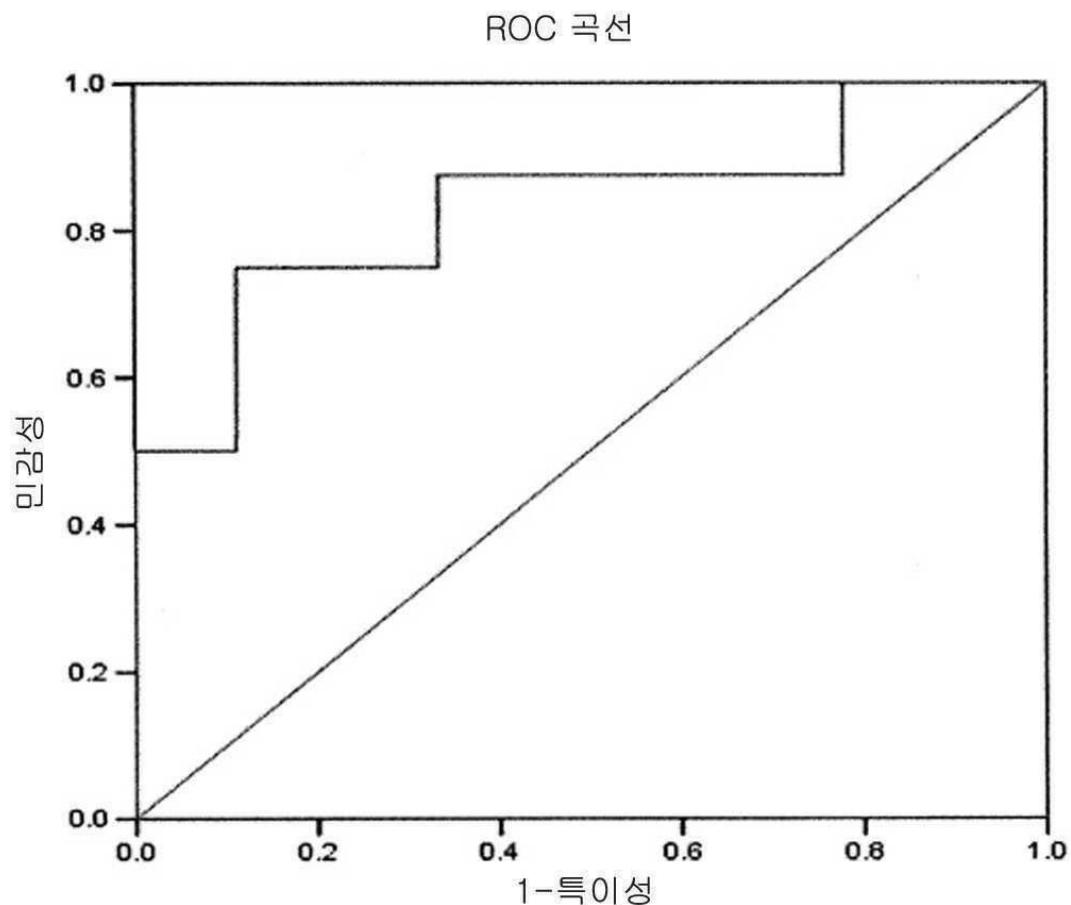
양성 대 악성



도면16a

	변량의 통질성을 위한 레번(Levene) 테스트		평균의 동질성을 위한 t-테스트					
	F	유의수준	t	df	유의수준 (2-타일)	평균 차이	표준 에러 차이	차이의 95% 신뢰 간격
Log2P-Log2HK	1.272	.277	1.995	15	.065	3.02635	1.51727	-2.0763 6.26033
가정된 동질 변량			2.084	10.974	.061	3.02635	1.45201	-1.7044 6.22313
가정되지 않은 동질 변량								

도면16b



도면16c

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우 이면, 양	민감성	1-특이성
-19.1032	1.000	1.000
-13.3553	1.000	.889
-7.9658	1.000	.778
-7.2682	.875	.778
-7.1398	.875	.667
-6.9179	.875	.556
-6.5654	.875	.444
-6.1847	.875	.333
-5.9128	.750	.333
-5.7090	.750	.222
-5.4916	.750	.111
-5.3213	.625	.111
-5.1819	.500	.111
-4.9299	.500	.000
-4.7011	.375	.000
-4.0399	.250	.000
-2.6039	.125	.000
-.7752	.000	.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 예리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.833	.106	.021	.626	1.040

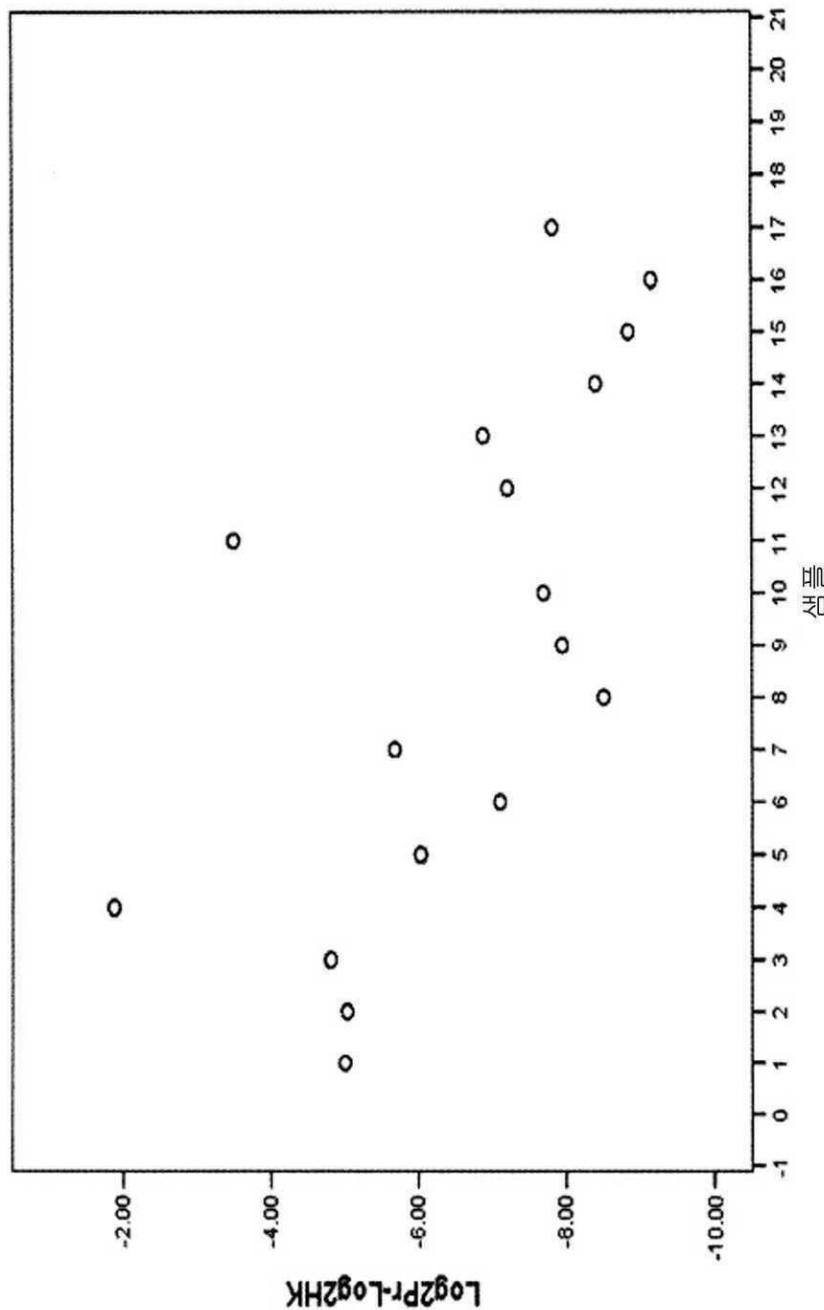
a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면17a

트랜스크립트 16

양성 대 악성

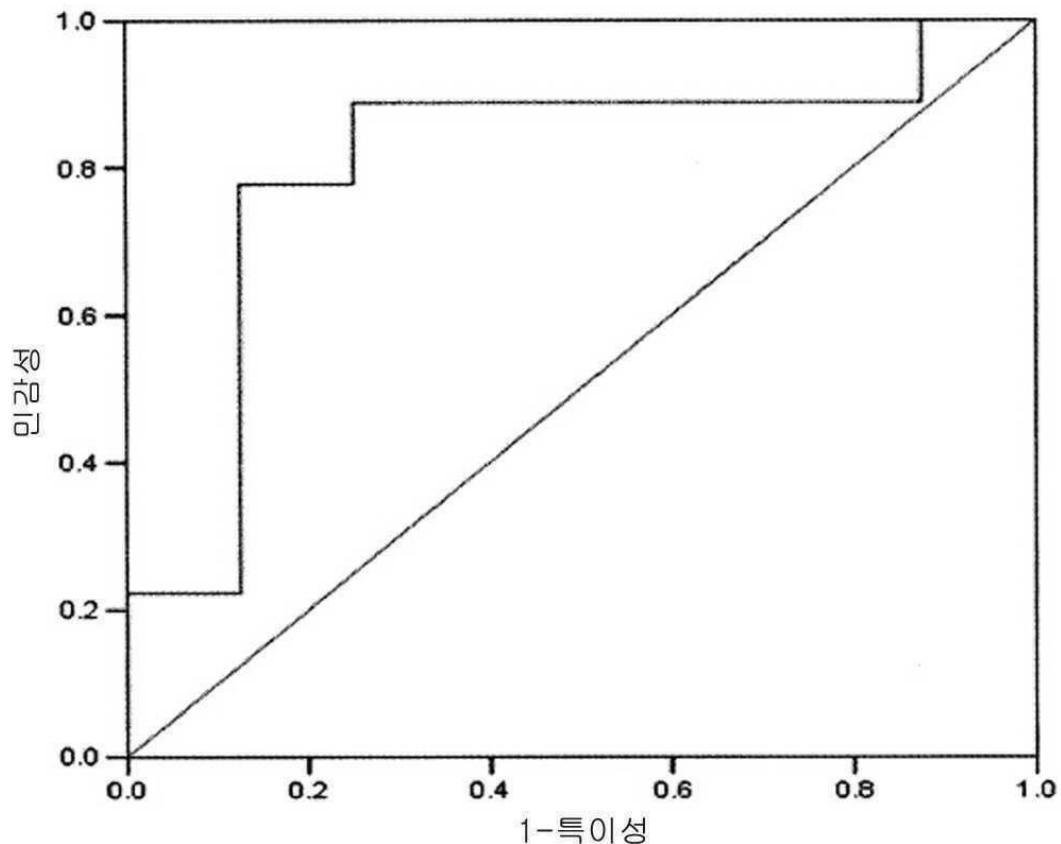


도면17aa

의존적 성분 테스트						
Levene의 통일성을 위한 F-테스트			평균의 동질성을 위한 t-테스트			
	F	유의수준	t	df	유의수준 (2-타일드)	평균 차이
Log2Pr - Log2HK	.149	.705	2.285	15	.037	1.98991
기정변량 동질변량 기정되지 않은 동질변량			2.265	13.995	.040	1.98991
					.87870	.87870
					.10522	.10522
					.3.84602	.3.84602
					.3.87461	.3.87461

도면17ab

ROC 곡선



도면17ac

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우 이면, 양	민감성	1-특이성
-10.1467	.000	.000
-8.9916	.111	.000
-8.6680	.222	.000
-8.4482	.222	.125
-8.1689	.333	.125
-7.8794	.444	.125
-7.7537	.556	.125
-7.4470	.667	.125
-7.1508	.778	.125
-6.9861	.778	.250
-6.4480	.889	.250
-5.8459	.889	.375
-5.3490	.889	.500
-5.0125	.889	.625
-4.8989	.889	.750
-4.1432	.889	.875
-2.6805	1.000	.875
-8743	1.000	1.000

a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.806	.118	.034	.573	1.038

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면17ad

다중 비교

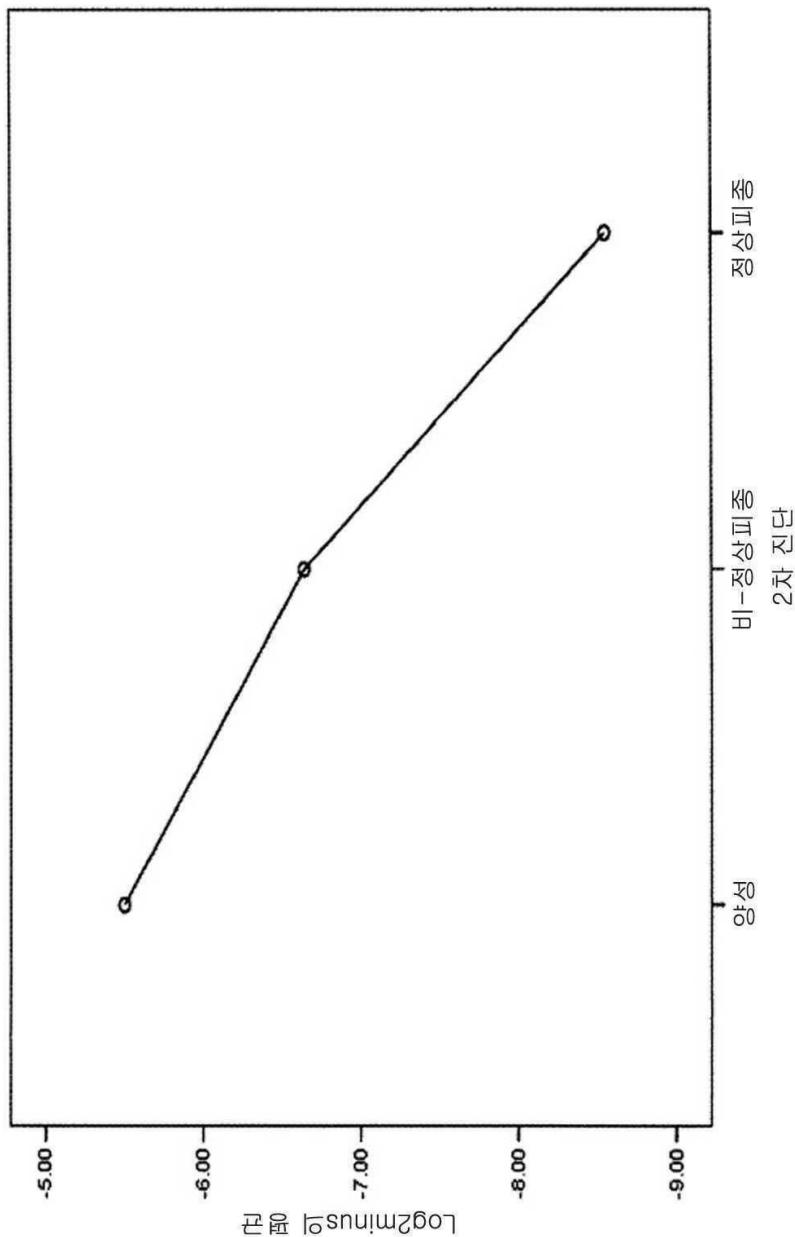
의존 변수: log2Pr - log2HK

Tukey HSD

		평균 차이 (I-J)		표준 예상 유의수준		95% 신뢰 간격	
(I) 2차 진단		(J) 2차 진단					
양성	비-정상피종	1.14089	.96443	.482	-.1.3833	3.6651	상한치
	정상피종	3.05119*	1.03596	.027	.3398	5.7626	
비-정상피종	양성	-1.14089	.96443	.482	-.3.6651	1.3833	
	정상피종	1.91029	1.13484	.246	-.1.0599	4.8805	
정상피종	양성	-3.05119*	1.03596	.027	-.5.7626	-.3.398	
	비-정상피종	-1.91029	1.13484	.246	-.4.8805	1.0599	

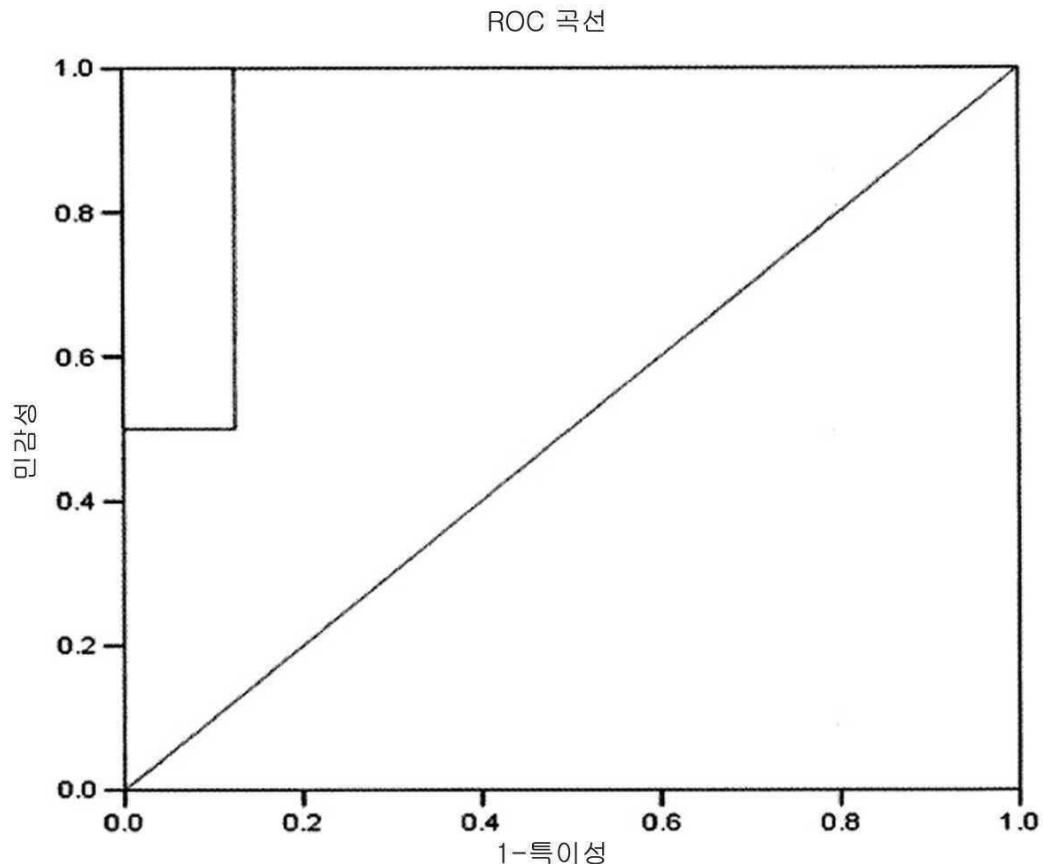
*. 평균 차이는 0.05레벨에서 현지화.

도면17ae



도면17b

양성 대 정상피종



도면17ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우이면 양	민감성	1-특이성
-10.1467	.000	.000
-8.9916	.250	.000
-8.6680	.500	.000
-8.4482	.500	.125
-8.1075	.750	.125
-7.4575	1.000	.125
-6.5589	1.000	.250
-5.8459	1.000	.375
-5.3490	1.000	.500
-5.0125	1.000	.625
-4.8989	1.000	.750
-3.3371	1.000	.875
-8.743	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

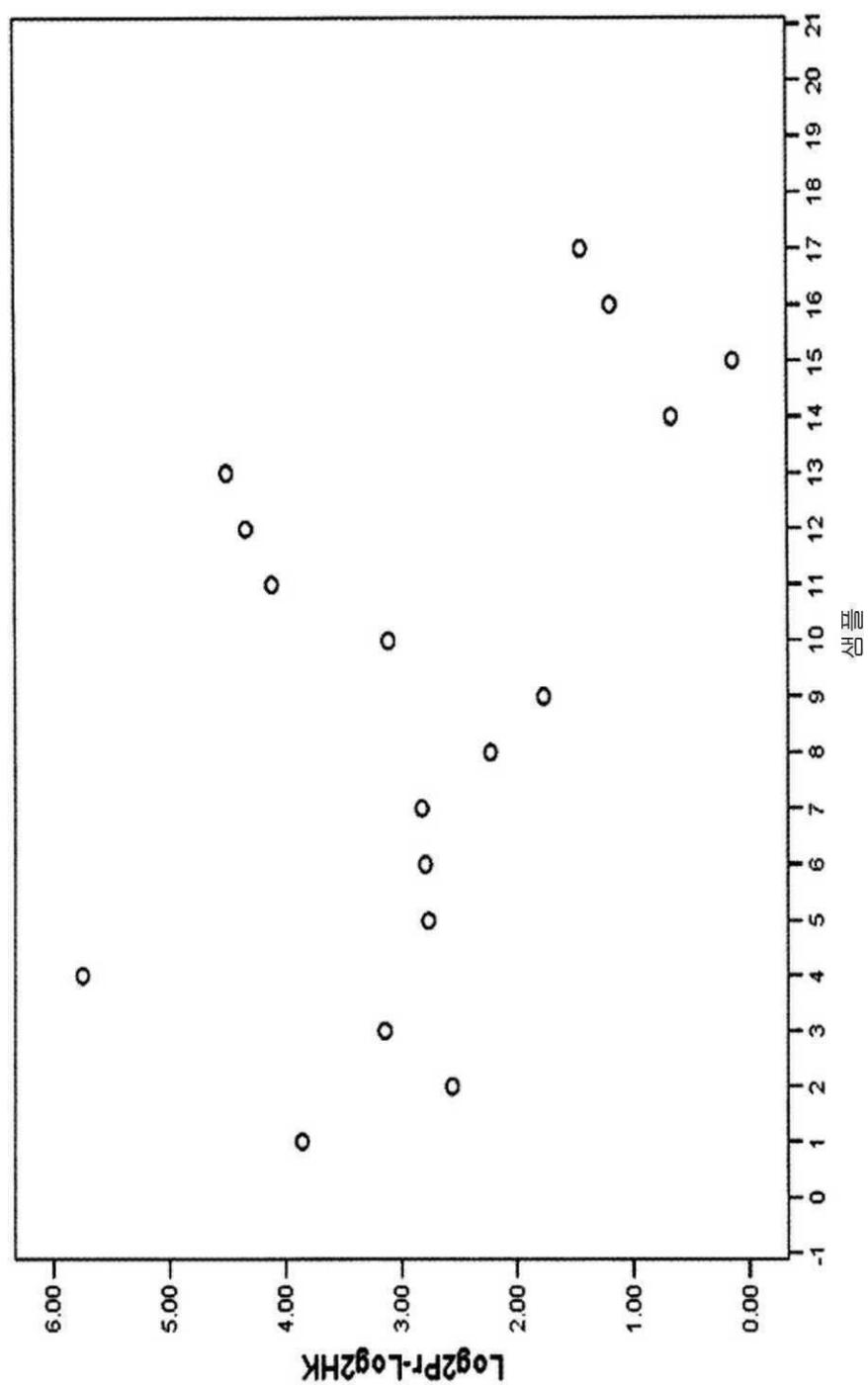
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 예리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.938	.072	.017	.796	1.079

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면18a

트랜스크립트 20



도면18aa

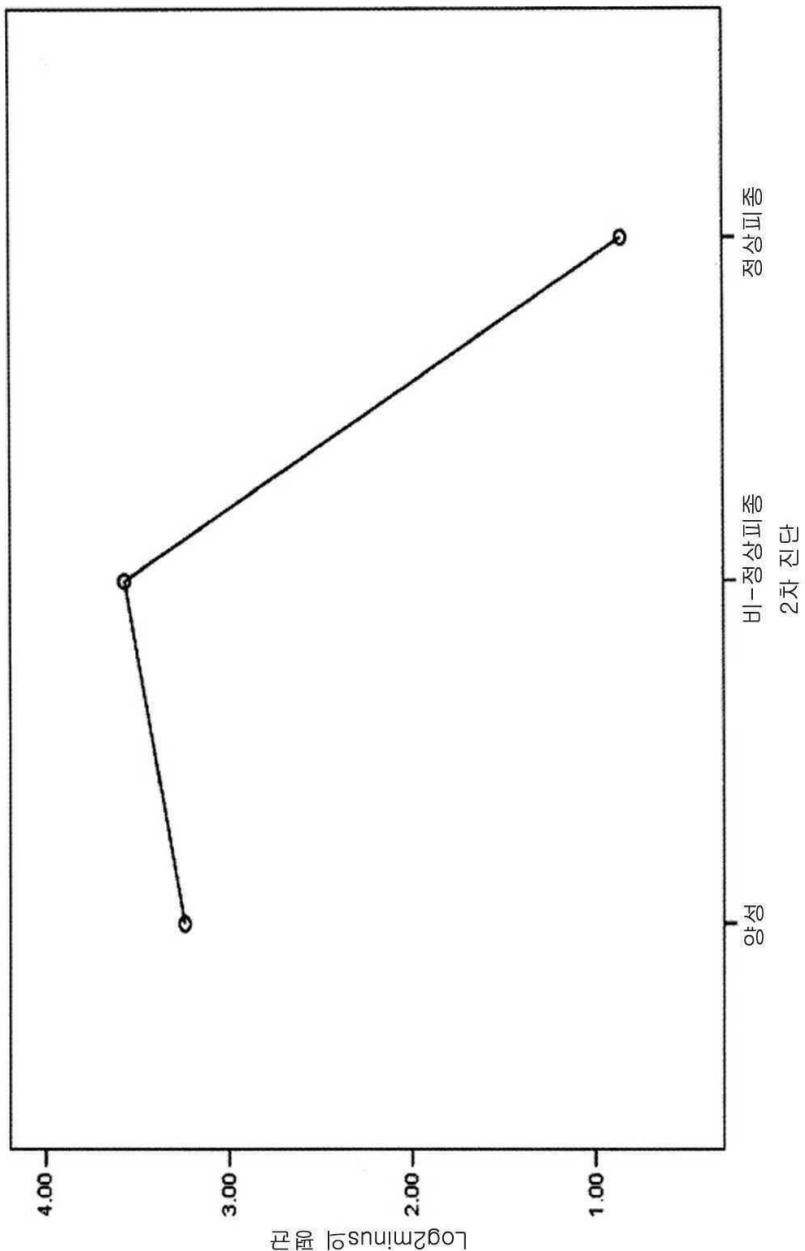
다종 비교

의존 변수: log2Pr - log2HK
Tukey HSD

		평균 차이 (I-J)		유의수준		95% 신뢰 간격	
(I) 2차 진단		(J) 2차 진단					
양성	비-정상Ⅱ종	-.32805	.59050	.845	-1.8735	1.2174	
	정상Ⅱ종	2.38275*	.63429	.006	.7226	4.0429	
비-정상Ⅲ종	양성	.32805	.59050	.845	-1.2174	1.8735	
	정상Ⅲ종	2.71080*	.69484	.004	.8922	4.5294	
정상Ⅱ종	양성	-2.38275*	.63429	.006	-4.0429	-7.2226	
	비-정상Ⅱ종	-2.71080*	.69484	.004	-4.5294	-8.922	

*. 평균 차이는 0.05레벨에서 현지함.

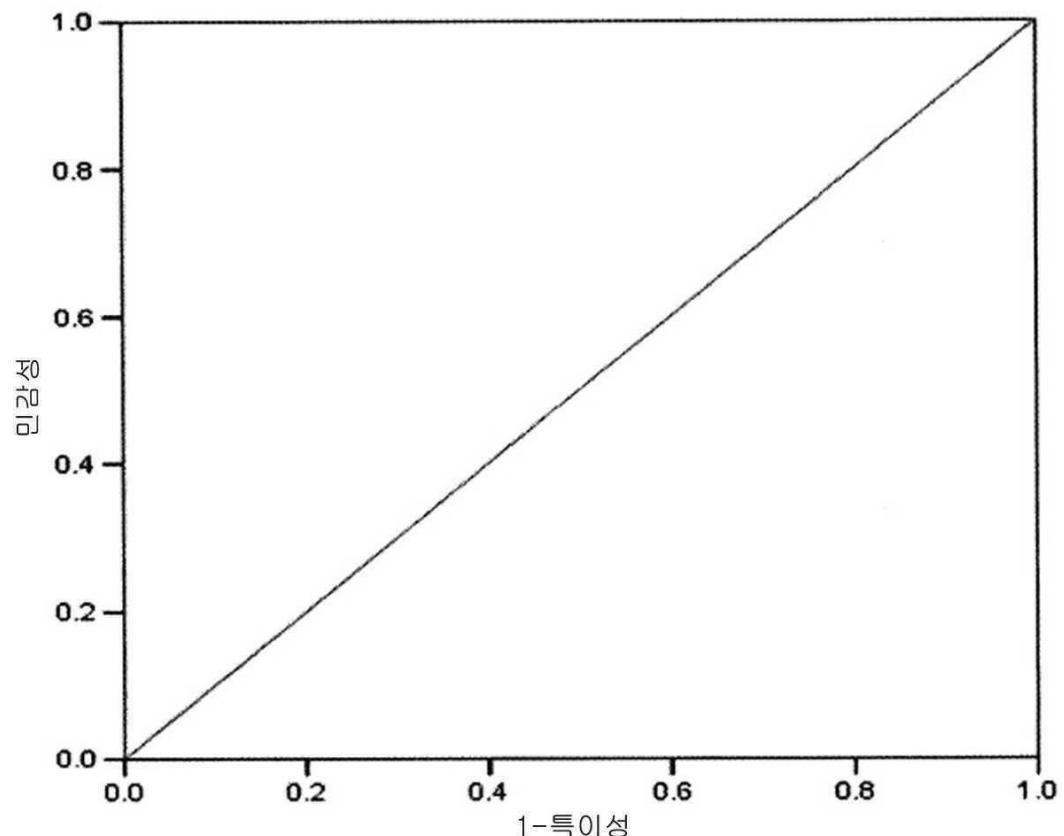
도면 18ab



도면18b

양성 대 정상피종

ROC 곡선



도면18ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-.8670	.000	.000
.4000	.250	.000
.9279	.500	.000
1.3158	.750	.000
1.8364	1.000	.000
2.3956	1.000	.125
2.6632	1.000	.250
2.7784	1.000	.375
2.8058	1.000	.500
2.9821	1.000	.625
3.5019	1.000	.750
4.8065	1.000	.875
6.7531	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

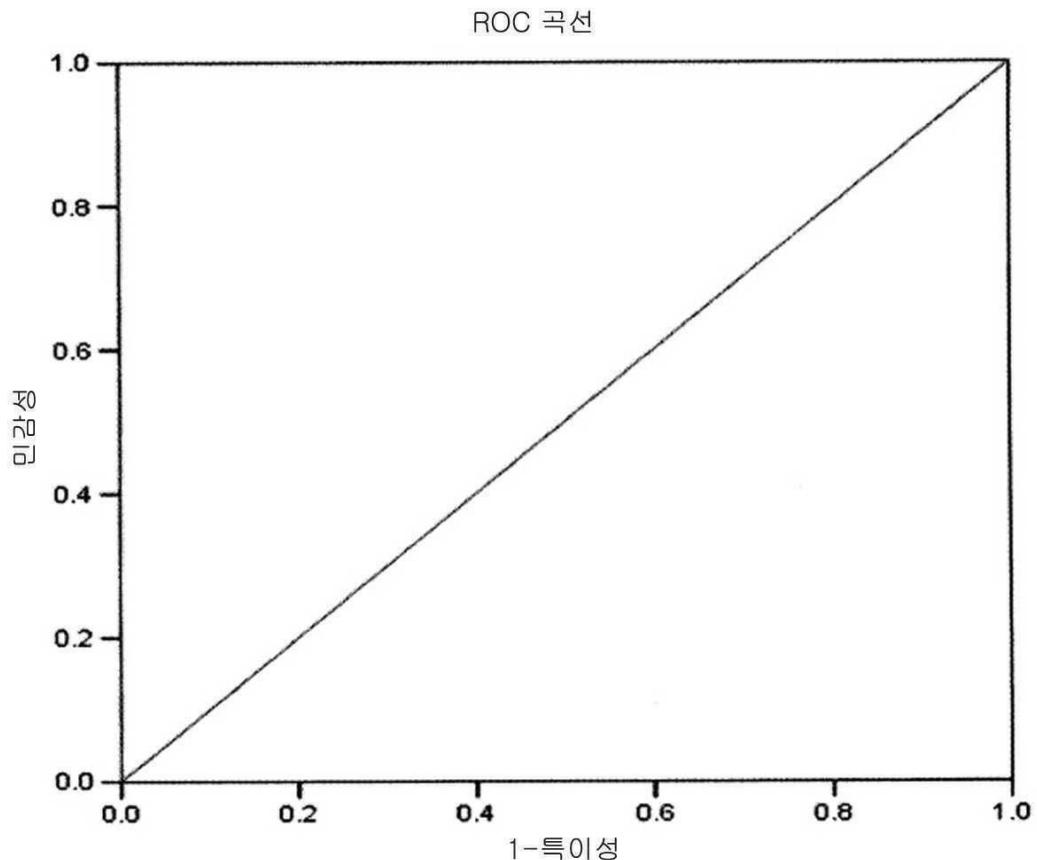
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 예리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
1.000	.000	.007	1.000	1.000

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면18bb

비-정상피종 대 정상피종



도면18bc

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-.8670	.000	.000
.4000	.250	.000
.9279	.500	.000
1.3158	.750	.000
1.8364	1.000	.000
2.3956	1.000	.125
2.6632	1.000	.250
2.7784	1.000	.375
2.8058	1.000	.500
2.9821	1.000	.625
3.5019	1.000	.750
4.8065	1.000	.875
6.7531	1.000	1.000

- a. 최소 컷오프 값은 최소로 관찰된 시험 값 -1이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
 관찰된 시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 예러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
1.000	.000	.007	1.000	1.000

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
 b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

서 열 목 록

<110> MDNA Life Sciences Inc.

- <120> ABERRANT MITOCHONDRIAL DNA, ASSOCIATED FUSION TRANSCRIPTS AND HYBRIDIZATION PROBES THEREFOR
<130> IPA130770-CA-D1
<140> PCT/CA2009/000351
<150> 61/040,616
<151> 2008-03-28
<160> 52
<170> PatentIn version 3.3
<210> 1
<211> 16568
<212> DNA

<213> Human

<400> 1

gatcacaggt ctatcaccct attaaccact cacggagct ctccatgcat ttggtatttt	60
cgtctgggg gtagcacgc gatagcatig cgagacgctg gagccggagc accctatgtc	120
gcagtatctg tcttgattc ctgcctcata ctattattta tcgcacctac gttcaatatt	180
acaggcgaac atacttacta aagtgtgtta attaattaat gctttaggtt cataataata	240
acaattgaat gtctgcacag ccactttcca cacagacatc ataacaaaaa atttccacca	300
aaccccccct cccccgcttc tggccacagc acttaaacac atctctgccaa aacccaaaaa	360
acaagaacc ctaacaccag cctaaccaga tttcaaattt tatctttgg cggtatgcac	420
ttttaacagt caccggccaa ctaacacatt atttccctt cccactccca tactactaat	480
ctcatcaata caaccccgcc ccatcctacc cagcacacac acaccgtgc taacccata	540
ccccgaacca accaaacccc aaagacaccc cccacagttt atgttagctt cctcctcaaa	600
gcaatacact gaaaatgttt agacgggctc acatcacccataaacaat aggtttggtc	660
ctagccttca tattagctct tagtaagatt acacatgcaaa gcatcccggtt ccagtgagt	720
tcaccctcta aatcaccacg atcaaaagga acaagcatca agcacgcacg aatgcagtc	780
aaaacgctta gcctagccac accccacgg gaaacagcag tgattaacct tttagcaataa	840
acgaaagttt aactaagcta tactaaccctt agggttggtc aatttcgtgc cagccaccgc	900
ggtcacacga ttaacccaaag tcaatagaag ccggcgtaaa gagtgtttt gatcacccca	960
tcccaataa agctaaaact cacctgagtt gtaaaaaact ccagttgaca caaaatagac	1020
tacgaaagt gcttaacat atctgaacac acaatagcta agacccaaac tgggattaga	1080
taccccaacta tgcttagccc taaacctcaa cagttaaatc aacaaaactg ctcggccagaa	1140
cactacgagc cacagcttaa aactcaaagg acctggcggt gcttcatatc cctctagagg	1200
agcctgttct gtaatcgata aaccccgatc aacctcacca cctcttgctc agcctatata	1260
ccgccccatctt cagcaaaccc ttagtggc tacaaagtaa ggcgaagttt ccacgtaaag	1320
acgttaggtc aaggtgttagc ccatgagggtt gcaagaaatg ggctacattt tctacccca	1380
aaaactacga tagcccttat gaaacttaag ggtcgaaagg ggattttagca gtaaactaag	1440
agttagagtgc ttatgttac agggccctga agcgcgtaca caccggccgt caccctctc	1500
aagtatactt caaaggacat ttaactaaaa cccctacgca tttatataaga ggagacaagt	1560
cgttaacatgg taagtgtact ggaaagtgc cttggacgaa ccagagtgtt gcttaacaca	1620
aagcacccaa cttaacacttta ggagatttca acttaacttg accgctctga gctaaaccta	1680
gccccaaacc cactccacct tactaccaga caaccttagc caaaccattt acccaaataa	1740

agtataggcg atagaaattg aaacctggcg caatagatat agtaccgcaa gggaaagatg	1800
aaaaattata accaagcata atatagcaag gactaacccc tataccttct gcataatgaa	1860
ttaactagaa ataactttgc aaggagagcc aaagctaaga cccccgaaac cagacgagct	1920
acctaagaac agctaaaaga gcacacccgt ctatgttagca aaatagtggg aagattata	1980
ggttagaggcg acaaacctac cgagcctggt gatagctggt tgtccaagat agaatcttag	2040
ttcaacttta aatttgccca cagaaccctc taaatcccct tgtaaattta actgttagtc	2100
caaagaggaa cagcttttgc gacacttagga aaaaaccttg tagagagagt aaaaaattta	2160
acacccatag taggcctaaa agcagccacc aattaagaaa gcgttcaagc tcaacaccca	2220
ctacctaataa aatccaaac atataactga actcctcaca cccaaatggc ccaatctatc	2280
accctataga agaactaatg ttagtataag taacatgaaa acattctcct ccgcataagc	2340
ctgcgtcaga taaaacact gaactgacaa ttaacagccc aatatctaca atcaaccaac	2400
aagtcattat taccctact gtcaacccaa cacaggcatg ctataagga aagttaaaa	2460
aaagtaaaag gaactcgca aatcttaccc cgccgttta cccaaacat cacctctagc	2520
atcaccagta tttagggcac cgccgtccca gtgacacatg tttacggcc gcggtaccct	2580
aaccgtgcaa aggtagcata atcaactgtt ccttaaatag ggacctgtat gaatggctcc	2640
acgagggttc agctgtctc tacttttaac cagtgaaatt gacctgccc tgaagaggcg	2700
ggcataacac agcaagacga gaagacccta tggagttta atttataat gcaaacagta	2760
cctaacaac ccacaggtcc taaactacca aacctgcatt aaaaattcg gttggggcga	2820
cctcgaggca gaacccaacc tcggagcagt acatgtaag acttcaccag tcaaagcgaa	2880
ctactatact caattgatcc aataacttga ccaacggaaac aagttaccct agggataaca	2940
gcmcataatcct attctagagt ccatatcaac aatagggtt acgacctcga tttggatca	3000
ggacatcccg atggcgcagc cgctattaaa gttcggttgc ttcaacgatt aaagtctac	3060
gtgtatcgtat tttaggacccg agtaatccag gtcgggttct atctacttca aattcctccc	3120
tgtacgaaag gacaagagaa ataaggccta cttcacaaag cgccctcccc cgtaaatgat	3180
atcatctcaa ctttagtatta tacccacacc caccaagaa cagggttgta taagatggca	3240
gagcccggtt atcgataaa actaaaact ttacagttag aggttcaatt cctttttta	3300
acaacatacc catggccaaac ctcctactcc tcattgtacc cattctaatac gcaatggcat	3360
tcctaatgct taccgaacga aaaattctag gctatataca actacgcaa ggcggcaacg	3420
ttgttagggccc ctacggccta ctacaaccct tcgctgacgc cataaaactc ttcaccaaaag	3480

agcccctaaa accggccaca tctaccatca ccctctacat caccgccccg accttagctc	3540
tcaccatcg tcttctacta tgaacccccc tccccatacc caacccctg gtcaaccta	3600
acctaggcct cctattttt ctatccacct ctatccatgc cgttactca atccctgtat	3660
cagggtgagc atcaaactca aactacgccc tgatcgccgc actgcgagca gtagccaaa	3720
caatctata tgaagtacc ctatccatca ttctactatc aacattacta ataagtggct	3780
ccttaacct ctccaccctt atcacaacac aagaacacct ctgattactc ctgccatcat	3840
gacccttggc cataatatga ttatctcca cactagcaga gaccaaccga accccctcg	3900
accttgccga agggagatcc gaactagtct caggcttcaa catcgaatac gccgcaggcc	3960
ccttcgcctt attttcata gccgaataca caaacattat tataataaac accctcacca	4020
ctacaatctt ccttaggaaca acatatgacg cactctcccc tgaactctac acaacatatt	4080
ttgtcaccaa gaccctactt ctaacctccc tggttttatg aattcgaaca gcataccccc	4140
gattccgcta cgaccaactc atacacctcc tatgaaaaaa cttcctacca ctcaccctag	4200
cattacttat atgatatgtc tccataccca ttacaatctc cagcattccc cctcaaacct	4260
aagaaatatg tctgataaaa gagttactt gatagagtaa ataataggag cttaaacccc	4320
cttatttcta ggactatgag aatcgaaccc atccctgaga atccaaaatt ctccgtgcca	4380
cctatcacac cccatcctaa agtaaggtca gctaaataag ctatcgccgc catacccgaa	4440
aatgttgtt tatacccttc cctgtactaat taatccctg gccaacccg tcatctactc	4500
taccatcttt gcagggcacac tcatacacagc gctaaagctcg cactgatttt ttacctgagt	4560
aggcctagaa ataaacatgc tagctttat tccagttcta accaaaaaaaaaa taaaccctcg	4620
ttccacagaa gctgccatca agtatttctt cacgcaagca accgcatcca taatccttct	4680
aatagctatc ctcttcaaca atatactctc cggacaatga accataacca atactaccaa	4740
tcaatactca tcattaataa tcataatgc tatagcaata aaactaggaa tagccccctt	4800
tcacttctga gtcccagagg ttacccaagg caccctctg acatcgccgc tgcttcttct	4860
cacatgacaa aaactagccc ccatctcaat catataccaa atctctccct cactaaacgt	4920
aagccttctc ctactctct caatcttatac catcatagca ggcagtttag gtggattaaa	4980
ccaaacccag ctacgcaaaa tcttagcata ctccctcaatt acccacatag gatgaataat	5040
agcagttcta ccgtacaacc ctaacataac cattcttaat ttaactatTTT atattatctt	5100
aactactacc gcattcctac tactcaactt aaactccagc accacgaccc tactactatc	5160
tcgcacctga aacaagctaa catgactaac acccttaatt ccatccaccc tcctctccct	5220

aggaggcctg ccccgctaa ccggctttt gcccaaatgg gccattatcg aagaattcac	5280
aaaaaaaacaat agcctcatca tccccacca catagccacc atcaccctcc ttaacctcta	5340
cttctaccta cgctaatct actccaccc aatcacacta ctccccatat ctaacaacgt	5400
aaaaataaaa tgacagtttg aacatacaaa acccaccca ttcccccac cactcatcg	5460
ccttaccacg ctactcctac ctatctccc ttttatacta ataatcttat agaaatttag	5520
gttaaataca gaccaagagc cttcaaagcc ctcagtaagt tgcaataactt aattctgt	5580
acagctaagg actgcaaaac cccactctgc atcaactgaa cgcaaatcag ccacttaat	5640
taagctaagc cttactaga ccaatggac ttaaaccac aaacacttag ttaacagcta	5700
agcacccctaa tcaactggct tcaatctact tctccgcg ccggaaaaa aggccggaga	5760
agccccggca ggttgaagc tgcttctcg aatttgcatt tcaatatgaa aatcacctcg	5820
gagctggtaa aaagaggcct aaccctgtc tttagattt cagtcattt cttcactcg	5880
ccatttacc tcacccac tcatgttcgc cgaccgttga ctattctcta caaaccacaa	5940
agacattgga acactatacc tattattcgg cgcatgagct ggagtcttag gcacagctt	6000
aagcctcctt attcgagccg agctggcca gccaggcaac cttcttagta acgaccacat	6060
ctacaacgtt atcgtaacag cccatgcatt tgtaataatc ttcttcata taataccat	6120
cataatcgga ggcttggca actgactagt tccccataa atcggtgccg ccgatatggc	6180
gtttccccgc ataaacaaca taagcttctg actcttacct ccctctctcc tactcctgt	6240
cgcatctgct atagtggagg ccggagcagg aacaggttga acagtcattt ctcccttagc	6300
aggaaactac tcccaccctg gaggctccgt agacctaacc atcttcct tacacctagc	6360
agggtgtctcc tctatcttag gggccatcaa tttcatcaca acaattatca atataaaacc	6420
ccctgccata acccaatacc aaacgcccct cttcgctga tccgtctaa tcacagcgt	6480
cctacttctc ctatctctcc cagtccttagc tgctggcatc actataactac taacagaccg	6540
caacctcaac accacccctc tcgaccccgccg cggaggagga gacccattt tataccaaca	6600
cctattctga ttttcggc accctgaagt ttatattctt atcctaccag gcttcggat	6660
aatctccat attgttaactt actactccgg aaaaaaagaa ccattttggat acataggat	6720
ggtctgagct atgatataa ttggcttctt agggtttac gtgtgagcac accatatttt	6780
tacagtagga atagacgttag acacacgagc atatttacc tccgtctacc taatcatcg	6840
tatccccacc ggcgtcaaag tathtagctg actcgccaca ctccacggaa gcaatatgaa	6900
atgatctgct gcagtgcctt gagccctagg attcatctt ctttcaccg taggtggcct	6960
gactggcatt gtattagcaa actcatcaact agacatcgta ctacacgaca cgtactacgt	7020
tgtagccac ttccactatg tcctatcaat aggagctgtt tttgccatca taggaggctt	7080

cattcactga ttcccctat ttcaggcta caccctagac caaacctacg ccaaaatcca	7140
tttcaactatc atattcatcg gcgtaaatct aactttctc ccacaacact ttctcggct	7200
atccggaatg ccccgacgtt actcgacta ccccgatgca tacaccacat gaaacatcct	7260
atcatctgta ggctcattca tttctcta ac agcagaata ttaataatit tcatgatttg	7320
agaagccttc gttcgaagc gaaaagtct aatagtagaa gaaccctcca taaacctgga	7380
gtgactatat ggatcccccc caccctacca cacattcgaa gaaccgtat acataaaatc	7440
tagacaaaaa aggaaggaat cgaacccccc aaagctggtt tcaagccaa cccatggct	7500
ccatgacttt ttcaaaaagg tattagaaaa accattcat aactttgtca aagttaaatt	7560
ataggctaaa tcctatataat ctaatggca catcgacgc aagtaggtct acaagacgt	7620
acttccctta tcatagaaga gtttatcacc tttcatgate acgcctcat aatcatttc	7680
tttatctgct tcctagtcct gtatgccctt ttccctaacac tcacaacaaa actaactaat	7740
actaacatct cagacgctca ggaatagaa accgtctgaa ctatcctgcc cgccatcatc	7800
ctagtcctca tgcctccccc atccctacgc atccttaca taacagacga ggtcaacgt	7860
ccctccctta ccatcaaatac aattggccac caatggtaact gAACCTACGA gtacaccgac	7920
tacggcggac taatcttcaa ctcctacata cttccccat tattctaga accaggcgac	7980
ctgcgactcc ttgacgttga caatcgagta gtactccga ttgaagcccc cattcgtata	8040
ataattacat cacaagacgt ctgcactca tgagctgtcc ccacattagg cttaaaaaca	8100
gatgcaattc ccggacgtct aaaccaaacc actttcacgg ctacacgacc ggggtatac	8160
tacggtaat gctctgaaat ctgtggagca aaccacagtt tcatgccat cgtcttagaa	8220
ttaattcccc taaaaatctt tgaataggg cccgtattta ccctatagca cccctctac	8280
ccctctaga gccactgta aagctaactt agcattaacc ttttaagttt aagattaaga	8340
gaaccaacac ctcttacag tgaatgccca caactaaata ctaccgtatg gcccaccata	8400
attacccca tactccttac actattccctc atcaccaac taaaatattt aaacacaaac	8460
taccacctac ctccctcacc aaagccataaaa attataacaa accctgagaa	8520
ccaaaatgaa cgaaaatctg ttgcgttcat tcattgcccc cacaatccta ggcctacccg	8580
ccgcagtact gatcattcta ttccccctc tattgtccc cacctccaaa tatctcatca	8640
acaaccgact aatcaccacc caacaatgac taatcaaact aacctaaaaa caaatgataa	8700
ccatacacaacttacttacgat ctcttataact agtacccatc atcattttta	8760
ttgccacaac taacctcctc ggactcctgc ctcactcatt tacaccaacc acccaactat	8820
ctataaaccttacgatggcc atcccttat gagcgggac agtgattata ggcttcgct	8880
ctaagattaa aaatgcctta gcccacttct taccacaagg cacacccatc ccccttatcc	8940

ccatactagt tattatcgaa accatcagcc tactcattca accaatagcc ctggccgtac	9000
gcctaaccgc taacattact gcaggccacc tactcatgca cctaattgga agcgccaccc	9060
tagcaatatac aaccattaac cttccctcta cacttatcat cttcacaatt ctaattctac	9120
tgactatcct agaaatcgct gtcgcctaa tccaagccct cgtttcaca cttctagtaa	9180
gcctctaccc gcacgacaac acataatgac ccaccaatca catgcctatc atatagtaaa	9240
acccagccca tgaccctaa cagggccct ctcagccctc ctaatgacct ccggcctagc	9300
catgtgattt cacttccact ccataacgct cctcataacta ggcctactaa ccaacacact	9360
aaccatatac caatgatggc gcgatgtac acgagaaagc acataccaag gccaccacac	9420
accacctgtc caaaaaggcc ttgcatacg gataatccta ttattaccc cagaagttt	9480
tttcttcgca ggattttctt gggccctta ccactccagc ctagccccctt cccccaattt	9540
aggagggcac tggcccccac caggcatcac cccgctaaat cccctagaag tcccactct	9600
aaacacatcc gtattactcg catcaggagt atcaatcacc tgagctcacc atatgtctaat	9660
agaaaaacaac cggaaacccaa taattcaagc actgttttattt acaattttac tgggtctcta	9720
ttttaccctc ctacaaggct cagagtactt cgagtccttcc ttccaccattt ccgcacggcat	9780
ctacggctca acattttttgc tagccacagg cttccacgga cttcacgtca ttattggctc	9840
aactttccctc actatctgct tcataccgcca actaatattt cactttacat ccaaacatca	9900
ctttggcttc gaagccgccc cctgatactg gcattttgtt gatgtggttt gactattttt	9960
gtatgtctcc atctattgtt gagggtctta ctcttttagt ataaatagta ccgttaactt	10020
ccaaatataact agtttgaca acattcaaaa aagagtaata aacttcgcct taattttat	10080
aatcaacacc ctccctagct tactactaat aattattaca ttttgactac cacaactcaa	10140
cggttacata gaaaaatcca ccccttacga gtgcggcttc gaccctatat ccccgcccc	10200
cgtcccttcc tccataaaat tcttcttagt agctattacc ttcttattat ttgatctaga	10260
aattgccttc ctttacccc taccatgago cctacaaaca actaacctgc cactaatagt	10320
tatgtcatcc ctcttattaa tcatacttc agccctaagt ctggccatgt agtgcactaca	10380
aaaaggatata gactgaaccg aattggtata tagtttaaac aaaacgaatg atttcgactc	10440
attaaattat gataatcata ttaccataattt gccccttatt tacataaata ttataactagc	10500
atttaccatc tcacttcttagt gaatactagt atatcgctca cacctcatat cctccctact	10560
atgcctagaa ggaataatac tatcgctgtt cattatagct actctcataa ccctcaacac	10620
ccactccctc ttagccaata ttgtgcctat tgccataacta gtcttgccg cctgcgaagc	10680

agcgggtggc ctagccctac tagtctcaat ctccaacaca tatggcctag actacgtaca 10740
taacctaaac ctactcaat gctaaaacta atcgccccaa caattatatt actaccatg 10800
acatgacttt ccaaaaaaca cataattga atcaacacaa ccacccacag cctaattatt 10860
agcatcatcc ctctactatt tttaaccaa atcaacaaca acctatttag ctgtcccc 10920
acctttcct ccgaccccct aacaaccccc ctcctaatac taactacctg actctaccc 10980
ctcacaatca tggcaagcca acgccactta tccagtgaac cactatcag aaaaaaactc 11040
tacctctcta tactaatctc cctacaatc tccttaatta taacattcac agccacagaa 11100

ctaatacatat ttatatatctt cttcgaaacc acacttatcc ccaccttggc tatcatcacc 11160
cgatgaggca accagccaga acgcctgaac gcaggcacat acttcctatt ctacaccct 11220
gtaggctccc ttccctact catgcacta atttacactc acaacaccct aggctacta 11280
aacattctac tactcactt cactgccccaa gaactatcaa actcctgagc caacaactta 11340
atatgactag ttacacaat agctttata gtaaagatac ctcttacgg actccactta 11400
tgactcccta aagcccatgt cgaagccccc atcgctgggta caatagttact tgccgcagta 11460
ctctaaaac tagggcgctt tggataata cgccctcacac tcattctcaa cccctgaca 11520

aaacacatag cctacccctt cttgtacta tccctatgag gcataattat aacaagctcc 11580
atctgectac gacaaacaga cctaaaatcg ctcattgcat actcttcaat cagccacata 11640
gccctcgtag taacagccat tctcatccaa accccctgaa gttcacccgg cgccagtcatt 11700
ctcataatcg cccacgggct tacatcctca ttactattct gcctagcaaa ctcaaactac 11760
gaacgcactc acagtcgcat cataatcctc tctcaaggac ttcaaactct actccacta 11820
atagttttt gatgacttctt agcaagcctc gctaaccctg cttacccccc cactattaac 11880
ctactgggag aactctctgt gctagtaacc acgttctcct gatcaaataat cactctcta 11940

cttacaggac tcaacatact agtcacagcc ctatactccc tctacatatt taccacaaca 12000
caatgggct cactcacccca ccacattaac aacataaaaac ctcattcac acgagaaaaac 12060
accctcatgt tcatacacct atccccatt ctctcttat ccctcaaccc cgacatcatt 12120
accgggtttt cctttgtaa atatagttt accaaaacat cagattgtga atctgacaac 12180
agaggcttac gacccttat ttaccgagaa agctcacaag aactgctaac tcatgcccc 12240
atgtctaaca acatggcttt ctcaactttt aaaggataac agctatccat tggctttagg 12300
ccccaaaaat ttggtgcaa ctccaaataa aagtaataac catgcacact actataacca 12360

ccctaaccct gacttcccta attccccca tccttaccac ctcgttaac cctaacaaaa 12420
aaaactcata cccccattat gtaaaatcca ttgtcgcatc cacctttatt atcagtctct 12480
tccccacaac aatattcatg tgcctagacc aagaagttat tatctcgaac tgacactgag 12540

ccacaaccca aacaacccag ctctccctaa gcttcaaact agactacttc tccataatat 12600
 tcatcccgt agcattgttc gttacatggt ccatcataga attctcaactg tgatataaa 12660
 actcagaccc aaacattaat cagttctta aatatctact catcttccta attaccatac 12720
 taatcttagt taccgctaac aacctatcc aactgttcat cggtgagag ggcgttagaa 12780

 ttatatcctt ctgctcatc agttgatgat acgcccggc agatgccaac acagcagcc 12840
 ttcaagcaat cctataacaac cgtatcgccg atatcggtt catcctcgcc ttagcatgat 12900
 ttatcctaca ctccaactca tgagacccac aacaaatagc ccttctaaac gctaataccaa 12960
 gcctcacccc actactaggc ctcctcttag cagcagcagg caaatcagcc caattaggtc 13020
 tccacccctg acicccctca gccatagaag gcccccccccc agtctcagcc ctactccact 13080
 caagcactat agttgttagca ggaatcttct tactcatccg cttccacccc ctagcagaaa 13140
 atagccact aatccaaact ctaacactat gcttaggcgc tatcaccact ctgttcgcag 13200

 cagtcgtcgc ctttacacaa aatgacatca aaaaaatcgt agccttctcc acttcaagtc 13260
 aactaggact cataatagtt acaatcgca tcaaccaacc acacctagca ttccgtcaca 13320
 tctgtaccca cgccttcttc aaagccatac tatttatgtc ctccgggtcc atcatccaca 13380
 accttaacaa tgaacaagat attcgaaaaa taggaggact actcaaaacc atacctctca 13440
 cttaacccctc ctcaccatt ggcagcctag cattagcagg aatacccttc ctcacaggtt 13500
 tctactccaa agaccacatc atcgaaaccg caaacatatc atacacaaac gcctgagccc 13560
 tatctattac tctcatcgct acctccctga caagcgccta tagcactcga ataatttttc 13620

 tcaccctaac aggtcaacccct cgcttccca cccttactaa cattaacgaa aataacccca 13680
 ccctactaaa cccctttaaa cgcctggcag ccggaaaggct attcgaggtt tttcttattta 13740
 ctaacaacat ttccccggca tcccccttcc aaacaacaat cccctctac ctaaaactca 13800
 cagccctcgc tgtcactttc ctaggacttc taacagccct agacctcaac tacctaacc 13860
 acaaacttaa aataaaatcc ccactatgca cattttatcc ctccaaacata ctcggattct 13920
 acccttagcat cacacaccgc acaatccct atctaggcct tcttacggc caaaacctgc 13980
 ccctactctt cctagaccta acctgacttag aaaagtttattt acctaaaaca atttcacagc 14040

 accaaatctc caccctccatc atcacctcaa cccaaaaagg cataattaaa ctttacttcc 14100
 tctctttctt ctcccactc atcctaaccct tactcttaat cacataacctt attccccgg 14160
 gcaatctcaa ttacaatata tacaccaaca aacaatgttc aaccagtaac tactactaat 14220
 caacgcccattt aatcatacaa agccccggca ccaataggat cctccggat caaccctgac 14280
 ccctcttccctt cttttttttt ttagttttttt acactattaa agtttaccac aaccaccacc 14340
 ccatcataact ctttcacccca cagcaccaat cctaccccttca tcgctaaaccc cactaaaaca 14400

ctcacaaga cctcaacccc tgaccccat gcctcaggat actcctaat agccatcgct 14460

gtagtatatac caaagacaac catcattccc cctaaataaa ttaaaaaaac tattaaaccc 14520
 atataacctc ccccaaatt cagaataata acacacccga ccacaccgct aacaatcaat 14580
 actaaacccc cataaatagg agaaggctt gaagaaaacc ccacaaccc cattactaaa 14640
 cccacactca acagaaacaa agcatacatc attattctcg cacggactac aaccacgacc 14700
 aatgatatga aaaaccatcg ttgtatttca actacaagaa caccaatgac cccaatacg 14760
 aaaactaacc ccctaataaa attaattaac cactcattca tcgacctccc caccctatcc 14820
 aacatctccg catgatgaaa ctgcggctca ctccctggcg cctgcctgtat cctccaaatc 14880

accacaggac tattccttagc catgcactac tcaccagacg cctcaaccgc ctttcatca 14940
 atcgcacaca tcactcgaga cgtaaattat ggctgaatca tccgctaccc tcacgccaat 15000
 ggcgcctcaa tattctttat ctgcctcttc ctacacatcg ggcgaggcct atattacgga 15060
 tcatttctct actcagaaac ctgaaacatc ggcattatcc tcctgcttgc aactatagca 15120
 acagccttca taggctatgt cctccgtga gccaatata cattctgagg gcccacagta 15180
 attacaaact tactatccgc catccatac attggacag acctagttca atgaatctga 15240
 ggaggctact cagtagacag tcccaccctc acacgattct ttaccttca cttcatctt 15300

cccttcatta ttgcagccct agcaacactc cacctctat tcttgacga aacggatca 15360
 aacaacccc taggaatcac ctccccatcc gataaaatca cttccaccc ttactacaca 15420
 atcaaagacg ccctcggtt acttctcttc cttctctcct taatgacatt aacactattc 15480
 tcaccagacc tcctaggcga cccagacaat tataccctag ccaacccctt aaacacccct 15540
 ccccacatca agccgaatg atattccta ttcgctaca caattctccg atccgtccct 15600
 aacaaactag gaggcgtct tgccttata ctatccatcc tcatecttagc aataatcccc 15660
 atcctccata tatccaaaca acaaagcata atattcgcc cactaagcca atcactttat 15720

tgactcctag ccgcagacct cctcattcta acctgaatcg gaggacaacc agtaagctac 15780
 cctttacca tcattggaca agtagcatcc gtactatact tcacaacaat cctaattctta 15840
 ataccaacta tctccctaat tgaaaacaaa atactcaaata gggcctgtcc ttgtagtata 15900
 aactaataca ccagtcttgt aaaccggaga tgaaaaccc ttccaagga caaatcagag 15960
 aaaaagtctt taactccacc attagcaccc aaagctaaga ttcttaattta aactattctc 16020
 tggctttca tggggaaagca gatttgggtt ccacccaaat attgactcac ccatcaacaa 16080
 ccgctatgtat tttcgatcat tactgccagc caccatgaat attgtacggt accataata 16140

cttgaccacc ttagtacat aaaaacccaa tccacatcaa aaccccctcc ccatgcttac 16200
 aagcaagtac agcaatcaac cctcaactat cacacatcaa ctgcaactcc aaagccaccc 16260
 ctcacccact aggataccaa caaacctacc cacccttaac agtacatagt acataaagcc 16320
 atttaccgtt catagcacat tacagtcaaa tccctctcg tccccatggg tgacccccc 16380
 cagatagggg tcccttgacc accatcctcc gtgaaatcaa tatccgcac aagagtgtta 16440
 ctctcctcgc tcggggcca taacacttgg gggtagctaa agtgaactgt atccgacatc 16500
 tggttctac ttcaagggtca taaaggctaa atagcccaca cgccccctt aaataagaca 16560

tcacgatg 16568

<210> 2

<211> 783

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 2

atggccacc ataattaccc ccatactct tacactattc ctcatcaccc aactaaaaat 60
 attaaacaca aactaccacc tacctccctc accattggca gcctagcatt agcaggaata 120
 ccttcctca caggttctca ctccaaagac cacatcatcg aaaccgcaaa catacatac 180
 acaaacgcct gagecctatc tattactctc atcgctacct ccctgacaag cgccatatgc 240
 actcgaataa ttcttctcac cctaacaggt caacctcgct tccccacccct tactaacatt 300

aacgaaaata accccaccc actaaacccc attaaacgcc tggcagccgg aagcctattc 360
 gcaggatttc tcattactaa caacatttc cccgeatccc cttccaaac aacaatcccc 420
 ctctacctaa aactcacagc cctcgctgtc actttcttag gacttctaagc agccctagac 480
 ctcaactacc taaccaacaa actaaaata aaatccccac tatgcacatt ttatttctcc 540
 aacatactcg gattctaccc tagcatcaca caccgcacaa tccctatct aggccctt 600
 acgagccaaa acctgcccct actcctccctt gacctaacct gactagaaaa gctattacct 660
 aaaacaattt cacagcacca aatctccacc tccatcatca cctcaacccca aaaaggcata 720

attaaacttt acttcccttc tttcttcttc ccactcatcc taaccctact cctaattcaca 780

taa 783

<210> 3

<211> 300

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 3

atgccccta ttacataaa tattatacta gcattacca ttcacttct aggaatacta	60
gtataatcgct cacacccat atcctcccta ctatgcctag aaggaataat actatcgctg	120
ttcattatag ctactctcat aaccctcaac acccactccc tcttagccaa tattgtgcct	180
attgccatac tagctttgc cgccgcgaa gcagcggtgg gcctagccct actagtctca	240

atctccaaca catatggcct agactacgta cataacctaa ccctactcct aatcacataa	300
---	-----

<210> 4

<211> 781

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 4

atggcacatg cagcgcaagt aggtctacaa gacgctactt cccctatcat agaagagctt	60
atcaccttgc atgatcacgc cctcataatc atttcctta tctgcttcct agtccctgtat	120
gccctttcc taacactcac aacaaaacta actaataacta acatctcaga cgctcaggaa	180
atagaaaccg tctgaactat cctggccgcc atcatcctag tcctcatcgc cctccatcc	240
ctacgcattcc ttacataaac agacgaggc aacgatccct ccattaccat caaatcaatt	300

ggccaccaat ggtactgaac ctacgagttac accgactacg gggactaat cttcaactcc	360
tacatacttc cccattattt cctagaacca ggcgacccag acaattatac cctagccac	420
cccttaaaca cccctccccca catcaagccc gaatgatatt tcctattcgc ctacacaatt	480
ctccgatccg tccctaaacaa actaggaggc gtccttgccc tattactatc catcctcatc	540
ctagcaataa tccccatctt ccatatatcc aaacaacaaa gcataatatt tcgcccacta	600
agccaaatcac ttatttgact cctagccgca gacccctca ttctaacctg aatcgaggaa	660
caaccagtaa gctacccttt taccatcatt ggacaagtag catccgtact atacttcaca	720

acaatcctaa tcctaataacc aactatctcc ctaattgaaa acaaaatact caaatggcc	780
---	-----

t	781
---	-----

<210> 5

<211> 565

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 5

atggcacatg cagcgcaagt aggtctacaa gacgctactt cccctatcat agaagagctt	60
atcaccttc atgatcacgc cctcataatc atttcctta tctgcttcct agtcctgtat	120
gccctttcc taacactcac aacaaaacta actaatacta acatctcaga cgctcaggaa	180
atagaaaccg tctgaactat cctggccgcc atcatcctag tcctcatcgc cctccatcc	240

<210> 6

<211> 1174

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> cDNA

<400> 6

atggcacat

atcaccttgc atgatcacgc cctcataatc atttcctta tctgtttct agtccgtat	120
gccctttcc taacactcac aacaaaacta actaataacta acatctcaga cgctcaggaa	180
atagaaaaccg tctgaactat cctggcgcc atcatcctag tcctcatcgc cctccatcc	240
ctacgcattcc ttacataac agacgaggc aacgatccct ccatttaccaat caaatcaatt	300
ggccaccaat ggtactgaac ctacgagttac accgactacg gcggactaat cttaactcc	360
tacataacttc cccccattttt cctagaacca ggcgacactgc gactccttga cgttgacaat	420

cgagtagtac tcccgattga agccccatt cgtataataa ttacatcaca agacgtcttg	480
cactcatgag ctgtccccac attaggctta aaaacagatg caattccgg acgtctaaac	540
caaaccacct tcaccgctac acgaccgggg gtatactacg gtcaatgctc tgaatctgt	600
ggagcaaac accatgtttcat gcccattttc ttgcacgaaa cgggatcaaa caacccctta	660
ggaatcacct cccattccga taaaatcacc ttccaccctt actacacaat caaagacgcc	720
ctcggtttac ttctcttcct tctctcccta atgacattaa cactattctc accagaccc	780
cttaggcgacc cagacaatta tacccttagcc aacccttaaa acacccctcc ccacatcaag	840

cccgaaatgat attccttatt cgcc tacaca attctccgat ccgtccctaa caaactagga	900
ggcgtccttg cccttattact atccatcctc atcctagcaa taatccccat cctccatata	960
tccaaacaac aaagcataat atttcgccc ataagccat cactttattg actcctagcc	1020
gcagacctcc tcattcta ac ctgaatcgga ggacaaccag taagctaccc ttttaccatc	1080
attggacaag tagcatccgt actatactc acaacaatcc taatccta at accaactatc	1140
tccctaattg aaaacaaaat actcaa atgg gcct	1174
<210> 7	
<211> 1294	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220>	
<223> cDNA	
<400> 7	
atgaacgaaa atctgttcgc ttcatcatt gccccacaa tcctaggcct acccgccgca	60
gtactgtatca ttctatttcc ccctctattg atccccaccc ccaaataatct catcaacaac	120
c gactaatca ccacccaaca atgacta atc aaactaacct caaaacaaat gataaccata	180
cacaacacta aaggacgaac ctgatctt atactagtat cttatcat ttttattgcc	240
acaactaacc tcctcgact cctgcctcac tcatttacac caaccacccca actatctata	300
aacctagcca tgcactactc accagacgcc tcaaccgcct tttcatcaat cgcccacatc	360
actcgagacg taaaattatgg ctgaatcatc cgctaccc tc acgccaatgg cgccctaata	420
ttctttatct gcctttctt acacatggg cgaggcctat attacggatc atttcttac	480
tcagaaacct gaaacatcg cattatcctc ctgcttgca a ctatagcaac agccttata	540
ggctatgtcc tccctgagg ccaaataatca ttctgagggg ccacagtaat tacaactta	600
ctatccgcca tccctatcat tgggacagac ctatcaat gaatctgagg aggctactca	660
gtagacagtc ccacccctcac acgattctt accttca tcatcttgcc ctttattt	720
gcagccctag caacactcca cctccttattc ttgcacgaaa cggatcaaa caacccctta	780
ggaatcacct cccattccga taaaatcacc ttccaccctt actacacaat caaagacgcc	840
ctcggttac ttctttctt tctctccttta atgacattaa cactattctc accagaccc	900
ctaggcgacc cagacaatta tacccttagcc aacccttaa acaccctcc ccacatcaag	960
cccgaaatgat attccttattt cgcc tacaca attctccgat ccgtccctaa caaactagga	1020
ggcgtccttg cccttattact atccatcctc atcctagcaa taatccccat cctccatata	1080
tccaaacaac aaagcataat atttcgccc ataagccat cactttattg actcctagcc	1140
gcagacctcc tcattcta ac ctgaatcgga ggacaaccag taagctaccc ttttaccatc	1200

attggacaag tagcatccgt actatactc acaacaatcc taatccta accaactatc 1260

tccctaattg aaaacaaaat actcaaatgg gcct 1294

<210> 8

<211> 1228

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 8

atgcccctca ttacataaa tattatacta gcattacca tctcacttct aggaatacta 60

gtatatcgct cacacctcat atcctcccta ctatgcctag aaggaaataat actatcgctg 120

ttcattatag ctactctcat aaccctcaac acccaactccc tcttagccaa tattgtgcct 180

attgccatac tagtctttgg cgccctgcctg atcctccaaa tcaccacagg actattccta 240

gccatgcact actcaccaga cgccctcaacc gcctttcat caatcgccca catcactcga 300

gacgtaaatt atggctgaat catccgctac cttcacgcca atggcgcctc aatattctt 360

atctgcctct tcctacacat cgggcgaggc ctatattacg gatcatttct ctactcagaa 420

acctgaaaca tcggcattat ctcctgttt gcaactatag caacagcctt cataggctat 480

gtcctccgtt gaggccaaat atcattctga ggggccacag taattacaaa cttactatcc 540

gccatcccat acattggac agaccttagtt caatgaatct gaggaggcta ctcagttagac 600

agtcccaccc tcacacgatt cttaaccttt cacttcatct tgccttcata tattgcagcc 660

ctagcaacac tccacctctt attcttgac gaaacggat caaacaaaccc cctaggaatc 720

acctcccatt ccgataaaat cacttccac cttactaca caatcaaaga cgccctcgcc 780

ttacttctct tccttctctc ctaatgaca ttaacactat ttcaccaga ctccttaggc 840

gaccagaca attataccct agccaacccc ttaaacaccc ctccccacat caagccccaa 900

tgtatattcc tattgcctta cacaattctc cgatccgtcc ctaacaaact aggaggcgtc 960

cttgccttat tactatccat ctcctatcata gcaataatcc ccatttcata tatatccaa 1020

caacaaagca taatatttcg cccactaaggc caatcacttt attgactcct agccgcagac 1080

ctcctcatc taacctgaat cggaggacaa ccagtaagct accctttac catcattgga 1140

caagtagcat ccgtactata cttcacaaca atcctaattcc taatccaac tatctccata 1200

attgaaaaca aaataactcaa atgggcct 1228

<210> 9

<211> 522

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 9

atgttcggcg accgttgact attcttaca aaccacaaag acattggaac actataccta	60
ttattcggcg catgagctgg agtccttaggc acagctctaa gcctccttat tcgagccgag	120
ctgggccagc caggcaacct tcttagtaac gaccacatct acaacgttat cgtcacagcc	180
ctcgctgtca ctttcttagg atttctaaca gcccttagacc tcaactacct aaccaacaaa	240

cttaaaataa aatccccact atgcacattt tatttctcca acatactcg atttacccct	300
agcatcacac accgcacaat cccctatcta ggccttctta cgagccaaaa cctggcccta	360
ctcctcttag acttaacctg actagaaaag ctattaccta aaacaatttc acagcaccaa	420
atctccacct ccatcatcac ctcaacccaa aaaggcataa ttaaacttta cttcctct	480
ttcttcttcc cactcatctt aaccctactc ctaatcacat aa	522

<210> 10

<211> 582

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 10

atgttcggcg accgttgact attcttaca aaccacaaag acattggaac actataccta	60
--	----

ttattcggcg catgagctgg agtccttaggc acagctctaa gcctccttat tcgagccgag	120
ctgggccagc caggcaacct tcttagtaac gaccacatct acaacgttat cgtcacagcc	180
catgcattttaataatctt cttcatagta atacccatca taatcgagg ctttggcaac	240
tgacttagttc ccctaataat cggtgccccc gatatggcgt ttcccccgt aaacaacata	300
agcttctgac tcttacctcc ctctcttcta ctccctgctcg catctgctat agtggaggcc	360
ggagcagggaa caggttgaac agtctaccct cccttagcag ggaactactc ccaccctgga	420
gccttccttag acctaacctg actagaaaag ctattaccta aaacaatttc acagcaccaa	480

atctccacct ccatcatcac ctcaacccaa aaaggcataa ttaaacttta cttcctct	540
ttcttcttcc cactcatctt aaccctactc ctaatcacat aa	582

<210> 11

<211> 2208

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 11

atgttcgcgg accgttgact attctctaca aaccacaag acatttggAAC actataccta	60
ttattcgccg catgagctgg agtccctaggc acagctctaa gcctccTTAT tcgagccgag	120
ctgggccAGC caggcaacct tcttagtaac gaccacatct acaacgttat cgtcacagCC	180
catgcatttG taataatctt cttcatagta ataccatca taatcgGAGG ctTGGcaAC	240

tgacttagttc ccctaataat cggtggcccc gatatggcgt ttccccgcAT aaacaacata	300
agcttctgac tcttacctcc ctctctccTA ctccTGCTCG caictgctat agtggaggCC	360
ggagcaggAA caggttGAAC agtctaccCT cccttagcAG ggaactactC ccaccTGGA	420
gcctccgtAG acctaaccat ttctccTTA cacctAGcAG gtgtctccTC tatTTAGGG	480
gcccataATT tcatcacaAC aattatcaat ataaaACCC ctGCCATAAC ccaataccAA	540
acgcCcCTt tctgtctgatC cgtccTAATC acagcAGtCC tacttctcCT atctctCCCA	600
gtcctAGctG ctggcatCAC tataCTACTA acagaccgCA acctcaACAC cacTTCTTC	660

gaccGGGCG gaggaggAGA cccattCTA taccaACACC tattCTGATT ttCGGTcAC	720
cctgaagtTTT atattCTTAT cctaccAGGC ttCGGAATAA tctccCATAT tgtaacttAC	780
tactCCGGAa AAAAGAACC atttggatac ataggtatGG tctgagCTAT gataCTAATT	840
ggcttccTAG gtttatCgt gtgagcacAC catatATTa cagtagGAAT agacgtAGAC	900
acacgAGCAT attcacCTC cgctaccATA atcatcgCTA tccccACCGG cgtCAAAGTA	960
ttagCTGAC tgeccacACT ccacggAAAGC aataatGAAAT gatctGTCG agtGCTGTA	1020
gccttaggAT tcatTTTCT ttccaccGTA ggtggcCTGA ctggcATTGT attagcaAAAC	1080

tcatcaCTAG acatcgTACT acacgacACG tactacGTTG tagccCACTT ccactatGTC	1140
ctatcaatAG gagctgtATT tgccatCATA ggaggCTTCa ttcaCTGATT tccCTATTc	1200
tcaggctACA ccctAGACCA aacctaCGCC aaaatCCATT tcaCTATCAT attcateGGC	1260
gtaaatCTAA ctTCTTCCC acaacACTT ctcggcCTAT ccggAAatGCC ccgacgttAC	1320
tcggactACC ccgatGCATA caccACATGA aacatCCTAT catctgtAGG ctcattCATT	1380
tctctaACAG cagtaatATT aataatTTTc atgattGAG aagcCTTCGc ttCGAAGCgA	1440
aaagtccTAA tagtagAAGA accCTCCATA aacctGGAGT gactatATGG atGCCCCCA	1500

ccctaccACA cattcGAAGA accCGTatac ataaaAGCAG gaatacCTT cctcacAGGT	1560
ttctactCCA aagaccACAT catcgAAACC gcaAAACATAT catacacaAA CGCCTGAGCC	1620
ctatctatta CTCTCATCGC tacCTCCCTG acaAGCGCCT atagcactCG aataattCTT	1680

ctcaccccaa caggtcaacc tcgcttcccc acccttacta acattaacga aaataacccc 1740
 accctactaa accccattaa acgcctggca gccggaagcc tattcgagg atttcatt 1800
 actaacaaca ttcccccgca atcccccttc caaacaacaa tccccctcta cctaaaactc 1860
 acagccctcg ctgtcacttt cctaggactt ctaacagccc tagacctaa ctacctaacc 1920

aacaaactta aaataaaaatc cccactatgc acatttatt tctccaacat actcgattc 1980
 taccctagca tcacacacccg cacaatcccc tatctaggcc ttcttagcgag ccaaaacctg 2040
 cccctactcc tccttagacct aacctgacta gaaaagctat tacctaaaac aatttcacag 2100
 caccaaatact ccacctccat catcacctca accccaaaaag gcataattaa actttacttc 2160
 ctctctttct tcitccact catcctaacc ctactctaa tcacataa 2208

<210> 12

<211> 807

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 12

atggcacatg cagcgcaagt aggtctacaa gacgctactt cccatatcat agaagagctt 60

atcaccttcc atgatcacgc cctcataatc atttcctta tctgcttccct agtccctgtat 120
 gcccctttcc taacactcac aacaaaacta actaataacta acatctcaga cgctcaggaa 180
 atagaaacccg caaacatatac atacacaaac gcctgagccc tatctattac tctcatcgct 240
 acctccctga caagcgcccta tagcactcga ataattcttc tcaccctaac aggtcaacct 300
 cgcttccccca cccttactaa cattaacgaa aataacccca ccctactaaa ccccattaaa 360
 cgcctggcag ccggaagcct attcgcagga tttctcatta ctaacaacat ttcccccgca 420
 tcccccttcc aaacaacaat cccctctac ctaaaaactca cagccctcgc tgtcacttcc 480

ctaggacttc taacagccct agacctcaac tacctaacca acaaacttaa aataaaatcc 540
 ccactatgca cattttattt ctccaaacata ctcggattct accctagcat cacacaccgc 600
 acaatccccct atctaggcct tcttacgagc caaaacctgc ccctactcct cctagaccta 660
 acctgacttag aaaagctatt acctaaaaca atttcacagc accaaatctc cacctccatc 720
 atcacctcaa cccaaaaagg cataattaaa ctttacttcc tctctttctt cttccactc 780
 atcctaaccct tactctaat cacataa 807

<210> 13

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> cDNA

<400> 13

atggcacatg cagcgcaagt aggtctacaa gacgctactt cccatatcat agaagagctt	60
atcaccttgc atgatcacgc cctataatc atttcctta tctgcttcgttat	120
gccctttcc taacactcac aacaaaacta actaataacta acatctcaga cgctcaggaa	180
atagaaaaccg tctgaactat cctgcccgc atcatcttag tcctcatcgc cctccatcc	240
ctacgcattcc ttacataaac agacgaggc aacgatccct ccattaccat caaatcaatt	300
ggccaccaat ggtactgaac ctacgagtc accgactacg gcggactaat cttcaactcc	360
tacatacttc cccatttatt cctagaacca ggacgactgc gactccttga cggtgacaat	420

cgagtagtac tccgattga agccccatt cgtataataa ttacatcaca agacgttttg	480
cactcatgag ctgtcccac attaggctta aaaacagatg caattccgg acgtctaaac	540
caaaccacctt tcaccgctac acgaccgggg gtataactacg gtcaatgctc tgaaatctgt	600
ggagcaaaccc acagtttcat gcccattcgtc ctagaccta cctgactaga aaagctatta	660
cctaaaacaa ttacagca ccaaattc acctccatca tcaccaac ccaaaaaggc	720
ataattaaac ttacttcct ctcttttttcc ttccactca tcctaaccct actcctaattc	780
acataaa	786

<210> 14

<211> 1905

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 14

atgaacgaaa atctgttcgc ttcatcatt gccccacaa tcctaggcct accggccgca	60
gtactgatca ttctatttcc ccctctatttgc atccccaccc ccaaataatct catcaacaac	120
cgactaatca ccacccaaca atgactaatc aaactaacct caaaacaaat gataaccata	180
cacaacacta aaggacgaac ctgatctttt atactatgtat cttatcat ttttattgcc	240
acaactaacc tcctcgact cctgcctac tcattacac caaccaccca actatctata	300
aacctagcca tggccatccc cttatgagcg ggcacagtga ttataggctt tcgctctaag	360

attaaaaatg ccctagccca cttcttacca caaggcacac ctacaccct tatccccata	420
ctagttatta tcgaaaccat cagcctactc attcaaccaa tagccctggc cgtacgcata	480

accgctaaca ttactgcagg ccacctactc atgcaccaa ttggaagcgc caccctagca	540
atatcaacca ttaacccccc ctctacactt atcatctca caattctaat tctactgact	600
atcctagaaa tcgtgtcgc cttaatccaa gcctacgtt tcacacttct agtaagcctc	660
tacccatact ccaactcatg agacccacaa caaatagccc ttctaaacgc taatccaagc	720
ctcacccccac tactaggcct ctccttagca gcagcaggca aatcagccca attaggtctc	780
caccctgac tccctcagc catagaaggc cccacccag ttcagccct actccactca	840
agcactatacg ttgttagcagg aatcttctta ctcatccgct tccacccctt agcagaaaat	900
agcccaactaa tccaaactct aacactatgc tttaggccta tcaccactct gttcgagca	960
gtctgcgcc ttacacaaaa tgacatcaaa aaaatcgtag cttctccac ttcaagtcaa	1020
cttagactca taatagttac aatcgccatc aaccaaccac acctagcatt cctgcacatc	1080
tgtacccacg ctttttcaa agccatacta tttatgtgct ccgggtccat catccacaac	1140
cttaacaatg aacaagatata tcgaaaaata ggaggactac tcaaaaccat acctctact	1200
tcaacccccc tcaccattgg cagcctagca ttagcagggaa taccttctt cacaggttc	1260
tactccaaag accacatcat cgaaaccgca aacatatcat acacaaacgc ctgagccata	1320
tctattactc tcacgtctac ctcctgaca agcgcctata gcactcgaaat aattttctc	1380
accctaacag gtcaacctcg cttcccccacc cttactaaca ttaacgaaaa taacccacc	1440
ctactaaacc ccattaaacg cctggcagcc ggaaggctat tcgcaggatt tctcattact	1500
aacaacattt ccccccgcata ccccttccaa acaacaatcc ccctctaccc aaaactcaca	1560
gccctcgctg tcactttctt aggacttctaa acagccctag acctcaacta cctaaccac	1620
aaacttaaaa taaaatcccc actatgcaca ttttatttctt ccaacatactt cggtttctac	1680
ccttagcatca cacacccgcac aatcccttat ctaggccttc ttacgagcca aaacactgccc	1740
ctactcctcc tagacctaactc tgacttagaa aagctattac cttaaaacaat ttcacagcac	1800
caaatctcca cttccatcat cacctcaacc caaaaaggca taattaaact ttacttctc	1860
tctttttctt tccactcat cctaaccata ctcctaaatca cataa	1905
<210> 15	
<211> 1545	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> cDNA	
<400> 15	
atgacccacc aatcacatgc ctatcatata gtaaaaccca gcccatgacc cctaacaggg	60

gccctctcag ccctccta at gacccggc ctagccatgt gatttca cttt ccactccata	120
acgctcccta tactaggcct actaaccaac acactaacca tataccaatg atggcgcat	180
gtaaacacgag aaagcacata ccaaggccac cacacaccac ctgtccaaa aggccctcga	240
tacggataa tccttattt tacctcaga gttttttct tcgcaggatt tttctgagcc	300
ttttaccact ccagcctagc ccctacccc caattaggag ggcactggcc cccaacaggc	360
atcacccac tactaggcct cctcctagea gcagcaggca aatcagccca attaggttc	420
caccctgac tccctcagc catagaaggc cccacccag tctcagccct actccactca	480
agcactatag ttgttagcagg aatcttctta ctcatccgct tccacccctt agcagaaaaat	540
agcccactaa tccaaactct aacactatgc tttaggccta tcaccactt gttcgagca	600
gtctgcgccc ttacacaaaa tgacatcaa aaaatcgtag cttctccac ttcaagtcaa	660
cttagactca taatagttac aatggcata accaaccac acctagcatt cctgcacatc	720
tgtacccacg cttcttcaa agccatacta tttatgtgt ccgggtccat catccacaac	780
cttaacaatg aacaagatata tcgaaaaata ggaggactac tcaaaaccat acctctact	840
tcaacctccc tcaccattgg cagcctagca ttagcagggaa taccttccct cacaggtttc	900
tactccaaag accacatcat cgaaaccgca aacatatcat acacaaacgc ctgagcccta	960
tctattactc tcacgcgtac ctccctgaca agcgcctata gcactcgaat aattttctc	1020
accctaacag gtcaacctcg cttccccacc cttaactaaca ttaacgaaaa taacccacc	1080
ctactaaacc ccattaaacg cctggcagcc ggaaggctat tcgcaggatt tctcattact	1140
aacaacatt ccccgcatc ccccttccaa acaacaatcc ccctctaccc aaaactcaca	1200
gccctcgctg tcacttctt aggacttcta acagccctag acctcaacta cctaaaccaac	1260
aaacttaaaa taaaatcccc actatgcaca ttttatttctt ccaacatact cggattctac	1320
cctagcatca cacaccgcac aatcccattt ctaggccttc ttacgagcca aaacctggcc	1380
ctactccctcc tagacctaactc ctgacttagaa aagcttattac ctaaaacaat ttcacagcac	1440
caaacttcca cttccatcat cacctcaacc caaaaaggca taattaaact ttacttctc	1500
tctttttctt tcccaactcat cctaacccta cttctaatca cataa	1545
<210> 16	
<211> 1629	
<212> DNA	
<213> Artificial	
<220><223> cDNA	
<400> 16	
ataaaacttcg ctttaattttt aataatcaac accctcttag ctttactact aataattttt	60

acatttgac taccacaact caacggctac atagaaaaat ccaccctta cgagtgcggc 120

ttcgacccta tatccccgc ccgcgtccct ttctccataa aattcttctt agtagctatt 180

accttcttat tatttgatct agaaattgcc ctccctttac ccctaccatg agccctacaa 240

acaactaacc tgccactaat agttatgtca tccctttat taatcatcat cctagcccta 300

agtctggcca acacagcgc cattcaagca atcctataca accgtatcgg cgatatcggt 360

ttcatcctcg ccttagcatg atttaccta cactccaact catgagaccc acaacaata 420

gcccttctaa acgtaatcc aagcctcacc ccactactag gcctcctcct agcagcagca 480

ggcaaattcag cccaaattagg tctccacccc tgactcccct cagccataga aggccccacc 540

ccagtctcag ccctactcca ctcaagcact atagttgttag caggaatctt cttactcatc 600

cgcttccacc ccctagcaga aaatagccca ctaatccaa ctctaacact atgcttaggc 660

gctatcacca ctctgttcgc agcagtctgc gcccttacac aaaatgacat caaaaaaaatc 720

gtagcctct ccacttcaag tcaacttagga ctcataatag ttacaatcgg catcaaccaa 780

ccacacctag cattcctgca catctgtacc cacgccttct tcaaagccat actatttatg 840

tgctccgggt ccatcatcca caaccttaac aatgaacaag atattcgaaa aataggagga 900

ctactcaaaa ccataacctt cacttcaacc tccctcacca ttggcagcct agcattagca 960

ggaatacctt tcctcacagg tttctactcc aaagaccaca tcatgaaac cgcaaacata 1020

tcatacacaa acgcctgagc cctatctatt actctcatcg ctacccct gacaagcgc 1080

tatagcactc gaataattct tctcacccta acaggtcaac ctgcgttccc cacccttact 1140

aacattaacg aaaataaccc caccctacta aacccatata aacgcctggc agccggaagc 1200

ctattcgcag gatttctcat tactaacaac atttcccccg catccccctt ccaaacaaca 1260

atccccctct acctaaaact cacagccctc gctgtcaatt tcctaggact tctaacagcc 1320

ctagaccta actacctaac caacaaactt aaaataaaaat cccactatg cacatttat 1380

ttctccaaca tactcgatt ctaccctagc atcacacacc gcacaatccc ctatctaggc 1440

cttcttaega gccaaaacct gcccctacte ctccctagacc taacctgact agaaaagcta 1500

ttacctaaaa caatttcaca gcaccaaatac tccacccctca tcatcacctc aacccaaaaa 1560

ggcataatta aactttactt cctcttttc ttcttccac tcatcctaac cctactccta 1620

atcacataa 1629

<210> 17

<211> 129

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 17

atgccccaac taaaatactac cgtatggccc accataatta ccccccatact ctttacacta 60

ttcctcatca cccaaactaaa aatattaaac acaaactacc acctacctcc ctcaccattg 120

gcagcctag 129

<210> 18

<211> 783

<212> RNA

<213> Human

<400> 18

augggccacc auaauuuaccc ccauacuccu uacacuauuc cucaucaccc aacuaaaaau 60

auuaaacaca aacuaccacc uaccucccuc accauuggca gcuuagcauu agcagggaua 120

ccuuuccuca cagguuucua cuccaaagac cacaucaucg aaaccgcaaa cauaucauac 180

acaaacgccc gagcccuauc uauuacucuc aucgcuuaccu cccugacaag cgccuauagc 240

acucgaauaa uuucuucucac ccuaacaggc caaccucgcu uccccacccu uacuaacauu 300

aacgaaaaaa accccacccu acuuaacccc auuuaacgcc uggcagccgg aagccuauuc 360

gcaggauuuc ucauuacuaa caacauuucc cccgcauccc cciuuccaaac aacaaucccc 420

cucuaccuaa aacucacagc ccucgcuguc acuuuuccuag gacuucuaac agccuagac 480

cucaacuacc uaaccaacaa acuuaaaaaua aaauccccac uaugcacauu uuauuucucc 540

aacauacucg gauucuaccc uagcaucaca caccgcacaa ucccuuacu aggccuucuu 600

acgagccaaa accugccccu acuccuccua gaccuaaccu gacuagaaaa gcuauuaccu 660

aaaacaauuu cacagcacca aaucuccacc uc当地cauca ccucaacccca aaaaggcaua 720

auuaaacuuu aciuuccucuc uuuucuucuuc ccacucaucc uaacccuacu ccuauucaca 780

uaa 783

<210> 19

<211> 300

<212> RNA

<213> Human

<400> 19

augccccuca uuuacauaaa uuuuauacua gcauuuacca ucucacuuc aggaauacua 60

guauaucgcu cacaccucau auccuccua cuaugccuag aaggaauua acuaucgcug 120

uucauuauag cuacucucau aacccucaac acccacuccc ucuuagccaa uauugugccu 180
 auugccauac uagucuuugc cgccugcgaa gcagcggugg gcuuagccu acuagucuca 240
 aucsccaaca cauauggccu agacuacqua cauaaccuaa cccuacuccu aaucacauaa 300
 <210> 20
 <211> 781
 <212> RNA
 <213> Human
 <400> 20
 auggcacaug cagcgcaagu aggucuacaa gacgcuacuu cccuaucau agaagagcuu 60
 aucaccuuuc augaucacgc ccuauaauc auiiuuccuua ucugcuuccu aguccugua 120
 gcccuumuucc uaacacucac aacaaaacua acuaauacua acaucucaga cgucucaggaa 180
 auagaaacct ucugaacuau ccugcccgcc aucauccuag uccuauucgc ccuucccaucc 240
 cuacgcaucc uuuacauaaac agacgagguc aacgaucucc cccuuaccau caaaucuu 300
 ggccaccaaau gguacugaac cuacgaguac accgacuacg gggacuau cuucaacucc 360
 uacauacuuuc ccccauuauu ccuagaacca ggcgacccag acaauuauc ccuagccaac 420
 cccuuaaca ccccuuccca caucaagecc gaaugauuu uccuauucgc cuacacaauu 480
 cuccgauccg ucccuaacaa acuaggaggc guccuugccc uauuacuauc cauccuau 540
 cuagcaauaa uccccauccu ccuauaucc aaacaacaaa gcauaauuu ucgcccacua 600
 agccaaucac uuuauugacu ccuagccgca gaccuccuca uucuaaccug aaucggagga 660
 caaccaguua gcuacccuuu uaccauauu ggacaaguag cauccguacu auacuucaca 720
 acaauccuaa uccuaauacc aacuaucucc cuaauugaaa acaaaauacu caaaugggcc 780
 u 781
 <210> 21
 <211> 565
 <212> RNA
 <213> Human
 <400> 21
 auggcacaug cagcgcaagu aggucuacaa gacgcuacuu cccuaucau agaagagcuu 60
 aucaccuuuc augaucacgc ccuauaauc auiiuuccuua ucugcuuccu aguccugua 120
 gcccuumuucc uaacacucac aacaaaacua acuaauacua acaucucaga cgucucaggaa 180
 auagaaacct ucugaacuau ccugcccgcc aucauccuag uccuauucgc ccuucccaucc 240

cuacgcaucc	uuuacauaaac	agacgagguc	aacgauccc	ccuuuaccau	caaaucauu	300
ggccaccaau	gguacugaac	cuacgaguac	accgacuacg	gcggacuaau	cuucaacucc	360
uacauacuuc	ccccauuuuu	ccuagaacca	ggcgaccugc	gacuccuagc	cgcagaccuc	420
cuauucuaa	ccugaaucgg	aggacaacca	guaagcuacc	cuuuuaccau	cauuggacaa	480
guagcauccg	uacuaauacuu	cacaacaac	cuaauccuaa	uaccaacua	cuccuaauu	540
gaaaacaaaa	uacucaaau	ggccu				565

<210> 22

<211> 1174

<212> RNA

<213> Human

<400> 22

auggcacaug	cagcgcaagu	aggucuacaa	gacgcuacuu	ccccuaucau	agaagagcuu	60
aucacuuuuc	augaucacgc	ccuauaauc	auuuuuccuu	ucugcuuccu	aguccugua	120
gcccuuucc	uaacacucac	aacaaaacua	acuaauacua	acaucucaga	cgcucaggaa	180
auagaaaccg	ucugaacua	ccugcccgcc	aucauccuag	uccucaucgc	ccucccaucc	240
cuacgcaucc	uuuacauaaac	agacgagguc	aacgauccc	ccuuuaccau	caaaucauu	300
ggccaccaau	gguacugaac	cuacgaguac	accgacuacg	gcggacuaau	cuucaacucc	360

uacauacuuc	ccccauuuuu	ccuagaacca	ggcgaccugc	gacuccuuga	cguugacaau	420
cgaguaguac	ucccgauuga	agccccc	ccauuuuu	cguaauaa	uuacaucaca	480
cacucaugag	cugccccac	auuaggcuu	aaaacagaug	caauucccg	acgucuaaac	540
caaaccacuu	ucaccgcuac	acgaccgggg	guauacuacg	gucaaugcuc	ugaaaucugu	600
ggagcaaacc	acaguuuu	cccauauuc	uugcacgaaa	cgggaucaaa	caaccccu	660
ggaaucaccu	cccauuccga	aaaaaucacc	uuccacccuu	acuacacaau	caaagacgcc	720
cucggcuiac	uucucuuccu	ucucuccuu	augacauua	cacuaauuc	accagaccuc	780

cuaggcgacc	cagacaauua	uacccuagcc	aacccuuuaa	acacccucc	ccacaucaag	840
cccgaaugau	auuuuccuuuu	cgccuacaca	auucuccgau	ccgucccuu	caaacauagga	900
ggcguccuug	cccuauuacu	auccauccuc	auccuagcaa	uaaucccau	ccuccauua	960
uccaaacaac	aaagcauaau	auuucgccc	cuaagccau	cacuuuuuug	acuccuagcc	1020
gcagaccucc	ucauucuaac	cugaaucgg	ggacaaccag	uaagcuaccc	uuuuaccauc	1080
auuggacaag	uagcauccgu	acuauacuuc	acaacaaucc	uaauccuaau	accaacuauc	1140
ucccuauug	aaaacaaaaau	acucaaau	gg			1174

<210> 23

<211> 1294

<212> RNA

<213> Human

<400> 23

augaacgaaa aucuguucgc uucuuucauu gccccacaa uccuaggccu accggccga	60
guacugauca uucuuuuucc cccucuauug auccccaccu caaaaauaucu caucaacaac	120
cgacuaauca ccacccaaca augacuaauc aaacuaaccu caaaacaaau gauaaccua	180
cacaacacua aaggacgaac cugaucucuu auacuaguau ccuuaaucau uuuuauugcc	240
acaacuaacc uccucggacu ccugccucac ucauuuacac caaccacca acuaucuaua	300
aaccuagcca ugcacuacuc accagacgcc ucaaccgccu uuucaucaau cgcccacauc	360

acucgagacg uaaaaauaugg cugaaauauc cgcuaccuuc acgccaugg cgccucaaaua	420
uucuuuaucu gccucuuccu acacaucggg cgaggccuau auuacggauc auuucucuac	480
ucagaaaccu gaaacaucgg cauuauccuc cugcuugcaa cuauagcaac agcciucaua	540
ggcuauugcc ucccugagg caaaaauca uucugaggg ccacaguau uacaaacuuu	600
cuauccgcca ucccauacau ugugacagac cuaguucaau gaaucugagg aggcuacuca	660
guagacaguc ccacccucac acgauuucuu accuuuucacu ucaucuugcc cuucauuauu	720
gcagccuag caacacucca ccuccuauuc uugcacgaaa cggaucaaaa caaccccuua	780

ggaaucaccu cccauuccga uaaaaucacc uuccacccuu acuacacaau caaagacgcc	840
cucggcuiuac uucucuuuccu ucucuccuuua augacauuaa cacuauucuc accagaccuc	900
cuaggcgacc cagacaauua uacccuagcc aacccuuuaa acacccucc ccacaucaag	960
cccgaaugau auuuccuauu cgccuacaca auucuccgau ccguccuuua caaacuagga	1020
ggcguccuug cccuauuacu auccauccuc auccuagcaa uaaucuccau ccuccauaua	1080
uccaaacaac aaagcauaau auuucgcccua auaagccaa cacuuuauug acuccuagcc	1140
gcagaccucc ucauucuaac cugaaucgga ggacaaccag uaagcuaccc uuuuaccauc	1200

auuggacaag uagcauccgu acuauacuuc acaacaaucc uaaucuuau accaacuauc	1260
ucccuauuug aaaacaaaau acucaaagg gccu	1294

<210> 24

<211> 1228

<212> RNA

<213> Human

<400> 24

augccccuca uuuacauaaa uauuaucua gcauuuacca ucucacuucu aggaauacua 60
 guauaucgcu cacaccuau auccuccua cuaugccuag aaggaaauaau acuaucgcug 120
 uucauuauag cuacucuau aacccuacaac acccacuccc ucuuagccaa uauugugccu 180
 auugccauac uagcuuugg cgccugccug auccuccaaa ucaccacagg acuauuccua 240

gccaugcacu acucaccaga cgccucaacc gccuuuucau caaucgccc caucacucga 300
 gacguaaaau auggcugaau cauccgcuac cuucacgcca auggcgccuc aauauucuu 360
 aucugccucu uccuacacau cggcgaggc cuauauuacg gaucauuuucu cuacucagaa 420
 accugaaaca ucggcauuau ccuccugccu gcaacuauag caacagccuu cauagggcua 480
 guccucccg uggccaaau aucauucuga gggccacag uauuuacaaa cuuacauucc 540
 gccaucccau acauugggac agaccuaguu caaugaaucu gaggaggcua cucaguagac 600
 aguccccacc ucacacgauu cuuuaccuuu cacuucaucu ugccccucau uauugcagcc 660

cuagcaacac uccaccuccu auucuugcac gaaacgggau caaacaccc ccuagggauc 720
 accucccauu ccgauaaaaau caccuuccac ccuuacuaca caaucaaaga cgccucggc 780
 uuacuucucu uccuucucuc cuuaaugaca uuaacacuau ucucaccaga ccuccuaggc 840
 gaccagaca auuauacccu agccaacccc uuaaacaccc cucccccacau caagcccgaa 900
 ugauauuucc uauucgcca cacaauucuc cgauccgucc cuaacaaacu aggaggcguc 960
 cuugcccaau uacuauccau ccucauccua gcaauaaucc ccauccucca uauauccaaa 1020
 caacaaagca uaaauuuucg cccacuaagc caaucacuuu auugacuccu agccgcagac 1080

cuccucauic uaaccugaa cgaggagaca ccaguaagcu acccuuuuac caucauugga 1140
 caaguagcau cguacuaua cuucacaaca auccuaaucc uaaucaccaac uaucuccua 1200
 auugaaaaca aaaacucaa augggcuu 1228

<210> 25

<211> 522

<212> RNA

<213> Human

<400> 25

auguucgccc accguugacu auucucuaca aaccacaaag acauuggaac acuauaccua 60
 uuauucggcg caugagcugg aguccuaggc acagcucuaa gccuccuuau ucgagccgag 120
 cugggccagc caggcaaccu ucuagguaac gaccacacu acaacguuau cgucacagcc 180

cucgcuguca cuuuccuagg aciuucuaaca gcccuagacc ucaacuaccu aaccaacaaa 240
 cuuaaaaaa aaucccccacu augcacauuu uauuucucca acauacucgg auucuaccu 300

agcaucacac accgcacaau cccuaucua ggcciuucuua cgagccaaa ccugccccua 360
 cuccuccuag accuaaccug acuagaaaag cuauuaccua aaacaauuuuc acagcaccaa 420
 aucuccaccu ccaucaucac cucaacccaa aaaggcauaa uuuaacuuua ciuccucucu 480
 uucuucuucc cacucauccu aaccuacuc cuaucacau aa 522
 <210> 26
 <211> 582
 <212> RNA
 <213> Human
 <400> 26

auguucgccc accguugacu auucucuaca aaccacaaag acauuggaac acuauaccua 60
 uuauucggcg caugagcugg aguccuaggc acagcucuaa gccuccuuau ucgagccgag 120
 cugggccagc caggcaaccu ucuagguaac gaccacaucu acaacguuau cgucacagcc 180
 caugcauuug uaaaaaucuu cuucauagua auacccaucu uaaucggagg cuuuggcaac 240
 ugacuaguuc cccuaauaa cgugcccccc gauauggcgu uuccccgcau aaacaacaua 300
 agcuucugac ucuuaccucc cucucuccua cuccugcucg caucugcuau aguggaggcc 360
 ggagcagggaa cagguugaac agucuacccu cccuuagcag ggaacuacuc ccacccugga 420

gcccuccuag accuaaccug acuagaaaag cuauuaccua aaacaauuuuc acagcaccaa 480
 aucuccaccu ccaucaucac cucaacccaa aaaggcauaa uuuaacuuua ciuccucucu 540
 uucuucuucc cacucauccu aaccuacuc cuaucacau aa 582
 <210> 27
 <211> 2208
 <212> RNA
 <213> Human
 <400> 27

auguucgccc accguugacu auucucuaca aaccacaaag acauuggaac acuauaccua 60
 uuauucggcg caugagcugg aguccuaggc acagcucuaa gccuccuuau ucgagccgag 120
 cugggccagc caggcaaccu ucuagguaac gaccacaucu acaacguuau cgucacagcc 180

caugcauuug uaaaaaucuu cuucauagua auacccaucu uaaucggagg cuuuggcaac 240
 ugacuaguuc cccuaauaa cgugcccccc gauauggcgu uuccccgcau aaacaacaua 300
 agcuucugac ucuuaccucc cucucuccua cuccugcucg caucugcuau aguggaggcc 360
 ggagcagggaa cagguugaac agucuacccu cccuuagcag ggaacuacuc ccacccugga 420
 gcccuccuag accuaaccau ciuccuccua caccuagcag gugucuccuc uaucuuaggg 480

gccaucauu ucaucacaac aauuaucuu auaaaaaccc cugccauaac ccaauacaa	540
acgccccucu ucgucugauc cguccuauc acagcagucc uacuucuccu aucucucca	600
guccuagcug cuggcaucac uauacuacua acagaccgca accucaacac cacciuuciuc	660
gaccccgccg gaggaggaga ccccauucua uaccaacacc uauucugauu uiucggucac	720
ccugaaguuu auauucuuau ccuaccaggc uucggaauaa ucuccauau uguaacuuac	780
uacuccggaa aaaaagaacc auuuggauac auagguuagg ucugagcuu gauaucauu	840
ggcuuuccuag gguuuuaucgu gugagcacac cauauuuua caguaggaau agacguagac	900
acacgagcau auuucaccuc cgcuaccaua aucaucgcua uccccacccg cgucaaagua	960
uuuagcugac ucgccacacu ccacggaagc aauaugaaau gaucugcugc agugcucuga	1020
gcccuaaggau ucaucuuuuc uuucaccgua gguggccuga cuggcauugu auuagcaaac	1080
ucaucacuag acaucguacu acacgacacg uacuacguug uagcccacuu ccacuauguc	1140
cuaucaauag gagcuguaau ugc当地caua ggaggcuuca uucacugauu ucccuauuic	1200
ucagggcuaca cccuagacca aaccuacgccc aaaauccauu ucacuaucau auucaucggc	1260
guaaaucuaa cuuucuuucc acaacacuuu cucggccua ccggaaugcc ccgacguuac	1320
ucggacuacc ccgaugcaua caccacauga aacauccua caucuguagg cucauucuu	1380
ucucuaacag caguaauuuu aauuaauuuuc augauuugag aagccuucgc uucgaagcga	1440
aaaguccuaa uaguagaaga acccuccaua aaccuggagu gacuauuagg augccccca	1500
cccuaccaca cauucgaaga acccguauc auaaaagcag gaaucuuu ccucacaggu	1560
uucuacucca aagaccacau caucgaaacc gcaaacaauu cauacacaaa cgccugagcc	1620
cuaucauuu cucucaucgc uaccuccug acaagcgccu auagcacucg aauuauiucuu	1680
cucacccuaa caggucaacc uc当地uucccc acccuuacua acauuaacga aauuaacccc	1740
accuacuaa accccauua acgccuggca gccggaagcc uauucgcagg auiucucauu	1800
acuaacaaca uuuccccgcg aucccccuiuc caaacaacaa ucccccucua ccuaaaacuc	1860
acagccccucg cugucacuuu cnuaggacuu cuaacagccc uagaccucaa cuaccuaacc	1920
aacaaacuuu aauuaaaauc cccacuaugc acuuuuuuau ucuuccaaca acucggauuc	1980
uacccuagca ucacacaccc cacaauuccc uaucuaggcc uucuuacgag cccaaaccug	2040
cccuacucc uccuagaccu aaccugacua gaaaagcuau uaccuaaaac aauuucacag	2100
caccaaaucu ccaccuccau caucaccaua acccaaaaag gcauaauua acuuuacuuc	2160
cucucuuuuc ucuuuccacu cauccuaacc cuacuccuaa ucacauua	2208

<212> RNA

<213> Human

<400> 28

auggcacaug cagcgcaagu agguguacaa gacgcuacuu ccccuaucau agaagagcuu	60
aucaccuuuc augaucacgc ccucauaauc auiiuuccuua ucugcuuccu aguccuguan	120
gcccuiiuucc uaacacucac aacaaaacua acuaauacua acaucucaga cgucaggaa	180
auagaaaccg caaacauauc auacacaaac gccugagccc uaucuauuac ucucaucgcu	240
accuccuga caagcgccua uagcacucga auaauuucuuc ucacccuaac aggucaaccu	300
cgcuucccca cccuacuaa cauuaacgaa aauaacccta cccuacuaaa ccccauuuaaa	360
cggcuggcag cgggaagccu auucgcagga uiucuacuaa cuacaacau uiuccccgcga	420
uccccuiucc aaacaacaau cccccucuac cuaaaacuca cagcccucgc ugucacuuuc	480
cuaggacuuc uaacagccu agaccucaac uaccuaacca acaaacuuua aauaaaaaucc	540
ccacuaugca cauuuuauuu cuccaacaua cucggauuuc acccuagcau cacacaccgc	600
acaaucccu aucuaggccu ucuuacgagc caaaaaccugc cccuacuccu ccuagaccua	660
accugacuag aaaagcuauu accuaaaaca auiucacagc accaaauucuc caccuccauc	720
aucacccuaa cccaaaaagg cauauuuuaaa cuuuacuucc ucucuuucuu ciuccccacuc	780
auccuaaccc uacuccuaau cacauaa	807

<210> 29

<211> 786

<212> RNA

<213> Human

<400> 29

auggcacaug cagcgcaagu agguguacaa gacgcuacuu ccccuaucau agaagagcuu	60
aucaccuuuc augaucacgc ccucauaauc auiiuuccuua ucugcuuccu aguccuguan	120
gcccuiiuucc uaacacucac aacaaaacua acuaauacua acaucucaga cgucaggaa	180
auagaaaccg ucugaacaua ccugcccgcc aucauccuag uccucaucgc ccuuccaucc	240
cuacgcaucc uuuacauaaac agacgagguc aacgauccc cccuuaccau caaaucuu	300
ggccaccaau gguacugaac cuacgaguac accgacuacg gggacuaau cuucaacucc	360

uacauacuuuc ccccauuauu ccuagaacca ggcgaccugc gacuccuuga cguugacaau	420
cgaguaguac ucccgauuga agcccccauu cguauauua uuacaucaca agacgucuug	480
cacucaugag cugccccac auuaggcuua aaaacagaug caauucccg acgucuaac	540

caaaccacuu ucacccguac acgaccgggg guauacuacg gucaaugcuc ugaaaucugu	600
ggagccaaacc acaguuucau gcccaucguc cuagaccuaa ccugacuaga aaagcuauua	660
ccuaaaaaca uiucacagca ccaaaucucc accuccauca ucaccuac ccaaaaaggc	720
auaauuaaac uiuacuuccu cucuuucuuuc uucccacuca uccuaacccu acuccuaauc	780
 acauaa	786
<210> 30	
<211> 1905	
<212> RNA	
<213> Human	
<400> 30	
 augaacgaaa aucuguucgc uiucuuucauu gcccccacaa uccuaggccu acccgccgca	60
guacugauca uiucuuuuucc cccucuuauug auccccaccu ccaaaauaucu caucaacaac	120
cgacuauca ccacccaaca augacuaauc aaacuaaccu caaaacaaau gauaaccua	180
cacaacacua aaggacgaac cugaucucuu auacuaguau ccuuaaucau uiuiuaugcc	240
acaacuaacc uccucggacu ccugccucac ucauuuacac caaccacccca acuaucuaua	300
 aaccuagcca ugcccacccc cuuaugagcg ggcacaguga uuauaggccu ucgcucuaag	360
auuaaaaaug cccuagccca cuucuuacca caaggcacac cuacaccccu uauccccua	420
cuaguuaauua ucgaaaccau cagccuacuc auucaaccaa uagccuggc cguacgccua	480
accgcuaaca uiacugcagg ccacccuacuc augcaccuaa uuggaagcgc cacccuagca	540
auaucaacca uiuacccuucc cuciucacuu aucaucuuca caauucuaau ucuacugacu	600
auccuagaaa ucgcugucgc cuuaauccaa gccuacguuu ucacacuuc aguaagccuc	660
uaccuacacu ccaacucaug agacccacaa caaaugccc uucuaaacgc uaauccaagc	720
 cucacccac uacuaggccu ccuccuagca gcagcaggca aaucagccca auuaggucuc	780
cacccugac ucccccugc cauagaaggc cccacccag ucucagccu acuccacu	840
agcacuauag uuguagcagg aaucuucuuu cuauccgcu uccaccccu agcagaaaa	900
agcccacuua uccaaacucu aacacuaugc uuaggcgcua ucaccacu guucgcagca	960
gucugcgccc uuacacaaaa ugacaucaa aaaaucguag cciucuccac uiucaaguua	1020
cuaggacuca uaaauaguuaac aaucggcauc aaccaaccac accuagcauu ccugcacauc	1080
uguacccacg cciucuucaa agccauacua uiuaugugcu ccggguccau cauccacaac	1140
 cuuaacaaug aacaagauau ucgaaaaaua ggaggacuac ucaaaaccau accucucacu	1200
ucaacccccc ucaccauugg cagccuagca uuagcaggaa uaccuuuccu cacagguuuc	1260

uacuccaaag accacaucau cgaaaccgca aacauaucau acacaaacgc cugagccua 1320
 ucuauuacuc ucaucgcuac cucccugaca agcgccuaua gcacucgaaau aauuuuucuc 1380
 acccuaacag gucaaccucg cuuccccacc cuuacuaaca uuaacgaaaa uaaccccacc 1440
 cuacuaaacc ccauuaaacg ccuggcagcc ggaagccuau ucgcaggauu ucuauuacu 1500
 aacaacauuu cccccgcauc cccciuccaa acaacaaucc cccucuaccu aaaacucaca 1560

gcccucgcug ucacuuuccu aggacuucua acagcccua agcuacaac ccuaaccaac 1620
 aaacuuuaaa uaaaaauccc acuaugcaca uuuuuuuuucu ccaacauacu cggaauucuac 1680
 ccuagcauca cacacccgac aaucccccua cuaggccuuc uuacgagcca aaaccugccc 1740
 cuacuccucc uagaccuaac cugacuagaa aagcuauuac cuaaaacaau uucacagcac 1800
 caaaucucca ccuccaucau caccucaacc caaaaaggca uaauuaaacu uuaciuuccuc 1860
 ucuuuciuuucu ucccacuau ccuaacccua cuccuaauca cauua 1905

<210> 31

<211> 1545

<212> RNA

<213> Human

<400> 31

augacccacc aaucacaugc cuaucauaua guaaaaccca gcccaugacc ccuaacaggg 60
 gcccucucag cccuccuaau gaccuccggc cuagccaugu gauuuucacuu ccacuccaua 120
 acgcuccu uacuaggccu acuaaccaac acacuaacca uauaccaaug auggcgcgau 180
 guaacacgag aaagcacaua ccaaggccac cacacaccac cuguccaaaa aggccuucga 240
 uacgggauaa uccuauuuau uaccucagaa guuuuuuuuucu ucgcaggauu uuucugagcc 300
 uuuuaccacu ccagccuagc cccuacccccc caauuaggag ggcacuggcc cccaacaggc 360
 aucacccac uacuaggccu ccuccuagca gcagcaggca aaucagccca auuaggucuc 420

cacccugac ucuccucagc cauagaaggc cccacccag ucucagccu acuccacuca 480
 agcacauau uuguagcagg aaucuucuu cuauccgcu uccaccccu agcagaaaaau 540
 agcccacuua uccaaacucu aacacuaugc uuaggcgcuu ucaccacu guucgcagca 600
 gucugcgccc uuacacaaaa ugacaucaa aaaaucguag cciucuccac uucaagucaa 660
 cuaggacuca uaaauaguuaac aaucggcauc aaccaaccac accuagcauu ccugcacauc 720
 uguacccacg cciucuucaa agccauacua uuuauugugcu ccggguccau cauccacaac 780
 cuuaacaaug aacaagauau ucgaaaaaua ggaggacuac ucaaaaaccau accucucacu 840

ucaaccuccc ucaccauugg cagccuagca uuagcaggaa uaccuuuccu cacagguuuc 900

uacuccaaag accacaucau cgaaaccgca aacauaucau acacaaacgc cugagccua	960
ucuauuacuc ucaucgcuac cucccugaca agcgccuaua gcacucgaaau aauucuucuc	1020
accuaacag gucaaccucg cuuccccacc cuuacuaaca uuaacgaaaa uaaccccacc	1080
cuacuaaaccc ccauuaaacg ccuggcagcc ggaagccuau ucgcaggauu ucuauuacu	1140
aacaacauuu cccccgcauc cccciuccaa acaacaaucc cccucuacca aaaacucaca	1200
gcccucgcug ucacuuuuccu aggacuucua acagccuag accucaacua ccuaaccaac	1260
aaacuuuaaaaa uaaaaauccccc acuaugcaca uuuuuuuuucu ccaacauacu cggaauucuac	1320
ccuagcauca cacacccgac aaucccccua cuaggccuuc uuacgagcca aaaccugccc	1380
cuacuccucc uagaccuaac cugacuagaa aagcuauuac cuaaaacaau uucacagcac	1440
caaauccucca ccuccaucau caccucaacc caaaaaggca uaauuaaacu uuaciuuccuc	1500
ucuuuuciuuucu ucccacuau ccuaacccua cuccuaauca cauua	1545
<210> 32	
<211> 1629	
<212> RNA	
<213> Human	
<400> 32	
auaaacuucg ccuuaauuuu aauaaaucaac acccuuccuag ccuuaucuacu aauuaauuuu	60
acauuuugac uaccacaacu caacggcuac auagaaaaau ccacccuua cgagugcggc	120
uucgaccua uauccccgcg ccgcguccu uucuccauaa aauucuucuu aguagcuauu	180
accuucuuau uauuuugaucu agaaaauugcc cuccuuuuac cccuaccaug agccuacaa	240
acaacuaacc ugccccacuau aguuuaguca ucccuuuau uaaucaucau ccuagccua	300
agucuggcca acacagcagc cauuaagca auccuauaca accguauucgg cgauaucggu	360
uucauccucg ccuuaugcaug auuuauccua cacuccaacu caugagaccc acaacaaaua	420
gccciuccuaa acgcuaaucc aagccucacc ccacuacuag gccuccuccu agcagcagca	480
ggcaaauucag cccaaauuagg ucuccacccc ugacuccccu cagccauaga aggccccacc	540
ccagucucag cccuacucca cucaagcacu auaguuguag caggaauucuu cuuacuacu	600
cgcuuccacc cccuagcaga aauuagccca cuauccaaa cucuaacacu augcuccaggc	660
gcuaucacca cucuguucgc agcagucugc gcccuuacac aaaaugacau caaaaaaaaauc	720
guagcciuuucu ccacuucaag ucaacuagga cucauaauag uuacaauucgg caucaaccaa	780
ccacaccuag cauuccugca caucuguacc cacgccuucu ucaaagccau acuauuuuug	840
ugcuccgggu ccaucaucca caaccuuac aaugaaacaag auauucgaaa aauaggagga	900

cuacucaaaa ccauaccucu cacuucaacc ucccucacca uuggcagccu agcauuagca 960
 ggaauaccuu uccucacagg uuucuacucc aaagaccaca ucaucgaaac cgcaaacaua 1020
 ucauacacaa acgcugagc ccuaucuauu acucucaucg cuaccuccu gacaagcgcc 1080
 uauagcacuc gaauaaauicu ucucacccua acaggucaac cuugcuuuccc caccuuacu 1140
 aacauuaacg aaaaauaccc cacccuacua aaccccauua aacgccuggc agccggaagc 1200
 cuauucgcag gauuuucuau uacuaacaac auuucccccg cauccccuu ccaaacaaca 1260
 aucccccucu accuaaaacu cacagccuc gcugucacuu uccuaggacu ucuaacagcc 1320

cuagaccuca acuaccuaac caacaaacuu aaaauaaaaau ccccacuaug cacauuuau 1380
 uucuccaaca uacucggauu cuacccuagc aucacacacc gcacaauccc cuaucuaggc 1440
 cuucuuacga gccaaaaccu gccccuacuc cuccuagacc uaaccugacu agaaaagcua 1500
 uuaccuaaaa caauuucaca gcacccaauc uccaccucca ucaucaccuc aacccaaaaa 1560
 ggcauaauua aacuuuacuu ccucucuuuc uucuucccac ucauccuaac ccuacuccua 1620
 aucacauaa 1629

<210> 33

<211> 129

<212> RNA

<213> Human

<400> 33

augccccaac uaaaauacuac cguauggccc accauuaaua cccccauacu ccuuacacua 60
 uuccucauca cccaacuaaa aauauuaaac acaaacuacc accuaccucc cucacccauug 120
 gcagccuag 129

<210> 34

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (261)..(261)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 34

Met Ala His His Asn Tyr Pro His Thr Pro Tyr Thr Ile Pro His His

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

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

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

 Leu Leu Asp Leu Thr Trp Leu Glu Lys Leu Leu Pro Lys Thr Ile Ser
 210 215 220
 Gln His Gln Ile Ser Thr Ser Ile Ile Thr Ser Thr Gln Lys Gly Met
 225 230 235 240
 Ile Lys Leu Tyr Phe Leu Ser Phe Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu
 245 250 255
 Leu Leu Ile Thr Xaa
 260

<210> 35
<211> 100
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature
<222> (100)..(100)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 35

Met	Pro	Leu	Ile	Tyr	Met	Asn	Ile	Met	Leu	Ala	Phe	Thr	Ile	Ser	Leu
1								10						15	
Leu	Gly	Met	Leu	Val	Tyr	Arg	Ser	His	Leu	Met	Ser	Ser	Leu	Leu	Cys
	20													30	
Leu	Glu	Gly	Met	Met	Leu	Ser	Leu	Phe	Ile	Met	Ala	Thr	Leu	Met	Thr
	35													45	

Leu	Asn	Thr	His	Ser	Leu	Leu	Ala	Asn	Ile	Val	Pro	Ile	Ala	Met	Leu
50								55						60	
Val	Phe	Ala	Ala	Cys	Glu	Ala	Ala	Val	Gly	Leu	Ala	Leu	Leu	Val	Ser
65								70						75	
Ile	Ser	Asn	Thr	Tyr	Gly	Leu	Asp	Tyr	Val	His	Asn	Leu	Thr	Leu	Leu
	85								90					95	
Leu	Ile	Thr	Xaa												
			100												

<210> 36
<211> 261
<212> PRT
<213> Artificial
<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature
<222> (261)..(261)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 36

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

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

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

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

 Thr Ile Leu Ile Leu Met Pro Thr Ile Ser Leu Ile Glu Asn Lys Met

245	250	255
Leu Lys Trp Ala Xaa		
260		
<210> 37		
<211> 189		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> putative protein sequence		
<220><221> misc_feature		
<222> (189)..(189)		
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid		
<400> 37		
Met Ala His Ala Ala Gln Val Gly Leu Gln Asp Ala Thr Ser Pro Ile		
1	5	10
		15
Met Glu Glu Leu Ile Thr Phe His Asp His Ala Leu Met Ile Ile Phe		
20	25	30
Leu Ile Cys Phe Leu Val Leu Tyr Ala Leu Phe Leu Thr Leu Thr Thr		
35	40	45
Lys Leu Thr Asn Thr Asn Ile Ser Asp Ala Gln Glu Met Glu Thr Val		
50	55	60
Trp Thr Ile Leu Pro Ala Ile Ile Leu Val Leu Ile Ala Leu Pro Ser		
65	70	75
		80
Leu Arg Ile Leu Tyr Met Thr Asp Glu Val Asn Asp Pro Ser Leu Thr		
85	90	95
Ile Lys Ser Ile Gly His Gln Trp Tyr Trp Thr Tyr Glu Tyr Thr Asp		
100	105	110
Tyr Gly Gly Leu Ile Phe Asn Ser Tyr Met Leu Pro Pro Leu Phe Leu		
115	120	125
Glu Pro Gly Asp Leu Arg Leu Leu Ala Ala Asp Leu Leu Ile Leu Thr		
130	135	140
Trp Ile Gly Gly Gln Pro Val Ser Tyr Pro Phe Thr Ile Ile Gly Gln		
145	150	155
		160

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

165 170 175

Ile Ser Leu Ile Glu Asn Lys Met Leu Lys Trp Ala Xaa

180 185

<210> 38

<211> 392

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (392)..(392)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 38

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

1 5 10 15

Met Glu Glu Leu Ile Thr Phe His Asp His Ala Leu Met Ile Ile Phe

20 25 30

Leu Ile Cys Phe Leu Val Leu Tyr Ala Leu Phe Leu Thr Leu Thr Thr

35 40 45

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

50 55 60

Trp Thr Ile Leu Pro Ala Ile Ile Leu Val Leu Ile Ala Leu Pro Ser

65 70 75 80

Leu Arg Ile Leu Tyr Met Thr Asp Glu Val Asn Asp Pro Ser Leu Thr

85 90 95

Ile Lys Ser Ile Gly His Gln Trp Tyr Trp Thr Tyr Glu Tyr Thr Asp

100 105 110

Tyr Gly Gly Leu Ile Phe Asn Ser Tyr Met Leu Pro Pro Leu Phe Leu

115 120 125

Glu Pro Gly Asp Leu Arg Leu Leu Asp Val Asp Asn Arg Val Val Leu

130 135 140

Pro Ile Glu Ala Pro Ile Arg Met Met Ile Thr Ser Gln Asp Val Leu

145	150	155	160
His Ser Trp Ala Val Pro Thr Leu Gly Leu Lys Thr Asp Ala Ile Pro			
165	170	175	
Gly Arg Leu Asn Gln Thr Thr Phe Thr Ala Thr Arg Pro Gly Val Tyr			
180	185	190	
Tyr Gly Gln Cys Ser Glu Ile Cys Gly Ala Asn His Ser Phe Met Pro			
195	200	205	
Met Phe Leu His Glu Thr Gly Ser Asn Asn Pro Leu Gly Ile Thr Ser			
210	215	220	
His Ser Asp Lys Ile Thr Phe His Pro Tyr Tyr Ile Lys Asp Ala			
225	230	235	240
Leu Gly Leu Leu Phe Leu Leu Ser Leu Met Thr Leu Thr Leu Phe			
245	250	255	
Ser Pro Asp Leu Leu Gly Asp Pro Asp Asn Tyr Thr Leu Ala Asn Pro			
260	265	270	
Leu Asn Thr Pro Pro His Ile Lys Pro Glu Trp Tyr Phe Leu Phe Ala			
275	280	285	
Tyr Thr Ile Leu Arg Ser Val Pro Asn Lys Leu Gly Gly Val Leu Ala			
290	295	300	
Leu Leu Leu Ser Ile Leu Ile Leu Ala Met Ile Pro Ile Leu His Met			
305	310	315	320
Ser Lys Gln Gln Ser Met Met Phe Arg Pro Leu Ser Gln Ser Leu Tyr			
325	330	335	
Trp Leu Leu Ala Ala Asp Leu Leu Ile Leu Thr Trp Ile Gly Gly Gln			
340	345	350	
Pro Val Ser Tyr Pro Phe Thr Ile Ile Gly Gln Val Ala Ser Val Leu			
355	360	365	
Tyr Phe Thr Thr Ile Leu Ile Leu Met Pro Thr Ile Ser Leu Ile Glu			
370	375	380	
Asn Lys Met Leu Lys Trp Ala Xaa			
385	390		

<210> 39

<211> 432

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (432)..(432)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 39

Met Asn Glu Asn Leu Phe Ala Ser Phe Ile Ala Pro Thr Ile Leu Gly

1 5 10 15

Leu Pro Ala Ala Val Leu Ile Ile Leu Phe Pro Pro Leu Leu Ile Pro

20 25 30

Thr Ser Lys Tyr Leu Ile Asn Asn Arg Leu Ile Thr Thr Gln Gln Trp

35 40 45

Leu Ile Lys Leu Thr Ser Lys Gln Met Met Thr Met His Asn Thr Lys

50 55 60
Gly Arg Thr Trp Ser Leu Met Leu Val Ser Leu Ile Ile Phe Ile Ala
65 70 75 80

Thr Thr Asn Leu Leu Gly Leu Leu Pro His Ser Phe Thr Pro Thr Thr

85 90 95

Gln Leu Ser Met Asn Leu Ala Met His Tyr Ser Pro Asp Ala Ser Thr

100 105 110

Ala Phe Ser Ser Ile Ala His Ile Thr Arg Asp Val Asn Tyr Gly Trp

115 120 125

Ile Ile Arg Tyr Leu His Ala Asn Gly Ala Ser Met Phe Phe Ile Cys

130 135 140

Leu Phe Leu His Ile Gly Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Ser Phe Leu Tyr

145 150 155 160

Ser Glu Thr Trp Asn Ile Gly Ile Ile Leu Leu Leu Ala Thr Met Ala

165 170 175

Thr Ala Phe Met Gly Tyr Val Leu Pro Trp Gly Gln Met Ser Phe Trp

180	185	190
Gly Ala Thr Val Ile Thr Asn Leu Leu Ser Ala Ile Pro Tyr Ile Gly		
195	200	205
Thr Asp Leu Val Gln Trp Ile Trp Gly Gly Tyr Ser Val Asp Ser Pro		
210	215	220
Thr Leu Thr Arg Phe Phe Thr Phe His Phe Ile Leu Pro Phe Ile Ile		
225	230	235
Ala Ala Leu Ala Thr Leu His Leu Leu Phe Leu His Glu Thr Gly Ser		
245	250	255
Asn Asn Pro Leu Gly Ile Thr Ser His Ser Asp Lys Ile Thr Phe His		
260	265	270
Pro Tyr Tyr Thr Ile Lys Asp Ala Leu Gly Leu Leu Phe Leu Leu		
275	280	285
Ser Leu Met Thr Leu Thr Leu Phe Ser Pro Asp Leu Leu Gly Asp Pro		
290	295	300
Asp Asn Tyr Thr Leu Ala Asn Pro Leu Asn Thr Pro Pro His Ile Lys		
305	310	315
Pro Glu Trp Tyr Phe Leu Phe Ala Tyr Thr Ile Leu Arg Ser Val Pro		
325	330	335
Asn Lys Leu Gly Gly Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Leu Ile Leu		
340	345	350
Ala Met Ile Pro Ile Leu His Met Ser Lys Gln Gln Ser Met Met Phe		
355	360	365
Arg Pro Leu Ser Gln Ser Leu Tyr Trp Leu Leu Ala Ala Asp Leu Leu		
370	375	380
Ile Leu Thr Trp Ile Gly Gly Gln Pro Val Ser Tyr Pro Phe Thr Ile		
385	390	395
Ile Gly Gln Val Ala Ser Val Leu Tyr Phe Thr Thr Ile Leu Ile Leu		
405	410	415
Met Pro Thr Ile Ser Leu Ile Glu Asn Lys Met Leu Lys Trp Ala Xaa		
420	425	430

<210> 40

<211> 410

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (410)..(410)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 40

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

1 5 10 15

Leu Gly Met Leu Val Tyr Arg Ser His Leu Met Ser Ser Leu Leu Cys

20 25 30

Leu Glu Gly Met Met Leu Ser Leu Phe Ile Met Ala Thr Leu Met Thr

35 40 45

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

50 55 60

Val Phe Gly Ala Cys Leu Ile Leu Gln Ile Thr Thr Gly Leu Phe Leu

65 70 75 80

Ala Met His Tyr Ser Pro Asp Ala Ser Thr Ala Phe Ser Ser Ile Ala

85 90 95

His Ile Thr Arg Asp Val Asn Tyr Gly Trp Ile Ile Arg Tyr Leu His

100 105 110

Ala Asn Gly Ala Ser Met Phe Phe Ile Cys Leu Phe Leu His Ile Gly

115 120 125

Arg Gly Leu Tyr Tyr Gly Ser Phe Leu Tyr Ser Glu Thr Trp Asn Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Asn Leu Leu Ser Ala Ile Pro Tyr Ile Gly Thr Asp Leu Val Gln Trp

180	185	190
Ile Trp Gly Gly Tyr Ser Val Asp Ser Pro Thr Leu Thr Arg Phe Phe		
195	200	205
Thr Phe His Phe Ile Leu Pro Phe Ile Ile Ala Ala Leu Ala Thr Leu		
210	215	220
His Leu Leu Phe Leu His Glu Thr Gly Ser Asn Asn Pro Leu Gly Ile		
225	230	235
Thr Ser His Ser Asp Lys Ile Thr Phe His Pro Tyr Tyr Thr Ile Lys		
245	250	255
Asp Ala Leu Gly Leu Leu Phe Leu Leu Ser Leu Met Thr Leu Thr		
260	265	270
Leu Phe Ser Pro Asp Leu Leu Gly Asp Pro Asp Asn Tyr Thr Leu Ala		
275	280	285
Asn Pro Leu Asn Thr Pro Pro His Ile Lys Pro Glu Trp Tyr Phe Leu		
290	295	300
Phe Ala Tyr Thr Ile Leu Arg Ser Val Pro Asn Lys Leu Gly Gly Val		
305	310	315
Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ile Leu Ile Leu Ala Met Ile Pro Ile Leu		
325	330	335
His Met Ser Lys Gln Gln Ser Met Met Phe Arg Pro Leu Ser Gln Ser		
340	345	350
Leu Tyr Trp Leu Leu Ala Ala Asp Leu Leu Ile Leu Thr Trp Ile Gly		
355	360	365
Gly Gln Pro Val Ser Tyr Pro Phe Thr Ile Ile Gly Gln Val Ala Ser		
370	375	380
Val Leu Tyr Phe Thr Thr Ile Leu Ile Leu Met Pro Thr Ile Ser Leu		
385	390	395
Ile Glu Asn Lys Met Leu Lys Trp Ala Xaa		
405	410	
<210> 41		
<211> 174		

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (174)..(174)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 41

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

1 5 10 15

Thr Leu Tyr Leu Leu Phe Gly Ala Trp Ala Gly Val Leu Gly Thr Ala

20 25 30

Leu Ser Leu Leu Ile Arg Ala Glu Leu Gly Gln Pro Gly Asn Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Phe Leu Gly Leu Leu Thr Ala Leu Asp Leu Asn Tyr Leu Thr Asn Lys

65 70 75 80

Leu Lys Met Lys Ser Pro Leu Cys Thr Phe Tyr Phe Ser Asn Met Leu

85 90 95

Gly Phe Tyr Pro Ser Ile Thr His Arg Thr Ile Pro Tyr Leu Gly Leu

100 105 110

Leu Thr Ser Gln Asn Leu Pro Leu Leu Leu Asp Leu Thr Trp Leu

115 120 125

Glu Lys Leu Leu Pro Lys Thr Ile Ser Gln His Gln Ile Ser Thr Ser

130 135 140

Ile Ile Thr Ser Thr Gln Lys Gly Met Ile Lys Leu Tyr Phe Leu Ser

145 150 155 160

Phe Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu Leu Ile Thr Xaa

165 170

<210> 42

<211> 194

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (194)..(194)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 42

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

1 5 10 15

Thr Leu Tyr Leu Leu Phe Gly Ala Trp Ala Gly Val Leu Gly Thr Ala

20 25 30

Leu Ser Leu Leu Ile Arg Ala Glu Leu Gly Gln Pro Gly Asn Leu Leu

35 40 45

Gly Asn Asp His Ile Tyr Asn Val Ile Val Thr Ala His Ala Phe Val

50 55 60

Met Ile Phe Phe Met Val Met Pro Ile Met Ile Gly Gly Phe Gly Asn

65 70 75 80

Trp Leu Val Pro Leu Met Ile Gly Ala Pro Asp Met Ala Phe Pro Arg

85 90 95

Met Asn Asn Met Ser Phe Trp Leu Leu Pro Pro Ser Leu Leu Leu

100 105 110

Leu Ala Ser Ala Met Val Glu Ala Gly Ala Gly Thr Gly Trp Thr Val

115 120 125

Tyr Pro Pro Leu Ala Gly Asn Tyr Ser His Pro Gly Ala Leu Leu Asp

130 135 140

Leu Thr Trp Leu Glu Lys Leu Leu Pro Lys Thr Ile Ser Gln His Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Phe Leu Ser Phe Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu Leu Ile

180 185 190

Thr Xaa

<210> 43

<211> 736

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (736)..(736)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 43

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

1 5 10 15

Thr Leu Tyr Leu Leu Phe Gly Ala Trp Ala Gly Val Leu Gly Thr Ala

20 25 30

Leu Ser Leu Leu Ile Arg Ala Glu Leu Gly Gln Pro Gly Asn Leu Leu

35 40 45

Gly Asn Asp His Ile Tyr Asn Val Ile Val Thr Ala His Ala Phe Val

50 55 60

Met Ile Phe Phe Met Val Met Pro Ile Met Ile Gly Gly Phe Gly Asn

65 70 75 80

Trp Leu Val Pro Leu Met Ile Gly Ala Pro Asp Met Ala Phe Pro Arg

85 90 95

Met Asn Asn Met Ser Phe Trp Leu Leu Pro Pro Ser Leu Leu Leu

100 105 110

Leu Ala Ser Ala Met Val Glu Ala Gly Ala Gly Thr Gly Trp Thr Val

115 120 125

Tyr Pro Pro Leu Ala Gly Asn Tyr Ser His Pro Gly Ala Ser Val Asp

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ile Asn Phe Ile Thr Thr Ile Ile Asn Met Lys Pro Pro Ala Met

165 170 175

Thr Gln Tyr Gln Thr Pro Leu Phe Val Trp Ser Val Leu Ile Thr Ala

180 185 190

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

195 200 205

Leu Leu Thr Asp Arg Asn Leu Asn Thr Thr Phe Phe Asp Pro Ala Gly

210 215 220

Gly Gly Asp Pro Ile Leu Tyr Gln His Leu Phe Trp Phe Phe Gly His

225 230 235 240

Pro Glu Val Tyr Ile Leu Ile Leu Pro Gly Phe Gly Met Ile Ser His

245 250 255

Ile Val Thr Tyr Tyr Ser Gly Lys Lys Glu Pro Phe Gly Tyr Met Gly

260 265 270

Met Val Trp Ala Met Met Ser Ile Gly Phe Leu Gly Phe Ile Val Trp

275 280 285

Ala His His Met Phe Thr Val Gly Met Asp Val Asp Thr Arg Ala Tyr

290 295 300

Phe Thr Ser Ala Thr Met Ile Ile Ala Ile Pro Thr Gly Val Lys Val

305 310 315 320

Phe Ser Trp Leu Ala Thr Leu His Gly Ser Asn Met Lys Trp Ser Ala

325 330 335

Ala Val Leu Trp Ala Leu Gly Phe Ile Phe Leu Phe Thr Val Gly Gly

340 345 350

Leu Thr Gly Ile Val Leu Ala Asn Ser Ser Leu Asp Ile Val Leu His

355 360 365

Asp Thr Tyr Tyr Val Val Ala His Phe His Tyr Val Leu Ser Met Gly

370 375 380

Ala Val Phe Ala Ile Met Gly Gly Phe Ile His Trp Phe Pro Leu Phe

385 390 395 400

Ser Gly Tyr Thr Leu Asp Gln Thr Tyr Ala Lys Ile His Phe Thr Ile

405 410 415

Met Phe Ile Gly Val Asn Leu Thr Phe Phe Pro Gln His Phe Leu Gly

420 425 430

Leu Ser Gly Met Pro Arg Arg Tyr Ser Asp Tyr Pro Asp Ala Tyr Thr

435 440 445

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

450 455 460

Val Met Leu Met Ile Phe Met Ile Trp Glu Ala Phe Ala Ser Lys Arg

465 470 475 480

Lys Val Leu Met Val Glu Glu Pro Ser Met Asn Leu Glu Trp Leu Tyr

485 490 495

Gly Cys Pro Pro Pro Tyr His Thr Phe Glu Glu Pro Val Tyr Met Lys

500 505 510

Ala Gly Met Pro Phe Leu Thr Gly Phe Tyr Ser Lys Asp His Ile Ile

515 520 525

Glu Thr Ala Asn Met Ser Tyr Thr Asn Ala Trp Ala Leu Ser Ile Thr

530 535 540

Leu Ile Ala Thr Ser Leu Thr Ser Ala Tyr Ser Thr Arg Met Ile Leu

545 550 555 560

Leu Thr Leu Thr Gly Gln Pro Arg Phe Pro Thr Leu Thr Asn Ile Asn

565 570 575

Glu Asn Asn Pro Thr Leu Leu Asn Pro Ile Lys Arg Leu Ala Ala Gly

580 585 590

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

595 600 605

Pro Phe Gln Thr Thr Ile Pro Leu Tyr Leu Lys Leu Thr Ala Leu Ala

610 615 620

Val Thr Phe Leu Gly Leu Leu Thr Ala Leu Asp Leu Asn Tyr Leu Thr

625 630 635 640

Asn Lys Leu Lys Met Lys Ser Pro Leu Cys Thr Phe Tyr Phe Ser Asn

645 650 655

Met Leu Gly Phe Tyr Pro Ser Ile Thr His Arg Thr Ile Pro Tyr Leu

660 665 670

Gly Leu Leu Thr Ser Gln Asn Leu Pro Leu Leu Leu Asp Leu Thr

675 680 685

Trp Leu Glu Lys Leu Leu Pro Lys Thr Ile Ser Gln His Gln Ile Ser

690 695 700

Thr Ser Ile Ile Thr Ser Thr Gln Lys Gly Met Ile Lys Leu Tyr Phe

705 710 715 720

Leu Ser Phe Phe Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu Leu Ile Thr Xaa

725 730 735

<210> 44

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (269)..(269)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 44

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

1 5 10 15

Met Glu Glu Leu Ile Thr Phe His Asp His Ala Leu Met Ile Ile Phe

20 25 30

Leu Ile Cys Phe Leu Val Leu Tyr Ala Leu Phe Leu Thr Leu Thr Thr

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Ser Ala Tyr Ser Thr Arg Met Ile Leu Leu Thr Leu

85 90 95

Thr Gly Gln Pro Arg Phe Pro Thr Leu Thr Asn Ile Asn Glu Asn Asn

100 105 110

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

115 120 125

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

130	135	140
Thr Thr Ile Pro Leu Tyr Leu Lys Leu Thr Ala Leu Ala Val Thr Phe		
145	150	155
Leu Gly Leu Leu Thr Ala Leu Asp Leu Asn Tyr Leu Thr Asn Lys Leu		
165	170	175
Lys Met Lys Ser Pro Leu Cys Thr Phe Tyr Phe Ser Asn Met Leu Gly		
180	185	190
Phe Tyr Pro Ser Ile Thr His Arg Thr Ile Pro Tyr Leu Gly Leu Leu		
195	200	205
Thr Ser Gln Asn Leu Pro Leu Leu Leu Asp Leu Thr Trp Leu Glu		
210	215	220
Lys Leu Leu Pro Lys Thr Ile Ser Gln His Gln Ile Ser Thr Ser Ile		
225	230	235
Ile Thr Ser Thr Gln Lys Gly Met Ile Lys Leu Tyr Phe Leu Ser Phe		
245	250	255
Phe Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu Leu Ile Thr Xaa		

260	265
<210> 45	
<211> 262	
<212> PRT	
<213> Artificial	
<220><223> putative protein sequence	
<220><221> misc_feature	
<222> (262)..(262)	
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid	
<400> 45	
Met Ala His Ala Ala Gln Val Gly Leu Gln Asp Ala Thr Ser Pro Ile	
1	5
Met Glu Glu Leu Ile Thr Phe His Asp His Ala Leu Met Ile Ile Phe	
20	25
30	

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

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

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

 Ser Gln His Gln Ile Ser Thr Ser Ile Ile Thr Ser Thr Gln Lys Gly
 225 230 235 240
 Met Ile Lys Leu Tyr Phe Leu Ser Phe Phe Phe Pro Leu Ile Leu Thr
 245 250 255
 Leu Leu Leu Ile Thr Xaa
 260
 <210> 46
 <211> 635

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (635)..(635)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 46

Met Asn Glu Asn Leu Phe Ala Ser Phe Ile Ala Pro Thr Ile Leu Gly

1 5 10 15

Leu Pro Ala Ala Val Leu Ile Ile Leu Phe Pro Pro Leu Leu Ile Pro

20 25 30

Thr Ser Lys Tyr Leu Ile Asn Asn Arg Leu Ile Thr Thr Gln Gln Trp

35 40 45

Leu Ile Lys Leu Thr Ser Lys Gln Met Met Thr Met His Asn Thr Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Thr Asn Leu Leu Gly Leu Leu Pro His Ser Phe Thr Pro Thr Thr

85 90 95

Gln Leu Ser Met Asn Leu Ala Met Ala Ile Pro Leu Trp Ala Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Leu Pro Gln Gly Thr Pro Thr Pro Leu Ile Pro Met Leu Val Ile Ile

130 135 140

Glu Thr Ile Ser Leu Leu Ile Gln Pro Met Ala Leu Ala Val Arg Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Thr Leu Ala Met Ser Thr Ile Asn Leu Pro Ser Thr Leu Ile Ile

180 185 190

Phe Thr Ile Leu Ile Leu Leu Thr Ile Leu Glu Ile Ala Val Ala Leu
 195 200 205
 Ile Gln Ala Tyr Val Phe Thr Leu Leu Val Ser Leu Tyr Leu His Ser
 210 215 220
 Asn Ser Trp Asp Pro Gln Gln Met Ala Leu Leu Asn Ala Asn Pro Ser
 225 230 235 240
 Leu Thr Pro Leu Leu Gly Leu Leu Ala Ala Ala Gly Lys Ser Ala
 245 250 255

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

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

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

435	440	445
-----	-----	-----

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

450	455	460
-----	-----	-----

Gln Pro Arg Phe Pro Thr Leu Thr Asn Ile Asn Glu Asn Asn Pro Thr

465	470	475	480
-----	-----	-----	-----

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

485	490	495
-----	-----	-----

Phe Leu Ile Thr Asn Asn Ile Ser Pro Ala Ser Pro Phe Gln Thr Thr

500	505	510
-----	-----	-----

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

515	520	525
-----	-----	-----

Leu Leu Thr Ala Leu Asp Leu Asn Tyr Leu Thr Asn Lys Leu Lys Met

530	535	540
-----	-----	-----

Lys Ser Pro Leu Cys Thr Phe Tyr Phe Ser Asn Met Leu Gly Phe Tyr

545	550	555	560
-----	-----	-----	-----

Pro Ser Ile Thr His Arg Thr Ile Pro Tyr Leu Gly Leu Leu Thr Ser

565	570	575
-----	-----	-----

Gln Asn Leu Pro Leu Leu Leu Asp Leu Thr Trp Leu Glu Lys Leu

580	585	590
-----	-----	-----

Leu Pro Lys Thr Ile Ser Gln His Gln Ile Ser Thr Ser Ile Ile Thr

595	600	605
-----	-----	-----

Ser Thr Gln Lys Gly Met Ile Lys Leu Tyr Phe Leu Ser Phe Phe Phe

610	615	620
-----	-----	-----

Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu Ile Thr Xaa

625	630	635
-----	-----	-----

<210> 47

<211> 515

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (515)..(515)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 47

Met Thr His Gln Ser His Ala Tyr His Met Val Lys Pro Ser Pro Trp

1 5 10 15

Pro Leu Thr Gly Ala Leu Ser Ala Leu Leu Met Thr Ser Gly Leu Ala

20 25 30

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

35 40 45

Thr Asn Thr Leu Thr Met Tyr Gln Trp Trp Arg Asp Val Thr Arg Glu

50 55 60

Ser Thr Tyr Gln Gly His His Thr Pro Pro Val Gln Lys Gly Leu Arg

65 70 75 80

Tyr Gly Met Ile Leu Phe Ile Thr Ser Glu Val Phe Phe Ala Gly

85 90 95

Phe Phe Trp Ala Phe Tyr His Ser Ser Leu Ala Pro Thr Pro Gln Leu

100 105 110

Gly Gly His Trp Pro Pro Thr Gly Ile Thr Pro Leu Leu Gly Leu Leu

115 120 125

Leu Ala Ala Ala Gly Lys Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Pro Trp Leu

130 135 140

Pro Ser Ala Met Glu Gly Pro Thr Pro Val Ser Ala Leu Leu His Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Leu Ala Glu Asn Ser Pro Leu Ile Gln Thr Leu Thr Leu Cys Leu Gly

180 185 190

Ala Ile Thr Thr Leu Phe Ala Ala Val Cys Ala Leu Thr Gln Asn Asp

195 200 205

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

210 215 220

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

 290 295 300
 His Ile Ile Glu Thr Ala Asn Met Ser Tyr Thr Asn Ala Trp Ala Leu
 305 310 315 320
 Ser Ile Thr Leu Ile Ala Thr Ser Leu Thr Ser Ala Tyr Ser Thr Arg
 325 330 335
 Met Ile Leu Leu Thr Leu Thr Gly Gln Pro Arg Phe Pro Thr Leu Thr
 340 345 350
 Asn Ile Asn Glu Asn Asn Pro Thr Leu Leu Asn Pro Ile Lys Arg Leu

 355 360 365
 Ala Ala Gly Ser Leu Phe Ala Gly Phe Leu Ile Thr Asn Asn Ile Ser
 370 375 380
 Pro Ala Ser Pro Phe Gln Thr Thr Ile Pro Leu Tyr Leu Lys Leu Thr
 385 390 395 400
 Ala Leu Ala Val Thr Phe Leu Gly Leu Leu Thr Ala Leu Asp Leu Asn
 405 410 415
 Tyr Leu Thr Asn Lys Leu Lys Met Lys Ser Pro Leu Cys Thr Phe Tyr

 420 425 430
 Phe Ser Asn Met Leu Gly Phe Tyr Pro Ser Ile Thr His Arg Thr Ile
 435 440 445
 Pro Tyr Leu Gly Leu Leu Thr Ser Gln Asn Leu Pro Leu Leu Leu
 450 455 460
 Asp Leu Thr Trp Leu Glu Lys Leu Leu Pro Lys Thr Ile Ser Gln His

465 470 475 480

Gln Ile Ser Thr Ser Ile Ile Thr Ser Thr Gln Lys Gly Met Ile Lys

485 490 495

Leu Tyr Phe Leu Ser Phe Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu Leu

500 505 510

Ile Thr Xaa

515

<210> 48

<211> 543

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (543)..(543)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 48

Met Asn Phe Ala Leu Ile Leu Met Ile Asn Thr Leu Leu Ala Leu Leu

1 5 10 15

Leu Met Ile Ile Thr Phe Trp Leu Pro Gln Leu Asn Gly Tyr Met Glu

20 25 30

Lys Ser Thr Pro Tyr Glu Cys Gly Phe Asp Pro Met Ser Pro Ala Arg

35 40 45

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

50 55 60

Phe Asp Leu Glu Ile Ala Leu Leu Pro Leu Pro Trp Ala Leu Gln

65 70 75 80

Thr Thr Asn Leu Pro Leu Met Val Met Ser Ser Leu Leu Ile Ile

85 90 95

Ile Leu Ala Leu Ser Leu Ala Asn Thr Ala Ala Ile Gln Ala Ile Leu

100 105 110

Tyr Asn Arg Ile Gly Asp Ile Gly Phe Ile Leu Ala Leu Ala Trp Phe

115 120 125

Ile Leu His Ser Asn Ser Trp Asp Pro Gln Gln Met Ala Leu Leu Asn

130 135 140

Ala Asn Pro Ser Leu Thr Pro Leu Leu Gly Leu Leu Ala Ala Ala

145 150 155 160

Gly Lys Ser Ala Gln Leu Gly Leu His Pro Trp Leu Pro Ser Ala Met

165 170 175

Glu Gly Pro Thr Pro Val Ser Ala Leu Leu His Ser Ser Thr Met Val

180 185 190

Val Ala Gly Ile Phe Leu Leu Ile Arg Phe His Pro Leu Ala Glu Asn

195 200 205

Ser Pro Leu Ile Gln Thr Leu Thr Leu Cys Leu Gly Ala Ile Thr Thr

210 215 220

Leu Phe Ala Ala Val Cys Ala Leu Thr Gln Asn Asp Ile Lys Lys Ile

225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Ile Asn Gln Pro His Leu Ala Phe Leu His Ile Cys Thr His Ala

260 265 270

Phe Phe Lys Ala Met Leu Phe Met Cys Ser Gly Ser Ile Ile His Asn

275 280 285

Leu Asn Asn Glu Gln Asp Ile Arg Lys Met Gly Gly Leu Leu Lys Thr

290 295 300

Met Pro Leu Thr Ser Thr Ser Leu Thr Ile Gly Ser Leu Ala Leu Ala

305 310 315 320

Gly Met Pro Phe Leu Thr Gly Phe Tyr Ser Lys Asp His Ile Ile Glu

325 330 335

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

340 345 350

Ile Ala Thr Ser Leu Thr Ser Ala Tyr Ser Thr Arg Met Ile Leu Leu

355 360 365

Thr Leu Thr Gly Gln Pro Arg Phe Pro Thr Leu Thr Asn Ile Asn Glu

370	375	380	
Asn Asn Pro Thr Leu Leu Asn Pro Ile Lys Arg Leu Ala Ala Gly Ser			
385	390	395	400
Leu Phe Ala Gly Phe Leu Ile Thr Asn Asn Ile Ser Pro Ala Ser Pro			
405	410	415	
Phe Gln Thr Thr Ile Pro Leu Tyr Leu Lys Leu Thr Ala Leu Ala Val			
420	425	430	
Thr Phe Leu Gly Leu Leu Thr Ala Leu Asp Leu Asn Tyr Leu Thr Asn			
435	440	445	
Lys Leu Lys Met Lys Ser Pro Leu Cys Thr Phe Tyr Phe Ser Asn Met			
450	455	460	
Leu Gly Phe Tyr Pro Ser Ile Thr His Arg Thr Ile Pro Tyr Leu Gly			
465	470	475	480
Leu Leu Thr Ser Gln Asn Leu Pro Leu Leu Leu Asp Leu Thr Trp			
485	490	495	
Leu Glu Lys Leu Leu Pro Lys Thr Ile Ser Gln His Gln Ile Ser Thr			
500	505	510	
Ser Ile Ile Thr Ser Thr Gln Lys Gly Met Ile Lys Leu Tyr Phe Leu			
515	520	525	
Ser Phe Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu Leu Ile Thr Xaa			
530	535	540	
<210> 49			
<211> 43			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> putative protein sequence			
<220><221> misc_feature			
<222> (43)..(43)			
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid			
<400> 49			
Met Pro Gln Leu Asn Thr Thr Val Trp Pro Thr Met Ile Thr Pro Met			
1	5	10	15

Leu Leu Thr Leu Phe Leu Ile Thr Gln Leu Lys Met Leu Asn Thr Asn

20 25 30

Tyr His Leu Pro Pro Ser Pro Leu Ala Ala Xaa

35 40

<210> 50

<211> 951

<212> RNA

<213> Human

<400> 50

augaacgaaa aucuguucgc uucauucauu gccccacaa uccuaggccu acccgccgca	60
guacugauca uucuauuucc cccucuauug auccccaccu ccaaauaucu caucaacaac	120
cgacuaauca ccacccaaca augacuaauc aaacuaaccu caaaacaaau gauaaccaua	180
cacaacacua aaggacgaac cugaucucuu auacuaguau ccuuaaucau uuuuaauugcc	240

acaacuaacc uccucggacu ccugccucac ucauuuacac caaccaccca acuaucuaua	300
aaccuagcca uggecauccc cuuaugagcg ggcacaguga uuauaggccu ucgcucuaag	360
auuaaaaaug cccuagccca cuucuuacca caaggcacac cuacacccu uauccccua	420
cuaguuaaua ucgaaacctu cagccuacuc auucaaccaa uagcccuggc cguacgccua	480
accgcuuaca uuacugcagg ccaccuacuc augcaccuaa uuggaagcgc cacccuagca	540
auaucaacca uuaaccuucc cucuacacuu aucaucuuca caauucuaau ucuacugacu	600
auccuagaaa ucgcugucac uuuccuagga cuucuaacag cccuagaccu caacuaccua	660

accaacaaac uuaaaaauaaa auccccacua ugcacauuuu auuucuccaa cauacucgga	720
uucuacccua gcaucacaca cccgacaauc cccuaucuag gccuuuuac gagccaaaac	780
cugccccuac uccuccuaga ccuaaccuga cuagaaaagc uauuaccuaa aacaauuuca	840
cagcacaaa ucuccaccuc caucaucacc ucaacccaaa aaggcauaau uaaacuuuac	900
uuccucuuu uciuucuuccc acucauccua acccuacucc uaaucacaua a	951

<210> 51

<211> 951

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 51

atgaacgaaa atctgttcgc ttcattcatt gccccacaa tcctaggcct acccgccga 60

gtactgatca ttctatttcc ccctctattg atccccacct ccaaataatct catcaacaac 120
 cgactaatca ccacccaaca atgactaatac aaactaacct caaaacaatata gataaccata 180
 cacaacacta aaggacgaac ctgatcttt atactagtat ccttaatcat ttttattgcc 240
 acaactaacc tcctcgact cctgcctcac tcatttacac caaccaccca actatctata 300
 aacctagcca tggccatccc cttatgagcg ggcacagtga ttataggctt tcgctctaag 360
 attaaaaatg ccctagccca cttcttacca caaggcacac ctacacccct tatccccata 420
 ctagttatta tcgaaaccat cagcctactc attcaaccaa tagccctggc cgtacgccta 480

accgctaaca ttactgcagg ccacctactc atgcaccta ttggaagcgc caccctagca 540
 atatcaacca ttaaccttcc ctctacactt atcatttca caattctaat tctactgact 600
 atcctagaaa tcgctgtcac tttccttagga cttctaacag ccctagaccc caactaccta 660
 accaacaacaaat taaaataaa atccccacta tgacatttt atttctccaa catactcgga 720
 ttctacccta gcatcacaca ccgcacaatc ccctatctag gccttcttac gagccaaac 780
 ctgcccctac tcctcctaga cctaaccctga ctagaaaagc tattacctaa aacaatttca 840
 cagcaccaaa tctccacctc catcatcacc tcaacccaaa aaggcataat taaactttac 900

ttcctcttt tcttcttccc actcatccta accctactcc taatcacata a 951

<210> 52

<211> 317

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> putative protein sequence

<220><221> misc_feature

<222> (317)..(317)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 52

Met Asn Glu Asn Leu Phe Ala Ser Phe Ile Ala Pro Thr Ile Leu Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Leu Pro Ala Ala Val Leu Ile Ile Leu Phe Pro Pro Leu Leu Ile Pro

20	25	30
----	----	----

Thr Ser Lys Tyr Leu Ile Asn Asn Arg Leu Ile Thr Thr Gln Gln Trp

35	40	45
----	----	----

Leu Ile Lys Leu Thr Ser Lys Gln Met Met Thr Met His Asn Thr Lys
 50 55 60
 Gly Arg Thr Trp Ser Leu Met Leu Val Ser Leu Ile Ile Phe Ile Ala
 65 70 75 80
 Thr Thr Asn Leu Leu Gly Leu Leu Pro His Ser Phe Thr Pro Thr Thr
 85 90 95

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

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

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

 Ile Thr Ser Thr Gln Lys Gly Met Ile Lys Leu Tyr Phe Leu Ser Phe

290	295	300
Phe Phe Pro Leu Ile Leu Thr Leu Leu Leu Ile Thr Xaa		
305	310	315

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 10

【변경전】

제9에 있어서

【변경후】

제9항에 있어서