



(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)

(73) 특허권자
엠디엔에이 라이프 사이언시즈 인코퍼레이티드
미국, 텔라웨어 19801, 윌밍턴, 오렌지 스트리트
1209, 코퍼레이션 트러스트 센트레
(72) 발명자
파르, 리안
캐나다 피지 1제이4 온타리오 선더베이 휴턴 파
크 드라이브 1282
레걸리, 브라이언
캐나다 브이5제트 1알3 브리티쉬 콜롬비아 벤쿠버
웨스트 14드 에비뉴 403-937
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 16 항

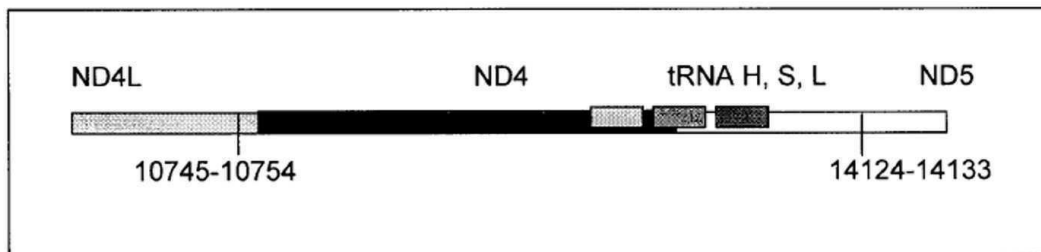
심사관 : 최준호

(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.

대표도 - 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 피7에이 7제트6 온타리오 선더베이 런던 드
라이브 238

로빈슨, 캐리

335 캐나다 피7에이 7티8 온타리오 선더베이 슈트

407 아텔라이드 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,

- 적어도 하나의 프로브가 상보적 미토콘드리아 융합 트랜스크립트 또는 mtDNA에 혼성화도록 적어도 하나의 프로브를 사용하여 혼성화 반응을 수행하는 단계;
- 적어도 하나의 프로브에 혼성화된 트랜스크립트 또는 mtDNA의 양을 정량화함으로써 샘플 내의 적어도 하나의 미토콘드리아 융합 트랜스크립트 또는 mtDNA의 양을 정량화하는 단계; 및
- 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 곳에나 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. 이들 돌연변이는 헤테로플라즈미로서 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 막물을 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 아포토시스의 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 트랜스크립톤

[0007] 미토콘드리아 게놈은 그것이 환상의 인트론이 적은 DNA 분자라는 점에서 혼치 않다. 게놈은 특정 길이의 서열 측면에 있는 반복 모티브들과 사이에 배치된다 이들 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, 이들 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 유틸리티를 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 계놈으로부터 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 분자를 제공한다. 또한, 본 발명은 융합 트랜스크립트 및 연관된 mtDNA 분자를 검출하기 위한 혼성 프로브를 제공하고 그러한 프로브의 용도를 제공한다.
- [0025] 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 액체를 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 플라스마 또는 혈청을 제조하고, 세포들을 분쇄하고, 고체 세포들을 분쇄하고, 물질로부터 액체를 제조하고, 점성 유체를 희석하고, 액체를 여과하고, 액체를 증류하고, 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 인간 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-탠덤 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 재배열되거나 재결합될 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 킬로베이스로 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 조잡한 조직 균질물이 사용될 수 있다.

- [0041] 돌연변이를 검출하는 단계는 당업계의 기술자들에게 공지된 바의 임의의 기술로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, mtDNA를 분석하는 것은 DNA를 분지화하고, mtDNA를 서열화하고, mtDNA를 PCR, 썬던, 노던, 웨스턴 사우스-웨스턴 블롯 혼성화에 의해 증폭하고, HPLC를 변성하고, 마이크로어레이, 바이오칩 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 Faloona, 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 색선의 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 프레임 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. 이들 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 괄호로 제공된다. 아래 제공되는 경우, (AltMet) 및 (OrigMet)은 대안 및 원시 해독 시작 부위 각각을 의미한다.
- [0047] FUS 8469:13447 (AltMet) (ATP 신타제 FO 서브유닛 8 내지 NADH 데히드로게나제 서브유닛) (서열번호 2)
- [0048] FUS 10744:14124 (NADH 데히드로게나제 서브유닛 4L (ND4L) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유닛 5 (ND5)) (서열번호 3)
- [0049] FUS 7974:15496 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유닛 II (COM) 내지 사이토크롬 b (Cytb)) (서열번호 4)
- [0050] FUS 7992:15730 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유닛 II (COM) 내지 사이토크롬 b (Cytb)) (서열번호 5)
- [0051] FUS 8210:15339 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유닛 II (COM) 내지 사이토크롬 b (Cytb)) (서열번호 6)
- [0052] FUS 8828:14896 (ATP 신타제 FO 서브유닛 6 (ATPase6) 내지 사이토크롬 b (Cytb)) (서열번호 7)
- [0053] FUS 10665:14856 (NADH 데히드로게나제 서브유닛 4L (ND4L) 내지 사이토크롬 b (Cytb)) (서열번호 8)
- [0054] FUS 6075:13799 (사이토크롬 c 옥시다제 서브유닛 I (COI) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유닛 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 FO 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 FO 서브유니트 8 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트) (서열번호 17)
- [0063] FUS 9144:13816 ((ATP 신타제 FO 서브유니트 6 (ATPase6) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유니트 5 (ND5)) (서열번호 51))
- [0064] 본 발명은 또한 암을 예측, 진단 및/또는 모니터링하기 위한 이들 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 게놈의 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 길이이다. "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 올리고뉴클레오타이드를 의미한다. 프로브는 당업계에 공지된 방법에 따라 라벨링될 수 있다.
- [0087] 특정 질병과 연관된 비정상적인 mtDNA가 일단 식별되면, 예를 들면 mtDNA의 올리고뉴클레오타이드의 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 나타난 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 뉴클레오타이드를 포함하고, 그에 인접한 1개 이상의 뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 관점에서, 본 발명은 접합점 A:B에 연루된 및/또는 인접한 뉴클레오타이드를 사용하여 mtDNA 분자를 선택할 임의의 적합한 표적화 메커니즘을 포함한다.
- [0090] 당업계에 공지된 여러 가지 유형의 프로브는 본 발명에 의해 예상된다. 예를 들면, 프로브는 혼성화 프로브일 수 있고, 그의 표적 뉴클레오타이드 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 바람직할 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:

[0098] a) 적어도 하나의 프로브가 상보적인 비정상적인 미토콘드리아 DNA 서열에 혼성화되도록 적어도 하나의 프로브를 사용하여 혼성화 반응을 수행하는 단계;

[0099] b) 적어도 하나의 프로브에 혼성화된 미토콘드리아 DNA의 양을 정량화함으로써 샘플 내의 적어도 하나의 비정상적인 미토콘드리아 DNA 서열의 양을 정량화하는 단계; 및,

[0100] 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 분자가 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 포함)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)
- [0145] 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 나타난 바와 같이 임의의 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 프로브는 예를 들면 융합 트랜스크립트에 대해 발생될 수 있고, PanomicsTM에 의한 QuantiGene 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 나타난 서열들 뿐만 아니라 서열번호 18-33 및 50에 나타난 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 계층의 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.
- [0151] 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 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 분지된 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 어레이는 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 내과 의사들이 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 양성 또는 비-양성 조직으로부터 획득될 수 있으며, 수술 표본 또는 생검 표본일 수 있지만, 이들로만 제한되지 않는다.

[0169] 생물학적 샘플은 이 샘플의 특성을 변조시키기 위해, 소스로부터 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, 간섭하는 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 재구성성을 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-관독 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 "공동 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, 계놈의 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 제조업자의 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'-CCTTACACTATTCCTCATCAC-3', 13637R 5'-TGACCTGTTAGGGTGAGAAG-3'이고, 3.4 kb 결실에 대한 것들은 다음: ND4LF 5'-TCGCTCACACCTCATATCCTC-3', ND5R 5'-TGTGATTAGGAGTAGGGTTAGG-3'이다. 반응 각테일은 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 폴리머라제, 50 유닛/ml, 6mM MgCl₂, SYBR[®] 그린 1, 20nM 플루오레세인, 및 안정제), 250nM의 각각의 프라이머, 및 ddH₂O. PCR 사이클링 파라미터들은 다음과 같았다; (1) 95℃에서 2분 동안, (2) 95℃에서 30초 동안, (3) 55℃ (4977bp 결실에 대해) 및 63℃ (3.4 kb 결실에 대해)에서 30초 동안, (4) 72℃에서 45초 동안, (5) 단계 3 내지 5의 39 주기, 및 4℃에서 최종 인큐베이션 후 판독된 플레이트. 사이클링 임계값 및 용융 곡선 분석과 별도로, 샘플은 증폭 제품의 특이적 가시화를 위해 아가로스 겔 상에서 수행되었다 (도 2 내지 4 참조).
- [0185] 도 2는 미토콘드리아 계놈으로부터 3.4kb의 손실에 의해 환기된 전립선 샘플 내의 폴리아데닐화된 융합 트랜스크립트를 보여주는 아가로스 겔이다. 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 계놈으로부터 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] 이들 결과는 안정한 미토콘드리아 융합 트랜스크립트의 존재를 나타낸다.
- [0189] 실시예 2: 융합 제품의 식별 및 타겟화
- [0190] 다양한 혼성화 프로브는 3.4kb 결실 등과 같이 돌연변이된 미토콘드리아 계놈으로부터 기인하는 신규 트랜스크립트의 존재를 검출하고, 추가로 나타내도록 고안되었다. 이러한 목적을 위해, 정량적 유전자 발현 분석을 위한 단일-플렉스 분지된 DNA 플랫폼 (QuantiGene 2.0TM, PanomicsTM)이 이용되었다. 본 실시예에서 특이적 결실 및 열거된 서열은 서열번호 1에 인용된 전체 mtDNA 계놈과 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).
- [0191] 3.4kb 미토콘드리아 계놈 결실로부터 연속 트랜스크립트의 예는 유전자 ND4L (NADH 데히드로게나제 서브유닛 4L) 및 ND5 (NADH 데히드로게나제 서브유닛 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 QuantiGene[®] 샘플 프로세싱 키트; 및 QuantiGene[®] 2.0 시약 시스템 사용자 매뉴얼)에 따라 처리되었다 (분석 셋업은 표 5a 및 5b에 나타낸다).
- [0196] 분명히 나타난 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 2에만 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 섹션을 갖는 전립선 종양 조직 샘플은 종양 조직이 정상인 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 QuantiGene[®] 샘플 프로세싱 키트; 및 QuantiGene[®] 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
펩티달프로필 이소머라제 B (PPIB) ("하우스키퍼")	N/A	N/A

[0202]

[0203]

[0204]

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

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 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. 분석은 샘플에 대해 RLU 값으로부터 하한치를 감산함으로써 배경을 고려하였다. 입력 RNA는 식 $\log_2 a \text{ RLU} - \log_2 h \text{ RLU}$ 를 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) $\log_2 a \text{ RLU} - \log_2 h \text{ RLU}$ 를 산출한다.

[0211]

결과의 요약:

[0212]

상기 분석의 결과는 도 6a 내지 6g에 예시되고, 이는 샘플수에 반하여 $\log_2 a \text{ RLU} - \log_2 h \text{ RLU}$ 의 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 유틸리티를 예시한다. 상기 지시된 바와 같이, 트랜스크립트 2 및 3은 또한 전립선암의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 2는 또한 유방암의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 11은 또한 흑색종 피부암의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 10은 또한 폐암 및 흑색종의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 8은 또한 폐암의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 열거된 7개의 트랜스크립트 중 임의의 것이 임상적 세팅으로 대장암의 특성을 검출하기 위한 도구로서 개별적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0222] 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 QuantiGene[®] 샘플 프로세싱 키트; 및 QuantiGene[®] 2.0 시약 시스템 사용자 매뉴얼)에 따라 균질화되었다. 균질물은 1:8로 희석되었고, 4개의 표적 트랜스크립트 및 1개의 하우스키퍼 트랜스크립트가 Glomax[™] 멀티 검출 시스템 (Promega) 상에서 상대적 발광 유닛 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
펜티달프로필 이소머라제 B (PP1B) ("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	폐기종
3	아니오	동맥류
4	아니오	기관지폐렴, COPD
5	아니오	간에서 악성 신생물, 폐에서 원래 공지되지 않은 석회화된 육아종
6	아니오	사후 12시간, 가벼운 폐기종
7	아니오	사후 12시간, 큰 B 세포 림프종, 폐수종, 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, 폐기종
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]

[0228] 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 -6.5691의 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 -9.6166의 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 -10.6717의 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 2.5071의 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 유틸리티를 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 QuantiGene[®] 2.0 샘플 프로세싱 키트; 및 QuantiGene[®] 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 유닛 RLU에서 측정되었다. 모든 샘플은 각각의 트랜스크립트에 대해 삼중으로 분석되었다. 배경 측정 (어떠한 템플릿도 없음)은 마찬가지로 삼중으로 행해졌다.

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 흑색종, (흑색종 자체) 존재하지 않는 침습성 흑색종
7	예	침습성 악성 흑색종
8	예	결절성 흑색종, pT3b, 악성 흑색종의 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, 중점적으로 존재하는 수직 상
14	예	표재 확장성 악성 흑색종 자체, 클락의 레벨 I

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

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.

결과의 요약:

트랜스크립트 6: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.01$)의 평균 ($p \leq 0.01$) 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.

트랜스크립트 10: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.05$)의 평균 ($p < 0.05$) 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.

트랜스크립트 11: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.02$)의 평균 ($p < 0.05$) 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.

트랜스크립트 14: 정상 및 악성 그룹 ($p=0.05$)의 평균 ($p < 0.05$) 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 유틸리티를 예시한다. 상기 지시된 바와 같이, 트랜스크립트 10 및 11은 또한 대장암을 검출하는데 있어서 유틸리티를 갖는 한편, 트랜스크립트 6은 폐암을 검출하는데 있어서 유틸리티를 갖는다. 질병에 의한 트랜스크립트 요약은 표 6에 제공된다.

[0253] 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 QuantiGene[®] 샘플 프로세싱 키트; 및 QuantiGene[®] 2.0 시약 시스템 사용자 매뉴얼)에 따라 균질화되었다. 8개의 표적 트랜스크립트 및 1개의 하우스키퍼 트랜스크립트가 선행된 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	세포성 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 내막형, 등급 1

[0256]

[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 (LBP) 하우스키퍼	N/A	N/A

[0258]

[0259] 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] 균질물은 대략적으로 25mg의 냉동된 조직을 사용하여 제조되고, 1:4로 희석된다. 트랜스크립트의 정량은 Glomax[™] 멀티 검출 시스템 (Promega) 상에서 상대적 발광 유닛 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 $\log_2 a \text{ RLU} - \log_2 h \text{ RLU}$ 를 사용함으로써 설명되고, 여기서 a는 표적 융합 트랜스크립트이고 h는 하우스키퍼 트랜스크립트이다.

[0261] 다음 단계로 구성된 데이터의 분석:

[0262] a) 삼중 분석을 위해 CV (변화 계수)를 확립하고; $\leq 15\%$ 인 경우 허용될 수 있다.

[0263] b) 표적 융합 트랜스크립트(a) 및 하우스키퍼 트랜스크립트 (h)의 삼중 분석을 위한 평균 RLU 값을 확립한다.

[0264] c) 배경 RLU (I)의 삼중 값으로부터 하한치를 확립한다

[0265] d) (a)로부터 하한치 (I)를 감산한다.

[0266] e) $\log_2 a \text{ RLU} - \log_2 h \text{ RLU}$ 를 산출한다.

[0267] 결과의 요약:

[0268] 상기 분석의 결과는 도 9a 내지 9h에 예시되고, 이는 샘플수에 반하여 $\log_2 a \text{ RLU} - \log_2 h \text{ RLU}$ 의 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 100%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 유틸리티를 예시한다. 트랜스크립트 1, 2 및 3은 또한 전립선암을 검출하는데 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 6은 또한 흑색종 및 폐암을 검출하는데 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 11은 또한 흑색종 피부암, 대장암 및 고환암을 검출하는데 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 12는 또한 대장암 및 고환암을 검출하는데 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 15는 또한 흑색종 및 고환암을 검출하는데 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 20은 또한 대장암, 흑색종, 및 고환암을 검출하는데 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 열거된 8개의 트랜스크립트중 어느 것이나 임상적 세팅에서 난소암의 검출 또는 특성화를 위한 도구로서 개별적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다.
- [0279] 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 QuantiGene[®] 샘플 프로세싱 키트; 및 QuantiGene[®] 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	계측화된 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 GlomaxTM 멀티 검출 시스템 (Promega) 상에서 상대적 발광 유닛 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 $\log_2 a \text{ RLU} - \log_2 h \text{ RLU}$ 를 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; $\leq 15\%$ 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) $\log_2 a \text{ RLU} - \log_2 h \text{ RLU}$ 를 산출한다.
- [0293] 결과의 요약:
- [0294] 상기 분석의 결과는 도 10 내지 18에 예시되고, 이는 샘플수에 반하여 $\log_2 a \text{ RLU} - \log_2 h \text{ RLU}$ 의 플롯을 포함한다. 또한 각각의 트랜스크립트를 위한 결과로부터 결정된 각각의 ROC (수신기 작동 특성) 곡선이 예시되어 있다.
- [0295] 일부 트랜스크립트는 양성 및 음성 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 유틸리티를 예시한다. 트랜스크립트 2는 또한 전립선, 유방, 대장 및 난소암의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 3은 또한 전립선, 유방, 흑색종, 대장, 및 난소암의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 4는 또한 전립선 및 대장암의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 11은 또한 대장, 흑색종, 및 난소암의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 12는 또한 대장 및 난소암의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 15는 또한 흑색종 및 난소암의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 16은 흑색종 피부암의 검출에 있어서 유틸리티를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트랜스크립트 20은 또한 대장암, 흑색종 및 난소암의 검출에 있어서 유틸리티를 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 입증하기 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 본 발명의 정신 및 범위에서 벗어남이 없이 당업계의 숙련자들에게 명백할 것이다. 본 출원에 언급된 모든 문서 (기사, 매뉴얼, 특허 출원 등)는 참고 문헌으로서 그의 전문으로 본원에 인용된다.

[0309] 문헌 목록

[0310] 무엇보다도 다음 참고 문헌들은 다음 문헌에 인용되었다. 이들 참고 문헌의 전체 내용은 그에 대한 참고 문헌으로서 본원에 인용된다.

저자	저널	표제	호출	일자
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 oncocyctic 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

[0311]

표 1: RF를 갖는 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, 9/9	•Mita, S., Rizzuto, R., Moraes, C.T., Shanske, S., Arnaudo, 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	6235-6238/14059-14102	D, 4/4	•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
6325:13889	-7863	6326-6341/13889-14004	D, 16/17	•Larsson, N.G., Holme, E., Kristensson, B., Oldfors, A., Tulinius, M. (1990) "Progressive increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns-Sayre syndrome" <i>Pediatric Research</i> 28 (2): 131-136
				•Larsson, 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	6331-6341/13994-14004	D, 11/11	•Mita, S., Rizzuto, R., Moraes, C.T., Shanske, S., Arnaudo, 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, 6/6	•Bai, L., Moggio, M., Comi, G.P., Mariani, C., Prella, A., Checcarelli, N., Bordini, A., Bresolin, N., Scarlatti, E., Scarlatti, G. (1994) "Multiple sclerosis and mitochondrial myopathy: an unusual combination of diseases" <i>Journal of Neurology</i> 241 (8): 511-516
8213:13991	-5777	8214-8220/13991-13997	D, 7/7	•Hinokio, Y., Suzuki, S., Konaka, K., Ohtomo, M., Onoda, M., Matsumoto, M., Hirai, S., Sato, 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	-4881	8625-8631/13506-13512	D, 7/7	•Zhang, C., Baumer, A., Mackay, J.R., Linnane, A.W., Nagley, 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	9137-9144/13808-13815	D, 8/8	•Ota, Y., Tanaka, M., Sato, W., Ohno, K., Yamamoto, T., Machara, M., Negoro, T., Watanabe, K., Awaya, S., Ozawa, T. (1991) "Detection of platelet mitochondrial DNA deletions in Kearns-Sayre syndrome" <i>Investigative Ophthalmology and Visual Science</i> 32 (10): 2667-2675
9191:12909	-3717	9189-9191/12906-12908	D, 3/3	•Tanaka, M., Sato, 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				

- *Rottig, A., Bourdier, T., Christen, D., Rustin, P., Munnich, A. (1995) "Spectrum of mitochondrial DNA rearrangements in the Pearson marrow pancreas syndrome" *Human Molecular Genetics* 4 (8): 1327-1330 *Rottig, A., Cormier, V., Koll, F., Mizer, C. E., Saudubert, J.-M., Veermeiren, A., Pearson, H. A., Munnich, A. (1991) "Site-specific deletions of the mitochondrial genome in Pearson marrow-pancreas syndrome" *Genomics* 10 (2): 202-204 *Kops, R., Thompson, G.N., Thorburn, D.R., Dahl, J.L.L., Marzulli, S., Dyne, C., Dick, R.D. (1994) "A novel mtDNA deletion in an infant with Pearson Syndrome" *Journal of Inherited Metabolic Diseases* 17 (3): 371-376
- *Cormier-DeRe, V., Buisseret, J.P., Rustin, P., Maurice, C., Gallet, H., Schmitz, J., Ricour, C., Saudubert, J.M., Munnich, A., Rottig, A. (1994) "Mitochondrial DNA rearrangements with onset as chronic diarrhea with villous atrophy" *Journal of Pediatrics* 124 (1): 67-70
- *Rottig, A., Cormier, V., Koll, F., Mizer, C. E., Saudubert, J.-M., Veermeiren, A., Pearson, H. A., Munnich, A. (1991) "Site-specific deletions of the mitochondrial genome in Pearson marrow-pancreas syndrome" *Genomics* 10 (2): 202-204 *Rottig, A., Cormier, V., Blanchet, S., Bonnerot, J.P., Ledet, F., Romero, N., Schmitz, J., Rustin, P., Fischer, A., Saudubert, J.M. (1990) "Pearson's marrow pancreas syndrome: A multi-system mitochondrial disorder" *Journal of Clinical Investigation* 85 (3): 1801-1808 *Cormier, V., Rottig, A., Querleu, A.R., Puri, G.L., Cerutti, R., Maier, M., Saudubert, J.M., Munnich, A. (1990) "Widespread multisite deletions of the mitochondrial genome in Pearson marrow-pancreas syndrome" *Journal of Pediatrics* 117 (4): 644-647 *Sawata, T., Matsuda, T., Iwamoto, Y., Matsuda, A., Kumaya, T., Sato, T. (1990) "Japanese case of diabetes mellitus and deafness with mutation in mitochondrial tRNA^{val} and tRNA^{leu}" *Journal* 1541 (1985): 1214-1217

표 2: 신규 미토콘드리아 융합 트랜스크립트에 의한 전립선암 검출

		RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2	RNA	Homog 1	Homog 2
Transcript		Transcript 1	Transcript 1	Transcript 2	Transcript 2	Transcript 3	Transcript 3	Transcript 4	Transcript 4	Transcript 5	Transcript 5	Transcript 6	Transcript 6
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
No dilution	A	2957	353	233	144838	75374	17192	348424	333189	213844	509	565	207
Replicate A	B	3174	475	298	202793	100062	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	116930	50323	239231	262520	129778	153	467	149
1:100 dilution	E	318	170	110	25155	64823	27725	100345	164606	85287	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 발광 유니트)이다; Glorunner™ 상에서 판독된 데이터

%CV = 변화 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 (Ambion p/n 7988).

음영됨: 배경 측정치.

표 3: 결실/트랜스크립트/DNA 보체

결실	RNA 트랜스크립트	RNA 트랜스크립트에 상보적인 결실을 갖는 DNA 서열	트랜스크립트 번호
ATP 신타제 F0 서브유닛 8 내지 NADH 데히드로게나제 서브유닛 미토콘드리아 위치 8366-14148 (SEQ ID NO:1을 참조함)	SEQ ID NO: 18	SEQ ID NO: 2	1
NADH 데히드로게나제 서브유닛 4L (ND4L) 내지 NADH 데히드로게나제 서브유닛 5 (ND5); 미토콘드리아 위치 10470-14148 (SEQ ID NO:1을 참조함)	SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 3	2
사이토크롬 c 옥시다제 서브유닛 II (COII) 내지 사이토크롬 b (Cyb); 미토콘드리아 위치 7586-15887 (SEQ ID NO:1을 참조함)	SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 4	3
사이토크롬 c 옥시다제 서브유닛 II (COII) 내지 사이토크롬 b (Cyb); 미토콘드리아 위치 7586-15887 (SEQ ID NO:1을 참조함)	SEQ ID NO: 21	SEQ ID NO: 5	4

[0315]

[0316]

표 4: 유방 및 전립선암 검출

	유방 유방 종양 1	유방 종양 1에 인접한 정상	유방 종양 2	유방 종양 2에 인접한 정상	전립선 종양 3	전립선 종양 4	전립선 종양 5	전립선 종양 5에 인접한 정상
	1	2	3	4	5	6	7	8
1:100 회색	E 68920	2971	49108	1245	46723	56679	99836	35504
1:100 회색 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 유닛)이다
- 배경 G1, H1
- 빈 웰 G2-G8, H2-H8

표 5a: 분석 조건

분석용 템플릿											
RNA	Homogen 1	Homogen 2	RNA	Homogen 1	Homogen 2	RNA	Homogen 1	Homogen 2	RNA	Homogen 1	Homogen 2
트랜스크립트 1	트랜스크립트 1	트랜스크립트 2	트랜스크립트 3	트랜스크립트 4	트랜스크립트 5	트랜스크립트 6	트랜스크립트 7	트랜스크립트 8	트랜스크립트 9	트랜스크립트 10	트랜스크립트 11
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A 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
C 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
E 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
G RNA	Homog 1	트랜스크립트 1	RNA	Homog 1	트랜스크립트 1	RNA	Homog 1	트랜스크립트 1	RNA	Homog 1	트랜스크립트 1
H Dil 4	Dil 4	배경	Dil 4	Dil 4	배경	Dil 4	Dil 4	배경	Dil 4	Dil 4	배경

호모제네이트 1 - 단백질 분해 효소 K (PK)에 의해 700 ul H 용액에서 균질화되도록 26 mg의 조직을 사용함. Qiagen TissueRuptor를 사용함. 회색을 위해 40ul 호모제네이트 상청액 20, 10 및 5 ul를 사용함

호모제네이트 1 = 종양성 전립선으로부터 종양 조직

호모제네이트 2 - PK에 의해 700 ul H 용액에서 균질화되도록 26 mg의 조직을 사용함. Qiagen TissueRuptor를 사용함. 회색을 위해 40 ul

호모제네이트 상청액 20, 10 및 5 ul를 사용함

호모제네이트 2 = 종양성 전립선으로부터 정상 조직

RNA 회색은 아래와 같이 이루어졌다. RNA는 Ambion으로부터 정상적인 전립선으로부터 유래하였다. 분석은 이중으로 행해졌다.

표 5b: RNA 회색

RNA 회색		ng/ul
Dil 1		3000
1:3 dil		1000
Serial dil		333
	Dil 4	111

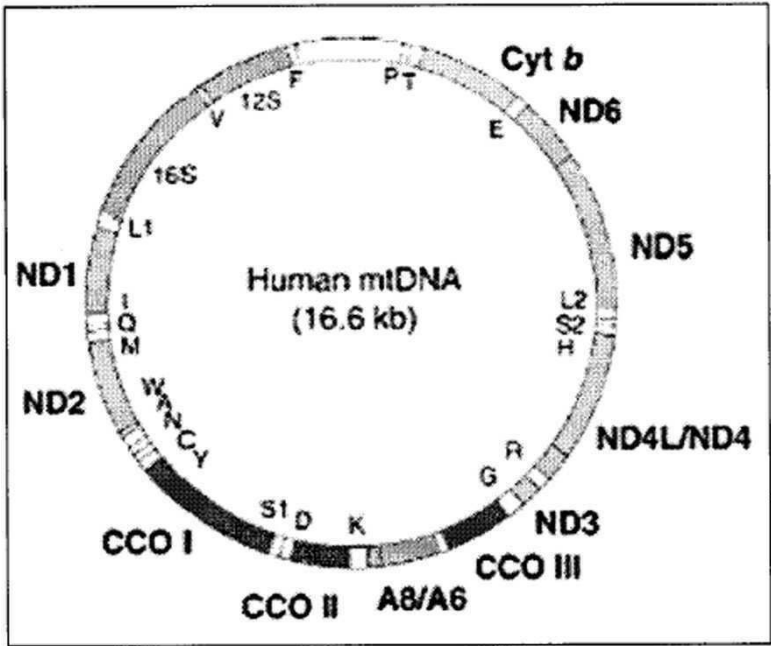
표 6: 질병에 의한 트랜스크립트 요약

번호	선립선암	유방암	대장암	흑색종 피부암	폐암	난소암	고환암
1	•					•	
2	•	•	•			•	•
3	•		•			•	•
4	•						•
5							
6				•	•	•	
7							
8			•		•		
9			•				
10			•	•	•		
11			•	•		•	•
12			•			•	•
13							•
14				•			
15				•		•	•
16				•			•
17							
20				•	•	•	•

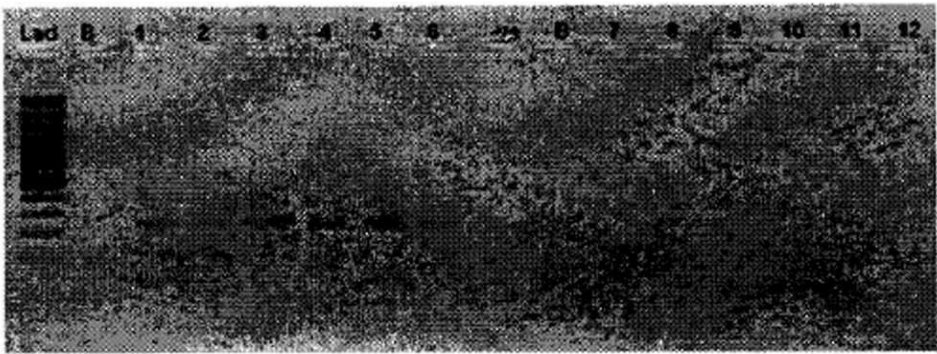
[0318]

도면

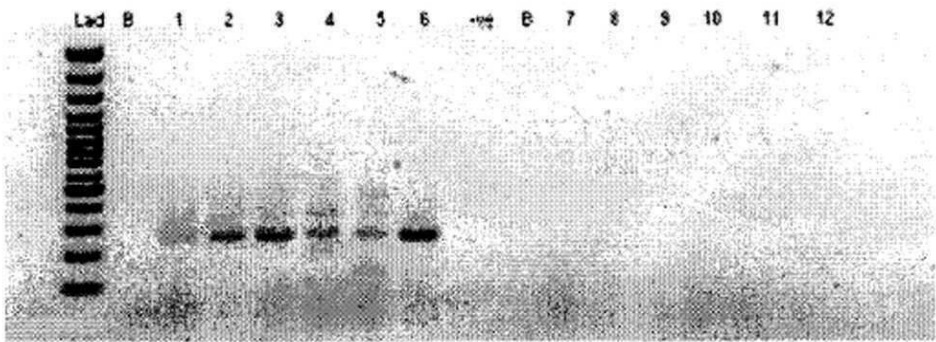
도면1



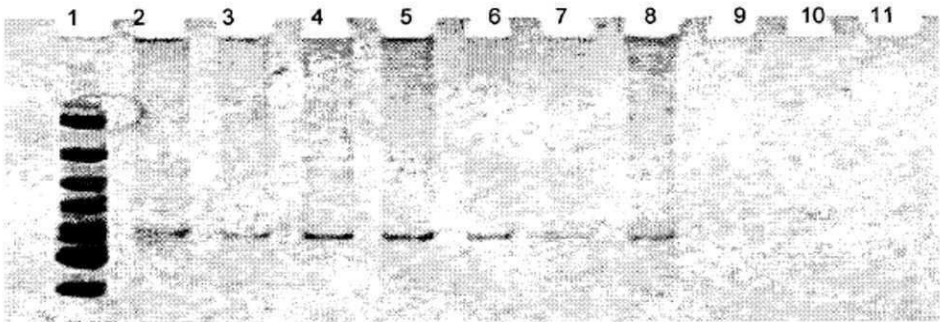
도면2



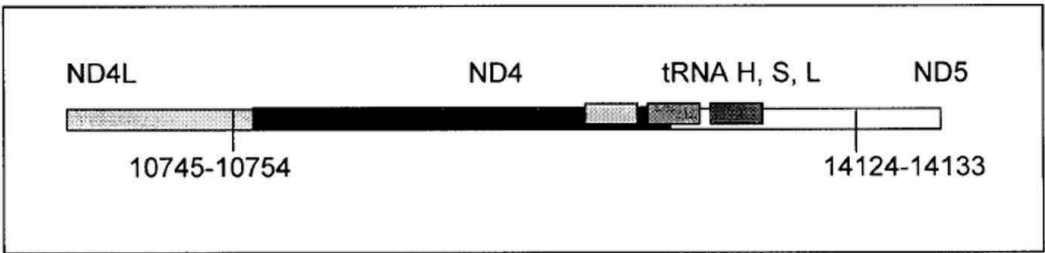
도면3



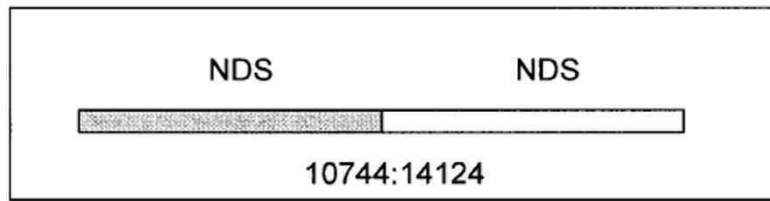
도면4



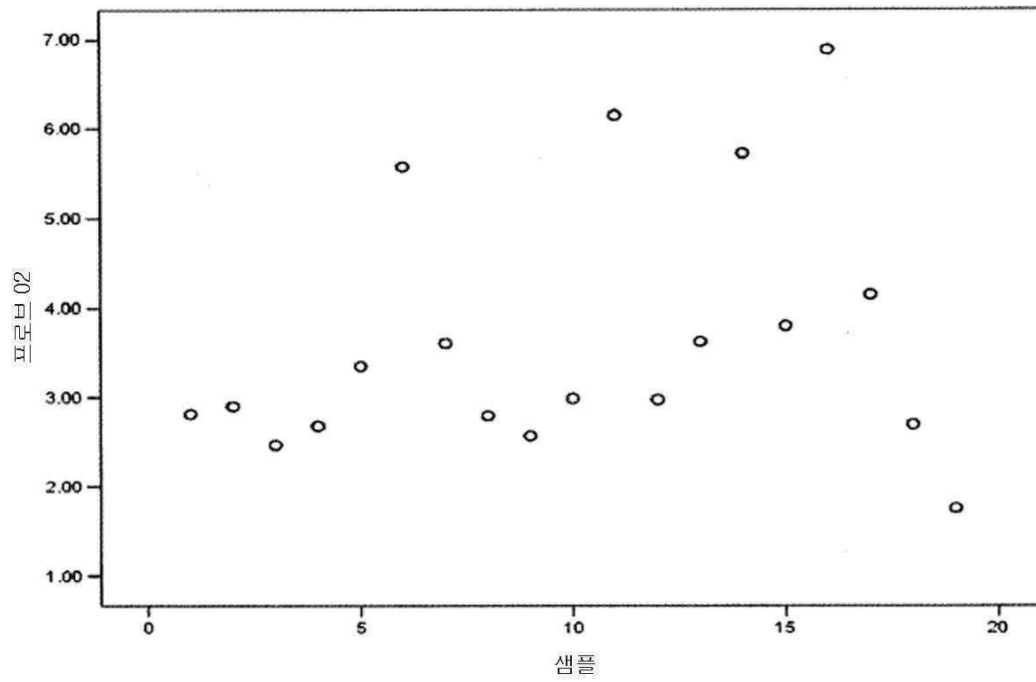
도면5a



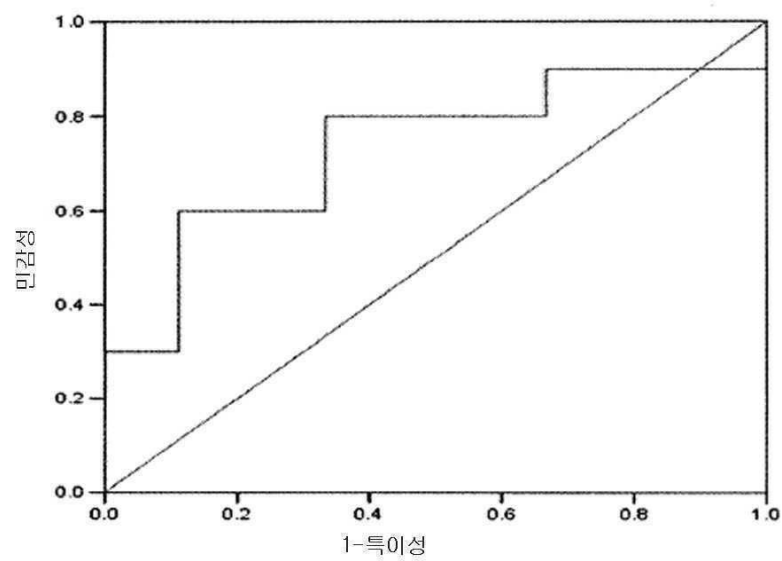
도면5b



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 + 1이다.
모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
시험 값의 평균이다.

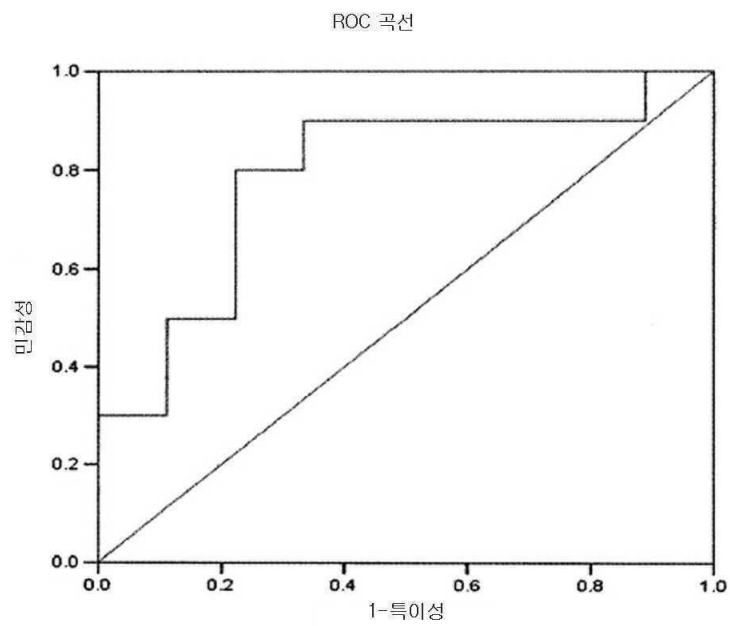
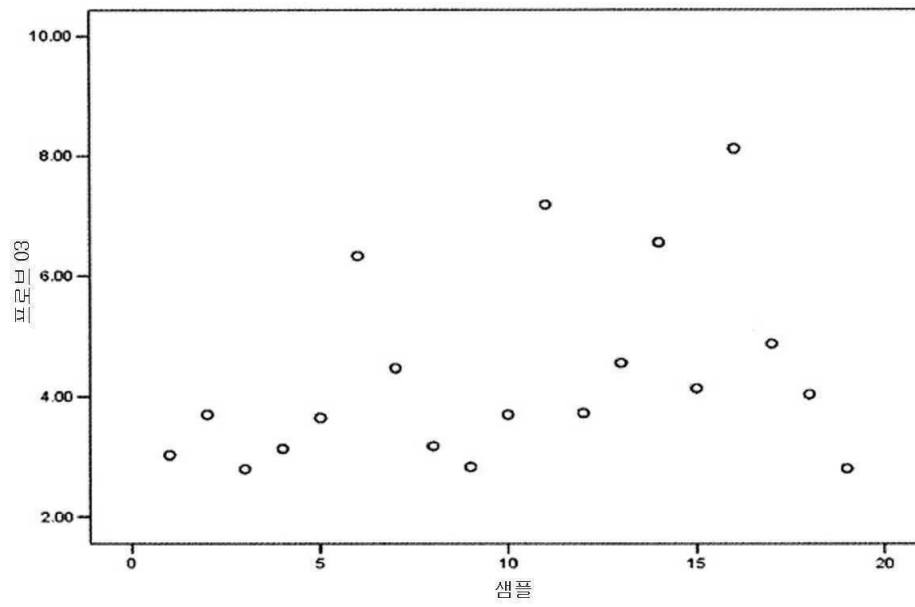
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 02

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.733	.121	.086	.497	.970

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

도면6b



도면6ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 03

a 이상인 경우이면, 값	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.

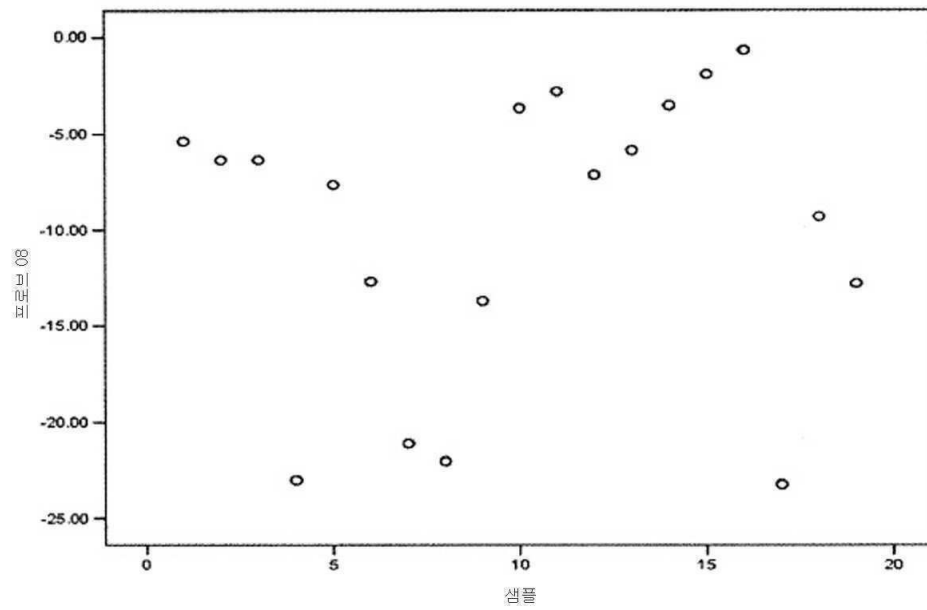
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 03

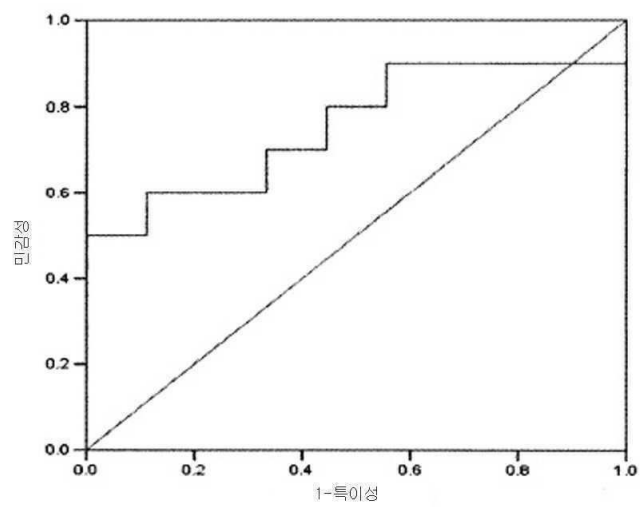
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.789	.110	.034	.572	1.005

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

도면6c



ROC 곡선



도면6ca

곡선의 좌표
시험 결과 변수(들): 프로브 08

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.

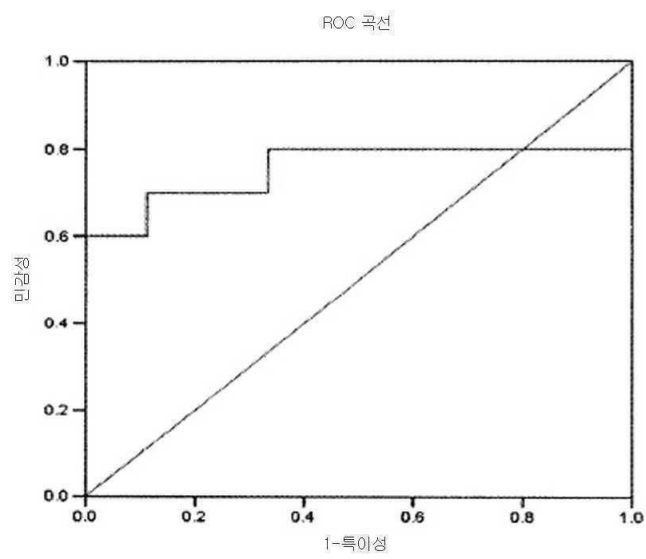
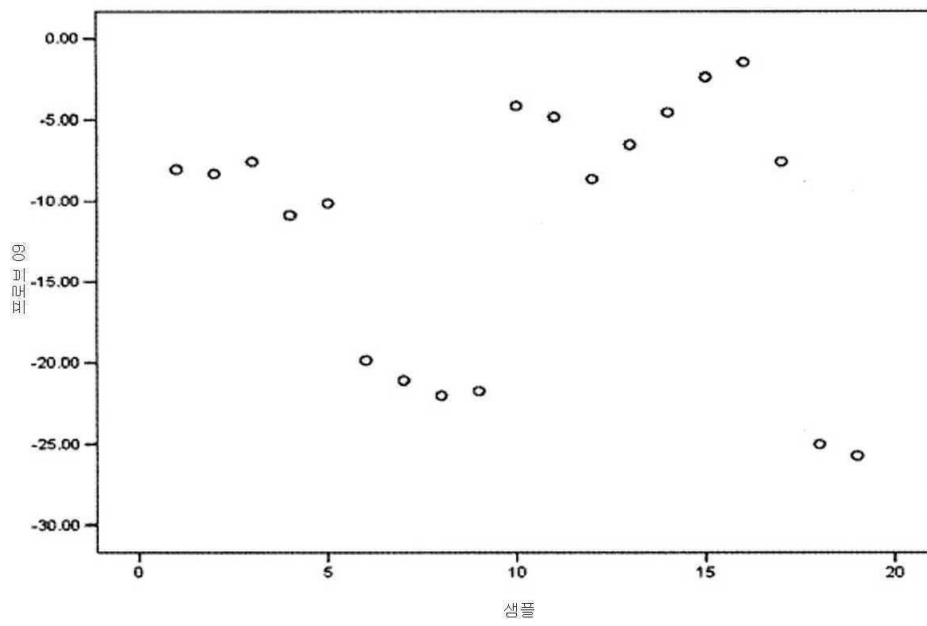
곡선 아래 영역

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.

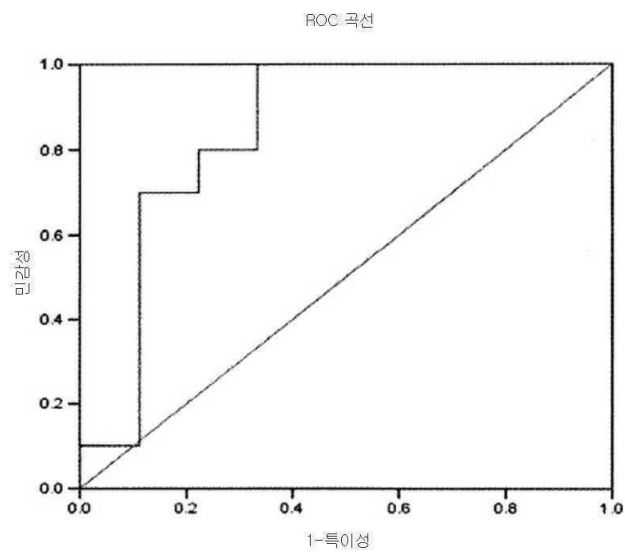
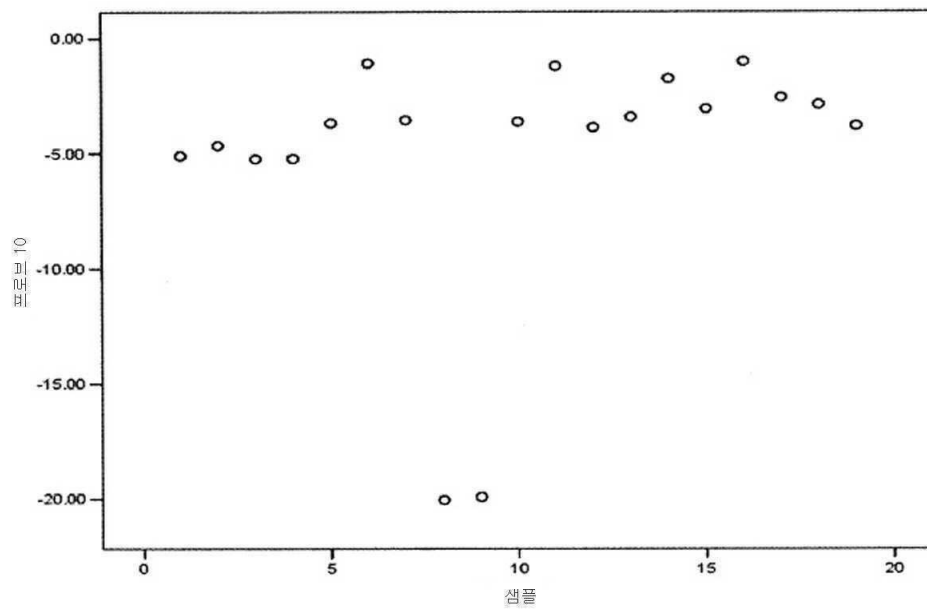
곡선 아래 영역

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



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.

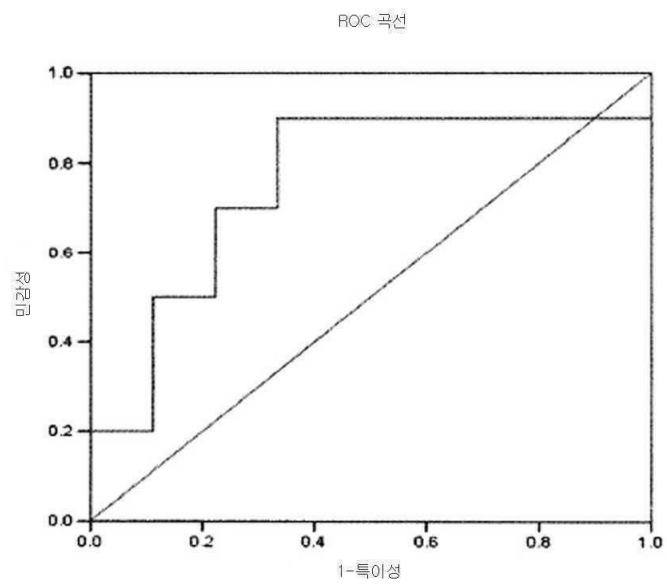
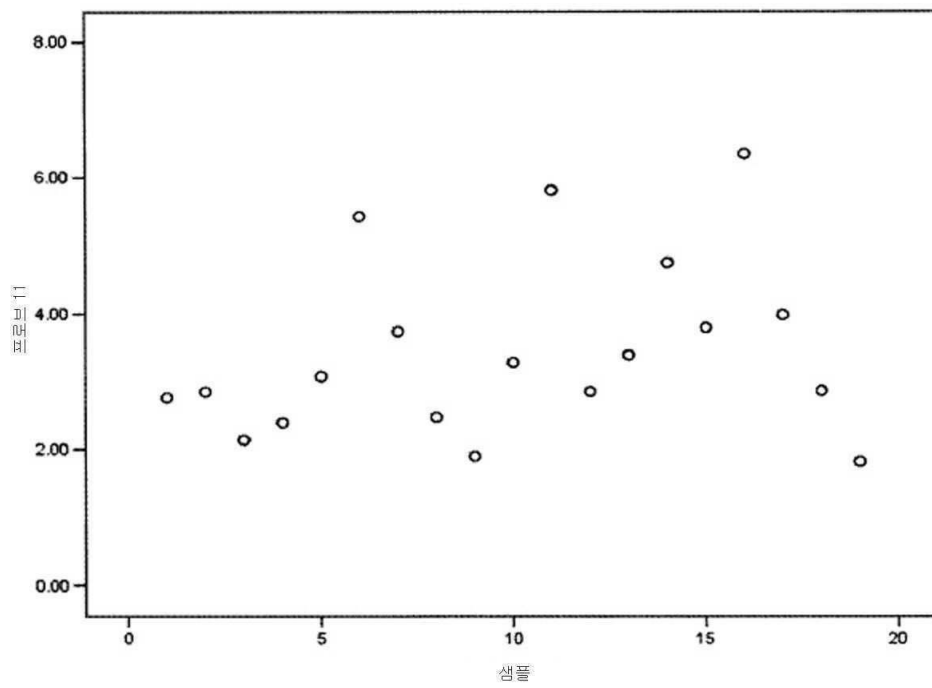
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 10

영역	표준 에러 ^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



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.

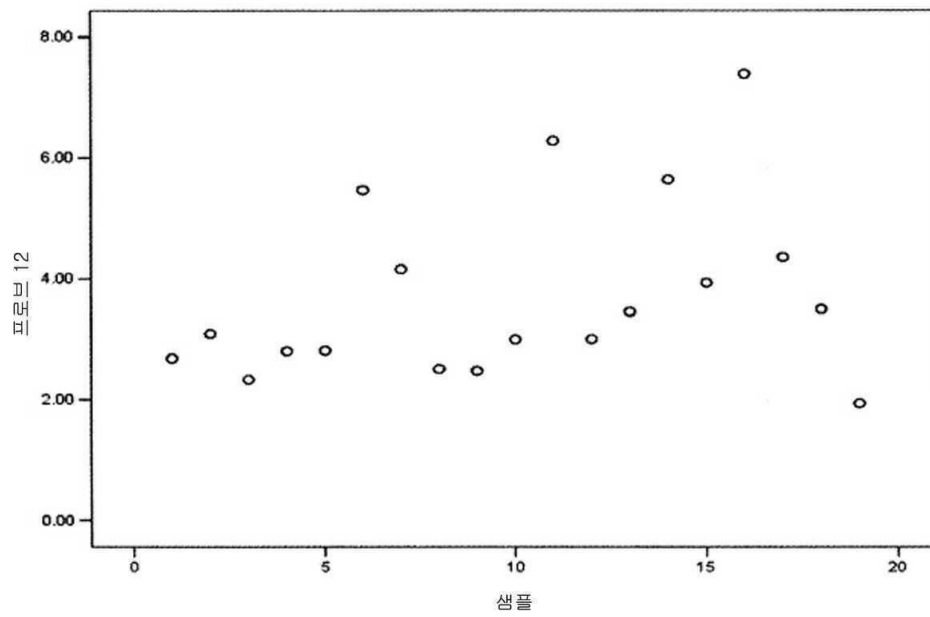
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 11

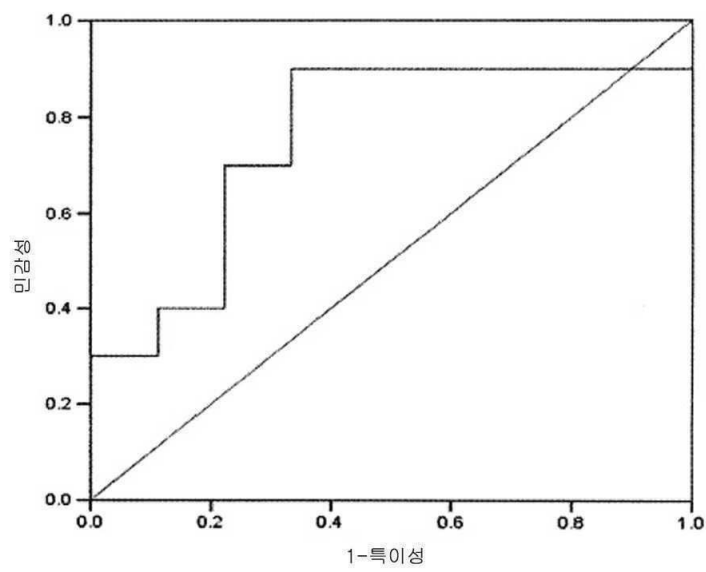
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.756	.120	.060	.520	.991

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.

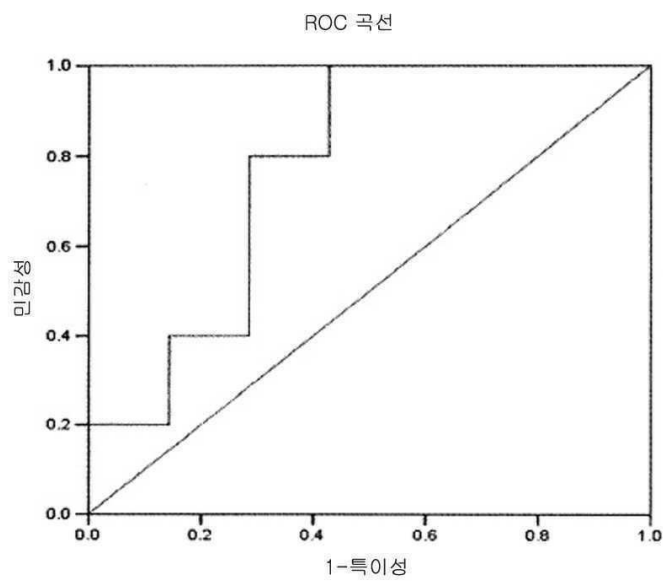
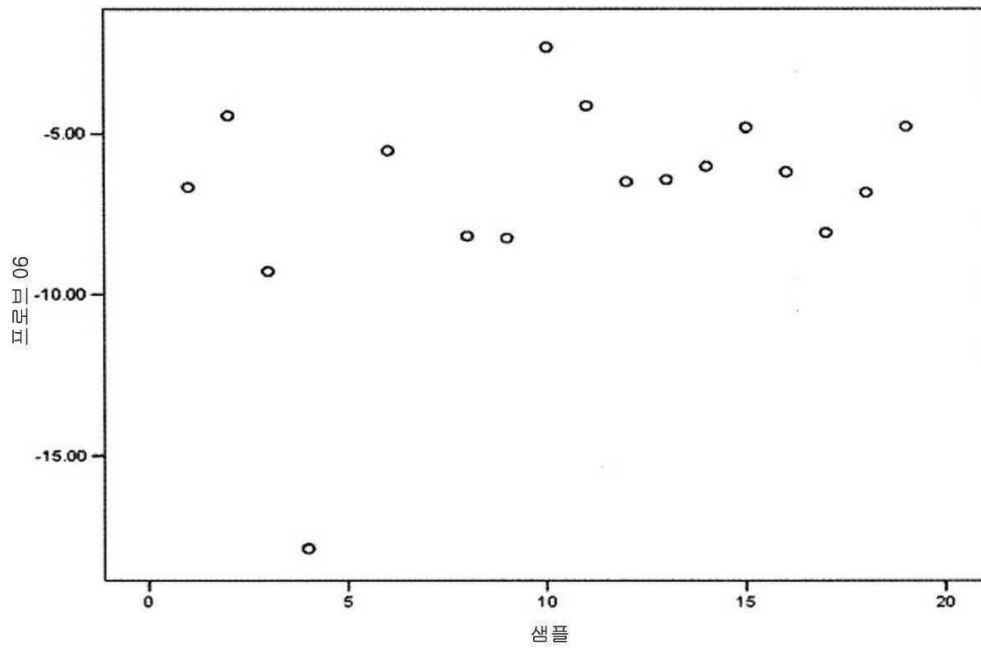
곡선 아래 영역

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



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.

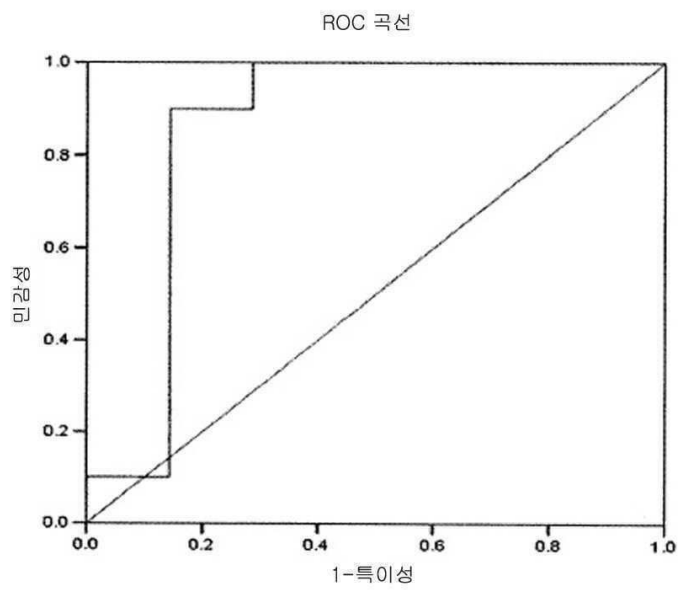
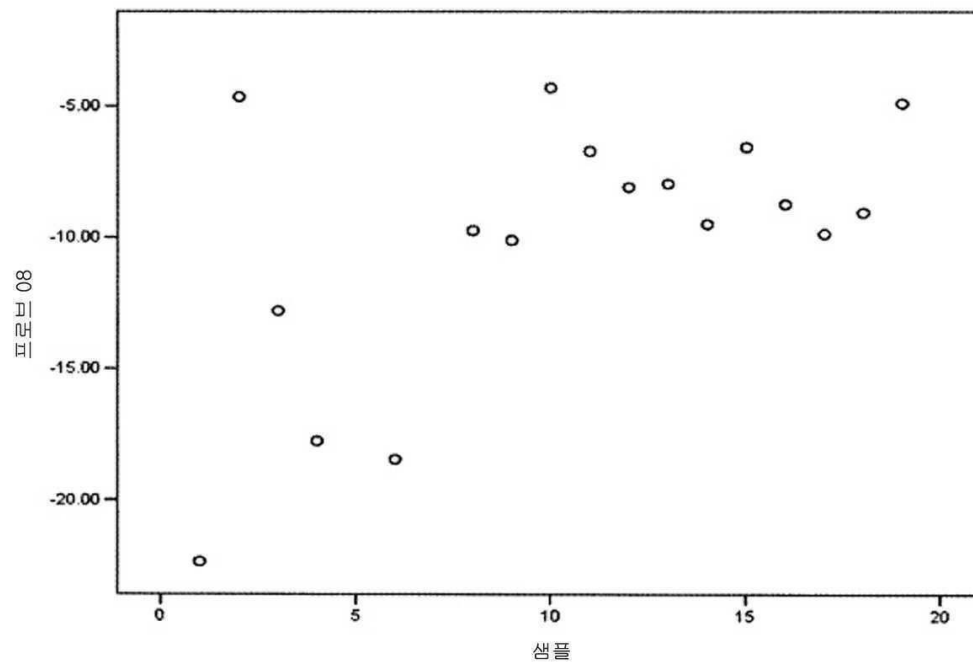
곡선 아래 영역

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. 기설 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 -10이고,
최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
시험 값의 평균이다.

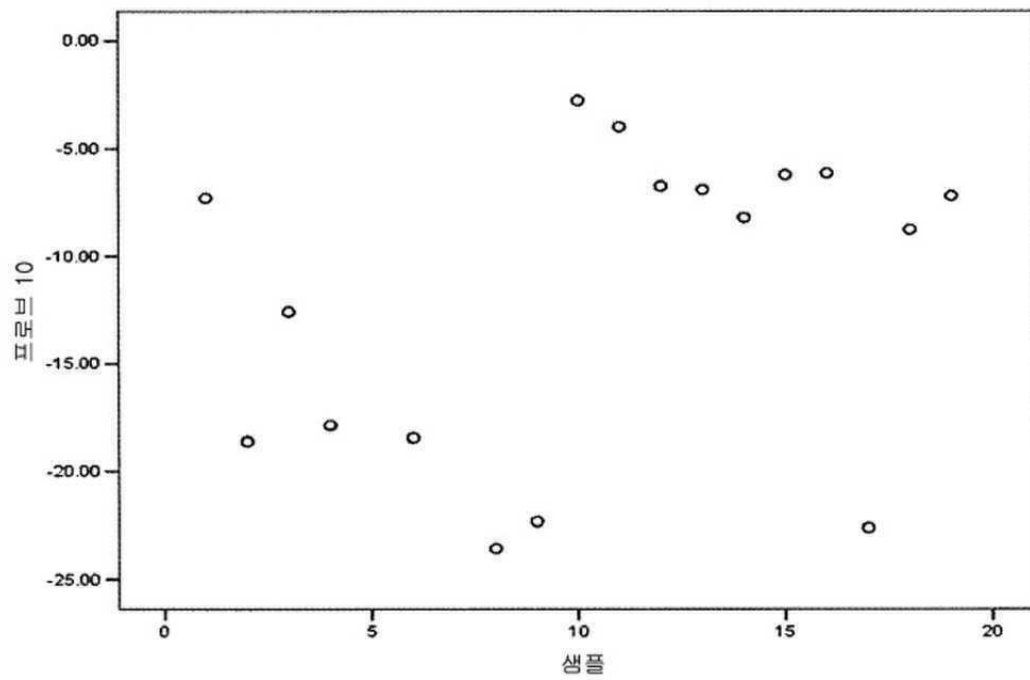
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 08

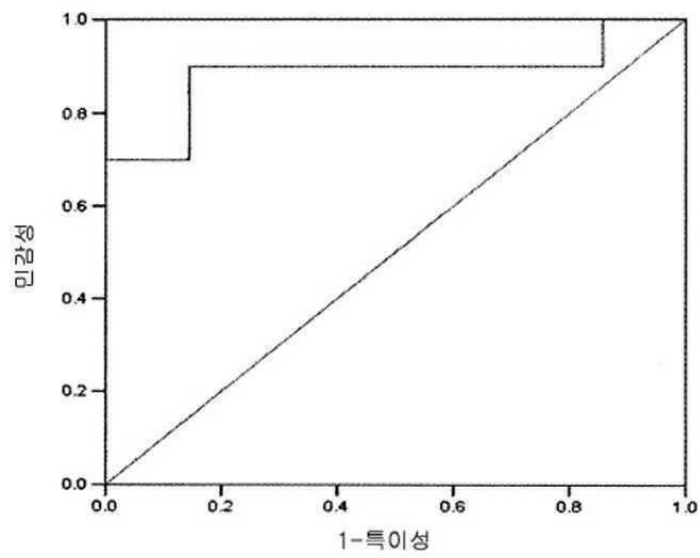
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.857	.121	.015	.621	1.093

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

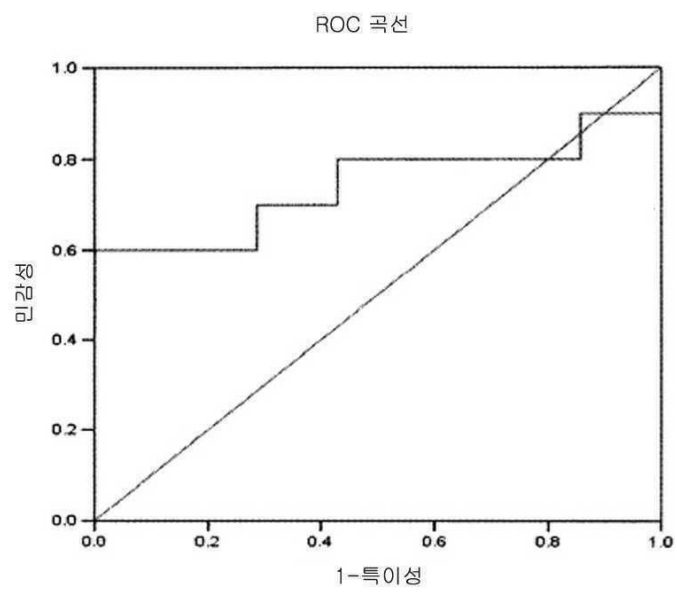
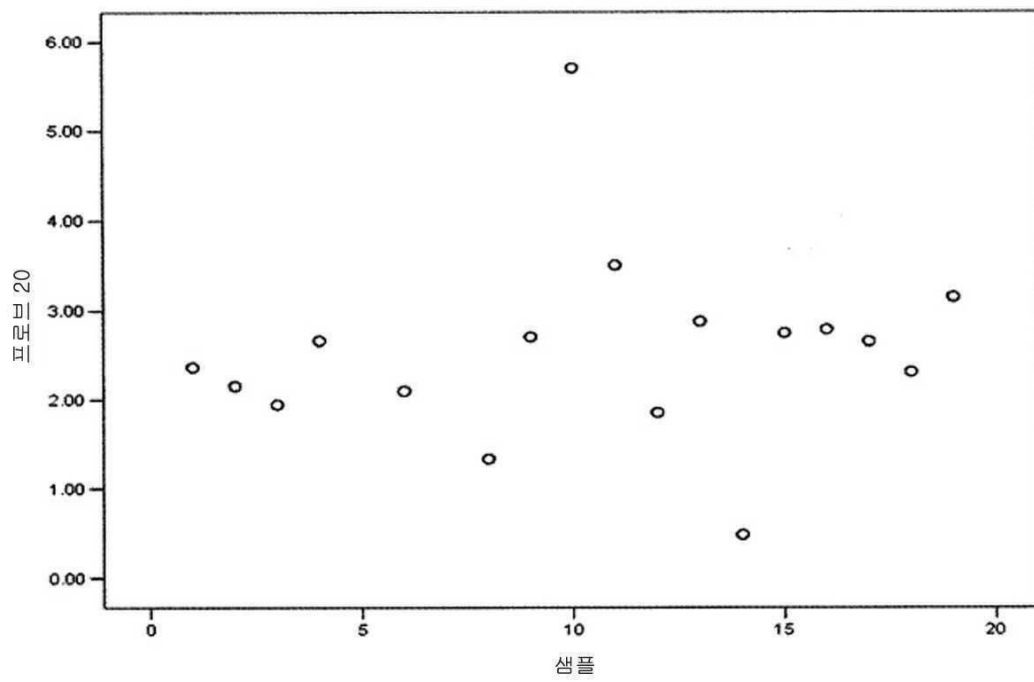
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 10

영역	표준 에러 ^a	점근적 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



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.

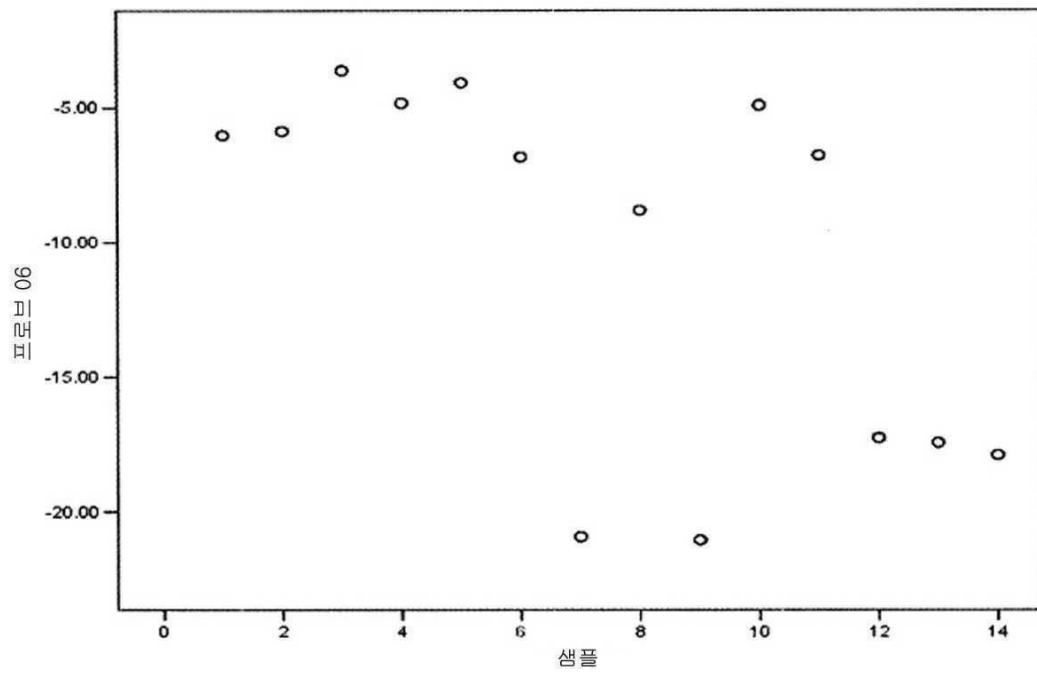
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 20

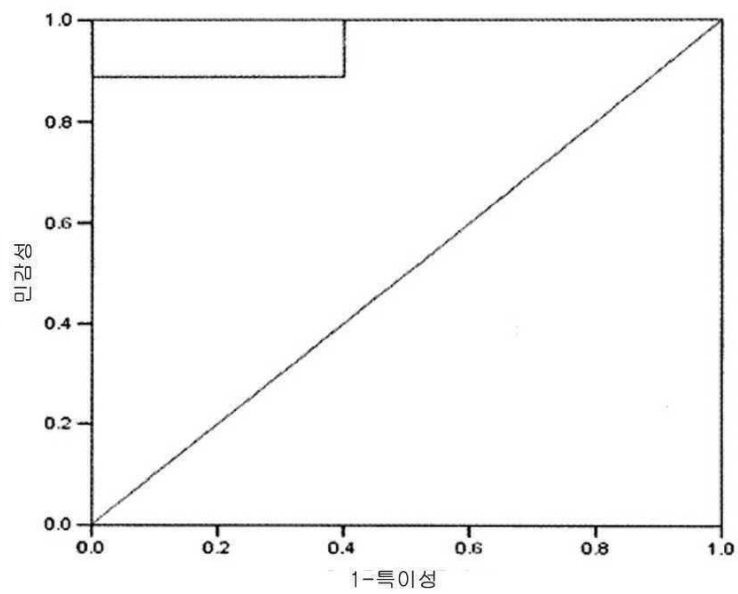
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.743	.125	.097	.498	.988

- a. 비파라메트릭 가정 하에서
b. 가설 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 -10이고,
최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
시험 값의 평균이다.

곡선 아래 영역

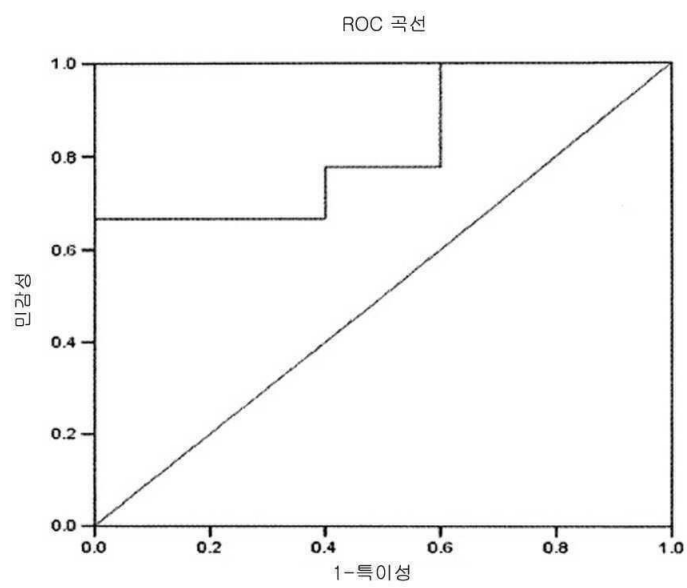
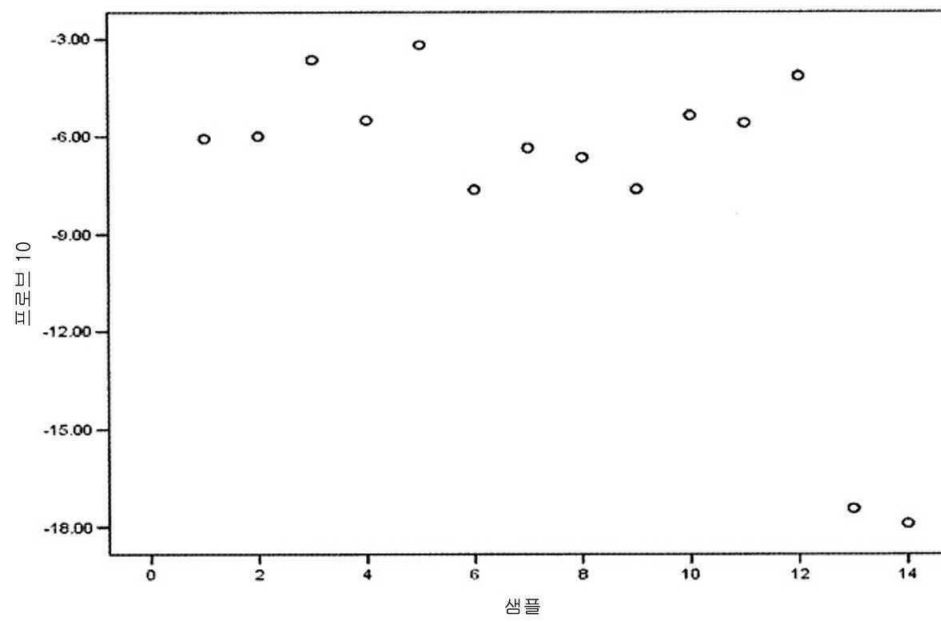
시험 결과 변수(들): 프로브 06

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



도면8ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 10

a 이상인 경우이면, 양	민감성	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 -10이고,
최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +10이다.
모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
시험 값의 평균이다.

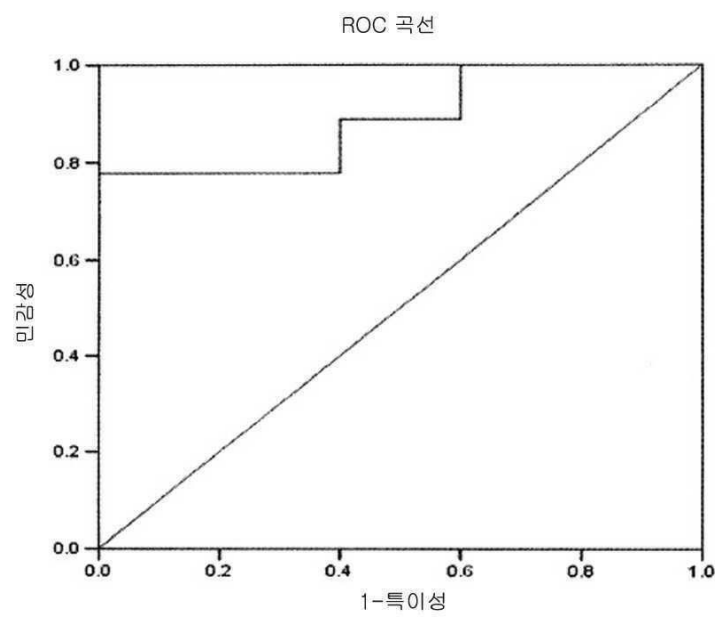
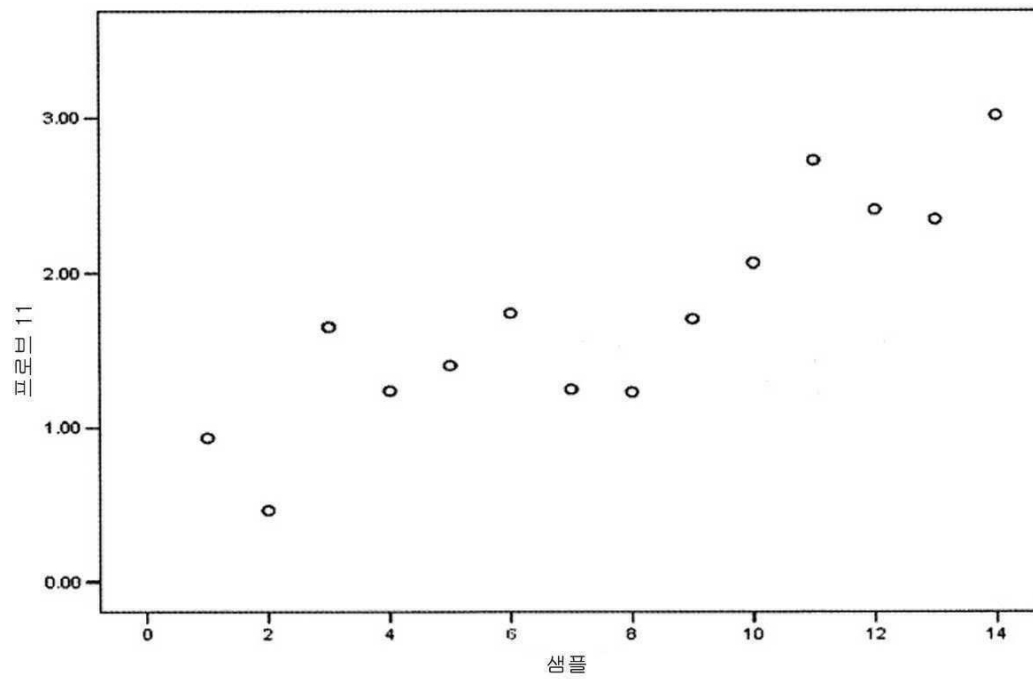
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 10

영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^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



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.

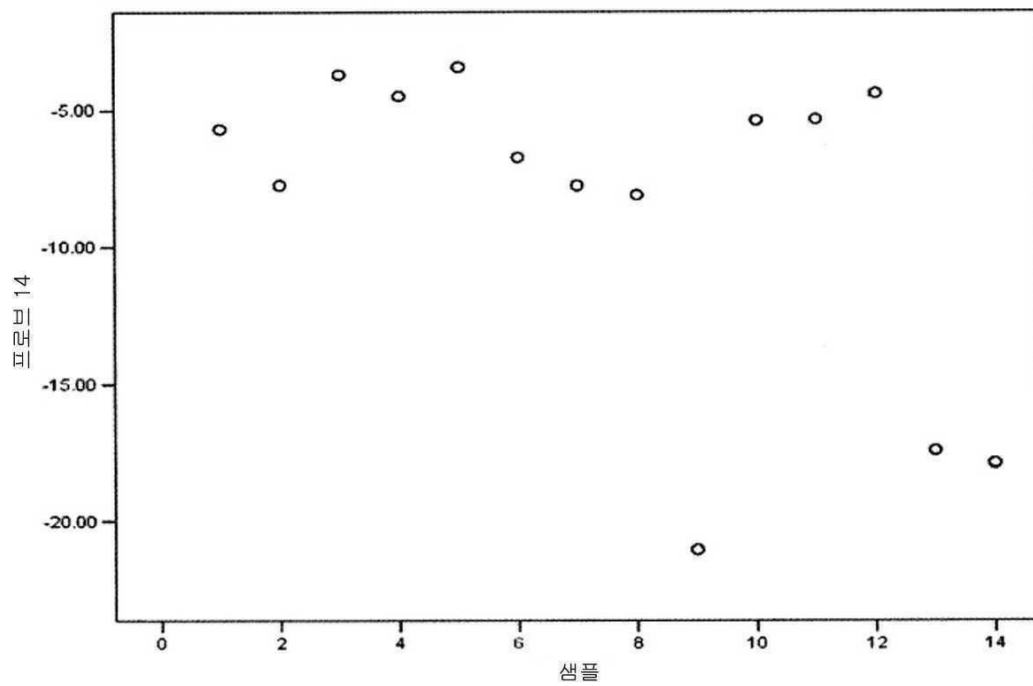
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 11

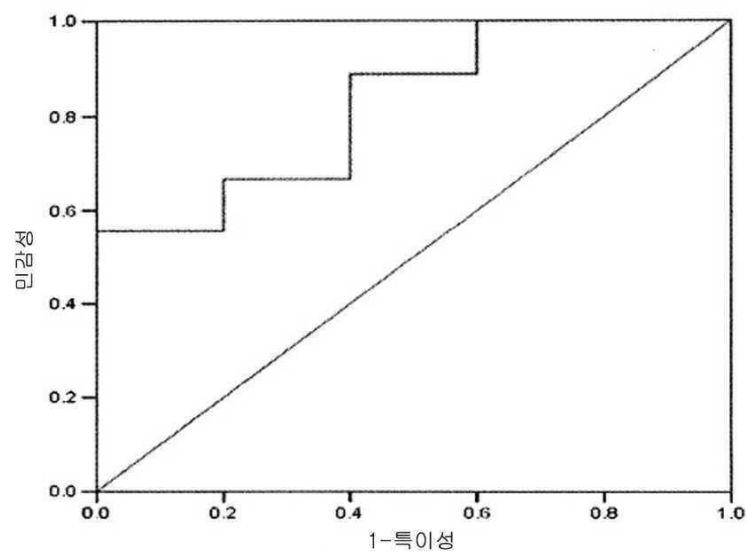
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.889	.089	.020	.714	1.064

- 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 -10이고,
최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +10이다.
모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
시험 값의 평균이다.

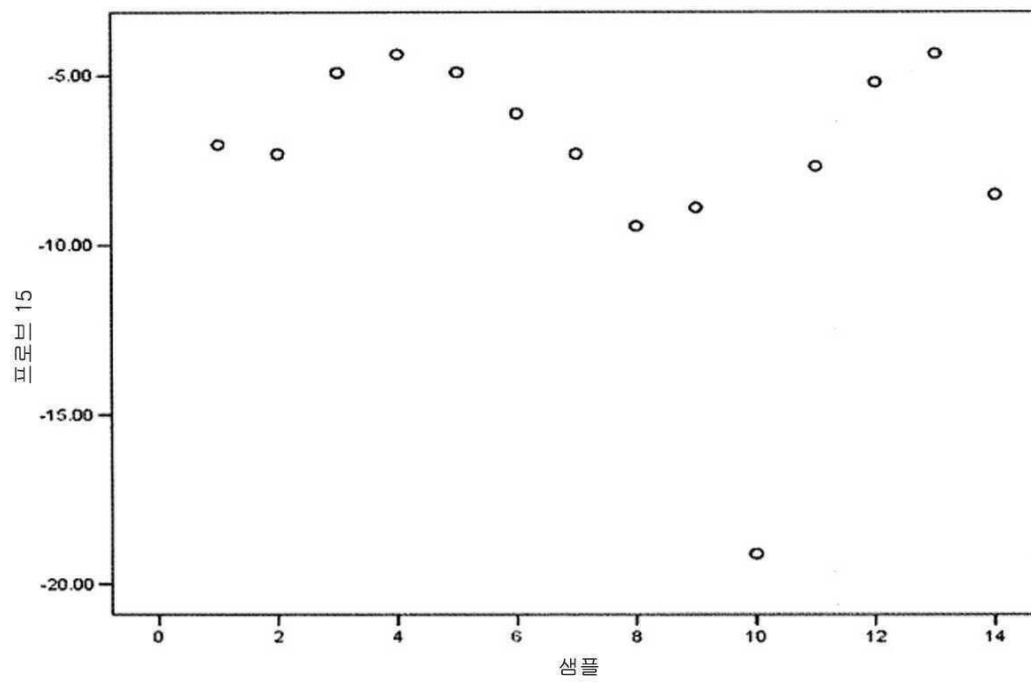
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 14

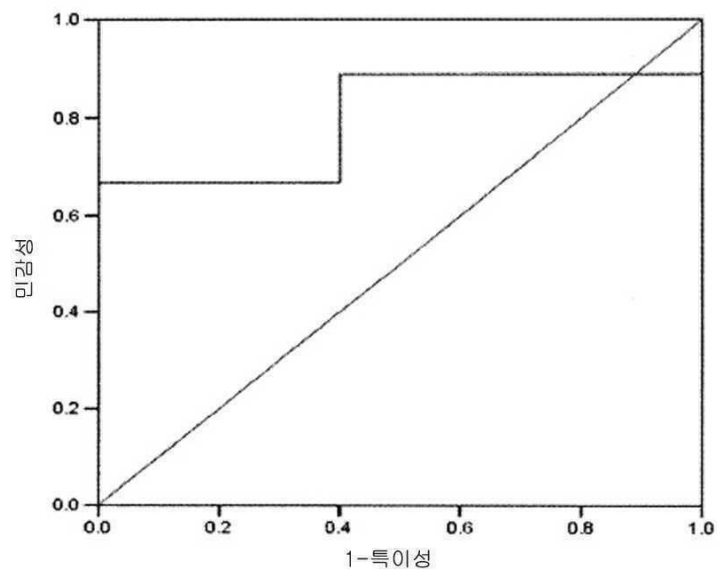
영역	표준 에리 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.822	.116	.053	.596	1.049

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 -10이고,
최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +10이다.
최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +10이다.
시험 값의 평균이다.

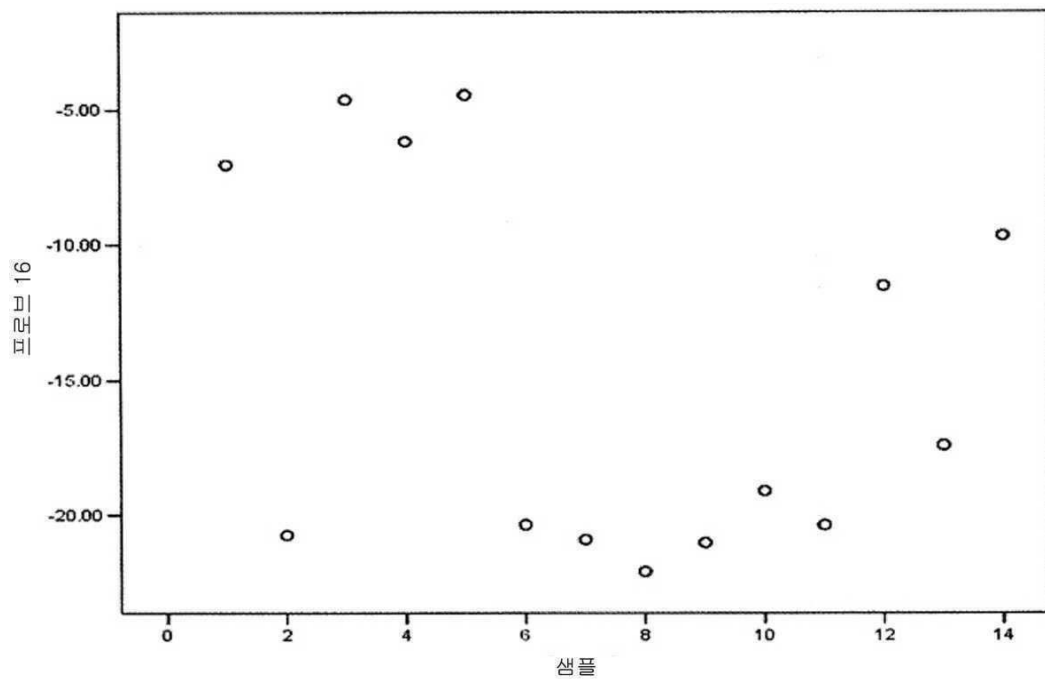
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 15

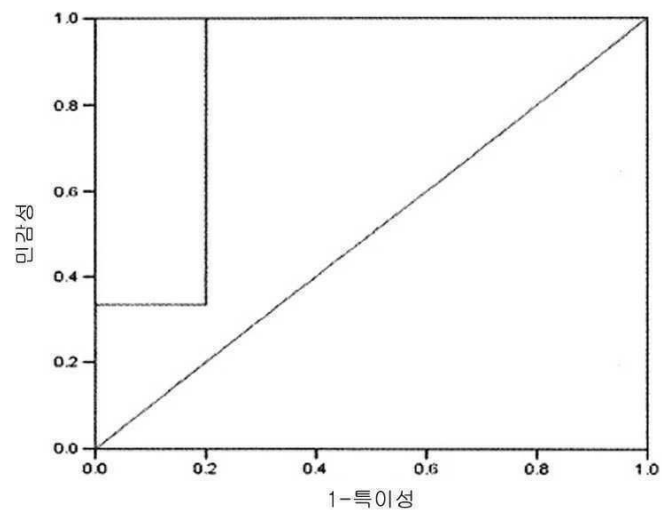
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.800	.123	.072	.559	1.041

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.

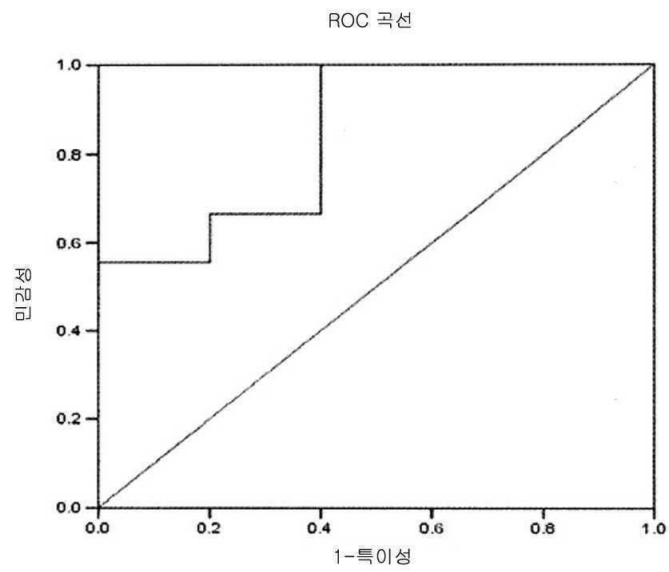
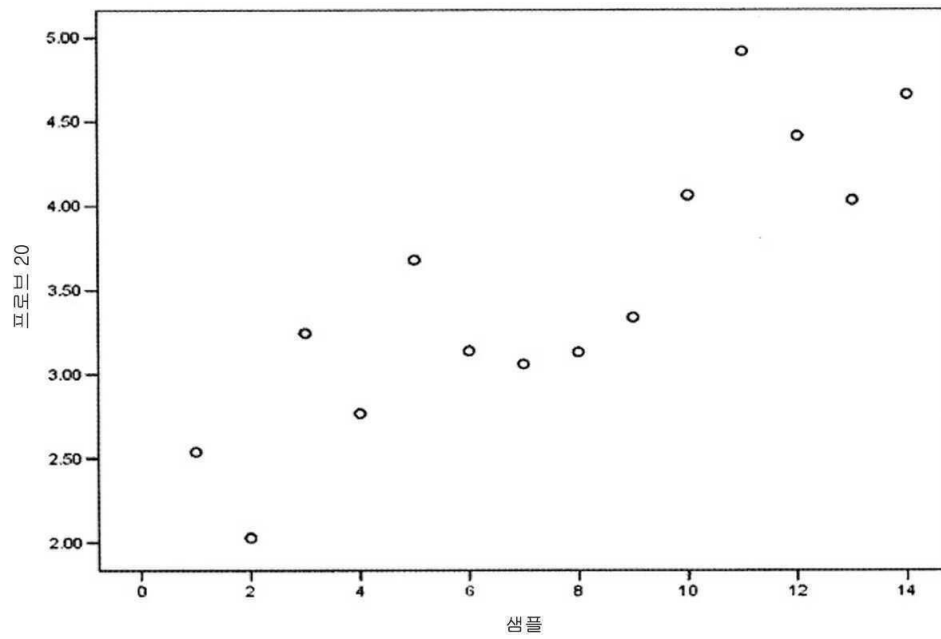
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 16

영역	표준 에러 ^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



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.

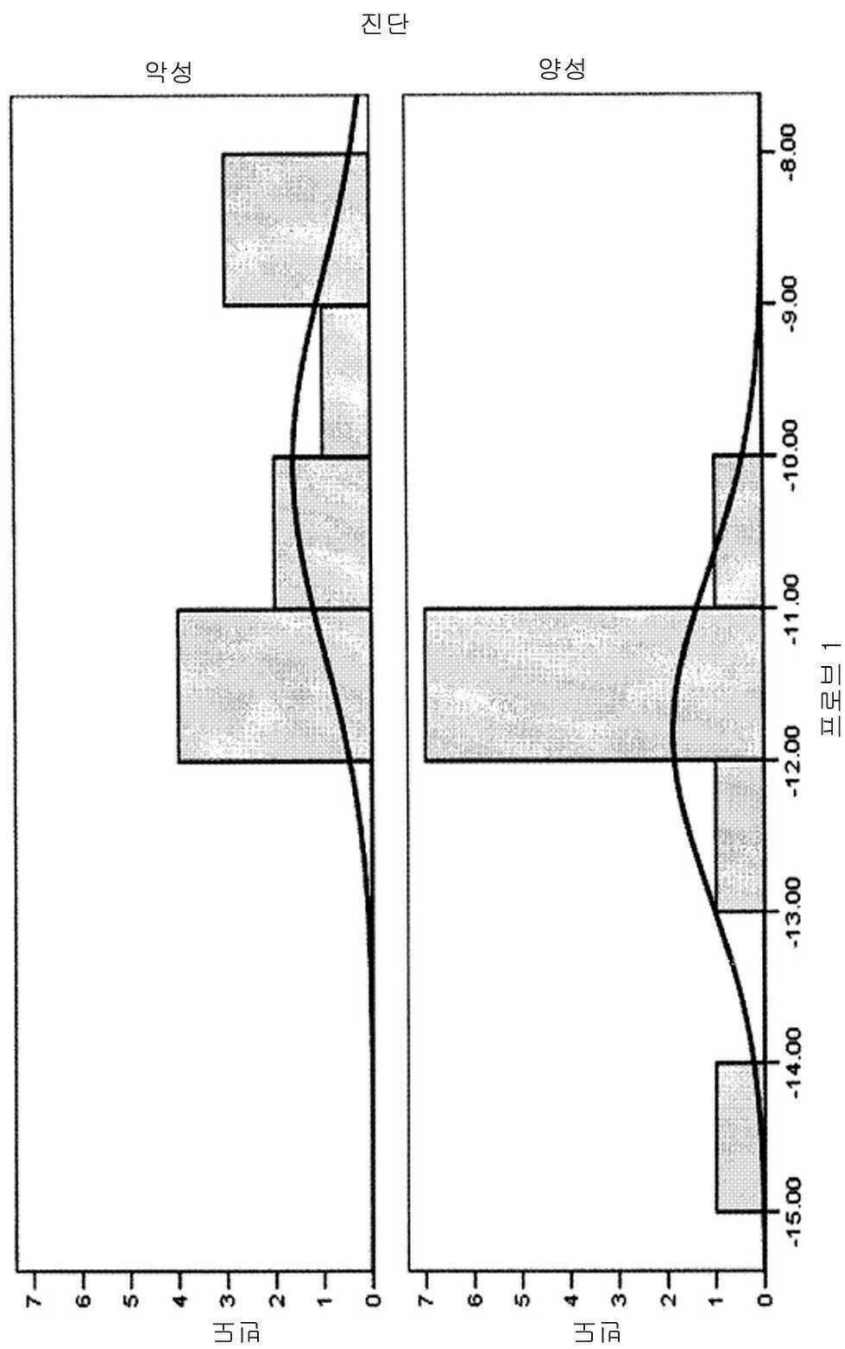
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 20

영역	표준 에러 ^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

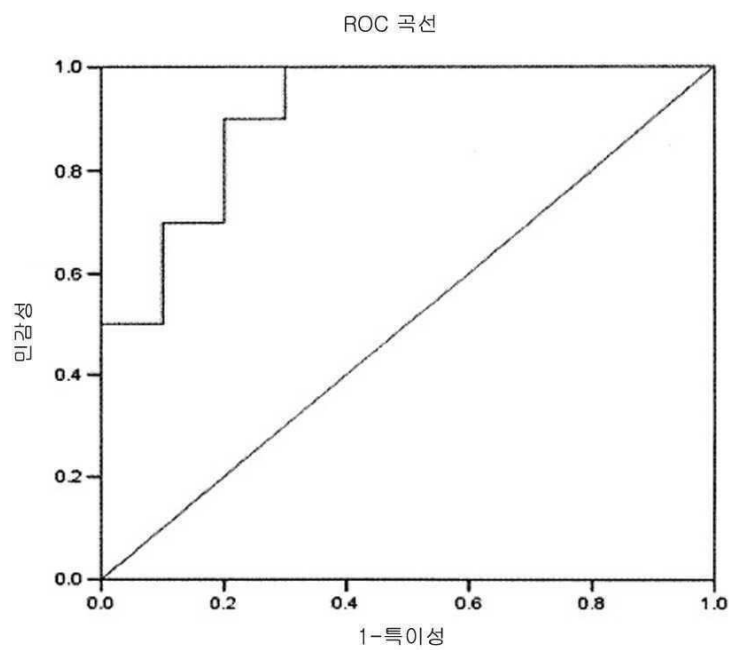
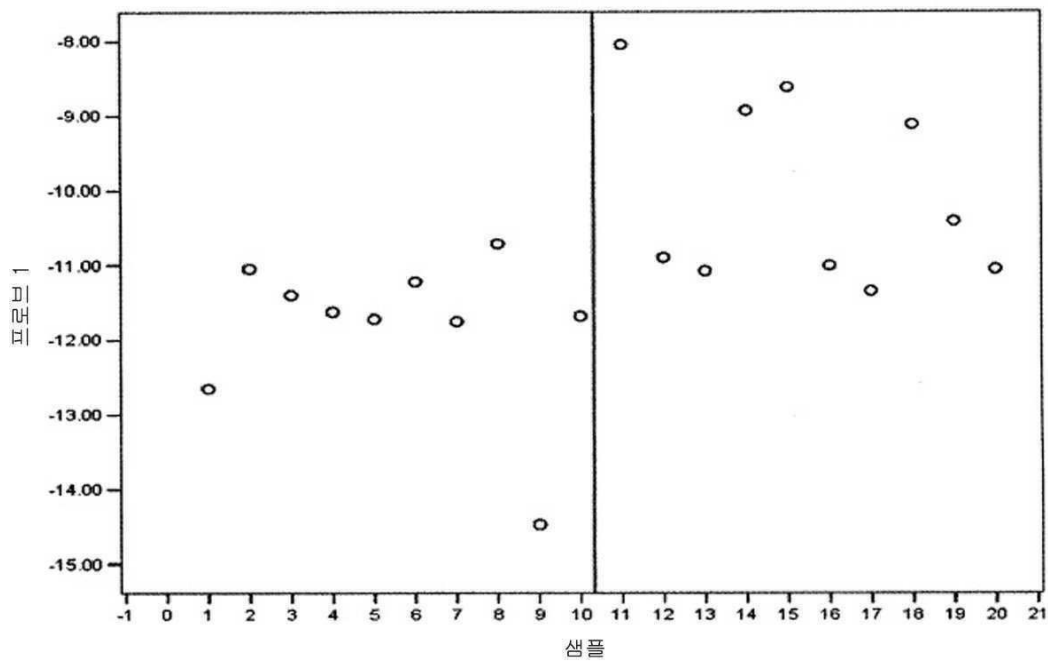
곡선의 좌표

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 -10이고,
 최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
 모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로 관찰된
 시험 값의 평균이다.

도면9ab



도면9ac

곡선 아래 영역

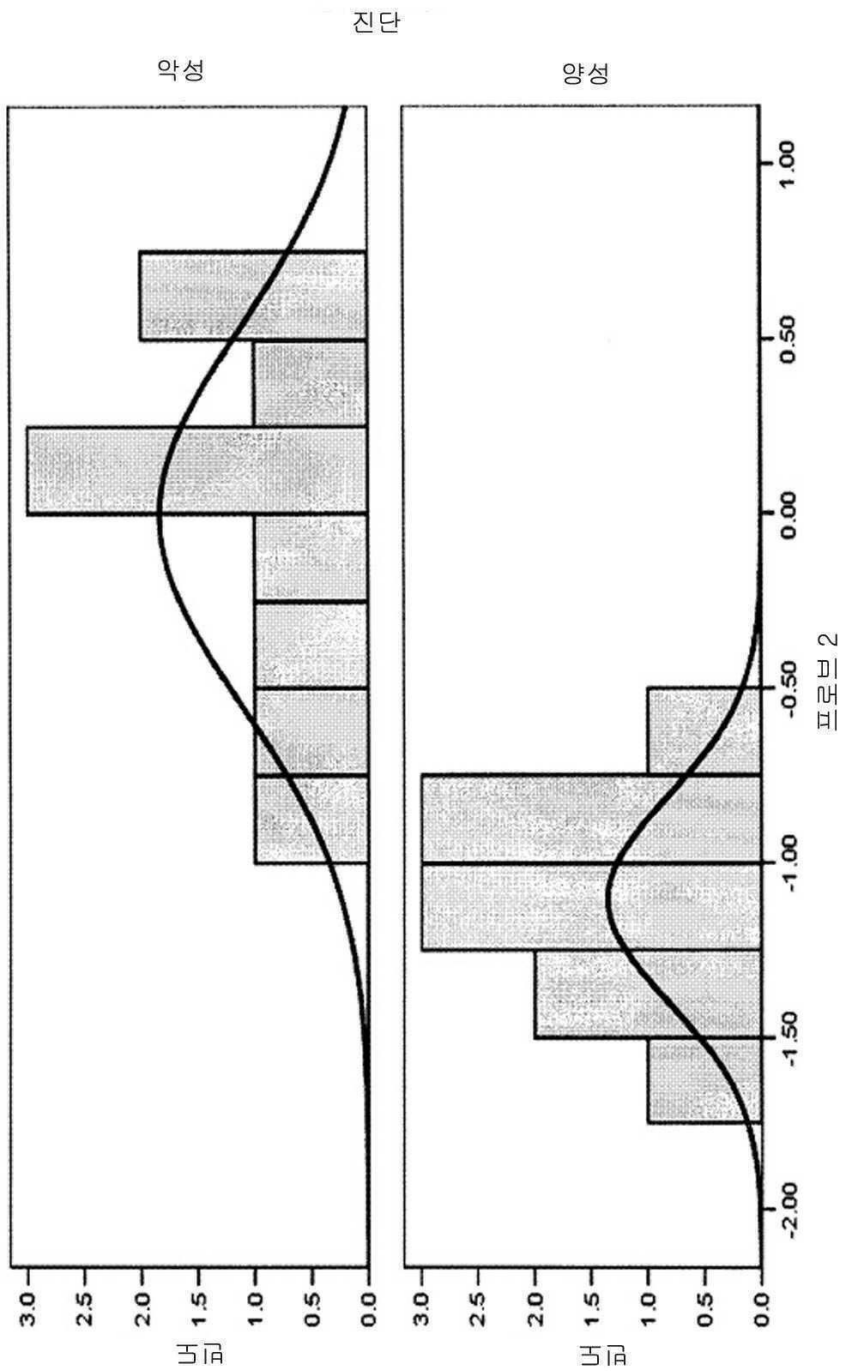
시험 결과 변수(들): 프로브 1

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

도면9b



도면9ba

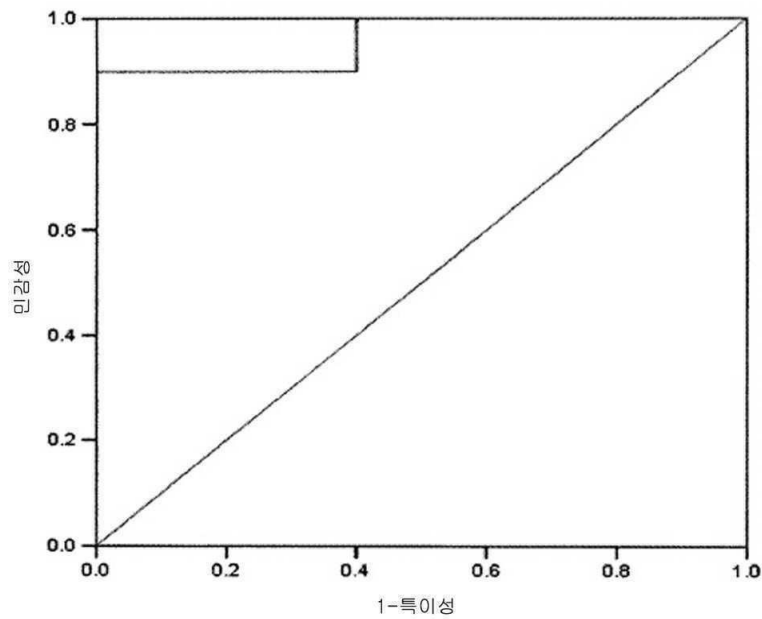
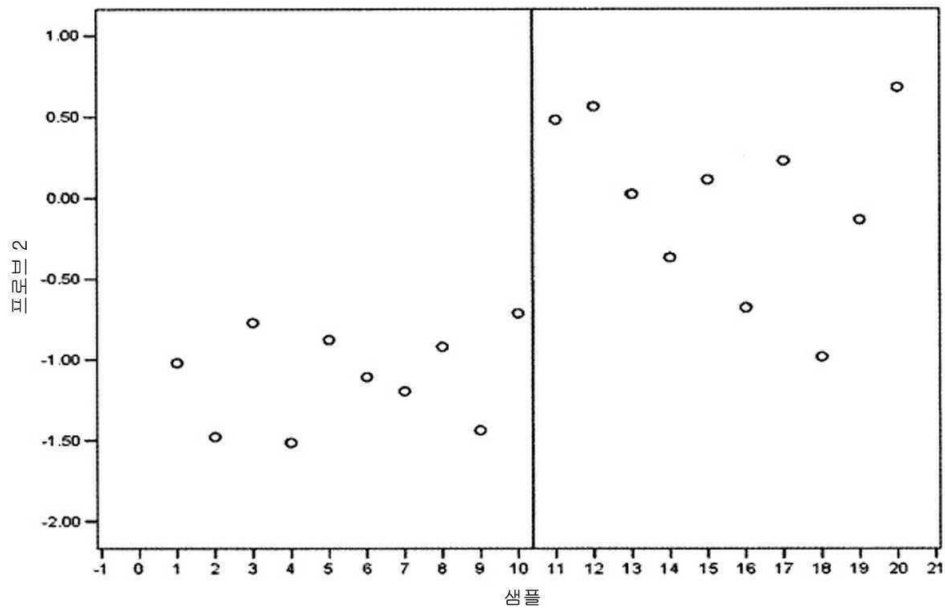
곡선의 좌표

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

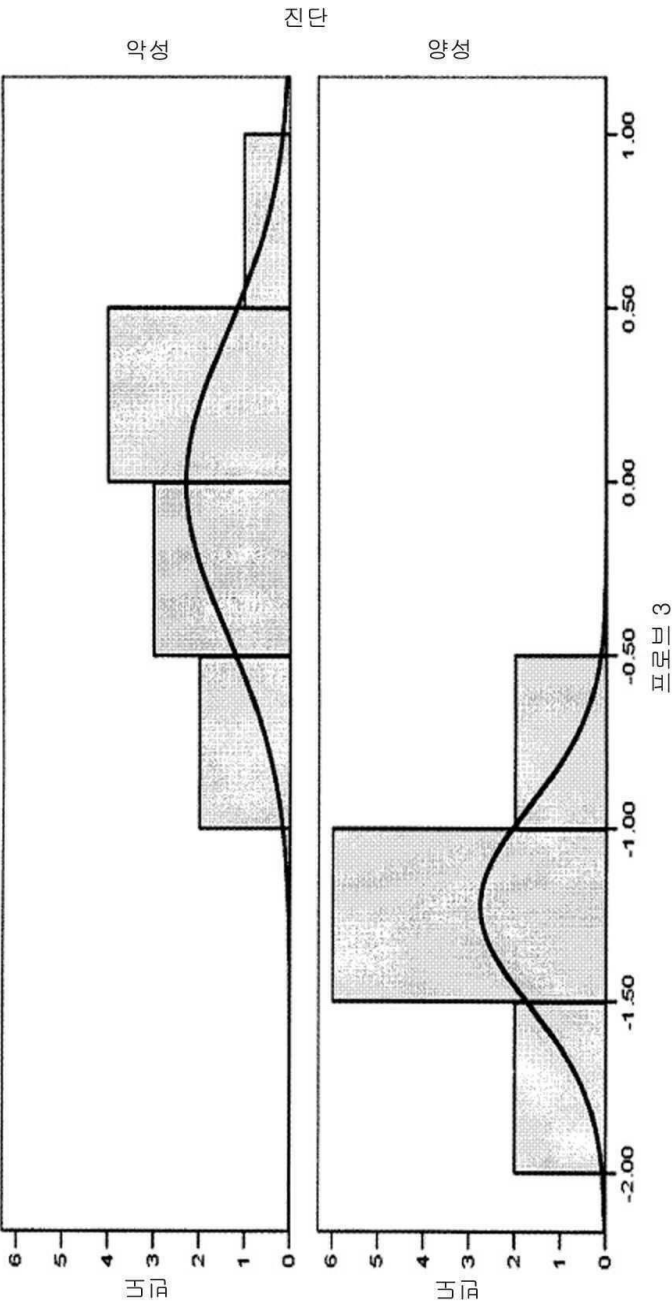
시험 결과 변수(들): 프로브 2

영역	표준 에러 ^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

도면9c



도면9ca

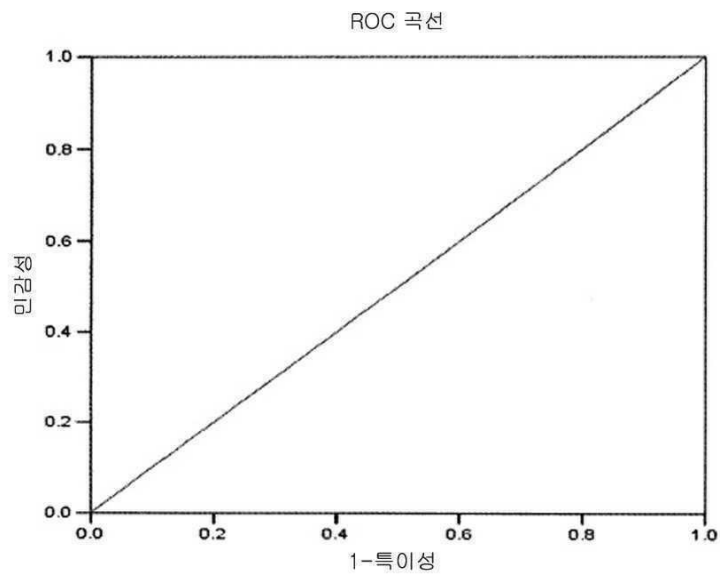
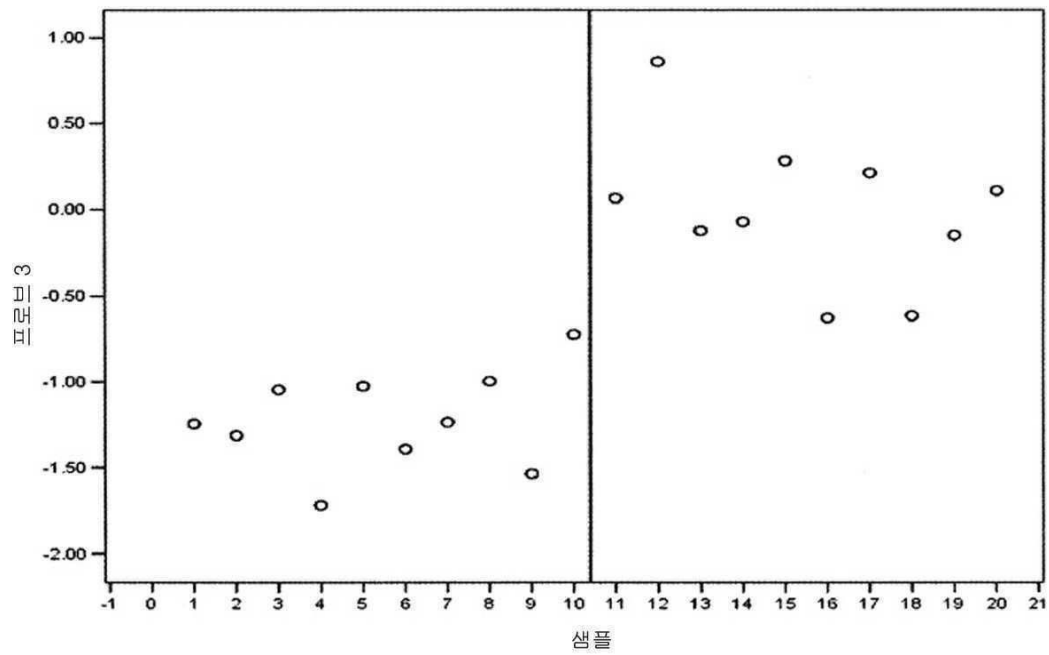
곡선의 좌표

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 -10이고,
최고 컷오프 값은 최고로 관찰된 시험 값 +1이다.
모든 다른 컷오프 값은 2개의 연속적인 순서로
관찰된 시험 값의 평균이다.

도면9cb



도면9cc

곡선 아래 영역

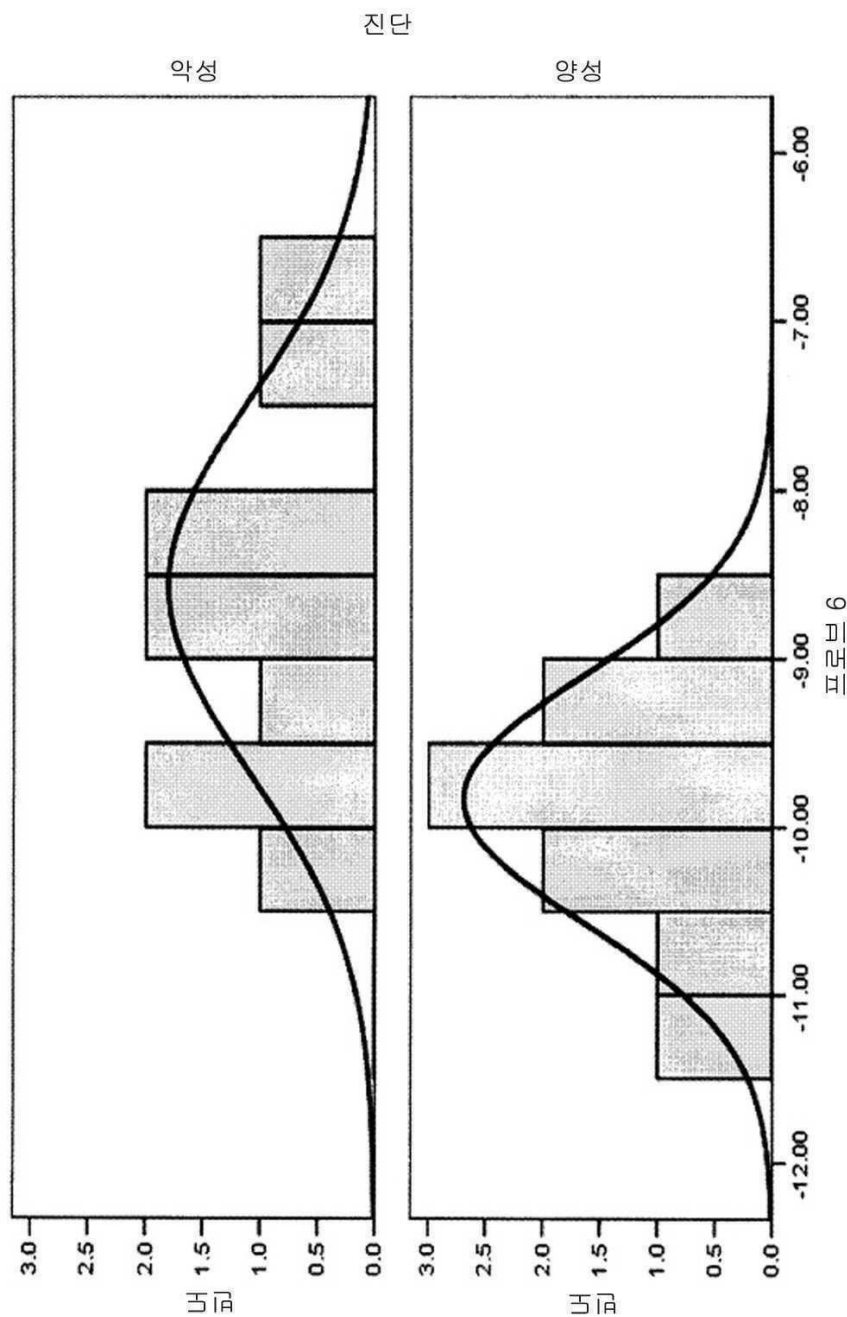
시험 결과 변수(들): 프로브 3

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

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 기설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면9d



도면9da

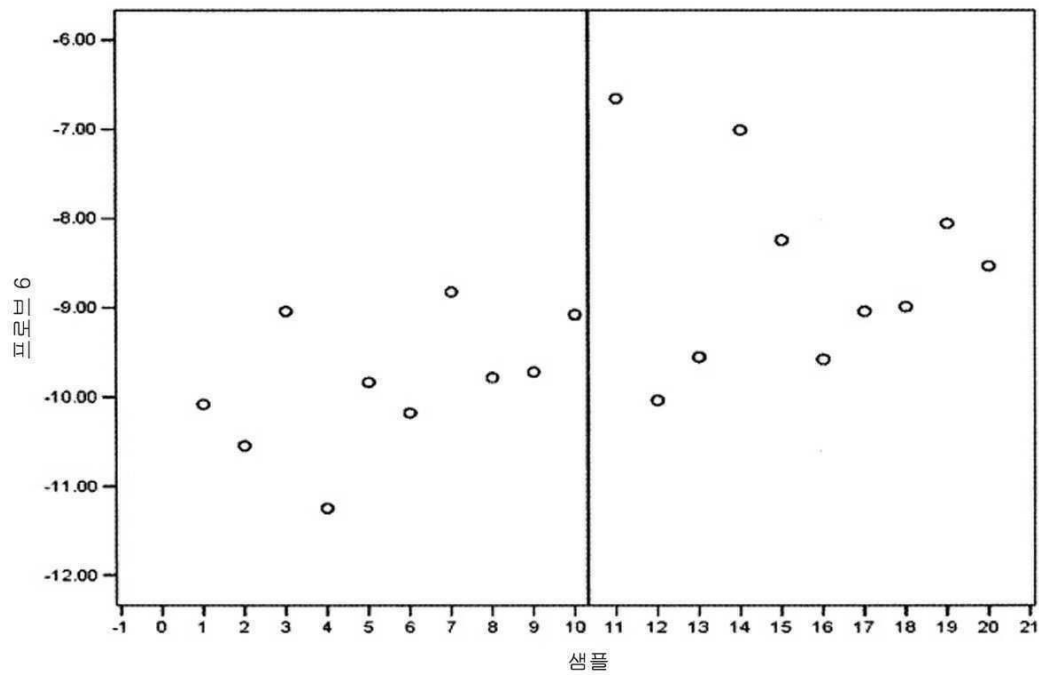
곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 6

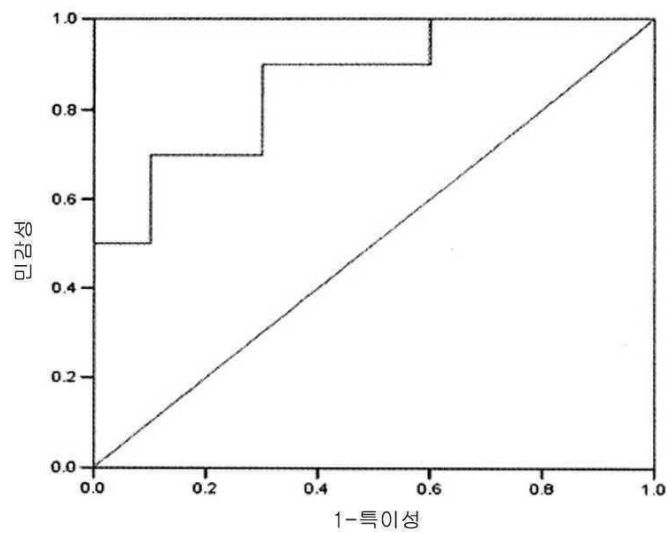
a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-12.2484	1.000	1.000
-10.8974	1.000	.900
-10.3622	1.000	.800
-10.1290	1.000	.700
-10.0593	1.000	.600
-9.9364	.900	.600
-9.8080	.900	.500
-9.7497	.900	.400
-9.6479	.900	.300
-9.5650	.800	.300
-9.3142	.700	.300
-9.0593	.700	.200
-9.0419	.700	.100
-9.0155	.600	.100
-8.9061	.500	.100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



ROC 곡선



도면9dc

곡선 아래 영역

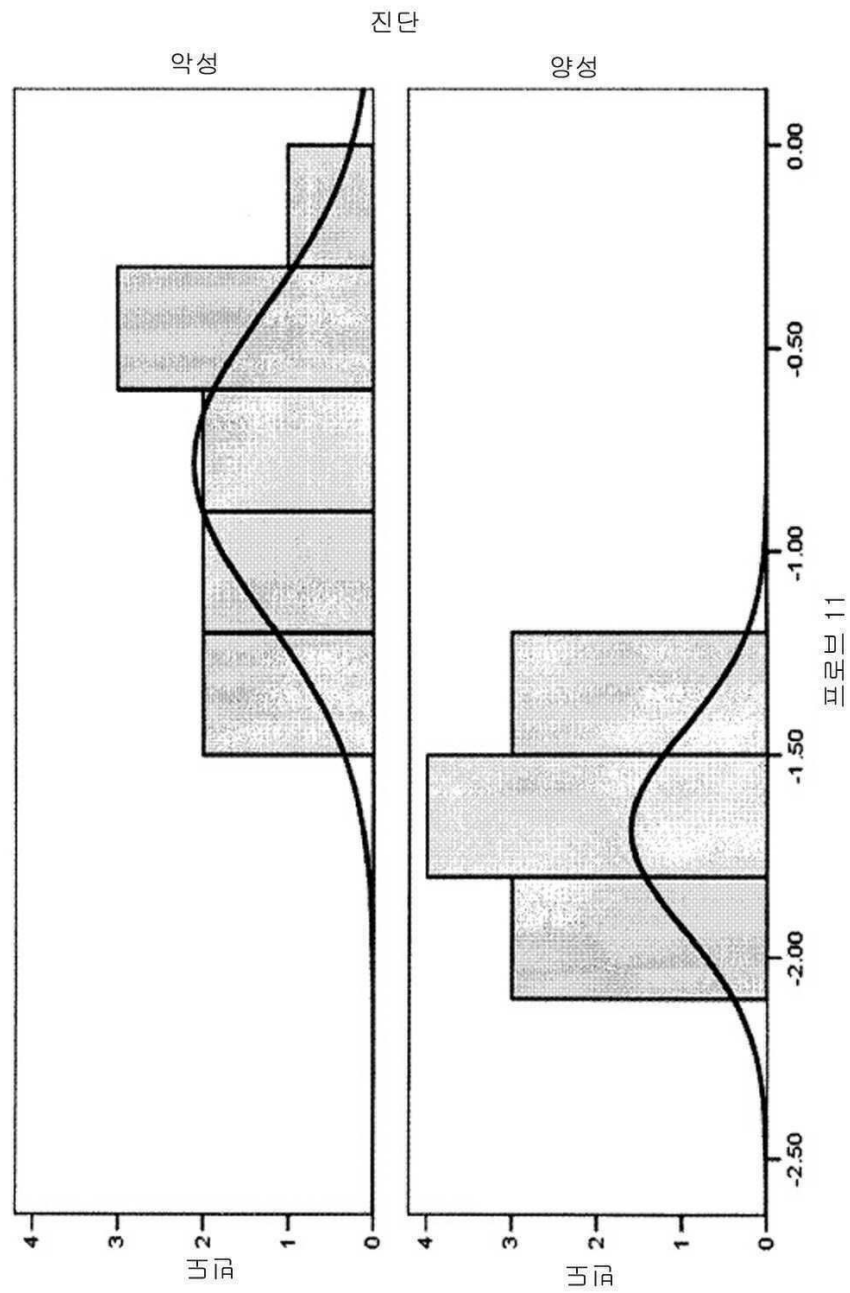
시험 결과 변수(들): 프로그 6

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

도면9e



도면9ea

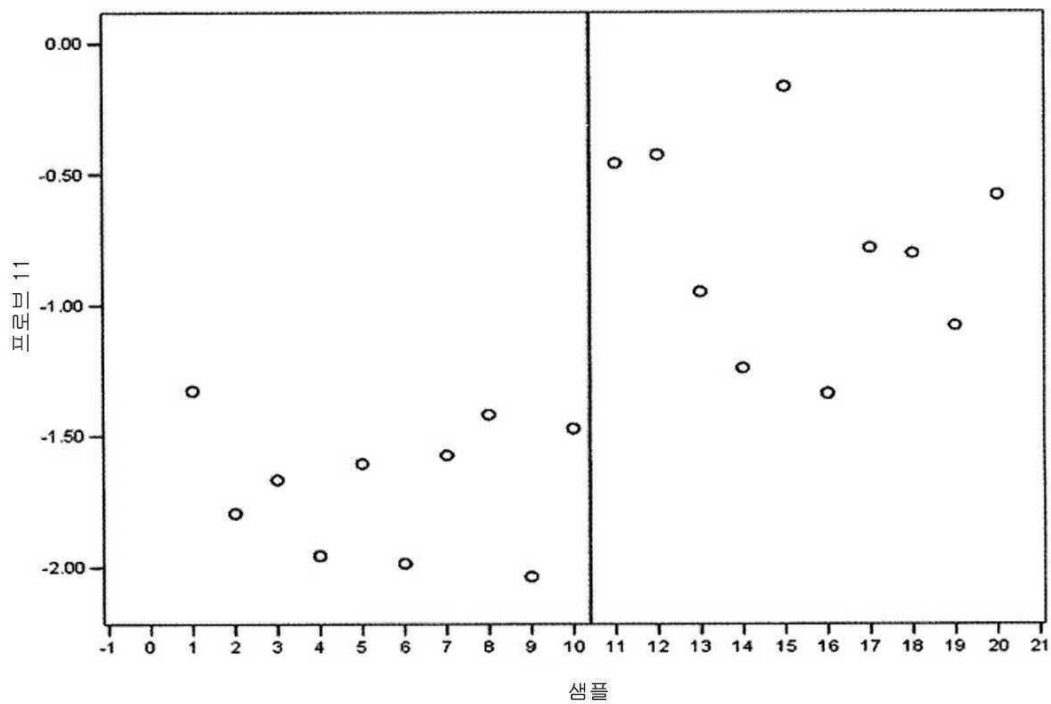
곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 11

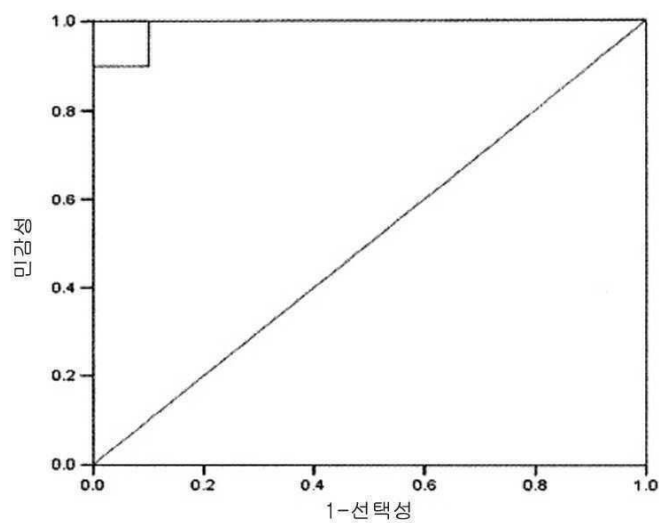
a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-3.0352	1.000	1.000
-2.0097	1.000	.900
-1.9698	1.000	.800
-1.8754	1.000	.700
-1.7312	1.000	.600
-1.6369	1.000	.500
-1.5908	1.000	.400
-1.5241	1.000	.300
-1.4464	1.000	.200
-1.3794	1.000	.100
-1.3341	.900	.100
-1.2849	.900	.000
-1.1592	.800	.000
-1.0137	.700	.000
-.8767	.600	.000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



ROC 곡선



도면9ec

곡선 아래 영역

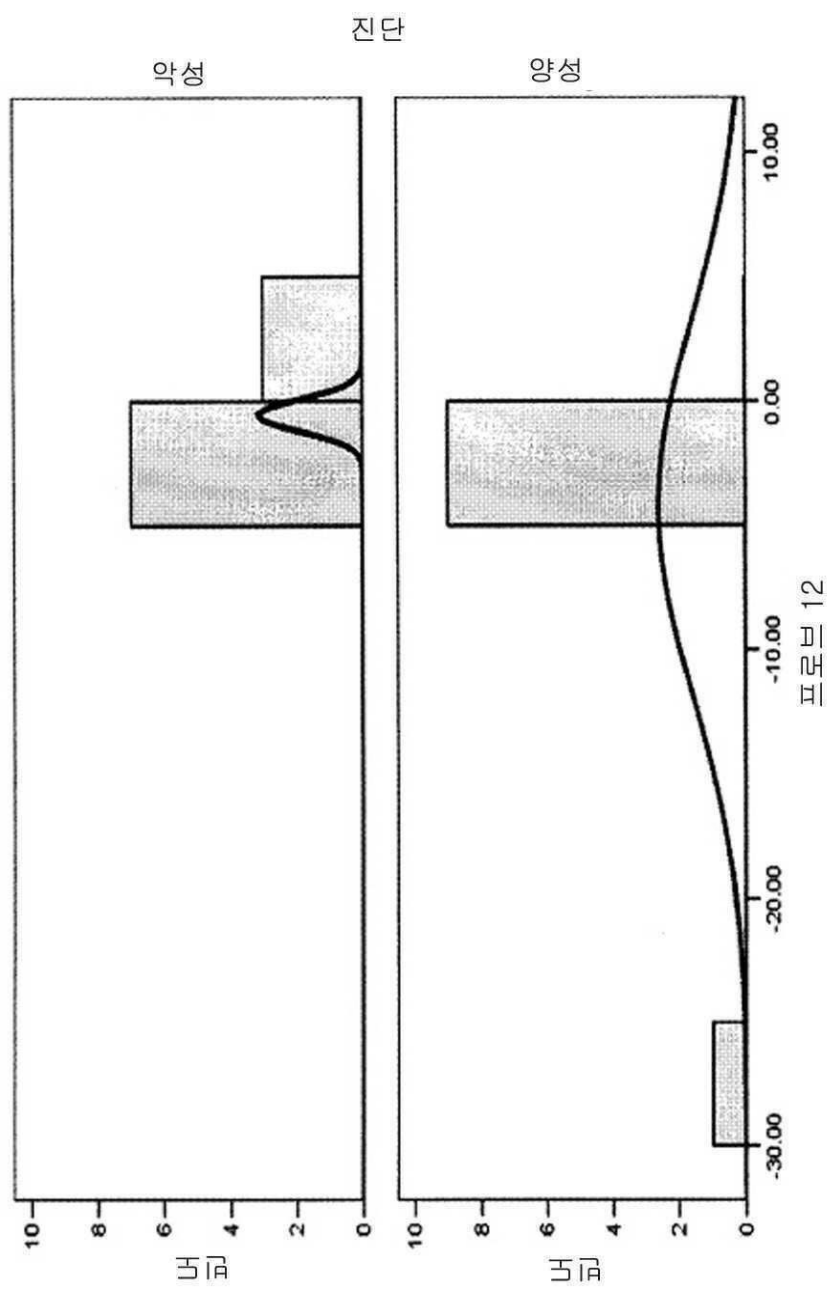
시험 결과 변수(들): 프로브 11

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

도면9f



도면9fa

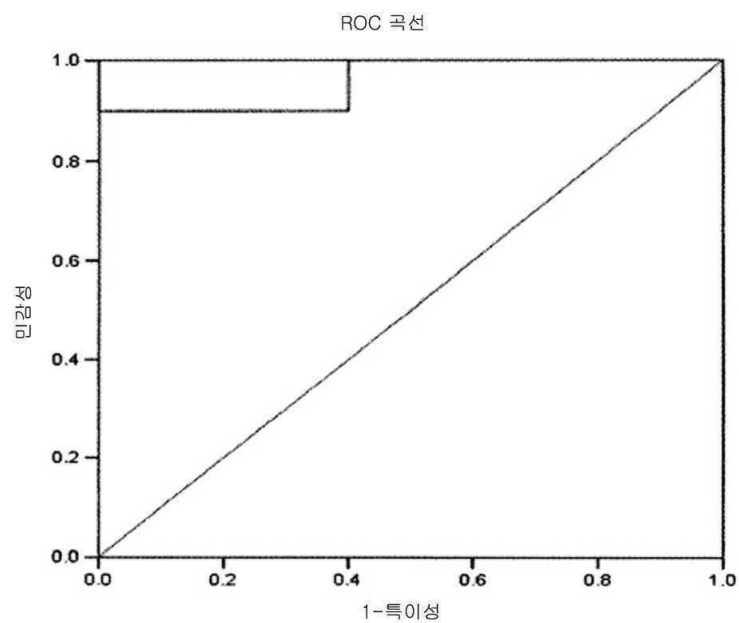
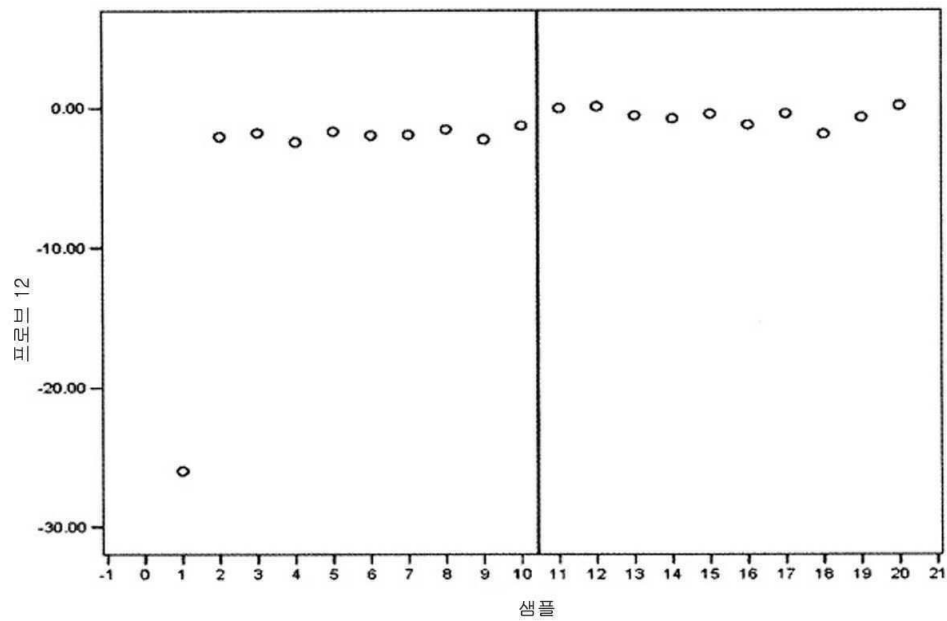
곡선의 좌표

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

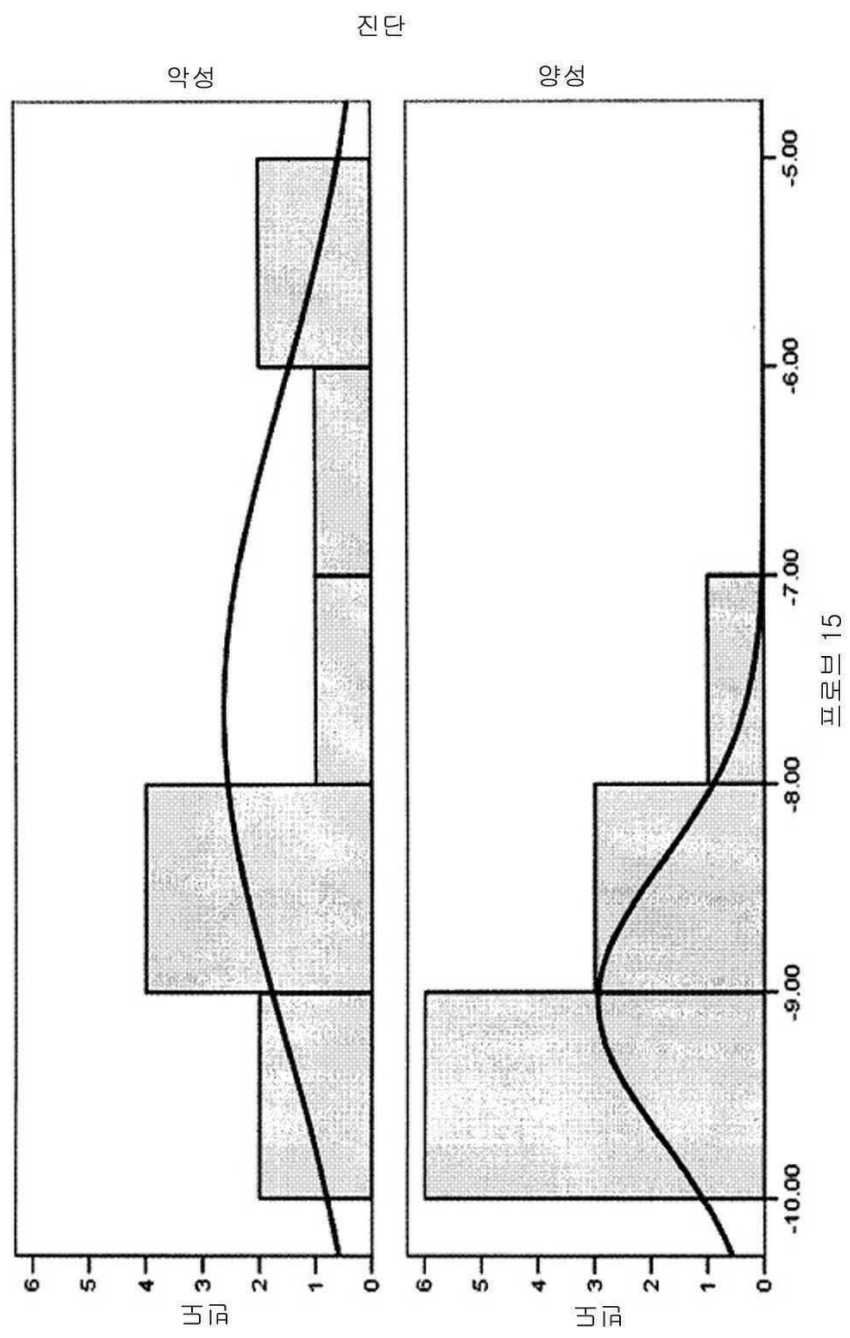
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): 프로브 12

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

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

도면9g



도면9ga

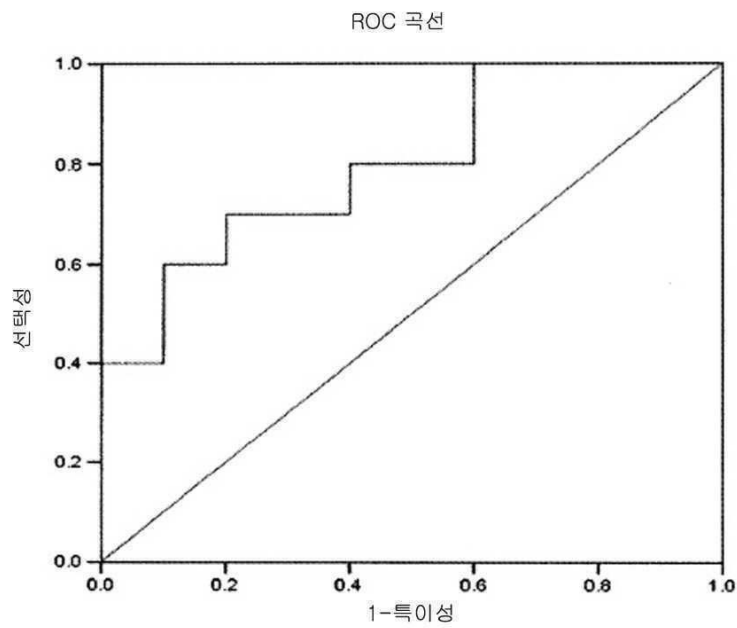
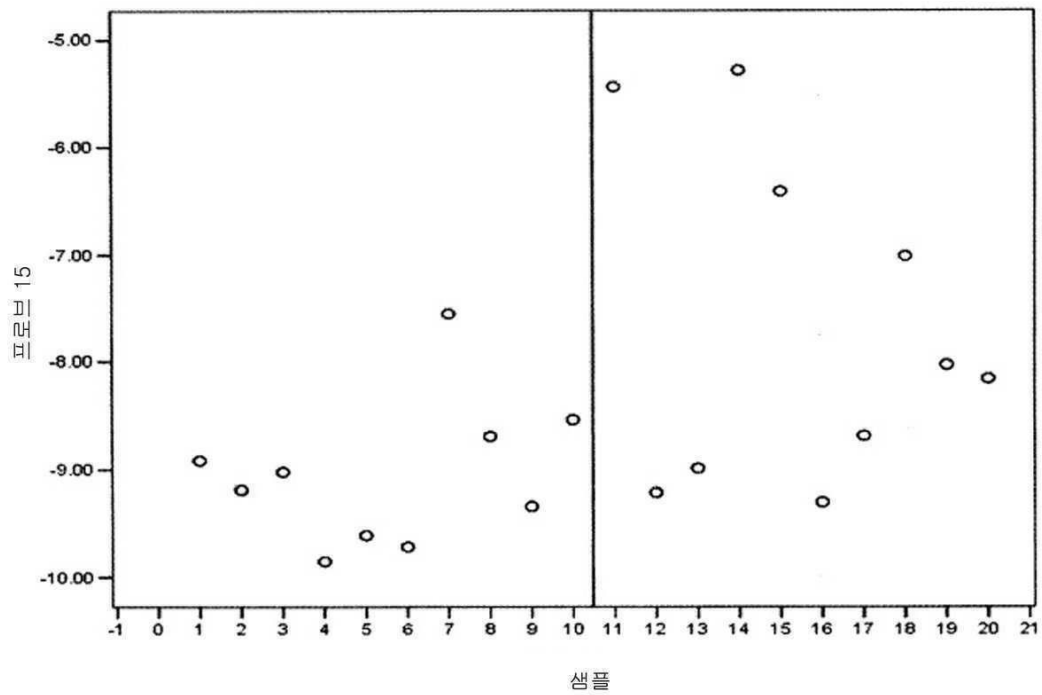
곡선의 좌표

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



도면9gc

곡선 아래 영역

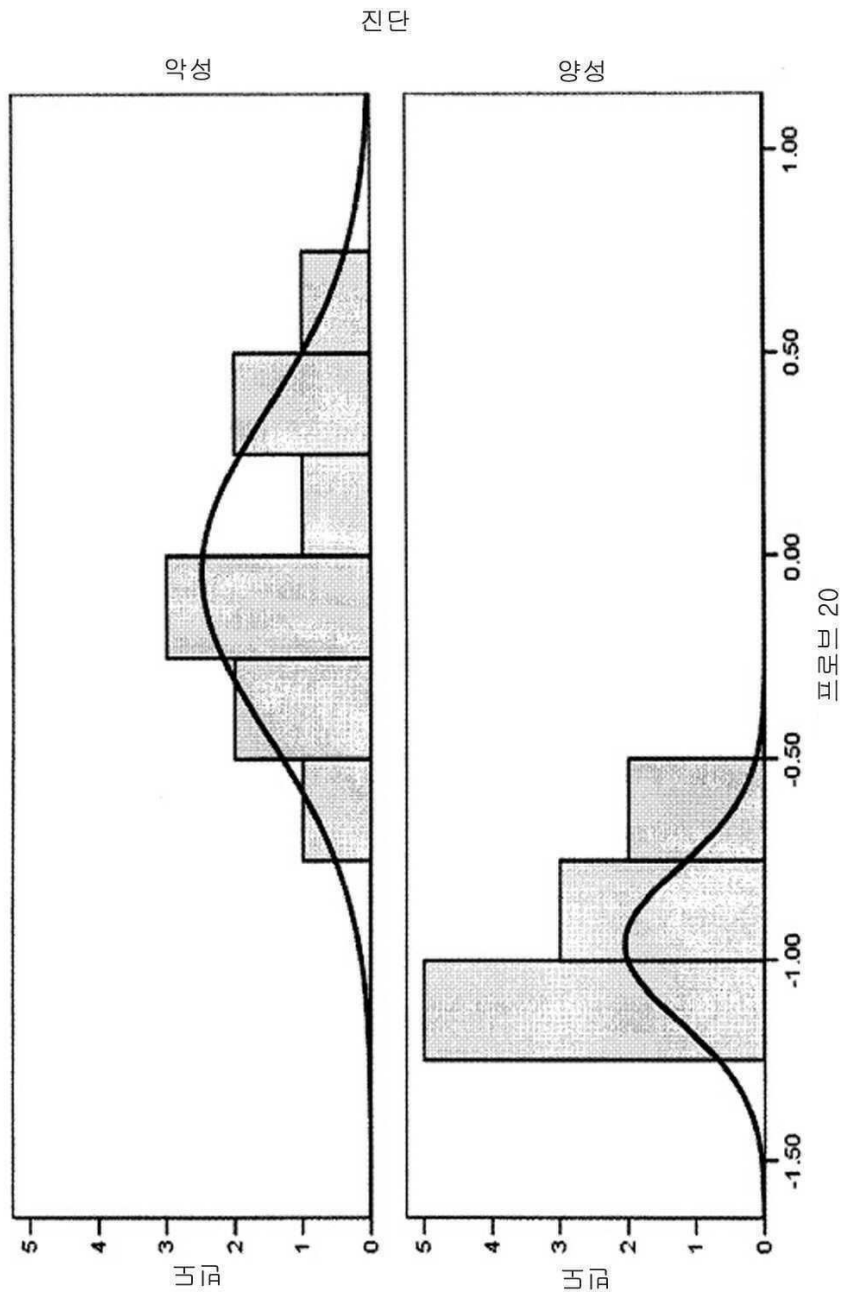
시험 결과 변수(들): 프로브 15

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

a. 비파라메트릭 가정 하에서

b. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면9h



도면9ha

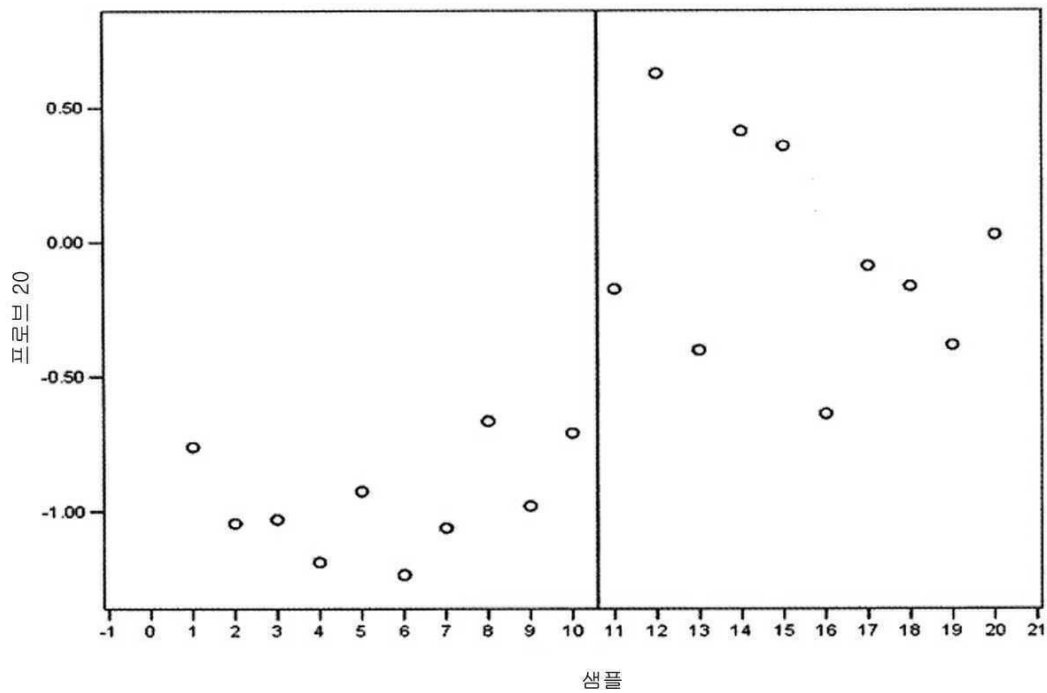
곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): 프로브 20

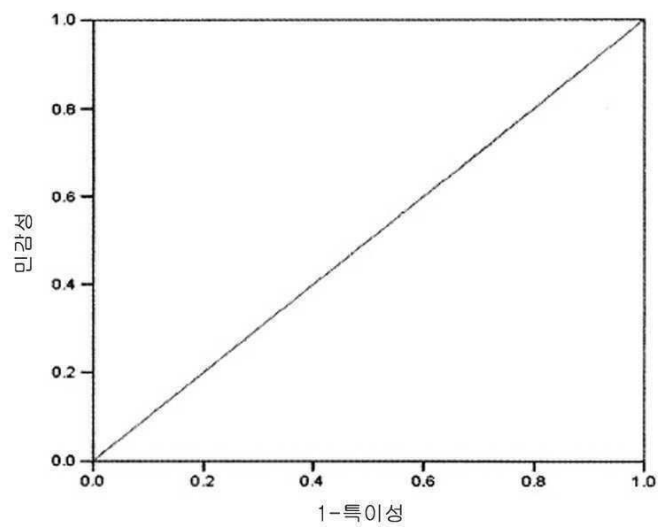
a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-2.2352	1.000	1.000
-1.2122	1.000	.900
-1.1256	1.000	.800
-1.0534	1.000	.700
-1.0376	1.000	.600
-1.0051	1.000	.500
-.9534	1.000	.400
-.8448	1.000	.300
-.7367	1.000	.200
-.6881	1.000	.100
-.6521	1.000	.000
-.5198	.900	.000
-.3915	.800	.000
-.2781	.700	.000
-.1688	.600	.000
-.1252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

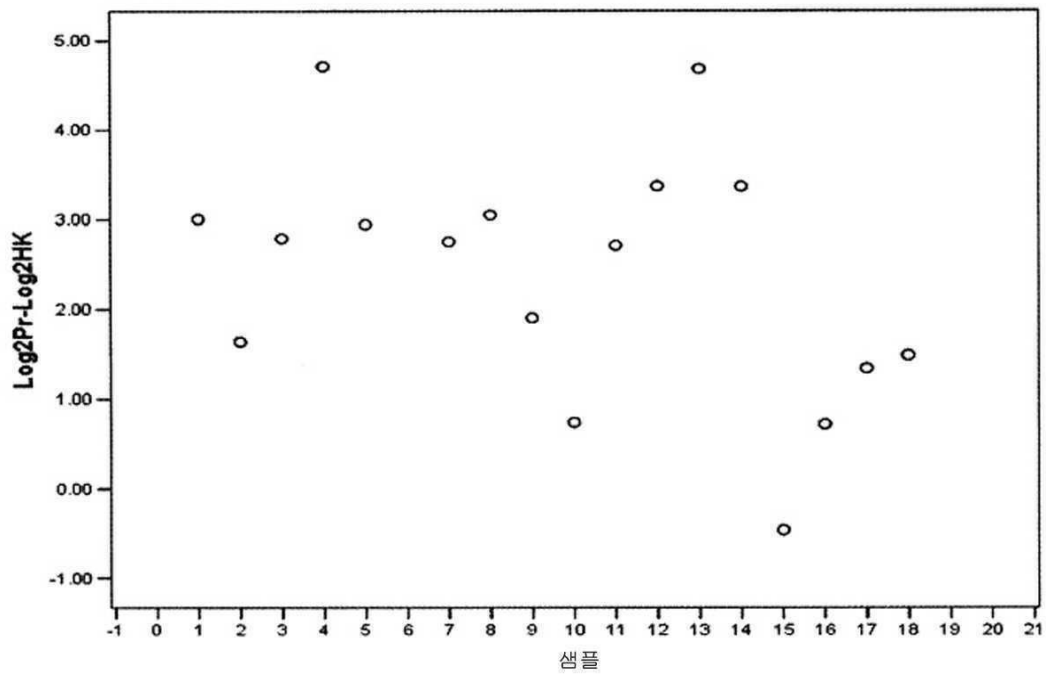
시험 결과 변수(들): 프로브 20

영역	표준 에러 ^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 에러	평균에 대한 95% 신뢰도 간격		최소	최대
					하한치	상한치		
양성	8	2.8505	.92066	.32550	2.0808	3.6202	1.64	4.72
비-정상피종	5	2.9789	1.44319	.64542	1.1869	4.7708	.74	4.69
정상피종	4	.7720	.88991	.44496	-.6440	2.1881	-.47	1.49
전체	17	2.3992	1.38160	.33509	1.6889	3.1096	-.47	4.72

다중 비교

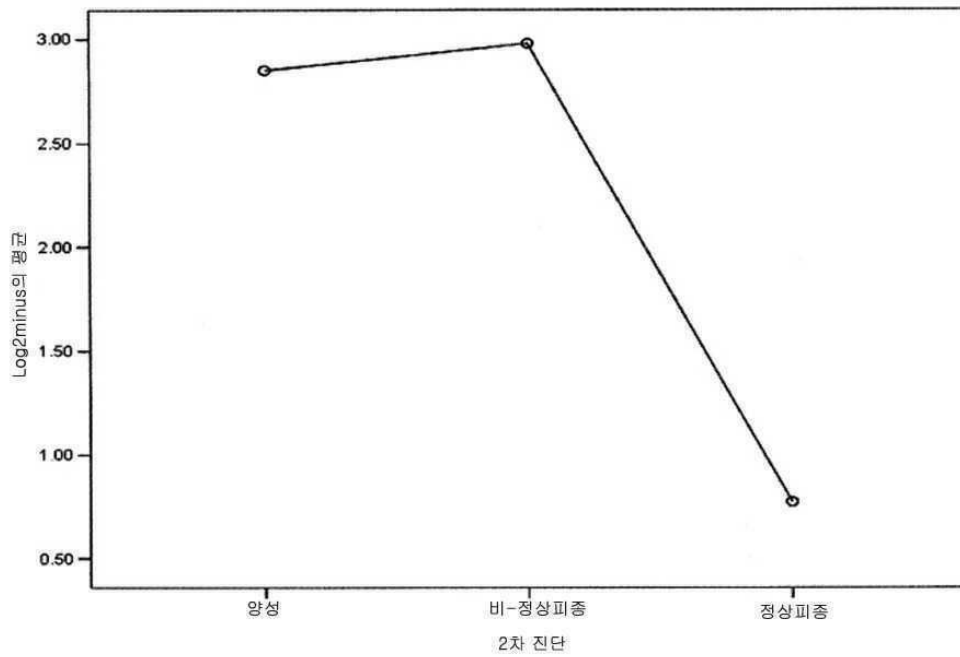
의존 변수: log2Pr - log2HK

Tukey HSD

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

*.평균 차이는 0.05레벨에서 현저함.

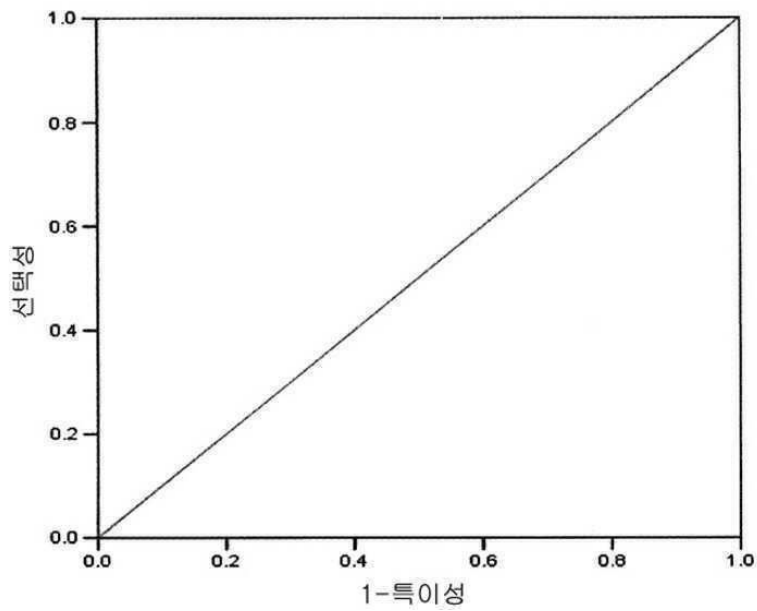
도면10ab



도면10b

양성 대 정상피종

ROC 곡선



도면10ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): $\text{Log2Pr} - \text{Log2HK}$

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): $\text{Log2Pr} - \text{Log2HK}$

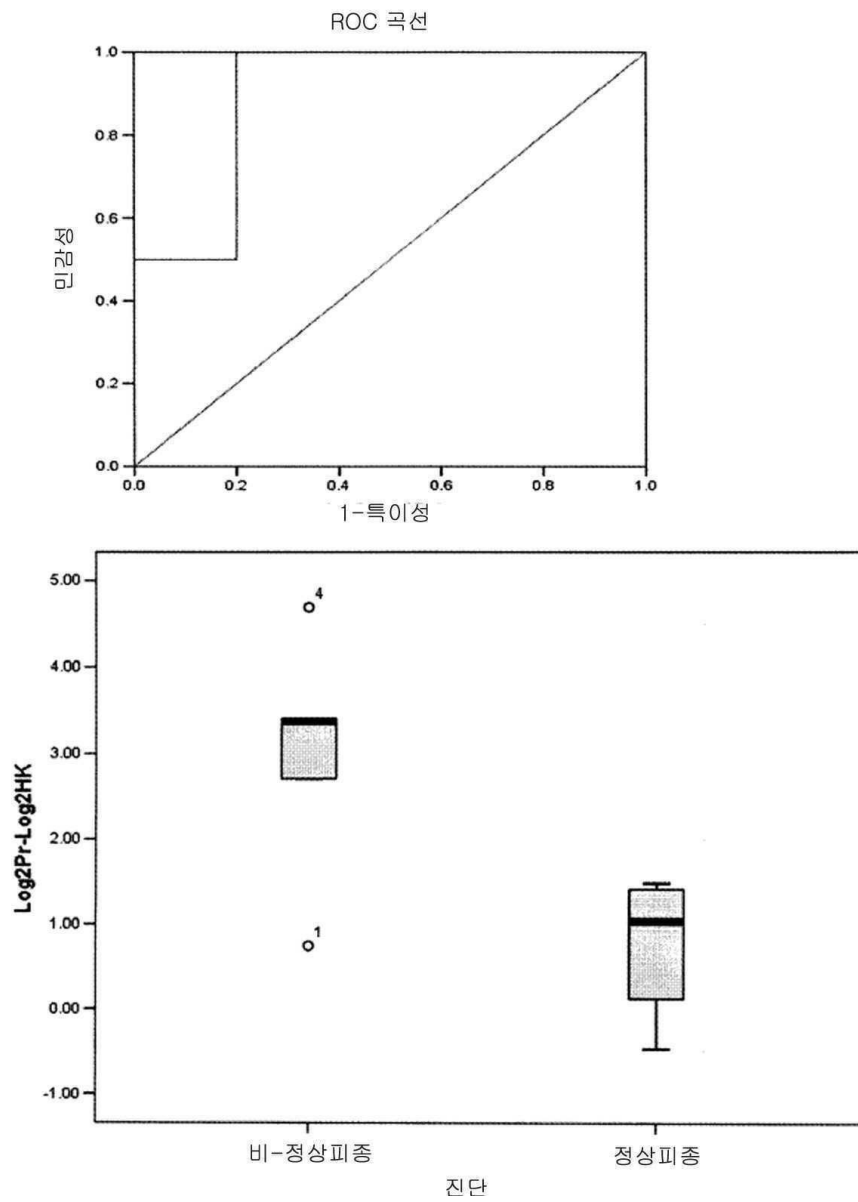
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
1.000	.000	.007	1.000	1.000

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

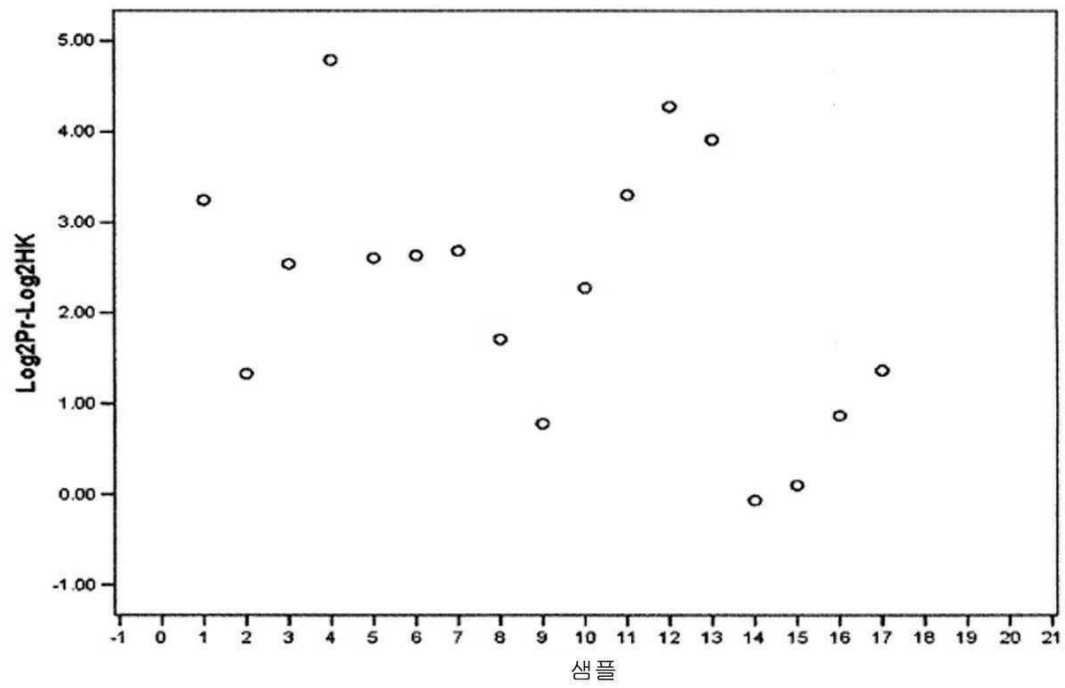
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 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

도면11a

트랜스크립트 3

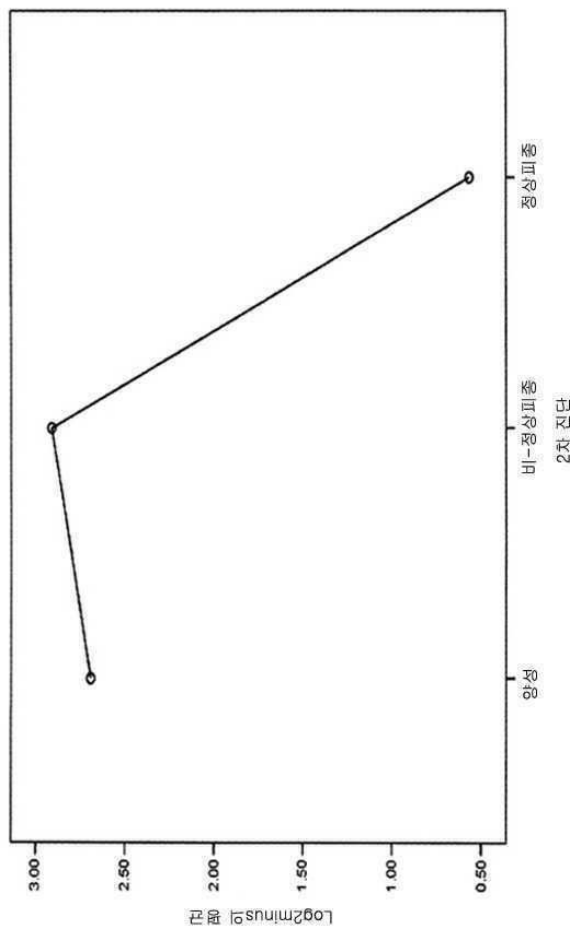


도면11aa

설명

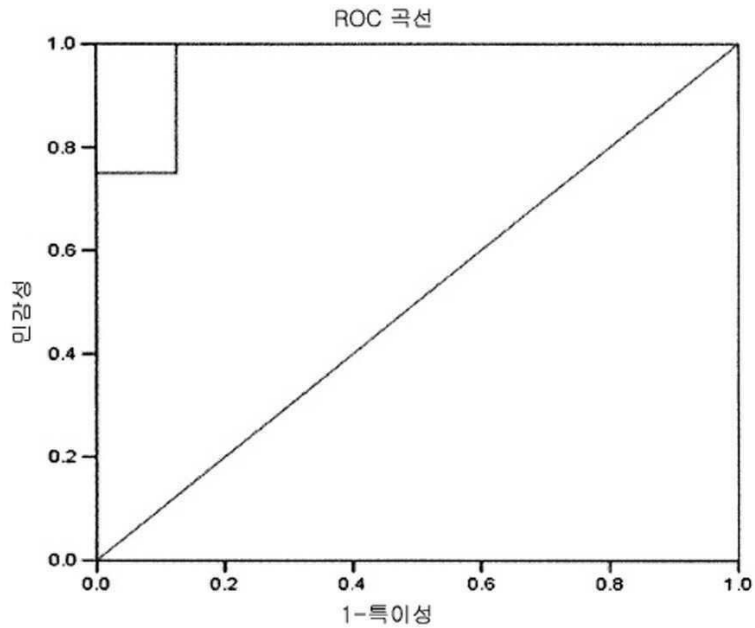
Log2Pr-Log2HK		N	평균	표준 편차	표준 에러	평균에 대한 95% 신뢰도 간격		최소	최대
						하한치	상한치		
양성		8	2.6917	1.04169	.36829	1.8208	3.5625	1.33	4.79
비-정상피종		5	2.9100	1.41243	.63166	1.1562	4.6638	.78	4.28
정상피종		4	.5670	.67029	.33515	-.4996	1.6336	-.07	1.36
전체		17	2.2560	1.41401	.34295	1.5289	2.9830	-.07	4.79

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

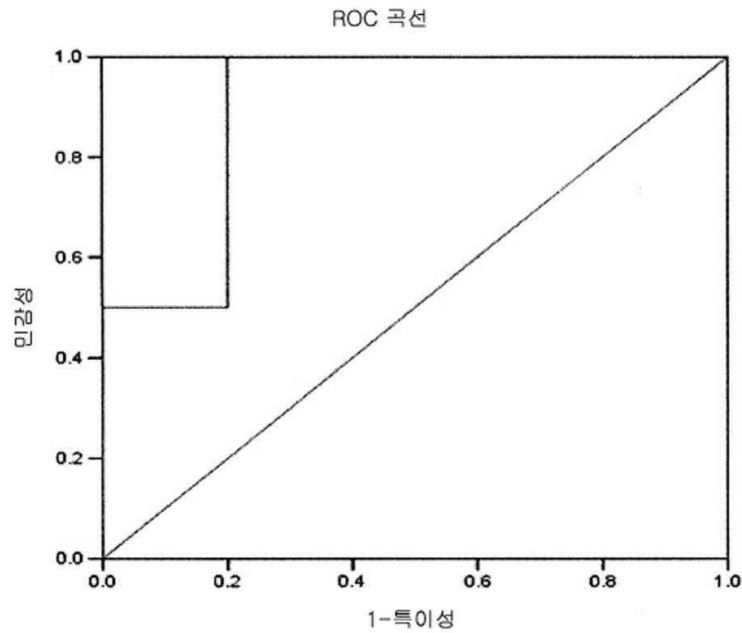
시험 결과 변수(들): $\log 2Pr - \log 2HK$

영역	표준 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

도면11bb

비-정상피종 대 정상피종



곡선의 좌표
시험 결과 변수(들): log2Pr - log2HK

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

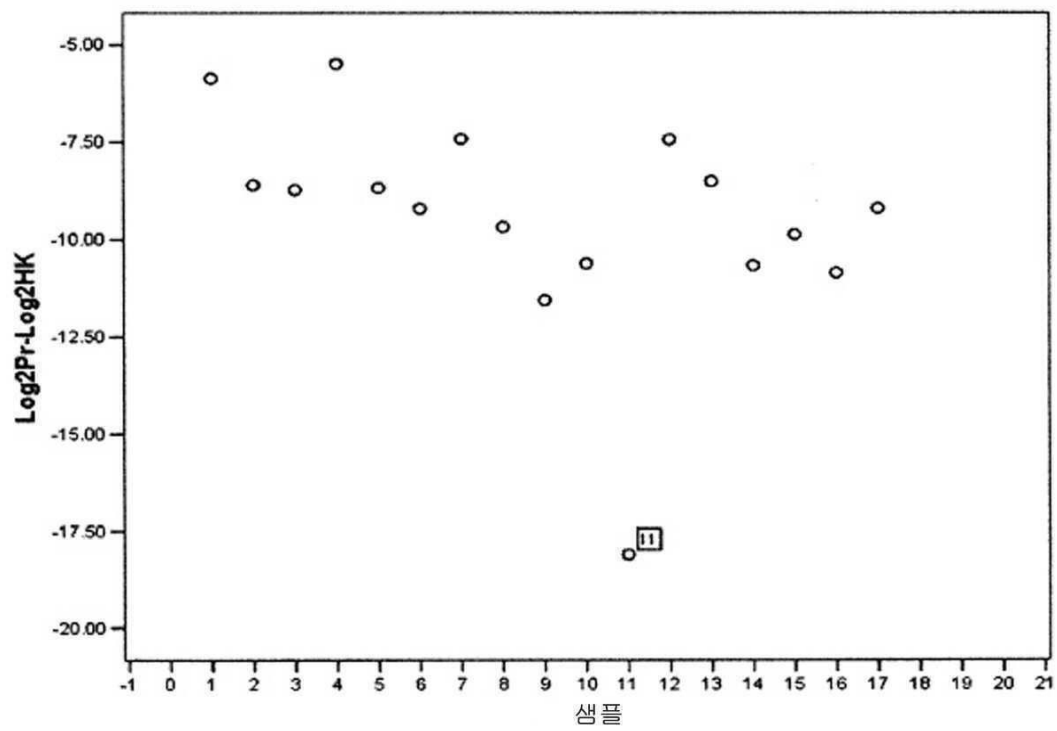
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

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

도면12

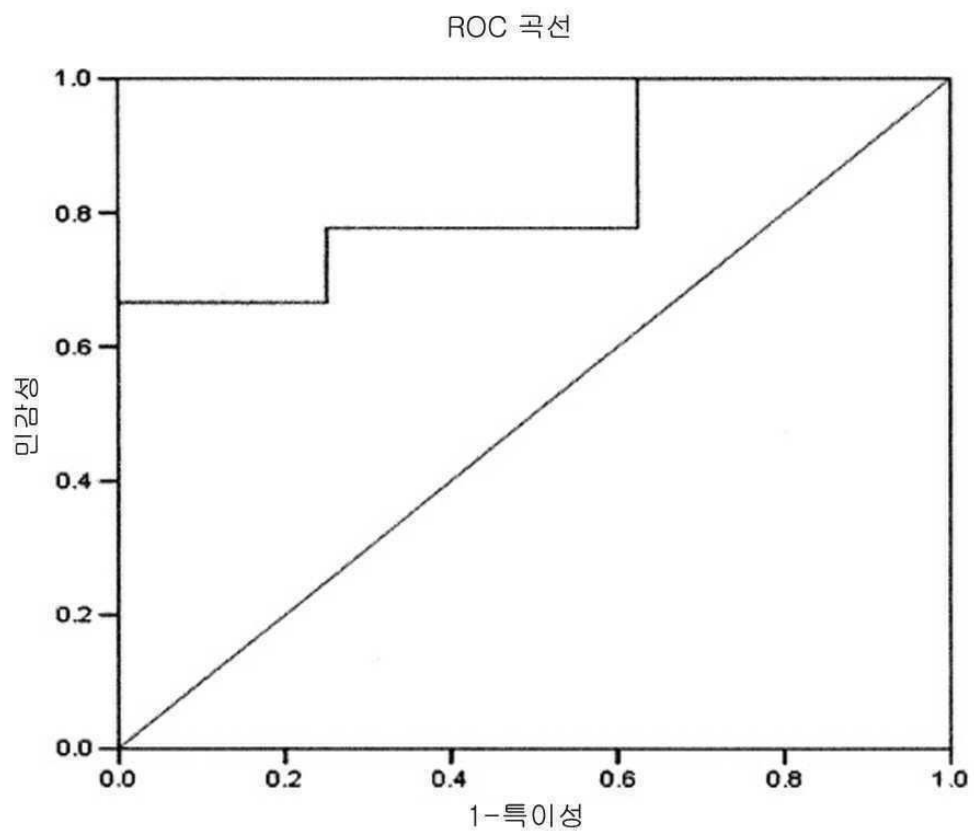
트랜스크립트 4



도면12a

의존적 샘플 테스트		변량의 동질성을 위한 라벤(Lavene) 테스트		평균의 동질성을 위한 t-테스트						
		F	유의수준 .525	t	df	유의수준 (2-테일드)	평균 차이	표준 에러 차이	차이의 95% 신뢰 간격	
									하한지	상한지
Log2Pr-Log2HK	가정된 동질 변량 가정되지 않은 동질 변량	.424		2.337 2.425	15 12.142	.034 .032	2.79398 2.79398	1.19570 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

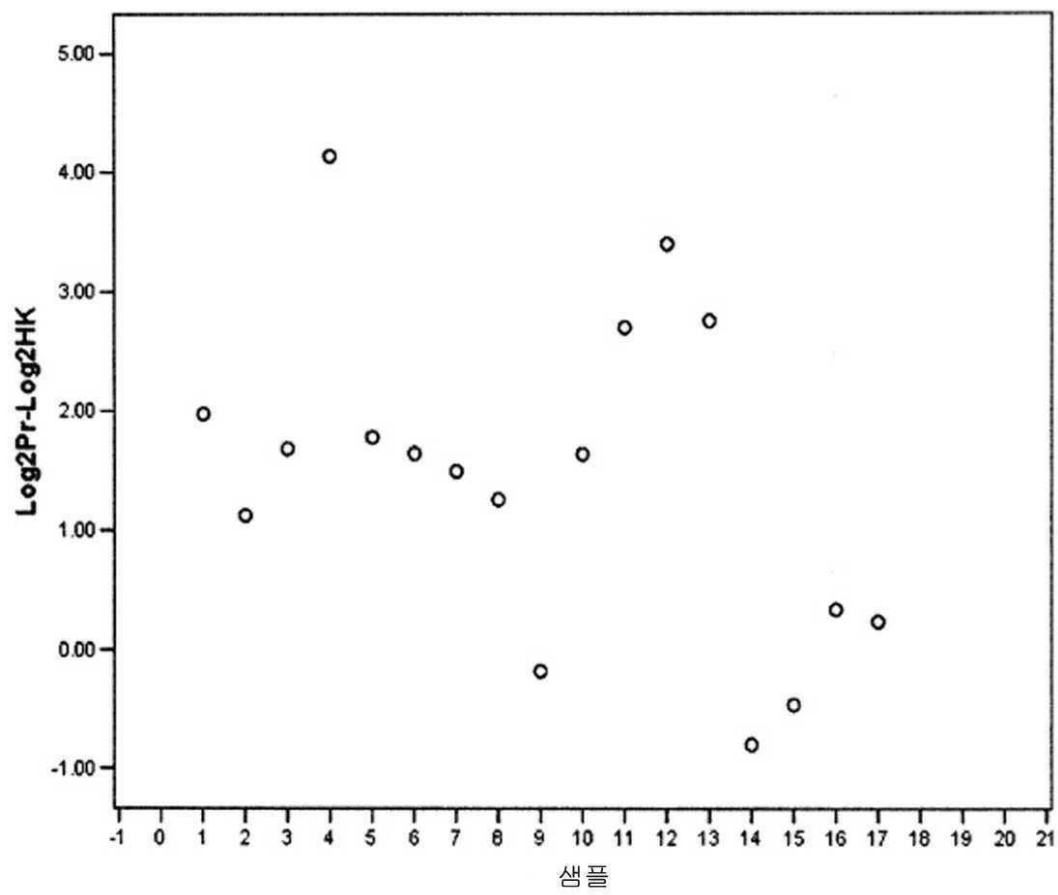
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

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

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

도면13a

트랜스크립트 11



도면13aa

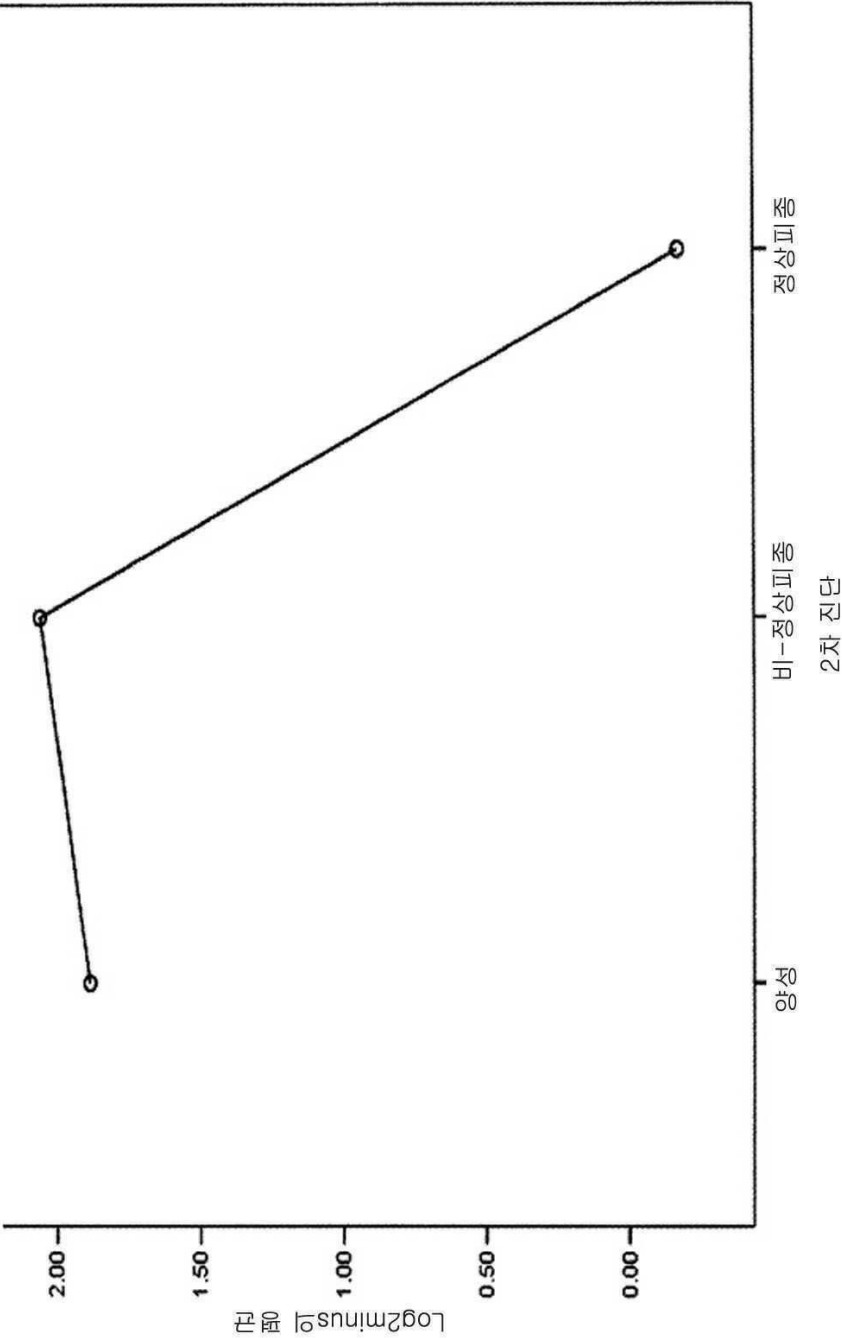
다중 비교

의준 변수: log2Pr - log2HK
Tukey HSD

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

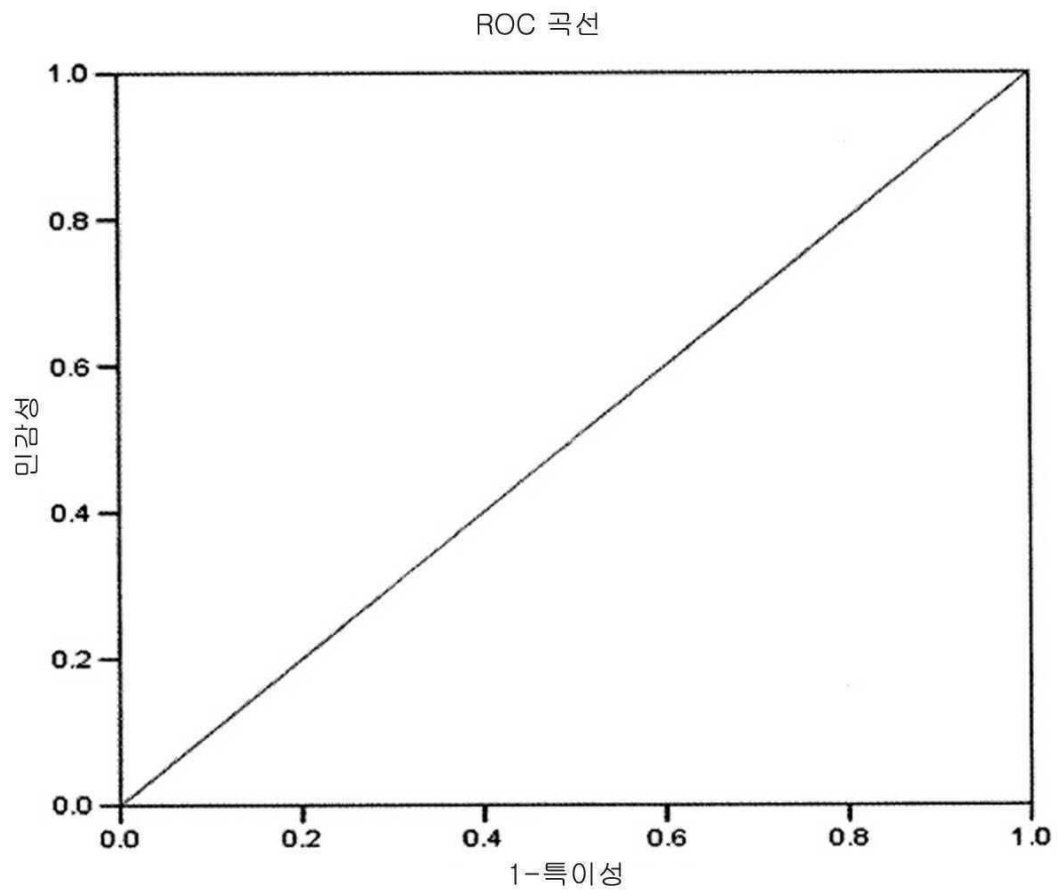
*.평균 차이는 0.05레벨에서 현저함.

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

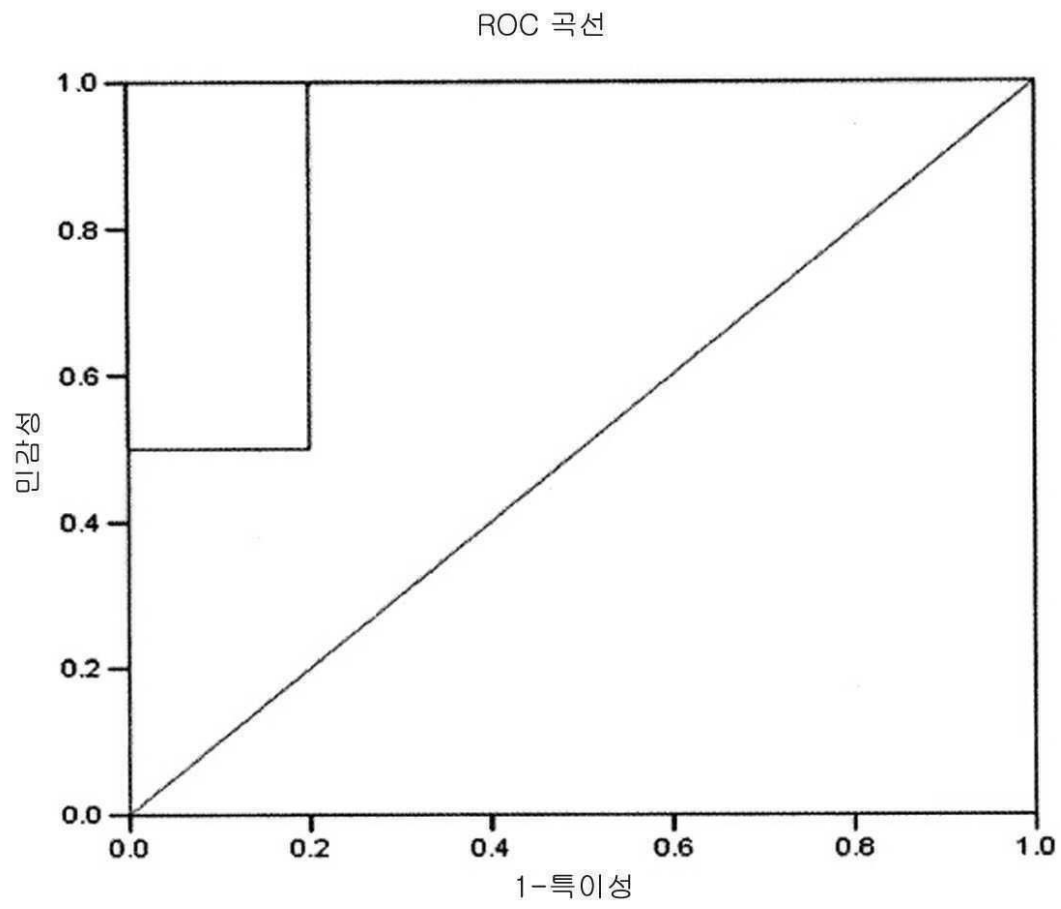
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

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. 가설 없음: 참된 영역 = 0.5

도면13bb

비-정상피종 대 정상피종



도면13bc

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): $\text{Log2Pr} - \text{Log2HK}$

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

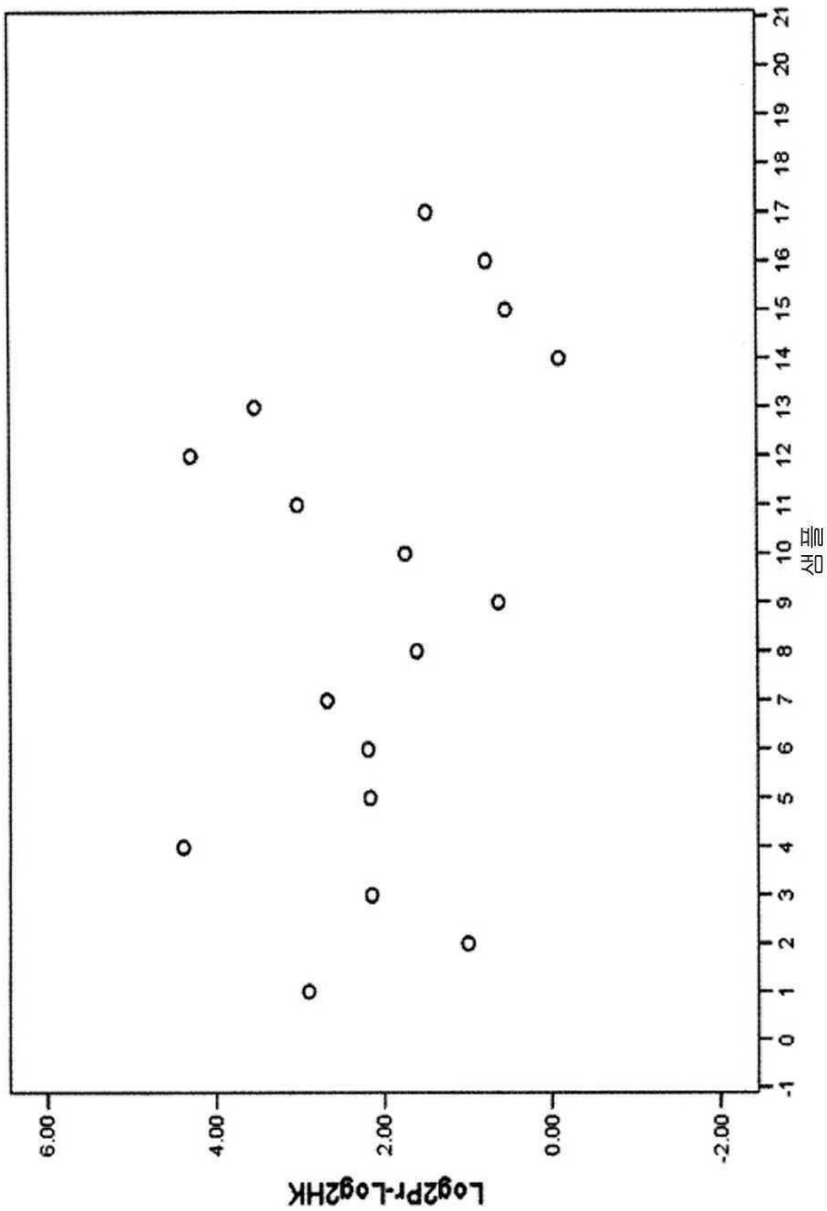
시험 결과 변수(들): $\text{Log2Pr} - \text{Log2HK}$

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

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

도면14a

트랜스크립트 12



도면14aa

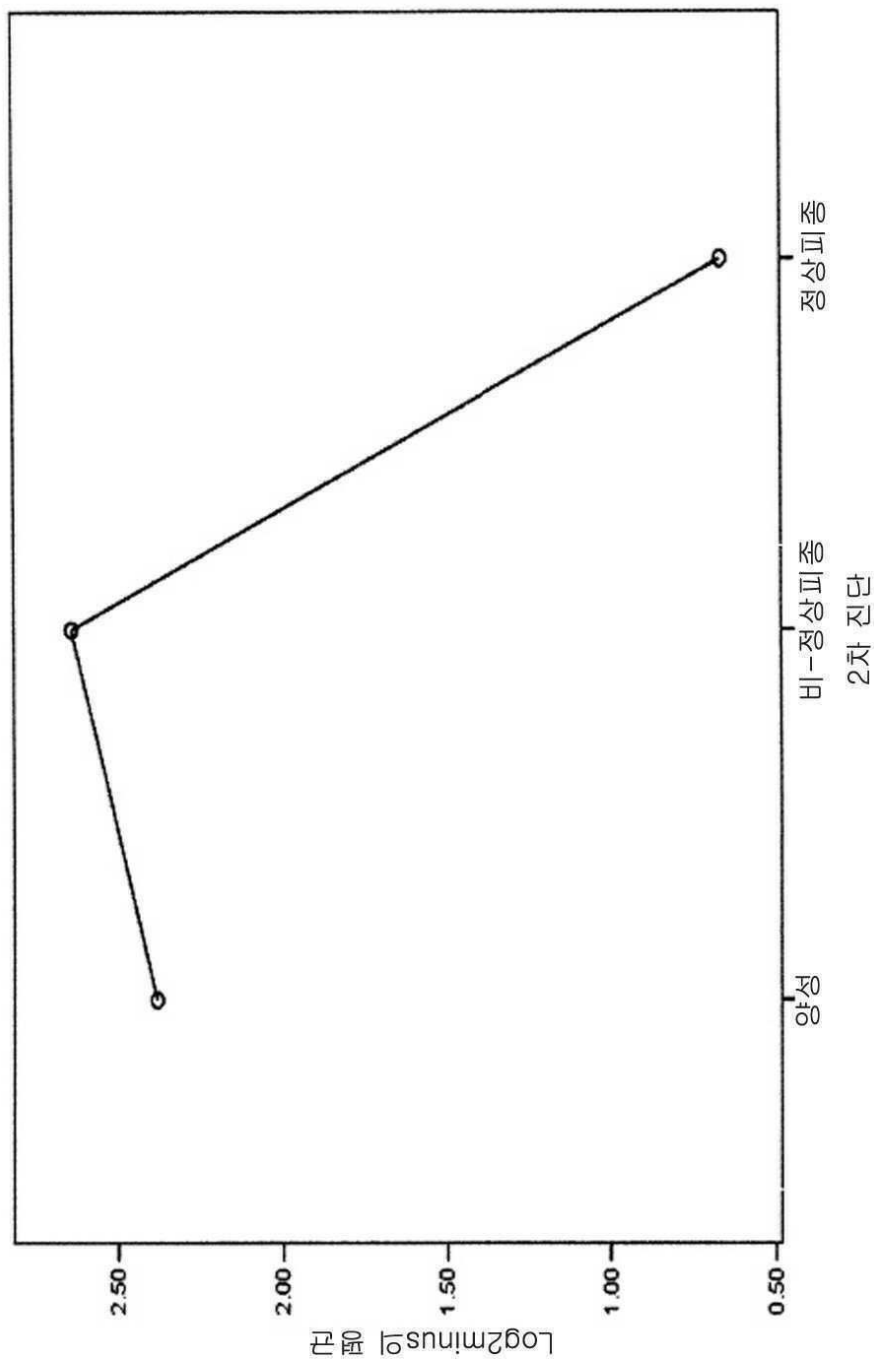
다중 비교

의존 변수: log2Pr - log2HK
Tukey HSD

(I) 2차 진단	(J) 2차 진단	평균 차이 (I-J)	표준 에러	유의수준	95% 신뢰 간격	
					하한치	상한치
양성	비-정상피종	-2.5989	.62543	.910	-1.8968	1.3770
	정상피종	1.71757	.67182	.056	-.0408	3.4759
비-정상피종	양성	.25989	.62543	.910	-1.3770	1.8968
	정상피종	1.97745*	.73594	.044	.0513	3.9036
정상피종	양성	-1.71757	.67182	.056	-3.4759	.0408
	비-정상피종	-1.97745*	.73594	.044	-3.9036	-.0513

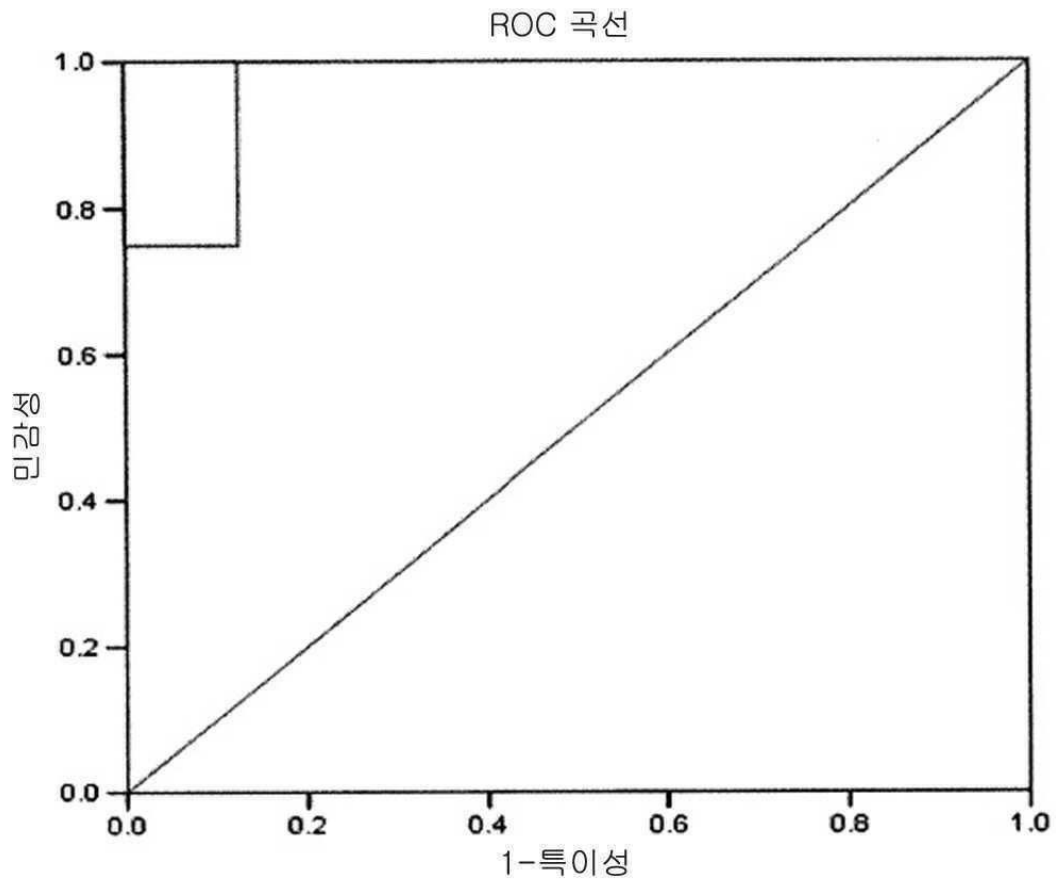
*: 평균 차이는 0.05레벨에서 한자함.

도면14ab



도면14b

양성 대 정상피종



도면14ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): $\text{Log2Pr} - \text{Log2HK}$

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): $\text{Log2Pr} - \text{Log2HK}$

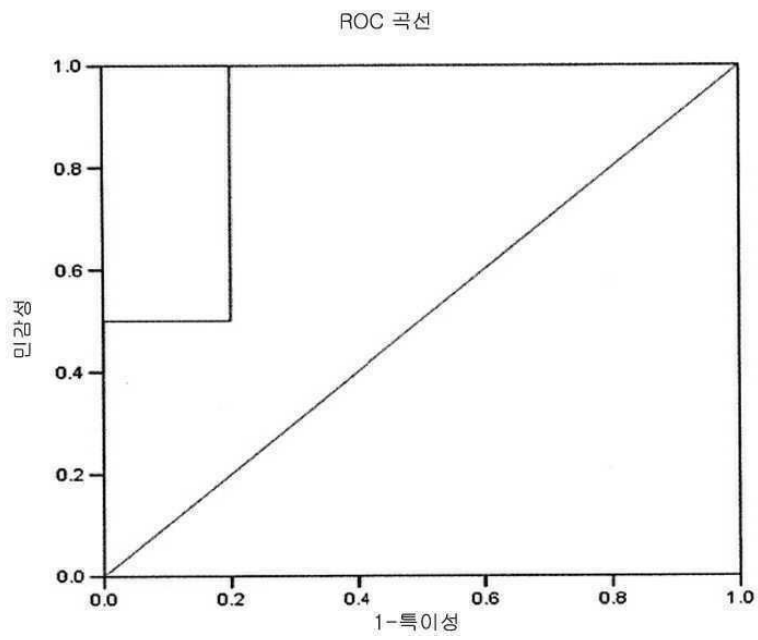
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.969	.047	.011	.876	1.061

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

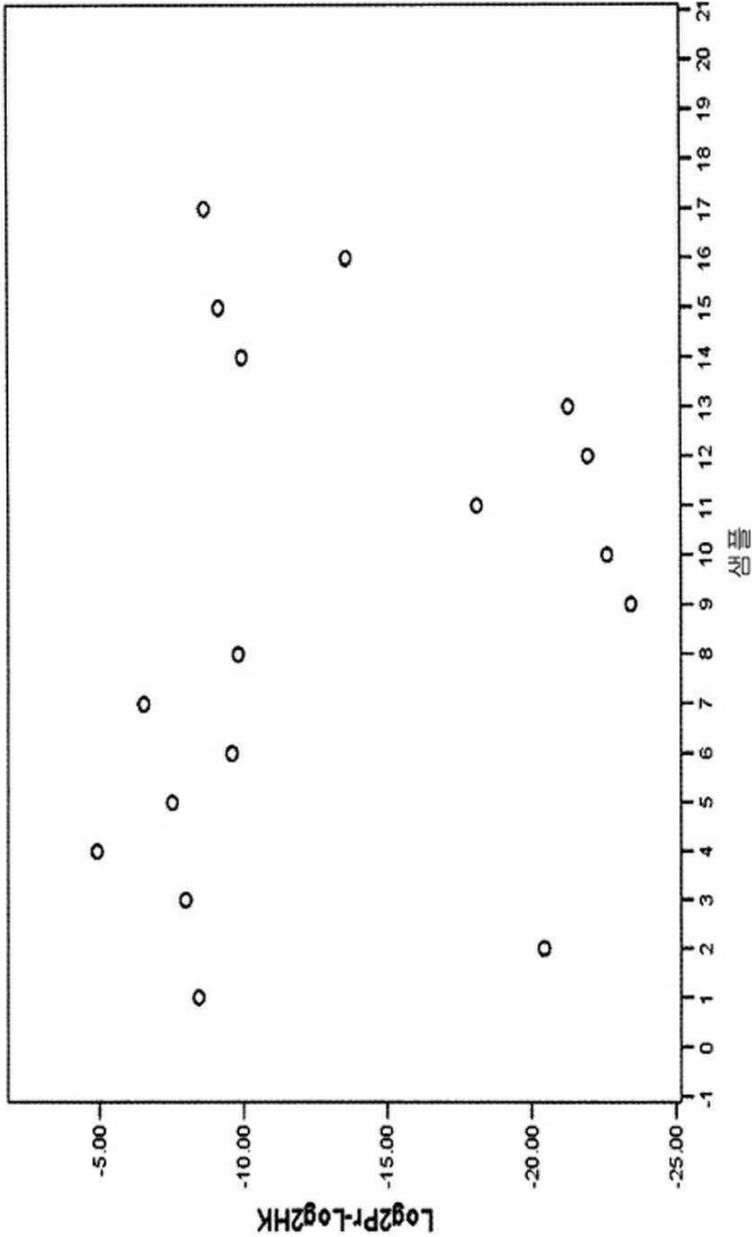
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.900	.112	.050	.681	1.119

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

도면15a

트랜스크립트 13

양성 대 음성



도면15aa

이전적 생물 테스트

	평균의 동질성을 위한 t-테스트									
	변량의 동질성을 위한 레벤(Levene) 테스트			t	df	유의수준 (2-테일드)	평균 차이	표준 에러 차이	차이의 95% 신뢰 간격	
	F	유의수준	하한치						상한치	
Log2Pr-Log2HK	3.445	.083	2.638	15	.019	7.12469	2.70079	1.36810	12.88129	
가정된 동질 변량										
가정되지 않은 동질 변량			2.682	14.703	.017	7.12469	2.65646	1.45261	12.79678	

도면15ab

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): $\text{Log2Pr} - \text{Log2HK}$

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.

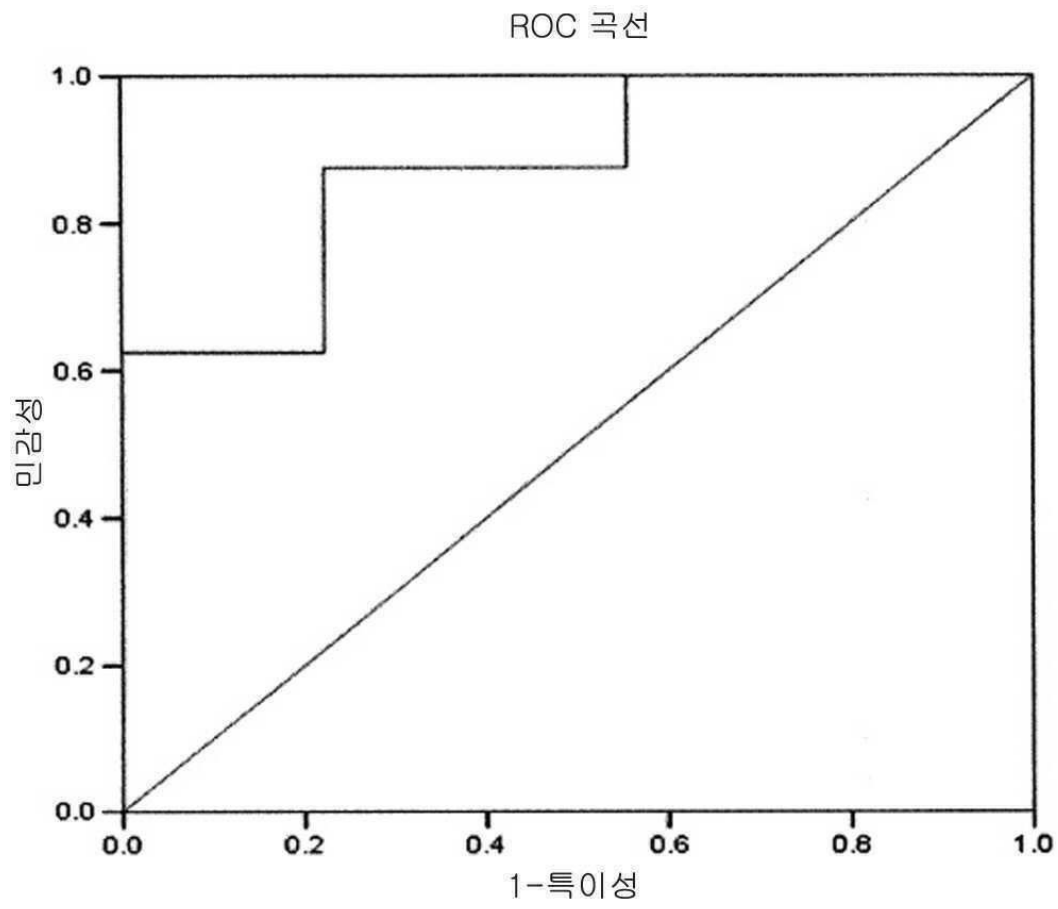
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): $\text{Log2Pr} - \text{Log2HK}$

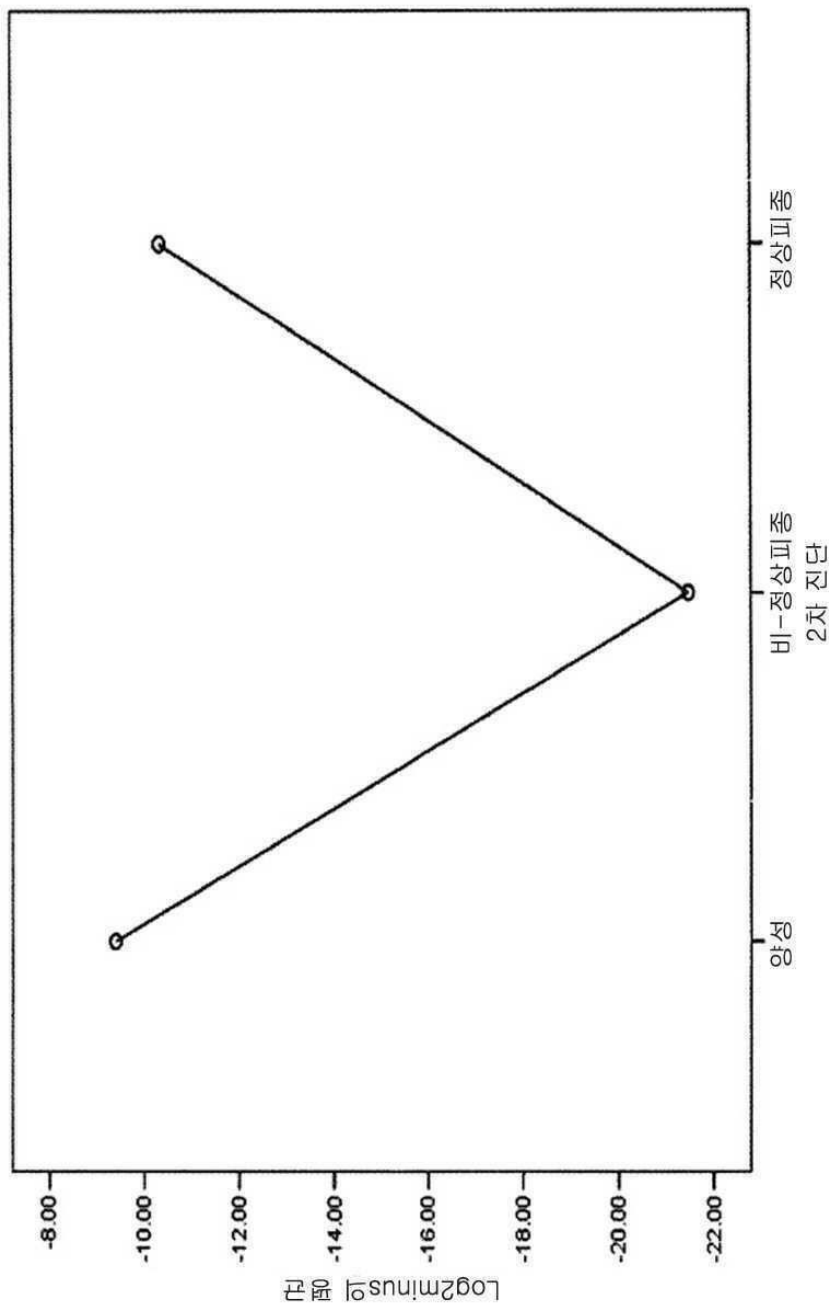
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.875	.086	.009	.706	1.044

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

도면15ac



도면15ad



도면15ae

다중 비교

의존 변수: log2Pr - log2HK
Tukey HSD

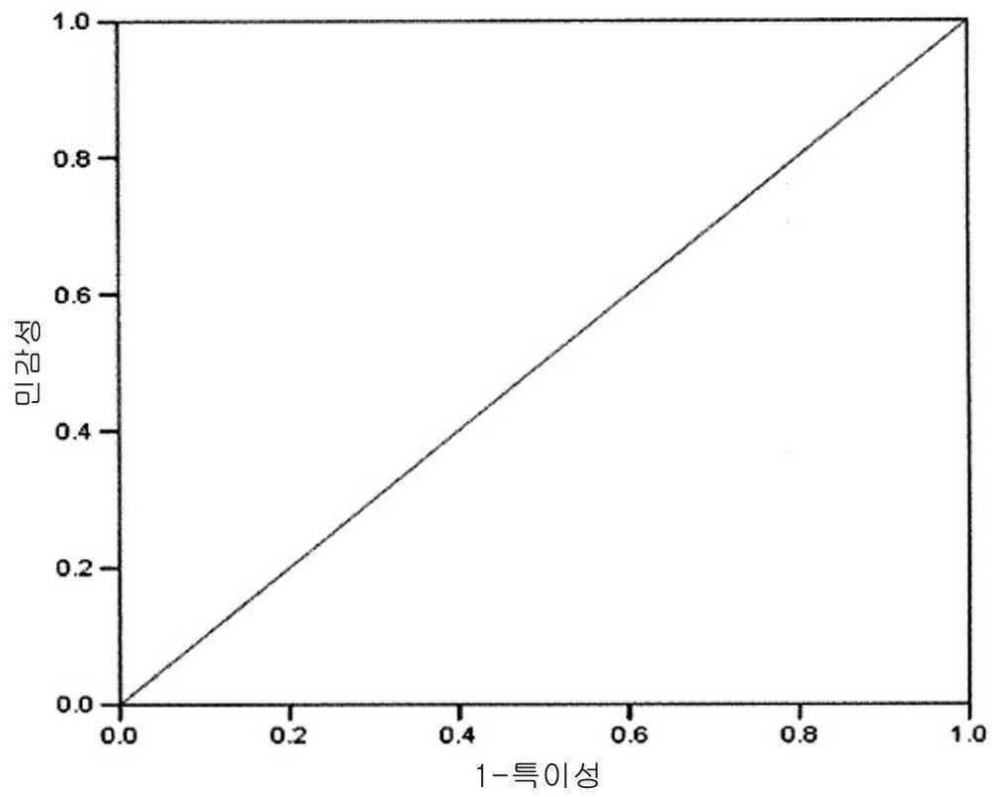
(I) 2차 진단	(J) 2차 진단	평균 차이 (I-J)	표준 에러	유의수준	95% 신뢰 간격	
					하한치	상한치
양성	비-정상피종	12.07137*	2.08974	.000	6.6019	17.5408
	정상피종	.94135	2.24474	.908	-4.9338	6.8165
비-정상피종	양성	-12.07137*	2.08974	.000	-17.5408	-6.6019
	정상피종	-11.13002*	2.45899	.001	-17.5659	-4.6941
정상피종	양성	-94135	2.24474	.908	-6.8165	4.9338
	비-정상피종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

*.평균 차이는 0.05레벨에서 현저함.

도면15b

비-정상피종 대 정상피종

ROC 곡선



도면15ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): $\text{Log2Pr} - \text{Log2HK}$

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

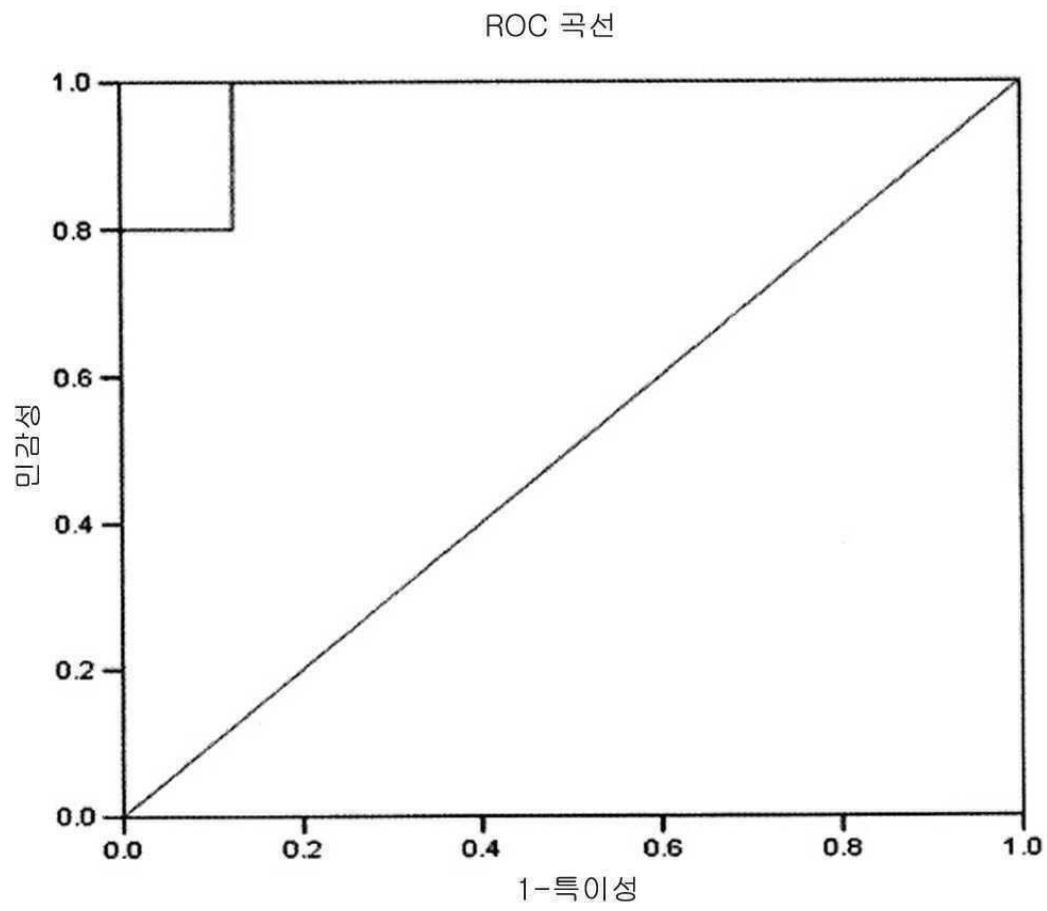
시험 결과 변수(들): $\text{Log2Pr} - \text{Log2HK}$

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

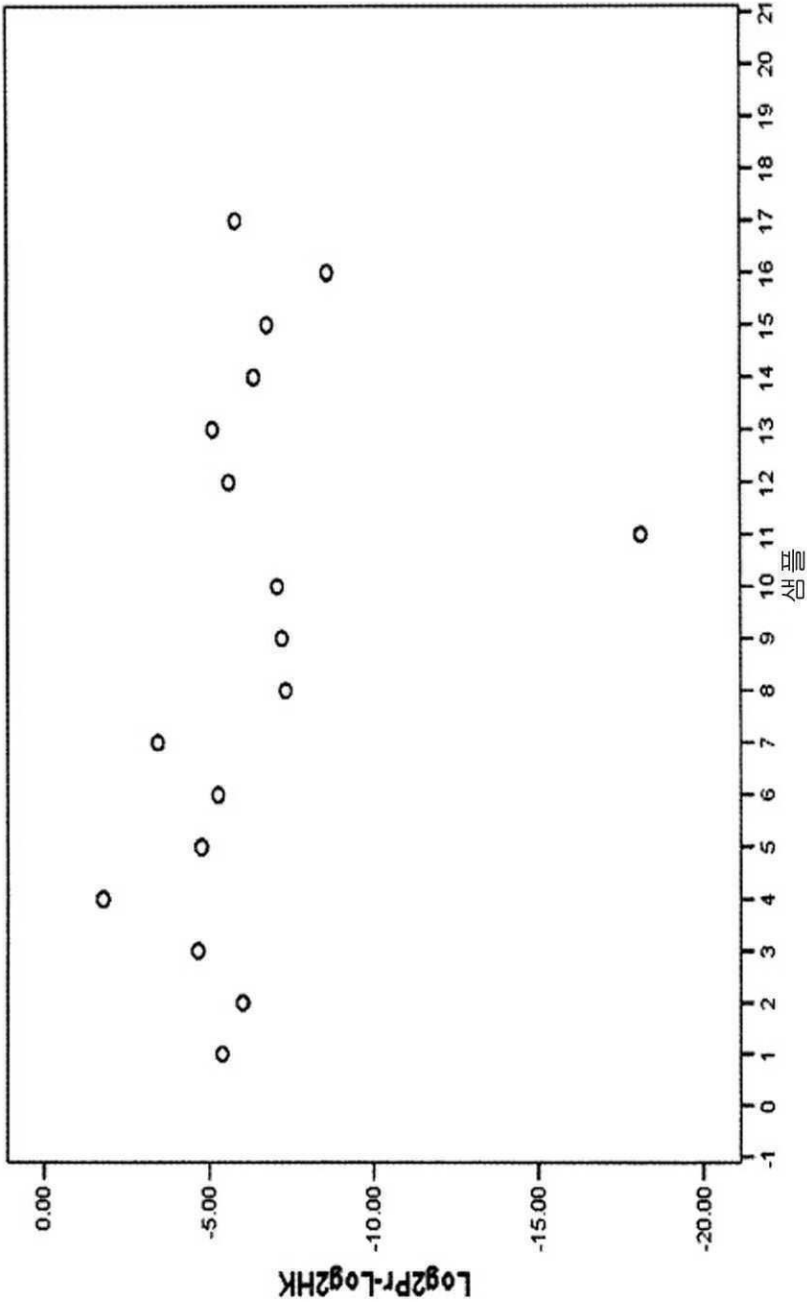
영역	표준 에러 ^a	점근적 유의 수준 ^b	점근적 95% 신뢰 간격	
			하한치	상한치
.975	.039	.005	.899	1.051

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

도면16

트랜스크립트 15

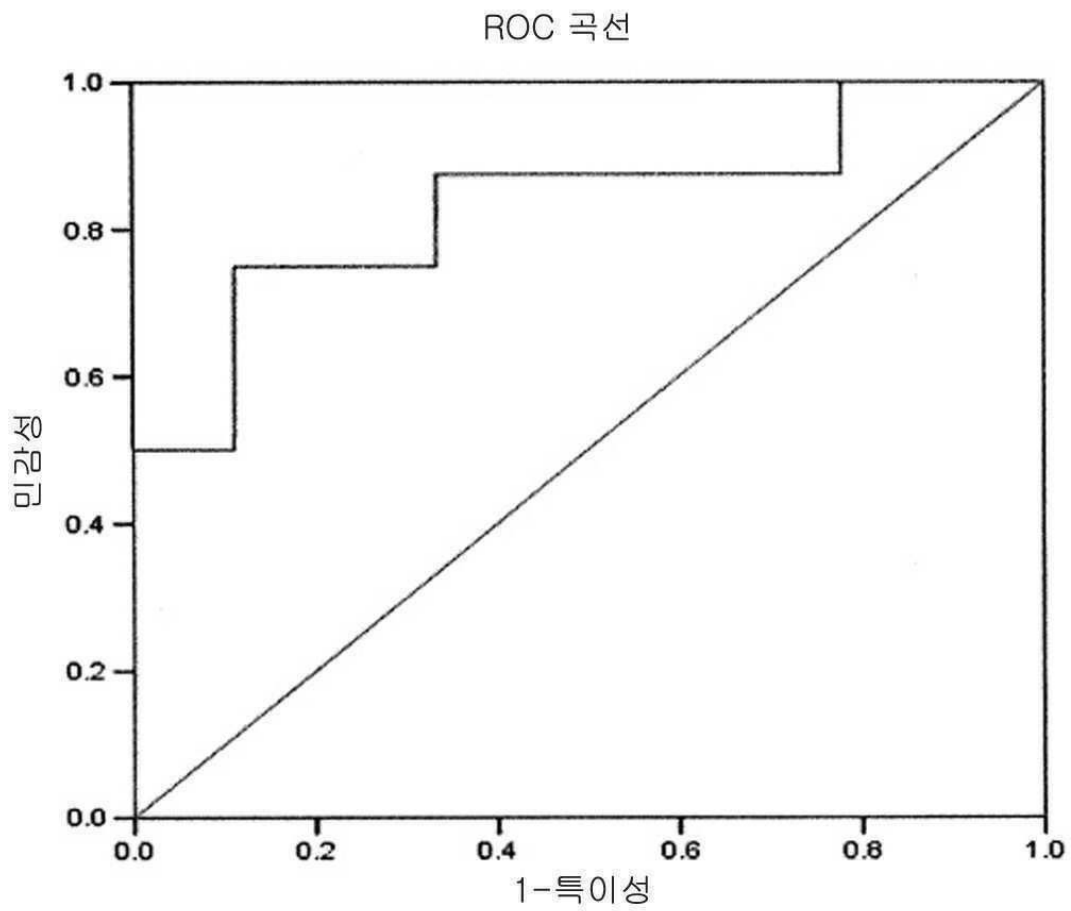
양성 대 음성



도면16a

의존적 샘플 테스트									
	변량의 동질성을 위한 레벤(Levene) 테스트			평균의 동질성을 위한 t-테스트					
	F	유의수준	t	df	유의수준 (2-테일드)	평균 차이	표준 에러 차이	차이의 95% 신뢰 간격	
Log2Pr-Log2HK	1.272	.277	1.995	15	.065	3.02635	1.51727	하한치 -20763	상한치 6.26033
가정된 동질 변량									
가정되지 않은 동질 변량			2.084	10.974	.061	3.02635	1.45201	-17044	6.22313

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

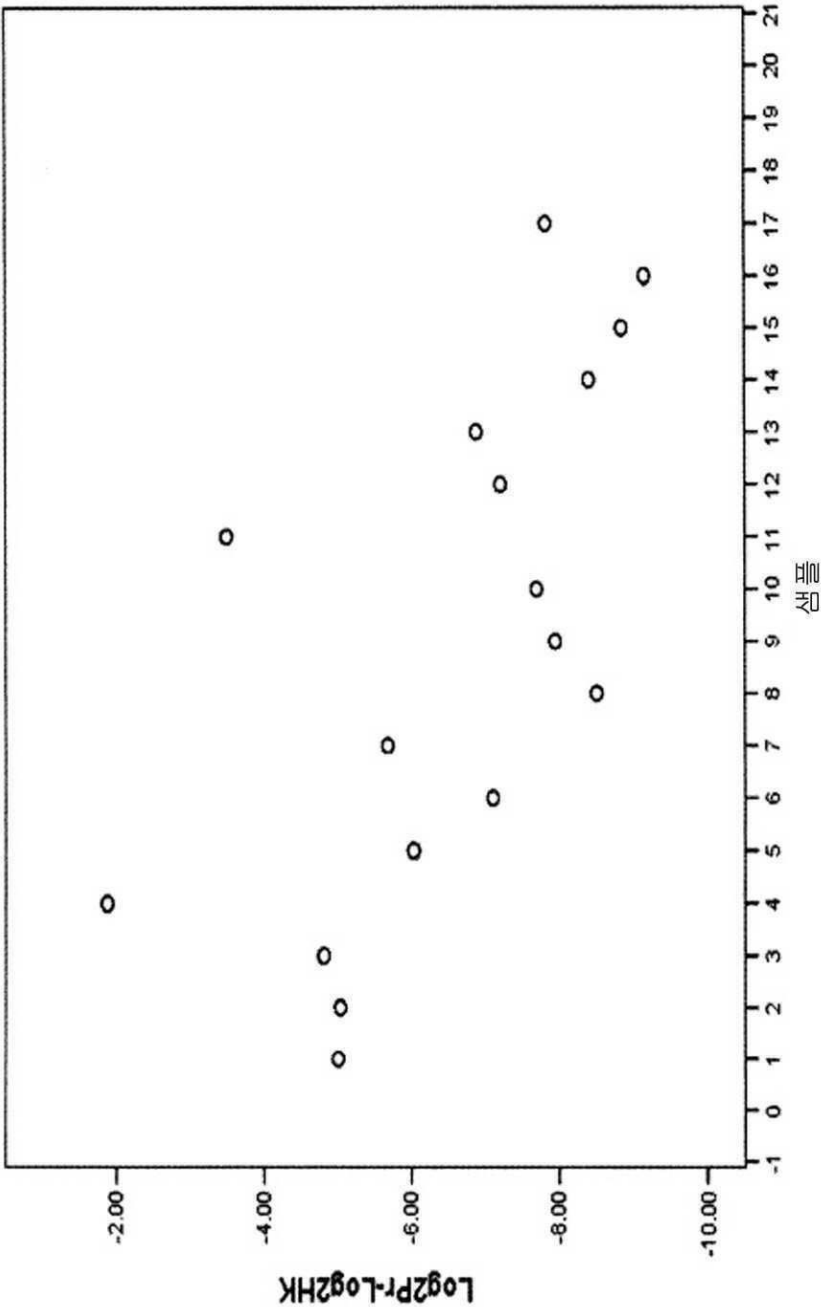
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 에러 ^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

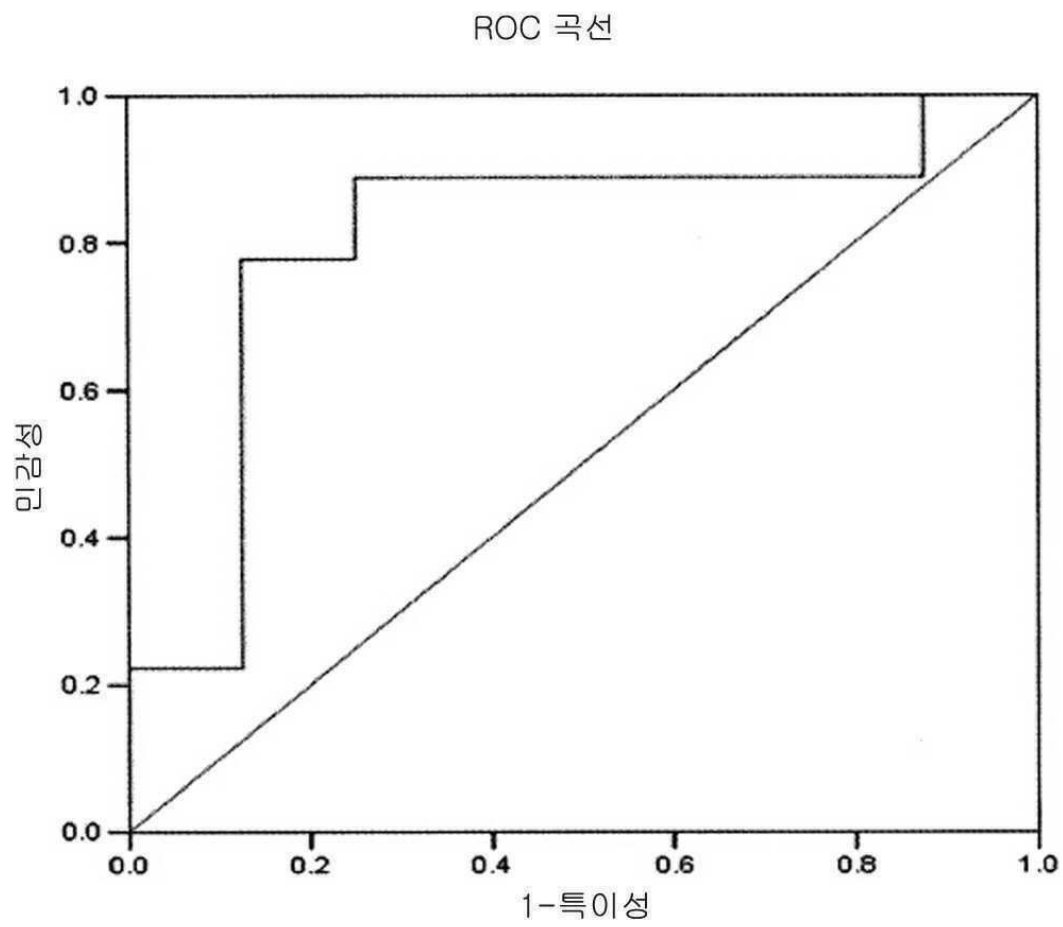
트랜스크립트 16
양성 대 음성



도면17aa

이전적 샘플 테스트		평균의 동질성을 위한 t-테스트								
		평균의 동질성을 위한 F-테스트 (Levene) 테스트		평균의 동질성을 위한 t-테스트						
		F	유의수준	t	df	유의수준 (2-테일드)	평균 차이	표준 에러 차이	차이의 95% 신뢰 간격	
									하한치	상한치
Log2Pr - Log2HK	가정된 동질 분량	.149	.705	2.285	15	.037	1.98991	.87082	.13381	3.84602
	가정되지 않은 동질 분량			2.265	13.995	.040	1.98991	.87870	.10522	3.87461

도면17ab



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
-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 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

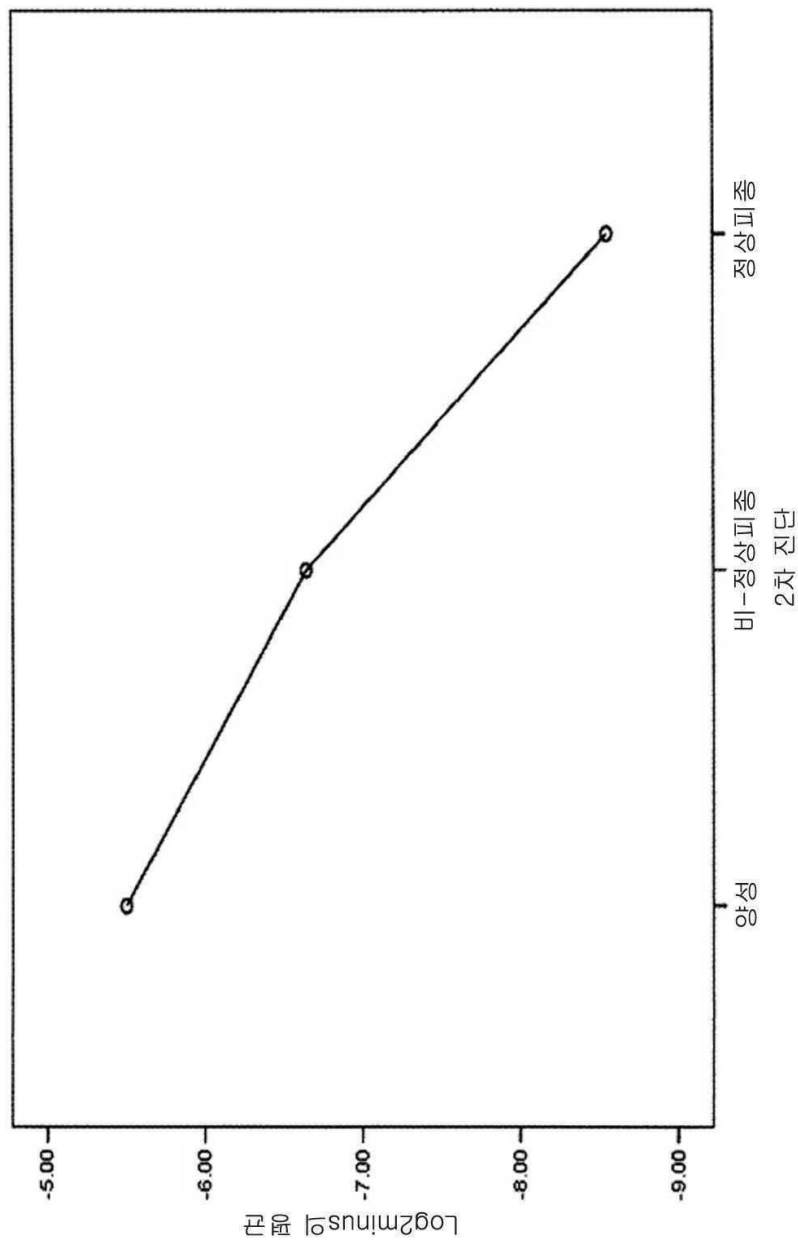
다중 비교

의존 변수: log2Pr - log2HK
Tukey HSD

(I) 2차 진단	(J) 2차 진단	평균 차이 (I-J)	표준 에러	유의수준	95% 신뢰 간격	
					하한치	상한치
양성	비-정상피종	1.14089	.96443	.482	-1.3833	3.6651
	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	-.3398
	비-정상피종	-1.91029	1.13484	.246	-4.8805	1.0599

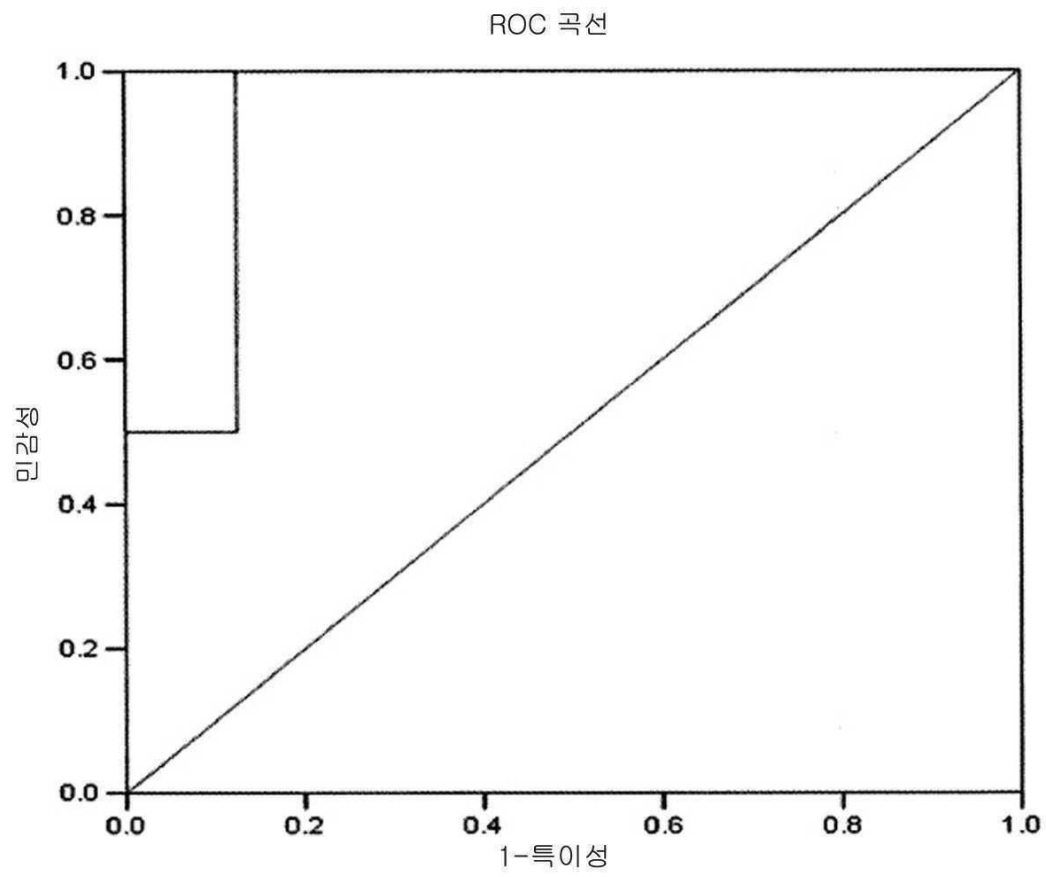
*: 평균 차이는 0.05레벨에서 현저함.

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
-.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.

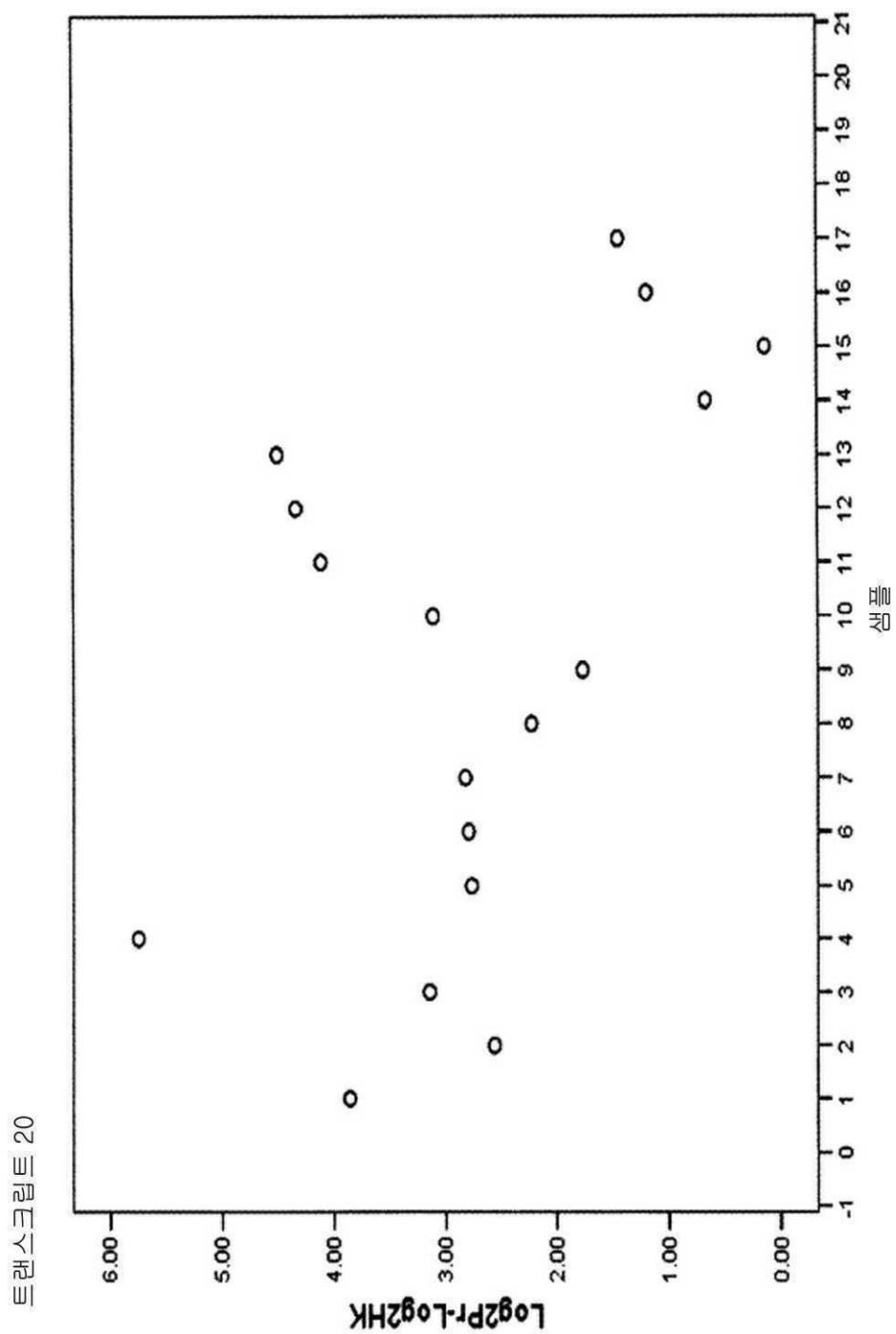
곡선 아래 영역

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

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

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

도면18a



도면18aa

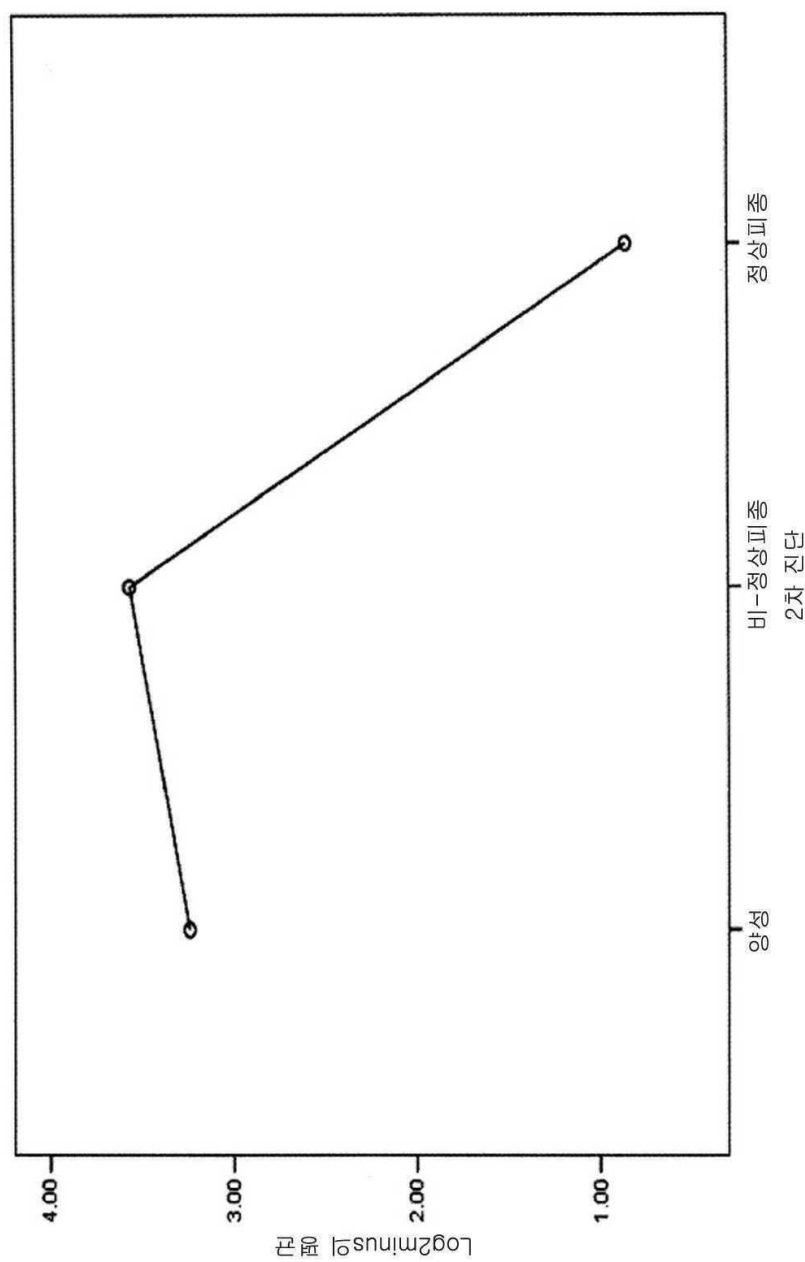
다중 비교

의존 변수: log2Pr - log2HK
Tukey HSD

(I) 2차 진단	(J) 2차 진단	평균 차이 (I-J)	표준 에러	유의수준	95% 신뢰 간격	
					하한치	상한치
양성	비-정상피종	-.32805	.59050	.845	-1.8735	1.2174
	정상피종	2.38275*	.63429	.006	.7226	4.0429
비-정상피종	양성	.32805	.59050	.845	-1.2174	1.8735
	정상피종	2.71080*	.69484	.004	.8922	4.5294
정상피종	양성	-2.38275*	.63429	.006	-4.0429	-.7226
	비-정상피종	-2.71080*	.69484	.004	-4.5294	-.8922

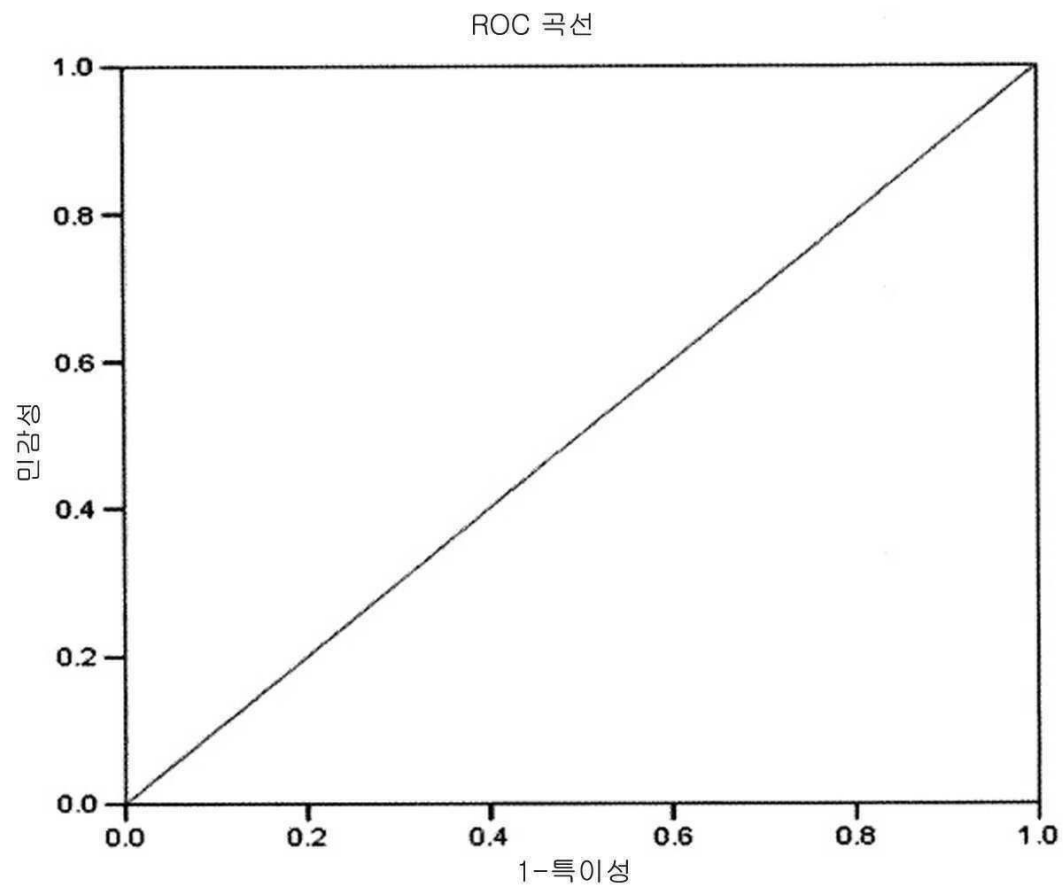
*: 평균 차이는 0.05레벨에서 현저함.

도면18ab



도면18b

양성 대 정상피종



도면18ba

곡선의 좌표

시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

a 이상인 경우이면, 양	민감성	1-특이성
-0.8670	.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

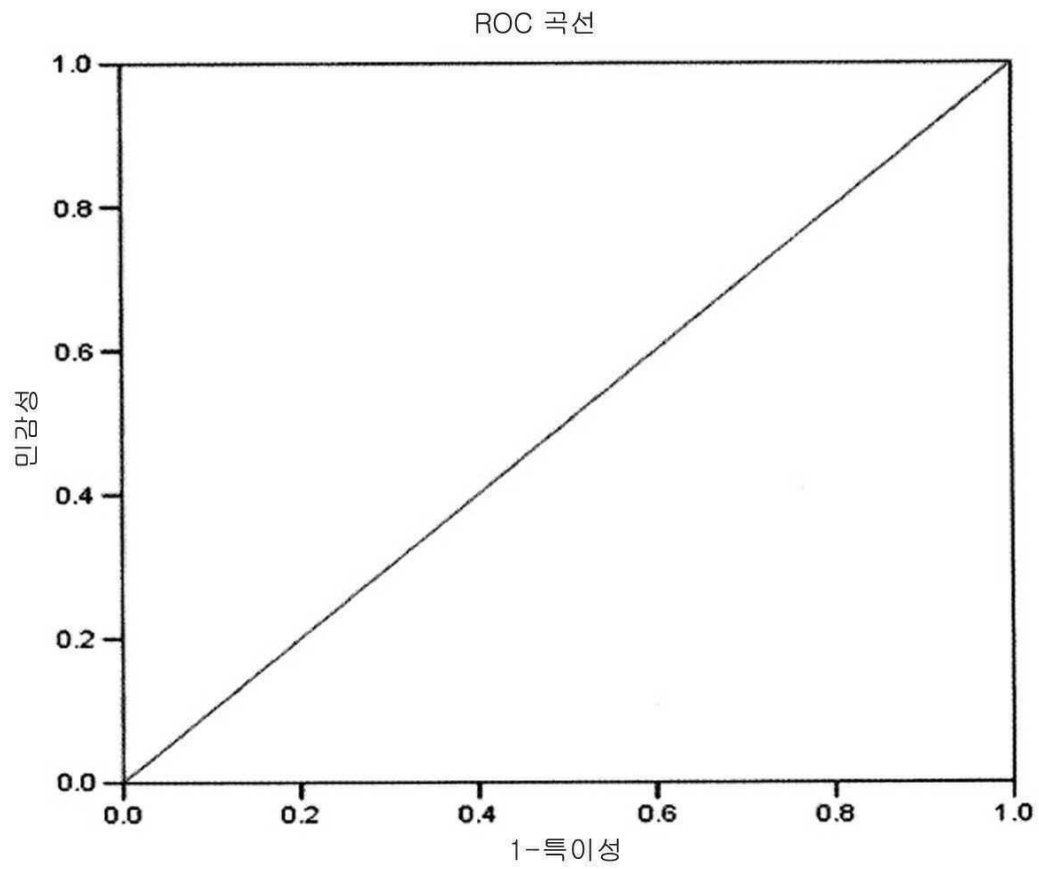
시험 결과 변수(들): Log2Pr - Log2HK

영역	표준 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

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 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

서열 목록

<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 ctatcacctt attaacctt caccggagct ctccatgcat ttggtatatt	60
cgtctggggg gtaggcacgc gatagcattg cgagacgctg gagccggagc accctatgtc	120
gcagtatctg tctttgattc ctgcctcatt ctattattta tcgcacctac gttcaatatt	180
acaggcgaac atacttacta aagtgtgtta attaatatt gctttagtagga cataataata	240
acaattgaat gctgcacac ccactttcca cacagacatc ataacaaaaa atttcacca	300
aacccccctt cccccgttc tggccacagc acttaaacac atctctgcca aacccccaaa	360
acaaagaacc ctaacaccag cctaaccaga ttccaattt tatcttttgg cggtagcac	420
ttttaacagt cccccccaa ctaacacatt attttccctt cccactcca tactactaat	480
ctcatcaata caacccccgc ccatcctacc cagcacacac acaccgtgc taacccata	540
ccccgaacca accaaacccc aaagacacc cccacagttt atgtagctta cctctcaaa	600
gcaatacact gaaaatgttt agacgggctc acatcacccc ataaacaaat aggtttggtc	660
ctagcctttc tattagctct tagtaagatt acacatgcaa gcatccccgt tccagttagt	720
tcacctcta aatcaccagc atcaaaagga acaagcatca agcacgcagc aatgcagctc	780
aaaacgctta gcttagccac acccccacgg gaaacagcag tgattaacct ttagcaataa	840
acgaaagttt aactaagcta tactaacccc agggttggtc aatttcgtgc cagccaccgc	900
ggtcacacga ttaaccaag tcaatagaag cggcgtaaa gagggtttta gatcacccc	960
tccccataa agctaaaact cacctgagtt gtaaaaaact ccagttgaca caaaatagac	1020
tacgaaagtg gctttaacat atctgaacac acaatagcta agacccaaac tgggattaga	1080
taccctaata tgcttagccc taaacctcaa cagttaaatc aacaaaactg ctgccagaa	1140
cactacgagc cacagcttaa aactcaaagg acctggcggg gcttcataac cctctagagg	1200
agcctgttct gtaatcgata aaccccgatc aacctacca cctcttgctc agcctatata	1260
ccgccatctt cagcaaaccc tgatgaaggc tacaaagtaa gcgcaagtac ccacgtaaag	1320
acgttaggtc aaggtgtagc ccatgagggt gcaagaaatg ggctacattt tctacccag	1380
aaaactacga tagcccttat gaaacttaag ggtcgaagggt ggatttagca gtaactaag	1440
agtagagtgc ttagttgaac agggccctga agcgcgtaca caccgcccgt caccctctc	1500
aagtatactt caaaggacat ttaactaaaa ccctacgca tttatataga ggagacaagt	1560
cgtaaatgg taagtgtact ggaaagtgc cttggacgaa ccagagtgtg gcttaacaca	1620
aagcacccaa cttacactta ggagatttca acttaacttg accgctctga gctaaaccta	1680
gccccaaacc cactccact tactaccaga caaccttagc caaacattt acccaataa	1740

agtataggcg atagaaattg aaacctggcg caatagatat agtaccgcaa gggaaagatg 1800
 aaaaattata accaagcata atatagcaag gactaacccc tataccttct gcataatgaa 1860

 ttaactagaa ataactttgc aaggagagcc aaagctaaga cccccgaaac cagacgagct 1920
 acctaagaac agctaaaaga gcacaccctg ctatgtagca aaatagtggg aagatttata 1980
 ggtagaggcg acaaacctac cgagcctggt gatagctggt tgtccaagat agaactcttag 2040
 ttcaacttta aatttgccca cagaaccctc taaatcccct tgtaaattha actgttagtc 2100
 caaagaggaa cagctctttg gacactagga aaaaaccttg tagagagagt aaaaaattta 2160
 acaccatag taggcctaaa agcagccacc aattaagaaa gcgttcaagc tcaacacca 2220
 ctacctaaaa aatcccaaac atataactga actcctcaca cccaattgga ccaatctatc 2280

 acctataga agaactaatg ttagtataag taacatgaaa acattctcct ccgcataagc 2340
 ctgctcaga ttaaaacact gaactgacaa ttaacagccc aatatctaca atcaaccaac 2400
 aagtcattat taccctcact gtcaacccaa cacaggcatg ctcataagga aagggttaaaa 2460
 aaagtaaaag gaactcggca aatcttacc cgctgttta ccaaaaacat cacctctagc 2520
 atcaccagta ttagaggcac cgctgcccga gtgacacatg tttaacggcc gcggtaccct 2580
 aaccgtgcaa aggttagcata atcacttgtt ccttaaatag ggacctgtat gaatggctcc 2640
 acgagggttc agctgtctct tacttttaac cagtgaatt gacctgccg tgaagaggcg 2700

 ggcataaacac agcaagacga gaagacccta tggagcttta atttattaat gcaaacagta 2760
 cctaacaac ccacaggctc taaactacca aacctgcatt aaaaatttcg gttggggcga 2820
 cctcggagca gaacccaacc tccgagcagt acatgctaag acttcaccag tcaaagcgaa 2880
 ctactatact caattgatcc aataacttga ccaacggaac aagttaccct agggataaca 2940
 gcgcaatcct attctagagt ccataatcaac aatagggttt acgacctcga tgttgatca 3000
 ggacatcccg atggtgcagc cgctattaaa ggttcgtttg ttcaacgatt aaagtcctac 3060
 gtgatctgag ttcagaccgg agtaatccag gtcggtttct atctacttca aattcctccc 3120

 tgtacgaaag gacaagagaa ataaggccta cttcacaag cgccttcccc cgtaaatgat 3180
 atcatctcaa ctiagtatta taccacacc cacccaagaa cagggtttgt taagatggca 3240
 gagcccgta atcgcataaa acttaaaact ttacagtcag aggttcaatt cctcttctta 3300
 aacataacc catggccaac ctectactcc tcattgtacc cattctaac gcaatggcat 3360
 tcctaagtct taccgaacga aaaattctag gctatatata actacgcaa ggccccaacg 3420
 ttgtagggcc ctacgggcta ctacaacct tcgctgacgc cataaaactc ttcaccaaag 3480

agccctaaa acccgccaca tctaccatca ccctctacat caccgccccg accttagctc 3540

tcaccatcgc tcttctacta tgaaccccc tccccatacc caacccccctg gtcaacctca 3600

acctaggcct cctattttatt ctageccact ctagecctage cgtttactca atcctctgat 3660

caggggtgagc atcaaaactca aactacgccc tgatcggcgc actgcgagca gtagcccaaa 3720

caatctcata tgaagtacc ctageccatca ttctactatc aacattacta ataagtggct 3780

cctttaacct ctccaccctt atcacaacac aagaacacct ctgattactc ctgccatcat 3840

gacccttggc cataatatga tttatctcca cactagcaga gaccaaccga acccccttcg 3900

accttgccga aggggagtc gaactagtct caggcttcaa catcgaatac gccgcaggcc 3960

ccttcgccct attcttcata gccgaataca caaacattat tataataaac accctcacca 4020

ctacaatctt cctaggaaca acatatgacg cactctcccc tgaactctac acaacatatt 4080

ttgtcaccaa gaccctactt ctaacctccc tgttcttatg aattcgaaca gcataccccc 4140

gattccgcta cgaccaactc atacacctcc tatgaaaaa cttctacca ctccacctag 4200

cattacttat atgatatgtc tccataccca ttacaatctc cagcattccc cctcaaacct 4260

aagaaatatg tctgataaaa gagttacttt gatagagtaa ataataggag cttaaacccc 4320

cttatttcta ggactatgag aatcgaaccc atccctgaga atccaaaatt ctccgtgcca 4380

cctatcacac cccatcctaa agtaaggcca gctaaataag ctatcgggcc cataccccga 4440

aatgttgggt tatacccttc ccgtactaat taatccccctg gcccaaccg tcacttactc 4500

taccatcttt gcaggcacac tcatcacagc gctaagctcg cactgatttt ttacctgagt 4560

aggcctagaa ataaacatgc tagcttttat tccagtctca accaaaaaaa taaacctcgc 4620

ttccacagaa gcigccatca agtatcttct cagcaagca accgcatcca taatccttct 4680

aatagctatc ctcttcaaca atatactctc cggacaatga accataacca atactaccaa 4740

tcaatactca tcattaataa tcataatagc tatagcaata aaactaggaa tagccccctt 4800

tcacttctga gtcccagagg ttacccaagg caccctctg acatccggcc tgcttcttct 4860

catatgacaa aaactagccc ccacttcaat catataccaa atctctccct cactaaacgt 4920

aagccttctc ctactctct caatcttctc catcatagca ggcagttgag gttgattaaa 4980

ccaaaccag ctacgcaaaa tcttagcata ctctcaatt acccatag gatgaataat 5040

agcagttcta ccgtacaacc ctaacataac cattcttaat ttaactatct atattatct 5100

aactactacc gcattctctc tactcaactt aaactccagc accagaccc tactactatc 5160

tgcacctga aacaagctaa catgactaac acccttaatt ccatccacc tctctccct 5220

aggaggcctg ccccgctaa ccggcttttt gcccaaatgg gccattatcg aagaattcac 5280
 aaaaaacaat agcctcatca tccccacat catagccacc atcacctcc ttaacctcta 5340
 ctctaccta cgcctaactc actccacctc aatcacacta ctccccatat ctaacaacgt 5400
 aaaaataaaa tgacagtttg aacatacaaa acccacccca ttccctccca cactcatcgc 5460
 ccttaccag ctactctac ctatctcccc ttttatacta ataactttat agaaatttag 5520
 gttaataca gaccaagagc cttcaagcc ctgagtaagt tgcaatactt aatttctgta 5580
 acagctaagg actgcaaac ccactctgc atcaactgaa cgcaaatcag ccactttaat 5640

taagctaagc cttactaga ccaatgggac ttaaaccac aaacacttag ttaacagcta 5700
 agcacctaa tcaactggct tcaatctact tctccgccc ccgggaaaaa aggcgggaga 5760
 agccccgga ggittgaagc tgcttcttcg aatttgcaat tcaatatgaa aatcacctcg 5820
 gagctggtaa aaagaggcct aacctctgc tttagattta cagtccaatg cttcactcag 5880
 ccattttacc tcacccccac tgatgttcgc cgaccgtga ctattctcta caaaccacaa 5940
 agacattgga aactatacc tattattcgg cgcatgagct ggagtcctag gcacagctct 6000
 aagcctcctt attcgagccg agctgggcca gccaggcaac cttctaggta acgaccacat 6060

ctacaacgtt atcgtcacag cccatgcatt tgtaataatc ttcttcatag taataccat 6120
 cataatcgga ggctttggca actgactagt tcccctaata atcggtgccc ccgatatggc 6180
 gtttccccgc ataaacaaca taagcttctg actcttacct cctctctcc tactctgct 6240
 cgcatctgct atagtggagg ccggagcagg aacagggtga acagtcctacc ctcccttagc 6300
 agggaactac tcccacctg gagcctcctg agacctaac atcttctcct tacacctagc 6360
 aggtgtctcc tctatcttag gggccatcaa tttcatcaca acaattatca atataaaacc 6420
 ccctgcata acccaatacc aaacgcccct ctctgtctga tccgtcctaa tcacagcagt 6480

cctacttctc ctatctctcc cagtcctagc tgetggcacc actatactac taacagaccg 6540
 caacctcaac accaccttct tcgacccgc cggaggagga gacccattc tataccaaca 6600
 cctattctga tttttcggc accctgaagt ttatattctt atcctaccag gcttcggaat 6660
 aatctcccat attgtaactt actactcgg aaaaaaagaa ccatttggat acataggat 6720
 ggtctgagct atgatatcaa ttggcttctt agggtttacc gtgtgagcac accatatatt 6780
 tacagtagga atagacgtag acacacgagc atatttcacc tccgtacca taatcatcgc 6840
 tateccccacc ggcgtcaaag tatttagctg actcgccaca ctccacggaa gcaatatgaa 6900

atgatctgct gcagtgtct gagccctagg attcatcttt cttttaccg taggtggcct 6960
 gactggcatt gtattagcaa actcatcact agacatcgta ctacacgaca cgtactacgt 7020
 tgtagccac ttccactatg tctatcaat aggagctgta tttgccatca taggaggctt 7080

cattcactga tttccctat tctcaggcta caccctagac caaacctacg ccaaaatcca 7140
 tttcactatc atattcatcg gcgtaaatct aactttcttc ccacaacact ttctcggcct 7200
 atccggaatg ccccgacgtt actcggacta ccccgatgca tacaccacat gaaacatcct 7260
 atcatctgta ggctcattca tttctctaac agcagtaata ttaataattt tcatgatttg 7320

 agaagccttc gcttcgaagc gaaaagtcct aatagtagaa gaaccctcca taaacctgga 7380
 gtgactatat ggatgcccc caccetacca cacattcgaa gaaccctgat acataaaatc 7440
 tagacaaaa aggaaggaat cgaaccccc aaagctggtt tcaagccaac cccatggcct 7500
 ccatgacttt ttcaaaaagg tattagaaaa accatttcat aactttgtca aagttaaatt 7560
 ataggctaaa tctatatat cttaatggca catgcagcgc aagtaggtct acaagacgct 7620
 acttccccta tcatagaaga gcttatcacc ttcatgatc acgcctcat aatcattttc 7680
 cttatctgct tctagtctt gtatgccctt ttctaacac tcacaacaaa actaactaat 7740

 actaacatct cagacgtca ggaaatagaa accgtctgaa ctatcctgcc cgccatcatc 7800
 ctagtctca tcgccctccc atccctacgc atcctttaca taacagacga ggtcaacgat 7860
 cctccctta ccatcaaatc aattggccac caatgggtact gaacctacga gtacaccgac 7920
 tacggcggac taatcttcaa ctctacata ctcccccat tattcctaga accaggcgac 7980
 ctgcgactcc ttgacgttga caatcgagta gtactccga ttgaagcccc cattcgtata 8040
 ataattacat cacaagacgt ctgactca tgagctgtcc ccacattagg cttaaaaaca 8100
 gatgcaattc ccggacgtct aaaccaaacc actttcaccg ctacacgacc gggggtatac 8160

 tacggtaaat gctctgaaat ctgtggagca aaccacagtt tcatgcccac cgtcctagaa 8220
 ttaattcccc taaaaatctt tgaaataggg cccgtattta ccctatagca cccctctac 8280
 cccctctaga gccactgta aagctaactt agcattaacc ttttaagtta aagattaaga 8340
 gaaccaacac ctctttacag tgaaatgccc caactaaata ctaccgtatg gccaccata 8400
 attacccca tactcttac actattctc atcaccaac taaaaatatt aaacacaaac 8460
 taccacctac ctccctcacc aaagccata aaaataaaaa attataacaa accctgagaa 8520
 ccaaaatgaa cgaaaatctg ttcgttcat tcattgcccc cacaatccta ggcctacceg 8580

 ccgcagtact gatcattcta tttccccctc tattgatccc cacttccaaa tatctcatca 8640
 acaaccgact aatcaccacc caacaatgac taatcaaact aacctcaaaa caaatgataa 8700
 ccatacacia cactaaagga cgaacctgat ctcttatact agtatcctta atcattttta 8760
 ttgccacaac taacctctc ggactcctgc ctactcatt tacaccaacc acccaactat 8820
 ctataaacct agccatggcc atcccttat gagcgggcac agtgattata ggctttcgt 8880
 ctaagattaa aaatgcccta gccacttct taccacaagg cacacctaca ccccttatcc 8940

ccatactagt tattatcgaa accatcagcc tactcattca accaatagcc ctggccgtac 9000

gcctaaccgc taacattact gcagccacc tactcatgca cctaattgga agcgccaccc 9060

tagcaatata aaccattaac ctccctctca cacttatcat cttcacaatt ctaattctac 9120

tgactatcct agaaatcgct gtgccttaa tccaagccta cgttttcaca cttctagtaa 9180

gcctctacct gcacgacaac acataatgac ccaccaatca catgcctatc atatagtaaa 9240

accagccca tgacccctaa caggggcct ctcagccctc ctaatgacct cgggcctagc 9300

catgtgattt cacttccact ccataacgct ctcatacta ggcctactaa ccaacacact 9360

aaccatatac caatgatggc gcgatgtaac acgagaaagc acataccaag gccaccacac 9420

accacctgtc caaaaaggcc ttcgatacgg gataatccta tttattacct cagaagtttt 9480

tttcttcgca ggatttttct gagcctttta cactccagc ctagccctca cccccaatt 9540

aggagggcac tggcccccaa caggcatcac cccgctaaat cccctagaag tcccactcct 9600

aaacacatcc gtattactcg catcaggagi atcaatcacc tgagctcacc atagtctaata 9660

agaaaacaac cgaaaccaaa taattcaagc actgcttatt acaattttac tgggtctcta 9720

ttttaccctc ctacaagcct cagagtactt cgagtctccc ttcaccattt cgcacggcat 9780

ctacggctca acattttttg tagccacagg ctccacgga cttcacgtca ttattggctc 9840

aactttctc actatctgct tcatccgcca actaatattt cactttacat ccaaacaatca 9900

ctttggcttc gaagccgccg cctgatactg gcattttgta gatgtggttt gactatttct 9960

glatgtctcc atctattgat gaggtctta ctcttttagt ataaatagta ccgttaactt 10020

ccaattaaat agttttgaca acattcaaaa aagagtaata aacttcgcct taattttaat 10080

aatcaacacc ctctagcct tactactaat aattattaca ttttgactac cacaactcaa 10140

cggctacata gaaaatcca ccccttacga gtgcggcttc gacctatat cccccgccg 10200

cgtecccttc tcataaaat tcttcttagt agctattacc ttcttattat ttgatctaga 10260

aattgcctc ctttacccc taccatgagc cctacaaaca actaacctgc cactaatagt 10320

tatgtcatcc ctcttattaa tcatcatcct agccctaagt ctggcctatg agtgactaca 10380

aaaaggatta gactgaaccg aattggatata tagtttaaac aaaacgaatg atttcgactc 10440

attaaattat gataatcata ttaccaaaat gccctcatt tacataaata ttatactagc 10500

atttaccatc tcaattctag gaatactagt atatectca cactcatat cctccctact 10560

atgcctagaa ggaataatac tatcgctggt cattatagct actctcataa ccctcaacac 10620

ccactccctc ttagccaata ttgtgcctat tgccatacta gtctttgccg cctgcgaagc 10680

agcgggtgggc ctagccctac tagtctcaat ctccaacaca tatggcctag actacgtaca 10740
 taacctaaac ctactccaat gctaaaacta atcgctccaa caattatatt actaccactg 10800
 acatgacttt ccaaaaaaca cataatttga atcaacacaa ccaccacag cctaattatt 10860
 agcatcatcc ctctactatt ttttaacaa atcaacaaca acctatttag ctgttcccca 10920
 accttttctt cggacccctt aacaaccccc ctcttaatac taactacctg actcctacce 10980
 ctcaaatca tggcaagcca agccactta tccagtgaac cactatcacg aaaaaactc 11040
 tacctctcta tactaatctc cctacaaatc tccttaatta taacattcac agccacagaa 11100

 ctaatcatat tttatatctt cttcgaaacc acatttatcc ccaccttggc tatcatcacc 11160
 cgatgaggca accagccaga acgctgaac gcaggcacat atttcctatt ctacacccta 11220
 gtaggctccc ttcccctact catcgacta atttacctc acaacaccct aggtcacta 11280
 aacattctac tactcactct cactgcccc gaactatcaa actcctgagc caacaactta 11340
 atatgactag cttacacaat agcttttata gtaaagatac ctctttacgg actccactta 11400
 tgactcccta aagcccatgt cgaagcccc atcgctgggt caatagtact tgccgcagta 11460
 ctcttaaaac taggcggcta tggataata cgcctcacac tcattctcaa cccctgaca 11520

 aaacacatag cctacccctt ccttgtacta tcctatgag gcataattat aacaagctcc 11580
 atctgcctac gacaaacaga cctaaaatcg ctcatgcat actcttcaat cagccacata 11640
 gccctcgtag taacagccat tctcatcaa accccctgaa gcttcaccgg cgcagtcatt 11700
 ctcataatcg cccacgggct tacatcctca ttactattct gcctagcaa ctcaactac 11760
 gaacgcactc acagtgcct cataatctc tctcaaggac ttcaactct actccacta 11820
 atagcttttt gatgacttct agcaagcctc gctaacctcg ccttaccctc cactattaac 11880
 ctactgggag aactctctgt gctagtaacc acgttctct gatcaaatat cactctccta 11940

 cttacaggac tcaacatact agtcacagcc ctatactccc tctacatatt taccacaaca 12000
 caatggggct cactcacca ccacattaac aacataaaac cctcattcac acgagaaaac 12060
 accctcatgt tcataacct atccccctt ctctctctat cctcaacce cgacatcatt 12120
 accgggtttt cctcttgtaa atatatgtta accaaaacat cagattgtga atctgacaac 12180
 agaggcttac gaccccttat ttaccgagaa agtcacaag aactgctaac tcatgcccc 12240
 atgtctaaca acatggcttt ctcaactttt aaaggataac agctatccat tggctttagg 12300
 ccccaaaat ttigtgcaa ctcaaataa aagtaataac catgcacact actataacca 12360

 ccctaaccct gacttccta attccccca tccttaccac cctcgtaac cctaacaaaa 12420
 aaaaactata cccccattat gtaaaatcca ttgtgcctc cacctttatt atcagtctct 12480
 tccccacaac aatattcatg tgcctagacc aagaagttat tatctcgaa tgacactgag 12540

ccacaaccca aacaaccag ctctccctaa gcttcaaact agactacttc tccataatat 12600
 tcatccctgt agcattgttc gttacatggt ccatcataga attctcactg tgatatataa 12660
 actcagaccc aaacattaat cagttcttca aatatctact catcttcta attaccatac 12720
 taatcttagt taccgctaac aacctattcc aactgttcat cggctgagag ggcgtaggaa 12780

ttatactctt cttgctcadc agttgatgat acgcccagagc agatgccaac acagcagcca 12840
 ttcaagcaat cctatacaac cgtatcggcg atatcggttt catcctcgcc ttagcatgat 12900
 ttatcttaca ctccaactca tgagaccac aacaaatagc ctttctaac gctaatacaa 12960
 gcctcacccc actactagge ctctccttag cagcagcagg caaatcagcc caattaggtc 13020
 tccacccttg actccctca gccatagaag gccccacccc agtctcagcc ctactccact 13080
 caagcactat agttgtagca ggaatcttct tactcatccg cttccacccc ctacagaaaa 13140
 atagcccact aatccaaact ctaacactat gcttaggcgc taccaccact ctgttcgcag 13200

cagtctgcgc ccttacaca aatgacatca aaaaaatcgt agccttctcc acttcaagtc 13260
 aactaggact cataatagtt acaatcgga tcaaccaacc acacctagca ttcctgcaca 13320
 tctgtaccca cgcttcttc aaagccatac tatttatgtg ctccgggtcc atcatccaca 13380
 accttaacaa tgaacaagat attcgaaaa taggaggact actcaaac ataccttca 13440
 cttaacctc cctcaccatt ggcagcctag cattagcagg aataccttct ctcacaggtt 13500
 tctactcaa agaccacatc atcgaaaccg caaacatata atacacaaac gcctgagccc 13560
 tatctattac tctcatcgct acctccctga caagcgcta tagcactcga ataattcttc 13620

tcacctaac aggtcaacct cgcttcccca ccttactaa cattaacgaa aataacccca 13680
 ccctactaaa ccccatiaaa cgctggcag ccggaagcct attcgagga tttctcatta 13740
 ctaacaacat ttccccgca tcccccttc aaacaacaat cccctctac ctaaaactca 13800
 cagecctcgc tgtcacttct ctaggacttc taacagccct agacctcaac tacctaacca 13860
 acaaacttaa aataaaatcc ccactatgca catTTTTttt ctccaacata ctcgattct 13920
 acctagcat cacacaccgc acaatccct atctaggcct tcttacgagc caaacctgc 13980
 ccctactcct cctagaccta acctgactag aaaagctatt acctaaaaca atttcacagc 14040

accaaatctc cacctccatc atcacctcaa cccaaaaagg cataattaaa ctttacttcc 14100
 tcttttttct cttccactc atctaaccc tactctaat cacataacct attccccga 14160
 gcaatctcaa ttacaatata tacaccaaca aacaatgttc aaccagtaac tactactaat 14220
 caacgccat aatcatacaa agccccgca ccaataggat cctcccgaat caaccctgac 14280
 cctctcctt cataaattat tcagcttctt aactattaa agtttaccac aaccaccacc 14340
 ccatcatact cttcaccca cagaccaat cctacctca tcgtaaccc cactaaaaca 14400

ctcaccaaga cctcaacccc tgacccccat gcctcaggat actcctcaat agccatcgct 14460

gtagtatatc caaagacaac catcattccc cctaaataaa ttaaaaaaac tattaaaccc 14520

atataacctc ccccaaaatt cagaataata acacaccgga ccacaccgct aacaatcaat 14580

actaaacccc cataaatagg agaaggctta gaagaaaacc ccacaaaccc cattactaaa 14640

cccacactca acagaaacaa agcatacatc attattctcg cacggactac aaccacgacc 14700

aatgatatga aaaaccatcg ttgtatttca actacaagaa caccaatgac cccaatagc 14760

aaaactaacc ccctaataaa attaattaac cactcattca tcgacctccc caccatcc 14820

aacatctcgg catgatgaaa cttcggctca ctccctggcg cctgcctgat cctccaaatc 14880

accacaggac tattcctagc catgcactac tcaccagacg cctcaaccgc cttttcatca 14940

atgccccaca tcaactcgaga cgtaaattat ggctgaatca tccgtacct tcacgccaat 15000

ggcgctcaa tattctttat ctgcctcttc ctacacatcg ggcgaggcct atattacgga 15060

tcatttctct actcagaac ctgaacatc ggcatatcc tctgcttgc aactatagca 15120

acagccttca taggctatgt cctcccgta ggccaaatat cattctgagg ggccacagta 15180

attacaaact tactatccgc cateccatac attgggacag acctagtcca atgaatctga 15240

ggaggctact cagtagacag tcccaccctc acacgattct ttacctttca cttcatcttg 15300

cccttcatta ttgcagccct agcaaacctc cacctcctat tcttgacga aacgggatca 15360

aacaaccccc taggaatcac ctccattcc gataaaatca ccttcaccc ttactacaca 15420

atcaaagacg cctcggctt acttctcttc cttctctct taatgacatt aacactatc 15480

tcaccagacc tctagcgga cccagacaat tatacctag ccaacccctt aaacaccct 15540

ccccacatca agcccgaatg atatttctta ttgcctaca caattctcg atccgtcct 15600

aacaaactag gaggcgtctc tgccctatta ctatccatcc tcctcctagc aataatcccc 15660

atctccata tatccaaaca acaaagcata atatttcgcc cactaagcca atcactttat 15720

tgactcctag ccgcagacct cctcattcta acctgaatcg gaggacaacc agtaagctac 15780

ccttttacca tcattggaca agtagcatcc gtactatact tcacaacaat cctaactcta 15840

ataccaacta tctcccta at tgaaaacaaa atactcaaat gggcctgtcc ttgtagtata 15900

aactaataca ccagtcttgt aaaccggaga tgaaaacctt tttccaagga caaatcagag 15960

aaaaagtctt taactccacc attagcacc aaagctaaga ttctaattta aactattctc 16020

tgttctttca tggggaagca gatttgggia ccaccaagt attgactcac ccatcaaca 16080

ccgtatgta tttcgtacat tactgccagc caccatgaat attgtacgt accataaata 16140

cttgaccacc tgiagtacat aaaaacccaa tccacatcaa aaccccctcc ccatgcttac 16200
aagcaagtac agcaatcaac cctcaactat cacacatcaa ctgcaactcc aaagccaccc 16260
ctcaccact aggataccaa caaacctacc cacccttaac agtacatagt acataaagcc 16320
atttaccgta catagcacat tacagtcaaa tcccttctcg tccccatgga tgacccccct 16380
cagatagggg tcccttgacc accatcctcc gtgaaatcaa tatcccgac aagagtgcta 16440
ctctcctcgc tccgggccca taacacttgg gggtagctaa agtgaactgt atccgacatc 16500
tggttcttac ttcagggtca taaagcctaa atagcccaca cgttcccctt aaataagaca 16560

tcacgatg 16568

<210> 2

<211> 783

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 2

atggcccacc ataattacc ccatctcct tacactattc ctcatcacc aactaaaaat 60
attaacaca aactaccacc tacctccctc accattggca gcctagcatt agcaggaata 120
cctttctca caggtttcta ctccaaagac cacatcatcg aaaccgcaa catatcatac 180
acaaacgcct gagccctatc tattactctc atcgctacct cctgacaag cgcctatagc 240
actgaataa ttcttctcac cctaacaggt caacctcgct tccccacct tactaacatt 300

aacgaaaata accccaccct actaaacccc attaaacgcc tggcagccgg aagcctattc 360
gcaggatttc tcattactaa caacatttcc ccgcatccc ccttccaaac aacaatcccc 420
ctctacctaa aactcacagc cctcgtgtc actttcctag gacttctaac agccctagac 480
ctcaactacc taaccaacaa acttaaaata aaatcccccac tatgcacatt ttatttctcc 540
aacatactcg gattctacc tagcatcaca caccgcacaa tcccctatct aggccttctt 600
acgagccaaa acctgccct actcctccta gacctaacct gactagaaaa gctattacct 660
aaaacaattt cacagcacca aatctccacc tccatcatca cctcaacca aaaaggcata 720

attaaacttt acttctctc tttcttcttc ccactcatcc taaccctact cctaatacaca 780
taa 783

<210> 3

<211> 300

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 3

atgccctca ttacataaa tattatacta gcatttacca tctcatttct aggaatacta	60
gtatatcgct cacacctcat atcctcccta ctatgcctag aaggaataat actatcgctg	120
ttcattatag ctactctcat aacctcaac acccactccc tcttagccaa tattgtgcct	180
attgccatac tagtctttgc cgctgcgaa 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 gacgtactt cccctatcat agaagagctt	60
atcacctttc atgatcacgc cctcataatc attttcctta tctgttctct agtcctgtat	120
gcccttttcc taacactcac aacaaaacta actaatacta acatctcaga cgctcaggaa	180
atagaaaccg tctgaactat cctgcccgcc atcactctag tctcatcgc cctcccatcc	240
ctacgcatcc ttacataac agacgaggtc aacgatccct cccttaccat caaatcaatt	300

ggccaccaat ggtactgaac ctacgagtac accgactacg gcggactaat ctccaactcc	360
tacatacttc cccattatt cctagaacca ggcgaccag acaattatac cctagccaac	420
cccttaaca cccctccca catcaagccc gaatgatatt tcctattcgc ctacacaatt	480
ctccgatccg tcctaacaa actaggaggc gtccttgccc tattactatc catectcatc	540
ctagcaataa tccccatcct ccatatatcc aaacaacaaa gcataatatt tcgcccacta	600
agccaatcac ttattgact cctagccgca gacctcctca ttctaacctg aatcggagga	660
caaccagtaa gctacccttt taccatcatt ggacaagtag catccgtact atacttcaca	720

acaatcctaa tcctaatacc aactatctcc ctaattgaaa acaaaatact caaatgggcc	780
t	781

<210> 5

<211> 565

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 5

atggcacatg cagcgcaagt aggtctacaa gacgtactt cccctatcat agaagagctt	60
atcacctttc atgatacgc cctcataatc attttcctta tctgttcct agtcctgtat	120
gcccttttcc taacactcac aacaaaacta actaatacta acatctcaga cgctcaggaa	180
atagaaaccg tctgaactat cctgccccgc atcatcctag tctcctcgc cctcccatcc	240
ctacgcatcc ttacataac agacgaggtc aacgatacct cccttaccat caaatcaatt	300
ggccaccaat ggtactgaac ctacgagtac accgactacg gcggactaat cttcaactcc	360
tacatacttc cccattatt cctagaacca ggcgacctgc gactcctagc cgcagacctc	420
ctcattctaa cctgaatcgg aggacaacca gtaagctacc cttttaccat cattggacaa	480
gtagcatcgg tactatactt cacaacaatc ctaatcctaa taccaactat ctccctaatt	540
gaaaacaaaa tactcaaatg ggcct	565

<210> 6

<211> 1174

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> cDNA

<400> 6

atggcacatg cagcgcaagt aggtctacaa gacgtactt cccctatcat agaagagctt	60
atcacctttc atgatacgc cctcataatc attttcctta tctgttcct agtcctgtat	120
gcccttttcc taacactcac aacaaaacta actaatacta acatctcaga cgctcaggaa	180
atagaaaccg tctgaactat cctgccccgc atcatcctag tctcctcgc cctcccatcc	240
ctacgcatcc ttacataac agacgaggtc aacgatacct cccttaccat caaatcaatt	300
ggccaccaat ggtactgaac ctacgagtac accgactacg gcggactaat cttcaactcc	360
tacatacttc cccattatt cctagaacca ggcgacctgc gactccttga cgttgacaat	420
cgagtagtac tcccattga agccccatt cgtataataa ttacatcaca agacgtcttg	480
cactcatgag ctgtccccac attaggctta aaaacagatg caattcccgg acgtctaaac	540
caaaccatt tcaccgtac acgaccgggg gtatactacg gtcaatgctc tgaaatctgt	600
ggagcaaacc acagtttcat gcccatattc ttgcacgaaa cgggatcaaa caaccacctc	660
ggaatcacct cccattccga taaaatcacc ttccacctt actacacaat caaagacgcc	720
ctcggtttac ttcttttct tcttctctta atgacattaa cactattctc accagacctc	780
ctaggcgacc cagacaatta taccctagcc aacccttaa acaccctcc ccacatcaag	840

cccgaatgat atttcctatt cgcctacaca attctccgat ccgtccctaa caaactagga 900
ggcgtccttg ccctattact atccatctc atcctagcaa taatcccat cctccatata 960
tccaaacaac aaagcataat atttcgcca ctaagccaat cactttattg actcctagcc 1020
gcagacctcc tcattctaac ctgaatcgga ggacaaccag taagctaccc ttttaccatc 1080
attggacaag tagcatccgt actatacttc acaacaatcc taatcctaata accaactatc 1140
tccctaattg aaaacaaaat actcaaatgg gcct 1174

<210> 7

<211> 1294

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> cDNA

<400> 7

atgaacgaaa atctgttcgc ttcatctatt gccccacaa tcctaggcct acccgccgca 60
gtactgatca ttctatttcc ccctctattg atccccacct ccaaatactct catcaacaac 120
cgactaatca ccaccaaca atgactaatc aaactaacct caaaacaaat gataaccata 180
cacaacacta aaggacgaac ctgatctctt atactagtat ccttaatcat ttttattgcc 240
acaactaacc tctcggact cctgcctcac tcattttacac caaccacca actatctata 300
aacctagcca tgcactactc accagacgcc tcaaccgcct tttcatcaat cgcccacatc 360
actcgagacg taaattatgg ctgaatcatc cgtaccttc acgccaatgg cgcctcaata 420

ttctttatct gcctcttctt acacatcggg cgaggcctat attacggatc atttctctac 480
tcagaaacct gaaacatcgg cattatctc ctgcttgcaa ctatagcaac agccttcata 540
ggctatgtcc tcccgtaggg ccaaatactca ttctgagggg ccacagtaat tacaaactta 600
ctatccgcca tcccatacat tgggacagac ctagtccaat gaatctgagg aggctactca 660
gtagacagtc ccacctcac acgattcttt acctttcact tcactttgcc ctccattatt 720
gcagccctag caaacctcca cctctatttc ttgcacgaaa cgggatcaaa caacccccta 780
ggaatcacct ccattccga taaaatcacc ttccacctt actacacaat caaagacgcc 840

ctcggttac ttctcttctt tctctcctta atgacattaa cactattctc accagacctc 900
ctaggcgacc cagacaatta taccctagcc aacccctaa acaccctcc ccacatcaag 960
cccgaatgat atttcctatt cgcctacaca attctccgat ccgtccctaa caaactagga 1020
ggcgtccttg ccctattact atccatctc atcctagcaa taatcccat cctccatata 1080
tccaaacaac aaagcataat atttcgcca ctaagccaat cactttattg actcctagcc 1140
gcagacctcc tcattctaac ctgaatcgga ggacaaccag taagctaccc ttttaccatc 1200

atggacaag tagcatcgt actatacttc acaacaatcc taatcctaata accaactatc 1260

tccctaattg aaaacaaaat actcaaatgg gcct 1294

<210> 8

<211> 1228

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 8

atgccctca ttacataaa tattatactia gcatttacca tctcacttct aggaatacta 60

gtatatcgct cacacctcat atcctcccta ctatgcctag aaggataat actatcgctg 120

ttcattatag ctactctcat aacctcaac acccactccc tcttagccaa tattgtgcct 180

attgccatac tagtctttgg cgctgcctg atcctccaaa tcaccacagg actattccta 240

gccatgcact actcaccaga cgctcaacc gccttttcat caatcgcca catcactcga 300

gacgtaaatt atggctgaat catecgctac cttcacgcca atggcgctc aatattcttt 360

atctgcctct tctacacat cgggcgaggc ctatattacg gatcatttct ctactcagaa 420

acctgaaca tcggcattat cctcctgctt gcaactatag caacagcctt cataggctat 480

gtctcccggt gaggccaaat atcattctga ggggccacag taattacaaa cttactatec 540

gccatcccat acattgggac agacctagt caatgaatct gaggaggcta ctcagtagac 600

agteccacc tcacagatt ctttaccttt cacttcatct tgccttcat tattgcagcc 660

ctagcaaac tccacctctt attcttgcac gaaacgggat caaacaaccc ctaggaatc 720

acctccatt ccgataaaat caccttcac cttactaca caatcaaaga cgccctcggc 780

ttacttctct tcttctctc cttaatgaca ttaacactat tctcaccaga cctcctaggc 840

gaccagaca attataacct agccaacccc ttaaacaccc ctccccacat caagcccgaa 900

tgatatcttc tattegccta cacaattctc cgatccgtcc ctaacaaact aggaggcgtc 960

cttgccttat tactatccat cctcactcta gcaataatcc ccatcctcca tatatccaaa 1020

caacaaagca taatatttcg cccactaagc caatcacttt attgactcct agccgcagac 1080

ctctcattc taacctgaat cggaggacaa ccagtaagct acccttttac catcattgga 1140

caagtagcat ccgtactata cttcacaaca atcctaatacc taataccaac tatctcccta 1200

attgaaaaca aaatactcaa atgggcct 1228

<210> 9

<211> 522

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 9

atgttcgccg accgttgact attctctaca aaccacaaag acattggaac actataccta	60
ttattcggcg catgagctgg agtccttaggc acagctctaa gcctccttat tcgagccgag	120
ctgggccagc caggcaacct tctaggtaac gaccacatct acaacgttat cgtcacagcc	180
ctcgtgtgca ctttcctagg acttctaaca gccttagacc tcaactacct aaccaacaaa	240

cttaaaataa aatccccact atgcacattt tatttctcca acatactcgg attctaccct	300
agcatcacac accgcacaat cccctatcta ggctttctta cgagccaaaa cctgcccta	360
ctcctcctag acctaacctg actagaaaag ctattaccta aaacaatttc acagcaccaa	420
atctccacct ccatcatcac ctcaacccaa aaaggcataa ttaaacttta cttcctctct	480
ttctttcttc cactcatcct aaccctactc ctaatcacat aa	522

<210> 10

<211> 582

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 10

atgttcgccg accgttgact attctctaca aaccacaaag acattggaac actataccta	60
ttattcggcg catgagctgg agtccttaggc acagctctaa gcctccttat tcgagccgag	120
ctgggccagc caggcaacct tctaggtaac gaccacatct acaacgttat cgtcacagcc	180
catgcatttg taataatctt cttcatagta ataccatca taatcggagg ctttggcaac	240
tgactagtgc ccctaataat cgggtgcccc gatatggcgt ttccccgcac aaacaacata	300
agcttctgac tcttacctcc ctctctccta ctctgctcg catctgctat agtggaggcc	360
ggagcaggaa caggttgaac agtctaccct cccttagcag ggaactactc ccacctgga	420
gccctcctag acctaacctg actagaaaag ctattaccta aaacaatttc acagcaccaa	480

atctccacct ccatcatcac ctcaacccaa aaaggcataa ttaaacttta cttcctctct	540
ttctttcttc cactcatcct aaccctactc ctaatcacat aa	582

<210> 11

<211> 2208

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 11

atgttcgccg accgttgact attctctaca aaccacaaag acattggaac actataccta	60
ttattcggcg catgagctgg agtcctaggc acagctctaa gcctccttat tcgagccgag	120
ctgggccagc caggcaacct tctaggtaac gaccacatct acaacgttat cgtcacagcc	180
catgcatttg taataatctt cttcatagta atacccatca taatcggagg ctttgcaac	240
tgactagtgc ccctaataat cgggtccccc gatatggcgt ttccccgcat aaacaacata	300
agcttctgac tcttacctcc ctctctccta ctctgctcg catctgctat agtggaggcc	360
ggagcaggaa caggttgaac agtctacct cccttagcag ggaactactc ccaccctgga	420
gcctccgtag acctaaccat cttctcctta cacctagcag gtgtctctc tatcttaggg	480
gccatcaatt tcatcacaac aattatcaat ataaaacccc ctgccataac ccaatacaca	540
acgcccctct tcgtctgac cgctcctaat acagcagtc tacttctct atctctccca	600
gtcctagctg ctggcatcac tatactacta acagaccgca acctcaacac cactttcttc	660
gaccccgccg gaggaggaga cccattctta taccaacacc tattctgatt ttcggtcac	720
cctgaagttt atattcttat cctaccaggc ttcggaataa tctcccatat tgtaacttac	780
tactccggaa aaaaagaacc atttggatac ataggtatgg tctgagctat gatatcaatt	840
ggcttcttag gggttatcgt gtgagcacac catatatcta cagtaggaat agacgtagac	900
acacgagcat atttcacctc cgctaccata atcatcgcta tccccaccgg cgtcaaagta	960
tttagctgac tcgccacact ccacggaagc aatatgaaat gatctgctgc agtgctctga	1020
gccctaggat tcatctttct ttaccgta ggtggcctga ctggcattgt attagcaaac	1080
tcatcactag acatcgtact acacgacacg tactacgttg tagccactt ccactatgtc	1140
ctatcaatag gagctgtatt tgccatcata ggaggcttca ttactgatt tcccctattc	1200
tcaggctaca ccctagacca aacctacgcc aaaatccatt tcatatcat attcatcggc	1260
gtaaactctaa ctttcttccc acaacacttt ctggcctat ccggaatgcc ccgacgttac	1320
tcggactacc ccgatgcata caccacatga aacatcctat catctgtagg ctcatcatt	1380
tctctaagc cagtaaatatt aataattttc atgatttgag aagccttcgc ttcgaagcga	1440
aaagtcctaa tagtagaaga accctccata aacctggagt gactatatgg atgccccca	1500
ccctaccaca cattcgaaga acccgatac ataaaagcag gaataccttt cctcacaggt	1560
ttctactcca aagaccacat catcgaaacc gcaaacatat catacacaaa cgcctgagcc	1620
ctatctatta ctctcatgc tactccctg acaagcgcct atagcactcg aataattctt	1680

ctcacccctaa caggctcaacc tcgcttcccc acccttacta acattaacga aaataacccc 1740
accctactaa accccattaa acgcctggca gccggaagcc tattcgagg atttctcatt 1800
actaacaaca tttccccgc atcccccttc caaacaacaa tccccctcta cctaaaactc 1860
acagccctcg ctgtcacttt cctaggactt ctaacagccc tagacctcaa ctacctaac 1920

aacaaactta aaataaaatc cccactatgc acattttatt tctccaacat actcgattc 1980
tacctagca tcacacaccg cacaatcccc tatctaggcc ttcttacgag ccaaaacctg 2040
cccctactcc tcttagacct aacctgacta gaaaagctat tacctaaaac aatttcacag 2100
caccaaatct ccacctccat catcacctca acccaaaaag gcataattaa actttacttc 2160
ctctctttct tcttccact catcctaacc ctactcctaa tcacataa 2208

<210> 12

<211> 807

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 12

atggcacatg cagcgcaagt aggtctacaa gacgtactt cccctatcat agaagagctt 60

atcaccttcc atgateacgc cctcataatc attttctta tctgttctt agtctgtat 120
gcccttttcc taacactcac aacaaaacta actaatacta acatctcaga cgctcaggaa 180
atagaaaccg caaacatata atacacaaac gcctgagccc tatctattac tctcatcgct 240
acctccctga caagcgcta tagcactcga ataattcttc tcaccctaac aggtcaacct 300
cgcttcccca cccttactaa cattaacgaa aataaccca ccctactaaa cccattaaa 360
cgctggcag ccggaagcct attcgaggga tttctcatta ctaacaacat tcccccgca 420
tcccccttcc aaacaacaat cccctctac ctaaaactca cagccctcgc tgtcacttcc 480

ctaggacttc taacagccct agacctcaac tacctaacca acaaacttaa aataaaatcc 540
ccactatgca catTTTTTT ctccaacata ctggattct accctagcat cacacaccgc 600
acaatccctt atctaggcct tcttacgagc caaaacctgc ccctactct cctagacct 660
acctgactag aaaagctatt acctaaaaca atttcacagc accaaatctc cacctccatc 720
atcacctcaa cccaaaaagg cataattaaa ctttacttcc tctctttctt ctccactc 780
atcctaacc tactcctaata cacataa 807

<210> 13

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> cDNA

<400> 13

atggcacatg cagcgcaagt aggtctacaa gacgctactt cccctatcat agaagagctt	60
atcacctttc atgatacgc cctcataatc attttcctta tctgcttcct agtcctgtat	120
gcccttttcc taacactcac aacaaaacta actaatacta acatctcaga cgctcaggaa	180
atagaaaccg tctgaactat cctgccccgc atcctcctag tctcctcgc cctcccatcc	240
ctacgcctcc ttacataac agacgaggtc aacgatccct cccttaccat caaatcaatt	300
ggccaccaat ggtactgaac ctacgagtac accgactacg gcggactaat cttcaactcc	360
tacatacttc cccattatt cctagaacca ggcgacctgc gactccttga cgttgacaat	420
cgagtagtac tcccattga agccccatt cgtataataa ttacatcaca agacgtcttg	480
cactcatgag ctgtcccccac attaggttta aaaacagatg caattcccgg acgtctaaac	540
caaaccactt tcaccgtac acgaccgggg gtatactacg gtcaatgctc tgaaatctgt	600
ggagcaaacc acagtttcat gcccatcgtc ctagacctaa cctgactaga aaagctatta	660
cctaaaacaa ttacacagca ccaaactctc acctccatca tcacctcaac ccaaaaaggc	720
ataattaaac ttacttctc ctctttcttc ttcccactca tcttaacct actcctaac	780
acataa	786

<210> 14

<211> 1905

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 14

atgaacgaaa atctgttcgc ttatttcatt gccccacaa tcttaggcct acccgccga	60
gtactgatca ttctatttcc cctctatttg atccccacct ccaaatatct catcaacaac	120
cgactaatca ccaccaaca atgactaatc aaactaacct caaaacaaat gataaccata	180
cacaacacta aaggacgaac ctgactctct atactagtat ccttaatcat ttttattgcc	240
acaactaacc tctcggact cctgcctcac tcatttacac caaccacca actatctata	300
aacctagcca tggccatccc cttatgagcg ggcacagtga ttataggctt tcgctctaag	360
attaaaaatg ccttagccca ctctctacca caaggcacac ctacaccct tatccccata	420
ctagttatta tcgaaacat cagcctactc attcaacaa tagccctggc cgtacgccta	480

accgctaaca ttactgcagg ccacctactc atgcacctaa ttggaagcgc caccctagca 540
 atatcaacca ttaaccttcc ctctacactt atcatcttca caattctaata tctactgact 600
 atcctagaaa tcgctgtcgc cttaatccaa gcctacgttt tcacacttct agtaagcctc 660
 tacctacact ccaactcatg agaccacaaa caaatagccc ttctaaacgc taatccaagc 720
 ctaccccac tactaggcct cctcctagca gcagcaggca aatcagccca attaggtctc 780

caccctgac tcccctcagc catagaaggc cccaccccag tctcagccct actccactca 840
 agcactatag ttglagcagg aatcttctta ctcatccgct tccaccccct agcagaaaat 900
 agcccactaa tccaaactct aacactatgc ttaggcgcta tcaccactct gttcgcagca 960
 gtctgcgccc ttacacaaaa tgacatcaaa aaaatcgtag cttctccac ttcaagtcaa 1020
 ctaggactca taatagttac aatcggcac aaccaaccac acctagcatt cctgcacatc 1080
 tgtaccacag cttcttctaa agccatacta tttatgtgct cgggtccat catccacaac 1140
 cttacaatg aacaagatat tcgaaaaata ggaggactac tcaaaacat acccttcact 1200

tcaacctccc tcaccattgg cagcctagca ttagcaggaa tacctttcct cacaggtttc 1260
 tactccaaag accacatcat cgaaaccgca aacatatcat acacaaacgc ctgagcccta 1320
 tctattactc tcacgctac ctccctgaca agcgcctata gcactcgaat aattcttctc 1380
 accctaacag gtcaacctcg ctccccacc cttactaaca ttaacgaaaa taaccacc 1440
 ctactaaacc ccattaaacg cctggcagcc ggaagcctat tcgcaggatt tctcattact 1500
 aacaacattt ccccgcatc ccccttccaa acaacaatcc cctctacct aaaactcaca 1560
 gccctcgtg tcactttcct aggacttcta acagccctag acctcaacta cctaaccaac 1620

aaacttaaaa taaaatcccc actatgcaca ttttatttct ccaacatact cggattctac 1680
 cctagcatca cacaccgac aatccctat ctaggccttc ttacgagcca aaacctgccc 1740
 ctactcctcc tagacctaac ctgactagaa aagctattac ctaaaacaat ttcacagcac 1800
 caaatctcca cctccatcat cactcaacc caaaaaggca taattaaact ttacttctc 1860
 tctttcttct tcccactcat cctaacccta ctctaatca cataa 1905

<210> 15
 <211> 1545
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> cDNA
 <400> 15

atgaccacc aatcacatgc ctatcatata gtaaaacca gccatgacc ctaacaggg 60

gccctctcag cctctctaata gacctccggc ctagccatgt gatttcactt ccactccata 120
 acgtcctca tactaggcct actaaccaac acactaacca tataccaatg atggcgcgat 180
 gtaacacgag aaagcacata ccaaggccac cacacaccac ctgtccaaaa aggcccttga 240
 tacgggataa tcctatttat tacctcagaa gtttttttct tcgcaggatt tttctgagcc 300
 ttttaccact ccagcctagc ccctaccccc caattaggag ggcaactggcc cccaacaggc 360
 atcacccac tactaggcct cctcctagca gcagcaggca aatcagccca attaggtctc 420
 caccctgac tcccctcagc catagaaggc cccaccccag tctcagccct actccactca 480

 agcactatag ttgtagcagg aatcttctta ctcacccgt tccacccct agcagaaaat 540
 agcccactaa tccaaactct aacactatgc ttaggcgcta tcaccactct gttcgcagca 600
 gtctgcgcc ttacacaaaa tgacatcaaa aaaatcgtag cttctccac ttcaagtcaa 660
 ctaggactca taatagttac aatcggcac aaccaaccac acctagcatt cctgcacatc 720
 tgtaccacg cttcttcaa agccatacta tttatgtgct ccgggtccat catccacaac 780
 cttacaatg aacaagatat tcgaaaaata ggaggactac tcaaaacat acctctcact 840
 tcaacctccc tcaccattgg cagcctagca ttagcaggaa tacctttcct cacaggtttc 900

 tactccaaag accacatcat cgaaaccgca aacatatcat acacaaacgc ctgagcccta 960
 tctattactc tcacgctac ctcctgaca agcgctata gcactcgaat aattcttctc 1020
 accctaacag gtcaacctcg ctccccacc ctactaaca ttaacgaaaa taaceccacc 1080
 ctactaaacc ccattaaacg cctggcagcc ggaagcctat tcgcaggatt tctcattact 1140
 aacaacattt cccccgcatc ccccttccaa acaacaatcc cctctacct aaaactcaca 1200
 gccctcgctg tcactttcct aggacttcta acagccctag acctcaacta cctaaccaac 1260
 aaacttaaaa taaaatcccc actatgcaca tttattttct ccaacatact cggattctac 1320

 cctagcatca cacaccgac aatcccctat ctaggccttc ttacgagcca aaacctgccc 1380
 ctactcctcc tagacctaac ctgactagaa aagctattac ctaaaacaat ttacagcac 1440
 caaatctcca cctccatcat cactcaacc caaaaaggca taattaaact ttacttctc 1500
 tttttttt tccactcat cctaacccta ctccaatca cataa 1545

 <210> 16
 <211> 1629
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> cDNA
 <400> 16
 ataaacttcg ccttaatttt aataatcaac accctcctag ccttactact aataattatt 60

acattttgac taccacaact caacggctac atagaaaaat ccacccctta cgagtgcggc 120

ttcgacccta tatccccgc ccgcgtccct ttctccataa aattcttctt agtagctatt 180

accttcttat tatttgatct agaaattgcc ctcccttttac ccctaccatg agccctacaa 240

acaactaacc tgcactaat agttatgtca tcctctttat taatcatcat cctagcccta 300

agtctggcca acacagcagc cattcaagca atcctataca accgtatcgg cgatatcggt 360

ttcatcctcg ccttagcatg atttatecta cactccaact catgagaccc acaacaata 420

gcccttctaa acgctaatacc aagcctcacc ccactactag gcctcctcct agcagcagca 480

ggcaaatcag cccaattagg ttccacccc tgactccct cagccataga aggccccacc 540

ccagtctcag ccctactcca ctcaagcact atagttgtag caggaatctt cttactcacc 600

cgcttcacc ccctagcaga aaatagccca ctaatccaaa ctctaacact atgcttaggc 660

gctatcacca ctctgttcgc agcagtctgc gcccttacac aaaatgacat caaaaaaatc 720

glagccttct ccacttcaag tcaactagga ctcataatag ttacaatcgg catcaaccaa 780

ccacacctag cattcctgca catctgtacc cagccttct tcaaagccat actatttatg 840

tgctccgggt ccatcatcca caaccttaac aatgaacaag atattcgaaa aataggagga 900

ctactcaaaa ccatacctct cacttcaacc tcctcacca ttggcagcct agcattagca 960

ggaatacctt tcttcacagg ttcttactcc aaagaccaca tcatcgaaac cgcaaacata 1020

tcatacaca acgcctgagc cctatctatt actctcatcg ctacctcct gacaagcgcc 1080

tatagcact gaataattct ttccacctta acaggtcaac ctgcgttccc cacccttact 1140

aacattaacg aaaataaccc caccctacta aaccccatia aacgcctggc agccggaagc 1200

ctattcgag gatttctcat tactaacaac atttccccg catccccctt ccaaacaaca 1260

atccccctct acctaaaact cacagccctc gctgtcactt tctaggact tctaacagcc 1320

ctagacctca actacctaac caacaaactt aaaataaaat cccactatg cacattttat 1380

ttctccaaca tactcggatt ctaccctagc atcacacacc gcacaatccc ctatctaggc 1440

cttcttacga gccaaaacct gccctactc ctcttagacc taacctgact agaaaagcta 1500

ttacctaaaa caatttcaca gcaccaaac tccacctcca tcatcacctc aacccaaaaa 1560

ggcataatta aactttactt cctctctttc ttcttccac tcacctaac cctactccta 1620

atcacataa 1629

<210> 17

<211> 129

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 17

atgccccaac taaatactac cgtatggccc accataatta cccccatact ccttacacta 60

ttcctcatca cccaactaaa aatattaaac acaactacc acctacctcc ctccaccattg 120

gcagcctag 129

<210> 18

<211> 783

<212> RNA

<213> Human

<400> 18

auggcccacc auaauuaccc ccuauacuccu uacacuauuc cucaucaccc aacuaaaaau 60

auuaaacaca aacuaccacc uaccuccuc accauuggca gccuagcauu agcaggaaua 120

ccuuuccuca cagguuucua cuccaaagac cacaucaucg aaaccgcaa cauaucauac 180

acaaacgccu gagcccuau uauuacucuc aucguaccu ccugacaag cgccuauagc 240

acucgaauaa uucucucac ccuacaggu caaccucgu uccccacccu uacuaacauu 300

aacgaaaaua accccacccu acuaaacccc auuaaacgcc uggcagccgg aagccuauuc 360

gcaggauuuc ucauuacuaa caacauuucc ccgcgaucce ccuuccaaac aacaaucccc 420

cucuaccuaa aacucacagc ccucgcuguc acuuuccuag gacuucuaac agcccuagac 480

cucaacuacc uaaccaacaa acuaaaaaua aaauccccac uaugcacauu uuauuucc 540

aacauacucg gauuacuacc uagcaucaca caccgcacaa ucccuauuc aggccuucuu 600

acgagccaaa accugccccc acuccuccua gaccuaaccu gacuagaaaa gcuaauaccu 660

aaaacaauuu cacagcacca aaucuccacc uccaucaca ccuaacca aaaaggcaua 720

auuaaacuuu acuccucuc uuucuuuc ccacuauc uaaccuacu ccuaucaca 780

uaa 783

<210> 19

<211> 300

<212> RNA

<213> Human

<400> 19

augcccuca uuuacauaaa uauuauacua gcauuuacca ucucacuuc aggaauacua 60

guauaucgu cacaccuau auccuccua cuaugccuag aaggaauau acuaucguc 120

uucauuauag cuacucucac aaccuccaac acccacucucc uuuuagccaa uauugugccu	180
auugccauac uagucuuugc cgccugcgaa gcagcgguagg gccuagcccu acuagucuca	240
aucuccaaca cauauugccu agacuacgua cauaaccuaa ccuacuccu aaucacauaa	300
<210> 20	
<211> 781	
<212> RNA	
<213> Human	
<400> 20	
auggcacaug cagcgcaagu aggucuaaca gacgcuacuu cccuaucau agaagagcuu	60
aucaccuuuc augaucacgc ccuauaauc auuuuccua ucugcuuccu aguccuguau	120
gccccuuucc uaacacucac aacaaaacua acuaauacua acaucucaga cgcucaggaa	180
auagaaaccg ucugaacuau ccugcccgcc aucauccuag uccucaucgc ccucccaucc	240
cuacgcaucc uuuaacauaac agacgagguc aacgaucucc cccuuaccu caaaucuuu	300
ggccaccaau gguacugaac cuacgaguac accgacuacg gcggacuaau cuuacacucc	360
uacauacuuc ccccauuuuu ccuagaacca ggcgaccag acauuuauac ccuagccaac	420
cccuuaaaca cccucccca caucaagccc gaugauuuu uccuauucgc cuacacuuu	480
cuccgaucgg ucccauaca acuaaggagg guccuugccc uuuuacuauc cauccucauc	540
cuagcaauaa ucccacucc ccuauauacc aaacaacaaa gcauauuuu ucgcccacua	600
agccaauac uuuuugacu ccuagccgca gaccuccuca uucuaaccug aaucggagga	660
caaccaguaa gcuacccuuu uaccauauu ggacaaguag cauccguacu auacuucaca	720
acaauccuaa uccuauuacc aacuaucucc cuauuugaaa acaaaauacu caauggggcc	780
u	781
<210> 21	
<211> 565	
<212> RNA	
<213> Human	
<400> 21	
auggcacaug cagcgcaagu aggucuaaca gacgcuacuu cccuaucau agaagagcuu	60
aucaccuuuc augaucacgc ccuauaauc auuuuccua ucugcuuccu aguccuguau	120
gccccuuucc uaacacucac aacaaaacua acuaauacua acaucucaga cgcucaggaa	180
auagaaaccg ucugaacuau ccugcccgcc aucauccuag uccucaucgc ccucccaucc	240

cuacgcaucc uuucacauaac agacgagguc aacgaucucu ccuuuaccu caaaaucauu 300
ggccaccaau gguacugaac cuacgaguac accgacuacg gcggacuaau cuucaacucc 360
uacauacuuc ccccauuuuu ccuagaacca ggcgaccugc gacuccuagc cgcagaccuc 420
cucauucuaa ccugaauccg aggacaacca guaagcuacc cuuuuaccu cauuggacaa 480
guagcauccg uacuauacu cacaacauc cuaauccuaa uaccaacuau cucccauuu 540
gaaaacaaaa uacuaaaug ggccu 565

<210> 22

<211> 1174

<212> RNA

<213> Human

<400> 22

auggcacaug cagcgcaagu aggucuacaa gacgcuacu cccuaucau agaagagcuu 60
aucaccuuuc augaucagc ccucauauc auuuuccua ucugcuuccu aguccuguau 120
gccccuuucc uaacacucac aacaaaacua acuaauacua acaucucaga cgcucaggaa 180
auagaaaccg ucugaacuau ccugcccgcc aucauccuag uccuauagc ccuccaucc 240
cuacgcaucc uuucacauaac agacgagguc aacgaucucu ccuuuaccu caaaaucauu 300
ggccaccaau gguacugaac cuacgaguac accgacuacg gcggacuaau cuucaacucc 360

uacauacuuc ccccauuuuu ccuagaacca ggcgaccugc gacuccuuga cguugacaa 420
cgaguaguac ucccgaaua agccccauu cguauaaua uuacaucaca agacgucuug 480
cacucaugag cuguccccac auuaggcuua aaaacagaug caauucccg acgucuaaac 540
caaaccacu ucaccgcuac acgaccgggg guauacuac gucaaucuc ugaauucgu 600
ggagcaaacc acaguuucau gcccauuuuc uugcacgaaa cgggaucaaa caacccccua 660
ggaauaccu cccauuccga uaaaauacc uuccacccu acuaacaa caaagacgcc 720
cucggcuuac uucucuuccu ucucuccua augacauua cacuaucuc accagaccuc 780

cuaggcgacc cagacaaua uaccuagcc aacccuuaa acacccucc ccacaucaag 840
cccgaugau auuuccuau cgccuacaca auucuccgau ccguccuaa caacuagga 900
ggcguccuug ccuauuacu auccaucuc auccuagca uauucccau ccucauaua 960
uccaaacaac aaagcauau auuucgcca cuaagccau cacuuuauug acuccuagcc 1020
gcagaccucc ucauucuaac cugaauccgga ggacaaccag uaagcuacc uuuuacau 1080
auuggacaag uagcauccgu acuaucuuu acaacaaucc uauuccuau accaacuauc 1140
uccuauuug aaaaacaaau acuaaaugg gccu 1174

<210> 23

<211> 1294

<212> RNA

<213> Human

<400> 23

```

augaacgaaa aucuguucgc uucauucuu gccccacaa uccuaggccu acccgccgca    60
guacugauca uucuaauucc cccucuaauug auccccaccu ccaaaauauc caucaacaac    120
cgacuaauca ccacccaaca augacuaauc aaacuaaccu caaaacaaau gauaaccuaa    180
cacaacacua aaggacgaac cugaucucuu auacuaguau ccuuaaucau uuuuauugcc    240
acaacuaacc uccucggacu ccugccucac ucauuuacac caaccacca acuaucuaa    300
aaccuagcca ugcacucac accagacgcc ucaaccgccu uuucaucau cgcccacau    360

acucgagacg uaaaauagg cugaaucac cgcuaccuuc acgccauagg cgccucaua    420
uucuuuauuc gccucuuccu acacaucggg cgaggccuau auuacggauc auuucucua    480
ucagaaaccu gaaacaucgg cauuauccuc cugcuugcaa cuauagcaac agccuucua    540
ggcuauugcc ucccugagg ccaaaauca uucugagggg ccacaguaa uacaaacuua    600
cuauccgcca ucccuaucac ugggacagac cuaguucau gaaucugagg aggcuaucu    660
guagacaguc ccaccucac acgaauuuu accuuucacu ucaucugcc cuucauuuu    720
gcagcccuag caacacucca ccuccuauuc uugcacgaaa cgggaucaaa caaccccu    780

ggaauaccu ccuauuccg uaaaauacc uuccacccu acuaacaa caaagacgcc    840
cucggcuuac uucucuuccu ucucuccuua augacauua cacuaucuc accagaccu    900
cuaggcgacc cagacaauu uaccuagcc aaccccuua acacccucc ccacauaag    960
cccgaugau auuuccuau cgccuacaca auucuccgau ccguccuua caaacuagga    1020
ggcguccuug ccuauuacu auccaucuc auccuagcaa uaaucuccau ccuccauua    1080
uccaaacaac aaagcauau auuucgcca cuaagccau cacuuuauug acuccuagcc    1140
gcagaccucc ucauucuaac cugaaucgga ggacaaccag uaagcuacc uuuuaccau    1200

auuggacaag uagcauccg acuaucuuu acaacaaucc uauuccuau accaauauc    1260
ucccuauug aaaaacaaau acuaaaugg gccu    1294

```

<210> 24

<211> 1228

<212> RNA

<213> Human

<400> 24

augccccuca uuuacauaaa uauuuauacua gcauuuacca ucucacuucu aggaauacua	60
guauaucgcu cacaccucau auccuccua cuaugccuag aaggauauau acuaucgcug	120
uucuuuauag cuacucucau aaccucaac acccacuccc uuuuagccaa uauugugccu	180
auugccauac uagucuuugg cgccugccug auccuccaaa ucaccacagg acuaauuccua	240
gccaugcacu acucaccaga cgccucaacc gccuuuucau caaucgcca caucacucga	300
gacguaaaau auggcugaau cauccgcuac cuucacgcca auggcgccuc aauauucuuu	360
aucugccucu uccuacacau cgggcgaggc cuauuuuacg gaucuuuucu cuacucagaa	420
accugaaaca ucggcauuu ccuccugcuu gcaacuauag caacagccuu cauaggcua	480
guccucccg uaggccaaa aucauucuga ggggccacag uauuuacaaa cuuacuauc	540
gccaucccau acauugggac agaccuaguu caaugaauu gagggaggcua cucaguagac	600
agucccacc ucacacgauu cuuuaccuuu cacuucucu ugcccuucau uauugcagcc	660
cuagcaacac uccaccucu auucuugcac gaaacgggau caaacaacc ccuaggauc	720
accucccauu ccgauaaaau caccuuccac ccuuacuaca caaucaaga cgcccucggc	780
uuacuucucu uccuucucuc cuuaaugaca uuaacacua ucucaccaga ccuccuaggc	840
gaccagaca auuauaccu agccaacccc uuaaacaccc cuccccacau caagccgaa	900
ugauuuuucc uauucgccua cacaauucuc cgauccgucc cuaacaaacu aggaggcguc	960
cuugcccuau uacuauccu ccuauuccu gcaauaauc ccauccuca uauauccaaa	1020
caacaaagca uauuuuucg cccacuaagc caaucacuu auugacuccu agccgcagac	1080
cuccucauuc uaaccugaau cggaggacaa ccaguaagcu acccuuuuac caucauugga	1140
caaguagcau ccguacuaua cuucacaaca auccuaaucc uauuaccaac uaucuccua	1200
auugaaaaca aaauacuaa augggccu	1228
<210> 25	
<211> 522	
<212> RNA	
<213> Human	
<400> 25	
auguucgccc accguugacu auucucuaca aaccacaaag acauuggaac acuaauaccua	60
uuauucggcg caugagcugg aguuccuaggc acagcucuaa gccuccuuau ucgagccgag	120
cugggccagc caggcaaccu ucuagguaac gaccacauu acaacguuau cgucacagcc	180
cucgcuguca cuuuccuagg acuuucaaca gccuagacc ucaacuaccu aaccaacaaa	240
cuuaaaauaa aaucuccacu augcacauu uauuucucca acauacucgg auucuaaccu	300

agcaucacac accgcacaau ccccuauca ggccuucua cgagccaaaa ccugcccccua 360
cuccuccuag accuaaccug acuagaaaag cuauuaccua aaacaauuuc acagcaccaa 420
aucuccaccu ccaucaucac cucaacccaa aaaggcauaa uaaacuuaa cuuccucucu 480
uucuuuucc cacucauccu aaccuacuc cuaaucacau aa 522

<210> 26

<211> 582

<212> RNA

<213> Human

<400> 26

auguucgccc accguugacu auucucuaca aaccacaaag acauuggaac acuaauaccua 60
uuauucggcg caugagcugg aguccuaggc acagcucuaa gccuccuuau ucgagccgag 120
cugggccagc caggcaaccu ucuagguaac gaccacauca acaacguuau cgucacagcc 180
caugcauuug uaauaaucuu cuucauagua auaccacaua uauucggagg cuuuggcaac 240
ugacuaguuc ccuaauaau cggugcccc gauauggcgu uuccccgcga aaacaacaua 300
agcuucugac ucuuaccucc cucucuccua cuccugcucg caucugcuau aguggaggcc 360
ggagcaggaa cagguugaac agucuaccu cccuagcag ggaacuacuc ccaccugga 420

gccuccuag accuaaccug acuagaaaag cuauuaccua aaacaauuuc acagcaccaa 480
aucuccaccu ccaucaucac cucaacccaa aaaggcauaa uaaacuuaa cuuccucucu 540
uucuuuucc cacucauccu aaccuacuc cuaaucacau aa 582

<210> 27

<211> 2208

<212> RNA

<213> Human

<400> 27

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

caugcauuug uaauaaucuu cuucauagua auaccacaua uauucggagg cuuuggcaac 240
ugacuaguuc ccuaauaau cggugcccc gauauggcgu uuccccgcga aaacaacaua 300
agcuucugac ucuuaccucc cucucuccua cuccugcucg caucugcuau aguggaggcc 360
ggagcaggaa cagguugaac agucuaccu cccuagcag ggaacuacuc ccaccugga 420
gccuccuag accuaaccu cuucuccua caccuagcag gugucuccu uauuuaggg 480

gccaucauu ucaucacaac aaauucaau auaaaacccc cugccauaac ccaauacca 540
acgccccucu ucgucugauc cguccaauc acagcagucc uacuucuccu aucucucca 600

guccuagcug cuggcaucac uauacuacua acagaccgca accucaacac caccuucuuc 660
gaccccgccg gagggaggaga ccccauucua uaccaacacc uauucugauu uuucggucac 720
ccugaaguuu auauucuuau ccuaccaggc uucggaauaa ucucccauau uguaacuuac 780
uacuccggaa aaaaagaacc auuuggauac auagguaugg ucugagcuau gauaucauu 840
ggcuuccuag gguuuuacgu gugagcacac cauauuuua caguaggau agacguagac 900
acacgagcau auuucaccuc cgcuaccua aucaucgcu uccccaccgg cgucaaagua 960
uuuagcugac ucgccacacu ccacggaagc aaauagaaau gaucugcugc agugcucuga 1020

gcccuaggau ucaucuuucu uuucaccgua gguggccuga cuggcauugu auuagcaaac 1080
ucaucacuag acaucguacu acacgacacg uacuacguug uagcccacuu ccacuaguc 1140
cuaucuuuag gagcuguuu ugccaucaua ggaggcuuca uucacugauu uccccauuc 1200
ucaggcuaca ccuagacca aaccuacgcc aaaauccau ucacuauc auucaucggc 1260
guaaaucua cuuuuuccc acaacacuuu cucggccuau ccggaaugcc ccgacguuac 1320
ucggacuacc ccgaugcau caccacuga acauccuau caucuguagg cucauuauu 1380
ucucuaacag caguaauuu aaauuuuuc augauuugag aagccuucgc uucgaagcga 1440

aaaguccuaa uaguagaaga acccuccaua aaccuggagu gacuauaugg augccccca 1500
cccuaccaca cauucgaaga acccgauac auaaaagcag gaauaccuuu ccucacaggu 1560
uucuacucca aagaccacu caucgaaacc gcaaacaau cauacacaaa cgccugagcc 1620
cuaucuuua cucucaucgc uaccuccug acaagcgccu auagcacugc aauuuuucu 1680
cucaccuaa cagguaacc ucgcuuccc acccuuacua acuuuacga aaauaaccc 1740
accuacuaa acccauuua acgccuggca gccggaagcc uauucgcagg auuucuaau 1800
acuaacaaca uuuccccgc aucccccuc caaacaaca uccccucua ccuaaacuc 1860

acagcccugc cugucacuuu ccuaggacu cuaacagccc uagaccuaa cuaccuaacc 1920
aacaacuua aaauaaaauc cccacuagc acuuuuuuu ucuccaacu acucggauuc 1980
uaccuagca ucacacaccg cacaauccc uaucuaggcc uucuuacgag ccaaaaccug 2040
cccuacucc uccuagacu aaccugacu gaaaagcuu uaccuaaac aaauucacag 2100
cacaaaucu ccaccuccau caucaccua acccaaaaag gcauuuuu acuuuacuuc 2160
cucucuucu ucuuccacu cauccuaacc cuacuccua ucacaua 2208

<210> 28

<211> 807

<212> RNA

<213> Human

<400> 28

auggcacaug cagcgcaagu aggucuacaa gacgcuacuu ccccuaucau agaagagcuu	60
aucaccuuuc augaucacgc ccucauaaauc auuuuccuua ucugcuuccu aguccuguau	120
gccuuuuucc uaacacucac aacaaaacua acuaauacua acaucucaga cgcucaggaa	180
auagaaaccg caaacauauc auacacaaac gccugagccc uaucuauuac ucucaucgcu	240
accucccuga caagcgccua uagcacucga auaauucuu ucaccuaac aggucaaccu	300
cgcuucccca ccuuuacuaa cauuacgaa auaaaccca ccuacuaaa ccccauuaaa	360
cgccuggcag ccggaagccu auucgcagga uuucucaua cuaacaacau ucccccgca	420
ucucccuucc aaacaacaau ccccucucac cuaaaacua cagcccucgc ugucacuuuc	480
cuaggacuuc uaacagcccu agaccucaac uaccuaacca acaaacuua auaaaaaucc	540
ccacuaugca cauuuuuuu cuccaacua cucggauucu acccuagcau cacacaccgc	600
acaaucuccu aucuaggccu ucuuacgagc caaaaccugc ccuacuccu ccuagaccua	660
accugacuag aaaagcuau accuaaaaca auuucacagc accaaucuc caccuccauc	720
aucaccuaa cccaaaaagg cauaauuaa cuuuacuucc ucucuucuu cuucccacuc	780
auccuaacc uacuccuau cacauaa	807

<210> 29

<211> 786

<212> RNA

<213> Human

<400> 29

auggcacaug cagcgcaagu aggucuacaa gacgcuacuu ccccuaucau agaagagcuu	60
aucaccuuuc augaucacgc ccucauaaauc auuuuccuua ucugcuuccu aguccuguau	120
gccuuuuucc uaacacucac aacaaaacua acuaauacua acaucucaga cgcucaggaa	180
auagaaaccg ucugaacuau ccugcccgcc aucauccuag uccucaucgc ccuccaacc	240
cuacgcaucc uuuaauaac agacgagguc aacgauccu cccuuacca caaaucuuu	300
ggccaccaau gguacugaac cuacaguac accgacuacg gcggacuaau cuucaacucc	360
uacauacuuc ccccauuuu ccuagaacca ggcgaccugc gacuccuuga cguugacaau	420
cgaguaguac ucccgauuga agcccccau cguauaaua uuacaucaca agacgucuug	480
cacucaugag cugucuccac auuaggcuua aaaacagaug caaucccg acgucuaaac	540

caaaccacuu ucaccgcuac acgaccgggg guauacuacg gucaaugcuc ugaaaucugu	600
ggagcaaacc acaguuuau gcccuaucguc cuagaccuaa ccugacuaga aaagcuauua	660
ccuaaaacaa uuucacagca ccaaaucucc accuccauca ucaccucaac ccaaaaaggc	720
auaauuaaac uuuacuuccu cucuuuuuuc uucccacuca uccuaaccu acuccuaa	780
acauaa	786
<210> 30	
<211> 1905	
<212> RNA	
<213> Human	
<400> 30	
augaacgaaa aucuguucgc uucauucauu gccccacaa uccuaggccu acccgccgca	60
guacugauca uucauuuucc ccucuaauug auccccaccu ccaaaauacu caucaacaac	120
cgacuaauca ccaccaaca augacuaa	180
cacaacacua aaggacgaac cugaucucu auacuaguau ccuaaucau uuuuauugcc	240
acaacuaacc uccucggacu ccugccucac ucauuuacac caaccacca acuaucua	300
aaccuagcca ugcccauccc cuuaugagcg ggcacaguga uuauaggcu ugcucuaag	360
auuaaaaug ccuagccca cuucuuacca caaggcacac cuacacccu uaucccaua	420
cuaguauua ucgaaccu cagccuacuc auucaacca uagcccgcc cguacgccua	480
accgcuaaca uuacugcagg ccaccuacuc augcaccua uuggaagcg caccuagca	540
auaucaacca uuaaccuucc cucuacacu aucaucuca caauucuaa ucuacugacu	600
auccuagaaa ugcugucgc cuuaauccaa gccuacguu ucacacuuc aguaaggcuc	660
uaccuacacu ccaacucaug agaccacaa caaaugccc uucuaacgc uauccaagc	720
cucacccac uacuaggccu ccuccuagca gcagcaggca aaucagcca auuaggucuc	780
caccucugac ucccucagc cauagaaggc cccacccag ucucagccu acuccacua	840
agcacuauag uuguagcagg aaucuuuua cucaucgcu uccaccccu agcagaaaau	900
agcccacua uccaaacuc aacacuaugc uuaggcgua ucaccacuc guucgcagca	960
gucugcgccc uuacacaaa ugacaucaaa aaaaucguag ccuuccac uucaaguca	1020
cuaggacua uauaguua aaucggc aucacaccac accuagcau ccugcacauc	1080
uguaccacg ccuucuua agccauacua uuuaugugc cggguccau cauccacaac	1140
cuuaacaug aacaagauu ucgaauaau ggaggacuac ucaaaaccu accucucacu	1200
ucaaccucc ucaccuagg cagccuagca uuagcaggaa uaccuuucc cacagguuc	1260

uacuccaaag accacaucau cgaaaccgca aacauaucau acacaaacgc cugagccua 1320
 ucuauuacuc ucaucgcuac cuccugaca agcgccuaua gcacucgaau aaucuuucuc 1380
 acccuacag gucaaccugc cuuucccacc cuuacuaaca uuaacgaaaa uaaccacc 1440
 cuacuaaacc ccuuuaaacg ccuggcagcc ggaagccuau ucgcaggauu ucucuuuacu 1500
 aacaacauuu ccccgcauc ccccuucca acaacaaucc ccucuuaccu aaaacucaca 1560

gccucgcug ucacuuuccu aggacuucua acagcccuag accucaacua ccuaaccaac 1620
 aaacuuaaaa uaaaaucccc acuaugcaca uuuuuuuucu ccaacauacu cggauucua 1680
 ccuagcauca cacaccgac aaucuccuau cuaggccuuc uuacgagcca aaaccugccc 1740
 cuacuccucc uagaccuac cugacuagaa aagcuuuac cuaaaacaau uucacagcac 1800
 caaauccca ccuccaucau caccucaacc caaaaaggca uauuuuacu uuacuuccuc 1860
 ucuuuucuu ucccacucau ccuaaccua cuccuaauca cauaa 1905

<210> 31

<211> 1545

<212> RNA

<213> Human

<400> 31

augaccacc aaucacaugc cuaucauaua guaaaaccca gccaugacc ccuaacaggg 60
 gccucucag ccuccuauu gaccuccggc cuagccaugu gauuucacuu ccacuccaua 120
 acguccuca uacuaggccu acuaaccaac acacuaacca uauaccaaug auggcgcgau 180
 guaacacgag aaagcacaua ccaaggccac cacacaccac cuguccaaaa aggccuucga 240
 uacgggaua uccuauuuu uaccucagaa guuuuuuucu ucgcaggauu uuucugagcc 300
 uuuuaccacu ccagccuagc ccuaccccc cauuuaggag ggcacuggcc cccaacaggc 360
 aucacccac uacuaggccu ccuccuagca gcagcaggca aaucagcca auuaggucuc 420

caccucugac ucccucagc cauagaaggc cccaccccag ucucagccu acuccacua 480
 agcacuauag uuguagcagg aaucuuuuu cucauccgcu uccaccccu agcagaaaau 540
 agcccacuaa uccaaacucu aacacuaugc uuaggcgcu ucaccacucu guucgcagca 600
 gucugcgccc uuacacaaaa ugacaucaaa aaaauuguag ccuuccac uucaagucaa 660
 cuaggacua uauuaguua aaucggcauc aaccaaccac accuagcau ccugcacauc 720
 uguaccacg ccuucuuca agccauacua uuuuugugcu ccggguccau cauccacaac 780
 cuuaacaug aacaagauu ucgaaaaua ggaggacuac ucaaaaccu accucucacu 840

ucaaccucc ucaccuugg cagccuagca uuagcaggaa uaccuuuccu cacagguuuc 900

uacuccaaag accacaucau cgaaaccgca aacauaucau acacaaacgc cugagccua 960
 ucuauuacuc ucaucgcuac cuccugaca agcgccuaua gcacucgaau aaucucuc 1020
 acccuacag gucaaccug cuuuccacc cuuacuaaca uuaacgaaa uaaccacc 1080
 cuacuaaacc ccuuuaacg ccuggcagcc ggaagccuau ucgcaggauu ucucuuacu 1140
 aacaacauuu ccccgcauc ccccuucca acaacaaucc ccucucacu aaaacucaca 1200
 gccucgcug ucacuuuccu aggacuucua acagcccuag accucaacua ccuaaccaac 1260

 aaacuuuaaa uaaaauccc acuaugcaca uuuuuuuu ccaacauacu cggauucua 1320
 ccuagcauca cacaccgca auucccuau cuaggccuuc uuacgagcca aaaccugccc 1380
 cuacuccuc uagaccuac cugacuagaa aagcuauuac cuaaaacaau uucacagcac 1440
 caaauccu cccuacau caccucaacc caaaaaggca uauuuuacu uuacuuccuc 1500
 uuuuuuuu ucccacuca ccuaaccua cuccuaauca cauaa 1545

 <210> 32
 <211> 1629
 <212> RNA
 <213> Human
 <400> 32

 auaaacuucg ccuaauuuu auaaucaac accuccuag ccuacuacu auaauuuuu 60

 acuuuugac uaccacaacu caacggcuac auagaaaaa ccacccuua cgagugcggc 120
 uucgaccua uauccccgc ccgguccu uucuccaua aaucucuuu aguagcuau 180
 accuucuuu uauuugauc agaaauugc cuccuuuuac ccuaccuag agcccuaca 240
 acaacuaacc ugccacuaa aguuuugca uccucuuu uaucaucau ccuagccua 300
 agucggcca acacagcagc cauuaagca auccuauaca accguaucgg cgauaucggu 360
 uucauccug ccuagcaug auuuauccu cacuccacu caugagacc acaacaaaua 420
 gccuucuaa acgcuaaucc aagccuacc ccacuacuag gccuccucu agcagcagca 480

 ggcaauacag ccaauuagg ucuccaccc ugacucccu cagccauaga aggccacc 540
 ccagucucag ccuacucca cucaagcac auaguuguag caggauuu cuuacuauc 600
 cguuccacc ccuagcaga aaauagcca cuaauccaa cucuaacacu augcuuaggc 660
 gcuaucacca cucuguugc agcagucug gccuuacac aaaugacau caaaaaauc 720
 guagccuuc ccacucaag ucaacuagga cucauuuag uuacaucgg caucaacca 780
 ccacaccuag cauuccgca caucuguacc cagccuuc ucaaagccau acuuuuuag 840
 ugcucgggu ccuacucca caaccuaac aaugaacaag auauucgaa auagaggga 900

cuacucaaaa ccuauaccucu cacuucaacc ucccucacca uuggcagccu agcauuagca 960
 ggaauaccuu uccucacagg uuucuaucucc aaagaccaca ucaucgaaac cgcaaacaaua 1020
 ucauacacaa acgccugagc ccuaucauuu acucucaucg cuaccucccu gacaagcgcc 1080
 uauagcacuc gaauaaauucu ucucacccua acaggucaac cucgcuuccc caccuuacu 1140
 aacauuaacg aaaauaaccc caccuacua aaccccauuu aacgccuggc agccggaagc 1200
 cuauucgag gauuucucu uacuaacaac auuucccccg caucccccuu ccaaacaaca 1260
 aucccccucu accuaaaacu cacagcccuc gcugucacuu uccuaggacu ucuaacagcc 1320

cuagaccuca acuaccuaac caacaacuu aaaauaaaau ccccauauug cacauuuuau 1380
 uucuccaaca uacucggauu cuaccuagc aucacacacc gcacaaucc cuaucuaggc 1440
 cuucuuacga gccaaaaccu gcccucacuc cuccuagacc uaaccugacu agaaaagcua 1500
 uuaccuaaaa caauuucaca gcacaaauc uccaccucca ucauaccuc aacccaaaaa 1560
 ggcauaauua aacuuuacuu ccucucuuuc uucuucccac ucauccuaac ccuacuccua 1620
 aucacauaa 1629

<210> 33

<211> 129

<212> RNA

<213> Human

<400> 33

augccccaac uaaaauacuac cguaugggccc accauaauua ccccauacu ccuacacua 60
 uuccucauca cccaacuaaa aaauuuuuaac acaacuacc accuaccucc cucaccuug 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

1

5

10

15

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 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 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 Ala Ala Cys Glu Ala Ala Val Gly Leu Ala Leu Leu Val Ser
 65 70 75 80
 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 Thr Ile Lys Asp Ala
 225 230 235 240
 Leu Gly Leu 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	240
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 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	320
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 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	400
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
 225 230 235 240

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 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
 305 310 315 320

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
 385 390 395 400

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 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 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 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 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 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
 145 150 155 160
 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
 225 230 235 240
 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 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
 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 uucauucuu gccccacaa uccuaggccu acccgccgca 60

guacugauca uucuaauuucc ccucuaauug auccccaccu ccaaaauacu caucaacaac 120

cgacuaauca ccacccaaca augacuaaau aaacuaaccu caaaacaaau gaaacacuaa 180

cacaacacua aaggacgaac cugaucucuu auacuaguau ccuaaaucau uuuuauugcc 240

acaacuaacc uccucggacu ccugccucac ucauuuacac caaccacca acuaucuaau 300

aaccuagcca uggccauccc cuuaugagcg ggcacaguga uuauaggcuu ucgcucuaag 360

auuaaaaug ccuagccca cuucuuacca caaggcacac cuacaccccu uaucccaua 420

cuaguuaaua ucgaaccaa cagccuacuc auucaacaa uagccuggc cguacgccua 480

accgcuaaca uuacugcagg ccaccuacuc augcaccuaa uuggaagcgc caccuagca 540

auaucaacca uuaaccuucc cucuacacuu aucaucuua caauucuaau ucuacugacu 600

auccuagaaa ucgcugucac uuuccuagga cuucuaacag ccuagaccu caacuaccua 660

accaacaaac uuaaaauaaa aucccccacua ugcacauuuu auuucuccaa cauacucgga 720

uucuaaccua gcaucacaca ccgcacaauc ccuaucuag gccuucuuac gagccaaaac 780

cugcccuac uccuccuaga ccuaaccuga cuagaaaagc uauuaccuaa aacaauuua 840

cagcacaaa ucuccaccuc caucauacc ucaacccaaa aaggcauaau uaaacuuuac 900

uuccucucuu ucuucuuucc acucauccua acccuacucc uaaucacua a 951

<210> 51

<211> 951

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> cDNA

<400> 51

atgaacgaaa atctgttcgc ttcatcatt gccccacaa tcctaggcct acccgccgca 60

gtactgatca ttctatttcc cctctatttg atccccacct ccaaatatct catcaacaac 120

cgactaatca ccaccaaca atgactaatc aaactaacct caaaacaaat gataaccata 180

cacaacacta aaggacgaac ctgatctctt atactagtat ccttaatcat ttttattgcc 240

acaactaacc tctctggact cctgcctcac tcattttacac caaccacca actatctata 300

aacctagcca tggccatccc cttatgagcg ggcacagtga ttataggctt tcgctctaag 360

attaaaaatg ccctagccca cttcttacca caaggcacac ctacaccct tatccccata 420

ctagttatta tcgaaaccat cagcctactc attcaaccaa tagccctggc cgtacgccta 480

accgctaaca ttactgcagg ccacctactc atgcacctaa ttggaagcgc caccctagca 540

atatcaacca ttaaccttcc ctctacactt atcatcttca caattctaata tctactgact 600

atcctagaaa tcgctgtcac ttctctagga cttctaacag ccctagacct caactaccta 660

accaacaaac ttaaaataaa atccccacta tgcacatfff atttctcaa catactcgga 720

ttctacccta gcatcacaca ccgcacaatc ccctatctag gccttcttac gagccaaaac 780

ctgcccttac tctctctaga cctaacctga ctagaaaagc tattacctaa aacaatttca 840

cagcaccaaa tctccacctc catcatcacc tcaacccaaa aaggcataat taaactttac 900

ttctctcttt tcttcttccc actcactcta 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 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