

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0027449 (43) 공개일자 2017년03월10일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) G01N 33/50 (2017.01) C12N 15/62 (2006.01) C12Q 1/66 (2006.01) G01N 33/566 (2006.01)	(71) 출원인 고려대학교 산학협력단 서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)	
(52) CPC특허분류 G01N 33/5008 (2013.01) C12N 15/62 (2013.01)	(72) 발명자 고영규 경기도 부천시 원미구 상동로117번길 22 2323-101(상동, 라일락마을 서해그랑블)	
(21) 출원번호 10-2015-0124060	(74) 대리인 정은열	
(22) 출원일자 2015년09월02일 심사청구일자 없음		

전체 청구항 수 : 총 4 항

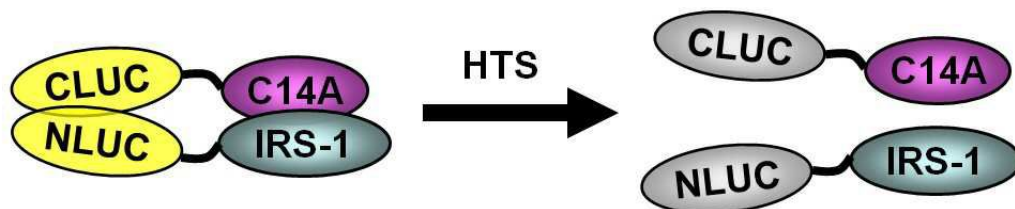
(54) 발명의 명칭 미츠구민 53과 인슐린 수용체 기질-1 사이의 상호작용을 방해하는 물질에 대한 스크리닝 방법

(57) 요약

본 발명은 미츠구민 53과 인슐린 수용체 기질-1 사이의 상호작용을 방해하는 물질을 스크리닝하기 위한 방법에 관한 것으로서, 더욱 구체적으로는, a) 하나의 융합 유전자에서는 N-말단 루시페라아제가 IRS-1과 융합된 융합 유전자 A 및 C-말단 루시페라아제가 MG53 C14A와 융합된 융합 유전자 B를 HEK 293 세포주에 트랜스펙션시키는 단계; b) 상기 HEK 293 세포주의 세포 용해물을 대상 화합물과 함께 배양하는 단계; 및 c) 상기 배양 결과물에 대해서 루시페라아제 분석을 수행함으로써 광학적 밀도를 측정하는 단계를 포함하는, 미츠구민 53과 인슐린 수용체 기질-1 사이의 상호작용을 방해하는 물질에 대한 스크리닝 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따르면, MG53과 IRS-1과의 분자적 상호작용을 방해하는 물질을 정확하고 신속하게 스크리닝해냄으로써, 인슐린 내성을 치료하기 위한 후보 약물을 효과적으로 검색할 수 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

C12Q 1/66 (2013.01)

C12Y 113/12007 (2013.01)

G01N 33/566 (2013.01)

C12Q 2304/60 (2013.01)

G01N 2500/02 (2013.01)

G01N 2800/042 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- a) 하나의 융합 유전자에서는 N-말단 루시페라아제가 IRS-1과 융합된 융합 유전자 A 및 C-말단 루시페라아제가 MG53 C14A와 융합된 융합 유전자 B를 HEK 293 세포주에 트랜스펙션시키는 단계;
- b) 상기 HEK 293 세포주의 세포 용해물을 대상 화합물과 함께 배양하는 단계; 및
- c) 상기 배양 결과물에 대해서 루시페라아제 분석을 수행함으로써 광학적 밀도를 측정하는 단계를 포함하는, 미츠구민 53과 인슐린 수용체 기질-1 사이의 상호작용을 방해하는 물질에 대한 스크리닝 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 융합 유전자 A는 반딧불 루시페라아제 유전자의 아미노산 서열 중 아미노산 1번부터 아미노산 398번에 해당하는 서열을 암호화하는 DNA 서열과, 인간 IRS-1을 암호화하는 DNA 서열의 융합 유전자인 것을 특징으로 하는 미츠구민 53과 인슐린 수용체 기질-1 사이의 상호작용을 방해하는 물질에 대한 스크리닝 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 융합 유전자 B는 반딧불 루시페라아제 유전자의 아미노산 서열 중 아미노산 394번부터 아미노산 551번에 해당하는 서열을 암호화하는 DNA 서열과, 인간 C14A를 암호화하는 DNA 서열의 융합 유전자인 것을 특징으로 하는 미츠구민 53과 인슐린 수용체 기질-1 사이의 상호작용을 방해하는 물질에 대한 스크리닝 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 a) 단계 이후에, 상기 HEK 293 세포주를 하이그로마이신 (hygromycin) 또는 퓨로마이신 (puromycin)을 포함하는 배지 중에서 선택 배양하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 미츠구민 53과 인슐린 수용체 기질-1 사이의 상호작용을 방해하는 물질에 대한 스크리닝 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 미츠구민 53과 인슐린 수용체 기질-1 사이의 상호작용을 방해하는 물질을 스크리닝하기 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 비인슐린-의존성 당뇨병 (Noninsulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM, 타입 2 당뇨병)은 전세계에 걸쳐서 전염병과 같이 번지고 있는데, 이는 인류의 비만화에 기인한다. 인슐린 수용체 (IR) 및 인슐린 수용체 기질 (IRS)은 혈청의 유리 지방산 수준이 증가함으로써 불활성화되며, 인슐린 내성 및 NIDDM으로 이어진다. 골격근은 글루코오스를 흡수하는 가장 큰 기관이므로, 운동-유도된 골격근 개발은 인슐린 내성에 대한 탁월한 치료법이다. 그러나, 인슐린 내성을 치료하기 위한 골격근 표적 약물은 존재하지 않는다.

[0003] 미츠구민 53 (MG53)은 골격 및 심장근에서 대량으로 발현되며 트라파타이트 모티프-함유 단백질 72 (tripartite motif-containing protein 72, TRIM72)로도 불리운다. MG53은 리피드 래프트 또는 골격근으로부터의 트리아드-풍부 막에 대한 프로테오믹 분석에 의해서 독립적으로 동정된다. MG53은 트라파타이트 도메인 (E3 리가아제 RING 도메인, B-박스 및 두 개의 코일드-코일 도메인) 및 SPRY 도메인을 함유한다. 인슐린-유사 성장 인자-1

(IGF-1)은 골격근 발생 도중에 IGFR-PI3K-Akt 경로를 통해서 MyoD 활성화를 개시한다. MyoD 및 미오사이트 강화 인자 2 (MEF2)는 두 개의 근접 E-박스들 및 MG53 프로모터 중 MEF2 부위에 결합하여 MG53 유전자 전사를 활성화한다. MG53 단백질은 IRS-1 및 FAK와 상호작용하여, E2 리가아제 UBE2H의 도움으로 골격근 중에서 IRS-1 및 FAK의 유비퀴틴화 및 분해를 유도한다. 실제로, RING 도메인-과표된 MG53 돌연변이들 (DR 및 C14A)은 골격근 중에서 IRS-1 및 FAK의 유비퀴틴화 및 분해가 일어나지 않으며, MG53은 IRS-1 및 FAK를 표적화하는 실제적인 E3 리가아제이다.

[0004] 전신적 MG53 결제는 골격근 및 심장근에서 IRS-1 유비퀴틴화 및 분해를 차단함으로써, IRS-1 발현 수준 증가 및 인슐린 신호전달의 증가로 이어진다. 따라서, MG53 녹아웃 마우스는 다이어트-유도된 인슐린 내성을 나타내지 않는다. 이와는 대조적으로, 골격근 특이적 MG53 형질전환 마우스는 비만, 고혈압 및 인슐린 내성과 같은 대사 질환을 나타내며, IRS-1 발현 수준 감소 및 골격근에서의 인슐린 신호전달 감소를 수반한다. 더 나아가, MG53 발현 수준은, 정상 대조군 동물들에서보다, 고혈압, 비만 및 당뇨와 같은 대사 징후를 갖는 동물 모델들로부터 얻어진 골격 및 심장근에서 3-4배 더 높다. 이러한 데이터들은 MG53이 인슐린 내성을 치료하기 위한 치료 표적 단백질이라는 점을 보여준다.

[0005] MG53은 근육 및 상피 세포들에서 세포막을 수리하는 기전에서 핵심적인 성분으로 기능하며, 디스펠린-1 (dysferlin-1) 및 카베올린-3 (caveolin-3)과 상호작용한다. 급성 막 손상이 발생하면 MG53-함유 세포내 소포체들과 근초 (sarcolemma)와의 융합이 유도되어 근초에 대한 과도한 손상이 방지된다. MG53 결제는 골격근, 심장, 폐 및 신장에서 세포막 수리 능력을 손상시키게 된다. 더 나아가, 재조합 MG53의 세포외 투여 또는 MG53의 유전자 전달은 근위축증을 수반하는 마우스로부터 얻어진 골격근의 세포막 수리를 향상시킨다.

[0006] MG53을 치료적으로 표적화하는 방안은 동전의 양면으로 간주될 필요성이 있는데, 이는 MG53이 IRS-1 유비퀴틴화에 대한 E3 리가아제 및 세포막 수리를 위한 성분으로서의 이중 기능을 수행하기 때문이다. 예를 들어, 단순한 MG53 억제제는 급성 손상 이후에 심장 및 골격근 세포들, 그리고 폐포 및 신장 상피세포들에서의 세포막 수리를 방해하는 결과를 초래할 수도 있다. 인슐린 내성을 치료하기 위해서는, MG53과 IRS-1 사이의 분자 상호작용만을 억제하면서도 세포막 수리에 있어서 MG53의 기능에 영향을 주지 않는 MG53-표적화 약물을 개발하는 효과적인 전략이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명에서는, 이분자 루시페라아제 상보 (bimolecular luciferase complement, BiLC) 분석법을 사용하여 MG53-IRS-1 상호작용 방해물질 (MG53-IRS-1 interaction disruptor, MID)을 스크리닝하기 위한 새로운 방법을 제안한다.

[0008] 본 발명에서는, MID 화합물이 MG53과 IRS-1 사이의 분자적 상호작용을 방해하고, 골격근에서 MG53-유도된 IRS-1 유비퀴틴화 및 분해를 억제함으로써, IRS-1 발현 수준 증가 및 인슐린 신호전달 및 글루코코스 섭취 증가를 야기한다는 점을 밝혔다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위해서,

[0010] a) 하나의 융합 유전자에서는 N-말단 루시페라아제가 IRS-1과 융합된 융합 유전자 A 및 C-말단 루시페라아제가 MG53 C14A와 융합된 융합 유전자 B를 HEK 293 세포주에 트랜스펙션시키는 단계;

[0011] b) 상기 HEK 293 세포주의 세포 용해물을 대상 화합물과 함께 배양하는 단계; 및

[0012] c) 상기 배양 결과물에 대해서 루시페라아제 분석을 수행함으로써 광학적 밀도를 측정하는 단계를 포함하는,

[0013] 미즈구민 53과 인슐린 수용체 기질-1 사이의 상호작용을 방해하는 물질에 대한 스크리닝 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명의 일 구현예에 따르면, 상기 융합 유전자 A는 반딧불 루시페라아제 유전자의 아미노산 서열 중 아미노산 1번부터 아미노산 398번에 해당하는 서열을 암호화하는 DNA 서열과, 인간 IRS-1을 암호화하는 DNA 서열의 융합 유전자일 수 있다.

[0015] 본 발명의 다른 구현예에 따르면, 상기 융합 유전자 B는 반딧불 루시페라아제 유전자의 아미노산 서열 중 아미

노산 394번부터 아미노산 551번에 해당하는 서열을 암호화하는 DNA 서열과, 인간 C14A를 암호화하는 DNA 서열의 융합 유전자일 수 있다.

[0016] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 상기 a) 단계 이후에, 상기 HEK 293 세포주를 하이그로마이신 (hygromycin) 또는 퓨로마이신 (puromycin)을 포함하는 배지 중에서 선택 배양하는 단계를 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0017] 본 발명에 따르면, MG53과 IRS-1과의 분자적 상호작용을 방해하는 물질을 정확하고 신속하게 스크리닝해냄으로써, 인슐린 내성을 치료하기 위한 후보 약물을 효과적으로 검색할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 MID 화합물들을 스크리닝하기 위한 BiLC 시스템의 개발에 대한 개략도면으로서,
 도 1a는 MG53 C14A와 융합된 C-말단 루시페라아제 단편 (CLUC-C14A) 및 IRS-1과 융합된 N-말단 루시페라아제 단편을 포함하는 두 개의 융합 유전자들을 사용한 BiLC 시스템을 나타낸 것이고,
 도 1b 및 1c는 HEK 293 세포들이 CLUC-C14A 및 NLUC-IRS-1의 다른 조합들로 48시간 동안 임시 발현된 것을 나타낸 것으로서, CLUC-C14A와 NLUC-IRS-1의 분자적 상호작용 및 루시페라아제 활성이 면역침전법 (1b) 및 루시페라아제 분석법 (1c)에 의해서 측정된 것을 나타낸 것이고,
 도 1d 및 1e는 CLUC-C14A 및 NLUC-IRS-1의 트랜스펙션 이후에 두 개의 HEK 293 클론들이 선택된 것을 나타낸 것으로서, CLUC-C14A와 NLUC-IRS-1의 분자적 상호작용 및 루시페라아제 활성이 면역침전법 (1d) 및 루시페라아제 분석법 (1e)에 의해서 측정된 것을 나타낸 것이며,
 상대적 루시페라아제 활성은 CLUC-C14A 및 NLUC-IRS-1을 발현하지 않는 대조군에 대한 백분율로 표시되었다 (IP, 면역침전법; WCL, 전세포 용해물).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 미즈구민 53 (Mistugumin 53, MG53)은 골격 및 심장 근육에서 인슐린 수용체 기질-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)과 상호작용하고 이를 유비퀴틴화하는 E3 리가아제 (ligase)이다. 따라서, MG53-IRS-1 상호작용 방해물질 (MG53-IRS-1 interaction disruptor, MID)을 사용하여 인슐린 내성을 치료하는 것은 탁월한 치료방법으로서, 골격 근육에서 IRS-1의 증가된 수준으로 인슐린 신호전달을 민감하게 하는 방안이 될 수 있다. 따라서, 본 발명에서는 MID를 스크리닝하기 위해서, 이분자 발광 상보 (bimolecular luminescence complementation, BiLC) 시스템을 제안하는 바, 이는 IRS-1과 융합된 N-말단 루시페라아제 단편과, IRS-1에는 결합하지만 E3 리가아제 활성은 상실한 MG53 C14A 돌연변이와 융합된 C-말단 루시페라아제 단편을 사용한다. BiLC 시스템에 의해서 스크리닝된 MID는 MG53과 IRS-1과의 분자적 상호작용을 방해하고, MG53-매개 IRS-1 유비퀴틴화 및 분해를 차단하였다. 따라서, C2C12 근관세포 중 IRS-1 수준 증가를 수반하는 MID 민감화된 인슐린 신호는 인슐린-유도 글루코오스 흡수를 증가시킨다. 이러한 데이터들은 MID가 인슐린 내성을 치료하기 위한 잠재적 약물 후보로서 개발될 수 있다는 점을 보여준다.

[0020] 이하, 실시예를 통해서 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기로 하되, 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

[0021] BiLC 시스템의 개발

[0022] 세포 중 단백질-단백질 상호작용을 정량적으로 측정하는 것을 가능케 하는 이분자 발광 상보 (BiLC) 시스템을 구축하기 위해서, 반딧불 루시페라아제 유전자를 N-말단 (NLUC) 및 C-말단 (CLUC) 단편들로 나누었다. NLUC-IRS-1을 발현하는 플라스미드를 구축하기 위해서, 반딧불 루시페라아제 유전자의 N-말단 3분의 2 (aa 1-398에 해당)를 HindIII/KpnI 부위에서 pcDNA3.1-hyg 벡터 내로 클로닝한 다음, 인간 IRS-1을 암호화하는 DNA 단편을 KpnI/XhoI 부위 내로 삽입하였다. CLUC-MG53 C14A (C14A)를 발현하는 플라스미드를 구축하기 위해서, 반딧불 루시페라아제 유전자의 C-말단 3분의 1 (aa 394-551에 해당)을 HindIII/KpnI 부위에서 pcDNA3.1-hyg 벡터 내로 클로닝한 다음, 인간 C14A를 암호화하는 DNA 단편을 KpnI/XhoI 부위 내로 삽입하였다.

[0023] NLUC-IRS-1 및 CLUC-C14A를 발현하는 안정적인 293T 세포들을 pcDNA3.1-hyg-NLUC-IRS-1 및 pcDNA3.1-hyg-CLUC-C14A의 트랜스펙션에 이어서 하이그로마이신 (hygromycin)으로 2주 동안 선택함으로써 구축하였다. 클론 세포

주들에 대해서 항-IRS-1 및 항-MG53 항체들로 웨스턴 블롯 분석을 사용하여 각각의 융합 단백질들을 발현하는지를 테스트하였다. 또한, One-Glo 시약 (Promega)을 사용하여 상보 반딧불 루시페라아제 활성을 측정하였다.

[0024] BiLC 시스템을 사용한 MID 화합물들의 고속 스크리닝

[0025] Lipofectamine2000을 사용하여 HEK293 세포들을 NLUC-IRS-1 및 CLUC-MG53 플라스미드로 트랜스펙션시켰다. 퓨로마이신 선택 (1 ug/ul)에 의해서 NLUC-IRS-1 및 CLUC-MG53을 안정적으로 발현하는 군락을 선별하였다. MID의 고속 스크리닝을 위해서는, 안정적인 세포주들을 IP 완충용액 중에 용해시킨 다음, 세포 용해물을 (30 ug) 10 nM의 화합물과 함께 4 °C에서 1시간 동안 배양하였다. 결과물 용액에 대해서 루시페라아제 분석을 사용하여 확인하였다. 세포 내에서 MID들의 확인을 위해서, 96-웰 플레이트 중에 2×10^3 세포/웰의 밀도로 접종하였다. 세포들을 10 nM의 MID들과 함께 24시간 동안 배양하고 루시페라아제 분석을 수행하였다. 결과물인 용액의 광학적 밀도를 루미노미터 중에서 측정하였다. 각각의 수치는 적어도 3회 측정의 평균 $\pm$ 표준편차를 나타낸다.

[0026] 유전자 트랜스펙션

[0027] 트랜스펙션을 위해서, HEK293 세포들을 100 mm 접시 중에서 50-60%의 컨플루언스 (confluence)로 사용하였다. DNA 트랜스펙션은 제조자 프로토콜에 따라서 lipofectamine 2000 (Invitrogen, Grand Island, NY)을 사용하여 수행하였다.

[0028] 결과

[0029] MG53과 IRS-1의 분자적 결합을 모니터링하기 위한 BiLC 시스템의 개발

[0030] MG53과 IRS-1의 분자적 결합을 방해하는 화합물들을 스크리닝하기 위해서, 본 발명에서는 두 가지 융합 유전자들 (도 1a)을 사용하였다. 하나의 융합 유전자에서는 N-말단 루시페라아제가 IRS-1과 융합되고 (NLUC-IRS-1), 반면에 다른 하나의 융합 유전자에서는 C-말단 루시페라아제가 MG53 C14A와 융합되었다. C14A 돌연변이는 IRS-1과의 분자적 결합 대신에, 그 독특한 E3 리가아제 활성을 상실한다는 점을 유념할 필요가 있다. C14A의 IRS-1과의 결합은, HEK 293 세포들에서 NLUC-IRS-1 및 CLUC-C14A의 임시 공동발현 이후에, 상호 외인성 공동면역침전법 (reciprocal exogenous co-immunoprecipitation) 및 루시페라아제 활성 분석법에 의해서 밝혔다 (도 1b 및 1c). 다음으로, NLUC-IRS-1 및 CLUC-C14A를 발현하는 두 가지 안정한 HEK 293 세포주들을 제조하였다. 상호 공동면역침전법 및 루시페라아제 활성 분석법에 의해서 (도 1d 및 1e), C14A와 IRS-1의 분자적 결합을 모니터링하기 위해서 안정한 HEK 293클론들이 사용될 수 있다는 점을 확인하였다.

[0031] BiLC 시스템을 사용하여 MG53-IRS-1 상호작용을 방해하는 소분자 탐색

[0032] MG53과 IRS-1의 분자적 결합을 방해하는 소분자들을 스크리닝하기 위해서, 10 mM의 소화합물 존재 하에서, NLUC-IRS-1 및 CLUC-C14A를 발현하는 안정한 HEK 293 세포주 (클론 #1)의 전세포 용해물 (whole cell lysates, WCL)로부터 루시페라아제 활성을 측정하였다. 20,000여개의 소화합물들에 대해서 테스트를 진행하였으며, 그 중 23개 화합물들만이, 캐리어 (DMSO)로 처리된-WCL에 비해서, 50% 이상 루시페라아제 활성을 감소시켰다. 또한, 상기 23개 화합물들로 12시간 동안 처리한 후, NLUC-IRS-1 및 CLUC-C14A를 발현하는 HEK 293 세포주 (클론 #1)로부터 루시페라아제 활성을 측정하였다. 세포 기반의 BiLC 분석법에서, 4개의 화합물들이, 캐리어 (DMSO)-처리된 세포들에 비해서, 루시페라아제 활성을 35% 이상 감소시켰다. 이러한 화합물들을 MG53-IRS-1 상호작용 방해물질 (MIDs)로 명명하였다.

[0033] 검토

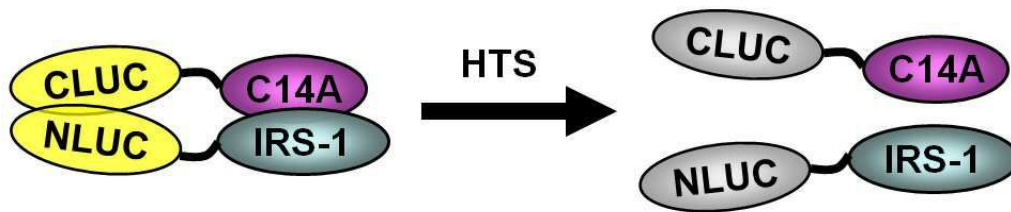
[0034] 횡문근 특이적 MG53은 양날의 칼이라 할 수 있는 바, IRS-1, FAK, 카베올린-3 (caveolin-3), 카빈-1 (cavin-1), 비근육 미오신 타입 IIA (NM-IIA) 및 디스펠린 (dysferlin)과 같은 많은 파트너 단백질들과 상호작용하는 한편, E3 리가아제 및 막 수리 기구로서 작용한다. 전신적 MG53 결제는 IRS-1 유비퀴틴화를 방해하며, 다이어트-유도된 인슐린 내성을 개선한다. Cai 등은 대사 증후군을 앓고 있는 동물들로부터 얻어진 골격근에서 MG53 단백질 수준은 4배 증가한다는 사실을 밝힌 바 있다. 이러한 데이터들은 MG53이 인슐린 내성을 치료하기 위한 타당한 치료적 표적임을 의미한다. 그러나, 골격 및 심장근은 MG53^{-/-} 마우스에서 막 수리 능력을 상실하여, 근 위축증 (muscular dystrophy)을 야기한다. 예를 들어, 근 위축증의 증상인 중심 핵 (central nuclei)은 16주령 MG53^{-/-} 마우스로부터 분리된 골격근 중에 나타난다. 따라서, 인슐린 내성을 개선하기 위한 MG53 억제제는 막 수리를 억제함으로써 근 위축증을 야기할 수도 있다. 인슐린 내성을 치료하기 위한 MG53-표적화 약물을 개발하고, MG53 억제에 의해서 유래된 부작용을 극복하기 위해서는, MG53이 카베올린-1, 카빈-1 및 FAK와 같은 다른

파트너들과의 상호작용, 막 수리 능력 및 MG53 올리고머화에는 영향을 주지 않으면서, MG53과 IRS-1과의 분자적 결합만을 억제하도록 조심스럽게 디자인되어야 한다.

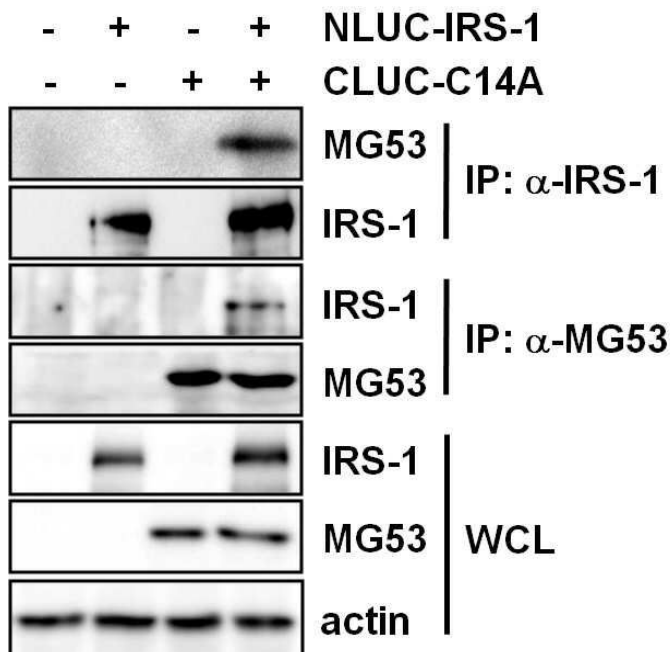
[0035] MG53과 IRS-1과의 분자적 결합만을 방해하는 화합물들을 스크리닝하기 위해서, 본 발명에서는 고속 스크리닝 (high throughput screening, HTS)에 적합한 BiLC 시스템을 사용하였는 바, 이는 이러한 시스템이 배경 신호를 포함하지 않기 때문이다. 본 발명에서는 BiLC 시스템을 위해서 RING 도메인-과표된 MG53 돌연변이 (C14A)를 사용하였는데, 이는 C14A가 IRS-1 유비퀴틴화 및 분해를 야기하지 않지만, 여전히 IRS-1과 상호작용하기 때문이다. C14A과 IRS-1과의 분자적 결합 및 루시페라아제 활성이 CLUC-C14A 및 NLUC-IRS-1을 발현하는 HEK 293 세포들에서 관찰되었는 바 (도 1), 이는 CLUC-C14A 및 NLUC-IRS-1을 사용하는 BiLC 시스템이 MG53-IRS-1 상호작용 방해물질 (MID)을 스크리닝 해내는데 적합한 것이라는 점을 의미한다.

도면

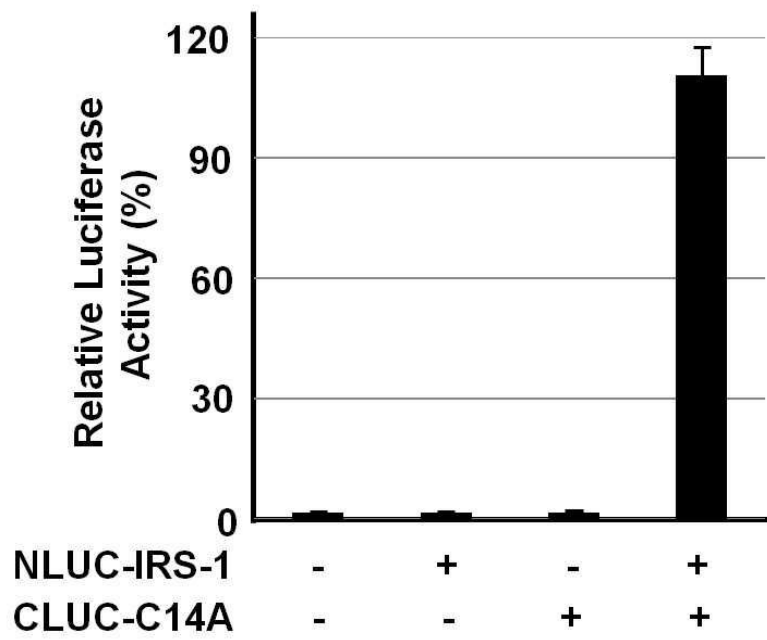
도면1a



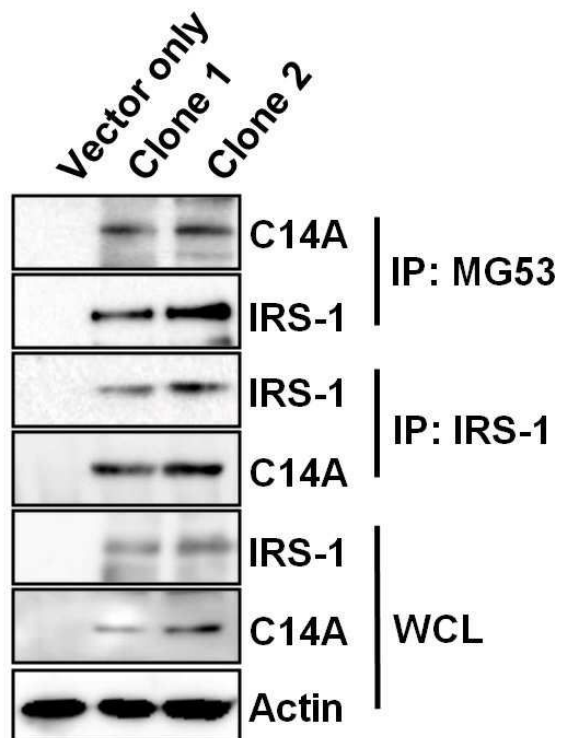
도면1b



도면1c



도면1d



도면1e

