



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0036727

(43) 공개일자 2016년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12Q 1/68 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0128296

(22) 출원일자 2014년09월25일

심사청구일자 2014년09월25일

(71) 출원인

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93

(72) 발명자

정진용

경기 성남시 분당구 중앙공원로 54, 225동 1402호

(서현동, 시범단지우성아파트)

김양수

서울특별시 성동구 독서당로 218, 104동 901호(옥수삼성아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 클론타입 판별용 바이오마커 조성물 및 이를 이용한 판별용 키트

**(57) 요약**

본 발명은 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입 및 ST72 클론타입 판별용 바이오마커 조성물 및 판별 키트에 관한 것으로, 상세하게는 본 발명은 마이크로어레이 분석을 통하여 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균(hVISA) 균주 중 ST5 및 ST72에서 특이적으로 발현 증감을 나타내는 유전자군을 선별하고, 이렇게 확보된 유전자군을 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균(hVISA)의 클론타입 확진을 위한 판별용 바이오마커 조성물 및 판별용 키트에 관한 것으로,

본 발명의 바이오마커 조성물 및 키트를 이용하면 상기 클론 타입에 따른 발현차이를 나타내는 유전자군의 조합을 통하여 한번에 hVISA 여부 진단 및 클론 타입을 결정할 수 있어 임상적으로 간편하고 유효성 있는 판별방법 및 판별용 키트 제작에 사용될 수 있다.

(72) 발명자

**정용필**

서울특별시 강동구 풍성로 114-1, 101동 1507호(성내동, 성안마을 청구아파트)

**박수진**

서울특별시 양천구 목동서로2길 22, 101동 206호(목동, 한신청구아파트)

**김희승**

서울특별시 광진구 구의로4길 12-4 (구의동)

**김소영**

서울특별시 강동구 양재대로 1656, 206동 803호 (명일동, 삼익그린맨션)

**김은실**

서울특별시 서초구 청계산로 7길 43, 501동 706호 (신원동, 서초포레스타5단지)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI12C0872(A120964)

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 보건의료기술연구개발사업

연구과제명 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균의 특성

기 여 율 1/1

주관기관 서울아산병원

연구기간 2012.11.01 ~ 2015.10.31

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

글루타메이트 합성효소 큰 소단위체(glutamate synthase large subunit; gltB)(GenBank accession ID NP\_645243.1), 아세토락테이트 합성효소(acetolactate synthase; alsS)(GenBank accession ID NP\_646949.1), 혐기성 리보뉴클레오시드 삼인산(anaerobic ribonucleoside triphosphate; nrdD)(GenBank accession ID NP\_647354.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 카바메이트 키나아제(carbamate kinase; arcC)(GenBank accession ID: NP\_647370.2), 아르기닌/오르니틴 안티포터(arginine/oitrnithine antiporter; arcD)(GenBank accession ID: NP\_647371.1), 아르기닌 디이미나아제(arginine deiminase; arcA)(GenBank accession ID: NP\_647373.1), 오르니틴 카바모일전이효소(oitrnithine carbamoyltransferase; arcB)(GenBank accession ID: NP\_647372.1), sdrE(Ser-Asp rich fibrinogen-binding bone sialoprotein-binding protein)(GenBank accession ID: NP\_645335.1), 포도알균 혈액응고효소 전구체(staphylocoagulase precursor; coa)(GenBank accession ID: NP\_645021.1), 포스페이트 운반자 ATP 결합 단백질(phosphate transporter ATP-binding protein; pstB)(GenBank accession ID: NP\_646091.1) 및 재결합 조절자(recombination regulator; recX)(GenBank accession ID: NP\_646630.1)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질을 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입 판별용 바이오마커 조성물.

#### 청구항 2

티아민 포스페이트 피로가인산분해효소 ThiE(thiamine-phosphate pyrophosphorylase ThiE)(GenBank accession ID: NP\_646831.1), 하이드록시에틸티아졸 키나아제 ThiM(hydroxyethylthiazole kinase ThiM)(GenBank accession ID: NP\_646832.1), 포스포메틸피리미딘 키나아제 ThiD(phosphomethylpyrimidine kinase ThiD)(GenBank accession ID: NP\_646833.1), 콜린 탈수소효소 BetA(choline dehydrogenase betaA)(GenBank accession ID: NP\_647348.1), 우레아제 감마 서브유닛(urease gamma subunit)(GenBank accession ID: NP\_647023.1), 우레아제 베타 서브유닛(urease beta subunit)(GenBank accession ID: NP\_647024.1), 우레아제 알파 서브유닛(urease alpha subunit)(GenBank accession ID: NP\_647025.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreE(urease accessory protein UreE)(GenBank accession ID: NP\_647026.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreF(urease accessory protein UreF)(GenBank accession ID: NP\_647027.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreG(urease accessory protein UreG)(GenBank accession ID: NP\_647028.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreD(urease accessory protein UreD)(GenBank accession ID: NP\_647029.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 베타-헤모라이신(beta-hemolysin, partial; hlb)(GenBank accession ID NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2C(oligopeptide transporter permease 2C; opp-2C)(GenBank accession ID: NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2B(oligopeptide transporter permease 2B; opp-2B)(GenBank accession ID: NP\_646087.1), 리보뉴클레오티드-디포스페이트 환원효소 서브유닛 베타(ribonucleotide-diphosphate reductase subunit beta; nrdF)(GenBank accession ID: NP\_645511.1), 가설 단백질 MW0857(hypothetical protein MW0857)(GenBank accession ID: NP\_645674.1), 면역글로불린 G 결합 단백질 A 전구체(IgG binding protein A precursor; SPA)(GenBank accession ID: NP\_644899.1), 무레인 가수분해효소 조절자 LrgA(murein hydrolase regulator LrgA)(GenBank accession ID: NP\_645053.1), 안티홀린 유사 단백질 LrgB(antiholin-like protein LrgB)(GenBank accession ID: NP\_645054.1), 팬톤-발렌타인 백혈구독소 사슬 F 전구체(Panton-Valentine leukocidin chain F precursor)(GenBank accession ID: NP\_646195.1) 및 가설 단백질 MW0085(hypothetical protein MW0085)(GenBank accession ID: NP\_644900.1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질을 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST72 클론타입 판별용 바이오마커 조성물.

### 청구항 3

우레아제 감마 서브유닛(urease gamma subunit)(GenBank accession ID: NP\_647023.1), 우레아제 베타 서브유닛(urease beta subunit)(GenBank accession ID: NP\_647024.1), 우레아제 알파 서브유닛(urease alpha subunit)(GenBank accession ID: NP\_647025.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreE(urease accessory protein UreE)(GenBank accession ID: NP\_647026.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreF(urease accessory protein UreF)(GenBank accession ID: NP\_647027.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreG(urease accessory protein UreG)(GenBank accession ID: NP\_647028.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreD(urease accessory protein UreD)(GenBank accession ID: NP\_647029.1), 무레인 가수분해효소 조절자 LrgA(murein hydrolase regulator LrgA)(GenBank accession ID: NP\_645053.1), 안티홀린 유사 단백질 LrgB(antiholin-like protein LrgB)(GenBank accession ID: NP\_645054.1), 티아민 포스페이트 피로가인산분해효소 ThiE(thiamine-phosphate pyrophosphorylase ThiE)(GenBank accession ID: NP\_646831.1), 하이드록시에틸티아졸 키나아제 ThiM(hydroxyethylthiazole kinase ThiM)(GenBank accession ID: NP\_646832.1), 포스포메틸피리미딘 키나아제 ThiD(phosphomethylpyrimidine kinase ThiD)(GenBank accession ID: NP\_646833.1), 카바메이트 키나아제(carbamate kinase; arcC)(GenBank accession ID: NP\_647370.2), 아르기닌/오르니틴 안티포터(arginine/oirnithine antiporter; arcD)(GenBank accession ID: NP\_647371.1), 오르니틴 카바모일전이효소(oirnithine carbamoyltransferase; arcB)(GenBank accession ID: NP\_647372.1), 아르기닌 디이미나아제(arginine deiminase; arcA)(GenBank accession ID: NP\_647373.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2C(oligopeptide transporter permease 2C; opp-2C)(GenBank accession ID: NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2B(oligopeptide transporter permease 2B; opp-2B)(GenBank accession ID: NP\_646087.1), 면역글로불린 G 결합 단백질 A 전구체(IgG binding protein A precursor; SPA)(GenBank accession ID: NP\_644899.1), sdrE(Ser-Asp rich fibrinogen-binding bone sialoprotein-binding protein)(GenBank accession ID: NP\_645335.1) 및 포도알균 혈액응고효소 전구체(staphylocoagulase precursor)(GenBank accession ID: NP\_645021.1)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질을 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입과 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST72 클론타입 구별용 바이오마커 조성물.

### 청구항 4

글루타메이트 합성효소 큰 소단위체(glutamate synthase large subunit; gltB)(GenBank accession ID NP\_645243.1), 아세토락테이트 합성효소(acetolactate synthase; alsS)(GenBank accession ID NP\_646949.1), 혐기성 리보뉴클레오시드 삼인산(anaerobic ribonucleoside triphosphate; nrdD)(GenBank accession ID NP\_647354.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 카바메이트 키나아제(carbamate kinase; arcC)(GenBank accession ID: NP\_647370.2), 아르기닌/오르니틴 안티포터(arginine/oirnithine antiporter; arcD)(GenBank accession ID: NP\_647371.1), 아르기닌 디이미나아제(arginine deiminase; arcA)(GenBank accession ID: NP\_647373.1), 오르니틴 카바모일전이효소(oirnithine carbamoyltransferase; arcB)(GenBank accession ID: NP\_647372.1), sdrE(Ser-Asp rich fibrinogen-binding bone sialoprotein-binding protein)(GenBank accession ID: NP\_645335.1), 포도알균 혈액응고효소 전구체(staphylocoagulase precursor; coa)(GenBank accession ID: NP\_645021.1), 포스페이트 운반자 ATP 결합 단백질(phosphate transporter ATP-binding protein; pstB)(GenBank accession ID: NP\_646091.1) 및 재결합 조절자(recombination regulator; recX)(GenBank accession ID: NP\_646630.1)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자에 특이적으로 결합하는 프로브, 상기 유전자를 증폭하기 위한 프라이머, 상기 유전자가 코딩하는 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 상기 단백질에 특이적인 결합 도메인을 갖는 펩티드를 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입 판별용 키트.

### 청구항 5

티아민 포스페이트 피로가인산분해효소 ThiE(thiamine-phosphate pyrophosphorylase ThiE)(GenBank accession ID: NP\_646831.1), 하이드록시에틸티아졸 키나아제 ThiM(hydroxyethylthiazole kinase ThiM)(GenBank accession ID: NP\_646832.1), 포스포메틸피리미딘 키나아제 ThiD(phosphomethylpyrimidine kinase ThiD)(GenBank accession ID: NP\_646833.1), 콜린 탈수소효소 BetA(choline dehydrogenase betA)(GenBank

accession ID: NP\_647348.1), 우레아제 감마 서브유닛(urease gamma subunit)(GenBank accession ID: NP\_647023.1), 우레아제 베타 서브유닛(urease beta subunit)(GenBank accession ID: NP\_647024.1), 우레아제 알파 서브유닛(urease alpha subunit)(GenBank accession ID: NP\_647025.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreE(urease accessory protein UreE)(GenBank accession ID: NP\_647026.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreF(urease accessory protein UreF)(GenBank accession ID: NP\_647027.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreG(urease accessory protein UreG)(GenBank accession ID: NP\_647028.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreD(urease accessory protein UreD)(GenBank accession ID: NP\_647029.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 베타-헤모라이신(beta-hemolysin, partial; hlb)(GenBank accession ID NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2C(oligopeptide transporter permease 2C; opp-2C)(GenBank accession ID: NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2B(oligopeptide transporter permease 2B; opp-2B)(GenBank accession ID: NP\_646087.1), 리보뉴클레오타이드-디포스페이트 환원효소 서브유닛 베타(ribonucleotide-diphosphate reductase subunit beta; nrdF)(GenBank accession ID: NP\_645511.1), 가설 단백질 MW0857(hypothetical protein MW0857)(GenBank accession ID: NP\_645674.1), 면역글로불린 G 결합 단백질 A 전구체(IgG binding protein A precursor; SPA)(GenBank accession ID: NP\_644899.1), 무레인 가수분해효소 조절자 LrgA(murein hydrolase regulator LrgA)(GenBank accession ID: NP\_645053.1), 안티홀린 유사 단백질 LrgB(antiholin-like protein LrgB)(GenBank accession ID: NP\_645054.1), 팬톤-발렌타인 백혈구독소 사슬 F 전구체(Panton-Valentine leukocidin chain F precursor)(GenBank accession ID: NP\_646195.1) 및 가설 단백질 MW0085(hypothetical protein MW0085)(GenBank accession ID: NP\_644900.1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자에 특이적으로 결합하는 프로브, 상기 유전자를 증폭하기 위한 프라이머, 상기 유전자가 코딩하는 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 상기 단백질에 특이적인 결합 도메인을 갖는 펩티드를 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST72 클론타입 판별용 키트.

## 청구항 6

캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 우레아제 감마 서브유닛(urease gamma subunit)(GenBank accession ID: NP\_647023.1), 우레아제 베타 서브유닛(urease beta subunit)(GenBank accession ID: NP\_647024.1), 우레아제 알파 서브유닛(urease alpha subunit)(GenBank accession ID: NP\_647025.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreE(urease accessory protein UreE)(GenBank accession ID: NP\_647026.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreF(urease accessory protein UreF)(GenBank accession ID: NP\_647027.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreG(urease accessory protein UreG)(GenBank accession ID: NP\_647028.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreD(urease accessory protein UreD)(GenBank accession ID: NP\_647029.1), 무레인 가수분해효소 조절자 LrgA(murein hydrolase regulator LrgA)(GenBank accession ID: NP\_645053.1), 안티홀린 유사 단백질 LrgB(antiholin-like protein LrgB)(GenBank accession ID: NP\_645054.1), 티아민 포스페이트 피로가인산분해효소 ThiE(thiamine-phosphate pyrophosphorylase ThiE)(GenBank accession ID: NP\_646831.1), 하이드록시에틸티아졸 키나아제 ThiM(hydroxyethylthiazole kinase ThiM)(GenBank accession ID: NP\_646832.1), 포스포메틸피리미딘 키나아제 ThiD(phosphomethylpyrimidine kinase ThiD)(GenBank accession ID: NP\_646833.1), 카바메이트 키나아제(carbamate kinase; arcC)(GenBank accession ID: NP\_647370.2), 아르기닌/오르니틴 안티포터(arginine/ornithine antiporter; arcD)(GenBank accession ID: NP\_647371.1), 오르니틴 카바모일전이효소(ornithine carbamoyltransferase; arcB)(GenBank accession ID: NP\_647372.1), 아르기닌 디이미나아제(arginine deiminase; arcA)(GenBank accession ID: NP\_647373.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2C(oligopeptide transporter permease 2C; opp-2C)(GenBank accession ID: NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2B(oligopeptide transporter permease 2B; opp-2B)(GenBank accession ID: NP\_646087.1), 면역글로불린 G 결합 단백질 A 전구체(IgG binding protein A precursor; SPA)(GenBank accession ID: NP\_644899.1), sdrE(Ser-Asp rich fibrinogen-binding bone sialoprotein-binding protein)(GenBank accession ID: NP\_645335.1) 및 포도알균 혈액응고효소 전구체(staphylocoagulase precursor)(GenBank accession ID: NP\_645021.1)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자에 특이적으로 결합하는 프로브, 상기 유전자를 증폭하기 위한 프라이머, 상기 유전자가 코딩하는 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는

상기 단백질에 특이적인 결합 도메인을 갖는 펩티드를 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론 타입과 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST72 클론타입 구별용 키트.

#### 청구항 7

검체로부터 분리된 생물학적 시료로부터 글루타메이트 합성효소 큰 소단위체(glutamate synthase large subunit; gltB)(GenBank accession ID NP\_645243.1), 아세토락테이트 합성효소(acetolactate synthase; alsS)(GenBank accession ID NP\_646949.1), 혐기성 리보뉴클레오시드 삼인산(anaerobic ribonucleoside triphosphate; nrdD)(GenBank accession ID NP\_647354.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 카바메이트 키나아제(carbamate kinase; arcC)(GenBank accession ID: NP\_647370.2), 아르기닌/오르니틴 안티포터(arginine/oornithine antiporter; arcD)(GenBank accession ID: NP\_647371.1), 아르기닌 디이미나아제(arginine deiminase; arcA)(GenBank accession ID: NP\_647373.1), 오르니틴 카바모일전이효소(oornithine carbamoyltransferase; arcB)(GenBank accession ID: NP\_647372.1), sdrE(Ser-Asp rich fibrinogen-binding bone sialoprotein-binding protein)(GenBank accession ID: NP\_645335.1), 포도알균 혈액응고효소 전구체(staphylocoagulase precursor; coa)(GenBank accession ID: NP\_645021.1), 포스페이트 운반자 ATP 결합 단백질(phosphate transporter ATP-binding protein; pstB)(GenBank accession ID: NP\_646091.1) 및 재결합 조절자(recombination regulator; recX)(GenBank accession ID: NP\_646630.1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

상기 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 대조군과 비교하는 단계를 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입 판별방법.

#### 청구항 8

검체로부터 분리된 생물학적 시료로부터 티아민 포스페이트 피로가인산분해효소 ThiE(thiamine-phosphate pyrophosphorylase ThiE)(GenBank accession ID: NP\_646831.1), 하이드록시에틸티아졸 키나아제 ThiM(hydroxyethylthiazole kinase ThiM)(GenBank accession ID: NP\_646832.1), 포스포메틸피리미딘 키나아제 ThiD(phosphomethylpyrimidine kinase ThiD)(GenBank accession ID: NP\_646833.1), 콜린 탈수소효소 BetA(choline dehydrogenase betA)(GenBank accession ID: NP\_647348.1), 우레아제 감마 서브유닛(urease gamma subunit)(GenBank accession ID: NP\_647023.1), 우레아제 베타 서브유닛(urease beta subunit)(GenBank accession ID: NP\_647024.1), 우레아제 알파 서브유닛(urease alpha subunit)(GenBank accession ID: NP\_647025.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreE(urease accessory protein UreE)(GenBank accession ID: NP\_647026.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreF(urease accessory protein UreF)(GenBank accession ID: NP\_647027.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreG(urease accessory protein UreG)(GenBank accession ID: NP\_647028.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreD(urease accessory protein UreD)(GenBank accession ID: NP\_647029.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 베타-헤모라이신(beta-hemolysin, partial; hlb)(GenBank accession ID NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2C(oligopeptide transporter permease 2C; opp-2C)(GenBank accession ID: NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2B(oligopeptide transporter permease 2B; opp-2B)(GenBank accession ID: NP\_646087.1), 리보뉴클레오티드-디포스페이트 환원효소 서브유닛 베타(ribonucleotide-diphosphate reductase subunit beta; nrdF)(GenBank accession ID: NP\_645511.1), 가설 단백질 MW0857(hypothetical protein MW0857)(GenBank accession ID: NP\_645674.1), 면역글로불린 G 결합 단백질 A 전구체(IgG binding protein A precursor; SPA)(GenBank accession ID: NP\_644899.1), 무레인 가수분해효소 조절자 LrgA(murein hydrolase regulator LrgA)(GenBank accession ID: NP\_645053.1), 안티홀린 유사 단백질 LrgB(antiholin-like protein LrgB)(GenBank accession ID: NP\_645054.1), 팬톤-발렌타인 백혈구독소 사슬 F 전구체(Panton-Valentine leukocidin chain F precursor)(GenBank accession ID: NP\_646195.1) 및 가설 단백질 MW0085(hypothetical protein MW0085)(GenBank accession ID: NP\_644900.1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계; 및

상기 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 대조군과 비교하는 단계를 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST72 클론타입 판별방법.

#### 청구항 9

제7항에 있어서, 상기 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 대조군과 비교하는 단계에서, 글루타메이트 합성효소 큰 소단위체(glutamate synthase large subunit; gltB)(GenBank accession ID NP\_645243.1), 아세토락테이트 합성효소(acetolactate synthase; alsS)(GenBank accession ID NP\_646949.1), 혐기성 리보뉴클레오시드 삼인산(anaerobic ribonucleoside triphosphate; nrdD)(GenBank accession ID NP\_647354.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 카바메이트 키나아제(carbamate kinase; arcC)(GenBank accession ID: NP\_647370.2), 아르기닌/오르니틴 안티포터(arginine/oornithine antiporter; arcD)(GenBank accession ID: NP\_647371.1), 아르기닌 디이미나아제(arginine deiminase; arcA)(GenBank accession ID: NP\_647373.1), 오르니틴 카바모일전이효소(oornithine carbamoyltransferase; arcB)(GenBank accession ID: NP\_647372.1), sdrE(Ser-Asp rich fibrinogen-binding bone sialoprotein-binding protein)(GenBank accession ID: NP\_645335.1), 포도알균 혈액응고효소 전구체(staphylocoagulase precursor; coa)(GenBank accession ID: NP\_645021.1) 및 포스페이트 운반자 ATP 결합 단백질(phosphate transporter ATP-binding protein; pstB)(GenBank accession ID: NP\_646091.1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준이 대조군보다 상향발현 조절되거나, 재결합 조절자(recombination regulator; recX)(GenBank accession ID: NP\_646630.1) 유전자가 하향발현 조절되면 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입으로 판별하는 것을 특징으로 하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입 판별방법.

#### 청구항 10

제 8항에 있어서, 상기 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 대조군과 비교하는 단계에서, 티아민 포스페이트 피로가인산분해효소 ThiE(thiamine-phosphate pyrophosphorylase ThiE)(GenBank accession ID: NP\_646831.1), 하이드록시에틸티아졸 키나아제 ThiM(hydroxyethylthiazole kinase ThiM)(GenBank accession ID: NP\_646832.1), 포스포메틸피리미딘 키나아제 ThiD(phosphomethylpyrimidine kinase ThiD)(GenBank accession ID: NP\_646833.1), 콜린 탈수소효소 BetaA(choline dehydrogenase betaA)(GenBank accession ID: NP\_647348.1), 우레아제 감마 서브유닛(urease gamma subunit)(GenBank accession ID: NP\_647023.1), 우레아제 베타 서브유닛(urease beta subunit)(GenBank accession ID: NP\_647024.1), 우레아제 알파 서브유닛(urease alpha subunit)(GenBank accession ID: NP\_647025.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreE(urease accessory protein UreE)(GenBank accession ID: NP\_647026.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreF(urease accessory protein UreF)(GenBank accession ID: NP\_647027.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreG(urease accessory protein UreG)(GenBank accession ID: NP\_647028.1), 우레아제 약세사리 단백질 UreD(urease accessory protein UreD)(GenBank accession ID: NP\_647029.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 베타-헤모라이신(beta-hemolysin, partial; hlb)(GenBank accession ID NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2C(oligopeptide transporter permease 2C; opp-2C)(GenBank accession ID: NP\_646086.1) 및 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2B(oligopeptide transporter permease 2B; opp-2B)(GenBank accession ID: NP\_646087.1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준이 대조군보다 상향발현 조절되거나, 리보뉴클레오티드-디포스페이트 환원효소 서브유닛 베타(ribonucleotide-diphosphate reductase subunit beta; nrdF)(GenBank accession ID: NP\_645511.1), 가설 단백질 MW0857(hypothetical protein MW0857)(GenBank accession ID: NP\_645674.1), 면역글로불린 G 결합 단백질 A 전구체(IgG binding protein A precursor; SPA)(GenBank accession ID: NP\_644899.1), 무레인 가수분해효소 조절자 LrgA(murein hydrolase regulator LrgA)(GenBank accession ID: NP\_645053.1), 안티홀린 유사 단백질 LrgB(antiholin-like protein LrgB)(GenBank accession ID: NP\_645054.1), 팬톤-발렌타인 백혈구독소 사슬 F 전구체(Panton-Valentine leukocidin chain F precursor)(GenBank accession ID: NP\_646195.1) 및 가설 단백

질 MW0085(hypothetical protein MW0085)(GenBank accession ID: NP\_644900.1)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준이 대조군보다 하향발현 조절되면 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST72 클론타입으로 판별하는 것을 특징으로 하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST72 클론타입 판별방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*)에서 반코마이신(vancomycin) 불균질 내성 유발에 의하여 발현에 차이를 보이는 유전자군을 확보하고, 이렇게 확보된 유전자군을 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균의 클론 타입 판별용 바이오마커 조성물 및 이를 이용한 판별용 키트에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 황색포도알균 (*Staphylococcus aureus*)은 지역사회 감염 및 의료기관 관련 감염의 가장 흔한 원인 세균으로 감염을 일으키는 황색포도알균의 60%는 MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*)이며, MRSA 감염의 치료에는 반코마이신이 일차적으로 사용되고 있다. 그러나, 반코마이신 사용이 증가하면서, 최근 반코마이신에 감수성이 저하된 MRSA가 꾸준히 늘고 있는 양상이며, 반코마이신 내성도 크게 증가하고 있다.

[0003] 반코마이신 내성의 종류에는 VRSA (vancomycin-resistant *S. aureus*: vancomycin MIC  $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ ), VISA (vancomycin-intermediate *S. aureus*: vancomycin MIC 4 to  $8 \mu\text{g/mL}$ ), hVISA (heteroresistant VISA, 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균)의 세가지 유형이 존재한다. VRSA는 드물고, VISA도 빈도가 매우 낮아서 문제가 되지는 않지만 hVISA는 빈도가 높고, 이러한 균주를 신속하고 정확하게 찾아내는 방법이 없어 치료에 어려움을 겪고 있다. hVISA는 VISA 사이에 드문 빈도 (보통  $1/10^5 \sim 10^6$ )로 VISA에 속하는 subpopulation이 섞여 있는 경우를 의미하며, 반코마이신 감수성 검사를 하면 실제로는 내성이지만, 마치 반코마이신에 감수성이 있는 것처럼 나타난다. 따라서 항생제 감수성 검사 방법만으로는 hVISA인지 알 수 없다.

[0004] 항생제 내성 병원균의 진단은 거의 배양검사에 의존하고 있어, 결과를 알 때까지 최소한 2-3일이 소요되고 감염증이 있어도 음성인 경우가 자주 나타난다. 이러한 배양검사의 단점을 극복하기 위하여 발색 배지를 이용한 BBL CHROMagar MRSA가 개발되어 24-48시간 내에 대부분의 MRSA를 확인할 수 있지만 여전히 확인까지 긴 시간이 걸린다는 문제점이 있다. 또한 hVISA 표준진단법도 많은 시간과 인력이 필요한 단점이 있어서 임상에서 적용하기가 어려워 빠른 시간내 hVISA를 확진할 수 있는 방법이 요구된다.

[0005] 23개국의 연구기관, 지역, 국가 및 시기별로 다양한 hVISA의 빈도 및 클론 타입이 보고된 바 있으며, hVISA는 지역별, 국가별 차이를 반영한 연구가 이루어져야 함을 나타낸다. 따라서, 본 연구자들의 연구결과, 국내에서 분리된 hVISA의 균주는 의료기관 감염에서 흔히 볼 수 있는 ST5 클론타입이 80% 이상이었고, 그 다음으로 지역사회 감염에서 나타나는 ST72 클론타입으로 나타났다.

[0006] 따라서, 본 연구자들은 동일한 환자에서 분리한 균주 중 반코마이신 감수성과 hVISA를 선별하였고, 마이크로어레이 분석을 통하여 hVISA에 특이적으로 발현 증감을 나타내는 유전자군을 선별하여, 이를 hVISA 확진에 이용할 바이오 마커 조성물로 이용하고자 한다.

[0007] 한편, 한국공개특허 10-2001-0022777호는 반코마이신 내성균 선별을 위한 유전형 분석키트에 관한 것으로서, 반코마이신에 대한 내성을 가지는 균주를 선별하기 위한 유전형 분석키트 및 전기 분석키트를 사용하여 반코마이신에 대한 내성을 가지는 균주를 선별하는 방법에 관해 개시되어 있지만, 본 발명의 황색포도알균에서 반코마이신 내성에 의하여 발현 차이를 보이는 유전자군에 대한 언급은 없다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0008] 앞서 기술한 바와 같이, 본 발명은 마이크로어레이 분석을 통하여 황색포도알균의 반코마이신 불균질 내성 (hVISA) 균주 중 ST5 및 ST72에서 특이적으로 발현 증감을 나타내는 유전자군을 선별하고, 이를 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균(hVISA) 판별 및 클론타입 확인을 위한 판별용 바이오마커 조성물 및 판별용 키트로 사

용하고자 한다.

### 과제의 해결 수단

- [0009] 본 발명의 목적은 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입 및 ST72 클론타입 판별용 바이오마커 조성물을 제공하고자 한다.
- [0010] 또한 본 발명은 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST75와 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST75 클론타입 구별용 바이오마커 조성물을 제공하고자 한다.
- [0011] 또한 본 발명의 다른 목적은 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입 및 ST72 클론타입 판별용 키트를 제공하고자 한다.
- [0012] 또한, 본 발명은 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST75와 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST75 클론타입 구별용 키트를 제공하고자 한다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 목적은 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입 및 ST72 클론타입 판별방법을 제공하고자 한다.

### 발명의 효과

- [0014] 본 발명은 마이크로어레이 분석을 통하여 황색포도알균의 반코마이신 불균질 내성(hVISA) 균주 중 ST5 및 ST72에서 특이적으로 발현 증감을 나타내는 유전자군을 선별하고, 이렇게 확보된 유전자군을 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균(hVISA)의 클론타입 확인을 위한 판별용 바이오마커 조성물 및 판별용 키트에 관한 것으로, 본 발명의 바이오마커 조성물 및 키트를 이용하면 상기 클론타입에 따른 발현차이를 나타내는 유전자군의 조합을 통하여 한번에 hVISA 여부 진단 및 클론타입을 결정할 수 있어 임상적으로 간편하고 유효성 있는 판별방법 및 판별용 키트 제작에 사용될 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 본 발명은 글루타메이트 합성효소 큰 소단위체(glutamate synthase large subunit; gltB)(GenBank accession ID NP\_645243.1), 아세토락테이트 합성효소(acetolactate synthase; alsS)(GenBank accession ID NP\_646949.1), 혐기성 리보뉴클레오시드 삼인산(anaerobic ribonucleoside triphosphate; nrdd)(GenBank accession ID NP\_647354.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 카바메이트 키나아제(carbamate kinase; arcC)(GenBank accession ID: NP\_647370.2), 아르기닌/오르니틴 안티포터(arginine/oornithine antiporter; arcD)(GenBank accession ID: NP\_647371.1), 아르기닌 디이미나아제(arginine deiminase; arcA)(GenBank accession ID: NP\_647373.1), 오르니틴 카바모일전이효소(oornithine carbamoyltransferase; arcB)(GenBank accession ID: NP\_647372.1), sdrE(Ser-Asp rich fibrinogen-binding bone sialoprotein-binding protein)(GenBank accession ID: NP\_645335.1), 포도알균 혈액응고효소 전구체(staphylocoagulase precursor; coa)(GenBank accession ID: NP\_645021.1), 포스페이트 운반자 ATP 결합 단백질(phosphate transporter ATP-binding protein; pstB)(GenBank accession ID: NP\_646091.1) 및 재결합 조절자(recombination regulator; recX)(GenBank accession ID: NP\_646630.1)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질을 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입 판별용 바이오마커 조성물을 제공한다.
- [0016] 또한, 본 발명은 티아민 포스페이트 피로가인산분해효소 ThiE(thiamine-phosphate pyrophosphorylase ThiE)(GenBank accession ID: NP\_646831.1), 하이드록시에틸티아졸 키나아제 ThiM(hydroxyethylthiazole kinase ThiM)(GenBank accession ID: NP\_646832.1), 포스포메틸피리미딘 키나아제 ThiD(phosphomethylpyrimidine kinase ThiD)(GenBank accession ID: NP\_646833.1), 콜린 탈수소효소 BetA(choline dehydrogenase betA)(GenBank accession ID: NP\_647348.1), 우레아제 감마 서브유닛(urease gamma subunit)(GenBank accession ID: NP\_647023.1), 우레아제 베타 서브유닛(urease beta subunit)(GenBank accession ID: NP\_647024.1), 우레아제 알파 서브유닛(urease alpha subunit)(GenBank accession ID: NP\_647025.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreE(urease accessory protein UreE)(GenBank accession ID: NP\_647026.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreF(urease accessory protein UreF)(GenBank accession ID:

NP\_647027.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreG(urease accessory protein UreG)(GenBank accession ID: NP\_647028.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreD(urease accessory protein UreD)(GenBank accession ID: NP\_647029.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 베타-헤모라이신(beta-hemolysin, partial; hlb)(GenBank accession ID NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2C(oligopeptide transporter permease 2C; opp-2C)(GenBank accession ID: NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2B(oligopeptide transporter permease 2B; opp-2B)(GenBank accession ID: NP\_646087.1), 리보뉴클레오티드-디포스페이트 환원효소 서브유닛 베타(ribonucleotide-diphosphate reductase subunit beta; nrdF)(GenBank accession ID: NP\_645511.1), 가설 단백질 MW0857(hypothetical protein MW0857)(GenBank accession ID: NP\_645674.1), 면역글로불린 G 결합 단백질 A 전구체(IgG binding protein A precursor; SPA)(GenBank accession ID: NP\_644899.1), 무레인 가수분해효소 조절자 LrgA(murein hydrolase regulator LrgA)(GenBank accession ID: NP\_645053.1), 안티홀린 유사 단백질 LrgB(antiholin-like protein LrgB)(GenBank accession ID: NP\_645054.1), 팬톤-발렌타인 백혈구독소 사슬 F 전구체(Panton-Valentine leukocidin chain F precursor)(GenBank accession ID: NP\_646195.1) 및 가설 단백질 MW0085(hypothetical protein MW0085)(GenBank accession ID: NP\_644900.1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질을 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST72 클론타입 판별용 바이오마커 조성물을 제공한다.

[0017]

또한, 본 발명은 우레아제 감마 서브유닛(urease gamma subunit)(GenBank accession ID: NP\_647023.1), 우레아제 베타 서브유닛(urease beta subunit)(GenBank accession ID: NP\_647024.1), 우레아제 알파 서브유닛(urease alpha subunit)(GenBank accession ID: NP\_647025.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreE(urease accessory protein UreE)(GenBank accession ID: NP\_647026.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreF(urease accessory protein UreF)(GenBank accession ID: NP\_647027.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreG(urease accessory protein UreG)(GenBank accession ID: NP\_647028.1), 우레아제 약제사리 단백질 UreD(urease accessory protein UreD)(GenBank accession ID: NP\_647029.1), 무레인 가수분해효소 조절자 LrgA(murein hydrolase regulator LrgA)(GenBank accession ID: NP\_645053.1), 안티홀린 유사 단백질 LrgB(antiholin-like protein LrgB)(GenBank accession ID: NP\_645054.1), 티아민 포스페이트 피로가인산분해효소 ThiE(thiamine-phosphate pyrophosphorylase ThiE)(GenBank accession ID: NP\_646831.1), 하이드록시에틸티아졸 키나아제 ThiM(hydroxyethylthiazole kinase ThiM)(GenBank accession ID: NP\_646832.1), 포스포메틸피리미딘 키나아제 ThiD(phosphomethylpyrimidine kinase ThiD)(GenBank accession ID: NP\_646833.1), 카바메이트 키나아제(carbamate kinase; arcC)(GenBank accession ID: NP\_647370.2), 아르기닌/오르니틴 안티포터(arginine/oornithine antiporter; arcD)(GenBank accession ID: NP\_647371.1), 오르니틴 카바모일전이효소(oornithine carbamoyltransferase; arcB)(GenBank accession ID: NP\_647372.1), 아르기닌 디이미나아제(arginine deiminase; arcA)(GenBank accession ID: NP\_647373.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2C(oligopeptide transporter permease 2C; opp-2C)(GenBank accession ID: NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2B(oligopeptide transporter permease 2B; opp-2B)(GenBank accession ID: NP\_646087.1), 면역글로불린 G 결합 단백질 A 전구체(IgG binding protein A precursor; SPA)(GenBank accession ID: NP\_644899.1), sdrE(Ser-Asp rich fibrinogen-binding bone sialoprotein-binding protein)(GenBank accession ID: NP\_645335.1) 및 포도알균 혈액응고효소 전구체(staphylocoagulase precursor)(GenBank accession ID: NP\_645021.1)으로 이루어진 군에서 어느 선택되는 하나 이상 유전자 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질을 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입과 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST72 클론타입 구별용 바이오마커 조성물을 제공한다.

[0018]

또한, 본 발명은 상기에서 언급한 하나 이상의 유전자에 특이적으로 결합하는 프로브, 상기 유전자를 증폭하기 위한 프라이머, 상기 유전자가 코딩하는 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 상기 단백질에 특이적인 결합 도메인을 갖는 펩티드를 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입 및 ST72 클론타입 판별용 키트를 제공한다.

[0019]

또한, 상기에서 언급한 하나 이상의 유전자에 특이적으로 결합하는 프로브, 상기 유전자를 증폭하기 위한 프라이머, 상기 유전자가 코딩하는 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 상기 단백질에 특이적인 결합 도메인을 갖는 펩티드를 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입과 반코마이신 불균질 내성 황색포

도알균 ST72 클론타입 구별용 키트를 제공한다.

- [0020] 상기 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트 또는 단백질 칩 키트일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0021] 상기 "프라이머"는 짧은 자유 3'-말단 수산화기(free 3' hydroxyl group)를 가지는 핵산 서열로 상보적인 템플레이트(template)와 염기쌍을 형성할 수 있고 템플레이트 가닥 복사를 위한 시작 지점으로서 작용하는 짧은 핵산 서열을 말한다. 프라이머는 적절한 완충용액 및 온도에서 중합반응을 위한 시약(즉, DNA 폴리머라제 또는 역전사효소) 및 상이한 4 가지의 뉴클레오타이드 트리포스페이트의 존재하에서 DNA 합성을 개시할 수 있다. PCR 조건, 센스 및 안티센스 프라이머의 길이는 당업계에 공지된 기술에 따라 적절히 선택될 수 있다.
- [0022] 상기 "프로브"는 mRNA와 특이적으로 결합을 이룰 수 있는 짧게는 수 염기 내지 길게는 수백 염기에 해당하는 RNA 또는 DNA 등의 핵산 단편을 의미하며 라벨링되어 있어서 특정 mRNA의 존재 유무, 발현양을 확인할 수 있다. 프로브는 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide) 프로브, 단쇄 DNA(single strand DNA) 프로브, 이중쇄 DNA(double strand DNA)프로브, RNA 프로브 등의 형태로 제작될 수 있다. 적절한 프로브의 선택 및 혼성화 조건은 당해 기술 분야에 공지된 기술에 따라 적절히 선택할 수 있다.
- [0023] 상기 "항체"란 당해 기술분야에 공지된 용어로서 항원성 부위에 대하여 지시되는 특이적인 면역 글로불린을 의미한다. 상기 언급한 하나 이상의 단백질 주입을 통해 제조된 것 또는 시판되어 구입한 것이 모두 사용 가능하다. 또한, 상기 항체는 다클론 항체, 단클론 항체 및 에피토프와 결합할 수 있는 단편 등을 포함한다.
- [0024] 상기 "펩티드"란 온전한 항체의 구조를 갖지는 않지만, 항원성 부위에 대해 지시되는 특이적인 항원결합부위(결합 도메인)를 갖는 폴리펩티드를 의미한다. 상기 펩티드는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 완전한 형태의 항체가 아닌 항체 분자의 기능적 단편을 포함한다. 항체 분자의 기능적 단편이란 적어도 항원 결합 기능을 보유하고 있는 단편을 의미한다. 상기 펩티드는 최소한 7개 이상의 아미노산, 바람직하게는 9 개 이상의 아미노산, 보다 바람직하게는 12개 이상의 아미노산을 포함한다.
- [0025] 또한, 본 발명은 검체로부터 분리된 생물학적 시료로부터 글루타메이트 합성효소 큰 소단위체(glutamate synthase large subunit; gltB)(GenBank accession ID NP\_645243.1), 아세토락테이트 합성효소(acetolactate synthase; alsS)(GenBank accession ID NP\_646949.1), 혐기성 리보뉴클레오시드 삼인산(anaerobic ribonucleoside triphosphate; nrdd)(GenBank accession ID NP\_647354.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 카바메이트 키나아제(carbamate kinase; arcC)(GenBank accession ID: NP\_647370.2), 아르기닌/오르니틴 안티포터(arginine/oitrnithine antiporter; arcD)(GenBank accession ID: NP\_647371.1), 아르기닌 디이미나아제(arginine deiminase; arcA)(GenBank accession ID: NP\_647373.1), 오르니틴 카바모일전이효소(oitrnithine carbamoyltransferase; arcB)(GenBank accession ID: NP\_647372.1), sdrE(Ser-Asp rich fibrinogen-binding bone sialoprotein-binding protein)(GenBank accession ID: NP\_645335.1), 포도알균 혈액응고효소 전구체(staphylocoagulase precursor; coa)(GenBank accession ID: NP\_645021.1), 포스페이트 운반자 ATP 결합 단백질(phosphate transporter ATP-binding protein; pstB)(GenBank accession ID: NP\_646091.1) 및 재결합 조절자(recombination regulator; recX)(GenBank accession ID: NP\_646630.1)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 대조군과 비교하는 단계를 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입 판별방법을 제공한다.
- [0026] 상세하게는, 상기 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 대조군과 비교하는 단계에서, 글루타메이트 합성효소 큰 소단위체(glutamate synthase large subunit; gltB)(GenBank accession ID NP\_645243.1), 아세토락테이트 합성효소(acetolactate synthase; alsS)(GenBank accession ID NP\_646949.1), 혐기성 리보뉴클레오시드 삼인산(anaerobic ribonucleoside triphosphate; nrdd)(GenBank accession ID NP\_647354.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID NP\_644940.1), 카바메이트 키나아제(carbamate kinase; arcC)(GenBank accession ID: NP\_647370.2), 아르기닌/오르니틴 안티포터(arginine/oitrnithine antiporter; arcD)(GenBank accession ID: NP\_647371.1), 아르기닌 디이미나아제(arginine deiminase; arcA)(GenBank accession ID: NP\_647373.1), 오르니틴 카바모일전이효소(oitrnithine carbamoyltransferase; arcB)(GenBank accession ID: NP\_647372.1), sdrE(Ser-Asp rich fibrinogen-binding

bone sialoprotein-binding protein)(GenBank accession ID: NP\_645335.1), 포도알균 혈액응고효소 전구체 (staphylocoagulase precursor; coa)(GenBank accession ID: NP\_645021.1) 및 포스페이트 운반자 ATP 결합 단백질(phosphate transporter ATP-binding protein; pstB)(GenBank accession ID: NP\_646091.1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준이 대조군보다 상향발현 조절되거나, 재결합 조절자(recombination regulator; recX)(GenBank accession ID: NP\_646630.1) 유전자가 하향발현 조절되면 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST5 클론타입으로 판별할 수 있다.

[0027]

또한, 본 발명은 검체로부터 분리된 생물학적 시료로부터 티아민 포스페이트 피로가인산분해효소 ThiE(thiamine-phosphate pyrophosphorylase ThiE)(GenBank accession ID: NP\_646831.1), 하이드록시에틸티아졸 키나아제 ThiM(hydroxyethylthiazole kinase ThiM)(GenBank accession ID: NP\_646832.1), 포스포메틸피리미딘 키나아제 ThiD(phosphomethylpyrimidine kinase ThiD)(GenBank accession ID: NP\_646833.1), 콜린 탈수소효소 BetA(choline dehydrogenase betA)(GenBank accession ID: NP\_647348.1), 우레아제 감마 서브유닛(urease gamma subunit)(GenBank accession ID: NP\_647023.1), 우레아제 베타 서브유닛(urease beta subunit)(GenBank accession ID: NP\_647024.1), 우레아제 알파 서브유닛(urease alpha subunit)(GenBank accession ID: NP\_647025.1), 우레아제 악세사리 단백질 UreE(urease accessory protein UreE)(GenBank accession ID: NP\_647026.1), 우레아제 악세사리 단백질 UreF(urease accessory protein UreF)(GenBank accession ID: NP\_647027.1), 우레아제 악세사리 단백질 UreG(urease accessory protein UreG)(GenBank accession ID: NP\_647028.1), 우레아제 악세사리 단백질 UreD(urease accessory protein UreD)(GenBank accession ID: NP\_647029.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID: NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID: NP\_644940.1), 베타-헤모라이신(beta-hemolysin, partial; hlb)(GenBank accession ID: NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2C(oligopeptide transporter permease 2C; opp-2C)(GenBank accession ID: NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2B(oligopeptide transporter permease 2B; opp-2B)(GenBank accession ID: NP\_646087.1), 리보뉴클레오티드-디포스페이트 환원효소 서브유닛 베타(ribonucleotide-diphosphate reductase subunit beta; nrdF)(GenBank accession ID: NP\_645511.1), 가설 단백질 MW0857(hypothetical protein MW0857)(GenBank accession ID: NP\_645674.1), 면역글로불린 G 결합 단백질 A 전구체(IgG binding protein A precursor; SPA)(GenBank accession ID: NP\_644899.1), 무레인 가수분해효소 조절자 LrgA(murein hydrolase regulator LrgA)(GenBank accession ID: NP\_645053.1), 안티홀린 유사 단백질 LrgB(antiholin-like protein LrgB)(GenBank accession ID: NP\_645054.1), 팬톤-발렌타인 백혈구독소 사슬 F 전구체(Panton-Valentine leukocidin chain F precursor)(GenBank accession ID: NP\_646195.1) 및 가설 단백질 MW0085(hypothetical protein MW0085)(GenBank accession ID: NP\_644900.1)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 측정하는 단계; 및 상기 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 대조군과 비교하는 단계를 포함하는 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST72 클론타입 판별방법을 제공한다.

[0028]

상세하게는, 상기 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준을 대조군과 비교하는 단계에서, 티아민 포스페이트 피로가인산분해효소 ThiE(thiamine-phosphate pyrophosphorylase ThiE)(GenBank accession ID: NP\_646831.1), 하이드록시에틸티아졸 키나아제 ThiM(hydroxyethylthiazole kinase ThiM)(GenBank accession ID: NP\_646832.1), 포스포메틸피리미딘 키나아제 ThiD(phosphomethylpyrimidine kinase ThiD)(GenBank accession ID: NP\_646833.1), 콜린 탈수소효소 BetA(choline dehydrogenase betA)(GenBank accession ID: NP\_647348.1), 우레아제 감마 서브유닛(urease gamma subunit)(GenBank accession ID: NP\_647023.1), 우레아제 베타 서브유닛(urease beta subunit)(GenBank accession ID: NP\_647024.1), 우레아제 알파 서브유닛(urease alpha subunit)(GenBank accession ID: NP\_647025.1), 우레아제 악세사리 단백질 UreE(urease accessory protein UreE)(GenBank accession ID: NP\_647026.1), 우레아제 악세사리 단백질 UreF(urease accessory protein UreF)(GenBank accession ID: NP\_647027.1), 우레아제 악세사리 단백질 UreG(urease accessory protein UreG)(GenBank accession ID: NP\_647028.1), 우레아제 악세사리 단백질 UreD(urease accessory protein UreD)(GenBank accession ID: NP\_647029.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8A(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A)(GenBank accession ID: NP\_644939.1), 캡슐 폴리사카라이드 생합성 단백질 Cap8B(capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B)(GenBank accession ID: NP\_644940.1), 베타-헤모라이신(beta-

hemolysin, partial; hlb)(GenBank accession ID NP\_646086.1), 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2C(oligopeptide transporter permease 2C; opp-2C)(GenBank accession ID: NP\_646086.1) 및 올리고펩타이드 운반체 투과효소 2B(oligopeptide transporter permease 2B; opp-2B)(GenBank accession ID: NP\_646087.1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준이 대조군보다 상향발현 조절되거나, 리보뉴클레오티드-디포스페이트 환원효소 서브유닛 베타(ribonucleotide-diphosphate reductase subunit beta; nrdF)(GenBank accession ID: NP\_645511.1), 가설 단백질 MW0857(hypothetical protein MW0857)(GenBank accession ID: NP\_645674.1), 면역글로불린 G 결합 단백질 A 전구체(IgG binding protein A precursor; SPA)(GenBank accession ID: NP\_644899.1), 무레인 가수분해효소 조절자 LrgA(murein hydrolase regulator LrgA)(GenBank accession ID: NP\_645053.1), 안티홀린 유사 단백질 LrgB(antiholin-like protein LrgB)(GenBank accession ID: NP\_645054.1), 팬톤-발렌타인 백혈구독소 사슬 F 전구체(Panton-Valentine leukocidin chain F precursor)(GenBank accession ID: NP\_646195.1) 및 가설 단백질 MW0085(hypothetical protein MW0085)(GenBank accession ID: NP\_644900.1)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상 유전자의 mRNA 발현 수준 또는 상기 유전자가 코딩하는 단백질의 발현 수준이 대조군보다 하향발현 조절되면 반코마이신 불균질 내성 황색포도알균 ST72 클론타입으로 판별할 수 있다.

[0029] 본 발명에서 용어, "대조군"은 반코마이신에 대해 감수성인 황색포도알균으로부터 분리된 유전자의 mRNA 또는 단백질을 의미한다.

[0030] 상세하게는, 상기 mRNA 발현 수준을 측정하는 방법은 RT-PCR, 경쟁적 RT-PCR(Competitive RT-PCR), 실시간 RT-PCR(Real-time RT-PCR), RNase 보호 분석법(RPA; RNase protection assay), 노던 블랏팅(Northern blotting) 및 DNA 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나를 이용할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 단백질 발현 수준을 측정하는 방법은 웨스턴 블랏, ELISA(enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석(Radioimmunoassay; RIA), 방사면역확산법(Radioimmunodiffusion), 오우크테로니(Ouchterlony) 면역 확산법, 로케이트(Rocket) 면역전기영동, 조직면역염색, 면역침전 분석법(Immunoprecipitation assay), 보체고정분석법(Complement fixation assay), FACS 및 단백질 칩으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나를 이용할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0031] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0032] <실시예 1> 반코마이신(vancomycin)내성 균주

[0033] 4명의 환자로부터 분리된 메티실린 저항성 황색포도알균(methicillin-resistant S. aureus; MRSA)에 반코마이신을 지속적으로 사용하여 반코마이신 불균질 내성을 보이는 hVISA로 변환된 균주 쌍을 표 1과 같이 높은 hVISA 빈도를 나타낸 두 클론타입을 선별하였다.

### 표 1

[0034] 마이크로어레이(Microarray) 분석 대상 균주

| 표현형 변화<br>(phenotype) | 쌍(pair) | 동질 유전자 쌍 균주<br>(isogenic paired strain) | 반코마이신 MIC(mg/L) | MLST(ST) |
|-----------------------|---------|-----------------------------------------|-----------------|----------|
| VSSA→hVISA<br>(n=4)   | pair 1  | 407(VSSA)                               | 1               | ST5      |
|                       |         | 437(hVISA)                              | 2               |          |
|                       | pair 2  | 2030(VSSA)                              | 1.5             |          |
|                       |         | 2039(hVISA)                             | 2               |          |
|                       | pair 3  | 230(VSSA)                               | 1.5             | ST72     |
|                       |         | 257(hVISA)                              | 3               |          |
|                       | pair 4  | 1577(VSSA)                              | 2               |          |
|                       |         | 1599(hVISA)                             | 3               |          |

[0035] <실시예 2> 반코마이신 내성에 의한 발현 차이를 나타내는 유전자군

[0036] 상기 표 1과 같은 4명의 환자에게서 분리된 ST5 및 ST72의 동질 유전자 쌍 균주(isogenic paired strain)을 이용하여 마이크로어레이를 수행하여 표 2와 같이 hVISA로 변화되었을 때 VSSA 균주와 1.5배 이상 발현차이를 나타내는 유전자를 확보하였다.

표 2

[0037] hVISA 균주에서 발현차이를 나타내는 유전자군 수

|      | pair 1 | pair 2 | pair 3 | pair 4 |
|------|--------|--------|--------|--------|
| 발현증가 | 102    | 372    | 114    | 246    |
| 발현감소 | 182    | 482    | 127    | 306    |
| 총계   | 284    | 854    | 241    | 552    |

[0038] 1. ST5 클론타입 hVISA에서 반코마이신 내성에 의한 발현 차이를 나타내는 유전자군

[0039] 상기 표 2의 유전자군에서 ST5 클론타입의 hVISA에서 공통적으로 발현이 증가한 유전자군(표 3)과 발현감소(표 4)를 나타내는 유전자군을 선별하였다.

표 3

[0040]

| ORF ID                         | 유전자   | 설명                                                                   | 동질 유전자 쌍 |       | GenBank      |
|--------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------|----------|-------|--------------|
|                                |       |                                                                      | 1        | 2     | accession ID |
| Metabolic and cellular process |       |                                                                      |          |       |              |
| MW0426                         | gltB  | glutamate synthase large subunit                                     | 1.60     | 2.60  | NP_645243.1  |
| MW2132                         | alsS  | acetolactate synthase                                                | 1.56     | 1.82  | NP_646949.1  |
| MW2537                         | nrdD  | anaerobic ribonucleoside triphosphate                                | 1.94     | 1.70  | NP_647354.1  |
| MW2553                         | arcC  | carbamate kinase                                                     | 1.55     | 2.01  | NP_647370.2  |
| MW2554                         | arcD  | arginine/oirnithine antiporter                                       | 1.68     | 2.22  | NP_647371.1  |
| MW2555                         | arcB  | oirnithine carbamoyltransferase                                      | 1.95     | 1.85  | NP_647372.1  |
| MW2556                         | arcA  | arginine deiminase                                                   | 1.61     | 1.55  | NP_647373.1  |
| Polysaccharide metabolism      |       |                                                                      |          |       |              |
| MW0124                         | cap8A | capsular polysaccharide biosynthesis protein<br>Cap8A                | 1.52     | 15.12 | NP_644939.1  |
| MW0125                         | cap8B | capsular polysaccharide biosynthesis protein<br>Cap8B                | 1.51     | 15.13 | NP_644940.1  |
| Cell adhesion                  |       |                                                                      |          |       |              |
| MW0518                         | sdrE  | Ser-Asp rich fibrinogen-binding bone<br>sialoprotein-binding protein | 1.80     | 3.09  | NP_645335.1  |
| Cell death and pathogenesis    |       |                                                                      |          |       |              |
| MW0206                         | coa   | staphylocoagulase precursor                                          | 1.74     | 7.02  | NP_645021.1  |
| Transport and localization     |       |                                                                      |          |       |              |
| MW1274                         | pstB  | phosphate transporter ATP-binding protein                            | 2.12     | 2.70  | NP_646091.1  |

표 4

[0041]

| ORF ID                          | 유전자  | 설명                      | 동질 유전자 쌍 |       | GenBank<br>accession ID |
|---------------------------------|------|-------------------------|----------|-------|-------------------------|
|                                 |      |                         | 1        | 2     |                         |
| Regulation of metabolic process |      |                         |          |       |                         |
| MW1813                          | recX | recombination regulator | -1.51    | -2.45 | NP_646630.1             |

[0042] 그 결과, ST5 클론타입의 hVISA에서는 대사 관련 유전자 및 캡슐 형성 유전자들의 발현이 증가된 반면, 발현 감소를 나타내는 유전자의 비율은 현저히 낮았다.

[0043] 2. ST72 클론타입 hVISA에서 반코마이신 내성에 의한 발현 차이를 나타내는 유전자군

[0044] 상기 표 2의 유전자군에서 ST72 클론타입의 hVISA에서 공통적으로 발현이 증가한 유전자군(표 5)과 발현감소(표 6)를 나타내는 유전자군을 선별하였다.

표 5

[0045]

| ORF ID                         | 유전자    | 설명                                                 | 동질 유전자 쌍 |       | GenBank      |
|--------------------------------|--------|----------------------------------------------------|----------|-------|--------------|
|                                |        |                                                    | 3        | 4     | accession ID |
| Metabolic and cellular process |        |                                                    |          |       |              |
| MW2014                         | thiE   | thiamine-phosphate pyrophosphorylase               | 2.01     | 3.66  | NP_646831.1  |
| MW2015                         | thiM   | hydroxyethylthiazole kinase                        | 1.91     | 5.31  | NP_646832.1  |
| MW2016                         | thiD   | phosphomethylpyrimidine kinase                     | 1.68     | 5.54  | NP_646833.1  |
| MW2531                         | betA   | choline dehydrogenase                              | 1.56     | 2.24  | NP_647348.1  |
| Nitrogen metabolism            |        |                                                    |          |       |              |
| MW2206                         | ureA   | urease gamma subunit                               | 2.22     | 10.35 | NP_647023.1  |
| MW2207                         | ureB   | urease beta subunit                                | 2.54     | 9.93  | NP_647024.1  |
| MW2208                         | ureC   | urease alpha subunit                               | 2.01     | 7.71  | NP_647025.1  |
| MW2209                         | ureE   | urease accessory protein UreE                      | 1.81     | 6.59  | NP_647026.1  |
| MW2210                         | ureF   | urease accessory protein UreF                      | 1.85     | 7.33  | NP_647027.1  |
| MW2211                         | ureG   | urease accessory protein UreG                      | 1.41     | 6.98  | NP_647028.1  |
| MW2212                         | ureD   | urease accessory protein UreD                      | 1.64     | 6.73  | NP_647029.1  |
| Polysaccharide metabolism      |        |                                                    |          |       |              |
| MW0124                         | cap8A  | capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8A | 1.51     | 1.86  | NP_644939.1  |
| MW0125                         | cap8B  | capsular polysaccharide biosynthesis protein Cap8B | 1.52     | 1.57  | NP_644940.1  |
| Cell death and pathogenesis    |        |                                                    |          |       |              |
| MW1940                         | hlyB   | beta-hemolysin, partial                            | 1.53     | 2.09  | NP_646757.1  |
| Transport and localization     |        |                                                    |          |       |              |
| MW1269                         | opp-2C | oligopeptide transporter permease 2C               | 1.97     | 2.01  | NP_646086.1  |
| MW1270                         | opp-2B | oligopeptide transporter permease 2B               | 1.69     | 1.99  | NP_646087.1  |

표 6

[0046]

| ORF ID                          | 유전자   | 설명                                                | 동질 유전자 쌍 |       | GenBank      |
|---------------------------------|-------|---------------------------------------------------|----------|-------|--------------|
|                                 |       |                                                   | 3        | 4     | accession ID |
| Metabolic and cellular process  |       |                                                   |          |       |              |
| MW0694                          | nrdF  | ribonucleotide-diphosphate reductase subunit beta | -1.50    | -1.66 | NP_645511.1  |
| MW0857                          | clpB  | hypothetical protein MW0857                       | -1.58    | -1.56 | NP_645674.1  |
| Cell death and pathogenesis     |       |                                                   |          |       |              |
| MW0084                          | spa   | IgG binding protein A precursor                   | -22.05   | -5.69 | NP_644899.1  |
| MW0238                          | lrgA  | murein hydrolase regulator LrgA                   | -1.67    | -4.32 | NP_645053.1  |
| MW0239                          | lrgB  | antiholin-like protein LrgB                       | -1.78    | -3.67 | NP_645054.1  |
| MW1378                          | lukF  | Panton-Valentine leukocidin chain F precursor     | -2.04    | -2.03 | NP_646195.1  |
| Regulation of metabolic process |       |                                                   |          |       |              |
| MW0085                          | sarH1 | hypothetical protein MW0085                       | -2.46    | -2.41 | NP_644900.1  |

[0047]

그 결과, 대사 관련 유전자와 nitrogen 대사에 관련된 urease 관련 유전자들의 발현이 증가되었고, 세포 사멸 및 병인에 관련된 유전자들의 발현이 감소된 것을 확인할 수 있었다.

[0048]

상기 결과들로부터, VSSA 균주에서 hVISA로 변화되는데 관여하는 유전자들을 마이크로어레이(microarray) 결과분석을 통해 정리하면, 표 7과 같다.

표 7

[0049]

| 유전자의 기능                                 | 유전자              | 발현량 변화 |      |
|-----------------------------------------|------------------|--------|------|
|                                         |                  | ST5    | ST72 |
| Cell wall biosynthesis                  | cap8AB           | 증가     | 증가   |
| Nitrogen metabolism & urease production | ureA,B,C,E,F,G,D | -      | 증가   |

|                                                              |                |    |    |
|--------------------------------------------------------------|----------------|----|----|
| Peptidoglycan turnover<br>(murein hydrolase)                 | lrgA, lrgB     | -  | 감소 |
| VitB1 metabolism<br>(carbohydrate metabolism 촉진)             | thiE,M,D       | -  | 증가 |
| Arginine catabolic pathway<br>(ammonia + CO <sub>2</sub> 생성) | arcC,D,B,A     | 증가 | -  |
| Nitrogen nutrition/Ni transport                              | opp-2C, opp-2b | -  | 증가 |
| surface protein                                              | spa            | -  | 감소 |
|                                                              | sdrE, coa      | 증가 | -  |

[0050] 상기 표 7과 같이 캡슐형성에 관여하는 유전자의 경우, 클론타입과 무관하게 유전자 발현이 증가하였으며, 다른 유전자들의 경우 클론 타입에 따라 특이적으로 발현 증감을 나타내었다.

[0051] 따라서, 상기 클론 타입에 따른 발현차이를 나타내는 유전자군의 조합을 통하여 한번에 hVISA 진단 및 클론 타입을 결정할 수 있는 임상적으로 유효성 있는 키트 제작 가능성을 확인하였다.

[0052] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.