



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104007258 A

(43) 申请公布日 2014. 08. 27

(21) 申请号 201310460064. 5

(22) 申请日 2013. 09. 30

(71) 申请人 中国医学科学院基础医学研究所  
地址 100005 北京市东城区东单三条 5 号

(72) 发明人 高友鹤 赵敏迪

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

代理人 程伟 韩文华

(51) Int. Cl.

G01N 33/531 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页 附图3页

(54) 发明名称

局灶性节段性肾小球硬化的蛋白标志物

(57) 摘要

本发明涉及局灶性节段性肾小球硬化的蛋白标志物。更特别地,本发明涉及选择性结合至一种或多种蛋白的结合部分,在制备人局灶性节段性肾小球硬化疾病发展过程中的诊断试剂中的用途,所述一种或多种蛋白选自  $\alpha 1$  抗蛋白酶、 $\alpha$  白蛋白、血清白蛋白、 $\beta$ -2- 微球蛋白、铜蓝蛋白、胎球蛋白-B、激肽原、血清转铁蛋白、羧酸酯酶、免疫球蛋白  $\gamma$ -2A 链 C 区、纤维蛋白溶解酶原、溶酶体酸性磷酸酶、蛋白 YIPF3、锌  $\alpha 2$  糖蛋白、 $\alpha$ -2-HS- 糖蛋白、蛋白 AMBP、或 T 细胞免疫球蛋白。具体而言,本发明涉及利用大鼠模型和质谱分析获得的人局灶性节段性肾小球硬化尿蛋白潜在标志物的用途。

1. 选择性结合至一种或多种蛋白的结合部分在制备人局灶性节段性肾小球硬化疾病发展过程中的诊断试剂中的用途,其中,所述一种或多种蛋白选自  $\alpha 1$  抗蛋白酶、 $\alpha$  白蛋白、血清白蛋白、 $\beta$ -2-微球蛋白、铜蓝蛋白、胎球蛋白-B、激肽原、血清转铁蛋白、羧酸酯酶、免疫球蛋白  $\gamma$ -2A 链 C 区、纤维蛋白溶解酶原、溶酶体酸性磷酸酶、蛋白 YIPF3、锌  $\alpha$  2 糖蛋白、 $\alpha$ -2-HS-糖蛋白、蛋白 AMBP、或 T 细胞免疫球蛋白。

2. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述一种或多种蛋白相对应的 uniprot 号为 P01009、P43652、P02768、P61769、P00450、Q9UGM5、P01042、P02787、P23141、P01859、P00747、P11117、Q9GZM5、P25311、P02765、P02760、Q96D42。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途,其中所述结合部分包含多肽或由多肽组成。

4. 根据权利要求 3 所述的用途,其中所述结合部分包含抗体或其抗原结合片段或变体,或由抗体或其抗原结合片段或变体组成。

5. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的用途,其特征在于所述诊断试剂用于检测受试者健康状态、监测局灶性节段性肾小球硬化严重程度以及治疗进程和 / 或评估疾病预后。

6. 根据权利要求 1 至 5 任一项所述的用途,所述用途包括

a): 获得受试者的尿液,

b): 分离尿蛋白,

c): 确定正常人和病人尿液蛋白中的所述权利要求 1 至 5 任一项所述的一种或多种蛋白的水平,

d): 其中所述蛋白的表达水平是局灶性节段性肾小球硬化严重程度、治疗进程和 / 或预后评估的指征。

7. 根据权利要求 6 所述的用途,其中步骤 (b) 使用定量质谱方法,ELISA 方法,Western 方法检测。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的用途,其中  $\alpha$ -2-HS-糖蛋白、蛋白 AMBP、T 细胞免疫球蛋白表达量降低是局灶性节段性肾小球硬化严重的指征。

9. 根据权利要求 6 或 7 所述的用途,其中  $\alpha 1$  抗蛋白酶、 $\alpha$  白蛋白、血清白蛋白、 $\beta$ -2-微球蛋白、铜蓝蛋白、胎球蛋白-B、激肽原、血清转铁蛋白、羧酸酯酶、免疫球蛋白  $\gamma$ -2A 链 C 区、纤维蛋白溶解酶原、溶酶体酸性磷酸酶、蛋白 YIPF3、锌  $\alpha$  2 糖蛋白的表达量增加是局灶性节段性肾小球硬化严重的指征。

## 局灶性节段性肾小球硬化的蛋白标志物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及人局灶性节段性肾小球硬化相关的蛋白标志物。具体而言,本发明涉及利用阿霉素大鼠肾病模型和质谱分析获得的人局灶性节段性肾小球硬化与疾病严重程度相关的蛋白标志物的用途。

### 背景技术

[0002] 尿蛋白质组学在肾脏疾病研究中的意义:

[0003] 不同于血液有维持内环境稳态的能力,尿液更容易产生变化,这些变化反映身体机能的改变,即尿液是生物标志物的重要来源,参见 Youhe G. Can urine be the gold mine for biomarker discovery?. *Sci China Life Sci*2013;43.。

[0004] 尿液常可以在一定程度表现出泌尿系统的功能,利用尿液变化诊断肾脏疾病方便简单。泌尿系统功能变化不易察觉,目前诊断方法主要依赖于活组织检查,使早期诊断、早期治疗、提高治愈率十分困难。尿蛋白质组主要由通过肾小球滤过的血浆蛋白质和肾脏、泌尿道分泌蛋白质共同组成,所以肾脏和泌尿道功能的变化可以通过尿蛋白质组反映出来,其高敏感性使之成为寻找泌尿系统损伤的生物标志物的重要方法。尿液作为肾脏的主要输出物,在反映肾脏状况方面具有得天独厚的优势,并且可以很容易大量地、无创性地获得,因此尿检常被称为体外的肾活检,在临床上具有重要的诊断意义。

[0005] 局灶性节段性肾小球硬化(FSGS)是引起肾病综合症的一种常见的肾小球病变,占儿童肾病综合症的20%,占成人的40%,发病率大约为7/100万,患者常通过尿液变化发现患病,确诊方法主要依赖于肾脏活组织检查,参见 Kitayakara C, Kopp JB, Eggers P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol*2003;23:172-82。

[0006] FSGS是由于肾小球滤过屏障受损引起的,病理改变包括系膜硬化、足细胞数量减少、肾小管和Bowman's囊融合,其中,足细胞损害起着重要作用,参见 D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *The New England journal of medicine*2011;365:2398-411。目前研究主要通过比较对照组和疾病组尿蛋白质组的不同寻找疾病标志物,通常反映某一时间点的尿蛋白差异,有很大的局限性,主要体现在:(1)实验设计方面,针对某一疾病状态的研究,不能区分疾病严重程度。没有完整全面的尿蛋白质组学的数据说明机体从病变初始直至肾脏衰竭的整个过程中尿液蛋白质组的变化,无法诊断疾病的病程,实用性不强。(2)临床病人发现肾脏病变多处于疾病中晚期,得到的生物标志物多体现在肾脏功能衰竭时,对早期诊断、早期治疗、提高患者生存率帮助不大。(3)在血尿素氮、肌酐等血清学指标未出现变化之前,利用蛋白质组学这种相对敏感的方法,能否可以从尿液中寻找标志物没有定论。(4)对于疾病发生发展过程中机体的病理生理变化未有明确认识。(5)传统的2-DE方法主要针对高丰度蛋白,应用有很大的局限性,不够全面。

[0007] 阿霉素肾病(ADN)大鼠模型通过诱导足细胞损害模拟FSGS损伤,是成熟的FSGS动物模型,已被用来研究FSGS发病机制,测试药物疗效等,参见 Zheng Z, Schmidt-Ott

KM, Chua S, 等人. A Mendelian locus on chromosome 16 determines susceptibility to doxorubicin nephropathy in the mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102: 2502-7. 利用该动物模型模拟 FSGS 的发病过程, 观察肾脏从正常、轻微病变到严重患病的整体变化, 对临床上诊断不同时期 FSGS 病变有指导意义。

## 发明内容

[0008] 因此, 本发明的技术目的在于利用阿霉素大鼠肾病模型和质谱分析获得的人局灶性节段性肾小球硬化病情相关的尿蛋白标志物, 以利用其检测受试者健康状态、监测局灶性节段性肾小球硬化疾病严重程度以及治疗进程和 / 或评估肾脏疾病预后。

[0009] 换言之, 本研究结合蛋白质组学技术和动物模型, 研究局灶性节段性肾小球硬化病情相关的生物标志物, 用于局灶性节段性肾小球硬化的早期发现, 治疗过程中的监测, 和预后评价。本发明发现了一系列用于局灶性节段性肾小球硬化早期诊断、治疗过程中检测和预后评估的蛋白生物标志物。

[0010] 本发明为了寻找到人局灶性节段性肾小球硬化病情严重程度相关的蛋白标志物, 利用阿霉素动物模型, ConA 富集排除掉高丰度蛋白的影响。在疾病进展过程中获得实验动物尿液, 利用质谱技术对疾病发生过程中的尿蛋白组进行鉴定, 获得局灶性节段性肾小球硬化病情严重程度相关蛋白。对所获得的蛋白质组数据经过严格的生物信息学分析, 获得能够反映局灶性节段性肾小球硬化的不同病变阶段、用于该疾病早期诊断、治疗过程中检测和预后评估的蛋白生物标志物。

[0011] 本发明发现与人局灶性节段性肾小球硬化病情严重程度相关的尿蛋白标志物, 其中未被报道的以蛋白 Uniprot 号显示为 43 个。

[0012] 本发明提供了选择性结合至一种或多种蛋白的结合部分, 在制备人局灶性节段性肾小球硬化疾病发展过程中的诊断试剂中的用途, 所述一种或多种蛋白选自  $\alpha$  1 抗蛋白酶、 $\alpha$  白蛋白、血清白蛋白、 $\beta$ -2- 微球蛋白、铜蓝蛋白、胎球蛋白-B、激肽原、血清转铁蛋白、羧酸酯酶、免疫球蛋白  $\gamma$ -2A 链 C 区、纤维蛋白溶解酶原、溶酶体酸性磷酸酶、蛋白 YIPF3、锌  $\alpha$  2 糖蛋白、 $\alpha$ -2-HS- 糖蛋白、蛋白 AMBP、T 细胞免疫球蛋白。各蛋白相对应 uniprot 号为 P01009、P43652、P02768、P61769、P00450、Q9UGM5、P01042、P02787、P23141、P01859、P00747、P11117、Q9GZM5、P25311、P02765、P02760、Q96D42。“结合部分”意思是能够结合至上述蛋白或编码所述蛋白质的 mRNA 的分子或实体。

[0013] 另一方面, 本发明提供了选择性结合至一种或多种蛋白的结合部分, 在制备人局灶性节段性肾小球硬化疾病发展过程中的诊断试剂中的用途, 其中所述一种或多种蛋白选自  $\alpha$  1 抗蛋白酶、 $\alpha$  白蛋白、血清白蛋白、 $\beta$ -2- 微球蛋白、铜蓝蛋白、胎球蛋白-B、激肽原、血清转铁蛋白、羧酸酯酶、免疫球蛋白  $\gamma$ -2A 链 C 区、纤维蛋白溶解酶原、溶酶体酸性磷酸酶、蛋白 YIPF3、锌  $\alpha$  2 糖蛋白、 $\alpha$ -2-HS- 糖蛋白、蛋白 AMBP、T 细胞免疫球蛋白。

[0014] 进一步地, 所述结合部分包含多肽或由多肽组成。

[0015] 进一步地, 所述结合部分包含抗体或其抗原结合片段或变体, 或由抗体或其抗原结合片段或变体组成。

[0016] 我们定义“选择性结合”包括相对于另外的多肽更强地结合至所述蛋白的结合部

分;优选所述结合为强至少 10 倍,优选强至少 50 倍和甚至更优选强至少 100 倍。优选结合部分只结合至所述蛋白。

[0017] 本文使用的术语“多肽”意思是多种氨基酸通过肽键连接在一起。术语“肽”可以与术语“多肽”交换使用,但是肽可以由两种或两种以上的多肽组成。

[0018] 进一步地,所述诊断试剂用于检测受试者健康状态、监测局灶性节段性肾小球硬化严重程度以及治疗进程和/或评估疾病预后。

[0019] 另一方面,本发明提供了一种方法,其包括

[0020] a):获得受试者的尿液,

[0021] b):分离尿蛋白,

[0022] c):确定正常人和病人尿液蛋白中的所述权利要求 1 至 5 任一项所述的一种或多种蛋白的水平,

[0023] d):其中所述蛋白的表达水平是局灶性节段性肾小球硬化严重程度、治疗进程和/或预后评估的指征。

[0024] 进一步地,其中步骤 (b) 使用定量质谱方法,ELISA 方法,Western 方法检测。

[0025] 进一步地,在上述方法中, $\alpha$ -2-HS-糖蛋白、蛋白 AMBP、T 细胞免疫球蛋白表达量降低是局灶性节段性肾小球硬化严重的指征。

[0026] 进一步地,在上述方法中, $\alpha$ 1 抗蛋白酶、 $\alpha$  白蛋白、血清白蛋白、 $\beta$ -2-微球蛋白、铜蓝蛋白、胎球蛋白-B、激肽原、血清转铁蛋白、羧酸酯酶、免疫球蛋白  $\gamma$ -2A 链 C 区、纤维蛋白溶解酶原、溶酶体酸性磷酸酶、蛋白 YIPF3、锌  $\alpha$  2 糖蛋白的表达量增加是局灶性节段性肾小球硬化严重的指征。

## 附图说明

[0027] 图 1:尿蛋白/尿肌酐在局灶性节段性肾小球硬化发病过程中的变化,显示在 6 个时间点,即随着疾病进展尿蛋白逐渐升高。

[0028] 图 2:在三只大鼠中质谱鉴定到随着病情进展逐渐变化的蛋白,显示大鼠蛋白、相对应的人同源蛋白 uniprot 号,以及在三次实验中变化蛋白的各相对定量信息。

[0029] 图 3:Western blot 验证质谱结果,显示:纤维蛋白溶解酶原、铜蓝蛋白随着局灶性节段性肾小球硬化病情发展,尿中该蛋白逐渐增多;蛋白 AMBP 随着局灶性节段性肾小球硬化病情发展,尿液中该蛋白先降低后保持稳定。

## 具体实施方式

[0030] 下面将通过下述非限制性实施例进一步说明本发明,本领域技术人员公知,在不背离本发明精神的情况下,可以对本发明做出许多修改,这样的修改也落入本发明的范围。

[0031] 下述实验方法如无特别说明,均为常规方法,所使用的实验材料如无特别说明,均可容易地从商业公司获取。

[0032] 实施例

[0033] 实施例 1

[0034] 材料与试剂

[0035] 1) 仪器:大鼠代谢笼:购自北京佳源兴业科技有限公司。TripleTOF5600 质谱仪:

购自ABI公司;Agilent1200 高效液相色谱仪;购自Agilent公司;MilliQ RG超纯水系统;购自Millipore公司;C18反相分析柱(RP柱,0.1×150mm,3 μm, 200 Å):购自Michrom Bioresources公司。

[0036] 2) 主要试剂:去离子水来源于MilliQ RG超纯水系统;色谱级乙腈、甲酸和甲醇为Fisher公司生产;碘乙酰胺(IAA)、碳酸氢铵、二硫苏糖醇(DTT)从Merck公司购买;测序级胰酶、ConA琼脂糖从Sigma公司购买;所有抗体均来自Abcam公司。

[0037] 3) 动物:雄性SD大鼠(体重250~250g)购自北京医学实验动物研究所,在标准饲养环境中饲养。

[0038] 实验方法

[0039] 1) 阿霉素大鼠模型建立以及样品收集。

[0040] a) 实验前新鲜配置阿霉素溶液;溶于生理盐水溶液。

[0041] b) 阿霉素大鼠模型建立步骤:用无菌1mL注射器静脉注射,根据大鼠体重,注射阿霉素量为5mg/kg。

[0042] c) 样品收集流程:在造模之前,将大鼠置于代谢笼中收集正常尿液,在造模之后分别于第3、7、11、15、23天将阿霉素大鼠置于代谢笼中收集尿液样品。

[0043] 2) 样品处理:

[0044] a) 尿蛋白提取与保存:各时段尿液于4℃2000g离心20分钟,取上清,置于新EP管内,继续12000g4℃离心20分钟;取上清,-80℃保存。

[0045] b) 尿蛋白经过ConA琼脂糖富集之后,然后进行膜上酶切,参见Wisniewski JR, Zougman A, Nagaraj N, Mann M. Universal sample preparation method for proteome analysis. *Nature methods*2009;6:359-62。反相色谱柱分离,质谱鉴定。

[0046] 3) 反相高效液相色谱分离串联质谱鉴定:

[0047] a) 色谱方法:酶切后肽段经Agilent1200 高效液相色谱自动加样器加入安捷伦公司的反相Trap柱,通过六通阀转换,进行RP色谱柱(0.1×150mm, Magic C18, 5 μm, 100 Å; Michrom Bioresources, Auburn, 美国)分离。洗脱时间120分钟,色谱柱流速为0.5 μl/min。RP柱洗脱梯度为5~40%流动相B(流动相A为:0.1%甲酸+2%乙腈+97.9%水;流动相B为:0.1%甲酸+89.9%乙腈+10%水)。

[0048] b) 质谱方法:从反相柱上洗脱下来的多肽应用TripleTOF5600质谱进行鉴定。

[0049] 4) 数据库检索:

[0050] 所有质谱结果用mascot软件进行数据库检索。所用数据库为Swissprot\_2012\_07。检索条件为:胰酶酶切;允许有2个漏切位点;半胱氨酸+57Da的固定修饰;可变修饰:脱酰胺基的(NQ), Oxidation(M)。Tripletof5600数据质谱数据检索容许误差为:母离子0.05Da,子离子0.05Da。

[0051] 5) 相对定量分析结果:

[0052] 所有质谱结果通过初级LC-MS/MS软件进行相对定量结果分析。软件操作根据文献中所示方法使用,参见Hauck SM, Dietter J, Kramer RL, et al. Deciphering membrane-associated molecular processes in target tissue of autoimmune uveitis by label-free quantitative mass spectrometry. *Molecular&cellular proteomics*:MCP2010;9:2292-305。

[0053] 6) Western blot 验证

[0054] 将阿霉素大鼠各时期尿蛋白分别取 20ug, 10%SDS-PAGE 分离, 在转膜液 (10% methanol, 25mM Tris base, 192mM glycine, PH8.0) 中将蛋白转膜至 PVDF 膜上, PVDF 膜于 5% 脱脂奶粉中室温封闭 1h, 一抗孵育过夜, 一抗分别为白蛋白 (1:1000), 转铁蛋白 (1:10000),  $\alpha 1$  抗胰蛋白酶  $\alpha$  (1:1000), 蛋白 AMBP (1:1000); 洗膜 30min 后用二抗 (过氧化物酶结合的 IgG, 1:10000) 室温孵育 2h, ECL 显色。

[0055] 实验结果

[0056] 1) 来源于三只大鼠的各 6 个时期的尿液经过质谱鉴定, 基于两肽以上鉴定的蛋白分别为 214、217、224 个, 共同鉴定的蛋白为 156 个。对阿霉素大鼠尿蛋白作人蛋白的同源比对, 本发明获得了 128 个人阿霉素大鼠尿液蛋白。

[0057] 2) 将 128 个阿霉素大鼠尿蛋白在 6 个时间段即局灶性节段性肾小球硬化不同阶段的变化趋势进行比较, 发现变化趋势相同的蛋白共有 23 个, 其中有人同源的有 17 个, 蛋白名称分别为  $\alpha 1$  抗蛋白酶、 $\alpha$  白蛋白、血清白蛋白、铜蓝蛋白、羧酸酯酶、激肽原、纤维蛋白溶解酶原、血清转铁蛋白、免疫球蛋白  $\gamma$ -2A 链 C 区、 $\alpha$ -2-HS-糖蛋白、蛋白 AMBP、胎球蛋白 -B、T-激肽原 2、蛋白 YIPF3、溶酶体酸性磷酸酶、锌  $\alpha$  2 糖蛋白、T 细胞免疫球蛋白。

[0058] 按照基因对应关系, 将其转换为人的基因后对应的人蛋白包括  $\alpha 1$  抗蛋白酶、 $\alpha$  白蛋白、血清白蛋白、 $\beta$ -2-微球蛋白、铜蓝蛋白、胎球蛋白 -B、激肽原、血清转铁蛋白、羧酸酯酶、免疫球蛋白  $\gamma$ -2A 链 C 区、纤维蛋白溶解酶原、溶酶体酸性磷酸酶、蛋白 YIPF3、锌  $\alpha$  2 糖蛋白、 $\alpha$ -2-HS-糖蛋白、蛋白 AMBP、T 细胞免疫球蛋白。各蛋白相对应 uniprot 号为 P01009、P43652、P02768、P61769、P00450、Q9UGM5、P01042、P02787、P23141、P01859、P00747、P11117、Q9GZM5、P25311、P02765、P02760、Q96D42。其中, 在 FSGS 发展过程中的六个时间段内表达量逐渐增加的蛋白有  $\alpha 1$  抗蛋白酶、 $\alpha$  白蛋白、血清白蛋白、 $\beta$ -2-微球蛋白、铜蓝蛋白、胎球蛋白 -B、激肽原、血清转铁蛋白、羧酸酯酶、免疫球蛋白  $\gamma$ -2A 链 C 区、纤维蛋白溶解酶原、溶酶体酸性磷酸酶、蛋白 YIPF3、锌  $\alpha$  2 糖蛋白, 尤其是在疾病晚期表达量明显增多。随病程进展表达量减低的蛋白有  $\alpha$ -2-HS-糖蛋白、蛋白 AMBP、T 细胞免疫球蛋白, 其中 T 细胞免疫球蛋白、蛋白 AMBP 对应的蛋白在疾病早期表达量不变, 在疾病中期表达量逐渐下降。

[0059] 3) 对共 13 只大鼠的 6 个时间段即局灶性节段性肾小球硬化不同疾病阶段的尿液中尿蛋白 / 尿肌酐比值进行分析, 发现在整个过程中随着局灶性节段性肾小球硬化疾病进展, 肾脏相应功能出现恶化, 主要体现在尿蛋白 / 尿肌酐比值逐渐升高。

[0060] 4) Western blot 选择对上述蛋白标志物中的纤维蛋白溶解酶原、铜蓝蛋白, 蛋白 AMBP 在 10 只动物中进行验证, 得到与质谱结果一致的结果, 使以上蛋白作为局灶性节段性肾小球硬化的疾病标志物更加可信。

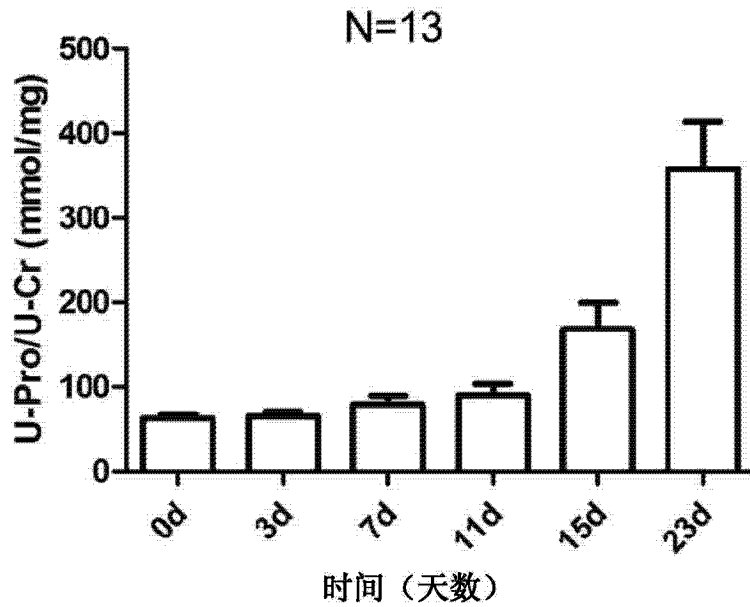


图 1

Uniprot (人)	蛋白名称	Uniprot (大鼠)	编号	标准化后丰度					
				0天	3天	7天	11天	15天	23天
呈上升趋势	α1 抗蛋白酶	PI7475	Rat1	19901.89672	24506.26776	24950.15714	99863.17856	252433.6806	454453.2012
			Rat2	8818.823494	10918.96842	11317.87276	51942.77054	163745.1046	169035.4722
			Rat3	33384.49881	21640.42466	99815.09619	216962.3052	71817.55612	592527.9739
P43652	α 白蛋白	P36953	Rat1	517084.2102	443320.1117	638505.4293	799161.2644	1088401.455	1750279.132
			Rat2	124135.5494	130934.3092	154184.7321	232303.7698	376031.3806	95849.7068
			Rat3	676473.4154	554561.8511	679587.9377	736908.4086	1081159.027	989000.9644
P02768	血清白蛋白	P02770	Rat1	232326.5388	264460.6019	604365.1599	1057265.76	4329696.764	7523131.14
			Rat2	353779.4517	202607.3119	171666.6173	806380.8111	1848462.648	7862277.838
			Rat3	533327.2889	562350.6367	501206.6586	1423234.696	2642161.893	4588888.244
P61769	β-2-微球蛋白	P07151	Rat1	4037.571702	6754.231812	2293.899303	2675.898823	5329.674669	11137.38248
			Rat2	4877.397068	7171.55423	2295.913264	2545.635955	5380.477703	7364.311875
			Rat3	3967.995421	5938.770363	3917.909463	5616.794785	7486.818344	10062.45899
P00450	铜蓝蛋白	PI3635	Rat1	38466.51998	33234.86557	46841.95234	68470.15513	178700.7416	358500.9061
			Rat2	13917.54707	14812.07768	18965.01669	31700.4458	68730.16189	153059.9465
			Rat3	43567.38377	12809.63908	31094.15528	63806.35771	100614.9777	155371.7154
Q9UCM5	胎球蛋白-B	Q9QX79	Rat1	20174.06119	8382.824202	10541.94882	18230.23211	22069.43372	52797.85616
			Rat2	51993.73818	30085.44282	28705.88097	22718.77661	23242.37007	46671.5065
			Rat3	40762.00915	16777.87857	25203.37051	22556.48563	23472.46625	101234.2683
P01042	激肽原	P01048	Rat1	70368.72362	151526.7459	145685.7425	151996.8513	218227.3585	220521.1201
			Rat2	12741.85555	37643.20514	23580.63544	28146.59646	38451.67532	46253.03061
			Rat3	7904.416935	16510.06046	46110.31596	32665.29238	44435.47745	68827.48151
P02787	血清转铁蛋白	PI2346	Rat1	197057.3947	233248.1874	241630.1553	560315.5535	2442382.03	5305219.379
			Rat2	152939.441	180892.3198	111005.3066	245365.9082	794864.0962	1621277.513
			Rat3	545564.1977	257931.5897	288392.9097	739266.0833	1741379.723	2350484.692
P23141	羧酸酯酶	FI0959	Rat1	36899.84082	39616.65226	38818.28613	105885.5079	154727.8785	794739.0168

图 2



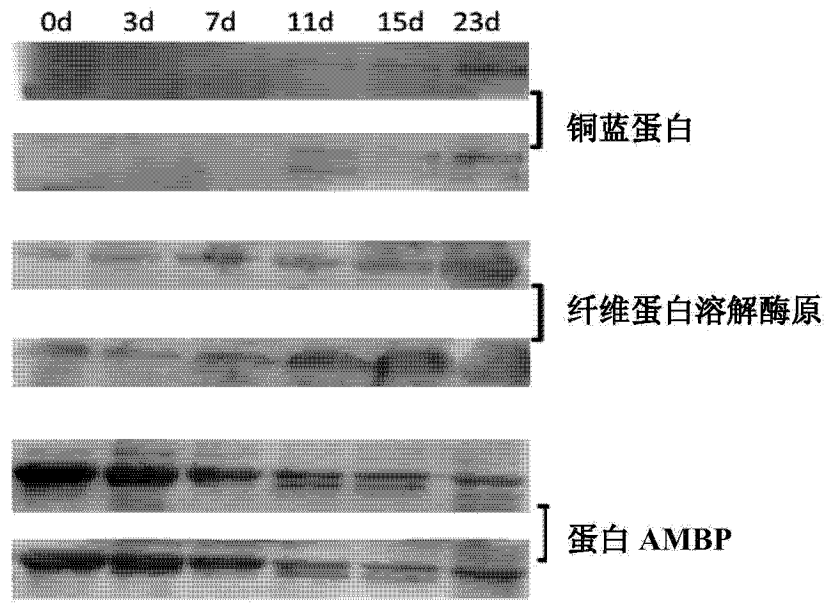


图 3

专利名称(译)	局灶性节段性肾小球硬化的蛋白标志物		
公开(公告)号	<a href="#">CN104007258A</a>	公开(公告)日	2014-08-27
申请号	CN201310460064.5	申请日	2013-09-30
[标]申请(专利权)人(译)	中国医学科学院基础医学研究所		
申请(专利权)人(译)	中国医学科学院基础医学研究所		
当前申请(专利权)人(译)	中国医学科学院基础医学研究所		
[标]发明人	高友鹤 赵敏迪		
发明人	高友鹤 赵敏迪		
IPC分类号	G01N33/531		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/347 G01N2800/52 G01N2800/56		
代理人(译)	程伟 韩文华		
其他公开文献	CN104007258B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及局灶性节段性肾小球硬化的蛋白标志物。更特别地，本发明涉及选择性结合至一种或多种蛋白的结合部分，在制备人局灶性节段性肾小球硬化疾病发展过程中的诊断试剂中的用途，所述一种或多种蛋白选自α1抗蛋白酶、α白蛋白、血清白蛋白、β-2-微球蛋白、铜蓝蛋白、胎球蛋白-B、激肽原、血清转铁蛋白、羧酸酯酶、免疫球蛋白γ-2A链C区、纤维蛋白溶解酶原、溶酶体酸性磷酸酶、蛋白YIPF3、锌α2糖蛋白、α-2-HS-糖蛋白、蛋白AMBP、或T细胞免疫球蛋白。具体而言，本发明涉及利用大鼠模型和质谱分析获得的人局灶性节段性肾小球硬化尿蛋白潜在标志物的用途。

