



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104007258 B

(45) 授权公告日 2016. 07. 06

(21) 申请号 201310460064. 5

质谱分析.《基础医学与临床》. 2010, 第 30 卷 (第 3 期),

(22) 申请日 2013. 09. 30

审查员 苗君叶

(73) 专利权人 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)

(56) 对比文件

CN 1331801 A, 2002. 01. 16,

WO 03/019193 A1, 2003. 03. 06,

JP 特开 2003-245082 A, 2003. 09. 02,

WO 2012/126933 A1, 2012. 09. 27,

王燕 等. 微小病变性肾病早期差异尿蛋白

权利要求书1页 说明书5页 附图4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、 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 $\alpha 2$ 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。

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 α 1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 α 2糖蛋白、 α -2-HS-糖蛋白、蛋白AMBIP、或T细胞免疫球蛋白,其中 α -2-HS-糖蛋白、蛋白AMBIP、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,或者 α 1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 α 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。

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抗原结合片段,或由抗体或抗原结合片段组成。

5. 根据权利要求1、2或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3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。

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Kitiyakara 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,Kaske I 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、 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 $\alpha 2$ 糖蛋白、 α -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、 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 $\alpha 2$ 糖蛋白、 α -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, α -2-HS-糖蛋白、蛋白AMBIP、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, α 1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 α 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AMBIP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。TripIeTOF5600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,3μm,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、二巯苏糖醇(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, 5μm, 100 Å; Michrom Bioresources, Auburn, 美国)分离。洗脱时间120分钟,色谱柱流速为0.5μl/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: MCP* 2010; 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), α 1抗胰蛋白酶 α (1:1000),蛋白AMB(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 α 1抗蛋白酶、 α 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 γ -2A链C区、 α -2-HS-糖蛋白、蛋白AMB、胎球蛋白-B、T-激肽原2、蛋白YIPF3、溶酶体酸性磷酸酶、锌 α 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 α 1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 α 2糖蛋白、 α -2-HS-糖蛋白、蛋白AMB、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 α 1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 α 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 α -2-HS-糖蛋白、蛋白AMB、T细胞免疫球蛋白,其中T细胞免疫球蛋白、蛋白AMB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AMB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。

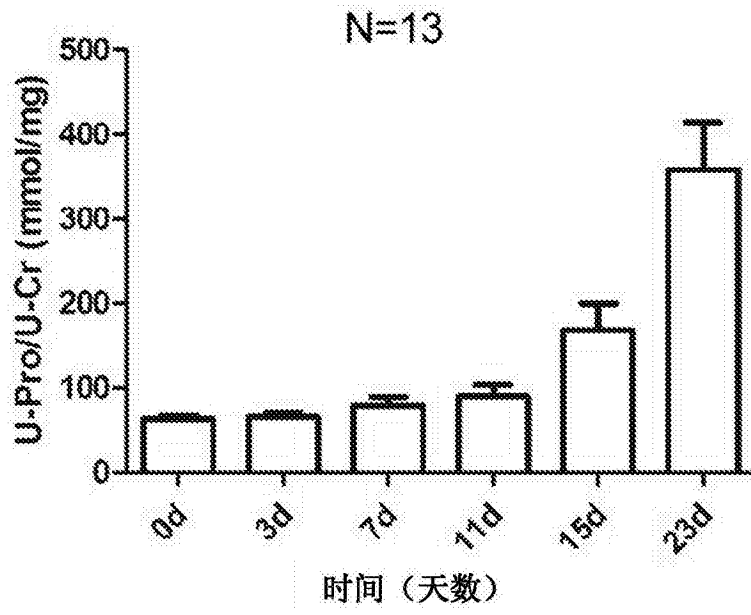


图1

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			
早上升 趋势												
P01009	α 1 抗蛋 白酶	P17475	Rat1 Rat2 Rat3	19901.89672 8818.823494 33384.49881	24506.25776 10918.96842 21640.42466	11317.87276 99815.09619 638505.4293	24950.15714 11317.87276 216963.3052	93863.17856 51942.77054 216963.3052	252433.5806 163745.1046 71817.55312	454453.2012 169035.4722 592327.9739		
P43652	α 白蛋白	P36953	Rat1 Rat2 Rat3	517084.2102 124135.5494 676473.4154	443320.1117 130934.3092 554561.8511	154184.7321 679587.9377 804365.1599	232303.7698 736908.4086 1057265.76	799161.2644 232303.7698 1081159.027	1088401.455 376031.3606 4329696.764	1750279.132 958149.7068 989000.9644		
P02768	血清白蛋 白	P02770	Rat1 Rat2 Rat3	232326.5388 353779.4517 533327.2889	264460.6019 302607.3119 562350.6367	171666.6173 501206.6586 2293.899303	806380.8111 1423234.696 2675.898823	1848462.648 2642161.893 5329.674669	7862377.838 4588888.244 7364.31875			
P61769	β -2 微 球蛋白	P07151	Rat1 Rat2 Rat3	4037.571702 4877.397068 3967.995421	6754.231812 7171.55423 5938.770363	2295.913264 3917.909463 46841.95234	2395.913264 5616.794785 68470.15513	2395.913264 7486.818344 178700.7416	2295.913264 7486.818344 178700.7416	2295.913264 10062.45899 358500.9061		
P00450	铜蓝蛋白	P13635	Rat1 Rat2 Rat3	38466.51998 13917.54707 43567.38377	33234.86557 14812.07768 12809.63908	18965.01669 31094.15528 10541.94882	18965.01669 31094.15528 10541.94882	18965.01669 31094.15528 10541.94882	18965.01669 31094.15528 10541.94882	18965.01669 31094.15528 10541.94882		
Q9UGM5	胎球蛋白 -B	Q9QX79	Rat1 Rat2 Rat3	20174.06119 51993.73818 40762.06915	8382.824202 30085.44282 16777.87857	28705.88097 25203.37051 145685.7425	10541.94882 28705.88097 25203.37051	10541.94882 28705.88097 25203.37051	10541.94882 28705.88097 25203.37051	10541.94882 28705.88097 25203.37051		
P01042	激肽原	P01048	Rat1 Rat2 Rat3	70368.72362 12741.85555 7904.416935	151526.7459 37643.20514 16510.06046	233248.1674 46110.31596 233248.1674	145685.7425 23580.63544 46110.31596	151996.8513 28146.59646 32665.29238	218227.3585 38451.67532 44435.47745	220321.1201 46253.03061 68827.48151		
P02767	血清转铁 蛋白	P12346	Rat1 Rat2 Rat3	197057.3947 152939.441 545564.1977	233248.1674 160892.3198 257931.5897	241630.1553 111005.3066 288392.9097	241630.1553 245365.9082 739266.0833	241630.1553 245365.9082 739266.0833	241630.1553 245365.9082 739266.0833	241630.1553 245365.9082 739266.0833		
P23141	羧酸酯酶	P10959	Rat1	36899.84082	39616.65226	38818.28613	105885.5079	154727.8785	794739.723	2350484.692		

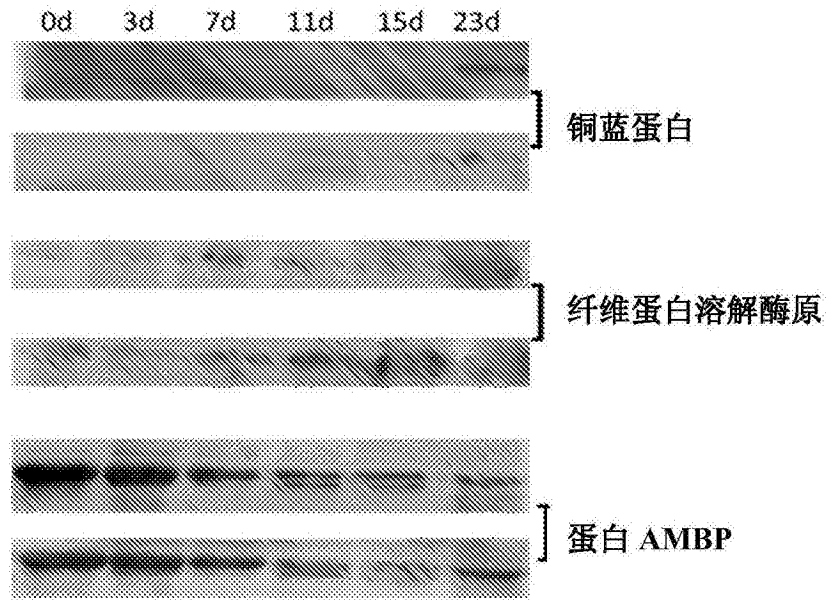


图3

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	CN104007258B	公开(公告)日	2016-07-06
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	CN104007258A		
外部链接	Espacenet SIPO		

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。

