

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200510102128.X

G12N 15/12 (2006.01)

G12Q 1/68 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

C07K 14/435 (2006.01)

C07K 16/18 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

[43] 公开日 2007年6月20日

[11] 公开号 CN 1982453A

[22] 申请日 2005.12.12

[21] 申请号 200510102128.X

[71] 申请人 杨淑伟

地址 510730 广东省广州市广州经济技术开发区
宝石路留学人员广州创业园 505

[72] 发明人 杨淑伟 李华平 林立 周贵良
黄冰 沈川 柯瑞勤 温世萍
李满华 钟国维

[74] 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司
代理人 温旭

权利要求书 1 页 说明书 61 页 附图 2 页

[54] 发明名称

人类新基因及其编码多肽的用途

[57] 摘要

本发明属于分子生物学领域，涉及选择性剪切产生的人类新基因及其编码的多肽的用途。本发明所述的人类新基因是从不同组织 cDNA 文库中克隆得到的具有新的剪切形式的基因，用于制备对临床病理中是否存在特定基因的某种特异剪切体的探针，或者制备对疾病标本和正常标本进行特定基因的不同剪切方式表达谱比较的 PCR 引物，或者用作特定疾病的药物靶点以制备对相关疾病的治疗药物。所述人类新基因编码的多肽用于制备检测疾病的抗原-抗体诊断试剂盒，以及用作特定疾病的药物靶点以筛选对相关疾病的治疗药物。



1、人类新基因，其特征在于：是以已公开的同源参考基因序列为标准，从人体不同组织 cDNA 文库中克隆得到的具有新的剪切形式的基因，剪切体之间的差异 DNA 序列为 SEQ ID NO: 1-102 之一。

2、如权利要求 1 所述的人类新基因用于制备对临床病理中是否存在特定基因的某种特异剪切体的探针的用途。

3、如权利要求 1 所述的人类新基因用于制备对疾病标本和正常标本进行特定基因的不同剪切方式表达谱比较的 PCR 引物的用途。

4、如权利要求 1 所述的人类新基因用作特定疾病的药物靶点以制备对相关疾病的治疗药物的用途。

5、如权利要求 1 所述的人类新基因所编码的多肽，其特征在于：是以已公开的同源参考基因编码序列为标准，从人体不同组织 cDNA 文库中克隆得到的特定基因的具有新的剪切形式的基因编码的多肽，剪切体之间的差异氨基酸序列为 SEQ ID NO: 103-204 之一。

6、如权利要求 5 所述的多肽用作抗原免疫动物以生产相应的抗体。

7、如权利要求 5 所述的多肽用于制备检测疾病的抗原-抗体诊断试剂盒的用途。

8、根据权利要求 6 所述的用途，其特征在于：所述的多肽用于制备检测自身免疫疾病或者非自身免疫疾病的抗原-抗体诊断试剂盒。

9、根据权利要求 8 所述的用途，其特征在于，所述的非自身免疫疾病包括癌症、心血管病、精神病等疾病。

10、如权利要求 5 所述的多肽用作特定疾病的药物靶点以筛选对相关疾病的治疗药物的用途。

人类新基因及其编码多肽的用途

技术领域

本发明属于分子生物学领域，涉及基因及其编码的多肽，具体是涉及选择性剪切产生的人类新基因及其编码的多肽的用途。

背景技术

基因上含有蛋白质编码信息的部分叫做外显子(exon)，每个外显子均编码一个完整蛋白质的特定部分。在一些生物(包括人类)基因的外显子常被一些长的DNA片段分割，这些片段又称内含子(intron)，其功能目前仍在研究中。

剪切(Splicing)是指在RNA中去除内含子(intron)和连接外显子(exon)，从而使内含子们被剪除掉，而原来被分隔的外显子们被接在一起。剪切是真核生物前体mRNA(pre-mRNA)转录后加工的常见方法，其结果是从一个前体mRNA(pre-mRNA)上产生出不同的mRNA。

mRNA 选择性剪切

学者们正在改写人类遗传学的规则，他们的发现有助于覆盖从糖尿病到癌症到心脏病的范围的医药的进展。正被打破的是老版本的“一个基因一个蛋白”规则，它是指一个单独的基因只能产生一种蛋白。该规则已经被人们的最新研究所抛弃，因为一个称为选择性剪切(alternative splicing)的过程的发现，该过程中一个单独的基因可以产生许多不同的蛋白质。

选择性剪切(alternative splicing)是指一个基因不仅编码一氨基酸链，它能编码一定数量的氨基酸链。在某些基因中，不同的外显子的组合会在不同的时期被激活，每一种组合都会产生一种蛋白。真核细胞中的绝大部分基因必须经过剪切，才能作为蛋白质合成的模板。其中许多基因可通过不同的剪切方式，即变换剪切而编码不同功能的蛋白。

选择性剪切的发现解决了有关人类基因组的一个最大困惑，即为什么人类基因组可用如此少的基因产生出如此众多的多样性。生物学家以前认为复杂的人类需要至少5万个基

因，最终从人类基因组计划的 3 万个数据中找出所有的基因。最新的预测是约 2 万个基因——跟一种简单的蠕虫的基因数目差不多。选择性剪切长久以来一直被认为是一种非常罕见的现象，但是研究者们现在宣称至少在过半，有些人甚至说几乎全部的人类基因，都有或多或少的选择性剪切发生。这个发现在原理上可以解释人类基因数目虽少，可是依然可以产生如此众多的，几十万甚至上百万的蛋白种类。

目前的研究表明，基因的选择性剪切 (alternative splicing) 是进化中新基因产生的重要方式之一。例如，中科院昆明动物研究所、美国 Cincinnati 大学宿兵博士的研究小组研究了 Neuropsin 基因选择性剪切的分子进化。Neuropsin 基因是编码主要在大脑海马区表达的丝氨酸蛋白酶的基因。对小鼠的研究发现该基因同学习和记忆的功能调节以及大脑的发育相关。在人脑中，Neuropsin 基因表达两种 RNA (Type-I 和 Type-II)。其中，Type II 是小鼠中没有的。在人的胚胎中，Type-I 和 Type-II 两种剪切方式都有表达，且丰度相似。在成人脑中，Type-II 成为优势表达的剪切方式，Type-I 仅有少量表达。该研究小组测定了主要灵长类代表物种的 Neuropsin 基因序列。研究发现，在新大陆猴和旧大陆猴中，Type-II 特异的第 3 外显子存在 1-2 个碱基的插缺，从而导致 Type-II 读码框的改变；但在小猿和大猿中没有发现插缺。因此，他们推测，Type-II 起源于距今约 1 千 8 百万年前的人猿超科 (Hominoid) 的祖先。这种新的 Neuropsin 基因的剪切方式的产生，可能对灵长类大脑功能的演化产生影响。他们进一步分析了 Neuropsin 两种剪切产物在人和非人灵长类大脑中的表达情况。结果显示，Type-II 只在人的大脑中表达。在检测的猕猴、滇金丝猴和长臂猿的大脑中只表达 Type-I。因此，Type-II 在大脑中发挥生物学功能可能比 1 千 8 百万年更晚近。相关研究论文 2004 年 7 月 28 日发表于国际知名杂志《分子生物学与进化》(Molecular Biology and Evolution) 网络版上。

此外，选择性剪切有可能是决定生物体种间差异的重要原因。人们希望能根据已知的选择性剪切的数据，寻找出决定选择性剪切的因素，并以此来预测新的选择性剪切的位点。

mRNA 选择性剪切与疾病的关系

由于同一个基因在不同生长发育阶段，或不同生理病理下，或不同组织器官中，或不同细胞类型中可能转录为不同的剪切体，而同一个基因的不同剪切体可能具有不同的甚至相反的功能，因此研究同一个基因的不同剪切体的表达对于疾病诊断与治疗评估至关重要。

某些基因的初级 RNA 转录产物可以进行选择性剪切以产生 mRNA，该 mRNA 与该基因产生的大部分 mRNA 是不同的，该 mRNA 翻译成选择性剪切形式的蛋白质，该蛋白质含有与相应的正常剪切产生的蛋白质不同的氨基酸序列。选择性剪切形式的蛋白质通常在一定生理或病理状态下以组织特异性的方式表达。这些选择性剪切产生的 mRNA 存在于许多类型的癌症、糖尿病、阿尔海默氏病和红斑狼疮等病人的患病或异常细胞中，而在正常细胞中基本不存在。

目前研究发现，选择性剪切是人体中蛋白组多样性的主要来源，它与疾病和治疗有高度相关性。例如，止痛药的长期目标是一种神经特异性的 COX-1 的选择性剪切异构体。几种主要疾病，如胆囊纤维化，与顺式因子或反式因子的突变或变化有关，导致异常剪切和不正常蛋白的产生。更正错误的剪切是分子治疗法的一个重要目标。近来的研究已经采用修改的寡聚核苷酸去抑制隐藏的内含子，或通过突变使活跃的内含子减弱，提示这些反应物可最终导致有效的治疗。(Mariano A Garcia-Blanco, et al. Alternative splicing in disease and therapy, *Nature Biotechnology* 22, 535-546, 2004)

其他类似的研究可见 Jiang C, Yu L, Zhao Y et al. Cloning and characterization of CIS 1b (cytokine inducible SH2- containing protein 1b), an alternative splicing form of CIS 1 gene. *DNA Seq.* 2000;11:149-154. (复旦大学), 该研究揭示: 细胞因子可诱导的 SH2 包含蛋白 1b (CIS 1b) 是 CIS 1 基因的一种选择性剪切形式。

mRNA 选择性剪切与心脏病的关系

机体从青年到成年的发育过程中，会发生组织和器官水平的重塑现象，这种重塑现象依赖于外界环境和条件。同样在许多疾病条件下，如心肌肥厚，心力衰竭等条件下，心脏会发生病理性重塑，但心脏的发育和重塑中作用的机理并不是十分清楚。一篇发表于 2005 年 1 月 14 日《细胞》(Cell)上的封面文章(Xiang-Dong Fu, et al, ASF/SF2-Regulated CaMKII δ Alternative Splicing Temporally Reprograms Excitation-Contraction Coupling in Cardiac Muscle, *Cell*, Vol. 120, 59-72, January 14, 2005)报道了来自美国加州大学(UCSD)的以华人学者为主的一项重要研究成果: 选择性剪切在心脏病中扮演重要角色。

付向东等人的研究发现内质网(SR)上一个蛋白 ASF/SF2 的基因在心脏的发育和重塑中可能扮演着中心的角色，而 ASF/SF2 是作用于选择性剪切的蛋白家族成员。采用该基因敲除的小鼠进行研究，发现该基因是通过调节 CaMKII δ (一种负责心脏收缩和组织生长

的钙酶),从而调节了心脏的兴奋收缩耦联的过程,该基因突变或缺失会导致心脏兴奋收缩耦联的丧失,从而严重影响了心脏的发育和重塑。ASP/SF2这一内质网上蛋白的发现为将来心肌发育和许多心脏疾病提供了新的药物靶点。《细胞》杂志对该篇文章作了高度的评价,认为:选择性剪切调节影响了心脏发育(Alternative Splicing Regulation Impacts Heart Development)。

mRNA 选择性剪切与自身免疫疾病的关系

杨晓峰和他的同事研究了在自身免疫疾病(例如风湿性关节炎和I型糖尿病)中的选择性剪切现象,这类疾病中机体免疫系统错误攻击了自身的组织(Xiao-Feng Yang, M.D., Ph.D, assistant professor, medicine and immunology, and Thomas A. Cooper, professor, pathology, Baylor School of Medicine, Houston; Jan. 14, 2005, Cell; December 2004 Journal of Allergy and Clinical Immunology)。他们比较了随机选自人类基因组的9,554个蛋白质中的45个与自身免疫疾病相关的蛋白。他们发现:在特殊区域的选择性剪切发生在称为自身抗原的所有蛋白中,该剪切引发免疫系统的攻击。在仅42%的随机挑选的蛋白质中发现了选择性剪切。当这些异构体(不同的蛋白形式)超过一定差异的极限,自体蛋白的免疫耐受会被打破,免疫系统开始攻击这些蛋白和细胞。这些发现将具有药物开发的潜力,人们将找到阻止该蛋白的异常形式的表达,或者阻断免疫系统对它们的反应。

mRNA 选择性剪切与癌症的关系

基因的选择性剪切的研究也有助于人们最终揭示肿瘤的机制。正常肿瘤的发生、发展和转移是一个非常复杂的病理过程,其中牵涉的生物大分子及其相互作用非常复杂。正常组织和肿瘤组织在基因组DNA水平上是有差异的,这种差异诸如易位、倒位、插入和缺失、扩增等。已知的这些种类的突变可以作为探针进行荧光原位杂交,对待分析个体进行突变检测。有研究报道基因的不同剪切方式同癌症的发生相关[Cooper TA,Mattox W.The regulation of splice-site selection,and its role in human disease.Am J Hum Genet,1997,61:259-266.]。

目前的研究表明,肿瘤从本质上来说是基因病。原癌基因、癌基因、肿瘤抑制基因,实际上是对细胞生长,分化起正向或者反向调节的基因。在保持机体的正常功能方面起重要的作用。如果发生异常改变,则可能引起细胞的转化和肿瘤的发生。而肿瘤的生长和转

移，依赖于肿瘤内的血管生成。在肿瘤血管生成中起作用的众多因子，当前研究得最多，最受重视的是血管内皮生长因子（VEGF）。VEGF是一种重要的血管源性生长因子，主要由血管内皮细胞、巨噬细胞、纤维母细胞、平滑肌细胞等组织细胞以及各种肿瘤细胞分泌，能特异性的与血管内皮细胞受体结合，促进血管内皮细胞的分裂与增殖，并能增加微血管的通透性，对抗体、肿瘤的血管生成起着重要的作用。人 VEGF 基因长约 14kb，由 8 个外显子、7 个内含子交替组成，经过转录 1 水平的剪切，产生 5 种不同的转录子，形成 5 种异构体，VEGF121、VEGF145、VEGF165、VEGF189、VEGF206，各种异构体所含氨基酸的数量不同，其生物学特性也有所不同。VEGF121 因缺少外显子 6 和 7 编码的氨基酸，无肝素结合活性，以可溶性形式存在；VEGF165 仅缺少外显子 6 编码的氨基酸，而具有外显子 7 编码的氨基酸，分泌后 50%与肝素结合，50%可溶形式存在，在组织细胞中含量最丰富，适于肌注、静脉使用，在动物实验和临床研究中应用较多；VEGF189、VEGF206 则富含碱性氨基酸，有强肝素亲合力，主要以结合形式存在。

例如，为寻求 KCHIP1 基因与乳腺癌之间的关系，刘征等人对收集到的 12 例乳腺癌组织、12 例正常乳腺组织样本进行 KCHIP1 基因 cDNA 扩增、突变检测。经测序证实，在这些乳腺癌组织样本中没有发现 KCHIP1 基因的突变，但发现了 KCHIP1 基因一种新的剪接型，这个新剪接型是在原来 KCHIP1 基因外显子 1 和外显子 2 之间多了一个 162 bp 的插入片段（AY780424）。（刘征，肖向军，樊飞跃，孙元明，李雨民，杨福军，KCHIP1 基因一种新剪切型的发现，癌症，2005 年 6 期）

例如，在乳腺癌、食道癌、胰腺癌等多种癌症中，经常会发现 Cyclin D1 的过度表达。糖原合成酶激酶 3 β （Glycogen synthesis kinase 3 β ）导致 Cyclin D1 在保守的 C 端残基 Thr-286 处磷酸化，从而促使 G1 期进入 S 期时 CRM1 依赖的 cyclin D1 核输出。Cyclin D1 在 Thr-286 处的突变会影响其磷酸化从而引发细胞转化。但是，仅是普通的 cyclin D1 的过度表达并不能导致这种转化。Cyclin D1 的突变体，Cyclin D1-T286，不能被 GSK-3 β 磷酸化，并且在整个细胞周期都处于核中，该突变体能够在没有其他癌基因存在情况下转化鼠纤维细胞，这表明 cyclin D1 无法核输出会提高 cyclin D1 的致癌性。但是迄今为止，在人类癌症中还没有发现类似的突变。尽管没有证据表明 cyclin D1 会在 Thr-286 处发生突变，但 Fengmin Lu 等人的研究表明，一种经选择性剪切得到的 cyclin D1 mRNA（cyclin D1b）编码了缺少 Thr-286 的 cyclin D1 异构体，在许多癌症中都发现了 cyclin D1b 的选择性表达（Fengmin Lu, Andrew B. Gladden, and J. Alan Diehl, Cyclin D1 的选择性剪切异构体——Cyclin D1b 是核

癌基因, *CANCER RESEARCH* 63, 7056-7061, November 1, 2003)。Cyclin D1 (CCND1) 被选择性剪切后可得到的一种编码特殊的 cyclin D1 异构体的 mRNA 产物, 即 cyclin D1b, 这种异构体缺失 Thr-286。通过对 cyclin D1b 的克隆表达研究, 发现它仍然保持了结合和活化 CDK4 的能力。但跟正常的 cyclin D1a 不同的是, cyclin D1b 在细胞周期中始终处在核内, 其组成性表达会促使细胞转化。利用 cyclin D1b 特异性抗血清, 在食道癌来源的细胞株和原发性食道癌中均检测到该蛋白的高表达。从而得出结论, 选择性剪切导致了核内致癌性 cyclin D1 异构体的表达。Fengmin Lu 等的研究已经证实, cyclin D1b 编码的蛋白编码了一个致癌性的细胞周期蛋白异构体。尽管 cyclin D1b 保持了结合并活化 CDK4 的能力, cyclin D1b 蛋白对 GSK-3 β 和 CRM1 依赖的核输出有阻碍作用, 从而会留在核中。同普通的 cyclin D1 相比, cyclin D1b 的表达足够推动 NIH-3T3 鼠纤维细胞的转化。

发明内容

本发明的目的是提供人类新基因及其编码的多肽的用途。

本发明所述的人类新基因, 是以已公开的同源参考基因序列为标准, 从人体不同组织 cDNA 文库中克隆得到的具有新的剪切形式的基因, 剪切体之间的差异 DNA 序列为 SEQ ID NO: 1-102 之一。

本发明提供了所述的人类新基因用于制备对临床病理中是否存在特定基因的某种特异剪切体的探针的用途。

本发明提供了所述的人类新基因用于制备对疾病标本和正常标本进行特定基因的不同剪切方式表达谱比较的 PCR 引物的用途。

本发明提供了所述的人类新基因用作特定疾病的药物靶点以制备对相关疾病的治疗药物的用途。

本发明所述的人类新基因所编码的多肽, 其特征不在于: 是以已公开的同源参考基因编码序列为标准, 从人体不同组织 cDNA 文库中克隆得到的特定基因的具有新的剪切形式的基因编码的多肽, 剪切体之间的差异氨基酸序列为 SEQ ID NO: 103-204 之一。

所述的多肽用作抗原免疫动物以生产相应的抗体。

本发明提供了所述的多肽用于制备检测疾病的抗原-抗体诊断试剂盒的用途。

本发明所述的多肽用于制备检测自身免疫疾病的抗原-抗体诊断试剂盒。

本发明所述的多肽用于制备检测非自身免疫疾病的抗原-抗体诊断试剂盒。所述的非自

身免疫疾病包括癌症、心血管病、精神病等疾病。

本发明提供了所述的多肽用作特定疾病的药物靶点以筛选对相关疾病的治疗药物的用途。

本发明涉及 102 个基因的新剪切方式，见下表：

序号	参考基因存取号(注1)	新基因存取号	新基因的缺失或插入的核苷酸序列(注2)	新基因的缺失或插入的氨基酸序列(注3)	基因分类	基因名称
1	NM_005023.1	AY780790.1	613: D231 SEQ ID NO.1	205: D77 SEQ ID NO.103	分泌蛋白	PGGT1B
2	NM_032019.3	AY450395.1	754: D150 SEQ ID NO.2	252: D 50 SEQ ID NO.104	分泌蛋白	HDAC10
3	NM_005671.1	AY302140.1	88: D111 SEQ ID NO.3	30: D 37 SEQ ID NO.105	分泌蛋白	reproduction 8
4	BC033868.1	AY487420.1	127: D108 SEQ ID NO.4	43: D 36 SEQ ID NO.106	分泌蛋白	hypothetical protein
5	NM_004269.1	DQ099387.1	460: D 108 SEQ ID NO.5	154: D 36 SEQ ID NO.107	分泌蛋白	CRSP8
6	NM_021229.1	AY330211.1	1510: D 69 SEQ ID NO.6	504: D 23 SEQ ID NO.108	分泌蛋白	NTN4
7	NM_003480.1	AY339060.1	217: D 30 SEQ ID NO.7	73: D 10 SEQ ID NO.109	分泌蛋白	MAGP2
8	AK097858.1	AY359884.1	343: D 30 SEQ ID NO.8	115: D 10 SEQ ID NO.110	分泌蛋白	TCRB
9	NM_001890.1	DQ064604.1	277: D 24 SEQ ID NO.9	93: D 8 SEQ ID NO.111	分泌蛋白	casein (CSN1)
10	NM_007164.1	DQ076657.1	703: D 24 SEQ ID NO.10	235: D 8 SEQ ID NO.112	分泌蛋白	MADCAM1
11	XM_209363.1	AY424277.1	157: D 294 SEQ ID NO.11	53: D 98 SEQ ID NO.113	蛋白磷酸化酶	PTPNS
12	BC012102.2	DQ234351.1	679: D 255 SEQ ID NO.12	227: D 85 SEQ ID NO.114	蛋白磷酸化酶	protein tyrosine phosphatase receptor type F
13	NM_020547.1	AY714878.1	1141: D 285 SEQ ID NO.13	381: D 95 SEQ ID NO.115	蛋白激酶	AMHR2
14	NM_002750.2	DQ234352.1	616: D 228 SEQ ID NO.14	206: D 76 SEQ ID NO.116	蛋白激酶	MAPK8

15	L01087.1	AY702977.1	1648: D 189 SEQ ID NO.15	550: D 63 SEQ ID NO.117	蛋白激酶	PRKCQ
16	AK057247.1	DQ104438.1	805: D 171 SEQ ID NO.16	269: D 57 SEQ ID NO.118	蛋白激酶	
17	NM_002759.1	AY302136.1	787: D 123 SEQ ID NO.17	263: D 41 SEQ ID NO.119	蛋白激酶	PRKR
18	NM_016276.3	AY987010.1	55: D 102 SEQ ID NO.18	19: D 34 SEQ ID NO.120	蛋白激酶	SGK2
19	NM_014489.1	AY373030.1	160: D 183 SEQ ID NO.19	54: D 61 SEQ ID NO.121	膜蛋白	FRAG1
20	NM_005074.1	AY780791.1	736: D 162 SEQ ID NO.20	246: D 54 SEQ ID NO.122	膜蛋白	SLC17A1
21	NM_023003.1	DQ021909.1	709: D 93 SEQ ID NO.21	237: D 31 SEQ ID NO.123	膜蛋白	TM6SF1
22	NM_002231.2	AY303776.1	262: D 75 SEQ ID NO.22	88: D 25 SEQ ID NO.124	膜蛋白	KAI1
23	NM_018375.1	AY780789.1	403: D 69 SEQ ID NO.23	135: D 23 SEQ ID NO.125	膜蛋白	SLC39A9
24	NM_080476.1	AY339061.1	196: D 60 SEQ ID NO.24	66: D 20 SEQ ID NO.126	膜蛋白	CDC91L1
25	AF395708.1	AY357943.1	127: D 48 SEQ ID NO.25	43: D 16 SEQ ID NO.127	膜蛋白	ORMDL3
26	NM_005373.1	DQ234353.1	79: D 21 SEQ ID NO.26	27: D 7 SEQ ID NO.128	膜蛋白	MPL
27	NM_003471.1	AY780786.1	514: D 87 SEQ ID NO.27	172: D 29 SEQ ID NO.129	离子通道	KCNAB1
28	NM_002561.1	DQ234349.1	289: D 72 SEQ ID NO.28	97: D 24 SEQ ID NO.130	离子通道	P2RX5
29	NM_031954.1	AY597809.1	526: D 69 SEQ ID NO.29	176: D 23 SEQ ID NO.131	离子通道	KCTD10
30	NM_018983.2	AY780787.1	541: D 54 SEQ ID NO.30	181: D 18 SEQ ID NO.132	离子通道	NOLA1
31	AF484416.1	AY780792.1	400: D 1536 SEQ ID NO.31	134: D 512 SEQ ID NO.133		rhysin 2
32	NM_024773.1	AY345239.1	499: D 588 SEQ ID NO.32	167: D 196 SEQ ID NO.134		FLJ13798

33	NM_001115.1	DQ104739.1	2110: D 393 SEQ ID NO.33	704: D 131 SEQ ID NO.135		ADCY8
34	NM_175709.1	DQ064603.1	241: D 279 SEQ ID NO.34	81: D 93 SEQ ID NO.136		CBX7
35	NM_006813.1	AY303779.1	304: D 237 SEQ ID NO.35	102: D 79 SEQ ID NO.137		PROL2
36	NM_004809.3	DQ064605.1	790: D 213 SEQ ID NO.36	264: D 71 SEQ ID NO.138		STOML1
37	NM_003624.1	DQ234346.1	79: D 204 SEQ ID NO.37	27: D 68 SEQ ID NO.139		RANBP3
38	BC020242.1	AY333987.1	253: D 192 SEQ ID NO.38	85: D 64 SEQ ID NO.140		
39	NM_007267.3	DQ104440.1	451: D 180 SEQ ID NO.39	151: D 60 SEQ ID NO.141		LAK-4P
40	NM_021734.2	AY346372.1	289: D 171 SEQ ID NO.40	97: D 57 SEQ ID NO.142		SLC25A19
41	BC033153.1	AY337579.1	112: D 129 SEQ ID NO.41	38: D 43 SEQ ID NO.143		MGC45780
42	NM_018152.1	DQ104738.1	208: D 123 SEQ ID NO.42	70: D 41 SEQ ID NO.144		FLJ10600
43	AF100751.1	AY353086.1	373: D 114 SEQ ID NO.43	125: D 38 SEQ ID NO.145		FKBP7
44	AK130020.1	AY987009.1	334: D 111 SEQ ID NO.44	112: D 37 SEQ ID NO.146		
45	NM_014009.2	DQ010327.1	208: D 105 SEQ ID NO.45	70: D 35 SEQ ID NO.147		FOXP3
46	AK055158.1	AY360463.1	373: D 96 SEQ ID NO.46	125: D 32 SEQ ID NO.148		FLJ30596-like 蛋 白
47	NM_003344.1	AY302138.1	205: D 93 SEQ ID NO.47	69: D 31 SEQ ID NO.149		UBE2H
48	NM_006611.1	AY334570.1	115: D 90 SEQ ID NO.48	39: D 30 SEQ ID NO.150		KLRA1
49	AF370420.1	DQ074695.1	88: D 90 SEQ ID NO.49	30: D 30 SEQ ID NO.151		PP14397
50	NM_005705.1	AY303780.1	190: D 75 SEQ ID NO.50	64: D 25 SEQ ID NO.152		PHEMX

51	AK094830.1	AY336746.1	130: D 723 SEQ ID NO.51	44: D 24 SEQ ID NO.153		thioredoxin-like 2 (TXL2)
52	BC018082.1	AY302139.1	238: D 69 SEQ ID NO.52	80: D 23 SEQ ID NO.154		
53	NM_004914.1	AY336745.1	361: D 66 SEQ ID NO.53	121: D 22 SEQ ID NO.155		RAB36
54	BC013953.1	AY359883.1	211: D 60 SEQ ID NO.54	71: D 20 SEQ ID NO.156		CAC1
55	NM_138794.1	AY341430.1	190: D 48 SEQ ID NO.55	64: D 16 SEQ ID NO.157		LYPLAL1
56	BC034353.1	AY303778.1	373: D 36 SEQ ID NO.56	125: D 12 SEQ ID NO.158		
57	NM_018388.1	AY372211.1	772: D 36 SEQ ID NO.57	258: D 12 SEQ ID NO.159		
58	AK091831.1	AY439221.1	400: D 33 SEQ ID NO.58	134: D 11 SEQ ID NO.160		hypothetical 蛋白 FLJ34512
59	S95058.1	AY353088.1	37: D 27 SEQ ID NO.59	13: D 9 SEQ ID NO.161		MAX
60	AF142417.1	AY780788.1	625: D 24 SEQ ID NO.60	209: D 8 SEQ ID NO.162		quaking isoform
61	NM_021046.1	AY360461.1	88: D 21 SEQ ID NO.61	30: D 7 SEQ ID NO.163		LOC57830
62	NM_080863.1	AY557346.1	772: D 18 SEQ ID NO.62	258: D 6 SEQ ID NO.164		ASB16
63	L34703.1	AY360462.1	346: D 15 SEQ ID NO.63	116: D 5 SEQ ID NO.165		TCRA
64	NM_006992.1	AY834277.1	508: D 15 SEQ ID NO.64	170: D 5 SEQ ID NO.166		B7 isoform
65	NM_014591.1	AY302141.1	73: D 96 SEQ ID NO.65	25: D 32 SEQ ID NO.167	离子通道	KCNIP2
66	NM_012452.1	AY302137.1	121: D 81 SEQ ID NO.66	41: D 27 SEQ ID NO.168	细胞因子 受体	TNFRSF13B
67	BC015909.1	DQ099385.1	397: D 144 SEQ ID NO.67	133: D 48 SEQ ID NO.169		ADP-ribosylation-like factor 6 interacting 蛋白 4
68	BC001244.1	AY337578.1	280: D 87	94: D 29		ASB9

			SEQ ID NO.68	SEQ ID NO.170		
69	NM_138567.1	AY353087.1	145: D 48 SEQ ID NO.69	49: D 16 SEQ ID NO.171		synaptotagmin VIII (SYT8)
70	NM_020528.1	AY780793.1	580: D 69 SEQ ID NO.70	194: D 23 SEQ ID NO.172		PCBP3
71	BC019643.1	AY506562.1	451: D 27 SEQ ID NO.71	151: D 9 SEQ ID NO.173		PDIP46
72	AF301009.1	AY517497.1	667: D 30 SEQ ID NO.72	223: D 10 SEQ ID NO.174		BIRC7
73	BC022317.1	AY357942.1	346: D 15 SEQ ID NO.73	116: D 5 SEQ ID NO.175		T cell receptor delta-chain
74	AF111804.1	AY349360.1	64: I 42 SEQ ID NO.74	22: I 14 SEQ ID NO.176	转录因子	MSTP023
75	NM_032585.1	AY597808.1	196: I 99 SEQ ID NO.75	66: I 33 SEQ ID NO.177	分泌蛋白	TTY6
76	NM_007161.1	DQ099382.1	100: I 15 SEQ ID NO.76	34: I 5 SEQ ID NO.178	分泌蛋白	LST1
77	NM_014370.1	DQ099381.1	949: I 99 SEQ ID NO.77	317: I 33 SEQ ID NO.179	蛋白激酶	STK23
78	NM_001892.2	DQ082865.1	457: I 84 SEQ ID NO.78	153: I 28 SEQ ID NO.180	蛋白激酶	CSNK1A1
79	NM_002610.2	DQ234350.1	412: I 60 SEQ ID NO.79	138: I 20 SEQ ID NO.181	蛋白激酶	PDK1
80	BC032784.1	AY987011.1	985 位插入 33 SEQ ID NO.80	329: I 11 SEQ ID NO.182	蛋白激酶	CaM kinase
81	BC039154.1	AY597811.1	592: I 96 SEQ ID NO.81	198: I 32 SEQ ID NO.183		chromosome 16 hypothetical protein
82	AK127379.1	DQ070854.1	175: I 96 SEQ ID NO.82	59: I 32 SEQ ID NO.184		FLJ45455-like protein
83	NM_002691.1	DQ234348.1	1777: I 78 SEQ ID NO.83	593: I 26 SEQ ID NO.185		POLD1
84	AK093467.1	AY360464.1	70: I 72 SEQ ID NO.84	24: I 24 SEQ ID NO.186		hypothetical 蛋白 LOC146177-like protein
85	BC014515.1	AY349357.1	46: I 69 SEQ ID NO.85	16: I 23 SEQ ID NO.187		SDCCAG3

86	BC033748.1	DQ111782.1	580: I 69 SEQ ID NO.86	194: I 23 SEQ ID NO.188		chromosome 16 unknown
87	AK094842.1	AY333281.1	190: I 57 SEQ ID NO.87	64: I 19 SEQ ID NO.189		chromosome 9 unknown
88	BC016460.1	AY302134.1	367: I 54 SEQ ID NO.88	123: I 18 SEQ ID NO.190		MGC18079
89	NM_014567.1	AY545071.1	913: I 54 SEQ ID NO.89	305: I 18 SEQ ID NO.191		BCAR1
90	BC034296.1	AY349359.1	334: I 51 SEQ ID NO.90	112: I 17 SEQ ID NO.192		
91	BC029565.1	AY336744.1	34: I 45 SEQ ID NO.91	12: I 15 SEQ ID NO.193		
92	BC021740.1	AY303777.1	25: I 39 SEQ ID NO.92	9: I 13 SEQ ID NO.194		
93	AK093059.1	AY550933.1	508: I 36 SEQ ID NO.93	170: I 12 SEQ ID NO.195		FLJ35740
94	BC026189.1	DQ099386.1	562: I 36 SEQ ID NO.94	188: I 12 SEQ ID NO.196		Sad1 and UNC84 domain containing 1
95	AF042386.1	DQ160195.1	862: I 30 SEQ ID NO.95	288: I 10 SEQ ID NO.197		CYP-33
96	AK001298.1	AY349358.1	124: I 21 SEQ ID NO.96	42: I 7 SEQ ID NO.198		
97	NM_025010.1	AY714879.1	448: I 15 SEQ ID NO.97	150: I 5 SEQ ID NO.199		Kelch-like 18 (KLHL18)
98	NM_001142.2	AY487421.1	103: I 42 SEQ ID NO.98	35: I 14 SEQ ID NO.200	分泌蛋白	AMELY
99	NM_005122.1	DQ022681.1	823: I 15 SEQ ID NO.99	275: I 5 SEQ ID NO.201	核激素受体	NR1I3
100	AY360461.1	AY597812.1	241: I 102 SEQ ID NO.100	81: I 34 SEQ ID NO.202		chromosome 11 UHS KerB-like
101	BC028199.1	DQ153249.1	508: I 114 SEQ ID NO.101	170: I 38 SEQ ID NO.203		
102	AY303778.1	AY597813.1	217: I 12 SEQ ID NO.102	73: I 4 SEQ ID NO.204		chromosome 3 hypothetical protein

注 1: 基因存取号是在 GenBank 的存取号, GenBank 包含所有已知的核酸及蛋白质序列、以及与之相关的生物学信息和参考文献, 是美国生物技术信息中心 (NCBI) 建立并维护的, 是世界上权威的序列数据库。

注 2: 以参考基因编码序列为标准, 新基因的缺失或插入氨基酸位置及长度。以序号 1 为例, “613: D231” 是指从第 613 位开始缺失 231 个核苷酸, 如此类推。以序号 74 为例, “64: I42” 是指从第 64 位开始插入 42 个核苷酸, 如此类推。

注 3: 以参考基因序列为标准, 列出新基因的缺失或插入核苷酸位置及长度。以序号 1 为例, “205: D77” 是指从第 205 位起缺失 77 个氨基酸, 如此类推。以序号 74 为例, “22: I14” 是指从第 22 位开始插入 14 个氨基酸, 如此类推。

本发明是针对这些基因的不同剪切形式可能与疾病相关, 可用于对临床病理中是否存在某种特异剪切体的探针。

按照 GenBank 中基因的参照序列设计全长 ORF 的 5'端和 3'端引物, 在 72 个人体组织 cDNA 文库 (心脏、肝、肺、肠、脾、肾、子宫、胎盘、睾丸等) 中用 PCR 反应合成蛋白编码序列, 然后用 DNA 测序仪进行测序, 以获得同一基因的不同剪切形式。这些新剪切方式 mRNA 编码的蛋白可能在生物学功能、理化学特性与已报道的同一基因其他剪切方式所编码的蛋白不同, 也可能由相同功能但功能强度不同。

基因水平的应用

通过对基因表达谱的分析可获得表达差异的情况, 如果某种基因的某种剪切方式只在病变组织表达, 那么就这个基因的某种剪切方式就可能与某种疾病直接相关, 可用作该疾病诊断试剂盒的探针。因此, 本发明所述的核酸序列可用作 PCR 引物对疾病标本和正常标本进行不同剪切方式表达谱比较, 寻找用于疾病的检测和诊断的探针。

DNA 芯片技术

目前, DNA 芯片技术 (DNA Microarray) 已经被广泛应用, 可以在基因水平上寻找药物靶标。具体而言, 本发明所述的核苷酸序列可通过微点阵 DNA 芯片技术来高通量地分析和发现基因的这些剪切方式在正常和病理样本的表达差异, 以寻找这些剪切异构体作为疾病诊断和治疗的探针。

本发明所述的核苷酸序列可通过新的基因表达谱分析技术如 AmpArray™ 技术用于检测和诊断疾病。

AmpArray™ 技术

AmpArray™ 技术是广州复能基因有限公司开发的高灵敏的基因表达谱研究方法 (<http://www.genecopoeia.com.cn/product/amparray/>)。该技术是将人体编码基因经过精心设计的高特异引物和高特异性和高灵敏性 PCR 组分置于 96 孔板中, 每块 96 孔板中含有 47 个基因的引物和一个正对照(看家基因)的引物和模板, 使用时只需要加入 RT 产物, 然后进行 PCR 循环, 即可及时观察某一类基因在不同情况下的表达差异。该技术具有: 操作简单、快速, 无需放射性标记、杂交等复杂、耗时的操作, 在 1-2 天内即可获得结果; 仅需要能使用 96 孔板的 PCR 仪, 无需其他设备; 高灵敏度, 可根据转录水平调整 PCR 的循环数; 高特异性, 每对引物都经过严格筛选的具有高特异性; 引物配对的选择性可降低基因组污染的影响; 可在不同的样本发现不同剪切形式。该方法不仅可以用于基因表达谱的分析, 还可以用于检测和诊断。

基于本发明所述的核苷酸序列库, 可设计出针对不同选择性剪切体的引物, 通过 AmpArray™ 技术用于检测和诊断疾病。

分子信标技术

分子信标(molecular beacons)是一种具有自身配对区的 DNA 寡核苷酸分子探针。分子信标技术是利用荧光标记探针的碱基配对原理, 通过观察探针荧光显示或淬灭的现象, 确定目的基因的分子标记。(S Tyagi, F R Kramer Nat Biotechnol, 1996, 14: 303 ~ 308) 目前, 分子信标不仅可以用于基因的定量、定性检测, 还可以用于基因点突变等的分析。另外, 分子信标技术还为研究 DNA-蛋白质之间的相互作用提供了一种简单, 直接, 灵敏, 实时, 甚至可以用于活体检测的方法。利用分子信标技术在分析、检测核酸和蛋白质中的优点, 分子信标技术还可以作为生物芯片和生物传感器的探针。

分子信标是一种荧光标记的寡核苷酸链, 一般含有 25~35 个核苷酸。在结构上, 分子信标大体上可以分为三部分: (1)环状区: 一般由 15~30 个核苷酸组成, 可以与靶分子特异结合; (2)茎干区: 一般由 5~8 个碱基对组成, 在分子信标与靶分子结合过程中可发生可逆性解离; (3)荧光基团和淬灭基团: 荧光基团一般连接在 5'端; 淬灭基团一般连接在 3'端。本发明所述的核苷酸序列可设计为分子信标环状区的序列, 因此可通过分子信标技术来分析基因表达, 从而用于检测和诊断疾病。

蛋白水平的应用

本发明所述的多肽可以用任何多肽合成的方法制备。例如，该多肽可以在自动合成仪中合成，也可以由体外相应的 mRNA 翻译而得，还可以采用重组 DNA 技术生产本发明的多肽。该多肽可用于以下应用领域：

自身免疫疾病的检测和诊断

与自身免疫疾病相关的蛋白由于选择性剪切产生的异构体，是引发自身免疫系统攻击的自身抗原，该病人体内将产生相应抗体。因此，在自身免疫性疾病患者的细胞、组织和器官中能找到多种自身抗体。可通过对自身免疫病人与正常人的血清样本进行比较，寻找检测自身免疫疾病病人自己产生的抗体，即是否存在本发明所述的选择性剪切产生的多肽，从而用于检测和诊断疾病。

癌症及其他非自身免疫疾病的检测和诊断

本发明所述的选择性剪切产生的多肽可用于免疫宿主而制备抗体，该抗体可用于检测同类疾病的病人是否带有对应的抗原，即是否存在本发明所述的选择性剪切产生的多肽。

所述的抗体可以是单克隆抗体、多克隆抗体或者能够与抗原结合的抗体片段。抗体片段，例如 Fab 抗体片段来自抗体，保留了选择性结合抗原的能力，可以采用本领域已知的方法制备，例如美国专利第 5876997 号。

在免疫后的适当时机，例如当特异性的抗体滴度最高时，根据 Kohler 和 Milstein (Nature 1975, Vol256, p495) 所述的融合技术，可以从宿主中获得产生抗体的细胞并采用标准的技术制备单克隆抗体。通过杂交瘤培养的上清液筛选出与多肽结合的抗体，采用如 ELISA 等分析方法，可以检测本发明的杂交瘤细胞。也可以采用噬菌体抗体展示文库进行筛选，来鉴定并分离针对选择性剪切形式的单克隆抗体。

本发明中的多克隆抗体可采用本领域已知的方法制备，用本发明的多肽免疫宿主，然后收获抗体。例如，采用 ELISA 法在不同时间检测免疫宿主的抗体滴度。又如，抗体可从宿主中收获与分离，进而用已知技术如色谱来获得抗体。

重组抗体例如嵌合抗体或者人源化单克隆抗体也在本发明的范围之内。这些重组抗体可以用本领域已知的重组 DNA 技术制备。

疾病的新药物靶点

本发明所述的选择性剪切产生的核苷酸序列和多肽序列，可能是相应疾病的新的药物靶点，人们可以从以下几个途径去开发药物：阻止该蛋白的异常形式的表达；阻断免疫系

统对它们的反应。

附图说明

图 1 为获得基因不同剪切方式的核苷酸序列的克隆策略示意图；

图 2 为利用 AmpArray™ 技术对基因新的剪切方式在正常组织和疾病组织进行表达谱分析的示意图。

具体实施方式

定义

在以下的说明中，广泛利用到许多重组 DNA 技术术语，为了能令说明书和权利要求书明晰且更好地理解，提供了以下术语的定义。

核苷酸：本文的“核苷酸”是指碱基—糖—磷的复合物。核苷酸是核酸（DNA 和 RNA）序列的基本单体构成单位。核苷酸还包括脱氧核糖三磷酸如 dATP，dTTP，dUTP，dGTP，dCTP 及其衍生物。如：7-脱氧-dGTP，和 7-脱氧-dATP。核苷酸在本文中还应包括双脱氧核糖三磷酸及其衍生物。例如脱氧核糖三磷酸包括 ddATP，ddCTP，ddGTP，ddTTP 和 ddTTP，但不仅限于以上例子。在本发明中，核苷酸包括未标记种，然后用各种技术带上可检测的标记核苷酸。可检测的标记，例如有：放射性同位素，荧光标记，化学发光标记及酶标记。

基因：指含有表达出多肽，蛋白或功能性 RNA 所需信息的 DNA 序列，包括启动子，结构基因以及其他涉及表达蛋白或功能 RNA 的序列。

结构基因：指一般能被转录成 mRNA 的 DNA 序列。然后这些 mRNA 又能翻译成为特异的多肽氨基酸序列。

纯化：此处是指相比较于培养物中的平均水平提高酶活性，即提高每单位重量蛋白的活性，不是指将蛋白纯化得非常均一。

引物：指单链寡核苷酸，它能够通过和核苷酸单体共价结合而延伸从而扩增或聚合成核酸分子。

模板：指双链、单链的核酸分子，它能够被扩增、合成或测序。如果是双链 DNA 分子，在其被扩增，合成或测序前，先将双链变性成为一条第一链和一条第二链将促进反应。与部分模板序列互补的引物在合适的条件与模板杂交，然后聚合酶合成一个与模板或部分模板互补的分子。这个新合成的分子与原始模板长度一样或短于原始模板。

扩增：指在体外通过应用 DNA 聚合酶提高某个核酸序列的拷贝数。DNA 扩增导致核苷酸整合到 DNA 分子的引物上由此形成了与 DNA 模板互补的新 DNA 分子。一个扩增反应包含了 DNA 复制的多个循环。例如包括 PCR，一个 PCR 反应的 5-100 变性、退火、合成新分子的循环。

聚合酶链式反应(PCR)：包括合成一系列引物与目标 DNA 序列两端互补。引物与目的 DNA，热稳定的 DNA 聚合酶。4 种脱氧核苷酸 (A、T、C、G) 溶液被加热到足以使 DNA 互补双链分开的温度 (约 95°C)，然后温度降至使引物与目的 DNA 两端序列结合，然后混合液再升温 (约 72°C) 合成 DNA。此温度延续一段时间后，混合液再次达到足以解开新合成的 DNA 双链的温度。于是完成第一个循环，混和液随后降温，再重复上述的过程 (循环)。

热稳定：指能耐 (抵抗) 热变性的酶。嗜温性酶加热后可被失活，例如：T₄ 的核苷酸激酶的 3'磷酸酶活性在 75°C/min 就失去。在此发明中，相比较于嗜温性酶如 T₄ 的核苷酸激酶，热稳定的 3'磷酸酶活性更能耐受热 (高温) 不失活。实际上，一个热稳定酶并不是意味这种酶能无限制 (完全) 地耐高温，高温 (热) 处理还是在某种程度上会降低酶的活性。相比较于嗜温性酶，一个热稳定酶往往具有更高的最适温度。

异源性：指两个不同来源的 DNA 片段在本质上没有遗传或物理上的相关性，异源性同时也可描述为在物理或遗传上有关联的分子，但这种关联在本质上完全不同。

同源性：在此用于两个不同核酸序列之间的比较。为此同源性的评价可认为是相同碱基的百分比。不包括为了获得较好的序列对比而引入的缺口。同源性比值可用核酸杂交技术评价，众所周知，也可通过比较两个序列的精确碱基的序列来确定。

此外，同源性实质上可理解为：A 和 B 在严谨的条件，即温度介于 50-70°C，双倍浓度的 SSC 缓冲液 (2 倍 NaCl 17.5 g/l 及 8.8 g/l 柠檬酸钠)，0.1% 十二烷基硫酸钠 (SDS) 下杂交，然后用在相同温度下，用浓度减少的 SSC 缓冲液，如 1 倍、1/2、1/10 强度 SSC (含 0.1% SDS) 来漂洗。然而，最适条件会有很大不同，取决于特定杂交反应。

启动子：在转录起启子上游的一段 DNA 序列，包含有转录必须的调控区域。在本发明的 DNA 构建中，所适用的启动子包括病毒、真菌、细菌、动物和植物启动子，它可以选择成为组成型启动子和诱导型启动子，如果是诱导型启动子，它会被诱导物激发而提高转录速率。相反如果是组成型的启动子，那么它的转录就不被诱导物调控或基本不受控制。

克隆载体：一种 DNA 分子，如：质粒，柯斯粒，噬菌体，它具有在宿主细胞自我复

制的能力。往往包含一个标记基因，一个或少数几个限制性内酶切识别位点，用来插入外源 DNA 序列而不影响载体的基本的生物功能。

表达：指一个结构基因产生多肽或者 RNA 分子的过程。它包括基因转录成 mRNA 以及随后翻译成蛋白。

表达载体：指 DNA 分子含有用于在宿主细胞中表达的基因，通常基因的表达是在某个调控元件，包括组成型启动子和诱导型启动子，调控元件增强子的调控之下。此外的“调控元件”是指控制及调节基因表达的 DNA 序列。这样一个基因可被说成可调控地连接到一个调控元件上，意味着这个调控元件指导该基因表达所以才连接上。

重组宿主：含有克隆载体或者表达载体的原核或真核细胞，也包括原核或真核细胞的遗传特性被改造。

氨基酸：本文指标准氨基酸，即通常存在于天然多肽中的 20 种 L 型氨基酸。本发明的多肽中包含的氨基酸，尤其是羧基或氨基末端的氨基酸，可以被甲基化、酰胺化、乙酰化。

多肽和蛋白质：“多肽”和“蛋白质”是可以互换使用的术语，指的是一种包含至少 2 个由肽键或修饰的肽键共价连接的氨基酸残基。本发明中的多肽中可以存在二硫键。

阅读框 (ORF)：指核酸中一系列特定的密码子，例如翻译时产生特定多肽的 mRNA。

其它本文所用的分子、细胞生物学和 DNA 重组上的术语应该被该领域的普通技术人员所掌握。

一. 获得不同剪切方式的克隆 (图 1):

根据 GeneBank 的参照序列，设计其编码序列的 5'和 3'端特异引物；

用 5'和 3'端特异引物从 72 个人体组织的 cDNA 文库中进行扩增，扩增反应条件为：94℃ 5min，然后 94℃ 30s 55-58℃ 30s 68℃ 1min/kb 反应 20-30 循环，再 68℃ 7min。

- 1、用 0.8-1.2%的琼脂糖凝胶结合 EB (溴化乙啶) 染色检测 PCR 扩增结果；
- 2、对于扩增结果阳性的 PCR 产物，应用 Gateway™ 技术的 BP 反应把 PCR 产物克隆到入门载体 (pDonr vector)，获得穿梭克隆；(具体操作参见 Invitrogen Co. Gateway™)。
- 3、对穿梭克隆进行测序 (测序反应试剂和测序仪均购自 ABI 公司)；
- 4、测序获得的克隆的序列，与参照序列进行 BLAST 分析，发现与基因的已经报道剪

切方式不一样的剪切方式。

二. 设计 AmpArray 引物:

1. 目的基因 mRNA 序列 BLAST 分析: 利用 BLAST 工具匹配基因组数据库 (genome database), 记录剪接 mRNA 序列外显子的分界点;

2. AmpArray 引物选择: 根据记录的外显子的分界点, 利用 GeneLooper 2.0 引物设计软件, 采用 PCR 引物设计与优化原则和高可信度的引物设计算法, 选取 (1) 退火温度在 60℃ 左右。(2) 引物长度 18 ~ 23 BP 之间。(3) 扩增产物长度在 200 ~ 400BP 之间。(4) 相对原始剪接版本插入外显子的新 mRNA, 一条引物 (Forward 引物或 Reverse 引物) 在插入的外显子的序列中选择。另一条引物 (Forward 引物或 Reverse 引物) 在跨至少一个内含子的外显子里选择 (确保 Forward 引物与 Reverse 引物跨越至少一个内含子)。(5) 相对原始剪接版本缺失外显子的新 mRNA, 一条引物 (Forward 引物或 Reverse 引物) 选择连接缺失外显子的两个外显子头和尾部部分序列, 利用引物设计软件进行优化。另一条引物 (Forward 引物或 Reverse 引物) 在跨至少一个内含子的外显子里选择 (确保 Forward 引物与 Reverse 引物跨越至少一个内含子);

三. 利用 AmpArray™ 技术对新的剪切方式基因在正常组织和疾病组织进行表达谱分析:

1 总 RNA 的提取

1.1 组织的匀质化

取 100mg 的组织样品 1 和 2, 分别加入 1ml 的 TRIzol 试剂 (按照体积比 1:10), 室温放置 5 分钟, 均质化组织。离心 10 分钟, 12000rpm, 4℃, 吸取上清部分到新的 1.5ml 离心管中。

1.2 分离 RNA

加 0.2ml 的氯仿到离心管中, 剧烈摇动 15 秒, 室温放置 10 分钟后, 离心 15 分钟, 12000rpm, 4℃。溶液分层。

1.3 RNA 的沉降

把离心后的上清部分转移到新的 1.5ml 离心管中, 每管加 0.5ml 的异丙醇, 室温放置 10 分钟, 离心 15 分钟, 12000rpm, 4℃。RNA 沉降在离心管底部。

1.4 RNA 的洗涤

去上清液, 每管加入 1ml 的 75% 的乙醇溶液, 振荡后。离心 5 分钟, 7500rpm, 4℃。

1.5 RNA 的溶解

去上清液，室温放置，干燥 10 分钟。加 30ul 水（用 DEPC 处理过），溶解 RNA 沉淀。

2 反转录，总 RNA 样品 1 和 2 分别合成第一链 cDNA。

2.1 按顺序加入下列样品：

总 RNA (1.0ug/ul) 10ul

Oligo dT(0.5ug/ul) 2ul

补水到 25ul

2.2 把样品混合后，70℃变性 5 分钟，立即放置于冰上。按顺序加入下列试剂：

5 × MMLV RT 反应缓冲液 20ul

5 × dNTP 混合物（每个 2.5mM）20ul

MML V RT (200unit/ul) 2.5ul

补水到 100ul

2.3 把混合物放置于 42℃，反应 50 分钟。然后 70℃，10 分钟，灭活酶活性。

2.4 合成第一链 cDNA 样品 1 和 2，冻存在 -20℃。

3 cDNA 的定量实验

3.1 第一链 cDNA 样品 1 和 2，分别制备一系列的 cDNA 的稀释梯度，每个相差 5 倍，cDNA 的稀释倍数分别为 1/5, 1/25, 1/125, 1/625, 1/3125。

3.2 准备 PCR 反应：

取稀释后每管 cDNA 样品 2ul

10 × dNTP（每个 2mM）2.5ul

10 × PCR 缓冲液 2.5ul

GAPD primers（每个 5pmol/ul）1ul

Taq polymerase 0.2ul

补水到 25ul。

3.3 PCR 反应条件：94℃ 5 分钟；（94℃ 30 秒，55℃ 30 秒，72℃ 60 秒，30 个循环）；72℃ 7 分钟；4℃保存。

3.4 PCR 完成后，取 10ul PCR 产物，加入 4ul 加样缓冲液，电泳使用 1% 的琼脂糖凝胶。

3.5 拍照使用 Tanon 凝胶成像系统，利用 GelPicAnalyzer 分析软件，对照片进行分析，根据 PCR 产物亮度的对比分析，确定 cDNA 样品 1 和 2 在哪个稀释梯度具有相同的浓度。

将 cDNA 样品稀释成具有相同浓度的样品，保存在 -20℃。

4 AmpArray PCR

4.1 从冰箱中取出 AmpArray 平板 (96 孔板, 每两个孔的引物是一样的, 1, 2 是同一个引物; 3, 4 是同一个引物...), 放置在冰上。

4.2 制备 PCR 反应混合物:

	正常组织 cDNA	疾病组织 cDNA2
10 × PCR 缓冲液	2.5ul	2.5ul
10 × dNTP(每个 2mM)	2.5ul	2.5ul
cDNA 样品	1ul	1ul
Taq polymerase	0.2ul	0.2ul

补水到 24ul。

4.3 分别将 PCR 混合物加入到 AmpArray 平板孔中, 注意把 cDNA1 的 PCR 混合物加入到奇数孔中 (1, 3, 5, 7...); 把 cDNA2 的 PCR 混合物加入到偶数孔中 (2, 4, 6, 8...)

4.4 PCR 反应

94°C 5 分钟; (94°C 30 秒, 55°C 30 秒, 72°C 60 秒, 30 个循环); 72°C 7 分钟; 4°C 保存。

4.5 取 10ulPCR 产物, 加 3ul 的上样缓冲液, 电泳。小心避免污染样品。采用 1.2% 的琼脂糖凝胶, 电压 3v/cm。紫外灯下照相。

4.6 基因的表达与否, 基因的表达丰度以及基因的选择性剪切等, 都能从照片中看出; 并且可以通过分析软件进行定量分析。

如图 2 所示, 利用 AmpArray™ 技术对新的剪切方式基因在正常组织和肺癌组织进行表达谱分析。电泳图中, T 为肺癌组织, N 为正常组织。23 对 AmpArray™ 引物在肺癌和正常组织扩增结果显示: 第 8 泳道的 AP_80481 (AY780789) 以及第 21 泳道的 AP_80494 (AY387856) 在肺癌组织的表达量比正常组织高。

序列表 (SEQUENCE LISTING)

<110> 杨淑伟
 <120> 人类新基因及其编码多肽的用途
 <130>
 <160> 204
 <170> PatentIn version 3.3

<210> 1
 <211> 231
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 1
 tcctatgaca atggactggc acaggagct ggacttgaat ctcatggagg atcaactttt 60
 tgtggcattg cctcactatg tctgatgggt aaactagaag aagttttttc agaaaaagaa 120
 ttgaacagga taaagagggt gtgtataatg aggcaacaaa atggttatca tggaagacct 180
 aataagcctg tagacacctg ttattctttt tgggtgggag caactctgaa g 231

<210> 2
 <211> 150
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 2
 gagtttgacc ctgagctggt gctggtctcg gcaggatttg actcagccat cggggaccct 60
 gaggggcaaa tgcaggccac gccagagtgc ttcgccacc tcacacagct gctgcagggt 120
 ctggccggcg gccgggtctg tgccgtgctg 150

<210> 3
 <211> 111
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 3
 ggaatcaagg attttctttt gctttgtggc cggattttgc tactgcttgc ttttcttact 60
 ttaattattt ctgtgactac ctcatggctt aactcattta aatctcecca a 111

<210> 4
 <211> 108
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 4
 gtggcgatgt tacgggcact gctccaagag gctcgatcct ctcaagcccc cagctcccgc 60
 cccatctctg accctcttc tttcttgga ccaccgctc tcctaaag 108

<210> 5
 <211> 108
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 5
 gtgaccttgg gaaaggtgtt gaaagtgatc gtcgtcatgc ggagctgttt cattgatcga 60
 acaatagtaa agggatataa cgagaatgtc tacacagaag atggcaag 108

<210> 6	
<211> 69	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 6	
ggtaaatgcg aatgtaagga acagacatta gaaatgccca aggcattctg tggaatgaaa	60
tattcatat	69
<210> 7	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 7	
gcctccctca gtgaaaaaaaa taccactgca	30
<210> 8	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 8	
ggcgggccgt caatggacca attgaacccc	30
<210> 9	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 9	
gaaatgtctc tcagtaagtg tgcg	24
<210> 10	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 10	
accacctccc cggagcctcc caac	24
<210> 11	
<211> 294	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 11	
ggtgagacac ttctactgag gtgtatgggtg gtcggctcct gcactgatgg tatgataaaa	60
tgggtgaagg tgagcactca ggaccaacag gaaatttata actttaaacg tggtccttc	120
cctggggtaa tgcccatgat ccaacggaca tcagaaccac tgaattgtga ttattccatc	180
tatatccaca atgtcaccag ggagcacact ggaacctacc actgtgtgag gtttgatggt	240
ttgagtgaac actcagaaat gaaatcggat gaaggcacct cagtgcctgt gaag	294
<210> 12	
<211> 255	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	

<400> 12		
ggttaaggact caggcagtgc ctggcccctg tcaccacaga gctgtgctgc acctgccggg	60	
ctctctgccc agagcccttg gtgcagacac gcaagggact gccatgggcc cagtctcttc	120	
tccttctctgc ttctttctgc agcagcagca acagctccca ctgggcaagt tcctggcgtc	180	
tgccactact tcgccttctt tccttgcagg cccatgggga agcagccact cttgggagca	240	
tttgtatctt ttgta	255	
<210> 13		
<211> 285		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 13		
gctggcacc cagaggtacat ggcaccagag ctcttggaca agactctgga cctacaggat	60	
tggggcatgg ccctccgacg agctgatatt tactctttgg ctctgctcct gtgggagata	120	
ctgagccgct gccagattt gaggcctgac agcagtccac cacccttcca actggcctat	180	
gaggcagaac tgggcaatac ccctacctt gatgagctat gggccttggc agtgcaggag	240	
aggaggcgtc cctacatccc atccacctgg cgctgctttg ccaca	285	
<210> 14		
<211> 228		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 14		
gtggatttat ggtctgtggg gtgcattatg ggagaaatgg tttgccaca aatcctcttt	60	
ccaggaaggg actatattga tcagtggaat aaagttattg aacagcttgg aacaccatgt	120	
cctgaattca tgaagaaact gcaaccaaca gtaaggactt acgttgaaaa cagacctaaa	180	
tatgctggat atagctttga gaaactcttc cctgatgtcc ttttccca	228	
<210> 15		
<211> 189		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 15		
atcttgctgg gtcagaaata caaccactct gtggactggt ggtccttcgg ggttctcctt	60	
tatgaaatgc tgatttgtca gtcgcctttc cacgggcagg atgaggagga gctcttccac	120	
tccatccgca tggacaatcc cttttacca cgggtgctgg agaaggaagc aaaggacctt	180	
ctggtgaag	189	
<210> 16		
<211> 171		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 16		
gctttgctgc ctcttgacct gcttctgaaa gtgccacccc atatgetcag ggcccacatt	60	
aaggaaatag aggctgagtt agtgacaggg tggcagtcce atagccttcc tgetgtgatt	120	
cttcgaaatc tcaaagatca tgggccacag atgggcacat tcttgtggca a	171	
<210> 17		
<211> 123		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		

<400> 17		
tttggcatgg attttaaaga aatagaatta attggctcag gtggatttgg ccaagttttc	60	
aaagcaaac acagaattga cggaaagact tacgttatta aacgtgttaa atataataac	120	
gag	123	
<210> 18		
<211> 102		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 18		
ggtaggggag gatggagagg gcagtgggtgc ctgaagccct ggatgggagg agctgacccc	60	
ccaacaccaa ctctctcatg cctgctctc cctgtcccc ca	102	
<210> 19		
<211> 183		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 19		
tgtggggcca cgccctgcag gatgttctct gcggcctccc agcctttgga ccccgatggg	60	
acctgtttcc ggcttcgctt cacagccatg gtctgggtgg ccatacttt tctgtgttc	120	
ggcttcttct tctgcatcat ctggtccctg gtgttccact ttgagtacac ggtggccact	180	
gac	183	
<210> 20		
<211> 162		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 20		
gtcagttcaa gtagacaatc tctgctatc aaggctatac ttaagtcgct tccagtctgg	60	
gctatttcca ttggtagttt tacgtttttc tggcacata acatcatgac actatacact	120	
ccaatgttta tcaactccat gtttcatgtt aatataaaa ag	162	
<210> 21		
<211> 93		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 21		
attgctttgg attgcccac tgagctctgc cgattatata cgcaatttca agagccctat	60	
ctaaaggatc ctgctgctta tcttaaaatt cag	93	
<210> 22		
<211> 75		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 22		
tactttgctt tctgctctc gatcctcatt gccaggtga cggccggggc cctcttctac	60	
ttcaacatgg gcaag	75	
<210> 23		
<211> 69		
<212> DNA		

<213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 23
 gatccagaag cagcaaggtc tagcaattcc aaaatcacca ccacgctggg tctggttgtc 60
 catgctgca 69

<210> 24
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 24
 actccattaa taatatacct ctttcatttc ctaattgact atgctgaatt ggtgtttatg 60

<210> 25
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 25
 gtgagtgtcc ctgtcgtctg gaccctcacc aacctcattc acaacatg 48

<210> 26
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 26
 gatgtctcct tgctggcatc a 21

<210> 27
 <211> 87
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 27
 gaaggattga aaggctccct ccagaggctg cagctcgagt atgtggatgt ggtctttgca 60
 aatcgaccgg acagtaacac tcccatg 87

<210> 28
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 28
 ggagagaacg tctttttgt ggtcaccaac ctgattgtga ccccaacca gcggcagaac 60
 gtctgtgctg ag 72

<210> 29
 <211> 69
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 29
 agcaattctg acgacaatat gttgaaaac attgaactgt ttgataagct gtctctgctc 60
 tttaacgga 69

<210> 30

<211> 54
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 30
 ggaggagggtg gcagagggtgg tggcagagggc ggtgggtttta gaggtggaag agga 54

<210> 31
 <211> 2136
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 31

atctttctta ctgtaacagc tgacctgaac tgtaacctgt tctccaaaga gcagagggca 60
 tacataacca cactgtgccc tagtatcaga aaaatggaag gtcacgatgg aattgagaag 120
 gtgtgtgggtg acttccaaga cattgaaaga atacatcaat ttttgagtga gcagttcctg 180
 gaaagtgagc agaaacaaca atttcccct tcaatgacag agaggaagcc actcagtcag 240
 caggagaggg acagctgcat ttctccttct gaaccagaaa ccaaggcaga acaaaaaagc 300
 aactatthtg aagttccctt gccttacttt gaatacttta aatatactg tctgataaa 360
 atcaactcaa tagagaaaag atttgggtga aacattgaaa tccaggagag ttctccaaat 420
 atggtctgtt tagatttcac ctcaagtcga tcaggtgacc tggaaagcagc tcgtgagtct 480
 tttgctagtg aatttcagaa gaacacagaa cctctgaagc aagaatgtgt ctctttagca 540
 gacagtaagc aggcaaataa attcaaacag gaattgaatc accagtttac aaagctcctt 600
 atctttctta ctgtaacagc tgacctgaac tgtaacctgt tctccaaaga gcagagggca 660
 tacataacca cactgtgccc tagtatcaga aaaatggaag gtcacgatgg aattgagaag 720
 gtgtgtgggtg acttccaaga cattgaaaga atacatcaat ttttgagtga gcagttcctg 780
 gaaagtgagc agaaacaaca atttcccct tcaatgacag agaggaagcc actcagtcag 840
 caggagaggg acagctgcat ttctccttct gaaccagaaa ccaaggcaga acaaaaaagc 900
 aactatthtg aagttccctt gccttacttt gaatacttta aatatactg tctgataaa 960
 atcaactcaa tagagaaaag atttgggtga aacattgaaa tccaggagag ttctccaaat 1020
 atggtctgtt tagatttcac ctcaagtcga tcaggtgacc tggaaagcagc tcgtgagtct 1080
 tttgctagtg aatttcagaa gaacacagaa cctctgaagc aagaatgtgt ctctttagca 1140
 gacagtaagc aggcaaataa attcaaacag gaattgaatc accagtttac aaagctcctt 1200
 ataaaggaga aaggaggcga attaactctc ctggggacc aagatgacat ttcagctgcc 1260
 aaacaaaaaa tctctgaagc ttttgtaagc atacctgtga aactatthtg tgccaattac 1320
 atgatgaatg taattgaggt tgatagtgcc cactataaac ttttagaaac tgaattacta 1380
 caggagatat cagagatcga aaaaggtat gacatttgca gcaaggtttc tgagaaaggt 1440
 cagaaaacct gcattctgtt tgaatccaag gacaggcagg tagatctatc tgtgcatgct 1500
 tatgcaagtt tcatcgatgc ctttcaacat gcctcatgtc agttgatgag agaagttctt 1560
 ttactgaagt ctttgggcaa ggagagaaag cacttacatc agaccaagtt tgctgatgac 1620
 tttagaaaaa gacatccaaa tgtacacttt gtgctaaatc aagagtcaat gactttgact 1680
 ggtttgccaa atcaccttgc aaaggcgaag cagtatgttc taaaaggagg agaatgtct 1740
 tcattggctg gaaagaaatt gaaagaggtt catgaaacac cgatggacat tgatagcgat 1800
 gattccaaag cagcttctcc gccactcaag ggctctgtga gttctgaggc ctcagaactg 1860
 gacaagaagg aaaaggcat ctgtgtcatc tgtatggaca ccattagtaa caaaaaagt 1920
 ctaccaaaag gcaagcatga attctgcgcc ctttgatca acaaagccat gtcataaag 1980
 ccaatctgtc ccacatgcca gacttctat ggtattcaga aaggaaatca gccagagggg 2040
 agcatggttt tcactgtttc aagagactca cttccaggtt atgagtcctt tggcaccatt 2100
 gtgattactt attctatgaa agcaggcata caaaca 2136

<210> 32
 <211> 588
 <212> DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 32

```

aaagcaaggg cggaccatgg tttgattcca gatgtgaagt tagaaaaaac agtcccccg 60
ctgcaccgtc cgteccctcca gcatttcagg gagcagtttt tggttccagg gaggcccg 120
atcctgaaag gcgtggctga ccaactggccg tgcattgcaga agtggagttt ggagtatatc 180
caggagatcg ctggctgccg aactgtccca gtggaagtgt gttcgaggta cacagatgag 240
gaatgggtcc agaccctcat gacggccaac gagttcatca gcaaatacat cgtgaatgag 300
ccaagggacg tcgggtacct tgctcagcac cagctctttg accagatccc ggagttgaag 360
caggacatca gcatccccga ctactgcagc ctgggcatg gggaggagga ggaaatcacc 420
atcaatgcct ggtttgtgcc ccaggaacc atctccccac tacatcagga tccccagcaa 480
aacttctag tgcaggtgat ggggaggaag tacatccggc tgtattcccc gcaggagtca 540
ggggctctgt accctcatga cacgcacctt ctccataaca cgagccag 588

```

<210> 33

<211> 393

<212> DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 33

```

tattctcaaa tgagggatga agtgttcaag tcaaacttgg tctgtgcatt tatcgttctt 60
ctatttatca cggcaataca aagtttgett ccttcttcaa gaggatgcc aatgaccatc 120
cagttctcca ttctgattat gctgactcgc gctctggtcc tcatcaccac agcagaggat 180
tataaatgtt tgccccat cctccgaaa acttgctgtt ggattaatga gacctatttg 240
gcccggaaac tcatcatctt tgcattcatt ttgattaatt tcctgggtgc catcttaaat 300
atcctgtggt gtgattttga caagtcgata cccttgaaga acctgacttt caattctca 360
gctgtgttta cagatatctg ctctaccaca gag 393

```

<210> 34

<211> 279

<212> DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 34

```

ctgcagcggc tgtacagcat ggacctgagg agctcccaca aggccaaggg caaggagaag 60
ctctgttctt ccctgacgtg cccactcggc agcgggagcc ctgagggggg gtcaaggcg 120
ggggcacctg agctggtgga caagggcccc ttggtgcca ccctgccctt cccgctccgc 180
aagccccgaa agggccacaa gtacctgagg ctctcgcga agaagtccc gcccgcggg 240
cccaacctgg agagccacag ccatcgacgg gagctcttc 279

```

<210> 35

<211> 237

<212> DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 35

```

gtgcgggcca gccccgagg gcagctgccc agccgcttcc accagtacca gcagcaccgg 60
ccgagtctgg agggcggccg gagccccgag accggcccga ggggagcgca ggaggtcccc 120
ggccccggcc cgccttggc cccgagtcct gcagccgag ccggcacgga gggagccagc 180
cccgacctg ccccgtgag gcccgggct cccggccaaa cccccctcag gaaagag 237

```

<210> 36

<211> 213

<212> DNA

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 36		
gcagacaccg tggagatggt gaggtaagtt gagccacctg ccctcaagt tggtgccagg	60	
tccagtcga agcagcctct ggcggagggg ctactgactg ctctacagcc ctctctgtct	120	
gaggccctgg tcagccaagt cggggcctgc taccagtcca atgtcgtcct gccagcggc	180	
accctaaagcg cctacttctt ggacctcact aca	213	
<210> 37		
<211> 204		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 37		
tcccctgcag agcaaaaaa ctgttcggat tcgggagagg agcctcgggg ggaggctgag	60	
gccccacc atggcacggg tcaccccgag tcagctggcg agcatgccct agaacctct	120	
gccccctgtg ggcctcagc cagcactcct ccgcctcccg ctctgaagc ccagcttct	180	
cctttccgc gagaactggc aggg	204	
<210> 38		
<211> 192		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 38		
caggagtgga agagactagg agtcgagcag ctgcggctca gcacagtaga catgactggg	60	
atccccacct tggacaacct ccagaaggga gtccaatttg ctctcaagta ccagtcgctg	120	
ggccagtgtg ttacgtgca ttgtaagget gggcgctcca ggagtggccac tatggtggca	180	
gcatacctga tt	192	
<210> 39		
<211> 180		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 39		
aggaacctca tctcaagct ggccatcctg gggacactgt gctaccactg gctgggcccg	60	
agggtggcg tctgcaggg ccagtgctgg gaggattttg tggccagga gctgtaccgg	120	
ttctggtga tggacttctg cctcatgttg ctggacacgc tttttggga actggtgtg	180	
<210> 40		
<211> 171		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 40		
ttctgtcat ttgaaatgct gacggagctg gtccacagag gcagcgtgta cgaccccgg	60	
gaattctcag tgcactttgt atgtggtggc ctggctgcct gtatggccac cctcactgtg	120	
cacccctgg atgttctgcg cacccgcttt gcagctcagg gtgagcccaa g	171	
<210> 41		
<211> 129		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 41		
ggtccatgac acaaacggcg ggcaagcacc tgctgtacc agctggggc cctgtcggcc	60	
ctgaagcatg ctgtcctggg gctctacctg ctggtcttcc tgattcttgt gggcacttc	120	
atcttagca	129	

<210>	42		
<211>	123		
<212>	DNA		
<213>	人 (Homo sapiens)		
<400>	42		
	tcgatgtgca gtggggataa agcccctcct ccgccactc agaaagggg gaccatttcc	60	
	tgctacagat gtggtcgtg gaatctctgg gaggcgtcct tctgcggctg gtgtggagcc	120	
	atg	123	
<210>	43		
<211>	114		
<212>	DNA		
<213>	人 (Homo sapiens)		
<400>	43		
	ggtagtcttg aagaagtctt tcttctgcaa aatatccttg tctcatgtca cagaacaacc	60	
	ctgcatgtct tgaatgcat gtacttgta gtgcttaata acaatacatg cgca	114	
<210>	44		
<211>	111		
<212>	DNA		
<213>	人 (Homo sapiens)		
<400>	44		
	gggttctgca cggcaaaagg gggcctggtg agtccatct tgcaccccc gcccatcaac	60	
	ttcaagttct ataaacacag catgaagttt gtggetgccc tctctgtcct g	111	
<210>	45		
<211>	105		
<212>	DNA		
<213>	人 (Homo sapiens)		
<400>	45		
	cagctgcca cactgccct agtcatggtg gcacctccg gggcacggct gggccccttg	60	
	ccccacttac aggcactcct ccaggacagg ccacattca tgcac	105	
<210>	46		
<211>	96		
<212>	DNA		
<213>	人 (Homo sapiens)		
<400>	46		
	gcttctact atgagatttc agttgatgat ggtccatggg aaaaacagaa gagttcaggg	60	
	ctcaatttgt gtactggaac aggatcaaag gcttgg	96	
<210>	47		
<211>	93		
<212>	DNA		
<213>	人 (Homo sapiens)		
<400>	47		
	ggattcatga ataaaatttt ccatccaac attgatgaag cgtcaggaac tgtgtgtcta	60	
	gatgtaatta atcaaacttg gacagctctc tat	93	
<210>	48		
<211>	90		

<212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 48
 gaattttcag tgccttgca cctcattgca gtgactcttg ggatcctctg tttactttctt 60
 ctgatgatag tcacagtgtt ggtgacaaat 90

<210> 49
 <211> 90
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 49
 cgccccggcg ggccgggggc cgtggcggag gaggagcgt gcacgggtga gcgtcgggcc 60
 gacctacct acgcggagt cgtgcagcag 90

<210> 50
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 50
 ggcttctgt gcttctcct ggcgttctgy gcacagggtc aggtggtgtt ctggagactc 60
 cacagcccca cccag 75

<210> 51
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 51
 gcagaggcag atcgtcttga tgcctcga aagtacagag ggaagtgcga gccaaccttt 60
 ctgttttatg ca 72

<210> 52
 <211> 69
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 52
 aggttcatgt ctgtaagcat cctgttgatg ggcatcgtgg gaccaattac tgctggaatc 60
 ttgacaagt 69

<210> 53
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 53
 ctcaaactct ccaaggtggt ggtggttggc gatctctacg tggggaagac cagcctcatc 60
 cacagg 66

<210> 54
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 54

gtcatcactt caggcatcgc agccatcgtg ttgtcacgct acctccctag cacccccctg	60
<210> 55	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 55	
agatcatata ctctatgaa aggaggaatc tccaatgtat ggtttgac	48
<210> 56	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 56	
cagaagtatt gggaggccct aaactcggag cagtgg	36
<210> 57	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 57	
ggccaatac tgtgcatggc acccgcttca aatatt	36
<210> 58	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 58	
caggtgccctg gacactctga tgaccacaga ttc	33
<210> 59	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 59	
gaagagcaac cgaggtttca atctgcg	27
<210> 60	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 60	
gcccttgct tttctcttgc agca	24
<210> 61	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 61	
ggatgtggct ctagccgctg t	21

<210> 62		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 62		
ggtagctgca ggcgacac		18
<210> 63		
<211> 15		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 63		
agtgcatact ctggg		15
<210> 64		
<211> 15		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 64		
gtgacaggtc tggac		15
<210> 65		
<211> 96		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 65		
ggccaccctc cagggccac taaaaagcg ctgaagcagc gattcctcaa gctgctgccg		60
tgctgcgggc cccaagccct gccctcagtc agtgaa		96
<210> 66		
<211> 81		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 66		
gatcctctgc tgggtacctg catgtcctgc aaaaccattt gcaaccatca gagccagcgc		60
acctgtgcag ctttctgcag g		81
<210> 67		
<211> 144		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 67		
cagggtggagg ctctgccggg cccctcgtg gaccagtggc accgatcagc tggggaggaa		60
gaggatggcc cagtctgac ggatgagcag aagtcccgaa tccaggccat gaagcccatg		120
accaaggagg agtgggatgc ccgg		144
<210> 68		
<211> 87		
<212> DNA		
<213> 人 (Homo sapiens)		
<400> 68		

cagggtgaatg gtgtgacagc agactggcac actccactgt ttaatgcttg tgcagcggc 60
 agctgggatt gtgtgaattt gcttctg 87

<210> 69
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 69
 gggctgcagc tgtccacaga tgcactcagc ctggccteta ccccaggg 48

<210> 70
 <211> 69
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 70
 gtaagagccg atccgctcgc ggcctccact gccaacctca gccttttact gcagcacccg 60
 ccgctgccc 69

<210> 71
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 71
 aatttatatg acctggatga agatgat 27

<210> 72
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 72
 gaggcccaga gggcgtggtg ggttcttgag 30

<210> 73
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 73
 tccttcctgc cttt 15

<210> 74
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 74
 agtgcataata acgagcctct aacccttct tctaatacca gc 42

<210> 75
 <211> 99
 <212> DNA
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 75

gtcttgcagg ggctcttggg gaaatggagg aacctgaca aaggcaagtc caaggtggag	60
cagtattctc acagctctaa gtggactccc acaggtgca	99
<210> 76	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 76	
ctggagagga gctgg	15
<210> 77	
<211> 99	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 77	
tcaggctgtc accccggggg cgccagagca ggtccctccc cagcctcttc ctccccgcgc	60
ccagggggcg gccgtagcct cagcgcgggc tcacagacc	99
<210> 78	
<211> 84	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 78	
tgtttagaat ctccagtggg gaagaggaaa agaagcatga ctgtagtac ttctcaggac	60
ccatctttct caggattaaa ccag	84
<210> 79	
<211> 60	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 79	
aggcctagaa gaacatgggt gcaggtctct agtttatgct gtatggcctg caagatgatc	60
<210> 80	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 80	
aaaaggaagt ccagttcgag tgttcagatg atg	33
<210> 81	
<211> 96	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 81	
ggcgagtcag gaccgctgtg ggggaaggcc aggccctcgg gatggtttga ggagctgggg	60
gcggagccct tggagattca cggcaccctc gccaca	96
<210> 82	
<211> 96	
<212> DNA	

<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 82	
gggcattatg ggaaggatgc ttaccgaagt ggaggacctg atctccataa cttcatctca	60
tctggatttg tcacattagg aagaggacac accaag	96
<210> 83	
<211> 78	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 83	
gtgaggccac aagacagggc gggggcggca tgggaactcc tagccctgac tcccggccgc	60
ggctgtcccc ctcccagg	78
<210> 84	
<211> 72	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 84	
tccggtccag tcctctgcag taggacctgg tatagacagt ccatggacag gggcgtcatg	60
atgactgctg ct	72
<210> 85	
<211> 69	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 85	
gattttggct atggaaaggg gaaatgttct aagcagagcc cgtcaggagc ccacgggaca	60
cattttgga	69
<210> 86	
<211> 69	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 86	
ctcggcttgc cttcccctg ctgtgcccgt gtaccctgta aactgtgtt tggatcccag	60
catcagatg	69
<210> 87	
<211> 57	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 87	
gtctggaggc cggcctggga acaggggccg aagggcgagc cggaccctag gggattg	57
<210> 88	
<211> 54	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 88	
tggcaaatcg aggcacagag agggagggcg acttgcccca ggtcacacag ctgg	54

<210> 89	
<211> 54	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 89	
gtgagcaaat gccagggcaa tgccagggcc aggctgaggc tgtggggtgt ctgg	54
<210> 90	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 90	
ctaatcaac aggagactga tgctgctcat accttgaaga agcaactggc a	51
<210> 91	
<211> 45	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 91	
gttgttgcca ccttgcctc cactctcctg tcccttatct cagta	45
<210> 92	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 92	
ggaactggcg cggtagggcg cggcggaact agccaggcc	39
<210> 93	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 93	
atgtctcagc tgctctacaa gggagtccca tttcag	36
<210> 94	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 94	
gttcagaggt atatgtgcag gtttgttata caggcg	36
<210> 95	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 95	
aaagccaggg gatccagaaa aaacaaagat	30
<210> 96	
<211> 21	

<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 96	
ggttttcttc ttgatccttc a	21
<210> 97	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 97	
gcagcaaatt tttat	15
<210> 98	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 98	
aactcacatt ctcaggctat caatgttgac aggattgctt ta	42
<210> 99	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 99	
gctccctatc ttaca	15
<210> 100	
<211> 102	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 100	
ggaggctcca aggggggctg tggctccagc tgctgtgtgc ccgtctgctg ctccctccagc	60
tgtggctcct gtgggggttc caagggggtc tgtggatttc gt	102
<210> 101	
<211> 114	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 101	
aggcacaagc tctgaagct cagtgtcctc ctgccctca tctcaccat attgctgctg	60
cttttggtgg cgcctcact ctggcttgg aggatgatga agtaccagca gaaa	114
<210> 102	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> 人 (Homo sapiens)	
<400> 102	
gcagtgccac ca	12
<210> 103	
<211> 77	

<212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 103
 Ser Tyr Asp Asn Gly Leu Ala Gln Gly Ala Gly Leu Glu Ser His Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Thr Phe Cys Gly Ile Ala Ser Leu Cys Leu Met Gly Lys Leu
 20 25 30
 Glu Glu Val Phe Ser Glu Lys Glu Leu Asn Arg Ile Lys Arg Trp Cys
 35 40 45
 Ile Met Arg Gln Gln Asn Gly Tyr His Gly Arg Pro Asn Lys Pro Val
 50 55 60
 Asp Thr Cys Tyr Ser Phe Trp Val Gly Ala Thr Leu Lys
 65 70 75

<210> 104
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 104
 Glu Phe Asp Pro Glu Leu Val Leu Val Ser Ala Gly Phe Asp Ser Ala
 1 5 10 15
 Ile Gly Asp Pro Glu Gly Gln Met Gln Ala Thr Pro Glu Cys Phe Ala
 20 25 30
 His Leu Thr Gln Leu Leu Gln Val Leu Ala Gly Gly Arg Val Cys Ala
 35 40 45
 Val Leu
 50

<210> 105
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 105
 Gly Ile Lys Asp Phe Leu Leu Leu Cys Gly Arg Ile Leu Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 Ala Leu Leu Thr Leu Ile Ile Ser Val Thr Thr Ser Trp Leu Asn Ser
 20 25 30
 Phe Lys Ser Pro Gln
 35

<210> 106
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 106
 Val Ala Met Leu Arg Ala Leu Leu Gln Glu Ala Arg Ser Ser Gln Ala
 1 5 10 15
 Pro Ser Ser Arg Pro Ile Ser Asp Pro Ser Ser Leu Leu Ala Pro Pro
 20 25 30
 Pro Leu Leu Lys
 35

<210> 107
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 107
 Val Thr Leu Gly Lys Val Leu Lys Val Ile Val Val Met Arg Ser Cys
 1 5 10 15
 Phe Ile Asp Arg Thr Ile Val Lys Gly Tyr Asn Glu Asn Val Tyr Thr
 20 25 30
 Glu Asp Gly Lys
 35

<210> 108
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 108
 Gly Lys Cys Glu Cys Lys Glu Gln Thr Leu Gly Asn Ala Lys Ala Phe
 1 5 10 15
 Cys Gly Met Lys Tyr Ser Tyr
 20

<210> 109
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 109
 Ala Ser Leu Ser Glu Lys Asn Thr Thr Ala
 1 5 10

<210> 110
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 110
 Gly Gly Pro Ser Met Asp Gln Leu Asn Pro
 1 5 10

<210> 111
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 111
 Glu Met Ser Leu Ser Lys Cys Ala
 1 5

<210> 112
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)

<400> 112
 Thr Thr Ser Pro Glu Pro Pro Asn
 1 5
 <210> 113
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 113
 Gly Glu Thr Leu Leu Leu Arg Cys Met Val Val Gly Ser Cys Thr Asp
 1 5 10 15
 Gly Met Ile Lys Trp Val Lys Val Ser Thr Gln Asp Gln Gln Glu Ile
 20 25 30
 Tyr Asn Phe Lys Arg Gly Ser Phe Pro Gly Val Met Pro Met Ile Gln
 35 40 45
 Arg Thr Ser Glu Pro Leu Asn Cys Asp Tyr Ser Ile Tyr Ile His Asn
 50 55 60
 Val Thr Arg Glu His Thr Gly Thr Tyr His Cys Val Arg Phe Asp Gly
 65 70 75 80
 Leu Ser Glu His Ser Glu Met Lys Ser Asp Glu Gly Thr Ser Val Leu
 85 90 95
 Val Lys

<210> 114
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 114
 Gly Lys Asp Ser Gly Ser Ala Trp Pro Leu Ser Pro Gln Ser Cys Ala
 1 5 10 15
 Ala Pro Ala Gly Leu Ser Ala Gln Ser Pro Trp Cys Arg His Ala Arg
 20 25 30
 Asp Cys His Gly Pro Ser Leu Phe Ser Phe Leu Leu Leu Ser Ala Ala
 35 40 45
 Ala Ala Thr Ala Pro Thr Gly Gln Val Pro Gly Val Cys His Tyr Phe
 50 55 60
 Ala Phe Leu Pro Cys Arg Pro Met Gly Lys Gln Pro Leu Leu Gly Ala
 65 70 75 80
 Phe Val Ser Phe Val
 85

<210> 115
 <211> 95
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 115
 Ala Gly Thr Gln Arg Tyr Met Ala Pro Glu Leu Leu Asp Lys Thr Leu
 1 5 10 15
 Asp Leu Gln Asp Trp Gly Met Ala Leu Arg Arg Ala Asp Ile Tyr Ser
 20 25 30
 Leu Ala Leu Leu Leu Trp Glu Ile Leu Ser Arg Cys Pro Asp Leu Arg
 35 40 45

Pro Asp Ser Ser Pro Pro Pro Phe Gln Leu Ala Tyr Glu Ala Glu Leu
 50 55 60
 Gly Asn Thr Pro Thr Ser Asp Glu Leu Trp Ala Leu Ala Val Gln Glu
 65 70 75 80
 Arg Arg Arg Pro Tyr Ile Pro Ser Thr Trp Arg Cys Phe Ala Thr
 85 90 95

<210> 116
 <211> 76
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 116

Val Asp Leu Trp Ser Val Gly Cys Ile Met Gly Glu Met Val Cys His
 1 5 10 15
 Lys Ile Leu Phe Pro Gly Arg Asp Tyr Ile Asp Gln Trp Asn Lys Val
 20 25 30
 Ile Glu Gln Leu Gly Thr Pro Cys Pro Glu Phe Met Lys Lys Leu Gln
 35 40 45
 Pro Thr Val Arg Thr Tyr Val Glu Asn Arg Pro Lys Tyr Ala Gly Tyr
 50 55 60
 Ser Phe Glu Lys Leu Phe Pro Asp Val Leu Phe Pro
 65 70 75

<210> 117
 <211> 63
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 117

Ile Leu Leu Gly Gln Lys Tyr Asn His Ser Val Asp Trp Trp Ser Phe
 1 5 10 15
 Gly Val Leu Leu Tyr Glu Met Leu Ile Gly Gln Ser Pro Phe His Gly
 20 25 30
 Gln Asp Glu Glu Glu Leu Phe His Ser Ile Arg Met Asp Asn Pro Phe
 35 40 45
 Tyr Pro Arg Trp Leu Glu Lys Glu Ala Lys Asp Leu Leu Val Lys
 50 55 60

<210> 118
 <211> 57
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 118

Ala Leu Leu Pro Leu Asp Leu Leu Leu Lys Val Pro Pro His Met Leu
 1 5 10 15
 Arg Ala His Ile Lys Glu Ile Glu Ala Glu Leu Val Thr Gly Trp Gln
 20 25 30
 Ser His Ser Leu Pro Ala Val Ile Leu Arg Asn Leu Lys Asp His Gly
 35 40 45
 Pro Gln Met Gly Thr Phe Leu Trp Gln
 50 55

<210> 119
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 119
 Phe Gly Met Asp Phe Lys Glu Ile Glu Leu Ile Gly Ser Gly Gly Phe
 1 5 10 15
 Gly Gln Val Phe Lys Ala Lys His Arg Ile Asp Gly Lys Thr Tyr Val
 20 25 30
 Ile Lys Arg Val Lys Tyr Asn Asn Glu
 35 40

<210> 120
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 120
 Gly Arg Gly Gly Trp Arg Gly Gln Trp Cys Leu Lys Pro Trp Met Gly
 1 5 10 15
 Gly Ala Asp Pro Pro Thr Pro Thr Leu Ser Cys Leu Leu Leu Pro Val
 20 25 30
 Pro Pro

<210> 121
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 121
 Cys Gly Ala Thr Pro Cys Arg Met Phe Ser Ala Ala Ser Gln Pro Leu
 1 5 10 15
 Asp Pro Asp Gly Thr Leu Phe Arg Leu Arg Phe Thr Ala Met Val Trp
 20 25 30
 Trp Ala Ile Thr Phe Pro Val Phe Gly Phe Phe Phe Cys Ile Ile Trp
 35 40 45
 Ser Leu Val Phe His Phe Glu Tyr Thr Val Ala Thr Asp
 50 55 60

<210> 122
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 122
 Val Ser Ser Ser Arg Gln Ser Leu Pro Ile Lys Ala Ile Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 Leu Pro Val Trp Ala Ile Ser Ile Gly Ser Phe Thr Phe Phe Trp Ser
 20 25 30
 His Asn Ile Met Thr Leu Tyr Thr Pro Met Phe Ile Asn Ser Met Leu
 35 40 45
 His Val Asn Ile Lys Glu
 50

<210> 123
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 123
 Ile Ala Leu Asp Cys Pro Ser Glu Leu Cys Arg Leu Tyr Thr Gln Phe
 1 5 10 15
 Gln Glu Pro Tyr Leu Lys Asp Pro Ala Ala Tyr Pro Lys Ile Gln
 20 25 30

<210> 124
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 124
 Tyr Phe Ala Phe Leu Leu Leu Ile Leu Ile Ala Gln Val Thr Ala Gly
 1 5 10 15
 Ala Leu Phe Tyr Phe Asn Met Gly Lys
 20 25

<210> 125
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 125
 Asp Pro Glu Ala Ala Arg Ser Ser Asn Ser Lys Ile Thr Thr Thr Leu
 1 5 10 15
 Gly Leu Val Val His Ala Ala
 20

<210> 126
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 126
 Thr Pro Leu Ile Ile Tyr Leu Phe His Phe Leu Ile Asp Tyr Ala Glu
 1 5 10 15
 Leu Val Phe Met
 20

<210> 127
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 127
 Val Ser Val Pro Val Val Trp Thr Leu Thr Asn Leu Ile His Asn Met
 1 5 10 15

<210> 128
 <211> 7
 <212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 128

Asp Val Ser Leu Leu Ala Ser
1 5

<210> 129

<211> 29

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 129

Glu Gly Leu Lys Gly Ser Leu Gln Arg Leu Gln Leu Glu Tyr Val Asp
1 5 10 15
Val Val Phe Ala Asn Arg Pro Asp Ser Asn Thr Pro Met
20 25

<210> 130

<211> 24

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 130

Gly Glu Asn Val Phe Phe Val Val Thr Asn Leu Ile Val Thr Pro Asn
1 5 10 15
Gln Arg Gln Asn Val Cys Ala Glu
20

<210> 131

<211> 23

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 131

Ser Asn Ser Asp Asp Asn Met Leu Lys Asn Ile Glu Leu Phe Asp Lys
1 5 10 15
Leu Ser Leu Arg Phe Asn Gly
20

<210> 132

<211> 18

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 132

Gly Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Phe Arg Gly Gly
1 5 10 15
Arg Gly

<210> 133

<211> 512

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 133

Ile Phe Leu Thr Val Thr Ala Asp Leu Asn Cys Asn Leu Phe Ser Lys
1 5 10 15

Glu Gln Arg Ala Tyr Ile Thr Thr Leu Cys Pro Ser Ile Arg Lys Met
 20 25 30
 Glu Gly His Asp Gly Ile Glu Lys Val Cys Gly Asp Phe Gln Asp Ile
 35 40 45
 Glu Arg Ile His Gln Phe Leu Ser Glu Gln Phe Leu Glu Ser Glu Gln
 50 55 60
 Lys Gln Gln Phe Ser Pro Ser Met Thr Glu Arg Lys Pro Leu Ser Gln
 65 70 75 80
 Gln Glu Arg Asp Ser Cys Ile Ser Pro Ser Glu Pro Glu Thr Lys Ala
 85 90 95
 Glu Gln Lys Ser Asn Tyr Phe Glu Val Pro Leu Pro Tyr Phe Glu Tyr
 100 105 110
 Phe Lys Tyr Ile Cys Pro Asp Lys Ile Asn Ser Ile Glu Lys Arg Phe
 115 120 125
 Gly Val Asn Ile Glu Ile Gln Glu Ser Ser Pro Asn Met Val Cys Leu
 130 135 140
 Asp Phe Thr Ser Ser Arg Ser Gly Asp Leu Glu Ala Ala Arg Glu Ser
 145 150 155 160
 Phe Ala Ser Glu Phe Gln Lys Asn Thr Glu Pro Leu Lys Gln Glu Cys
 165 170 175
 Val Ser Leu Ala Asp Ser Lys Gln Ala Asn Lys Phe Lys Gln Glu Leu
 180 185 190
 Asn His Gln Phe Thr Lys Leu Leu Ile Lys Glu Lys Gly Gly Glu Leu
 195 200 205
 Thr Leu Leu Gly Thr Gln Asp Asp Ile Ser Ala Ala Lys Gln Lys Ile
 210 215 220
 Ser Glu Ala Phe Val Lys Ile Pro Val Lys Leu Phe Ala Ala Asn Tyr
 225 230 235 240
 Met Met Asn Val Ile Glu Val Asp Ser Ala His Tyr Lys Leu Leu Glu
 245 250 255
 Thr Glu Leu Leu Gln Glu Ile Ser Glu Ile Glu Lys Arg Tyr Asp Ile
 260 265 270
 Cys Ser Lys Val Ser Glu Lys Gly Gln Lys Thr Cys Ile Leu Phe Glu
 275 280 285
 Ser Lys Asp Arg Gln Val Asp Leu Ser Val His Ala Tyr Ala Ser Phe
 290 295 300
 Ile Asp Ala Phe Gln His Ala Ser Cys Gln Leu Met Arg Glu Val Leu
 305 310 315 320
 Leu Leu Lys Ser Leu Gly Lys Glu Arg Lys His Leu His Gln Thr Lys
 325 330 335
 Phe Ala Asp Asp Phe Arg Lys Arg His Pro Asn Val His Phe Val Leu
 340 345 350
 Asn Gln Glu Ser Met Thr Leu Thr Gly Leu Pro Asn His Leu Ala Lys
 355 360 365
 Ala Lys Gln Tyr Val Leu Lys Gly Gly Gly Met Ser Ser Leu Ala Gly
 370 375 380
 Lys Lys Leu Lys Glu Gly His Glu Thr Pro Met Asp Ile Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Asp Ser Lys Ala Ala Ser Pro Pro Leu Lys Gly Ser Val Ser Ser Glu
 405 410 415
 Ala Ser Glu Leu Asp Lys Lys Glu Lys Gly Ile Cys Val Ile Cys Met

Phe Ile Val Leu Leu Phe Ile Thr Ala Ile Gln Ser Leu Leu Pro Ser
 20 25 30
 Ser Arg Val Met Pro Met Thr Ile Gln Phe Ser Ile Leu Ile Met Leu
 35 40 45
 His Ser Ala Leu Val Leu Ile Thr Thr Ala Glu Asp Tyr Lys Cys Leu
 50 55 60
 Pro Leu Ile Leu Arg Lys Thr Cys Cys Trp Ile Asn Glu Thr Tyr Leu
 65 70 75 80
 Ala Arg Asn Val Ile Ile Phe Ala Ser Ile Leu Ile Asn Phe Leu Gly
 85 90 95
 Ala Ile Leu Asn Ile Leu Trp Cys Asp Phe Asp Lys Ser Ile Pro Leu
 100 105 110
 Lys Asn Leu Thr Phe Asn Ser Ser Ala Val Phe Thr Asp Ile Cys Ser
 115 120 125
 Tyr Pro Glu
 130

<210> 136

<211> 93

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 136

Leu Gln Arg Leu Tyr Ser Met Asp Leu Arg Ser Ser His Lys Ala Lys
 1 5 10 15
 Gly Lys Glu Lys Leu Cys Phe Ser Leu Thr Cys Pro Leu Gly Ser Gly
 20 25 30
 Ser Pro Glu Gly Val Val Lys Ala Gly Ala Pro Glu Leu Val Asp Lys
 35 40 45
 Gly Pro Leu Val Pro Thr Leu Pro Phe Pro Leu Arg Lys Pro Arg Lys
 50 55 60
 Ala His Lys Tyr Leu Arg Leu Ser Arg Lys Lys Phe Pro Pro Arg Gly
 65 70 75 80
 Pro Asn Leu Glu Ser His Ser His Arg Arg Glu Leu Phe
 85 90

<210> 137

<211> 79

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 137

Val Arg Ala Ser Pro Ala Gly Gln Leu Pro Ser Arg Phe His Gln Tyr
 1 5 10 15
 Gln Gln His Arg Pro Ser Leu Glu Gly Gly Arg Ser Pro Ala Thr Gly
 20 25 30
 Pro Ser Gly Ala Gln Glu Val Pro Gly Pro Ala Ala Ala Leu Ala Pro
 35 40 45
 Ser Pro Ala Ala Ala Ala Gly Thr Glu Gly Ala Ser Pro Asp Leu Ala
 50 55 60
 Pro Leu Arg Pro Ala Ala Pro Gly Gln Thr Pro Leu Arg Lys Glu
 65 70 75

<210> 138
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 138
 Ala Asp Thr Val Glu Met Val Ser Glu Val Glu Pro Pro Ala Pro Gln
 1 5 10 15
 Val Gly Ala Arg Ser Ser Pro Lys Gln Pro Leu Ala Glu Gly Leu Leu
 20 25 30
 Thr Ala Leu Gln Pro Phe Leu Ser Glu Ala Leu Val Ser Gln Val Gly
 35 40 45
 Ala Cys Tyr Gln Phe Asn Val Val Leu Pro Ser Gly Thr Gln Ser Ala
 50 55 60
 Tyr Phe Leu Asp Leu Thr Thr
 65 70

<210> 139
 <211> 68
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 139
 Ser Pro Ala Glu Gln Lys Asn Leu Ser Asp Ser Gly Glu Glu Pro Arg
 1 5 10 15
 Gly Glu Ala Glu Ala Pro His His Gly Thr Gly His Pro Glu Ser Ala
 20 25 30
 Gly Glu His Ala Leu Glu Pro Pro Ala Pro Ala Gly Ala Ser Ala Ser
 35 40 45
 Thr Pro Pro Pro Pro Ala Pro Glu Ala Gln Leu Pro Pro Phe Pro Arg
 50 55 60
 Glu Leu Ala Gly
 65

<210> 140
 <211> 64
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 140
 Gln Glu Trp Lys Arg Leu Gly Val Glu Gln Leu Arg Leu Ser Thr Val
 1 5 10 15
 Asp Met Thr Gly Ile Pro Thr Leu Asp Asn Leu Gln Lys Gly Val Gln
 20 25 30
 Phe Ala Leu Lys Tyr Gln Ser Leu Gly Gln Cys Val Tyr Val His Cys
 35 40 45
 Lys Ala Gly Arg Ser Arg Ser Ala Thr Met Val Ala Ala Tyr Leu Ile
 50 55 60

<210> 141
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 141

<210> 150
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 150
 Glu Phe Ser Val Pro Trp His Leu Ile Ala Val Thr Leu Gly Ile Leu
 1 5 10 15
 Cys Leu Leu Leu Leu Met Ile Val Thr Val Leu Val Thr Asn
 20 25 30

<210> 151
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 151
 Arg Pro Gly Gly Pro Gly Ala Val Ala Glu Glu Glu Arg Cys Thr Val
 1 5 10 15
 Glu Arg Arg Ala Asp Leu Thr Tyr Ala Glu Phe Val Gln Gln
 20 25 30

<210> 152
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 152
 Gly Phe Leu Cys Phe Ser Leu Ala Phe Cys Ala Gln Val Gln Val Val
 1 5 10 15
 Phe Trp Arg Leu His Ser Pro Thr Gln
 20 25

<210> 153
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 153
 Ala Glu Ala Asp Arg Leu Asp Val Leu Glu Lys Tyr Arg Gly Lys Cys
 1 5 10 15
 Glu Pro Thr Phe Leu Phe Tyr Ala
 20

<210> 154
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 154
 Arg Phe Met Ser Val Ser Ile Leu Leu Met Gly Ile Val Gly Pro Ile
 1 5 10 15
 Thr Ala Gly Ile Leu Thr Ser
 20

<210> 155
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 155
 Leu Lys Leu Ser Lys Val Val Val Val Gly Asp Leu Tyr Val Gly Lys
 1 5 10 15
 Thr Ser Leu Ile His Arg
 20

<210> 156
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 156
 Val Ile Thr Ser Gly Ile Ala Ala Ile Val Leu Ser Arg Tyr Leu Pro
 1 5 10 15
 Ser Thr Pro Leu
 20

<210> 157
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 157
 Arg Ser Tyr Thr Pro Met Lys Gly Gly Ile Ser Asn Val Trp Phe Asp
 1 5 10 15

<210> 158
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 158
 Gln Lys Tyr Trp Glu Ala Leu Asn Ser Glu Gln Trp
 1 5 10

<210> 159
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 159
 Gly Pro Ile Leu Cys Met Ala Pro Ala Ser Asn Ile
 1 5 10

<210> 160
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 160
 Gln Val Pro Gly His Ser Asp Asp His Arg Phe
 1 5 10

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 161
Glu Glu Gln Pro Arg Phe Gln Ser Ala
1 5

<210> 162
<211> 8
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 162
Ala Leu Ala Phe Ser Leu Ala Ala
1 5

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 163
Gly Cys Gly Ser Ser Arg Cys
1 5

<210> 164
<211> 6
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 164
Gly Ser Cys Arg Arg His
1 5

<210> 165
<211> 5
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 165
Ser Ala Tyr Ser Gly
1 5

<210> 166
<211> 5
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 166
Val Thr Gly Leu Asp
1 5

<210> 167
<211> 32
<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 167

Gly His Pro Pro Gly Pro Thr Lys Lys Ala Leu Lys Gln Arg Phe Leu
 1 5 10 15
 Lys Leu Leu Pro Cys Cys Gly Pro Gln Ala Leu Pro Ser Val Ser Glu
 20 25 30

<210> 168

<211> 27

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 168

Asp Pro Leu Leu Gly Thr Cys Met Ser Cys Lys Thr Ile Cys Asn His
 1 5 10 15
 Gln Ser Gln Arg Thr Cys Ala Ala Phe Cys Arg
 20 25

<210> 169

<211> 48

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 169

Gln Val Glu Ala Leu Pro Gly Pro Ser Leu Asp Gln Trp His Arg Ser
 1 5 10 15
 Ala Gly Glu Glu Glu Asp Gly Pro Val Leu Thr Asp Glu Gln Lys Ser
 20 25 30
 Arg Ile Gln Ala Met Lys Pro Met Thr Lys Glu Glu Trp Asp Ala Arg
 35 40 45

<210> 170

<211> 29

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 170

Gln Val Asn Gly Val Thr Ala Asp Trp His Thr Pro Leu Phe Asn Ala
 1 5 10 15
 Cys Val Ser Gly Ser Trp Asp Cys Val Asn Leu Leu Leu
 20 25

<210> 171

<211> 16

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 171

Gly Leu Gln Leu Ser Thr Asp Ala Leu Ser Leu Ala Ser Thr Pro Gly
 1 5 10 15

<210> 172

<211> 23

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 172
 Val Arg Ala Asp Pro Leu Ala Ala Ser Thr Ala Asn Leu Ser Leu Leu
 1 5 10 15
 Leu Gln His Pro Pro Leu Pro
 20

<210> 173
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 173
 Asn Leu Tyr Asp Leu Asp Glu Asp Asp
 1 5

<210> 174
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 174
 Glu Ala Gln Arg Ala Trp Trp Val Leu Glu
 1 5 10

<210> 175
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 175
 Ser Phe Leu Pro Phe
 1 5

<210> 176
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 176
 Ser Ala Tyr Asn Glu Pro Leu Thr Pro Ser Ser Asn Thr Ser
 1 5 10

<210> 177
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 177
 Val Leu Gln Gly Leu Leu Val Lys Trp Arg Asn His Asp Lys Gly Lys
 1 5 10 15
 Ser Lys Val Glu Gln Tyr Ser His Ser Ser Lys Trp Thr Pro Thr Gly
 20 25 30

<210> 178
 <211> 5
 <212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 178

Leu Glu Arg Ser Trp

1 5

<210> 179

<211> 33

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 179

Ser Gly Cys His Pro Gly Gly Ala Arg Ala Gly Pro Ser Pro Ala Ser

1 5 10 15

Ser Ser Pro Ala Pro Gly Gly Gly Arg Ser Leu Ser Ala Gly Ser Gln

20 25 30

Thr

<210> 180

<211> 28

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 180

Cys Leu Glu Ser Pro Val Gly Lys Arg Lys Arg Ser Met Thr Val Ser

1 5 10 15

Thr Ser Gln Asp Pro Ser Phe Ser Gly Leu Asn Gln

20 25

<210> 181

<211> 20

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 181

Arg Pro Arg Arg Thr Trp Leu Gln Val Ser Ser Leu Cys Cys Met Ala

1 5 10 15

Cys Lys Met Ile

20

<210> 182

<211> 11

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 182

Lys Arg Lys Ser Ser Ser Ser Val Gln Met Met

1 5 10

<210> 183

<211> 32

<212> PRT

<213> 人 (Homo sapiens)

<400> 183

Gly Glu Ser Gly Pro Leu Trp Gly Lys Ala Arg Pro Ser Gly Trp Phe

1 5 10 15

Glu Glu Leu Gly Ala Glu Pro Leu Glu Ile His Gly Thr Leu Ala Thr

20 25 30

<210> 184
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 184
 Gly His Tyr Gly Lys Asp Ala Tyr Arg Ser Gly Gly Pro Asp Leu His
 1 5 10 15
 Asn Phe Ile Ser Ser Gly Phe Val Thr Leu Gly Arg Gly His Thr Lys
 20 25 30

<210> 185
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 185
 Val Arg Pro Gln Asp Arg Ala Gly Ala Ala Trp Glu Leu Leu Ala Leu
 1 5 10 15
 Thr Pro Gly Arg Gly Cys Ser Pro Pro Arg
 20 25

<210> 186
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 186
 Ser Gly Pro Val Leu Cys Ser Arg Thr Trp Tyr Arg Gln Ser Met Asp
 1 5 10 15
 Arg Gly Val Met Met Thr Ala Ala
 20

<210> 187
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 187
 Asp Phe Gly Tyr Gly Lys Gly Lys Cys Ser Lys Gln Ser Pro Ser Gly
 1 5 10 15
 Ala His Gly Thr His Phe Gly
 20

<210> 188
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 188
 Leu Gly Leu Pro Phe Pro Cys Leu Cys Arg Val Pro Cys Asn Thr Val
 1 5 10 15
 Phe Gly Ser Gln His Gln Met
 20

<210> 189
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 189
 Val Trp Arg Pro Ala Trp Glu Gln Gly Pro Lys Gly Glu Pro Asp Pro
 1 5 10 15
 Arg Gly Leu

<210> 190
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 190
 Trp Gln Ile Glu Ala Gln Arg Gly Arg Ala Thr Cys Pro Arg Ser His
 1 5 10 15
 Ser Trp

<210> 191
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 191
 Val Ser Lys Cys Gln Gly Asn Ala Arg Ala Arg Leu Arg Leu Trp Gly
 1 5 10 15
 Val Trp

<210> 192
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 192
 Leu Asn Gln Gln Glu Thr Asp Ala Ala His Thr Leu Lys Lys Gln Leu
 1 5 10 15
 Ala

<210> 193
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 193
 Val Val Ala Thr Leu Leu Ser Thr Leu Leu Ser Leu Ile Ser Val
 1 5 10 15

<210> 194
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 194
 Gly Thr Gly Ala Val Gly Gly Gly Gly Thr Ser Gln Ala
 1 5 10

<210> 195
<211> 12
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 195
Met Ser Gln Leu Leu Tyr Lys Gly Val Pro Phe Gln
1 5 10

<210> 196
<211> 12
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 196
Val Gln Arg Tyr Met Cys Arg Phe Val Ile Gln Ala
1 5 10

<210> 197
<211> 10
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 197
Lys Ala Arg Gly Ser Arg Lys Asn Lys Asp
1 5 10

<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 198
Gly Phe Leu Leu Asp Pro Ser
1 5

<210> 199
<211> 5
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 199
Ala Ala Asn Phe Tyr
1 5

<210> 200
<211> 14
<212> PRT
<213> 人 (Homo sapiens)
<400> 200
Asn Ser His Ser Gln Ala Ile Asn Val Asp Arg Ile Ala Leu
1 5 10

<210> 201
<211> 5

<212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 201
 Ala Pro Tyr Leu Thr
 1 5

<210> 202
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 202
 Gly Gly Ser Lys Gly Gly Cys Gly Ser Ser Cys Cys Val Pro Val Cys
 1 5 10 15
 Cys Ser Ser Ser Cys Gly Ser Cys Gly Gly Ser Lys Gly Val Cys Gly
 20 25 30
 Phe Arg

<210> 203
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 203
 Arg His Lys Leu Leu Lys Leu Ser Val Leu Leu Pro Leu Ile Phe Thr
 1 5 10 15
 Ile Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala Ala Ser Leu Leu Ala Trp Arg Met
 20 25 30
 Met Lys Tyr Gln Gln Lys
 35

<210> 204
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人 (Homo sapiens)
 <400> 204
 Ala Val Pro Pro
 1

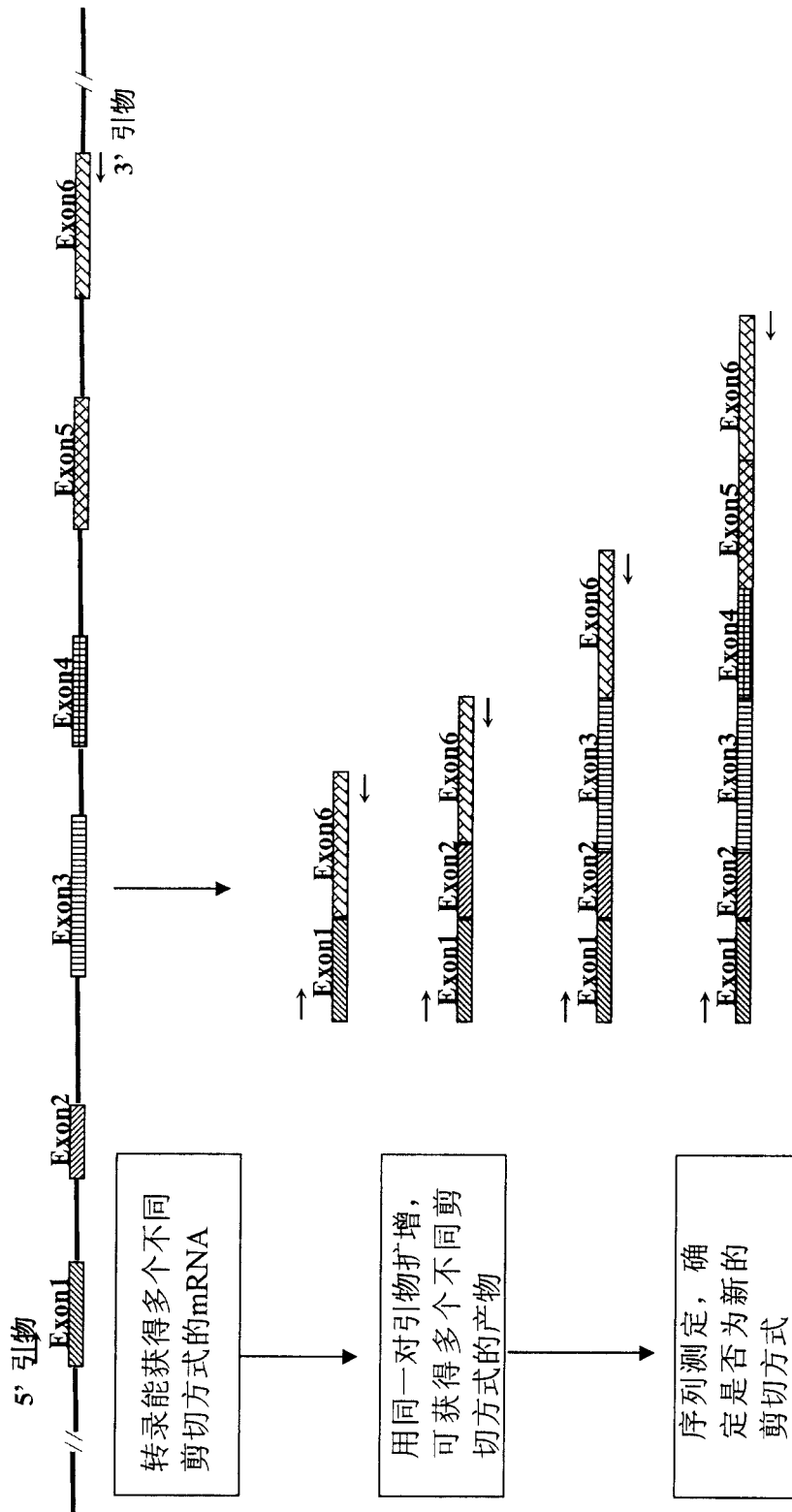


图 1

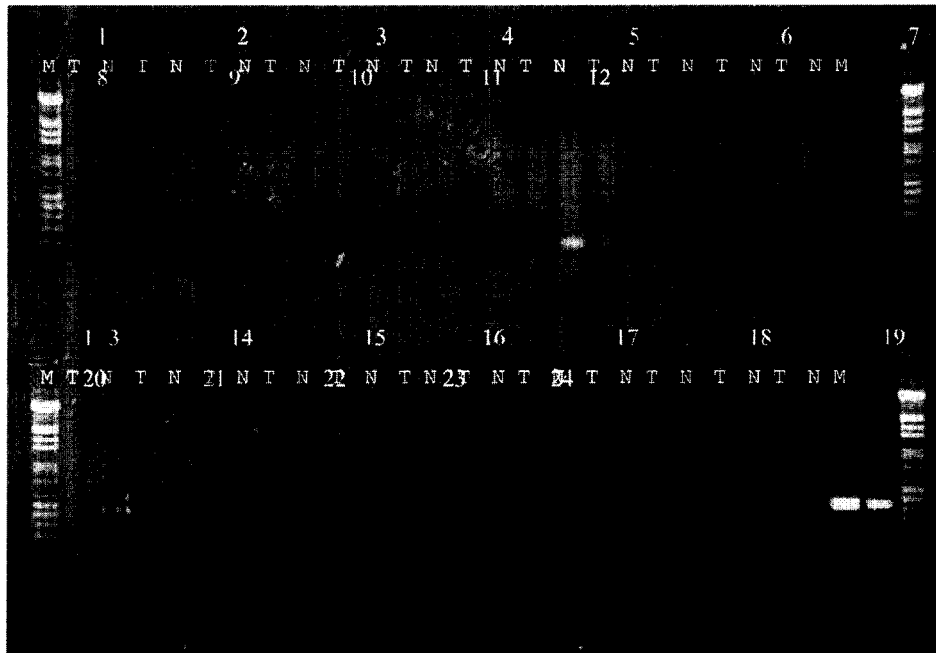


图 2

专利名称(译)	人类新基因及其编码多肽的用途		
公开(公告)号	CN1982453A	公开(公告)日	2007-06-20
申请号	CN200510102128.X	申请日	2005-12-12
[标]申请(专利权)人(译)	杨淑伟		
申请(专利权)人(译)	杨淑伟		
当前申请(专利权)人(译)	杨淑伟		
[标]发明人	杨淑伟 李华平 林立 周贵良 黄冰 沈川 柯瑞勤 温世萍 李满华 钟国维		
发明人	杨淑伟 李华平 林立 周贵良 黄冰 沈川 柯瑞勤 温世萍 李满华 钟国维		
IPC分类号	C12N15/12 C12Q1/68 A61K48/00 C07K14/435 C07K16/18 G01N33/53		
代理人(译)	温旭		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明属于分子生物学领域，涉及选择性剪切产生的人类新基因及其编码的多肽的用途。本发明所述的人类新基因是从不同组织cDNA文库中克隆得到的具有新的剪切形式的基因，用于制备对临床病理中是否存在特定基因的某种特异剪切体的探针，或者制备对疾病标本和正常标本进行特定基因的不同剪切方式表达谱比较的PCR引物，或者用作特定疾病的药物靶点以制备对相关疾病的治疗药物。所述人类新基因编码的多肽用于制备检测疾病的抗原-抗体诊断试剂盒，以及用作特定疾病的药物靶点以筛选对相关疾病的治疗药物。

