



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101680887 B

(45) 授权公告日 2014.06.25

(21) 申请号 200880017111.6

G01N 33/543(2006.01)

(22) 申请日 2008.03.31

G01N 33/68(2006.01)

(30) 优先权数据

C07K 14/52(2006.01)

60/909,408 2007.03.30 US

C07K 14/705(2006.01)

61/025,571 2008.02.01 US

C12Q 1/00(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2009.11.23

US 20050130250 A1, 2005.06.16, 全文.

(86) PCT国际申请的申请数据

Gil Mor et al..Serum protein markers

PCT/CA2008/000595 2008.03.31

for early detection of ovarian cancer.

(87) PCT国际申请的公布数据

《PNAS》.2005, 第102卷(第21期), 第7677-7682

W02008/119170 EN 2008.10.09

页.

(73) 专利权人 褚圣-贾斯汀公司

张文健等.人海绵状血管瘤动物模型的建立
和治疗药物的筛选.《中国医药生物技术》.2007,
第2卷(第1期),摘要与2.4.2部分.

地址 加拿大魁北克省

审查员 沈晶晶

(72) 发明人 A·莫罗

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 韦东

(51) Int. Cl.

G01N 33/53(2006.01)

A61K 33/04(2006.01)

A61K 45/00(2006.01)

A61P 19/08(2006.01)

C12Q 1/68(2006.01)

权利要求书1页 说明书52页

序列表32页 附图43页

(54) 发明名称

测定脊柱侧凸风险的方法

(57) 摘要

一种测定发生脊柱侧凸风险的方法,包括在一段时期监测对象的样品中的骨桥蛋白(OPN)表达,其中在一段时期中该对象样品的OPN表达增加表明该对象具有发生脊柱侧凸的风险。

1. 骨桥蛋白 (OPN) 的特异性抗体或检测 OPN 的引物或探针在制备试剂盒中的用途,所述试剂盒通过监测对象的样品中的骨桥蛋白 (OPN) 表达来用于测定脊柱侧凸发生风险。

2. 骨桥蛋白 (OPN) 的特异性抗体或检测 OPN 的引物或探针在制备试剂盒中的用途,所述试剂盒通过监测对象的样品中的骨桥蛋白 (OPN) 表达来用于对具有脊柱侧凸的对象分类。

3. 骨桥蛋白 (OPN) 的特异性抗体或检测 OPN 的引物或探针在制备试剂盒中的用途,所述试剂盒通过监测对象的样品中的骨桥蛋白 (OPN) 表达来用于评估支具对具有脊柱侧凸的对象的效力。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的用途,其特征在于,通过 OPN 蛋白监测所述 OPN 表达。

5. 如权利要求 4 所述的用途,其特征在于,使用特异性结合 OPN 的抗体。

6. 如权利要求 5 所述的用途,其特征在于,所述试剂盒是酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒。

7. 如权利要求 1-3 中任一项所述的用途,其特征在于,通过 OPN RNA 监测所述 OPN 表达。

测定脊柱侧凸风险的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 按照 35 U. S. C. § 119(e), 本申请要求 2007 年 3 月 30 日提交的美国临时申请序列号 60/909, 408 和 2008 年 2 月 1 日提交的美国临时申请序列号 61/025, 571 的优先权。以上文件通过引用全文纳入本文。

[0003] 联邦资助的研究或开发的声明

[0004] 不适用

发明领域

[0005] 发明涉及测定发生脊柱侧凸风险的方法, 对具有脊柱侧凸的对象分类的方法, 评估支具 (brace) 对具有脊柱侧凸的对象的效力的方法以及用于这些方法的试剂盒。

[0006] 发明背景

[0007] 脊柱畸形, 特别是脊柱侧凸代表了儿童和青少年中最常见的整形外科畸形 (人群的 0.2-6%), 而青少年特发性脊柱侧凸 (AIS) 代表了脊柱侧凸的最常见形式。

[0008] 青少年特发性脊柱侧凸 (AIS) 的原因尚不清楚, 因此传统认为 AIS 是具有某种遗传倾向的多因子疾病⁽¹⁻⁷⁾。有报道称源自手术期间从患 AIS 患者获得的活检样品的细胞中发生褪黑激素信号传导功能障碍⁸。

[0009] 不幸的是, 没有经证实的方法或检验可用于鉴定具有发生 AIS 风险的儿童或青少年或鉴定哪位受影响的个体因 (疾病) 进展的风险而需要治疗。因此, 目前治疗方法, 例如支具疗法或外科手术矫正的应用迟滞, 除非检测到明显畸形或明确显示显著进展, 从而导致治疗延迟和治疗不佳。²⁹

[0010] 本说明书参考许多文件, 它们的内容通过引用全文纳入本文。

[0011] 发明概述

[0012] 更具体地说, 本发明提供测定发生脊柱侧凸风险的方法, 包括在一段时期中监测对象样品的骨桥蛋白 (OPN) 表达, 其中一段时期中该对象样品中的 OPN 表达增加表明该对象具有发生脊柱侧凸的风险。

[0013] 在一具体实施方式中, 所述监测始于当该对象约 3 岁时。在另一具体实施方式中, 通过以每月至少约一次的频率检测 OPN 表达来实施所述监测。在另一具体实施方式中, 通过以每 6 个月至少约一次的频率检测 OPN 表达来实施所述监测。在另一具体实施方式中, 所述方法还包括检测该对象的样品中的 sCD44 表达。在另一具体实施方式中, 采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 或放射免疫测定 (RIA) 实施所述监测 OPN 表达。

[0014] 本发明提供测定发生脊柱侧凸风险的方法, 包括检测对象的样品中的骨桥蛋白 (OPN) 表达, 其中该对象样品中的 OPN 表达高于对照样品中的表明该对象具有发生脊柱侧凸风险。

[0015] 在另一具体实施方式中, 所述对象是发生脊柱侧凸的可能候选对象。在另一实施方式中, 所述对象是发生青少年特发性脊柱侧凸的可能候选对象。在另一具体实施方式中, 所述对象是预先诊断为具有脊柱侧凸。

[0016] 在另一具体实施方式中,所述对象预先诊断为具有青少年特发性脊柱侧凸。

[0017] 本发明另一方面提供对具有脊柱侧凸的对象分类的方法,包括检测该对象的样品中的骨桥蛋白(OPN)表达,从而该检测步骤能将该对象分入脊柱侧凸亚组。

[0018] 本发明的另一方面提供评估支具对具有脊柱侧凸的对象的效力的方法,包括在支具治疗该对象之前和之后至少一次检测该对象的样品中骨桥蛋白(OPN)表达,其中与支具治疗该对象之前相比,随后 OPN 表达增加表明该支具无效。

[0019] 在具体实施方式中,在支具治疗后测定 OPN 表达在支具治疗后至少一个月时进行。在另一具体实施方式中,在支具治疗后测定 OPN 表达在支具治疗后至少两个月时进行。在另一具体实施方式中,在支具治疗后测定 OPN 表达在支具治疗后至少三个月时进行。在另一具体实施方式中,在支具治疗后测定 OPN 表达在支具治疗后至少六个月时进行。

[0020] 在另一具体实施方式中,该方法还包括检测该对象的样品中可溶性 CD44 受体(sCD44)表达。

[0021] 在另一具体实施方式中,该对象的样品是该对象的生物学液体。在另一具体实施方式中,所述生物学液体选自下组:血液、尿液、泪液和唾液。在另一具体实施方式中,所述生物学液体是血浆。

[0022] 在另一具体实施方式中,所述 OPN 表达是 OPN 蛋白。在另一具体实施方式中,用特异性结合 OPN 的抗体测定 OPN 表达。在另一具体实施方式中,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测 OPN 表达。在另一具体实施方式中,所述样品是血浆样品,OPN 表达高于每毫升血浆 700 纳克表明该对象具有发生脊柱侧凸的风险。在另一具体实施方式中,所述样品是血浆样品,OPN 表达高于每毫升血浆 800 纳克表明该对象具有发生脊柱侧凸的风险。

[0023] 在另一具体实施方式中,所述 OPN 表达是 OPN RNA。在另一具体实施方式中,所述对象的样品是脊柱旁肌肉活检样品,而所述 OPN 表达是 OPN RNA。

[0024] 本发明的另一方面提供选择用于减轻或预防脊柱侧凸的可能候选药剂的方法,包括将候选药剂与表达骨桥蛋白(OPN)的细胞接触,检测 OPN 的表达,其中与没有候选药剂存在下相比,当有其存在下 OPN 的表达降低,则选择该候选药剂。

[0025] 本发明的另一方面提供选择用于减轻或预防脊柱侧凸的可能候选药剂的方法,包括将候选药剂与表达 sCD44 的细胞接触,检测 sCD44 的表达,其中与没有候选药剂存在下相比,当有其存在下 OPN 的表达增加,则选择该候选药剂。

[0026] 在另一具体实施方式中,所述细胞是源自脊柱侧凸患者的细胞。

[0027] 本发明的另一方面提供选择用于预防或减轻脊柱侧凸的可能候选药剂的方法,包括在脊柱侧凸模型动物发生脊柱侧凸之前将候选药剂给予该动物,从而与未给予候选药剂的对照动物相比,当该模型动物的脊柱侧凸得到预防或减轻时,选择该候选药剂。

[0028] 本发明的另一方面提供预防或减轻脊柱侧凸的方法,包括将治疗有效量的骨桥蛋白抑制剂(OPN)或富硒饮食给予具有脊柱侧凸的对象,从而预防或治疗脊柱侧凸。

[0029] 本发明的另一方面提供预防或减轻脊柱侧凸的方法,包括将治疗有效量的 CD44 抑制剂给予具有脊柱侧凸的对象,从而预防或治疗脊柱侧凸。

[0030] 本发明的另一方面提供预防或减轻脊柱侧凸的方法,包括将治疗有效量的 sCD44 刺激剂给予具有脊柱侧凸的对象,从而预防或治疗脊柱侧凸。

[0031] 在本发明方法的某具体实施方式中,所述对象是人。在本发明方法的另一具体实

施方式中,所述对象是女性。在本发明方法的另一具体实施方式中,所述对象是男性。

[0032] 本发明的另一方面提供用于治疗或预防脊柱侧凸的骨桥蛋白抑制剂。

[0033] 本发明的另一方面提供用于治疗或预防脊柱侧凸的 CD44 抑制剂。

[0034] 本发明的另一方面提供用于治疗或预防脊柱侧凸的 sCD44 刺激剂。

[0035] 本发明的另一方面提供骨桥蛋白抑制剂在制备预防或治疗脊柱侧凸的药物中的应用。

[0036] 本发明的另一方面提供骨桥蛋白抑制剂在预防或治疗脊柱侧凸中的应用。

[0037] 本发明的另一方面提供 CD44 抑制剂在制备预防或治疗脊柱侧凸的药物中的应用。

[0038] 发明的另一方面提供 CD44 抑制剂在预防或治疗脊柱侧凸中的应用。

[0039] 本发明的另一方面提供 sCD44 刺激剂在制备预防或治疗脊柱侧凸的药物中的应用。

[0040] 发明的另一方面提供 sCD44 刺激剂在预防或治疗脊柱侧凸中的应用。

[0041] 在本发明应用的某具体实施方式中,所述脊柱侧凸是青少年特发性脊柱侧凸。

[0042] 本发明的另一方面提供预测发生脊柱侧凸风险的试剂盒,其装有骨桥蛋白(OPN)的特异性配体和使用该试剂盒预测发生脊柱侧凸风险的使用说明书。在一具体实施方式中,所述试剂盒还装有可溶性 CD44(sCD44)的特异性配体。

[0043] 参考附图阅读下文对具体实施方式(只是举例)的非限制性描述后可更明白本发明的其它目的、优点和特征。

[0044] 附图简述

[0045] 在附图中:

[0046] 图 1 显示了在松果体切除的鸡中的 OPN 检测情况和相应的脊柱侧凸。上图和下图分别描述了与未受影响(NS)的相比,在发生脊柱侧凸(S)的松果体切除鸡中脊柱旁肌肉中检测到的 OPN 表达在 mRNA 和蛋白质水平均上调;

[0047] 图 2 在左图中示出了外科手术脊柱侧凸的两足 C57B1/6j 小鼠的循环 OPN 水平的动态变化,右图示出在两足 C57B1/6j 小鼠中观察到脊柱侧凸畸形的典型 x-射线照片,其中雌性(708)比雄性(907)受影响更严重;

[0048] 图 3 显示了不同小鼠品系中血浆褪黑激素浓度的变化。S = 脊柱侧凸的;NS = 非-脊柱侧凸的;

[0049] 图 4 显示药理学抑制 OPN 转录对脊柱侧凸的松果体切除鸡的作用;

[0050] 图 5 图示了健康对照对象、AIS 患者和具有风险的无症状对象中血浆骨桥蛋白的灵敏度和特异性。在图 A 中,包括 33 位健康对照对象和具有严重科布角($\geq 45^\circ$)的 32 位 AIS 患者的分析显示曲线下面积(AUC)为 0.94,标准偏差为 0.03(95%置信区间[CI], 0.88-1.000)。在图 B 中,应用每毫升 700 纳克/毫升骨桥蛋白的截断值显示对于早期检测 AIS 和检测脊柱侧凸进展风险的灵敏度高(90.6%)并且特异性非常好(81.8%)。在图 C 中,应用 800 纳克/毫升骨桥蛋白的截断值显示对于早期检测 AIS 和检测脊柱侧凸进展风险的灵敏度高(84.9%)而特异性更高(90.9%)。在图 D 中,利用所有 AIS 患者显示血浆骨桥蛋白水平和科布角之间有明确的相关性,产生的 p-值 0.001, $r^2 = 0.26$;

[0051] 图 6 图示了男性和女性混合的(对照,具有风险, AIS < 45 和 AIS ≥ 45)(图 A)以

及按性别分开的女性（图 B）和男性（图 C）的不同组中的年龄分布；

[0052] 图 7 显示了基线访问 (baseline visit) 时,12 岁（红色）、14 岁（绿色和蓝色）和 17 岁（黄色）的 4 位选择的 AIS 女性患者（未经支具治疗）在随访期间的 OPN 水平、sCD44 水平和科布角的变化情况；

[0053] 图 8 显示了弯曲畸形加重（科布角的总增值超过 3° ;n = 14）的 AIS 患者和弯曲没有明显改变（科布角没变化,减小或增值小于 3° ;n = 36）的那些 AIS 患者在随访期间 OPN(左图)和 sCD44(左图)水平的总体改变的分布；

[0054] 图 9 显示 AIS 患者中 OPN 进展与科布角进展相关；

[0055] 图 10 显示 AIS 患者中 OPN 消退或稳定与科布角消退或稳定相关；

[0056] 图 11 显示基线访问时,没有脊柱侧凸但具有风险的 4 位选择对象在随访期间 OPN 和 sCD44 水平的改变情况:13 岁男性 1 名（绿色）,5 岁（金色）、11 岁（蓝色）和 9 岁（红色）女性 3 名；

[0057] 图 12 比较了非 AIS 脊柱侧凸患者 (NAIS) (OPN(n = 28)、sCD44(n = 18)、HA(n = 24))、健康对照 (n = 35) 和 AIS 患者 (n = 252) 中的 OPN、sCD44 和 HA 水平；

[0058] 图 13 是比较手术前 AIS 患者 (n = 79) 与手术后 AIS 患者 (n = 28) 中,OPN 循环水平的改变与脊柱生物力学性能的关系的柱状图；

[0059] 图 14 是比较手术前 AIS 女性 (OPN(n = 10) ;sCD44(n = 15)) 与手术后 AIS 女性 (OPN(n = 10) ;sCD44(n = 12)) 中 OPN 和 sCD44 循环水平的柱状图；

[0060] 图 15 是手术前（图 A）和手术后（图 B），AIS 患者在预定截断区 (cut-offzone) 上的分布图；

[0061] 图 16 是用支具治疗前（图 A）和支具治疗后（图 B），AIS 患者在预定截断区上的分布图；

[0062] 图 17 说明了 AIS 中脊柱畸形进展可能的假定分子概念；

[0063] 图 18 将 AIS 患者中的硒水平与 OPN 水平相关联；

[0064] 图 19 是比较以下三类对象中硒水平的柱状图:对照、低 OPN 产生对象和高 OPN 产生对象；

[0065] 图 20 是 3 种人 OPN 同种型的核苷酸序列（转录物变体 1,mRNANM_001040058(SEQ ID NO:1)；转录物变体 2,mRNA NM_000582(SEQ IDNO:2)；转录物变体 3,mRNA NM_001040060(SEQ ID NO:3)和 3 种人 OPN 同种型的氨基酸序列（同种型 a NP_001035147(SEQ ID NO:4)；同种型 bNP_000573(SEQ ID NO:5)；和同种型 c NP_001035149(SEQ ID NO:6)）；

[0066] 图 21 是 6 种人 CD44 同种型的核苷酸序列 (mRNA) (NM_000610 转录物变体 1(SEQ ID NO:7) ;NM_001001389 转录物变体 2(SEQ ID NO:8) ;NM_001001390 转录物变体 3(SEQ ID NO:9) ;NM_001001391 转录物变体 4(SEQ ID NO:10) ;NM_001001392 转录物变体 5(SEQ ID NO:11) ;肿瘤细胞中鉴定的 X62739 同种型 (SEQ ID NO:12)) 和 6 种人 sCD44 同种型的氨基酸序列 (NP_000601 同种型 1 前体 (SEQ ID NO:13) ;NP_001001389 同种型 2 前体 (SEQ ID NO:14) ;NP_001001390 同种型 3 前体 (SEQ ID NO:15) ;NP_001001391 同种型 4 前体 (SEQ ID NO:16) ;NP_001001392 同种型 5 前体 (SEQ ID NO:17) ;和在肿瘤细胞中鉴定的 CAA44602 同种型 (SEQ IDNO:18)) ;和

[0067] 图 22 显示了 sCD44 的结构 (图 A)、各种 CD44 同种型的起源 (图 B) 和一种 sCD44 同种型 (SEQ ID NO :23) 的切割位点。

[0068] 说明性实施方式的描述

[0069] 观察到一种多功能细胞因子——骨桥蛋白 (OPN) (也称为分泌型磷蛋白 1、骨唾液蛋白 I、早期 T- 淋巴细胞活化 1) 参与青少年特发性脊柱侧凸 (AIS), 测定了三种人群的血浆 OPN 浓度 :AIS 患者、没有任何脊柱侧凸家族先例的健康对照和双亲中至少一位是脊柱侧凸患者, 视作有风险的无症状后代 (“风险儿童”)。

[0070] 比较一组 252 位连续的 AIS 患者与 35 位无任何脊柱侧凸家族病史的健康对照对象和 70 位无症状有风险的对象。所有的对象是高加索人, 人口统计学特征见下表 2。通过酶联免疫吸附测定检测血浆 OPN、可溶性 CD44 受体 (sCD44) 和乙酰透明质酸 (HA) 水平。还研究了松果体切除的鸡和经遗传修饰缺乏 OPN 或 CD44 受体 (一种已知的 OPN 受体) 的两足 C57Bl/6j 小鼠。

[0071] 科布角 $> 45^\circ$ (965 ± 414 纳克 / 毫升) 的 AIS 患者中平均血浆 OPN 浓度明显高于 (p - 值 < 0.001) 健康对照 (570 ± 156 纳克 / 毫升) 和科布角 $< 45^\circ$ (799 ± 284 纳克 / 毫升) 的 AIS 患者。OPN 对 AIS 的诊断灵敏度和特异性分别是 84.4% 和 90.6% (截断值 ≥ 800 纳克 / 毫升)。亚组分析显示 47.9% 有风险的儿童的 OPN 值高于 800ng/ml, 而对照只有 8.6%, 表明血浆 OPN 水平先于脊柱侧凸形成之前升高。所有组之间的平均血浆 sCD44 水平和 HA 水平没有显著差异。对于脊柱侧凸的病理生理学研究, 两足 C57Bl/6j 小鼠模型显示脊柱侧凸的发生需要 OPN 与 CD44 受体相互作用, 因为遗传修饰的两足小鼠无一发生脊柱侧凸。利用 IBL 的商品化人 OPN 特异性 ELISA 试剂盒计算本文公开的 OPN 截断值。当有差别地检测 OPN 表达 (mRNA 或蛋白质) 时 (例如, 通过 OPN RNA 或 OPN 蛋白质, 但利用不同的抗体检测不同生物学样品中的 OPN 表达), 它们可能不同。

[0072] OPN (也称为分泌型磷蛋白 1, 米诺蛋白 (minopontin), Eta-1) 是存在于矿化组织, 例如胞外基质中的含精氨酸 - 甘氨酸 - 天冬氨酸 (RGD) 序列的磷酸化糖蛋白。该多功能细胞因子参与许多病理学状况^{9,10}。感兴趣的是 OPN 转录物和蛋白质是否存在于控制平衡的体位控制中心, 例如小脑、骨骼肌本体感受感觉器官和内耳结构中⁽¹¹⁾, 因为 AIS 患者也显示体位控制、本体感受和平衡有缺陷^(12,13)。现已在不同的成人癌症和炎症病症中发现血浆 OPN 水平高³⁰⁻³³。

[0073] OPN 信号传导作用 :OPN 信号传导途径不十分了解, 虽然已知除与整联蛋白相互作用外, OPN 还能与细胞表面的 CD44 受体相互作用^{14,15}。虽然 CD44 是乙酰透明质酸 (HA) 的主要受体, 它还用作 OPN 的受体并具有多个 RGD 结合位点。粘着分子的 CD44 家族的所有人同种型由一种基因编码。人 CD44 基因的 19 个外显子中 12 个的另路剪接产生了多个变体同种型^{16,17}, 这种结构异质性产生了 CD44 的配体库, 包括纤连蛋白¹⁸、硫酸软骨素¹⁹、骨桥蛋白²⁰、至少两种肝素结合生长激素和乙酰透明质酸^{21,22}。sCD44 的可溶性变体同种型 (sCD44var) 与几种病理学状况有关^{16,18,23,24}。有人提出 sCD44 同种型通过细胞表面 CD44 的蛋白水解切割或因另路剪接导致的从头合成而产生。观察到当 CD44H, 或任何具体剪接变体在某些细胞类型中表达时有乙酰透明质酸 (HA) 结合活性但在其它细胞类型中无活性, 证明 CD44 分子之间有功能差异, 与变体外显子利用无关。许多 CD44 同种型是组织特异性的, 但 sCD44 的全部可溶性变体同种型与一些病理学状况有关。实际上, 总 sCD44 和具体的可溶性 CD44 同

种型显示在包括非霍奇金淋巴瘤和乳腺癌、胃癌及结肠癌在内的一些恶性肿瘤中与肿瘤转移有关。还知道可溶性 CD44 的水平在具有特定炎症病症,例如类风湿性关节炎、肠粘膜极性炎症 (pouchitis) 和结肠炎及支气管炎的对象的体液中较高。乙酰透明质酸 (HA) 也称为透明质酸盐或透明质酸,其是广泛分布于身体的粘多糖,由包括成纤维细胞和其它专门化结缔组织细胞在内的各种细胞产生。

[0074] 本文所用的术语“对象”表示任何哺乳动物,包括人、小鼠、大鼠、狗、猫、猪、猴、马,等等。在一具体实施方式中,其指人。

[0075] 本文所用的术语“支具”表示包括牙科和矫型支具,因此“支具治疗”指将支具置于对象中的行为。在一具体实施方式中,其表示用于脊柱侧凸对象的支具。

[0076] 本文所用的术语“脊柱疾病和导致脊柱侧凸的疾病”指可能参与脊柱侧凸发生的疾病。其包括但不限于 AIS、先天性脊柱侧凸、先天性脊柱后凸 (congenital cyphose scoliosis)、神经性脊柱侧凸 (neurological scoliosis)、发育不良性脊柱侧凸 (dysplastic scoliosis)、多发性神经纤维瘤、大脑性瘫痪、肌营养不良、神经肌肉性脊柱侧凸 (neuromuscular scoliosis)、脊椎前移和努南综合征 (Noonan syndrome)。可分类或预测的脊柱侧凸不包括事故和某些先天畸形导致的那些。

[0077] 本文所用的术语“发生青少年特发性脊柱侧凸的可能候选对象”包括至少双亲之一具有青少年特发性脊柱侧凸的儿童。相对于其它因素,已知年龄 (青少年)、性别和遗传特征 (即,母亲或父亲具有脊柱侧凸) 是发生脊柱侧凸的风险的因素,在一定程度上可用它们来评估发生 AIS 的风险。在某些对象中,脊柱侧凸在很短时期内快速发展到需要接受矫型外科手术的地步。目前从诊断到 AIS 之时 (脊柱侧凸明显时) 可用的做法包括目测观察 (科布角约为 10-25° 时)、整形外科装置 (科布角约为 25-30° 时) 和外科手术 (超过 45°)。按照本发明测定进展的风险并监测治疗效率的更可靠方法有助于 1) 选择合适的饮食以除去鉴定为导致脊柱侧凸的某些食品; 2) 选择最佳治疗剂; 或 3) 选择介入性最低的预防措施和 / 或可用的治疗方法,例如体位锻炼、整形外科装置,或介入性较低的外科手术或不融合的外科手术 (不融合脊椎且保留脊柱运动性的外科手术)。

[0078] 本文所用的术语“严重的 AIS”指特征在于科布角为 45° 或以上的脊柱侧凸。

[0079] 本文所用的术语“发生脊柱侧凸的风险”指某对象发生脊柱侧凸 (即,脊柱畸形) 和 / 或在将来发生更严重的脊柱侧凸的遗传或新陈代谢倾向性。例如,对象的科布角增加 (如,从 40° 增加到 50°。或从 18° 增加到 25°) 即为发生脊柱侧凸。

[0080] 本文所用的术语“生物学样品”指从生物分离的任何固体或液体样品。在一具体实施方式中,其指从人分离的任何固体或液体样品。其包括生物活检材料、血液、泪 (48)、唾液、母乳、滑膜液、尿液、耳液 (ear fluid)、羊水和脑脊液,但不局限于此。在一具体实施方式中,其指血液样品。

[0081] 本文所用的术语“血液样品”表示血液、血浆或血清。某一优选实施方式采用血浆。在一更具体的实施方式中,其指血浆样品。

[0082] 本文所用的术语“对样品”指并非来自已知具有脊柱侧凸的对象或来自已知可能发生脊柱侧凸的候选者的样品。然而,在测定预诊断为脊柱侧凸的对象发生脊柱侧凸风险的方法中,样品还可来自经研究处于该疾病或病症的早期阶段的对象。

[0083] 本文所用的术语“治疗的”或“治疗”述及脊柱侧凸时指至少一种以下情况: 已存在

的脊柱畸形的科布角减小、脊柱运动性改善、脊柱运动性保留 / 维持、某一特定计划 (plan) 中均衡和平衡的改善 ; 某一特定计划中均衡和平衡的保留 / 维持 ; 某一特定计划中功能的改善、某一特定计划中功能的保留 / 维持、美容学改善和以上任一种的组合。

[0084] 本文所用的术语“预防的”或“预防”述及脊柱侧凸时指至少一种以下情况 : 具有脊柱侧凸的患者或无症状患者中科布角进展减缓, 完全防止出现脊柱畸形, 包括在三维上影响肋架和骨盆的改变, 和以上任一种的组合。

[0085] 本文所用的术语“骨桥蛋白抑制剂”指能减少或阻断 OPN(称为 *sspi1* 的基因) 表达 (转录或翻译) 的药剂, 能减少或阻断 OPN 分泌的药剂或能减少或阻断 OPN 与其受体 CD44 结合的药剂。所述药剂可以是天然或合成的, 可以是蛋白质, 例如但不限于特异性结合 OPN 的抗体、肽、小分子、核苷酸, 例如但不限于 OPN 的特异性反义或 siRNA, 但不限于此。

[0086] 本文所用的术语“CD44 抑制剂”指能减少 CD44 表达 (转录或翻译) 的药剂, 或能减少 CD44 定位于细胞膜的药剂。所述药剂可以是天然或合成的, 可以是蛋白质, 例如但不限于特异性结合 CD44 的抗体、肽、小分子、核苷酸, 例如但不限于 CD44 的特异性反义或 siRNA, 但不限于此。

[0087] 本文所用的术语“sCD44 刺激剂”指能增加 sCD44 表达 (转录或翻译) 的药剂, 能增加 sCD44 分泌的药剂或能增加 sCD44 与 OPN 亲和力的药剂。所述药剂可以是蛋白质、肽、小分子或核苷酸, 但不限于此。

[0088] 本文利用冠词“一”、“一个”和“该”指一个或更多个 (即, 至少一个) 该冠词在语法上的对象。

[0089] 本文利用术语“包括”和“包含”表示短语“包括但不限于”和“包含但不限于”, 并可与上述短语互换使用。

[0090] 本文利用术语“例如”表示短语“例如但不限于”, 并可与该短语互换使用。

[0091] 本发明还涉及测定 OPN、HA 或 sCD44 的表达水平 (即, 转录或翻译) 的方法。因此, 本发明包括用于这种测定的任何已知方法, 包括 ELISA (酶联免疫吸附测定)、RIA (放射免疫测定)、实时 PCR 和竞争性 PCR、Northern 印迹、核酶保护、噬菌斑杂交和槽印迹。

[0092] 本发明还涉及分离的核酸分子, 包括检测 OPN、sCD44 或 CD44 的探针和引物。在具体的实施方式中, 分离的核酸分子具有不超过 300、或不超过 200、或不超过 100、或不超过 90、或不超过 80、或不超过 70、或不超过 60、或不超过 50、或不超过 40 或不超过 30 个核苷酸。在具体的实施方式中, 所述分离的核酸分子具有至少 17、或至少 18、或至少 19、或至少 20、或至少 30、或至少 40 个核苷酸。在其它具体的实施方式中, 所述分离的核酸分子具有至少 20 且不超过 300 个核苷酸。在其它具体实施方式中, 所述分离的核酸分子具有至少 20 且不超过 200 个核苷酸。在其它具体实施方式中, 所述分离的核酸分子具有至少 20 且不超过 100 个核苷酸。在其它具体实施方式中, 所述分离的核酸分子具有至少 20 且不超过 90 个核苷酸。在其它具体实施方式中, 所述分离的核酸分子具有至少 20 且不超过 80 个核苷酸。在其它具体实施方式中, 所述分离的核酸分子具有至少 20 且不超过 70 个核苷酸。在其它具体实施方式中, 所述分离的核酸分子具有至少 20 且不超过 60 个核苷酸。在其它具体实施方式中, 所述分离的核酸分子具有至少 20 且不超过 50 个核苷酸。在其它具体实施方式中, 所述分离的核酸分子具有至少 20 且不超过 40 个核苷酸。在其它具体实施方式中, 所述分离的核酸分子具有至少 17 且不超过 40 个核苷酸。在其它具体实施方式中, 所述分离的

核酸分子具有至少 20 且不超过 30 个核苷酸。在其它具体实施方式中,所述分离的核酸分子具有至少 17 且不超过 30 个核苷酸。在其它具体实施方式中,所述分离的核酸分子具有至少 30 且不超过 300 个核苷酸。在其它具体实施方式中,所述分离的核酸分子具有至少 30 且不超过 200 个核苷酸。在其它具体实施方式中,所述分离的核酸分子具有至少 30 且不超过 100 个核苷酸。在其它具体实施方式中,所述分离的核酸分子具有至少 30 且不超过 90 个核苷酸。在其它具体实施方式中,所述分离的核酸分子具有至少 30 且不超过 80 个核苷酸。在其它具体实施方式中,所述分离的核酸分子具有至少 30 且不超过 70 个核苷酸。在其它具体实施方式中,所述分离的核酸分子具有至少 30 且不超过 60 个核苷酸。在其它具体实施方式中,所述分离的核酸分子具有至少 30 且不超过 50 个核苷酸。在其它具体实施方式中,所述分离的核酸分子具有至少 30 且不超过 40 个核苷酸。应该知道在实时 PCR 中,引物还构成探针,而不是该术语的传统含义。可采用已知的方法,利用分布在它们各自的核苷酸序列中的序列设计适合在本发明方法中检测 OPN、sCD44 和 CD44 的引物或探针 (49)。

[0093] 可用的本发明探针含天然产生的糖-磷酸主链以及修饰的主链,包含硫代磷酸酯、连二硫酸酯、磷酸烷酯和 α -核苷酸等。修饰的糖-磷酸主链是公知的。本发明的探针可由核糖核酸 (RNA) 或脱氧核糖核酸 (DNA), 优选 DNA 构成。

[0094] 可用探针的检测方法的类型包括 Southern 印迹 (DNA 检测)、斑点或槽印迹 (DNA、RNA) 和 Northern 印迹 (RNA 检测)。虽然不是最优选,但标记的蛋白质也可用于检测与其结合的特定核酸序列。其它检测方法包括含有在浸渍片装置上的探针的试剂盒,等等。

[0095] 本文所用的术语“可检测标记的”指标记本发明的探针或抗体,从而能按照本发明检测 OPN、HA 和 / 或 sCD44。虽然本发明并不特别依赖于利用标记物来检测特定的核酸序列,但这种标记物因提高检测的灵敏度而可能有益。此外,它能实现自动化。可按照许多熟知的方法标记探针。标记物的非限制性例子包括 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 和 ^{35}S 。可检测标记的非限制性例子包括配体、荧光团、化学发光剂、酶和抗体。可与探针联用并能提高本发明方法的灵敏度的其它可检测标记包括生物素和放射性核苷酸。本领域普通技术人员应明白特定标记物的选择决定了其与探针的结合方式。

[0096] 公知可通过几种方法将放射性核苷酸掺入本发明探针。它们的非限制性例子包括利用 γ ^{32}P ATP 和多核苷酸激酶激活 (kinasing) 探针的 5' 端,有放射性 dNTP 存在下利用大肠杆菌 Pol I 的 Klenow 片段 (例如,在低熔点凝胶中利用随机寡核苷酸引物均匀标记的 DNA 探针),有一种或多种放射性 NTP 存在下利用 SP6/T7 系统转录 DNA 区段,等等。

[0097] 本发明还涉及选择化合物的方法。本文所用的术语“化合物”表示包括天然、合成或半合成的化合物,包括但不限于化学物质、大分子、细胞或组织提取物 (取自植物或动物)、核酸分子、肽、抗体和蛋白质。

[0098] 本发明还涉及阵列。本文所用的“阵列”是有意产生的分子集合,其可经合成或生物合成制备。阵列中的分子可以彼此相同或不同。阵列可采取各种形式,例如可溶性分子文库;系于树脂珠、二氧化硅芯片或其它固体支持物上的化合物文库。

[0099] 本文所用的“核酸分子阵列”是有意产生的核酸分子集合,其可经合成或生物合成制备成各种不同形式 (例如可溶性分子文库;系于树脂珠、二氧化硅芯片或其它固体支持物上的寡核苷酸文库)。此外,该术语“阵列”包括可通过在基板上点样基本上任意长度 (例如,长度为 1- 约 1000 个核苷酸单体) 的核酸来制备的那些核酸文库。本文所用的术

语“核酸”指含有嘌呤和嘧啶碱基,或其它天然的、化学或生物化学修饰的,非天然或衍生的核苷酸碱基的任何长度的核苷酸,即核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸的聚合物形式或肽核酸(PNA)。多核苷酸的主链可包含 RNA 或 DNA 中常见的糖和磷酸基团,或修饰或取代的糖或磷酸基团。多核苷酸可包含修饰的核苷酸,例如甲基化核苷酸和核苷酸类似物。核苷酸序列可间插以非核苷酸组分。因此核苷、核苷酸、脱氧核苷和脱氧核苷酸这些术语通常包括类似物,例如本文所述的那些。这些类似物是某些结构特征与天然产生的核苷或核苷酸相同的那些分子,从而在掺入核酸或寡核苷酸序列时能与溶液中天然产生的核酸序列杂交。这些类似物一般通过替代和 / 或修饰碱基、核糖或磷酸二酯部分而衍生自天然产生的核苷和核苷酸。可视需要特制这些改变以使杂交稳定或去稳定或提高与互补核酸序列杂交的特异性。

[0100] 本文所用的“固体支持物”、“支持物”和“基板”可互换使用,指具有刚性或半刚性表面的材料或一组材料。在许多实施方式中,固体支持物的至少一个表面应基本上是平的,虽然在一些实施方式中优选为不同的化合物而用例如孔、凸出的区域、针、蚀刻槽等来物理分隔合成区域。按照其它实施方式,固体支持物可采取珠、树脂、凝胶、微球的形式或其它几何构型。

[0101] 本发明可利用任何已知的核酸阵列。例如,这些阵列包括基于短或较长寡核苷酸探针或引物以及 cDNA 或聚合酶链式反应 (PCR) 产物的那些阵列。其它方法包括基因表达系列分析 (SAGE)、差异展示以及消减杂交法、差异筛选 (DS)、RNA 任意引物 (RAP)-PCR、差异表达序列的限制性内切核苷酸分析 (READS)、扩增限制性片段 - 长度多态性 (AFLP)。

[0102] 抗体

[0103] 本发明包括利用检测或测定例如,对象样品中的 OPN、sCD44 或 CD44 水平的抗体,或装在本发明试剂盒中的抗体。可采用下文进一步描述的方法常规制备特异性结合那些生物学标记的抗体,本发明还包括利用可商品化购得的抗体。特异性结合 OPN 的抗体包括下表 1 所列的那些,但不限于此。

[0104] 表 1. 可商品化购得的人 OPN ELISA 试剂盒

[0105]

公司	试剂盒名称	目录号	灵敏度
汉堡 IBL 公司 (IBL Hambourg)	人骨桥蛋白 ELISA	JP 171 58	3. 33ng/ml
美国 IBL 公司 (IBL America)	人骨桥蛋白 N- 半测定试剂盒 -IBL	27258	3. 90ng/ml
IBL 公司 - 美国 (IBL-America)	人骨桥蛋白测定试剂盒 -IBL	27158	3. 33ng/ml

试验设计公司 (Assay designs)	骨桥蛋白(人)EIA 试剂盒	900-142	0.11ng/ml
美国研究产品有限 公司 (American Research Products, Inc.)	骨桥蛋白,人试剂盒	17158	?
研发系统公司 (R & D Systems)	人骨桥蛋白 (OPN)ELISA 试剂盒	DOST00	0.024ng/ml
普罗卡因公司 (Promokine)	人骨桥蛋白 ELISA	PK-EL-KA4231	3.6ng/ml
Usen 生命公司 (Usenlife)	人骨桥蛋白, OPN ELISA 试剂盒	E0899h	?

[0106] 针对 OPN 的单克隆和多克隆抗体均属于本发明的范围内,因为可通过本领域技术人员熟知的方法产生它们。此外,针对第一抗体的任何第二抗体(单克隆或多克隆)也包括在本发明的范围内。

[0107] 本文所用的术语“抗-OPN 抗体”和“免疫特异性抗-OPN 抗体”指与 OPN 蛋白质特异性结合(与其相互作用),并且除与 OPN 蛋白质共有相同抗原决定簇的蛋白质外,与其它天然产生的蛋白质基本上不结合的抗体。术语抗体或免疫球蛋白以最宽泛的含义使用,涵盖单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体和抗体片段,只要它们显示所需生物学活性。抗体片段包含全长抗体的一部分,通常是其抗原结合或可变区。抗体片段的例子包括 Fab、Fab'、F(ab')₂ 和 Fv 片段,双抗体(diabody)、线性抗体、单链抗体分子、单域抗体(例如,来自骆驼)、鲨鱼 NAR 单域抗体和由抗体片段构成的多特异性抗体。抗体片段还指包含 CDR 或抗原结合结构域的结合部分,包括但不限于 VH 区(V_H、V_H-V_H)、抗运载蛋白(anticalin)、PepBodies™、抗体-T-细胞表位融合体(Troybodies)或肽抗体。此外,针对第一抗体的任何第二抗体(单克隆或多克隆)也包括在本发明范围内。

[0108] 总之,制备抗体(包括单克隆抗体和杂交瘤)和利用抗体检测抗原的技术是本领域熟知的(Campbell,1984,刊于《单克隆抗体技术:生物化学和分子生物学的实验室技术》(Monoclonal Antibody Technology:Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology),埃尔赛维科学出版公司(Elsevier Science Publisher),阿姆斯特丹,荷兰)和 Harlow 等,1988(刊于:《抗体实验室手册》(Antibody A Laboratory Manual),CSH 实验室(CSH Laboratories))。术语抗体在本文包括多克隆、单克隆抗体和抗体变体,例如单链抗体、人源化抗体、嵌合型抗体和抑制或中和其对映体(Hyphen)中的各相互作用结

构域和 / 或对其有特异性的抗体的免疫活性片段 (例如, Fab 和 Fab' 片段)。

[0109] 优选通过多次皮下 (sc)、静脉内 (iv) 或腹膜内 (ip) 注射相关抗原 (用或不用佐剂) 在动物中产生多克隆抗体。利用双功能或衍生剂, 例如马来酰亚胺苯甲酰磺基琥珀酰亚胺酯 (maleimidobenzoyl sulfosuccinimide ester) (通过半胱氨酸残基偶联)、N- 羧基琥珀酰亚胺 (通过赖氨酸残基)、戊二醛、琥珀酸酐、 SOCl_2 或 $\text{R}^1\text{N} = \text{C} = \text{NR}$ (其中 R 和 R^1 是不同的烷基), 将相关抗原与在待免疫的物种中有免疫原性的蛋白质, 例如匙孔蛾血蓝蛋白、血清白蛋白、牛甲状腺球蛋白或大豆胰蛋白酶抑制剂偶联可能是有用的。

[0110] 可利用抗原、免疫原性偶联物或衍生物, 通过将抗原或偶联物 (例如, 对于家兔是 $100 \mu\text{g}$, 对于小鼠是 $5 \mu\text{g}$) 与 3 体积的完全弗氏佐剂混合并在多个部位真皮内注射该溶液来免疫动物。一个月后, 通过在多个部位皮下注射用完全弗氏佐剂配制的该抗原或偶联物 (例如, 用于免疫的原始剂量的 $1/5$ - $1/10$) 来加强免疫动物。7-14 天后, 对动物采血, 分析血清的抗体滴度。加强免疫动物直至滴度达到平台期。对于偶联物免疫, 优选抗原相同但偶联于不同蛋白质和 / 或通过不同交联剂的偶联物加强免疫动物。还可在重组细胞培养物中将偶联物制备成蛋白质融合体。聚集剂, 例如明矾也适用于增强免疫应答。

[0111] 可采用 Kohler 等在 Nature, 256 :495 (1975) 中首次描述的杂交瘤方法, 或可通过重组 DNA 方法 (例如, 美国专利号 6, 204, 023) 制备单克隆抗体。还可采用美国专利号 6, 025, 155 和 6, 077, 677 以及美国专利申请公布号 2002/0160970 和 2003/0083293 所述的技术制备单克隆抗体 (也可参见, 例如 Lindenbaum 等, 2004)。

[0112] 在杂交瘤方法中, 免疫 (如上所述) 小鼠或其它合适的宿主动物, 例如大鼠、仓鼠或猴以引发产生或能产生特异性结合免疫所用抗原的抗体的淋巴细胞。或者, 可体外免疫淋巴细胞。然后利用合适的融合剂, 例如聚乙二醇将淋巴细胞与骨髓瘤细胞融合以形成杂交瘤细胞。

[0113] 在合适培养基中接种和培养如此制备的杂交瘤细胞, 所述培养基中最好含有一种或多种抑制未融合亲代骨髓瘤细胞的物质。例如, 如果亲代骨髓瘤细胞缺乏次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶 (HGPRT 或 HPRT), 杂交瘤的培养基通常包含次黄嘌呤、氨基嘌呤和胸苷 (HAT 培养基), 这些物质防止 HGPRT- 缺陷型细胞生长。

[0114] 本文在“纯化抗体”这一表述中所用的术语“纯化”只是意味着区分人造抗体与动物针对其自己的抗原而天然产生的抗体。因此, 含有抗-OPN 抗体的原始血清和杂交瘤培养基是本发明含义内的“纯化抗体”。

[0115] 本发明还包括检测和 / 或定量测定 OPN、HA 或 sCD44 的翻译产物的阵列。所述阵列包括蛋白质微阵列或大阵列, 包括高分辨 2D- 凝胶方法在内的凝胶技术, 可能在细胞水平与质谱成像系统联用, 例如显微镜与荧光标记系统组合。

[0116] 本发明还包括鉴定直接或间接影响 OPN 的转录、翻译、翻译后修饰或活性的具体突变的方法。感兴趣的突变包括影响 OPN 与 CD44 的任何可溶性或非可溶性同种型之间相互作用或影响 HA 与 CD44 的任何可溶性或非可溶性同种型结合的任何突变, 但不限于此。

[0117] 本发明还包括监测本文公开的生物标记以评估预防脊柱侧凸和弯曲进展的许多方法, 例如任何物理治疗 (如体位锻炼、理疗、通过操控或利用特定装置, 如震动板进行的生物化学刺激) 的效力; 监测支具疗法效力或开发新型支具; 监测融合或不融合脊椎的新外科手术装置, 和监测具体饮食、营养品和 / 或药物治疗的效力。应用支具后的首次检测可

在确定,例如支具是否良好调整并确定患者是否顺从于该治疗后 1 个月时进行,但不限于此。随后,可依据是否检测到高 OPN 水平,每 3-6 个月进行所述监测。本发明的这种方法有利地降低了对 x- 射线照相的需求。例如,可只在就诊时检测到 OPN 水平太高时实施 x- 射线照相。

[0118] 本发明还包括监测本文公开的生物标记,从而为早期支具疗法或为利用新型无融合装置 (fusionless device) 的低介入性外科手术,为药理学治疗鉴定具有进展风险的患者,并监测 AIS 患者对治疗的反应。众所周知,无融合装置对仍具有生长可能性的患者尤其有用,因此,在对象的一生中尽可能早地鉴定发生脊柱侧凸的风险是有益的。在一具体实施方式中,在对象约 5 岁时,或者在具有脊柱侧凸家族先例 / 病史的对象中更小的年龄开始监测。检验的频率通常是每 6 个月一次。如果 OPN 值超过截断值 (即,利用代号为 27158 的 OPN IBL ELISA 试剂盒时, > 800ng/ml), 优选显著增加该频率 (例如,每月一次、每两月一次、每三个月一次...)。

[0119] 对于可能有用的治疗剂,本发明还包括利用全细胞测定筛选 / 选择能阻遏 OPN (ssp1 基因编码) 转录和 / 或合成,和 / 或能增加可以整合循环 OPN 的 sCD44 产生,和 / 或能干扰 OPN 与 CD44 受体联络,和 / 或能阻断 CD44 受体的治疗性化合物的方法。用于这些方法中的细胞包括任何来源 (包括内部或可商品化购得的细胞系) 和类型 (任何组织) 的细胞。可通过,例如无限增殖 AIS 对象的细胞来制备内部细胞系。在具体的实施方式中,本发明的筛选方法想要鉴定抑制 OPN 表达 (转录和 / 或翻译) 的药剂和增加 sCD44 表达 (转录和 / 或翻译) 的药剂。对于这些实施方式,有用的细胞系包括产生高水平 OPN 和 / 或低水平 sCD44 的那些细胞系。参考文献 43-56 描述了这些有用的细胞系。

[0120] 在一特定实施方式中,其包括源自脊柱侧凸患者的任何细胞类型的细胞 (全细胞测定)。在具体的实施方式中,其包括成骨细胞、软骨细胞、成肌细胞或血细胞,包括淋巴细胞。本文所用的术语“源自脊柱侧凸患者的细胞”指从脊柱侧凸患者直接分离的细胞,或源自从脊柱侧凸患者直接分离的细胞的无限增殖细胞系。在具体的实施方式中,所述细胞是脊柱旁肌肉细胞。这些细胞可通过,例如穿刺活检从对象分离。

[0121] 还可通过例如经鼻、静脉内、肌肉内、皮下、舌下、鞘内或真皮内等途径给予药物组合物。给药途径可取决于例如环境和治疗目的等因素。

[0122] 剂量

[0123] 可将任何用量的药物和 / 或营养品和 / 或饮食补充剂组合物给予对象。剂量取决于包括给药方式在内的许多因素。单次剂量所含的抗 - 脊柱侧凸组合物 (例如,骨桥蛋白抑制剂或含硒化合物) 的用量通常是有效防止、延迟或减轻脊柱侧凸而不会诱导明显毒性的用量,即“治疗有效量”。

[0124] 在一些实施方式中,可以调节营养品抗 - 脊柱侧凸组合物 (例如,硒补充剂) 的治疗有效量。有用的有效量浓度包括以下用量:以重量计,总饮食的约 0.01% 到约 10%,总饮食的约 0.01% 到约 6%,或总饮食的约 0.2% 到约 6%。

[0125] 还可直接检测骨桥蛋白抑制剂或含硒化合物的有效量。可以每日或每周给予所述有效量或它们的几分之一。本发明的药物和 / 或营养品和 / 或饮食补充剂组合物的给予量通常是每日每公斤体重约 0.001mg 到最多约 500mg (例如,10mg、50mg、100mg 或 250mg)。可以单次或多次剂量方案提供剂量。例如,在一些实施方式中,有效量是以下剂量:每天约

1mg 到约 25 克抗 - 脊柱侧凸制品, 每天约 50mg 到约 10 克抗 - 脊柱侧凸制品, 每天约 100mg 到约 5 克抗 - 脊柱侧凸制品, 每天约 1 克抗 - 脊柱侧凸制品, 每周约 1mg 到约 25 克抗 - 脊柱侧凸制品, 每周约 50mg 到约 10 克抗 - 脊柱侧凸制品, 每隔一天约 100mg 到约 5 克抗 - 脊柱侧凸制品, 和每周一次约 1 克抗脊柱侧凸制品。

[0126] 例如, 本发明的药物 (例如, 含有骨桥蛋白抑制剂) 和 / 或营养品 (例如, 含有硒) 和 / 或饮食补充剂 (例如, 含有硒) 组合物可以是以下形式: 液体、溶液、混悬液、丸剂、胶囊、片剂、软胶囊、粉末、凝胶、软膏、乳膏、喷雾剂、轻雾、雾化气体、气溶胶或植物复合体 (phytosome)。对于口服给药, 可通过常规方法, 利用至少一种药学上可接受的赋形剂, 例如粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂或润湿剂制备片剂或胶囊。可通过本领域已知的方法包衣片剂。口服给予的液体制品可采取, 例如溶液、糖浆或混悬液等形式, 或者它们可以是在使用前以盐水或其它合适的液体载体构建的干产品。本发明的饮食补充剂还可视需要含有药学上可接受的添加剂, 例如悬浮剂、乳化剂、非水性载体、防腐剂、缓冲盐、调味剂、着色剂和甜味剂。还可适当配制口服给予的制品以控释活性成分。

[0127] 此外, 本发明的药物 (例如, 含有骨桥蛋白抑制剂) 和 / 或营养品 (例如, 含有硒) 和 / 或饮食补充剂 (例如, 含有硒) 组合物可含有用于给予哺乳动物的药学上可接受的运载体, 包括但不限于: 无菌水性或非水性溶液、混悬液和乳液。非水性溶剂的例子包括但不限于: 丙二醇、聚乙二醇、植物油和可注射有机酯。水性运载体包括但不限于: 水、醇、盐水和缓冲溶液。药学上可接受的运载体还可包括生理学上可接受的载体 (例如, 生理盐水) 或对于特定给药途径合适的其它已知运载体。

[0128] 可将骨桥蛋白抑制剂或硒与药学制品中通常使用的任何载体, 例如滑石粉、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、可可脂、水性或非水性溶剂、油、石蜡衍生物或乙二醇一起掺入剂型。还可利用乳液, 例如美国专利号 5, 434, 183 所述那些, 其中混合了植物油 (例如, 大豆油或红花油)、乳化剂 (例如, 卵黄磷脂) 和水与甘油。制备合适制剂的方法是本领域熟知的 (参见, 例如, 《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第 16 版, 1980, A. Oslo 编, 伊斯顿, 宾夕法尼亚州)。

[0129] 如果选择胃肠外给药作为给药途径, 可将含有骨桥蛋白抑制剂或硒的制品与药学上可接受的无菌水性或非水性溶剂、混悬液或乳液混合提供给患者。非水性溶剂的例子是丙二醇、聚乙二醇、植物油、鱼油和可注射有机酯。水性运载体包括水、水 - 醇溶液、乳液或混悬液, 包括盐水或经缓冲的医学胃肠外载体, 包括氯化钠溶液、林格葡萄糖溶液、葡萄糖加氯化钠溶液、含乳糖的林格溶液或不挥发的油。静脉内载体可包括液体和营养补充物、电解质补充物, 例如基于林格葡萄糖的那些载体, 等等。

[0130] 这些只是简单的指导, 因为实际剂量必须由主治医师根据每位患者独特的临床因素或由营养学家仔细选择和测定。最佳每日剂量通过本领域已知的方法测定, 其受例如患者的年龄等因素以及其它临床相关因素的影响。此外, 患者可服用用于其它疾病或病症的药物。在骨桥蛋白抑制剂或含硒化合物给予患者期间可继续其它药物治疗, 但在这种情况下特别建议以低剂量开始来测定是否经历不利的副作用。

[0131] 本发明还涉及试剂盒。本发明涉及将脊柱侧凸对象分类和 / 或预测某对象是否具有发生脊柱侧凸风险的试剂盒, 但不限于此, 所述试剂盒装有上述本发明分离核酸、蛋白质或配体, 例如抗体。例如, 本发明的分区试剂盒 (compartmentalized kit) 包括试剂包在

不同容器中的任何试剂盒。这些容器包括小玻璃容器、塑料容器或塑料或纸条带。这些容器能将试剂自一个隔室有效地转移至另一隔室,因而样品和试剂不会交叉污染,还能将各容器中的试剂或溶液以定量方式自一个隔室加入另一个。这些容器包括接受对象样品(DNA基因组核酸、细胞样品或血液样品)的容器,含有(在本发明的一些试剂盒中)本发明方法所用探针的容器,含有酶的容器,含有洗涤试剂的容器和含有用于检测延伸产物的试剂的容器。本发明试剂盒还装有利用这些探针或抗体对脊柱侧凸患者分类或预测某对象是否具有发生脊柱侧凸风险的使用说明书。

[0132] 以下非限制性实施例更详细地描述了本发明。

[0133] 实施例 1

[0134] 材料与amp;方法

[0135] 产生两足 C57BL/6J OPN- 缺乏和 CD44- 缺乏小鼠。按照圣贾斯汀医院动物健康照料审查委员会(The Ste-Justine Hospital's Animal Health Care Review Committee)批准的方案进行小鼠实验。在 C57BL/6j 小鼠中回交 10 代以上的无 OPN(OPN- 缺乏小鼠)或 CD44 受体(CD44- 缺乏小鼠)的 C57BL/6 的繁殖对(Breeding pair)分别由美国新泽西州拉吉尔大学(Rutger University, NJ, USA)的 Susan Rittling 博士和加拿大安大略省多伦多大学(University of Toronto, ON, Canada)的 Tak Mak 博士馈赠以建立新的群体,而 C57BL/6j 小鼠用作野生型对照小鼠(查尔斯河公司(Charles-River), 威尔明顿, 马萨诸塞州, 美国)。使用 C57BL/6j 小鼠品系是因为其天然缺乏褪黑激素⁽²⁶⁾, 表现出高循环 OPN 水平⁽²⁷⁾并在维持于两足阶段时发生脊柱侧凸⁽²⁸⁾。其是熟知的脊柱侧凸动物模型。如以前报道的⁽²⁸⁾, 断奶后通过在麻醉下截去前肢和尾部进行两足外科手术。所有小鼠自 6 周龄起在麻醉下利用 Faxitron™ X- 射线设备(FX 公司(Faxitron X-rays Corp.), 惠灵, 伊利诺依州, 美国)每两周进行完全 X- 射线照相检查。获得前后位 X- 射线照片(Anteroposterior X-ray), 随后评估每幅数字图看是否存在脊柱侧凸。科布角阈值为 10° 或更高依旧作为显著的脊柱侧凸状况。

[0136] 免疫检测小鼠 OPN. 将外周血收集在含硅胶的血清分离器试管中(BD 微容器公司(BD Microtainer), BD, 新泽西州, 美国), 然后离心, 从而获得小鼠血清来测定 OPN 的血清水平。将获得的血清样品等分并在 -80°C 冷冻, 直至被解冻并分析。根据生产商(IGL 公司, 汉堡, 德国)提供的方案, 通过捕获酶联免疫吸附测定(ELISA)检测 OPN 的血清浓度。OPN ELISA 试剂盒检测血清中 OPN 的所有磷酸化和非磷酸化同种型的总浓度。ELISA 检验一式两份进行, 利用英国剑桥拜尔克罗姆公司的 AsysHiTech™ 专家-96 微板读数计(AsysHiTech™ Expert-96 microplate reader, Biochrom, Cambridge, UK)检测 450nm 的光密度。虽然本文使用的是小鼠血清, 但本发明也包括检测小鼠血浆中的 OPN。

[0137] 产生松果体切除的鸡。一定百分比的松果体切除鸡发生脊柱侧凸, 因此它们用作脊柱侧凸模型。对于本研究, 在本地孵化站购买 145 只新孵出的鸡(哈伯德山(Mountain Hubbard)), 如前所述切除松果体⁽²⁵⁾。

[0138] 鸡 OPN 的表达分析和免疫检测。通过苯酚/氯仿提取从松果体切除鸡的脊柱旁肌肉制备总细胞 RNA。对于 RT-PCR, 利用英杰公司(Invitrogen)的 ThermoScript™ 逆转录酶逆转录 1 微克总 RNA, 等量的 0.1 微克逆转录 RNA 用于 PCR 反应。这些反应在含有 200 微摩尔 dNTP、1.5 微摩尔 MgCl₂、10 皮摩尔的各引物和 1U Pfu DNA- 聚合酶(美国加利福尼亚州拉

霍亚斯特拉塔基因公司 (Stratagene, LaJolla, CA, USA) 的 50 微升终体积中进行。利用以下引物和条件进行 PCR 反应: 鸡 OPN (420bp PCR 产物): 5'-ACACTTTCCTCAATCGTCC-3' (SEQ ID NO:19) (正向), 5'-TGCCCTTTCGTTGTTGTCC-3' (SEQ ID NO:20) (反向) 35 轮: 95°C /45 秒, 66°C /45 秒, 72°C /1 分钟。对于定量分析, 所有扩增根据持家基因 β -肌动蛋白标准化; 鸡 β -肌动蛋白 (460bp PCR 产物) 5'-GGAAATCGTGCGTGACAT-3' (SEQ ID NO:21) (正向), 5'-TCATGATGGAGTTGAATGTAGTT-3' (SEQ ID NO:22) (反向) 32 轮: 94°C /45 秒, 55°C /45 秒, 72°C /1 分钟。用含溴化乙锭的 1.5% 琼脂糖凝胶分析 PCR 扩增产物。利用与鸡 OPN 交叉反应的抗-人 OPN 抗体 (克隆 8E5, 凯美亚生物医学公司 (Kamiya Biomedical), 华盛顿州, 美国), 通过蛋白质印迹检测脊柱旁肌肉的总蛋白提取物中的鸡 OPN。

[0139] 人群. 位于的圣贾斯汀医院 (Ste-Justine Hospital)、蒙特利尔儿童医院 (Montreal's Children Hospital) 和蒙特利尔麦吉尔大学兄弟会儿童医院 (The Shriners Hospital for Children, McGill University, Montreal) 的机构伦理委员会 (Institutional Review Board) 和爱福仑特学校董事会 (The Affluent School Board) 批准该项研究。所有参与者的父母和法定监护人给予书面知情同意, 少数表示同意。

[0140] 所有 AIS 患者由 6 位矫形外科医生之一检查。如果某人的病史和体检与特发性脊柱侧凸的诊断一致并且在脊柱的直立 X-射线照片上发现额平面 (coronal plane) 有最低 10 度曲率伴有脊椎扭转, 则认为该人受 (脊柱侧凸) 侵袭。在蒙特利尔小学中募集健康对照。采用亚当前弯检验 (Adam's forward bending-test), 由同一矫形外科医生用脊柱侧凸测量器检查各对象。

[0141] 检查了三群人: AIS 患者, 无脊柱侧凸的任何家族先例 / 病史的健康对照和双亲中至少一位是脊柱侧凸患者, 视作有发生脊柱侧凸风险的无症状后代。募集一组 252 位连续的 AIS 患者、35 位健康对照对象和 70 位无症状有发生脊柱侧凸风险的儿童。所有的对象是高加索人, 人口统计学特征见下表 2。

[0142]

特征	对象类型		健康对照对象		有风险的对照对象	
	AIS		女性	男性	女性	男性
数量	215		19	16	45	25
平均年龄 (年)	14.1 ± 2.1		10.6 ± 0.6	10.9 ± 0.6	9.8 ± 3.7	10.0 ± 2.9
患者百分比&平均科布角						
胸腰椎	35.8%	22.5 ± 15.2	29.7%	28.3 ± 22.8	-	-
胸椎	20.5%	39.7 ± 20.4	29.7%	34.1 ± 22.3	-	-
双重脊柱侧凸 (胸椎 + 腰椎)	30.2%		24.3%		-	-
胸部曲率		34.8 ± 19.0		38.9 ± 21.2		
腰部曲率		31.0 ± 17.3		33.0 ± 18.7		
腰椎	4.7%	25.4 ± 10.7	8.1%	20.3 ± 3.5	-	-
双重脊柱侧凸 (胸椎 + 胸腰椎)	6.0%		5.4%		-	-
胸部曲率		25.4 ± 13.5		36.0 ± 19.8		
腰部曲率		25.2 ± 15.5		41.0 ± 29.7		
三重脊柱侧凸	1.9%	36.8 ± 18.5	2.7%	8.0	-	-
		41.0 ± 14.3		11.0		
		30.5 ± 7.7		11.0		
双重脊柱侧凸 (胸椎 + 胸椎)	0.9%		-		-	-
		29.0 ± 5.7		-		
		16.5 ± 3.5		-		
遗传性	36.3 %		37.8%		0.0%	0.0%
					100.0 %	100.0 %

[0143] * 加 - 减值是平均值 ± 标准偏差。† 胸部和腰部水平的曲率分别表示双重脊柱侧凸的平均科布角。

[0144] ‡ 三重脊柱侧凸的平均科布角表示两个胸部曲率和一个腰部曲率。

[0145] 骨桥蛋白、sCD44 和 HA 酶联免疫吸附测定。在含 EDTA 的试管中收集 AIS 患者、无症状儿童和对照组的外周血样品,然后离心。将获得的血清样品等分并在 -80°C 冷冻,直至被解冻并分析。根据生产商 (IBL 公司,汉堡,德国) 提供的方案,通过捕获酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测 OPN 和 sCD44 的血浆浓度。sCD44 Elisa 试剂盒 (sCD44std) 检测所有循环 (可溶性) CD44 同种型,所述同种型包含标准蛋白质序列,但不是与外显子 V2 和 V10 (50) 之间的另路剪接相关的罕有同种型 (也参见图 22)。OPN IBL ELISA 试剂盒 (代号 27158) 检测血浆中 OPN 的所有磷酸化和非磷酸化同种型的总浓度。利用 ELISA 试剂盒 (HA-Elisa(K-1200),阶梯生物科学公司 (Echelon Biosciences),盐湖城,犹他州) 检测所有血浆样品中 HA 的循环水平。所有 ELISA 检验一式两份进行,利用英国剑桥拜尔克罗姆公司的 AsysHiTech™ 专家 -96™ 微板读数计 (AsysHiTech Expert-96™ microplate reader)

检测 450nm(对于 OPN 和 sCD44) 和 405nm(对于 HA) 的光密度。其它可商品化购得或内部制备的 ELISA 试剂盒可用于本发明的方法。在统计学上区分非脊柱侧凸对象与脊柱侧凸对象的截断值有助于预测脊柱侧凸进展的风险,如这些其它试剂盒所测定的截断值可能不同于本文所用试剂盒计算的。然而,可计算如本文所述使用的各新抗体的截断值。

[0146] 统计学分析. 利用皮尔逊 χ^2 和斯氏 t 检验分别评估不同 AIS 和对照组的年龄和性别差异。利用多元线性回归模型检验各组 OPN、sCD44 及 HA 水平之间的关联性。当这些可能的混淆对象 (confounder) 与生物标记水平在 $p < 0.1$ 相关时,根据年龄、性别和年龄-性别相互作用调整数值。还检查了组与性别之间的相互作用。利用比较具有和不具有组效应 (group effect) 的模型的全局 F 检验 (global F test) 首次检验了整体组效应。然后,如果检测到诸组之间有特定差异,则应用多元检验的布氏校正 (Bonferroni correction for multiple testing)。利用接收器-操作特征 (Receiver-operating characteristics) (ROC) 曲线评估 OPN 的诊断值,鉴定最佳阈值。曲线描绘了 OPN 的灵敏度 (当试验应用于已知具有 AIS 的患者时,真阳性结果的比例) 和特异性 (当试验应用于健康对照时,真阴性结果的比例)。计算 ROC 曲线下面积 (AUC) 和相关 95% 的置信区间。对理论 AUC 为 0.5 的假设的检验基于该置信区间。除 ROC 曲线分析由用于 R 的 ROCR 软件包进行外 (www.r-project.org)^(51,52),利用 SAS 软件 9.1 版进行统计学分析。除另有指出的,所有分析中,认为 p -值 < 0.05 是统计学显著的。

[0147] 实施例 2

[0148] 松果体切除鸡中 OPN 的 mRNA 和蛋白质水平

[0149] 如以上实施例 1 所述对松果体切除鸡的 OPN 进行表达分析和免疫检测分析。在 mRNA 和蛋白质水平检测松果体切除鸡中产生的 OPN。图 1 显示只有在发生脊柱侧凸的松果体切除鸡中 OPN 在 mRNA 和蛋白质水平强烈增加。

[0150] 实施例 3

[0151] C57Bl/6j 小鼠的 OPN 蛋白质水平

[0152] 产生两足 C57Bl/6j 小鼠,如以上实施例 1 所述测定它们的 OPN 水平。C57Bl/6j 小鼠中两足离床活动 8 周在 46% 的雌性和 24% 的雄性中诱导了脊柱侧凸,这与在雌性中发现血浆 OPN 水平较高良好相关 (下表 3)。当与两足雄性 (24%) 比较时,在两足 C57Bl/6j 雌性 (46%) 中观察到脊柱侧凸的数量更多和严重性更高这一事实加强了该动物模型的关联性,在人中也观察到这一情况。

[0153] 表 3. 天然褪黑激素缺陷小鼠品系 C57Bl/6j 小鼠和缺乏 OPN 或 CD44 的遗传修饰 C57Bl 小鼠中的脊柱侧凸频率

		n	脊柱侧凸%	随访的平均时期	
	C57Bl/6J	♂	21	24%	57 周 +/-3
		♀	28	46%	57 周 +/-3
[0154]	C57Bl/6J	♂	30	0%	54 周 +/-2
	OPN-缺乏	♀	24	0%	54 周 +/-2
	C57Bl/6J	♂	29	0%	52 周 +/-2
	CD44-缺乏	♀	31	0%	52 周 +/-2

[0155] 图 2 显示脊柱侧凸 C57Bl/6j 小鼠中,两足外科手术 (即,发生脊柱侧凸期间)

OPN 蛋白质水平强烈增加。

[0156] 实施例 4

[0157] 观察缺乏 OPN 或 CD44 对两足 C57B1/6j 小鼠脊柱侧凸的作用

[0158] 还通过研究遗传修饰的两足 C57B1/6j 小鼠检查了 OPN 和 CD44 受体作为病理生理学级联反应的组成部分在脊柱侧凸形成和弯曲进展中的作用,所述研究进行了如以上实施例 1 所述的实验。如上表 3 所示,发现两足 C57B1/6j OPN⁻ 缺乏小鼠 (n = 54) 和 C57B1/6j CD44⁻ 缺乏小鼠 (n = 60) 中无一发生脊柱侧凸,即使将它们的分析延长至 52 周以上。外科手术 8 周检测脊柱侧凸发生。进行较长的随访以证明 OPN⁻ 缺乏和 CD44⁻ 缺乏小鼠中脊柱侧凸发生不是简单的延迟。

[0159] 同时在野生型和 OPN-KO 小鼠中检测褪黑激素循环水平以排除两足 C57B1/6j OPN-KO 小鼠中不存在脊柱侧凸是因为褪黑激素产量增加的可能性。

[0160] 图 3 显示与野生型 (C57B1/6j、C57B1/6j 和 FVB) 相比,两足 C57B1/6j OPNKO 小鼠的循环褪黑激素水平降低两倍。

[0161] 如上所述,与产生高褪黑激素水平的 FVB 品系相反,C57B1/6j 小鼠是褪黑激素缺陷型并可能发生脊柱侧凸。OPN⁻ 敲除小鼠不发生脊柱侧凸 (NS),即使它们具有相同的遗传学背景 (C57B16/j),虽然褪黑激素显著减少,这提示褪黑激素在体内负调节 OPN 表达和合成。这还提示在遗传修饰的小鼠中,没有 OPN 存在下褪黑激素水平会作为适应性生理学反应而随之进一步降低,以提高 OPN 表达和合成,但不限于该假设。

[0162] 实施例 5

[0163] OPN 抑制剂对脊柱侧凸预防的作用

[0164] 在松果体切除 24-48 小时前,将怀疑对 OPN 转录或合成有影响的两种化合物以 500 μ g/kg 体重 / 天的剂量腹膜内注射入鸡。

[0165] 如图 4 所示,与未治疗的松果体切除鸡相比,用药物预先治疗的松果体切除鸡中较少发生脊柱侧凸 (减少约 50%)。

[0166] 实施例 6

[0167] 比较分成两组的 AIS 患者和健康对照的循环 OPN 水平

[0168] 如以上实施例 1 所述测试一组 252 位 AIS 患者和 35 位健康对照对象。根据脊椎弯曲严重性 (10° - 44° 与 $\geq 45^{\circ}$),将 AIS 患者分成两个亚组。在受影响最严重的 AIS 亚组中,患者在测试时无一经历矫形外科手术。与对照组相比 (在健康和有风险对照组中分别是 54% 和 64%,与对照组相比时 $p \leq 0.0001$),观察到 AIS 组中女孩的比例更高 (10° - 44° 亚组和 $\geq 45^{\circ}$ 亚组中分别是 86% 和 84%),这与就中等弯曲而言,年轻女孩的 AIS 患病率比男孩高 (对于科布角 $\geq 30^{\circ}$ 的弯曲,比例为 10 : 1) 的文献报道相一致。两个 AIS 亚组 ($p = 0.76$) 或两个对照组 ($p = 0.32$) 之间没有明显的性别差异。与科布角为 $10-44^{\circ}$ 的 AIS 患者相比,科布角 $\geq 45^{\circ}$ 的 AIS 患者的平均年龄显著较高 (15.2 ± 1.8 与 13.8 ± 2.1 , $p < 0.0001$)。与对照组相比,两个 AIS 组的平均年龄较高 (健康组为 10.7 ± 0.6 ,风险组为 9.9 ± 3.4 ,与任一 AIS 组相比时 $p < 0.0001$)。

[0169] 按照各种临床参数将显示严重畸形 (科布角 $\geq 45^{\circ}$)、低至中等弯曲 (科布角介于 10° 和 44° 之间) 的 AIS 患者与健康对照的血浆 OPN 水平总结在下表 4 中。与健康对照组相比,两个 AIS 组中平均血浆 OPN 水平显著较高,但在畸形最严重 (科布角 $\geq 45^{\circ}$) 的

患者中更高（根据年龄、性别和年龄 - 性别相互作用调整后，布氏校正的 $p < 0.001$ ）。女孩和男孩 AIS 患者中血浆 OPN 水平与弯曲畸形的严重性相关（图 5）（根据年龄调整的部分皮尔逊校正系数分别是 0.29, $p < 0.001$, 和 0.33, $p = 0.04$ ）。有发生脊柱侧凸风险的组的平均血浆 OPN 水平 ($846 \pm 402 \text{ ng/ml}$) 明显不同于（布氏校正的 $p < 0.001$ ）健康对照 ($570 \pm 156 \text{ ng/ml}$)。

[0170]

对象类型	女性			男性			女性 + 男性			P-值†	
	N	平均生物 标记水平 (ng/ml)	范围	N	平均生物 标记水平 (ng/ml)	范围	N	平均生物 标记水平 (ng/ml)	范围		
OPN	健康对照	19	580 ± 150	318-882	16	558 ± 168	308-856	35	570 ± 156	308-882	-
	有风险的对照	45	829 ± 419	208-1834	25	877 ± 378	391-1629	70	846 ± 402	208-1834	< 0.001
	AIS < 45°	162	774 ± 268	373-1585	27	948 ± 335	445-1668	189	799 ± 284	373-1668	< 0.001
	AIS ≥ 45°	53	913 ± 398	201-1821	10	1238 ± 409	575-1872	63	965 ± 414	201-1872	< 0.001
sCD44	健康对照	19	522 ± 99	373-829	16	575 ± 92	404-800	35	546 ± 98	373-829	-
	有风险的对照	45	508 ± 96	316-760	25	533 ± 98	304-510	70	517 ± 97	304-760	> 0.5
	AIS < 45°	162	503 ± 161	194-1253	27	527 ± 110	364-793	189	506 ± 155	194-1253	> 0.5
	AIS ≥ 45°	53	436 ± 251	87-882	10	402 ± 216	147-962	63	431 ± 245	87-962	0.066
HA	健康对照	19	128 ± 38	72-236	16	132 ± 49	80-255	35	130 ± 43	72-255	-
	有风险的对照	45	119 ± 51	36-257	25	117 ± 52	33-226	70	118 ± 51	33-257	> 0.5
	AIS < 45°	162	112 ± 60	18-356	27	124 ± 60	27-283	189	114 ± 60	18-356	> 0.5
	AIS ≥ 45°	53	93 ± 40	32-222	10	128 ± 71	41-2543	63	98 ± 48	32-254	0.140

[0171] *SD 是标准偏差

[0172] †P- 值来自按照年龄、性别和年龄 - 性别相互作用 (OPN 和 HA) 或年龄 (sCD44) 作布氏校正和调整后, 所有对象中与健康对照组的比较。作相同调整后, 组与生物标记水平相关性的全局 F 检验 p- 值是 < 0.001 (OPN)、0.035 (sCD44) 和 0.163 (HA)。

[0173] 比较 AIS 影响最严重的患者 (科布角 $\geq 45^\circ$) 与健康对照的血浆 OPN 的接收器 - 操作特征 (ROC) 曲线分析显示 AUC 为 0.94, 标准偏差为 0.03 (95% 置信区间 0.88 到 0.99) (见图 5A)。截断值为 > 700 纳克 / 毫升获得 90.6% 的灵敏度和 81.8% 的特异性 (见图 5B)。对于证实脊柱侧凸, 截断值为 > 800 纳克 / 毫升获得最高精确度, 其中灵敏度为 84.4%, 特异性为 90.6% (假阴性和假阳性结果最低) (见图 5C)。

[0174] 虽然如上所述, 在其他成人疾病中发现高水平的 OPN, 但在脊柱侧凸患者中发现血浆 OPN 水平高是儿科人群中的独特现象。因此, 检测 OPN 水平可用于在无临床症状中鉴定具有发生脊柱侧凸风险的那些 (AIS 或其他脊椎疾病和导致脊柱侧凸的疾病), 在脊柱侧凸对象中鉴定具有发生脊柱侧凸进展的风险的那些对象。此外, AIS 患者中发现的血浆 OPN 水

平常高于在成人疾病中检测到的水平。OPN 水平还可用于预测成人中的风险（例如，在成年期进展的变性脊柱侧凸 (degenerative scoliosis) 和特发性脊柱侧凸)。早已将某些突变与可导致脊柱侧凸的其它疾病相联系。在一具体实施方式中，可组合使用 OPN 水平与对这些突变的检测。

[0175] 实施例 7

[0176] 比较有风险的无症状儿童与健康对照的循环 OPN 水平

[0177] 如以上实施例 1 所述测试一组 70 位无症状但有风险的儿童和 35 位健康对照对象。发生脊柱侧凸的组中平均血浆 OPN 水平 (846.30 ± 402 纳克 / 毫升) 明显不同 ($p = 0.001$) 于健康对照 (570 ± 156 纳克 / 毫升)，两组是年龄和性别匹配的。未观察到明显的性别差异（见上表 4）。

[0178] 采用 800 纳克 / 毫升的截断值，观察到该组中 47.9% 的无症状儿童高于该血浆 OPN 值，而健康对照中只有 8.6% 高于该值。这些结果与显示相比于双亲未受影响的后代，至少双亲之一受影响的后代更易发生脊柱侧凸的以前报道相一致 (34, 35)。

[0179] 因此，例如用于 OPN 的酶联免疫吸附测定 (ELISA) 或 RIA 可用于为预后目的早期鉴定有发生脊柱侧凸风险的对象，和 / 或用于为进行早期支具疗法和利用新型无融合装置的低介入性外科手术、为药理学治疗对脊柱侧凸患者分类，还可用于监测 AIS 患者对治疗的反应。

[0180] 实施例 8

[0181] 比较分成两组的 AIS 患者和健康对照的循环 sCD44 水平

[0182] 如以上实施例 1 所述进行实验。健康对照、两个 AIS 组和无症状但有风险儿童的血浆 sCD44 和 HA 水平显示于上表 4。在所有组中的比较显示平均血浆 sCD44 和 HA 值没有明显差别。然而，显示与其它三组相比时，脊椎畸形最严重的 AIS 患者 ($\geq 45^\circ$) 的平均血浆 sCD44 水平最低 ($p = 0.066$)。

[0183] CD44 和 sCD44 可分别用作 OPN 的受体和诱饵受体 (decoy receptor)。虽然在所有测试组中未观察到明显差异，但受影响最严重的 AIS 患者 ($\geq 45^\circ$) 在所有测试组中的 sCD44 值最低。令人感兴趣的是，在免疫缺陷和自身免疫疾病中发现血浆 sCD44 水平降低⁽³⁵⁻³⁷⁾，但在没有高血浆 OPN 水平存在下这些病症通常无一导致脊柱侧凸，提示 sCD44 可能通过干扰 OPN 的作用而在 AIS 中作为疾病 - 调节因素起作用（见图 17）。

[0184] 实施例 9

[0185] AIS 患者的 OPN 水平、sCD44 水平和科布角随时间的改变情况

[0186] 在随访期间检测 AIS 患者的生物标记 (OPN 和 sCD44 水平) 和科布角的进展。图 7 表示在基线访问 (baseline visit) 时，12 岁 (红色)、14 岁 (绿色和蓝色) 和 17 岁 (黄色) 的 4 位选择的 AIS 女性患者 (未经支具治疗) 的这些进展情况。

[0187] 图 8 显示了弯曲畸形加重 (科布角的总增值超过 3°) 的 AIS 患者和弯曲没有明显改变 (科布角没变化, 减小或增值小于 3° ; 也显示了所有的) 的那些 AIS 患者在随访期间 OPN (左图) 和 sCD44 (右图) 水平的总体改变分布。弯曲畸形加重的组中 OPN 水平的平均改变明显较高 (威氏秩和检验 (Wilcoxon rank sumtest) $p < 0.01$)。未检测到 sCD44 有明显差异 ($p > 0.5$)。2 组之间的随访时间长度相似 ($p > 0.5$)。

[0188] 图 9 显示 AIS 患者组中，OPN 进展与科布角进展相关，而图 10 显示在其它 AIS 患

者中, OPN 减退或稳定与科布角减退或稳定相关。

[0189] OPN 水平可用于鉴定预诊断患者中脊柱侧凸会进展的那些患者。

[0190] 实施例 10

[0191] 无症状但有风险的患者的 OPN 水平、sCD44 水平和科布角随时间的改变情况

[0192] 图 11 显示基线访问时, 没有脊柱侧凸但有风险的 4 位选择对象的 OPN 和 sCD44 水平的改变情况: 13 岁男性 1 名 (绿色), 5 岁 (金色)、11 岁 (蓝色) 和 9 岁 (红色) 女性 3 名。在生物标记的基线水平观察到显著的对象间差异, 并在有风险对象中随时间改变 (尤其是 OPN), 表明此生物标记可能用作工具来监测有风险对象中脊柱侧凸的发生。

[0193] 下表 5-8 详细显示健康对照对象 (表 5)、科布角小于 45 度的 AIS 患者 (表 6)、科布角为 45 度或更高的 AIS 患者 (表 7) 和无症状但有风险儿童 (表 8) 各自的临床和生化概况。

[0194]

表 5. 健康对照对象的临床和生化概况.

随机	出生日期	性别	年龄	收集日期	时间点 (月)	[OPN] (ng/ml)	[sCD44] (ng/ml)	[HA] (ng/ml)
1	1996-03-21	M	11.2	2007-05-22	T0	663.92 ± 26.03	533.4	164.87 ± 6.05
2	1996-06-26	M	10.9	2007-05-22	T0	418.23 ± 12.49	504.38	120.49 ± 2.06
			11.6	2008-01-16	T8	593.64 ± 28.77	555.88	150.02 ± 15.74
3	1996-05-28	F	11.0	2007-05-22	T0	629.52 ± 0.64	829.35	140.89 ± 3.90
			11.7	2008-01-16	T8	892.76 ± 1.54	507.54	146.71 ± 24.69
4	1996-06-22	M	10.9	2007-05-22	T0	458.68 ± 11.40	799.57	100.98 ± 6.89
5	1996-10-13	F	10.6	2007-05-22	T0	459.33 ± 2.90	525.76	139.84 ± 2.89
			11.3	2008-01-16	T8	464.46 ± 2.29	476.43	157.36 ± 20.10
7	1996-08-08	F	10.8	2007-05-22	T0	691.18 ± 2.50	664.38	120.69 ± 2.79
			11.5	2008-01-16	T8	825.38 ± 1.16	545.85	180.39 ± 42.55
8	1996-02-01	M	11.3	2007-05-22	T0	498.86 ± 0.66	643.38	99.24 ± 2.35
			12.0	2008-01-16	T8	469.87 ± 11.47	440.44	154.20 ± 2.53
9	1997-06-28	M	9.9	2007-05-22	T0	517.11 ± 53.44	582.66	134.43 ± 6.42
10	1997-07-23	F	9.8	2007-05-22	T0	756.24 ± 23.61	499.03	131.04 ± 1.98
			10.5	2008-01-16	T8	1039.80 ± 3.10	337.33	167.84 ± 2.48
11	1996-02-22	M	11.3	2007-06-06	T0	653.09 ± 15.14	581.14	191.13 ± 17.98
			11.8	2007-12-04	T6	521.00 ± 5.82	861.46	265.54 ± 6.97
12	1996-02-09	F	11.3	2007-06-06	T0	449.97 ± 11.21	490.25	112.71 ± 17.95
			11.8	2007-12-04	T6	923.12 ± 1.03	476.09	188.80 ± 15.17
13	1996-05-17	F	11.1	2007-06-06	T0	488.30 ± 0.80	428.77	168.61 ± 9.49
			11.6	2007-12-04	T6	659.35 ± 1.68	584.96	182.09 ± 13.74
14	1995-10-20	M	11.6	2007-06-06	T0	610.77 ± 8.93	573.88	128.40 ± 6.58
			12.1	2007-12-04	T6	469.87 ± 19.12	527.07	167.16 ± 44.48
16	1997-03-07	F	10.2	2007-06-06	T0	544.82 ± 7.91	516.6	132.83 ± 2.07
			10.7	2007-12-04	T6	723.88 ± 8.56	503.74	65.43 ± 9.60

[0195]

17	1996-05-09	M	11.1	2007-06-06	T0	450.87 ± 6.41	553.26	255.19 ± 14.61
	1997-09-02	F	11.6	2007-12-04	T6	530.37 ± 16.78	267.86	42.33 ± 7.47
18	1997-09-02	F	9.8	2007-06-06	T0	555.41 ± 32.17	498.65	127.24 ± 10.65
19	1996-11-04	M	10.6	2007-06-06	T0	314.85 ± 9.93	682.71	175.92 ± 16.20
20	1997-05-30	F	10.0	2007-06-06	T0	381.57 ± 4.61	373.01	87.65 ± 3.71
	2007-12-04	T6	10.5	2007-12-04	T6	434.48 ± 5.73	497.7	142.61 ± 8.42
21	1997-01-07	F	10.4	2007-06-06	T0	318.19 ± 6.62	474.59	235.76 ± 3.68
	2007-12-04	T6	10.9	2007-12-04	T6	393.98 ± 3.87	571.14	209.26 ± 2.40
22	1997-02-09	F	10.3	2007-06-06	T0	882.15 ± 18.31	542.95	131.86 ± 1.13
	2007-12-04	T6	10.8	2007-12-04	T6	804.46	593.61	120.43 ± 14.60
23	1997-03-02	M	10.3	2007-06-06	T0	307.71 ± 4.88	621.23	157.12 ± 2.29
24	1997-06-19	F	10.0	2007-06-06	T0	423.06 ± 13.90	561.28	149.88 ± 5.65
25	1997-04-12	F	10.1	2007-06-06	T0	758.88 ± 5.74	478.79	169.32 ± 8.25
26	1997-12-02	M	9.5	2007-06-06	T0	441.36 ± 8.32	645.84	148.32 ± 16.36
27	1996-04-03	F	11.2	2007-06-06	T0	794.21 ± 5.50	545.62	77.58 ± 8.87
	2007-12-04	T6	11.7	2007-12-04	T6	748.79 ± 7.61	575.46	228.08 ± 27.64
28	1995-09-30	F	11.7	2007-06-12	T0	503.25 ± 8.16	451.68	71.91 ± 4.23
29	1996-09-15	M	10.7	2007-06-12	T0	576.62 ± 5.29	554.79	80.24 ± 3.69
	2007-12-04	T6	11.2	2007-12-04	T6	552.15	598.79	108.09 ± 16.44
30	1996-01-18	F	11.4	2007-06-12	T0	578.62 ± 0.24	634.22	126.21 ± 4.18
	2007-12-04	T6	11.9	2007-12-04	T6	498.67 ± 8.60	606.57	192.18 ± 31.90
31	1996-08-24	F	10.8	2007-06-12	T0	531.91 ± 4.36	432.2	132.19 ± 5.06
	2007-12-04	T6	11.3	2007-12-04	T6	455.46 ± 4.85	660.14	244.46 ± 3.49
32	1997-04-19	F	10.1	2007-06-12	T0	611.32 ± 6.46	481.47	92.69 ± 2.87
	2007-12-04	T6	10.6	2007-12-04	T6	406.38 ± 19.28	415.61	142.80 ± 25.25
33	1997-04-21	M	10.1	2007-06-12	T0	543.15 ± 7.32	403.56	91.82 ± 4.49
	2007-12-04	T6	10.6	2007-12-04	T6	360.77 ± 9.93	544.36	81.68 ± 23.85
34	1995-11-15	M	11.6	2007-06-12	T0	856.07 ± 3.82	501.71	96.37 ± 4.15

[0196]

12.1	2007-12-04	T6	922.12 ± 20.68	535.71	56.34 ± 1.86			
35	1996-04-22	F	11.1	2007-06-12	T0	659.81 ± 5.54	502.09	87.90 ± 4.85
	11.6	2007-12-04	T6	596.77 ± 10.14	378.46	242.42 ± 36.30		
36	1995-12-09	M	11.5	2007-06-12	T0	816.64 ± 14.56	502.85	83.26 ± 0.12
37	1995-10-07	M	11.7	2007-06-12	T0	805.92 ± 14.01	511.63	80.24 ± 3.69
	12.2	2007-12-04	T6	304.61 ± 14.94	489.06	141.51 ± 21.50		

* 加-减值是平均值 ± 标准偏差。

† 健康对照对象没有脊柱侧凸家族史，在样品收集前由矫型外科医师作检查。

表 6. 科布角小于 45° 的 AIS 患者的临床和生化概况。

患者 ID	出生日期	性别	年龄	收集日期	时间点 (月)	手术前科布角	弯曲类型	手术日期	家族史	[OPN] (ng/ml)	[sCD44] (ng/ml)	[HA] (ng/ml)
102	1991-09-12	F	13.8	2005-06-10	T0	18	rT	—	堂(表)兄弟 (姊妹)	1265.10	375.56	132.06 ± 39.35
			14.3	2006-01-13	T7	16	rT	—		766.80	408.06	388.93 ± 23.42
			15.8	2007-06-01	T12	16	rT	—		933.77 ± 13.23	437.55	71.91 ± 4.23
			16.2	2007-11-30	T29	17	rT	—		591.72 ± 66.49	311.40	27.92 ± 1.72
103	1991-09-04	M	13.8	2005-06-10	T0	13	IT	—	父亲 (脊柱后凸)	1338.32	792.62	207.12
104	1992-01-29	F	13.4	2005-06-10	T0	21-22	rTIL	—	—	1221.83	742.48	132.24
106	1992-08-10	F	14.8	2007-06-05	T0	25-24	rTIL	—	—	972.87 ± 16.73	488.72	86.78 ± 6.34
			15.2	2007-10-05	T4	22-18	rTIL	—	—	485.82 ± 34.70	475.13	293.05 ± 40.93
107	1991-09-09	F	13.8	2005-06-20	T0	31-32	rTIL	—	母亲	739.61	1253.3	109.39 ± 26.70
113	1995-11-21	F	9.7	2005-07-22	T0	10	rT	—	—	670.49 ± 5.45	695.21	41.10 ± 8.51
			11.5	2007-05-18	T22	15	rT	—	—	688.49 ± 23.78	613.79	49.16 ± 9.14
118	1991-06-04	F	16.6	2008-01-18	T0	22-22	rTITL	—	双亲	372.79 ± 10.86	273.31	70.42 ± 4.85
123	1993-09-23	F	12.1	2005-11-04	T0	28	rTL	—	双亲	1466.97	931.05	128.78 ± 4.22
			14.3	2008-01-18	T26	19-31	ITrTL	—	—	779.90 ± 16.68	410.10	179.52 ± 21.17
124	1990-12-09	F	14.9	2005-11-04	T0	33-32	rTITL	—	堂(表)兄弟(姊妹)	625.97	816.60	96.08

[0197]

127	1992-01-18	F	13.9	2005-12-02	T0	33-19	rTtT	—	786.71	755.60	131.36±22.43
128	1997-03-18	F	8.8	2005-12-02	T0	10	ITL	—	837.64	628.74	118.73±10.43
130	1991-06-05	F	14.5	2005-12-09	T0	19	rTIL	—	559.85	552.78	75.09±7.11
131	1992-11-09	F	13.1	2005-12-09	T0	32-24	rTIL	—	568.01	578.96	101.00±11.04
			15.0	2007-11-12	T23	32-24	rTIL	—	450.45±9.36	505.94	100.03±9.66
136	1989-10-10	F	16.3	2006-01-13	T0	14	ITL	—	411.02	670.31	84.81±2.56
138	1993-06-04	F	12.7	2006-02-17	T0	24-26	rTIL	—	577.78	293.51	63.86±4.11
			14.3	2007-10-24	T20	22-25	rTIL	—	379.04±18.07	388.16	86.23±11.26
			14.7	2008-02-04	T24	23-26	rTITL	—	529.70±4.86	378.03	227.26±0.94
139	1993-12-06	F	12.2	2006-02-24	T0	12-14	rTIL	—	847.98	868.95	136.19±7.63
			14.2	2008-02-08	T24	12-6	rTIL	—	1192.61±10.71	444.33	73.88±19.39
141	1992-07-20	F	13.7	2006-03-10	T0	20-18	rTIL	—	658.28	735.50	90.51
			15.5	2008-01-22	T22	9-13	rTITL	—	172.67±8.59	433.6	37.31±7.61
142	1992-12-19	F	13.2	2006-03-10	T0	31	ITL	—	776.43	907.96	122.73±7.61
			15.1	2008-01-23	T22	25	ITL	—	542.85±1.41	511.4	146.43±63.23
146	1990-05-13	F	16.0	2006-05-26	T0	32-22	rTIL	—	1501.42	475.91	75.68±10.22
148	1993-08-12	F	14.3	2007-12-07	T0	11	ITL	—	1416.91±41.50	550.4	37.79±6.19
149	1988-09-28	M	17.7	2006-06-02	T0	31-26	rTIL	—	472.61	559.97	138.95±7.42
150	1992-10-16	F	13.6	2006-06-02	T0	25	rT	—	805.88	543.22	71.24±1.52
151	1993-04-11	F	14.7	2007-12-03	T0	28-20	rTIL	—	732.19±2.30	403.51	20.80±3.30
152	1990-10-04	F	15.7	2006-06-02	T0	34	IL	—	655.10	551.24	122.69±0.10
154	1989-11-24	F	16.6	2006-06-08	T0	40	ITL	—	541.07	639.52	104.09±13.96
			18.1	2007-12-07	T18	38	ITL	—	1101.07±38.84	342.17	35.08±5.40
155	1991-01-01	F	15.4	2006-06-08	T0	26	ITL	—	738.59	796.06	121.33±17.72

[0198]

159	1998-03-04	F	9.7	2007-11-06	T0	3	ITL	—	母亲	769.50±21.57	831.18	107.5±1.08
161	1994-04-27	F	13.6	2007-11-30	T0	15	ITL	—	—	487.11±29.43	355.79	23.63±0.53
165	1995-08-30	F	12.3	2007-12-03	T0	34-20	rTIL	—	—	1148.04±47.51	607.43	42.39±7.68
168	1992-04-24	F	14.2	2006-06-26	T0	16-18	rTIL	—	—	810.21±28.48	244.4	103.10±10.39
			14.6	2006-11-21	T5	17-16	rTIL	—	—	582.52±23.29	338.03	99.20±18.18
			15.5	2007-10-01	T16	14-16	rTITL	—	—	441.81±7.29	333.4	126.96±1.45
176	1992-10-24	F	13.8	2006-07-03	T0	29	rT	—	—	503.88±35.81	331.65	91.50±21.99
			14.2	2007-01-15	T6	27	rT	—	—	675.38±44.20	305.92	193.26±2.38
183	1991-09-13	M	14.8	2006-05-07	T0	17	rL	—	—	733.99±17.33	550.24	72.91±10.68
			15.4	2007-06-02	T13	7-19	rTIL	—	—	781.03±3.27	531.96	69.83±7.07
200	1992-07-29	M	15.2	2007-10-30	T0	23-24	rTIL	—	—	972.10±4.92	401.94	88.41±10.08
201	1992-11-27	F	13.7	2006-07-12	T0	10-17.	rTIL	—	姐妹	782.77±2.63	498.93	142.57±44.69
225	1994-05-09	F	12.2	2006-07-24	T0	15-19	ITrTL	—	—	406.67±3.40	617.37	248.10±24.21
			12.8	2007-02-27	T7	13-18	ITrL	—	—	651.89±21.69	524.9	47.95±3.60
234	1990-07-16	M	16.2	2006-10-13	T0	26	rT	—	—	840.88±1.98	491.26	89.04±5.66
235	1991-10-29	M	15	2006-10-13	T0	20	ITL	—	—	586.25±0.32	403.8	181.65±48.71
			16	2007-10-11	T12	18	ITL	—	—	523.39±9.76	428.29	188.63±6.83
240	1993-10-04	F	13.2	2006-12-11	T0	17-23	rTIL	—	母亲, 兄弟, 堂(表)兄弟(姊 妹)	525.88±7.74	428.83	71.91±4.23
242	1989-09-12	F	17.3	2007-01-12	T0	6	ITL	—	姐妹	590.13±6.00	435.59	80.24±3.69
244	1990-10-20	F	16.2	2007-01-19	T0	27-29	rTIL	—	—	735.26±4.42	510.44	73.81±6.20
			17.3	2008-02-13	T13	NA	NA	—	—	1293.68±36.92	449.1	44.51±4.81
245	1992-01-27	F	15.0	2007-01-22	T0	31-35	rTIL	—	—	496.26±3.54	333.97	70.41±0.88
			15.8	2007-11-14	T10	28-35	rTIL	—	—	363.60±2.97	562.52	54.98±5.08
247	1994-12-18	F	12.1	2007-01-26	T0	9	rTL	—	母亲, 姐妹	1148.31±2.17	371.29	164.68±23.99
			12.8	2007-10-09	T9	6	rTL	—	—	806.91±16.69	393.27	141.16±2.62
248	1997-06-16	F	9.6	2007-01-26	T0	9	rL	—	母亲, 姐妹	1010.38±5.14	443.83	142.95±4.69
			10.3	2007-10-09	T9	3	ITL	—	—	841.24±18.47	490.2	158.10±33.95
249	1991-03-25	F	15.9	2007-02-02	T0	31	ITL	—	—	534.09±7.74	459.52	74.98±0.08

[0199]

250	1992-05-08	F	14.7	2007-02-02	T0	32	ITL	—	叔	688.35±9.46	587.17	74.40±3.75
	1992-05-08	F	16.4	2007-08-03	T6	NA	ITL	—		340.44±12.89	499.97	132.91±37.20
	2008-02-01		16.9	2008-02-01	T12	36	ITL	—		579.65±8.62	413.67	98.93±19.98
251	1991-09-05	F	15.4	2007-10-15	T8	21	ITL	—	—	612.19±22.36	540.29	150.73
	1991-09-05	F	15.4	2007-02-02	T0	40-30	rTIL	—	—	1146.66±7.34	437.25	80.50±5.24
253	1992-10-18	M	14.3	2007-02-27	T0	31	rT	—	—	634.83±0.90	486.03	184.50±20.76
254	1991-12-11	F	15.2	2007-03-09	T0	28	ITL	—	—	701.23±1.92	362.22	72.85±2.66
	1991-12-11	F	15.9	2007-11-12	T8	15	ITL	—	—	548.26±25.55	538.63	83.17±0.07
256	1996-03-19	F	11.0	2007-03-09	T0	11	ITL	—	—	575.73±5.49	530.67	97.73±3.00
257	1995-04-15	F	11.9	2007-03-09	T0	6	rTIL	—	母亲	995.77±8.22	468.59	94.49±8.02
	1995-04-15	F	12.5	2007-10-16	T7	NA	NA	—	—	879.54±20.53	421.24	102.11±5.69
258	1990-06-24	M	16.8	2007-03-09	T0	14	rT	—	—	876.44±9.21	564.15	89.36±4.66
	1990-06-24	M	17.3	2007-10-02	T8	NA	NA	—	—	520.58±8.52	483.28	175.81±53.68
259	1994-07-07	F	12.7	2007-03-16	T0	8	ITL	—	—	1095.11±7.88	397.45	85.33±4.07
	1994-07-07	F	13.5	2007-10-15	T7	11	ITL	—	—	1050.58±5.08	466.58	139.86±15.48
260	1994-07-07	M	12.7	2007-03-16	T0	6	rTIL	—	—	1084.13±1.82	480.1	127.84±8.13
	1994-07-07	M	13.5	2007-10-05	T7	4	ITL	—	—	494.25±22.05	401.01	188.45±31.29
261	1997-06-19	F	9.7	2007-03-16	T0	21	IL	—	—	745.79±22.70	568.33	122.95±2.89
	1997-06-19	F	10.3	2007-10-17	T7	10	ITL	—	—	1150.38±5.64	506.72	206.45±14.75
	1997-06-19	F	10.4	2008-02-06	T11	5	ITL	—	—	852.44±31.69	432.45	142.46±27.89
263	1994-10-13	F	12.4	2007-03-20	T0	7-12	rTIL	—	—	989.52±4.54	617.16	74.05±5.38
264	1992-05-24	F	14.8	2007-03-20	T0	23-30	rTIL	—	叔	579.22±9.53	580.38	100.39±2.76
265	1993-05-04	F	13.9	2007-03-20	T0	23	IL	—	—	696.52±8.57	491.96	105.88±7.86
	1993-05-04	F	14.5	2007-11-13	T8	11-14	rTIL	—	—	848.34±8.38	531.14	106.80±1.16
266	1991-01-25	F	16.2	2007-04-02	T0	34	rTIL	—	—	728.63±5.47	462.66	78.08±1.06
	1991-01-25	F	16.8	2007-11-15	T7	34	rTIL	—	—	392.63±9.28	349.34	73.67±3.30
267	1994-05-14	F	12.9	2007-04-02	T0	5	rTIL	—	—	809.78±2.39	579.14	70.57±2.92
	1994-05-14	F	13.5	2007-11-15	T7	5	rTIL	—	—	925.13±23.50	827.31	59.18±8.22
268	1994-08-17	F	12.6	2007-04-04	T0	12-4	rTIL	—	母亲	750.67±17.49	385.93	107.96±12.28
271	1994-11-17	F	12.4	2007-04-13	T0	23	rTIL	—	—	925.40±10.01	482.89	87.43±12.34
	1994-11-17	F	12.9	2007-10-15	T6	24	rTIL	—	—	1087.79±22.62	423.61	186.49±10.22
272	1994-04-14	F	13.0	2007-04-13	T0	22-24	rTIL	—	姑(姨)	634.87±15.77	531.54	86.12±1.03
	1994-04-14	F	13.6	2007-12-05	T8	14-15	rTIL	—	—	515.84±13.88	594.47	30.80±7.99

[0200]

273	1991-06-30	F	15.8	2007-04-13	T0	25	rTL	—	—	455.86±7.52	548.8	91.21±10.34
274	1990-02-28	F	17.1	2007-04-17	T0	11-22	rTIL	—	—	856.81±23.09	461.61	103.50±8.99
275	1996-04-08	F	11.0	2007-04-19	T0	27-1	rTIL	—	—	943.57±8.27	469.65	66.73±5.64
			11.5	2007-10-15	T6	26-19	rTTL	—	—	339.71±8.66	513.42	159.78±30.24
276	1994-09-26	F	13.1	2007-10-15	T0	19-19	rTIL	—	—	430.84±16.02	431.09	234.52±26.95
277	1994-11-02	F	12.4	2007-04-19	T0	12	IL	—	—	724.67±0.64	394.65	96.43±0.04
			13.0	2007-11-14	T7	15-13	rTIL	—	—	634.03±28.77	659.6	127.07±4.00
278	1992-06-08	M	14.9	2007-05-04	T0	22-14	rTIL	—	母亲	1045.58±1.10	364.31	106.88±8.57
			15.3	2007-10-23	T5	26-28	rTIL	—	—	1118.55±3.48	457.48	234.68±24.37
279	1998-09-22	F	8.7	2007-05-30	T0	19	rT	—	—	978.20±17.94	442.08	85.62±0.14
			9.2	2007-10-05	T5	8	rT	—	—	851.57±67.60	573.28	64.64
280	1992-12-18	F	14.4	2007-05-30	T0	19	rT	—	(外)祖父母	839.91±4.88	415.23	82.19±6.30
			14.9	2007-11-02	T6	24	rTIL	—	—	930.08±11.55	468.35	63.88±1.83
281	1994-10-17	F	12.6	2007-06-01	T0	11	rT	—	—	991.09±2.95	522.65	151.89±1.15
			13.1	2007-11-09	T5	9	ITL	—	—	655.22±54.74	505.44	112.65±14.80
282	1997-09-30	F	9.7	2007-06-13	T0	20	rT	—	—	732.03±19.20	547.53	138.06±12.04
			10.3	2008-01-30	T7	NA	NA	—	—	1196.46±21.91	487.63	129.70±7.80
286	1994-06-01	F	13.3	2007-09-17	T0	28	ITL	—	—	499.69±1.97	400.19	130.85±3.82
287	1991-11-15	F	15.8	2007-09-18	T0	11	rTIL	—	—	602.68±0.65	418.92	190.43
288	1996-05-13	M	11.3	2007-09-18	T0	20	IL	—	—	927.74±4.10	533.37	55.21±10.16
289	1992-10-23	F	14.9	2007-09-18	T0	18	rT	—	—	509.91±5.91	362.72	81.33±11.16
290	1993-10-02	F	14.0	2007-09-18	T0	22	rTIL	—	姑(姨)	498.69±46.68	507.71	127.53±8.29
291	1992-07-10	F	20.9	2007-09-18	T0	25-31	rTIL	—	—	637.03±7.11	467.8	154.54±1.72
292	1994-01-23	F	13.7	2007-09-21	T0	20	ITL	—	(外)祖母	691.71±37.30	581.43	76.54±1.66
293	1993-04-03	F	14.5	2007-09-21	T0	16	rT	—	—	494.81±7.56	359.46	166.11
295	1991-08-09	M	16.1	2007-09-26	T0	11-8	rTIL	—	—	838.72±39.67	405.48	159.20±22.89
296	1992-04-04	F	15.5	2007-09-28	T0	15-18	ITL	—	—	761.74±25.61	494.27	237.77
297	1997-07-13	M	10.2	2007-09-28	T0	20	IT	—	叔	768.08±6.70	515.45	100.00±9.41
298	1994-11-09	F	12.9	2007-09-28	T0	18-21	rTIL	—	—	750.91±16.94	348.87	290.06±38.15
299	1990-03-21	F	17.5	2007-10-03	T0	33-43	rTIL	—	—	625.36±6.80	306.11	135.94±1.36
301	1995-02-06	F	12.7	2007-10-09	T0	13	IT	—	(外)祖母	948.83±11.23	578.58	150.57±4.40
302	1993-05-07	F	14.4	2007-10-09	T0	14-12	rTIL	—	—	873.77±2.17	373.31	230.66±10.50
303	1991-03-29	F	16.5	2007-10-15	T0	14	ITL	—	—	767.96±29.04	458.27	192.45±10.19

[0201]

304	1991-10-25	F	16.0	2007-10-16	T0	25	IT	—	兄弟, 父亲, 父亲家族	493.39±34.21	446.06	185.69±12.07
305	1992-02-24	F	15.7	2007-10-19	T0	23	ITL	—	母亲	533.91±18.09	364.52	123.23±15.87
306	1994-09-22	F	13.1	2007-10-19	T0	13-18	rTIL	—	母亲	1016.54±23.75	623.32	216.02±19.04
307	1994-01-25	M	13.7	2007-10-24	T0	8-11-11	ITrTIL	—	—	1328.92±1.50	569.35	165.08±16.63
308	1997-05-22	F	10.4	2007-10-26	T0	8	rTL	—	姑(姨)	430.39±5.44	519.72	133.63±11.13
309	1996-04-10	F	11.5	2007-10-26	T0	10	ITL	—	母亲, 堂(表)兄弟(姊 妹)	536.77±9.30	485.45	285.92±25.08
311	1993-05-07	F	14.5	2007-10-26	T0	17	ITL	—	—	493.18±23.85	546.9	110.66±9.59
313	1993-06-04	F	14.4	2007-10-26	T0	20-18	rTIL	—	堂(表)兄弟(姊 妹)	536.22±4.65	379.49	99.52±2.41
314	1993-03-11	F	14.6	2007-10-29	T0	24	rL	—	母亲	939.67±37.16	549.66	78.11±7.22
315	1993-12-16	F	13.9	2007-10-31	T0	14	ITL	—	—	537.59±1.16	481.91	142.26±23.98
316	1992-10-07	M	15.1	2007-10-31	T0	28	rT	—	—	636.17±2.31	576.05	94.21±5.42
318	1997-05-25	F	10.4	2007-10-15	T0	11	rTL	—	母亲	1151.62±33.64	634.57	112.13±23.16
319	1993-06-28	F	14.4	2007-11-06	T0	22	ITL	—	堂(表)兄弟(姊 妹)	518.10±27.77	667.02	79.46±6.89
320	1993-09-24	F	14.1	2007-11-09	T0	15	rT	—	—	452.54±10.01	765.38	134.09±21.38
321	1992-07-04	F	15.3	2007-11-09	T0	16	rTL	—	—	470.02±16.75	377.13	110.37±12.77
322	1996-06-01	F	11.4	2007-11-09	T0	4	ITL	—	—	565.20±48.73	492.94	95.12±7.44
324	1991-04-20	F	16.6	2007-11-09	T0	19-19	rTIL	—	—	659.93±14.39	562.52	98.61±6.25
325	1994-03-26	F	13.6	2007-11-09	T0	21	rTL	—	母亲, (外)祖父母	761.48±3.82	846.66	89.91±12.48
326	1994-02-02	M	13.8	2007-11-13	T0	13	ITL	—	—	1451.37±77.12	617.35	240.72±27.74
328	1994-09-24	F	12.8	2007-11-14	T0	11	ITL	—	—	580.55±24.91	876.97	174.59
329	1996-05-29	F	11.5	2007-11-14	T0	6	rTL	—	母亲	877.16±27.08	953.41	269.12±4.88
330	1994-02-05	F	13.8	2007-11-16	T0	12	ITL	—	—	1403.38±20.98	465.43	279.56
332	1992-01-26	M	15.8	2007-11-23	T0	24	ITL	—	—	864.14±43.84	699.27	175.34±30.44
333	1993-10-21	F	14.1	2007-11-23	T0	30	ITL	—	堂(表)兄弟(姊 妹)	564.09±7.37	762.16	143.10±30.54

[0202]

334	1993-08-07	F	14.3	2007-11-23	T0	29-27	rTIL	—	896.91±29.60	727.33	155.95±38.28
335	1996-01-16	F	11.9	2007-11-23	T0	28-27	rTIL	—	1192.08±14.98	839.56	162.32±0.67
337	1991-09-04	M	16.2	2007-11-28	T0	24	IL	—	914.93±10.71	788.28	114.15±25.71
338	1994-12-31	F	12.9	2007-11-30	T0	10	ITL	—	539.94±1.35	301.42	38.44±5.53
339	1992-03-17	F	15.7	2007-11-30	T0	25	ITL	—	747.48±9.20	444.12	253.92
340	1995-05-21	F	12.5	2007-11-30	T0	30	ITL	—	746.48±45.11	498.56	259.46
341	1996-02-11	F	11.8	2007-11-30	T0	15-14	rTIL	—	947.50±31.38	662.73	75.40±1.41
342	1993-12-01	F	14.0	2007-12-07	T0	16	rTL	—	993.33±55.93	376.73	19.57±5.63
343	1993-06-29	M	14.4	2007-12-07	T0	15	rTL	—	996.61±25.86	541.76	43.48±2.96
344	1996-03-26	F	11.7	2007-12-07	T0	10	rTL	—	637.78±7.73	702.48	26.94±5.89
345	1993-04-12	F	14.6	2007-12-07	T0	30	ITL	—	722.43±18.56	429.44	31.74±1.77
346	1996-10-11	F	11.2	2007-12-07	T0	18-17	rTITL	—	576.26±24.83	436.35	29.25±2.56
347	1997-04-07	F	10.7	2007-12-11	T0	5-6	rTIL	—	1272.11±18.19	425.98	41.20±4.60
348	1995-06-10	M	12.5	2007-12-11	T0	10	rTL	—	776.87±50.77	384.51	27.13±1.84
350	1995-02-22	F	12.8	2007-12-13	T0	25	rTL	—	1020.59±46.63	488.19	32.35±2.16
351	1992-05-19	F	15.6	2007-12-13	T0	14	rTL	—	557.14±25.67	475.23	20.16±2.76
352	1996-04-13	M	11.7	2007-12-13	T0	14	rTL	—	1339.62±39.88	566.82	97.02
353	1993-08-12	M	14.3	2007-12-13	T0	24	rT	—	1569.33±43.27	607.43	105.59±95.83
354	1994-06-07	F	13.5	2007-12-13	T0	8	IT	—	608.88±6.80	431.16	69.78±40.24
355	1993-08-08	F	14.3	2007-12-13	T0	27	ITL	—	691.05±37.53	378.46	24.41±12.43
356	1995-05-17	F	12.6	2007-12-13	T0	19	ITL	—	824.89±1.39	467.45	43.63
358	1997-02-27	F	10.9	2008-01-11	T0	18	rTL	—	554.86±8.43	387.21	116.04±22.53
359	1995-11-08	F	13.0	2008-01-15	T0	14	rTL	—	709.63±3.85	485.94	195.32±34.14
360	1992-05-24	F	15.6	2008-01-15	T0	14	ITL	—	466.35±12.61	335.02	157.17±7.22
361	1996-06-29	F	11.5	2008-01-15	T0	23	rTL	—	899.31±10.09	441.72	81.52±1.47
362	1997-08-21	F	10.4	2008-01-16	T0	11	ITL	—	471.73±21.57	437.35	110.36±7.42
363	1993-05-24	F	14.6	2008-01-16	T0	20-24-19	ITrTIT L	—	743.10±15.01	353.53	161.77±25.40

[0203]

395	1995-05-24	F	12.7	2008-02-08	T0	I1	rT	—	母亲	716.48±30.93	496.45	82.74±2.92
397	1999-02-20	F	9.0	2008-02-08	T0	10	rTL	—	母亲, (外)祖母, 母亲,	751.57±2.34	543.59	85.71±21.81
398	1997-09-16	F	10.4	2008-02-08	T0	16	rTL	—	母亲, (外)祖母,	872.92±6.46	526.34	98.45±6.33
399	2000-09-28	M	7.4	2008-02-08	T0	22-20	rTTL	—	—	444.55±43.23	481.5	74.45±10.16
400	1994-05-25	F	13.7	2008-02-08	T0	12	rTL	—	母亲, 姑(姨)	1492.58±30.46	477.59	135.22±2.80
401	1994-02-17	F	14.0	2008-02-18	T0	28-21	rTTL	—	—	691.24±23.14	316.38	50.01±1.95
402	1991-07-15	F	16.6	2008-02-14	T0	19-12	rTIL	—	—	423.93±1.08	314.48	36.64±2.04
403	1995-02-21	F	13.0	2008-02-14	T0	13-13	rTITL	—	姐妹	1216.81±131.7 2	354.37	52.43±15.76
1264	1997-09-22	F	15.2	2005-04-18	T0	40	rTL	2005-04- 18	—	616.12	578.96	65.92
1276	1997-09-23	F	15.2	2005-05-16	T0	42	IT	2005-05- 16	—	817.56	450.13	107.62±12.96
1364	1997-09-24	M	14.9	2006-04-24	T0	44	ITL	2006-04- 24	姐妹, 姑(姨)	1668.06	407.4	80.85±6.90
1365	1990-05-11	F	15.9	2006-04-26	T0	23-53	ITL	2006-04- 26	—	947.35	642.66	63.18±5.41
1366	1993-04-06	F	13.1	2006-05-01	T0	36	NA	2006-05- 01	—	1317.97	323.04	89.70±20.57
1373	1991-10-07	F	14.6	2006-05-17	T0	41-48	rTIL	2006-05- 17	—	1584.54	583.14	80.12±18.75
1380	1989-10-09	F	16.7	2006-06-26	T0	35	rL	2006-06- 26	—	1289.98	602.35	139.38
1384	1991-01-17	F	15.5	2006-07-03	T0	41	ITL	2006-07- 03	—	1502.51±18.63	194.3	121.65±44.94
1385	1990-06-12	F	16.1	2006-07-04	T0	42-23	rTIL	2006-07- 04	—	1258.85±16.20	448.68	162.01±11.64
1387	1991-07-15	F	15.0	2006-07-17	T0	29-37-35	rTIL	2006-07- 17	母亲	1017.47	689.52	78.42

[0205]

(外)祖母												
1169	1989-09-19	F	14.8	2004-06-22	T0	54-52	rTIL	2004-06-22	—	776.13	868.43	101.22±9.41
1192	1990-10-16	F	13.9	2004-09-08	T0	59	rT	2004-09-08	—	1140.09	596.41	66.97
1212	1991-05-06	F	13.5	2004-11-22	T0	54	rT	2004-11-22	叔祖母	834.47	796.56	75.57
1254	1991-07-23	F	13.7	2005-03-16	T0	52-49	rTIL	2005-03-16	—	1091.92	882.29	82.8
1267	1990-09-08	F	14.6	2005-04-25	T0	55	IT	2005-04-25	—	509.48	596.41	76.87
1282	1988-12-29	F	16.5	2005-06-06	T0	49	rT	2005-06-06	—	718.45	788.41	53.95±16.65
1310	1990-05-05	F	15.6	2005-11-09	T0	55-42	rTIL	2005-11-09	—	1042.25	789.32	132.89
1353	1989-08-08	F	16.6	2006-03-27	T0	46	IT	2006-03-27	—	1078.92±33.32	262.59	90.88±1.59
			17.2	2006-10-06	T7	2	NA			44.35±0.50	342.48	157.74±37.90
1354	1991-11-18	F	14.3	2006-03-27	T0	45	rT	2006-03-27	—	1378.360	725.138	61.016
1355	1990-02-26	M	16.1	2006-03-28	T0	74-53	rTIL	2006-03-28	—	1871.67	467.38	253.56±6.84
1357	1990-08-23	F	14.8	2005-06-15	T0	47-50	rTIL	2006-04-04	兄弟	705.92±16.09	415.22	174.61±74.40
			15.7	2006-04-04	T10	57-50	rTIL			1788.1	374.7	76.86±4.78
父亲,												
1360	1996-05-09	F	9.9	2006-04-10	T0	53-46	rTIL	2006-04-10	姑(姨)	1820.95	444.42	80.45±29.61
1361	1989-09-03	F	16.6	2006-04-10	T0	65-95	rTIL	2006-04-10	—	1512.16	599.64	67.13±10.66
1369	1992-02-19	F	14.2	2006-05-09	T0	88	rT	2006-05-09	—	1498.66	262.58	91.42±8.52
			14.8	2006-11-24	T6	25	NA			541.43±10.31	317.72	166.79±35.56
1371	1991-01-30	F	15.3	2006-05-15	T0	72-59	rTIL	2006-05-15	—	1723.91	224.15	89.53±18.60
1372	1990-09-06	F	15.7	2006-05-16	T0	63-45-33	rTLILC	2006-05-16	姑(姨)	1016.66	597.2	65.24±5.40
1374	1989-10-05	F	16.6	2006-05-29	T0	45	ITL	2006-05-29	—	1698.01	544.71	70.32±16.24
1378	1992-12-14	M	13.5	2006-06-05	T0	70	ITL	2006-06-05	—	1531.64	394.74	249.97
1381	1990-10-03	F	15.7	2006-06-27	T0	66	IT	2006-06-27	—	1032.61	626.25	89.25
1389	1995-10-26	F	10.7	2006-07-24	T0	46-66	rTTL	2006-07-24	—	899.76±20.49	359.31	187.61±62.69
			11.0	2006-10-02	T5	NA	NA			770.91±13.31	533.42	82.67±1.55
1390	1990-12-12	F	15.6	2006-07-24	T0	53	ITL	2006-07-24	—	1269.89	839.02	78.42
(外)祖母,												
1392	1993-05-25	F	13.2	2006-07-26	T0	48	rT	2006-07-26	姑(姨)	1341.80±15.38	87.13	105.48±0.34
1393	1991-05-09	F	15.2	2006-07-26	T0	56	ITL	2006-07-26	—	969.63	821.21	81.59
1395	1988-10-25	F	17.8	2006-08-08	T0	84	ITL	2006-08-08	姑(姨)	1205.3	450.13	41.8
1396	1995-05-27	F	11.2	2006-08-14	T0	74-62	rTIL	2006-08-14	—	1624.64±5.10	166.83	172.75±26.23

[0207]

1397	1988-12-23	M	17.7	2006-08-29	T0	60-58	rTIL	2006-08-29	叔	1581.40±11.23	440.95	106.21±10.20
			17.9	2006-10-11	T2	34-23	NA			1191.01±14.64	546.18	158.77±21.05
1406	1991-10-29	F	14.9	2006-09-20	T0	62-60	rTIL	2006-09-20	—	628.36±45.23	304.04	52.88±0.66
									母亲,			
1410	1993-01-04	F	13.7	2006-09-28	T0	56	rT	2006-09-28	姑(姨)	1287.16±3.12	133.56	119.48±24.22
			13.8	2006-11-21	T2	23	NA			903.57±52.88	328.75	141.76±12.56
1416	1991-07-10	F	15.4	2006-11-15	T0	56-30	rTIL	2006-11-15	—	514.30±15.49	233.55	121.42±28.69
									姐妹,			
1420	1993-06-30	F	13.4	2006-11-29	T0	60-48	rTIL	2006-11-29	姑(姨)	661.35±21.22	314.01	127.14±1.06
1422	1994-06-27	F	12.4	2006-12-06	T0	60-50	rTIL	2006-12-06	姐妹	530.56±6.57	190.55	61.30±14.49
1430	1989-09-28	F	17.3	2007-01-03	T0	48	rT	2007-01-03	—	533.56±24.89	228.54	51.29±7.00
1442	1994-08-21	F	12.5	2007-02-14	T0	60	rT	2007-02-14	—	512.99±44.58	163.01	162.44±3.03
1446	1988-07-10	F	18.6	2007-02-26	T0	60	rT	2007-02-26	—	537.87±4.70	332.42	66.44±20.48
1448	1992-12-07	F	14.3	2007-03-13	T0	49	ITL	2007-03-13	—	588.73±25.88	110.3	138.81±10.07
1457	1993-05-30	F	13.9	2007-04-10	T0	50-43	rTIL	2007-04-10	—	1073.67±69.04	401.79	83.21±0.17
1458	1991-09-27	F	15.4	2007-04-11	T0	45	rT	2007-04-11	—	401.08±22.88	212.16	66.48±0.55
1459	1990-03-28	F	17.1	2007-04-16	T0	72-36	rTIL	2007-04-16	—	761.78±11.69	104.61	42.08±5.99
			17.2	2007-05-18	T1	NA	NA			744.34±10.91	340.71	
1461	1990-05-17	F	16.9	2007-04-18	T0	48	rT	2007-04-18	姐妹	200.53±3.68	371.51	112.29±27.44
1464	1990-01-02	F	17.3	2007-04-25	T0	53	rT	2007-04-25	—	778.26±19.40	163.01	133.86±4.16
1467	1990-11-18	F	16.5	2007-05-08	T0	60	rT	2007-05-08	—	453.32±17.32	236.23	48.59±6.73
									堂(表)兄			
1468	1991-11-12	M	15.5	2007-05-14	T0	69	rTL	2007-05-14	弟(姐妹)	574.80±42.46	283.37	116.85±14.54
1471	1989-10-08	F	17.6	2007-05-29	T0	60	rTL	2007-05-29	—	907.06±34.13	332.42	66.91±28.51
1474	1989-06-24	M	18.0	2007-06-04	T0	54-52	rTIL	2007-06-04	—	1254.39±4.53	334.72	71.72±16.08
									母亲,			
1477	1992-10-17	F	14.6	2007-06-06	T0	62-65	rTIL	2007-06-06	兄弟	829.32±15.89	355.03	150.57±28.87
1484	1991-04-27	F	16.2	2007-06-26	T0	60	rT	2007-06-26	—	489.15±20.09	216.67	88.54±422
1488	1992-02-17	M	15.4	2007-07-16	T0	87	rT	2007-07-16	母亲	1358.23±56.62	304.83	120.78±13.25
1489	1990-09-26	M	16.8	2007-07-17	T0	57	rT	2007-07-17	—	1417.61±0.00	146.93	135.42±2.53
1495	1992-03-19	F	15.5	2007-09-17	T0	67-39	rT	2007-09-17	—	437.55±14.74	227.82	32.06±0.29

[0208]

1498	1992-11-05	F	14.9	2007-09-18	T0	51-42	rTL	2007-09-18	—	557.43±50.58	152.3	62.63±12.90
1501	1989-02-04	F	16.5	2005-07-22	T0	58	rTL	—	—	939.53	711.38	144.30±16.14
			17.8	2006-11-21	T16	60	rTL	—	—	580.11±7.56	503.43	107.24±7.29
1502	1994-03-14	F	13.6	2007-10-15	T0	55-43	rTIL	2007-10-15	—	856.14±4.95	386.19	152.27±5.09
			13.8	2007-12-05	T2	NA	NA	—	—	1089.57±22.51	349.14	55.91±10.45
1506	1992-07-07	F	15.3	2007-11-06	T0	65	rT	2007-11-06	—	675.53±13.63	241.98	85.64±24.87
1517	11/20/1990	M	17.2	2008-02-13	T0	50-62	rTIL	—	—	666.49±65.68	328.96	41.3±8.74
1518	12/8/1991	F	16.2	2008-02-13	T0	62-62	rTIL	—	—	672.59±35.53	440.55	67.71±6.81
1519	1993-04-19	M	14.8	2008-02-08	T0	51	rT	—	—	945.23±53.53	360.02	66.48±1.10
1520	1993-06-26	F	14.6	2008-02-08	T0	54-42	rTIL	—	—	752.87±23.12	288.35	87.08±0.36

* 加-减值是平均值 ± 标准偏差.

** 所有患者诊断为 AIS

† 弯曲类型术语: r, 右/l, 左/T, 胸部/L, 腰部/TL, 胸腰部/C, 颈部.

‡ 某些临床信息在研究时可能得不到, NA.

表 8. 无症状但有风险的儿童的临床和生化概况.

家族 Id	出生日期	性别	年龄	收集日期	时间 (月)	时间点	家族史	[OPN] (ng/ml)	[sCD44] (ng/ml)	[HA] (ng/ml)
1	1997-09-02	M	8.8	2006-07-10	T0	母亲	439.72±12.32	561.46	118.71±8.74	
1	1995-09-06	F	10.8	2006-07-10	T0	母亲	207.88±0.93	315.67	180.71±19.91	
						母亲, 叔,				
2	1998-02-08	F	8.7	2006-10-03	T0	(外)祖父	1650.21±13.90	416.99	199.56±55.60	
			9.2	2007-04-19	T6		1966.98±1.96	459.89	207.57±39.18	
			9.8	2007-12-12	T14		1816.83±24.08	387.1	209.86±21.38	
						母亲, 叔,				
2	2001-06-18	M	5.8	2007-04-19	T0	(外)祖父	493.98±7.26	463.68	43.99±3.74	
			6.5	2007-12-12	T8		684.54±10.06	438.94	102.21±61.17	

3	1994-08-24	F	12.2	2006-10-19	T0	姐妹	690.58±2.92	418.18	220.8
			12.6	2007-05-02	T7		727.27±17.36	467.79	196.82±18.74
			13.2	2007-12-12	T14		1212.32±0.48	311.06	279.74±30.33
									225.
4	2003-10-17	F	3.0	2006-10-19	T0	母亲	1530.90±28.42	478.58	02±20.51
			3.5	2007-04-11	T6		1021.07±7.22	464.63	122.36±15.35
			4.2	2007-12-12	T14		1594.42		
							±23.36	470.05	332.11
5	2003-07-17	M	3.2	2006-10-19	T0	母亲	905.58±30.14	563.44	58.88±3.86
			3.7	2007-04-19	T6		1865.13±7.35	434.93	128.14±4.00
			4.4	2007-12-09	T14		960.14±26.22	631.93	32.64±5.81
6	1998-07-26	F	8.2	2006-10-19	T0	母亲	505.03±8.92	564.17	81.86±13.18
7	1995-06-16	F	11.3	2006-10-24	T0	母亲	548.59±6.61	512.92	80.39±31.53
			11.8	2007-04-11	T6		766.85±5.73	396.69	103.31±22.50
			12.3	2007-10-17	T12		596.91±35.50	465.36	122.40±8.97
8	1996-04-10	F	10.5	2006-10-26	T0	母亲	1109.78±47.61	401.66	77.16±9.72
			11	2007-04-11	T6		875.81±14.01	366.36	176.96±4.68
9	1995-05-09	F	11.4	2006-10-26	T0	母亲	1657.97	440.3	112.58±0.45
			11.9	2007-04-11	T6		782.29±1.47	429.56	86.57±1.46
			12.8	2008-02-13	T16		885.10±35.98	255.6	63.42±7.99
10	2002-08-03	F	4.2	2006-10-26	T0	母亲	901.66±12.01	398.27	158.65±60.85
			4.7	2007-04-11	T6		929.42±3.07	356.88	167.19±0.13
11	1992-09-07	F	14.1	2006-10-26	T0	母亲	528.00±8.83	469.78	69.05±4.37
			14.8	2007-07-11	T9		714.79±14.44	383.1	37.97±3.99
			15.3	2008-01-23	T15		443.30±0.58	472.69	80.27±11.45
12	1991-12-15	F	14.8	2006-10-26	T0	母亲	818.88±0.94	518.03	134.08±84.67
			15.3	2007-04-11	T6		648.15	487.38	140.02±50.63

[0210]

12	1996-02-23	M	10.7	2006-10-26	T0	母亲	1203.88±55.29	681.23	85.30±36.75
			11.2	2007-04-11	T6		1930.95±1.96	633.37	107.10±15.99
			11.8	2007-11-14	T13		1341.78		
							±31.57	687.61	170.54±25.46
13	1993-10-09	F	13.0	2006-10-26	T0	母亲， (外)祖母	730.44±33.95	397.12	41.87±4.55
			13.6	2007-05-02	T7		420.91±23.59	412.49	216.75±27.71
			14.1	2007-11-14	T13		943.64±1.96	698.95	124.28±15.03
14	2001-09-07	F	5.2	2006-11-16	T0	父亲	919.94±11.91	510.08	45.28±10.89
15	1997-02-18	M	9.8	2006-11-16	T0	母亲	1629.22±12.49	611.25	129.80±30.80
			10.2	2007-04-11	T5		1030.34±6.55	690.56	146.19±2.58
			10.7	2007-10-10	T11		929.36±11.23	590.8	135.89
									±18.75
16	2002-02-21	F	4.8	2006-11-16	T0	母亲	1834.30±4.16	628.94	149.05±19.17
			5.2	2007-04-11	T5		909.22±6.67	661.18	125.31
			5.9	2007-12-12	T13		877.48±23.75	466.59	70.10±33.68
17	2000-03-30	F	6.7	2006-11-16	T0	母亲	482.76±10.64	678.55	95.92±18.21
18	2000-08-01	F	6.2	2006-11-16	T0	母亲	870.73±21.30	644.62	146.12±36.68
18	1997-05-05	M	9.5	2006-11-16	T0	母亲	1123.32±7.06	401.66	112.68±11.34
20	1998-09-27	F	8.2	2006-11-22	T0	父亲	506.21±10.03	456.42	59.40±30.21
			8.8	2007-07-11	T8		677.71±13.95	416.28	37.11±6.95
21	1998-11-17	F	8.0	2006-11-22	T0	姐妹	482.63±7.58	458.02	99.16±5.46
(015)			8.5	2007-05-23	T6		511.46	488.33	151.08
			9.0	2007-11-14	T12		760.00±3.99	589.62	190.77± 5.64
21	1991-08-13	F	15.2	2006-11-22	T0	姐妹	617.06±7.65	511.71	110.15±12.37

[0211]

(016)	15.7	2007-05-23	T6	619.60±17.63	519.3	93.16±0.39
	16.2	2007-11-14	T12	685.18±0.80	529.63	218.26±27.22
				母亲,		
22	1992-05-15	M		(外)祖母		
	14.5	2006-11-22	T0	1082.23±65.01	445.66	81.35±14.77
	14.9	2007-04-11	T5	1044.90±3.21	432.72	152.54±10.62
	15.6	2008-01-23	T14	1010.18±60.70	384.16	106.42±10.80
23				姐妹		
(334)	1994-09-24	F		姐妹		
	12.2	2006-11-29	T0	1365.94±1.71	346.45	150.14±2.53
	12.6	2007-04-19	T5	1856.82±12.74	501.92	167.91±17.19
	13.1	2007-10-10	T11	947.97±16.31	489.38	271.36±20.40
				母亲,		
24	1994-11-24	M		姑(姨)		
	12.0	2006-11-29	T0	775.28±20.77	427.49	84.54±0.14
	12.5	2007-05-02	T6	610.29±10.86	436.82	130.53±2.30
	13.1	2007-12-12	T13	718.55±5.97	355.99	127.92±3.93
				母亲,		
24	1994-11-24	F		姑(姨)		
	12	2006-11-29	T0	815.81±22.25	473.76	160.63±8.36
	12.5	2007-05-02	T6	673.56±16.29	445.36	127.40±37.13
	13.1	2007-12-12	T13	1299.89±28.77	662.73	276.97
				母亲,		
25	1998-06-05	F		父亲		
	8.4	2006-11-29	T0	1245.41±13.75	441.4	108.75±18.90
	8.8	2007-04-19	T5	1766.40±2.69	500.34	197.20±31.62
	9.3	2007-10-10	T11	944.99±25.37	476.76	115.66±10.09
				母亲,		
25	2001-06-04	M		父亲		
	5.4	2006-11-29	T0	1181.70±50.65	303.75	157.81±11.99
	5.8	2007-04-19	T5	1707.51±30.62	319.63	113.24±2.45

[0212]

	6.3	2007-10-10	T11		867.79±25.36	364.76	114.76±33.42		
26	1994-03-18	F	12.7	2006-11-29	T0	母亲	676.95±9.57	432.08	86.09
27	1987-12-13	F	19	2006-12-19	T0	父亲	287.27±8.96	572.38	101.88±13.89
28	2003-05-23	F	3.6	2006-12-19	T0	母亲	612.92±3.03	760.08	45.57±3.40
29	1990-10-17	M	16.2	2006-12-19	T0	母亲	459.54±29.16	488.33	99.03±54.21
	17.0	2007-10-10	T10				505.24±39.04	441.73	±15.54
29 (652)	1999-05-11	F	7.6	2006-12-19	T0	母亲	576.64±20.73	656.77	114.39
	8.4	2007-10-10	T10				972.66±7.97	636.32	138.53±16.69
29 (160)	1996-12-02	F	10.0	2006-12-19	T0	母亲	583.62±19.18	600.16	136.79±10.66
	10.8	2007-10-10	T10				874.79±2.17	535.48	112.73±7.74
30	1995-03-09	M	11.8	2006-12-19	T0	母亲	1608.98±8.37	607.15	115.19±6.27
	12.3	2007-07-04	T7				1107.95±0.53	504.15	40.04±11.63
	12.8	2008-01-23	T13				1578.17±18.50	469.62	93.33±3.68
30	1997-06-08	F	9.5	2006-12-19	T0	母亲	1211.80±5.47	586.43	172.18±4.00
	10.1	2007-07-04	T7				774.18±21.15	534.59	40.03±11.95
	10.6	2008-01-23	T13				697.49±12.25	473.45	95.89±6.16
						母亲,			
						姑(姨),			
31	1998-03-18	F	8.8	2006-12-19	T0	(外)祖父	467.80±1.39	574.23	106.48±29.19
						母亲,			
						姑(姨),			
31	1999-11-03	M	7.1	2006-12-19	T0	(外)祖父	745.53±40.56	552.66	98.22±1.18
						母亲,			
						(外)祖母			
32	2004-06-20	F	2.5	2006-12-19	T0	(外)祖母	1573.79±0.72	576.5	142.70±0.57
	3.1	2007-07-04	T7				1034.97±25.55	494.82	52.38±5.01

[0213]

	3.6	2008-01-23	T13		1237.94±48.60	374.2	152.27±0.32		
33	1996-05-17	M	10.7	2007-01-10	T0	母亲	623.78±2.66	649.44	166.16±32.22
	11.5	2007-11-07	T10		671.14±0.27	634.5	36.87±2.05		
33	1996-06-25	F	11.2	2007-01-10	T0	母亲	893.13±34.21	436.86	92.74±2.45
	11.7	2007-07-11	T6		716.31±27.52	543.59	37.95±5.33		
34	1996-08-14	F	10.3	2006-12-21	T0	母亲	1135.80±18.20	508.95	256.64±37.18
	10.8	2007-06-13	T6		594.41±0.37	490.61	96.56±2.45		
	11.4	2008-01-23	T13		978.10±49.46	450.46	103.67±10.95		
34	1994-06-21	M	12.5	2006-12-21	T0	母亲	1010.70±22.34	416.71	172.33±50.68
	13.0	2007-06-13	T6		739.31±3.43	499.04	93.55±6.90		
	13.6	2008-01-23	T13		777.22±39.78	448.93	92.70±21.91		
35	1995-03-31	M	11.8	2006-12-21	T0	母亲	1126.22±46.08	552.37	163.66±0.79
(605)	1995-03-31	M	11.8	2006-12-21	T0	母亲	933.16±14.20	437.43	118.57±6.65
35	1993-05-12	F	13.6	2006-12-21	T0	母亲	1679.45	436.58	128.45±17.60
36	1998-09-06	M	8.3	2007-01-10	T0	母亲	1520.81±20.48	485.39	225.68±85.59
	9.2	2007-11-14	T10		1103.50±27.07	899.87	114.96±0.11		
37	2001-07-11	F	5.5	2007-01-17	T0	母亲	419.51±10.21	524.02	35.52±0.52
	6.0	2007-07-04	T6		606.10±14.32	490.91	209.23		
38	1995-01-19	M	12.0	2007-01-17	T0	母亲	435.87±7.38	600.34	164.49±10.01
38	1992-08-02	F	14.4	2007-01-17	T0	母亲	328.67±25.67	564.58	166.19±2.53
39	1996-06-08	M	10.6	2007-01-24	T0	母亲	437.90±23.91	529.14	215.53±70.15
	11.1	2007-07-18	T6		617.26±5.45	445.15	146.08 ±8.82		
39	1997-08-08	F	9.4	2007-01-24	T0	母亲	399.82±14.71	452.38	71.339±22.51
	9.9	2007-07-18	T6		648.28±6.30	462.01	188.78±12.79		
40	1996-05-05	F	10.9	2007-04-05	T0	母亲	986.26±9.88	478.27	99.9
40	1999-04-23	M	8.0	2007-04-05	T0	母亲	851.99±4.04	710.05	52.81±12.17

[0214]

41	1995-03-29	F	12.2	2007-05-30	T0	父亲	500.68±20.08	416.56	71.27±0.30
42	1996-07-03	M	10.8	2007-05-02	T0	父亲	391.38±30.03	620.65	32.83 167.25 ±27.97
42	1992-04-14	F	15.1	2007-05-02	T0	父亲	452.43±1.68	519.81	38.46±16.02
43	2001-11-20	F	5.5	2007-05-23	T0	母亲	892.70±21.23	484.89	97.65±30.81
44	1995-09-11	M	11.8	2007-06-13	T0	母亲	1058.59±6.11	547.8	41.15±11.08
45	1994-05-10	F	13.2	2007-08-29	T0	母亲	714.66±6.88	482.12	120.00±13.64
46	1999-11-04	M	7.8	2007-09-12	T0	母亲	801.53±42.46	358.64	134.84±16.18
(980)	1996-04-15	F	11.4	2007-09-13	T0	母亲	504.38±35.85	540.29	118.25±9.11
(982)	2004-01-24	F	3.7	2007-09-12	T0	母亲	718.72±78.98	510.97	153.13±4.50
47	1996-12-07	F	10.8	2007-10-17	T0	母亲	1010.10±17.02	494.12	147.00±87.36
47	1999-04-03	M	8.5	2007-10-17	T0	母亲	844.83±30.84	456.7	156.33±50.36
C6	1997-02-06	F	10.3	2007-05-22	T0	母亲	669.60±4.19	755.65	133.68±4.10
C15	1997-05-27	M	10.0	2007-06-06	T0	兄弟	441.81±0.64	640.33	106.53±1.88
			10.5	2007-12-04	T6		444.69±3.82	958.24	151.86±17.41

* 加-减值是平均值 ± 标准偏差。

† 所有对象在样品收集前由矫型外科医师检查以监测可能的脊柱侧凸发生。

[0215] 实施例 11

[0216] 非 AIS 脊柱侧凸患者的 OPN、sCD44 和 HA 水平

[0217] 检测非 AIS 脊柱侧凸患者 (NAIS 患者) 的 OPN 水平。结果总结于下表 9。健康、AIS 和 NAIS 患者的 OPN、sCD44 和 HA 水平的比较见图 12。

[0218]

脊柱侧凸类型	特征					
	数量	平均年龄 (岁)	平均科 布角	平均 OPN 浓度 (ng/ml)	平均 sCD44 浓度 (ng/ml)	平均 HA 浓度 (ng/ml)
神经性脊柱侧凸	8	12.3 ± 3.7	79.4 ± 15.1	982 ± 452	274 ± 196	127 ± 101
先天性脊柱侧凸	8	10.0 ± 4.4	51.8 ± 18.1	1016 ± 400	432 ± 79	123 ± 80
脊椎前移	5	17.5 ± 2.1	21.0 ± 17.0	832 ± 125	386 ± 193	76 ± 54
脊柱后凸性脊柱侧凸 (Kyphosis Scoliosis)	5	14.4 ± 2.8	80.2 ± 28.5	923 ± 393	352 ± 62	91 ± 56
其它*	2	15.1	74.5 ± 17.7	586 ± 52	240	NA

[0219] †加 - 减值是平均值 ± 标准偏差.

[0220] * 其它脊柱侧凸类型包括一种神经肌肉性脊柱侧凸 (neuromuscular scoliosis) 和一种发育不良性脊柱侧凸.

[0221] 下表 10 详细显示了非 AIS 脊柱侧凸患者的生物标记水平。

[0222]

表 10. 非 AIS 脊柱侧凸患者的临床和生化概况.

患者 ID	出生日期	性别	年龄	收集日期	诊断	手术		手术日期	手术时年龄	家族史	[OPN] (ng/ml)	[sCD44] (ng/ml)	[HA] (ng/ml)
						前科	弯曲类型						
1208	1990-01-19	M	17.8	2007-10-03	先天性脊柱后凸性脊柱侧凸 (Congenital cyphose scoliosis)	72	IT	2004-11-08	14.8	—	1101.06±31.26	444.81	82.89±15.11
1256	1992-03-27	M	13.0	2005-05-09	先天性脊柱侧凸	44-65	rTIL	2005-03-29	13.0	—	1490.59	NA	127.74±9.29
1278	1998-07-22	F	6.8	2005-05-30	先天性神经性脊柱侧凸	60	IT	2005-05-30	6.8	—	1401.88	NA	75.65±5.16
1281	1985-05-21	M	20.1	2005-06-01	脊椎前移	16	—	2005-06-01	20.1	—	985.85	NA	150.30±7.93
1286	1990-05-08	M	15.1	2005-06-15	发育不良性脊柱侧凸	62-66	rTIL	2005-06-15	15.1	—	549.60±5.06	NA	NA
1356	1993-02-22	F	13.2	2006-04-03	先天性脊柱侧凸	75	rT	2006-04-03	13.2	—	1181.85	NA	111.51±2.30
1358	2003-11-09	M	2.4	2006-04-04	先天性脊柱侧凸	33-35	rTIL	2006-04-04	2.4	—	1530.6	NA	284.60±69.00
1367	1993-12-12	F	12.4	2006-02-01	神经性脊柱侧凸	90	rTIL	2006-05-01	12.4	—	1525.13	NA	350.01±36.55
1368	1990-06-21	F	15.9	2006-05-02	神经性脊柱后凸	50	rTIL	2006-05-02	15.9	—	1079.23	NA	126.44±3.63
1370	1995-09-15	M	10.7	2006-05-09	神经性脊柱侧凸	65	rT	2006-05-09	10.7	—	1318.58	NA	104.06±5.18
1375	1992-09-13	F	13.7	2006-05-30	先天性脊柱侧凸	53	rTIL	2006-05-30	13.7	弟(姐妹)	380.08±12.95	NA	NA
1407	1990-12-22	M	16.8	2007-10-31	脊椎前移	9	IL	2006-09-25	15.8	—	818.17±1.52	441.73	116.09±3.88
1431	1987-11-23	M	19.2	2007-01-08	神经性脊柱侧凸	90-90	rTIT	2007-01-08	19.2	—	450.78±101.56	275.62	130.30±23.92
1432	1992-08-08	M	14.4	2007-01-09	神经性脊柱侧凸	64	rT	2007-01-09	14.4	—	558.47±4.70	145.15	98.99±13.92
1434	1994-08-07	F	12.4	2007-01-10	先天性脊柱侧凸	79-77	rTIL	2007-01-10	12.4	—	631.59±7.42	325.95	44.79±5.73
1436	1993-02-16	F	13.9	2007-01-22	脊柱后凸性脊柱侧凸	120	—	2007-01-22	13.9	—	220.32±2.94	322.03	44.34±6.37
1437	1992-11-06	M	14.2	2007-02-05	神经性脊柱侧凸	100	NA	2007-02-05	14.2	—	388.01±8.22	225.71	76.96±4.53
1455	1996-12-14	F	10.3	2007-04-03	先天性脊柱后凸性脊柱侧凸	61	rTIL	2007-04-03	10.3	—	1090.51±5.57	323.24	34.79±0.32
1456	1990-10-03	F	16.5	2007-04-17	神经肌肉性脊柱侧凸	87	rTIL	2007-04-17	16.5	—	622.46±7.15	240.22	NA
1462	1997-10-22	F	9.5	2007-04-23	神经性脊柱侧凸	76	rTIL	2007-04-23	9.5	—	1118.25±1.32	607.1	55.90±1.82
1463	1989-03-19	F	18.1	2007-04-24	脊柱侧凸+脊椎前移	33	rT	2007-04-24	18.1	—	751.54±8.69	284.71	21.56±4.58
1466	1997-08-24	F	9.8	2007-05-08	先天性脊柱侧凸	39	rL	2007-05-08	9.8	—	1110.01±2.38	510.18	47.07±1.48
1475	1993-05-25	M	14.1	2007-06-05	脊柱后凸性脊柱侧凸	98	—	2007-06-04	14.1	—	1123.49±5.56	319.93	166.63±34.63
1479	1996-01-24	F	11.4	2007-06-05	神经性脊柱侧凸	90	rTIL	2007-06-05	11.4	—	1098.54±131.44	119.17	NA

[0223]

1480	2003-06-13	F	4.0	2007-06-18	先天性脊柱侧凸	56	IT	2007-06-18	4.0	—	809.8	468.03	120.72±40.73
1482	1989-03-30	F	18.2	2007-06-19	1 级脊椎前移	—	NA	2007-06-19	18.2	—	678.49±18.32	187.48	46.07±5.27
1486	1993-01-15	M	14.4	2007-06-27	2 级脊椎前移	—	NA	2007-06-27	14.4	—	924.40±17.16	628.78	47.06±6.84
357	1996-07-08	F	11.4	2007-12-18	先天性脊柱侧凸	30-31	rTT	—	—	—	996.58±8.51	423.72	127.33±3.13

* 加-减值是平均值 ± 标准偏差.

† 弯曲类型术语: r, 右/l, 左/T, 胸部/L, 腰部/TL, 胸腰部/C, 颈部

[0224] 实施例 12

[0225] 手术前后 AIS 患者的 OPN 和 sCD44 水平

[0226] 检测手术前 (n = 79) 和手术后 (n = 28) AIS 患者的 OPN 水平。有趣的是, 比较手术前后的 AIS 患者显示循环 OPN 水平降低, 这进一步支持了 OPN 在细胞水平作为机械感受器 (mechanosensor) 的作用 (图 13)。

[0227] 检测用支具治疗前 (n = 10) 和治疗后 (N = 10), AIS 女性患者的 OPN。在手术前 (n = 15) 和手术后 (N = 12) 类似地检测 AIS 女性患者的 sCD44 水平。结果示于图 14。

[0228] 还检测了 12 位 AIS 患者在手术前和手术后的预定截断区域分布情况。图 15 显示 92% 的外科手术治疗患者的手术前 OPN 水平在红色区域 (血浆 OPN 水平 > 800ng/mL), 而其余 8% 在黄色区域 (700-800ng/mL)。表示血浆 OPN 水平 < 700ng/mL 的绿色区域中没有患者。这也显示高浓度 OPN 与脊柱侧凸弯曲进展之间有强烈的相关性。

[0229] 图 15 的 B 图显示外科手术治疗红色区域患者经历血液 OPN 浓度降低。75% 的外科手术治疗患者落入绿色和黄色区域 (800ng/mL 或低一些)。

[0230] 实施例 13

[0231] 利用各种类型支具的 AIS 患者的 OPN 水平

[0232] 还检测了用支具治疗前 (n = 79) 和治疗后 (N = 28) AIS 患者的 OPN 水平。下表 11 还显示了支具疗法对生物标记的影响。

[0233]

治疗	特征						
	数量	平均年龄 (岁)	平均支具穿戴时间 (月)	平均科布角	平均 OPN 浓度 (ng/ml)	平均 sCD44 浓度 (ng/ml)	平均 HA 浓度 (ng/ml)
不用支具							
女性	193	14.2±2.1	-	30.9±19.3	809±376	474±179	108±58
男性	36	14.8±2.2	-	32.2±21.1	1034±176	492±155	126±62
用支具 (均为女性)							
所有支具组合							
波士顿支具(Boston)	21	14.0±1.8	12.0	21.2±8.3	664±282	483±112	118±60
SC 支具(SpineCor)	5	13.0±1.4	10.6	25.8±4.4	735±358	568±184	150±57
查尔斯顿支具 (Charleston)	14	14.5±1.6	12.7	20.6±8.7	626±279	451±81	108±62
普罗威登(Providence) 夜间支具	1	15.4	10.0	7.0	781	532	70
P-值‡					0.018	0.879	0.608

[0234] * 加 - 减值是平均值 ± 标准偏差 .

[0235] ‡通过具有相等方差的双侧不配对斯氏 T 检验 (bilateral unpaired Student's T-test) 进行统计学分析, 以比较使用或不使用支具的患者。p- 值 < 0.05 时认为差异是统计学显著的。

[0236] 还检测了 AIS 患者在支具治疗前后的预定截断区域分布情况。支具治疗数月后测试了 8 位患者, 即, 分别是支具治疗后 7、7、8、22、22、22 和 26 个月的患者 1 号到 8 号中每一

位。图 16 显示用支具治疗前 (图 A), 63% 的这些患者处于红色和黄色区域。观察到朝着绿色区域 ($< 700\text{ng/mL}$) 的明显位移, 这与外科手术治疗患者中观察到的趋势一致, 如图 13-15 所示。

[0237] 实施例 14

[0238] 比较 AIS 患者与健康对象的硒水平

[0239] 据报道 AIS 患者的血浆中硒浓度显著降低 (42)。硒, 更具体是 Se- 甲基硒代半胱氨酸 (饮食中的天然有机硒) 因为靶向 OPN 转录而作为预防性化疗 (chemopreventive therapy) 用于预防乳腺癌转移 (43-45)。

[0240] 因此, 检测儿科人群 (AIS 与健康对照) 的血浆硒浓度以测定 AIS 中硒水平低是否 OPN 浓度与较高相关。利用 2,3- 二氨基萘 (DAN), 通过荧光法测定血浆硒浓度 (46,47)。图 18 和 19 所示结果显示脊柱侧凸和无症状但有风险儿童中 OPN 水平高与硒水平低相关。

[0241] 虽然上文借助具体的实施方式描述了本发明, 但可在不脱离由所附权利要求书所限定的本发明构思和性质的情况下对其作出改进。

[0242] 参考文献

[0243] (1) Brodner W, Krepler P, Nicolakis M 等, “褪黑激素和青少年特发性脊柱侧凸” (Melatonin and adolescent idiopathic scoliosis). *J Bone Joint Surg Br* 2000 ; 82(3) :399-403.

[0244] (2) Lowe TG, Edgar M, Margulies JY 等, “特发性脊柱侧凸的病因: 研究的最新进展” (Etiology of idiopathic scoliosis: current trends in research.) *J Bone Joint Surg Am* 2000 ;82-A(8) :1157-1168.

[0245] (3) Veldhuizen AG, Wever DJ, Webb PJ. “特发性脊柱侧凸的病因: 生物机械和神经肌肉因素” (The aetiology of idiopathic scoliosis: biomechanical and neuromuscular factors.) *Eur Spine J* 2000 ;9(3) :178-184.

[0246] (4) Miller NH. “青少年特发性脊柱侧凸的病因和天然历史” (Cause and natural history of adolescent idiopathic scoliosis.) *Orthop Clin North Am* 1999 ;30(3) : 343-52, vii.

[0247] (5) Miller NH. “家族性特发性脊柱侧凸的遗传性” (Genetics of familial idiopathic scoliosis.) *Clin Orthop* 2002 ;(401) :60-64.

[0248] (6) Miller NH, Schwab DL, Sponseller PD, Manolio TA, Pugh EW, Wilson AP. “在临床良好确定人群中表征特发性脊柱侧凸” (Characterization of idiopathic scoliosis in a clinically well-defined population.) *Clin Orthop* 2001 ;(392) :349-357.

[0249] (7) Wise CA, Barnes R, Gillum J, Herring JA, Bowcock AM, Lovett M. “对家族性特发性脊柱侧凸易感性的定位” (Localization of susceptibility to familial idiopathic scoliosis.) *Spine* 2000 ;25(18) :2372-2380.

[0250] (8) Moreau A, Wang DS, Forget S 等, “青少年特发性脊柱侧凸中的褪黑激素信号传导失调” (Melatonin Signaling Dysfunction in Adolescent Idiopathic Scoliosis.) *Spine* 2004.

[0251] (9) Denhardt DT, Noda M, O' Regan AW, Pavlin D, Berman JS. “骨桥蛋白作为应付环境攻击的手段: 调节炎症、组织重塑和细胞存活” (Osteopontin as a means to cope

with environmental insults:regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival.)J Clin Invest 2001;107(9):1055-1061.

[0252] (10)Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. “骨桥蛋白-全季分子”(Osteopontin—a molecule for all seasons.)QJM 2002; 95(1):3-13.

[0253] (11)Lopez CA, Olson ES, Adams JC, Mou K, Denhardt DT, Davis RL. “在成人耳蜗和内耳液中检测骨桥蛋白表达”(Osteopontin expression detected in adult cochlea and inner ear fluids.)Hear Res 1995;85(1-2):210-222.

[0254] (12)Simoneau M, Richer N, Mercier P, Allard P, Teasdale N. “特发性脊柱侧凸青少年的感觉剥夺和平衡控制”(Sensory deprivation and balance control in idiopathic scoliosis adolescent.)Exp Brain Res 2006;170(4):576-582.

[0255] (13)Guo X, Chau WW, Hui-Chan CW, Cheung CS, Tsang WW, Cheng JC. “特发性脊柱侧凸青少年的平衡控制和紊乱的躯体感应功能”(Balance control in adolescents with idiopathic scoliosis and disturbed somatosensory function.)Spine 2006;31(14):E437-E440.

[0256] (14)Weber B, Rosel M, Arch R, Moller P, Zoller M. “大鼠个体发育中 CD44 变体同种型的瞬时表达:外胚层-、内胚层-和中胚层-衍生的细胞表达不同外显子组合”(Transient expression of CD44 variant isoforms in the ontogeny of the rat:ectoderm-, endoderm- and mesoderm-derived cells express different exon combinations.)Differentiation 1996;60(1):17-29.

[0257] (15)Panda D, Kundu GC, Lee BI 等,“骨桥蛋白和 $\alpha V \beta 3$ 整联蛋白在血管成形术后冠状动脉再狭窄发生中的潜在作用”(Potential roles of osteopontin and $\alpha V \beta 3$ integrin in the development of coronary artery restenosis after angioplasty.)Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94(17):9308-9313.

[0258] (16)Ruiz P, Schwarzler C, Gunthert U. “分化和发育期间的 CD44 同种型”(CD44 isoforms during differentiation and development.)Bioessays 1995;17(1):17-24.

[0259] (17)Katagiri YU, Sleeman J, Fujii H 等,“CD44 变体而不是 CD44 与含 $\beta 1$ 的整联蛋白协作以使细胞不依赖于精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸而结合骨桥蛋白,从而刺激细胞运动性和趋化性”(CD44 variants but not CD44 cooperate with $\beta 1$ -containing integrins to permit cells to bind to osteopontin independently of arginine-glycine-aspartic acid, thereby stimulating cell motility and chemotaxis.)Cancer Res 1999;59(1):219-226.

[0260] (18)Jalkanen S, Jalkanen M. “淋巴细胞 CD44 结合纤连蛋白的 COOH-末端发夹-结合结构域”(Lymphocyte CD44 binds the COOH-terminal heparin-binding domain of fibronectin.)J Cell Biol 1992;116(3):817-825.

[0261] (19)Naujokas MF, Morin M, Anderson MS, Peterson M, Miller J. “不变链的硫酸软骨素形式能通过 CD44 相互作用而增强对 T 细胞应答的刺激作用”(The chondroitin sulfate form of invariant chain can enhance stimulation of T cell responses through interaction with CD44.)Cell 1993;74(2):257-268.

[0262] (20)Weber GF, Ashkar S, Glimcher MJ, Cantor H. “CD44 和骨桥蛋白 (Eta-1) 之间的受体 - 配体相互作用” (Receptor-ligand interaction between CD44 and osteopontin (Eta-1).) Science 1996 ;271(5248) :509-512.

[0263] (21)Bennett KL, Modrell B, Greenfield B 等, “通过可变剪接外显子的糖基化调节 CD44 与乙酰透明质酸结合” (Regulation of CD44 binding to hyaluronan by glycosylation of variably spliced exons.) J Cell Biol 1995 ;131(6Pt 1) : 1623-1633.

[0264] (22)Stamenkovic I, Aruffo A, Amiot M, Seed B. “CD44 的造血和上皮形式是对荷透明质酸盐的细胞具有不同附着潜能的不同多肽” (The hematopoietic and epithelial forms of CD44 are distinct polypeptides with different adhesion potentials for hyaluronate-bearing cells.) EMBO J 1991 ;10(2) :343-348.

[0265] (23)Komura K, Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. “全身性脊柱侧凸患者中循环 CD44 水平升高 :与较温和亚组相关” (Elevated levels of circulating CD44 in patients with systemic sclerosis : association with a milder subset.) Rheumatology (牛津) 2002 ;41(10) :1149-1154.

[0266] (24)Scott DA, Stapleton JA, Palmer RM 等, “吸烟者中有名的肿瘤相关可溶性 CD44 同种型 (v5 和 v6) 的血浆浓度是剂量相关的并随戒烟而降低” (Plasma concentrations of reputed tumor-associated soluble CD44 isoforms (v5 and v6) in smokers are dose related and decline on smoking cessation.) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000 ;9(11) :1211-1214.

[0267] (25)Wang X, Jiang H, Raso J 等, “表征松果体切除后鸡中发生的脊柱侧凸并与人的青少年特发性脊柱侧凸作比较” (Characterization of the scoliosis that develops after pinealectomy in the chicken and comparison with adolescent idiopathic scoliosis in humans.) Spine 1997 ;22(22) :2626-2635.

[0268] (26)von Gall C, Lewy A, Schomerus C 等, “小鼠松果体腺中的转录因子动力学和神经内分泌信号传导 :褪黑激素缺陷型 C57BL 小鼠和褪黑激素丰富 C3H 小鼠的比较性分析” (Transcription factor dynamics and neuroendocrine signalling in the mouse pineal gland : a comparative analysis of melatonin-deficient C57BL mice and melatonin-proficient C3H mice.) Eur J Neurosci 2000 ;12(3) :964-972.

[0269] (27)Aherrahrou Z, Axtner SB, Kaczmarek PM 等, “小鼠中染色体 7 的基因座决定营养不良心脏钙化中骨桥蛋白的显著上调” (A locus on chromosome 7 determines dramatic up-regulation of osteopontin in dystrophic cardiac calcification in mice.) Am J Pathol 2004 ;164(4) :1379-1387.

[0270] (28)Machida M, Dubousset J, Yamada T 等, “没有松果体的褪黑激素 - 缺陷型 C57BL/6J 小鼠中的实验性脊柱侧凸” (Experimental scoliosis in melatonin-deficient C57BL/6J mice without pinealectomy.) J Pineal Res 2006 ;41(1) :1-7.

[0271] (29) “脊柱侧凸研究协会” (Scoliosis Research Society.) “发病率和死亡率学会年报” (Morbidities & Mortality Committee annual report) 1997.

[0272] (30)Mishima R, Takeshima F, Sawai T 等, “炎性肠病患者的高血浆骨桥蛋白水

平”(High plasma osteopontin levels in patients with inflammatory bowel disease.) J Clin Gastroenterol 2007 ;41(2) :167-172.

[0273] (31)Ang C, Chambers AF, Tuck AB, Winkvist E, Izawa JI. “血浆骨桥蛋白水平预示了膀胱移行细胞癌患者的疾病阶段”(Plasma osteopontin levels are predictive of disease stage in patients with transitional cell carcinoma of the bladder.) BJU Int 2005 ;96(6) :803-805.

[0274] (32)Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Lam CW. “血浆骨桥蛋白浓度的提高与全身性红斑狼疮患者的疾病活性相关”(Elevation of plasma osteopontin concentration is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus.) Rheumatology (牛津) 2005 ;44(5) :602-606.

[0275] (33)Kim J, Ki SS, Lee SD 等, “肝细胞癌患者中血浆骨桥蛋白水平升高”(Elevated plasma osteopontin levels in patients with hepatocellular carcinoma.) Am J Gastroenterol 2006 ;101(9) :2051-2059.

[0276] (34)Wynne-Davies R. “家族性(特发性)脊柱侧凸. 家族调查”(Familial (idiopathic) scoliosis. A family survey.) J Bone Joint Surg Br 1968 ;50(1) :24-30.

[0277] (35)De George FV, Fisher RL. “特发性脊柱侧凸:遗传和环境方面”(Idiopathic scoliosis: genetic and environmental aspects.) J Med Genet 1967 ;4(4) :251-257.

[0278] (36)Lein M, Jung K, Weiss S, Schnorr D, Loening SA. “泌尿恶性肿瘤患者血清中的可溶性 CD44 变体”(Soluble CD44 variants in the serum of patients with urological malignancies.) Oncology 1997 ;54(3) :226-230.

[0279] (37)Karjalainen JM, Tammi RH, Tammi MI 等, “在临床 I 期皮肤黑色素瘤中与不良预后相关的 CD44 和乙酰透明质酸的水平降低”(Reduced level of CD44 and hyaluronan associated with unfavorable prognosis in clinical stage I cutaneous melanoma.) Am J Pathol 2000 ;157(3) :957-965.

[0280] (38)Schlosser W, Gansauge F, Schlosser S, Gansauge S, Beger HG. “CD44、CD44v6 和新喋呤的血清水平低表明慢性胰腺炎中的免疫功能失调”(Low serum levels of CD44, CD44v6, and neopterin indicate immune dysfunction in chronic pancreatitis.) Pancreas 2001 ;23(4) :335-340.

[0281] (39)Sjoberg S, Fogelstrand L, Hulthe J, Fagerberg B, Krettek A. “妇女的循环 CD44 高于男性, 并且与心血管风险因素或亚临床动脉粥样硬化不相关”(Circulating soluble CD44 is higher among women than men and is not associated with cardiovascular risk factors or subclinical atherosclerosis.) Metabolism 2005 ;54(2) :139-141.

[0282] (40)Jenkins RH, Thomas GJ, Williams JD, Steadman R. “成肌纤维细胞分化导致乙酰透明质酸因乙酰透明质酸转换降低而累积”(Myofibroblastic differentiation leads to hyaluronan accumulation through reduced hyaluronan turnover.) J Biol Chem 2004 ;279(40) :41453-41460.

[0283] (41)Lien YH, Fu J, Rucker RB, Scheck M, Abbott U, Stern R. “正常和脊柱侧

凸鸡成纤维细胞培养物的胶原、蛋白聚糖和透明质酸酶活性”(Collagen, proteoglycan and hyaluronidase activity in cultures from normal and scoliotic chicken fibroblasts.) *Biochim Biophys Acta* 1990;1034(3):318-325.

[0284] (42) Dastych M, Cienciala J. “特发性脊柱侧凸和血浆中锌、铜和硒的浓度”(Idiopathic scoliosis and concentrations of zinc, copper, and selenium in blood plasma.) *Biol Trace Elem Res* 2002;89(2):105-110.

[0285] (43) El-Bayoumy K, Sinha R. “硒的分子化学预防:基因组方法”(Molecular chemoprevention by selenium: a genomic approach.) *Mutat Res* 2005;591(1-2):224-236.

[0286] (44) Unni E, Kittrell FS, Singh U, Sinha R. “骨桥蛋白是通过 Se-甲基硒代半胱氨酸进行的小鼠乳腺癌化学预防中潜在的靶基因”(Osteopontin is a potential target gene in mouse mammary cancer chemoprevention by Se-methylselenocysteine.) *Breast Cancer Res* 2004;6(5):R586-R592.

[0287] (45) He YT, Liu DW, Ding LY, Li Q, Xiao YH. “抗纤维化草药和硒对肝纤维化大鼠的疗效和分子机制”(Therapeutic effects and molecular mechanisms of anti-fibrosis herbs and selenium on rats with hepatic fibrosis.) *World J Gastroenterol* 2004;10(5):703-706.

[0288] (46) Sheehan TM, Gao M. “血浆和尿液中总硒的简化荧光试验”(Simplified fluorometric assay of total selenium in plasma and urine.) *Clin Chem* 1990;36(12):2124-2126.

[0289] (47) Ando M, Takizawa M, Suwabe S, Yamato S, Shimada K. “酸消化和用 2,3-二氨基萘衍生后通过液相/电子俘获大气压化学电离质谱法测定人血清中的硒”(Determination of selenium in human serum by liquid chromatography/electron capture atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry after acid digestion and derivatization using 2,3-diaminonaphthalene.) *Eur J Mass Spectrom* (Chichester, Eng) 2003;9(6):619-622.

[0290] (48) Uchio E, Matsuura N, Kadonosono K, Ohno S, Uede T. “过敏性结膜疾病患者眼泪中的骨桥蛋白水平”(Tear osteopontin levels in patients with allergic conjunctival diseases.) *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002;240(11):924-8.

[0291] (49) Buck 等, “定制 DNA 测序引物的设计方案和性能”(Design Strategies and Performance of Custom DNA Sequencing primers.) *Biotechniques* 1999;27:528-536.

[0292] (50) Ponta, H, Sherman L, Herrlich, PA. “CD44:从粘着分子到信号传导调节剂”(CD44: from Adhesion molecules to signalling regulators.) *Nature Reviews*. 2004;4:33-45.

[0293] (51) Garrett, K. A., P. D. Esker 和 A. H. Sparks. 2007. “R 编程环境介绍”(Introduction to the R Programming Environment.) *The Plant Health Instructor*. DOI:10.1094/PHI-A-2007-1226-02.

[0294] (52) Ihaka R, Gentleman R. “数据分析和图形语言”(A language for data analysis and graphics.) *Journal of Computational and Graphical Statistics*

1996,5(3):299-314.

[0295] (53) Goodison S 和 Tarin D. “异常 Cd44 基因表达在肿瘤中的临床含义”(Clinical Implications Of Anomalous Cd44 Gene Expression In Neoplasia.) *Frontiers in Bioscience* 1998,3, e89-109.

[0296] (54) Ito T, Hashimoto Y, Tanaka E, Kan T, Tsunoda S, Sato F, Higashiyama M, Okumura T, Shimada Y. “针对骨桥蛋白的诱导型短-发夹 RNA 载体在体外和体内降低人食道鳞状细胞癌的转移可能性”(An Inducible Short-Hairpin RNA Vector against Osteopontin Reduces Metastatic Potential of Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma In vitro and In vivo) *Clin Cancer Res* 2006;12(4)1308-1316.

[0297] (55) Kadkol SS, Lin AY, Barak V, Kalickman I, Leach L, Valyi-Nagy K, Majumdar D, Setty S, Maniotis A J, Folberg R, Pe'er J. “转移性色素层黑色素瘤的骨桥蛋白表达和血清水平:初步研究”(Osteopontin Expression and Serum Levels in Metastatic Uveal Melanoma-A Pilot Study) *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(3):802-806.

[0298] (56) Guarino V, Faviana P, Salvatore G, Castellone MD, Cirafici A, DeFalco V, Celetti A, Giannini R, Basolo F, Melillo RM, Santoro M. “人乳头状甲状腺癌中骨桥蛋白过表达并增强甲状腺癌细胞侵袭性”(Osteopontin Is Overexpressed in Human Papillary Thyroid Carcinomas and Enhances Thyroid Carcinoma Cell Invasiveness.) *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005 90(9):5270-5278.

[0299] (57) Ponta 等, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003 Jan;4(1):33-45. 综述.

[0001]	序列表	
[0002]	<110> 褚圣 - 贾斯汀公司 (CHU Sainte-Justine)	
[0003]	A. 莫罗 (Moreau, Alain)	
[0004]	<120> 测定脊柱侧凸风险的方法	
[0005]	<130>14033.36	
[0006]	<140>PCT/CA2008/000595	
[0007]	<141>2008-03-31	
[0008]	<150>60/909, 408	
[0009]	<151>2007-03-30	
[0010]	<150>61/025, 571	
[0011]	<151>2008-02-01	
[0012]	<160>23	
[0013]	<170>PatentIn version 3.3	
[0014]	<210>1	
[0015]	<211>1641	
[0016]	<212>DNA	
[0017]	<213> 智人 (Homo sapiens)	
[0018]	<400>1	
[0019]	ctccctgtgt tgggtggagga tgtctgcagc agcatttaa ttctgggagg gcttggttgt	60
[0020]	cagcagcagc aggaggaggc agagcacagc atcgtcggga ccagactcgt ctcaggccag	120
[0021]	ttgcagcctt ctcagccaaa cgccgaccaa ggaaaactca ctaccatgag aattgcagtg	180
[0022]	atttgctttt gcctectagg catcacctgt gccataccag ttaaacaggc tgattctgga	240
[0023]	agttctgagg aaaagcagct ttacaacaaa taccagatg ctgtggccac atggctaac	300
[0024]	cctgacctat ctcagaagca gaatctcta gcccacaga atgtctgtc ctctgaagaa	360
[0025]	accaatgact ttaacaaga gaccctcca agtaagtcca acgaaagcca tgaccacatg	420
[0026]	gatgatatgg atgatgaaga tgatgatgac catgtggaca gccaggactc cattgactcg	480
[0027]	aacgactctg atgatgtaga tgacactgat gattctcacc agtctgatga gtctcaccat	540
[0028]	tctgatgaat ctgatgaact ggctactgat ttcccacgg acctgccagc aaccgaagt	600
[0029]	ttactccag ttgtcccccac agtagacaca tatgatggcc gaggtgatag tgtggtttat	660
[0030]	ggactgaggt caaaatctaa gaagtttcgc agacctgaca tccagtacc tgatgtaca	720
[0031]	gacgaggaca tcacctaca catggaaagc gaggagtga atggtgcata caaggccatc	780
[0032]	cccgttccc aggacctgaa cgcgcttct gattgggaca gccgtgggaa ggacagttat	840
[0033]	gaaacgagtc agctggatga ccagagtgt gaaaccaca gccacaagca gtccagatta	900
[0034]	tataagcgga aagccaatga tgagagcaat gagcattccg atgtgattga tagtcaggaa	960
[0035]	ctttcaaag tcagccgtga attccacagc catgaatttc acagccatga agatatgctg	1020
[0036]	gttgtagacc caaaagtaa ggaagaagat aaacacctga aatttcgtat ttctcatgaa	1080
[0037]	ttagatagtg catcttctga ggtcaattaa aaggagaaaa aatacaattt ctactttgc	1140
[0038]	atntagtaaa aagaaaaaat gctttatagc aaaatgaaag agaacaatgaa atgettcttt	1200

[0039]	ctcagtttat tggttgaatg tgtatctatt tgagtctgga aataactaat gtgtttgata	1260
[0040]	attagtttag tttgtggcct catggaact ccctgtaaac taaaagcttc agggttatgt	1320
[0041]	ctatgttcat tctatagaag aaatgcaaac tactactgta ttttaattatt tgttattctc	1380
[0042]	tcatgaatag aaatttatgt agaagcaaac aaaactcttt taccactta aaaagagaat	1440
[0043]	ataacatfff atgtcactat aatcttttgt tttttaagtt agtgtatatt ttgttggat	1500
[0044]	tatctttttg tgggtggaat aaatctttta tcttgaatgt aataagaatt tgggtgggtc	1560
[0045]	aattgcttat ttgttttccc acggttgctc agcaattaat aaaacataac cttttttact	1620
[0046]	gcctaaaaaa aaaaaaaaaa a	1641
[0047]	<210>2	
[0048]	<211>1616	
[0049]	<212>DNA	
[0050]	<213> 智人 (Homo sapiens)	
[0051]	<400>2	
[0052]	ctccctgtgt tgggtggagga tgtctgcagc agcatttaa ttctgggagg gcttggttgt	60
[0053]	cagcagcagc aggaggagc agagcacagc atcgtcggga ccagactcgt ctcaggccag	120
[0054]	ttgagcctt ctacagcaaa cgccgaccaa ggaaaactca ctaccatgag aattgcagtg	180
[0055]	atttgccttt gcctcctagg catcacctgt gccataccag ttaaaccaggc tgattctgga	240
[0056]	agttctgagg aaaagcagct ttacaacaaa taccagatg ctgtggccac atggctaaac	300
[0057]	cctgacctat ctacaagca gaatctccta gcccacaga ccctccaag taagtccaac	360
[0058]	gaaagccatg accacatgga tgatatggat gatgaagatg atgatgacca tgtggacagc	420
[0059]	caggactcca ttgactcga cactctgat gatgtagatg aactgatga ttctcaccag	480
[0060]	tctgatgagt ctaccatc tgatgaatct gatgaactgg tactgattt tcccacggac	540
[0061]	ctgccagcaa ccgaagtttt cactccagtt gtcccacag tagacacata tgatggccga	600
[0062]	ggtgatagtg tggtttatgg actgaggcca aatctaaaga agtttcgag acctgacatc	660
[0063]	cagtacctg atgctacaga cgaggacatc acctcacaca tggaaagcga ggagttgaat	720
[0064]	ggtgcataca aggccatccc cgttgccag gacctgaacg cgccttctga ttgggacagc	780
[0065]	cgtgggaagg acagttatga aacgagtcag ctggatgacc agagtctga aaccacagc	840
[0066]	cacaagcagt ccagattata taagcggaaa gccaatgatg agagcaatga gcattccgat	900
[0067]	gtgattgata gtcaggaact ttccaaagtc agccgtgaat tccacagcca tgaattcac	960
[0068]	agccatgaag atatgtggt ttagacccc aaaagtaagg aagaagataa acacctgaaa	1020
[0069]	tttctgattt ctcatgaatt agatagtgca tctctgagg tcaattaaaa ggagaaaaaa	1080
[0070]	tacaatttct cactttgcat ttagtcaaaa gaaaaaatgc tttatagcaa aatgaaagag	1140
[0071]	aacatgaaat gcttctttct cagtttatig gttgaatgtg tatctatttg agtctggaaa	1200
[0072]	taactaatgt gtttgataat tagtttagtt tgtggettca tggaaactcc ctgtaaacta	1260
[0073]	aaagcttcag ggttatgtct atgttcattc tatagaagaa atgcaaacta tactgtatt	1320
[0074]	ttaatatttg ttattctctc atgaatagaa atttatgtag aagcaacaa aactcttta	1380
[0075]	cccacttaaa aagagaatat aacttttat gtcactataa tcttttgttt ttttaagttag	1440
[0076]	tgtatatttt gttgtgatta tcttttgtg gtgtgaataa atcttttate ttgaatgtaa	1500
[0077]	taagaatttg gtgggtgcaa ttgcttattt gtttccac gttgtccag caattaataa	1560

[0117]	Ile Pro Val Lys Gln Ala Asp Ser Gly Ser Ser Glu Glu Lys Gln Leu
[0118]	20 25 30
[0119]	Tyr Asn Lys Tyr Pro Asp Ala Val Ala Thr Trp Leu Asn Pro Asp Pro
[0120]	35 40 45
[0121]	Ser Gln Lys Gln Asn Leu Leu Ala Pro Gln Asn Ala Val Ser Ser Glu
[0122]	50 55 60
[0123]	Glu Thr Asn Asp Phe Lys Gln Glu Thr Leu Pro Ser Lys Ser Asn Glu
[0124]	65 70 75 80
[0125]	Ser His Asp His Met Asp Asp Met Asp Asp Glu Asp Asp Asp Asp His
[0126]	85 90 95
[0127]	Val Asp Ser Gln Asp Ser Ile Asp Ser Asn Asp Ser Asp Asp Val Asp
[0128]	100 105 110
[0129]	Asp Thr Asp Asp Ser His Gln Ser Asp Glu Ser His His Ser Asp Glu
[0130]	115 120 125
[0131]	Ser Asp Glu Leu Val Thr Asp Phe Pro Thr Asp Leu Pro Ala Thr Glu
[0132]	130 135 140
[0133]	Val Phe Thr Pro Val Val Pro Thr Val Asp Thr Tyr Asp Gly Arg Gly
[0134]	145 150 155 160
[0135]	Asp Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser Lys Ser Lys Lys Phe Arg Arg
[0136]	165 170 175
[0137]	Pro Asp Ile Gln Tyr Pro Asp Ala Thr Asp Glu Asp Ile Thr Ser His
[0138]	180 185 190
[0139]	Met Glu Ser Glu Glu Leu Asn Gly Ala Tyr Lys Ala Ile Pro Val Ala
[0140]	195 200 205
[0141]	Gln Asp Leu Asn Ala Pro Ser Asp Trp Asp Ser Arg Gly Lys Asp Ser
[0142]	210 215 220
[0143]	Tyr Glu Thr Ser Gln Leu Asp Asp Gln Ser Ala Glu Thr His Ser His
[0144]	225 230 235 240
[0145]	Lys Gln Ser Arg Leu Tyr Lys Arg Lys Ala Asn Asp Glu Ser Asn Glu
[0146]	245 250 255
[0147]	His Ser Asp Val Ile Asp Ser Gln Glu Leu Ser Lys Val Ser Arg Glu
[0148]	260 265 270
[0149]	Phe His Ser His Glu Phe His Ser His Glu Asp Met Leu Val Val Asp
[0150]	275 280 285
[0151]	Pro Lys Ser Lys Glu Glu Asp Lys His Leu Lys Phe Arg Ile Ser His
[0152]	290 295 300
[0153]	Glu Leu Asp Ser Ala Ser Ser Glu Val Asn
[0154]	305 310
[0155]	<210>5

[0156] <211>300
 [0157] <212>PRT
 [0158] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [0159] <400>5
 [0160] Met Arg Ile Ala Val Ile Cys Phe Cys Leu Leu Gly Ile Thr Cys Ala
 [0161] 1 5 10 15
 [0162] Ile Pro Val Lys Gln Ala Asp Ser Gly Ser Ser Glu Glu Lys Gln Leu
 [0163] 20 25 30
 [0164] Tyr Asn Lys Tyr Pro Asp Ala Val Ala Thr Trp Leu Asn Pro Asp Pro
 [0165] 35 40 45
 [0166] Ser Gln Lys Gln Asn Leu Leu Ala Pro Gln Thr Leu Pro Ser Lys Ser
 [0167] 50 55 60
 [0168] Asn Glu Ser His Asp His Met Asp Asp Met Asp Asp Glu Asp Asp Asp
 [0169] 65 70 75 80
 [0170] Asp His Val Asp Ser Gln Asp Ser Ile Asp Ser Asn Asp Ser Asp Asp
 [0171] 85 90 95
 [0172] Val Asp Asp Thr Asp Asp Ser His Gln Ser Asp Glu Ser His His Ser
 [0173] 100 105 110
 [0174] Asp Glu Ser Asp Glu Leu Val Thr Asp Phe Pro Thr Asp Leu Pro Ala
 [0175] 115 120 125
 [0176] Thr Glu Val Phe Thr Pro Val Val Pro Thr Val Asp Thr Tyr Asp Gly
 [0177] 130 135 140
 [0178] Arg Gly Asp Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser Lys Ser Lys Lys Phe
 [0179] 145 150 155 160
 [0180] Arg Arg Pro Asp Ile Gln Tyr Pro Asp Ala Thr Asp Glu Asp Ile Thr
 [0181] 165 170 175
 [0182] Ser His Met Glu Ser Glu Glu Leu Asn Gly Ala Tyr Lys Ala Ile Pro
 [0183] 180 185 190
 [0184] Val Ala Gln Asp Leu Asn Ala Pro Ser Asp Trp Asp Ser Arg Gly Lys
 [0185] 195 200 205
 [0186] Asp Ser Tyr Glu Thr Ser Gln Leu Asp Asp Gln Ser Ala Glu Thr His
 [0187] 210 215 220
 [0188] Ser His Lys Gln Ser Arg Leu Tyr Lys Arg Lys Ala Asn Asp Glu Ser
 [0189] 225 230 235 240
 [0190] Asn Glu His Ser Asp Val Ile Asp Ser Gln Glu Leu Ser Lys Val Ser
 [0191] 245 250 255
 [0192] Arg Glu Phe His Ser His Glu Phe His Ser His Glu Asp Met Leu Val
 [0193] 260 265 270
 [0194] Val Asp Pro Lys Ser Lys Glu Glu Asp Lys His Leu Lys Phe Arg Ile

[0195]	275	280	285
[0196]	Ser His Glu Leu Asp Ser Ala Ser Ser Glu Val Asn		
[0197]	290	295	300
[0198]	<210>6		
[0199]	<211>287		
[0200]	<212>PRT		
[0201]	<213> 智人 (Homo sapiens)		
[0202]	<400>6		
[0203]	Met Arg Ile Ala Val Ile Cys Phe Cys Leu Leu Gly Ile Thr Cys Ala		
[0204]	1	5	10 15
[0205]	Ile Pro Val Lys Gln Ala Asp Ser Gly Ser Ser Glu Glu Lys Gln Asn		
[0206]	20	25	30
[0207]	Ala Val Ser Ser Glu Glu Thr Asn Asp Phe Lys Gln Glu Thr Leu Pro		
[0208]	35	40	45
[0209]	Ser Lys Ser Asn Glu Ser His Asp His Met Asp Asp Met Asp Asp Glu		
[0210]	50	55	60
[0211]	Asp Asp Asp Asp His Val Asp Ser Gln Asp Ser Ile Asp Ser Asn Asp		
[0212]	65	70	75 80
[0213]	Ser Asp Asp Val Asp Asp Thr Asp Asp Ser His Gln Ser Asp Glu Ser		
[0214]	85	90	95
[0215]	His His Ser Asp Glu Ser Asp Glu Leu Val Thr Asp Phe Pro Thr Asp		
[0216]	100	105	110
[0217]	Leu Pro Ala Thr Glu Val Phe Thr Pro Val Val Pro Thr Val Asp Thr		
[0218]	115	120	125
[0219]	Tyr Asp Gly Arg Gly Asp Ser Val Val Tyr Gly Leu Arg Ser Lys Ser		
[0220]	130	135	140
[0221]	Lys Lys Phe Arg Arg Pro Asp Ile Gln Tyr Pro Asp Ala Thr Asp Glu		
[0222]	145	150	155 160
[0223]	Asp Ile Thr Ser His Met Glu Ser Glu Glu Leu Asn Gly Ala Tyr Lys		
[0224]	165	170	175
[0225]	Ala Ile Pro Val Ala Gln Asp Leu Asn Ala Pro Ser Asp Trp Asp Ser		
[0226]	180	185	190
[0227]	Arg Gly Lys Asp Ser Tyr Glu Thr Ser Gln Leu Asp Asp Gln Ser Ala		
[0228]	195	200	205
[0229]	Glu Thr His Ser His Lys Gln Ser Arg Leu Tyr Lys Arg Lys Ala Asn		
[0230]	210	215	220
[0231]	Asp Glu Ser Asn Glu His Ser Asp Val Ile Asp Ser Gln Glu Leu Ser		
[0232]	225	230	235 240
[0233]	Lys Val Ser Arg Glu Phe His Ser His Glu Phe His Ser His Glu Asp		

[0234]	245	250	255	
[0235]	Met Leu Val Val Asp Pro Lys Ser Lys Glu Glu Asp Lys His Leu Lys			
[0236]	260	265	270	
[0237]	Phe Arg Ile Ser His Glu Leu Asp Ser Ala Ser Ser Glu Val Asn			
[0238]	275	280	285	
[0239]	<210>7			
[0240]	<211>5748			
[0241]	<212>DNA			
[0242]	<213> 智人 (Homo sapiens)			
[0243]	<400>7			
[0244]	gagaagaaag ccagtgcgtc tctgggcgca ggggccagtg gggctcggag gcacaggcac			60
[0245]	cccgcgacac tccaggttcc ccgacceacg tccctggcag ccccgattat ttacagcctc			120
[0246]	agcagagcac ggggcggggg cagaggggcc cgcccgggag ggctgctact tcttaaaacc			180
[0247]	tctgcgggct gcttagtcac agccccctt gcttgggtgt gtccttcgct cgctccctcc			240
[0248]	ctccgtctta ggctactggt ttcaacctcg aataaaaact gcagccaact tccgaggcag			300
[0249]	cctcattgcc cagcggacce cagcctctgc caggttcggt ccgcatcct cgctccctcc			360
[0250]	tccgccggcc cctgccccgc gccagggat cctccagctc ctttcgcccg cgccctccgt			420
[0251]	tcgctccgga caccatggac aagttttggt ggcacgcagc ctggggactc tgctcctgctc			480
[0252]	cgctgagcct ggcgagatc gatttgaata taacctgccg ctttgaggt gtattccacg			540
[0253]	tggagaaaaa tggctgctac agcatctctc ggacggagge cgctgacctc tgcaaggctt			600
[0254]	tcaatagcac cttgccaca atggcccaga tggagaaagc tctgagcacc ggatttgaga			660
[0255]	cctgcaggta tgggttcata gaagggcacg tgggtattcc ccggatccac cccaactcca			720
[0256]	tctgtgcagc aaacaacaca ggggtgtaca tctcacatc caacacctcc cagtatgaca			780
[0257]	catattgctt caatgcttca gctccacctg aagaagattg tacatcagtc acagacctgc			840
[0258]	ccaatgcctt tgatggacca attaccataa ctattgttaa ccgtgatggc acccgctatg			900
[0259]	tccagaaaag agaatacaga acgaatcctg aagacatcta ccccagcaac cctactgatg			960
[0260]	atgacgtgag cagcggctcc tccagtgaag ggagcagcac ttcaggaggt tacatctttt			1020
[0261]	acaccttttc tactgtacac cccatcccag acgaagacag tccctggatc accgacagca			1080
[0262]	cagacagaat ccctgttacc actttgatga gcactagtgc tacagcaact gagacagcaa			1140
[0263]	ccaagaggca agaaacctgg gattggtttt catggttggt tctaccatca gactcaaaaga			1200
[0264]	atcatcttca cacaacaaca caaatggctg gtacgtcttc aaataccatc tcagcaggct			1260
[0265]	gggagccaaa tgaagaaaat gaagatgaag gagacagaca cctcagtttt tctggatcag			1320
[0266]	gcattgatga tgatgaagat tttatctcca gcaccatttc aaccacacca cgggcttttg			1380
[0267]	accacacaaa acagaaccag gactggacce agtggaaacc aagcattca aatccggaag			1440
[0268]	tgctacttca gacaaccaca aggatgactg atgtagacag aatggcacc actgcttatg			1500
[0269]	aaggaaactg gaaccagaa gcacaccctc ccctcattca ccatgagcat catgaggaag			1560
[0270]	aagagacccc acattctaca agcacaatcc aggcaactcc tagtagtaca acggaagaaa			1620
[0271]	cagctacca gaaggaacag tggtttgcca acagatggca tgagggatat cgccaaacac			1680
[0272]	ccaaagaaga ctcccattcg acaacagga cagctgcagc ctcagctcat accagccatc			1740

[0273]	caatgcaagg aaggacaaca ccaagcccag aggacagttc ctggactgat ttcttcaacc	1800
[0274]	caatctcaca ccccatggga cgaggtcadc aagcaggaag aaggatggat atggactcca	1860
[0275]	gtcatagtat aacgcttcag cctactgcaa atccaacac aggtttgggtg gaagatttgg	1920
[0276]	acaggacagg acctcttca atgacaacgc agcagagtaa ttctcagagc ttctctacat	1980
[0277]	cacatgaagg cttggaagaa gataaagacc atccaacaac ttctactctg acatcaagca	2040
[0278]	ataggaatga tgtcacaggt ggaagaagag acccaaatca ttctgaagge tcaactactt	2100
[0279]	tactggaagg ttatacctct cattaccac acacgaagga aagcaggacc ttcatcccag	2160
[0280]	tgacctcagc taagactggg tcctttggag ttactgcagt tactgttga gattccaact	2220
[0281]	ctaattgcaa tcgttcctta tcaggagacc aagacacatt ccaccccagt ggggggtccc	2280
[0282]	ataccactca tggatctgaa tcagatggac actcacatgg gagtcaagaa ggtggagcaa	2340
[0283]	acacaacctc tggctctata aggacacccc aaattccaga atggctgac atcttggcat	2400
[0284]	ccctcttggc cttggctttg attcttgcag ttgcatgtc agtcaacagt cgaagaaggt	2460
[0285]	gtgggcagaa gaaaaagcta gtgatcaaca gtggcaatgg agctgtggag gacagaaagc	2520
[0286]	caagtggact caacggagag gccagcaagt ctgagaaat ggtgcatttg gtgaacaagg	2580
[0287]	agtcgtcaga aactccagac cagtttatga cagctgatga gacaaggaac ctgcagaatg	2640
[0288]	tggacatgaa gattgggggtg taacacctac accattatct tggaaagaaa caaccgttgg	2700
[0289]	aaacataacc attacagga gctgggacac ttaacagatg caatgtgcta ctgattgttt	2760
[0290]	cattgcgaat ctttttagc ataaaatctt ctactctttt tgtttttgt gttttgttct	2820
[0291]	ttaaagtcag gtccaatttg taaaacagc attgctttct gaaattaggc cccaattaat	2880
[0292]	aatcagcaag aatttgatcg ttccagttcc cacttggagg ctttcatcc ctggtgtg	2940
[0293]	ctatggatgg cttetaacaa aaactacaca tatgtatcc tgatcgcaa ctttcccc	3000
[0294]	accagctaag gacatttccc aggttaata gggcctggc cctgggagga aatttgaatg	3060
[0295]	ggtccatttt gcccttccat agcctaatec ctgggcattg ctttccactg aggttggggg	3120
[0296]	ttgggggtga ctagttacac atcttcaaca gacccctct agaaattttt cagatgcttc	3180
[0297]	tgggagacac ccaaaggtg aagctattta tctgtagtaa actatttate tgtgtttttg	3240
[0298]	aaatattaaa ccctggatca gtctttgat cagtataatt ttttaaagtt actttgtcag	3300
[0299]	aggcacaanaa gggtttaaac tgattcataa taaatatctg tacttctteg atcttcacct	3360
[0300]	tttgtctgt gattcttcag tttetaaacc agcactgtct gggtcctac aatgtatcag	3420
[0301]	gaagagctga gaatggtaag gagactcttc taagtcttca tctcagagac cctgagttcc	3480
[0302]	cactcagacc cactcagcca aatctcatgg aagaccaagg agggcagcac tgtttttgtt	3540
[0303]	ttttgttttt tgtttttttt ttttgacact gtccaaaggt tttccatcct gtcttggat	3600
[0304]	cagagttgga agctgaggag cttcagcctc ttttatggtt taatggccac ctgttctctc	3660
[0305]	ctgtgaaagg ctttgcaag tcacattaag tttgatgac ctgttatccc tggggcccta	3720
[0306]	tttcatagag gctggcccta ttagtgattt ccaaaaacaa tatggaagtg ctttttgatg	3780
[0307]	tcttacaata agagaagaag ccaatgaaa tgaaagagat tggcaaaggg gaaggatgat	3840
[0308]	gccatgtaga tctgtttga catttttatg gctgtatttg taaacttaaa cacaccagtg	3900
[0309]	tctgttcttg atgcagttgc tatttaggat gagttaagt cctggggagt ccctcaaaag	3960
[0310]	gttaaaggga ttccatcat tggaatctta tcaccagata ggcaagtta tgacaaaca	4020
[0311]	agagagtact ggctttatcc tctaacctca tattttctcc cacttggcaa gtcttttgtg	4080

[0312]	gcatttatte atcagtcagg gtgtccgatt ggtcctagaa ctccaagagg ctgcttgtca	4140
[0313]	tagaagccat tgcatctata aagcaacggc tcctgttaaa tggatctctcc tttctgaggc	4200
[0314]	tcctactaaa agtcatttgt tacctaaact tatgtgctta acaggcaatg cttctcagac	4260
[0315]	cacaaagcag aaagaagaag aaaagctcct gactaaatca gggctgggct tagacagagt	4320
[0316]	tgatctgtag aatatcttta aaggagagat gtcaactttc tgcaactatc ccagcctctg	4380
[0317]	ctcctccctg tctacctct cccctccctc tctccctcca cttcaccca caatcttgaa	4440
[0318]	aaacttcctt tctctctgt gaacatcatt ggccagatcc attttcagtg gtctggattt	4500
[0319]	ctttttatit tcttttcaac ttgaaagaaa ctggacatta ggccactatg tgttgttact	4560
[0320]	gccactagtg ttcaagtgcc tcttgttttc ccagagattt cctgggtctg ccagaggccc	4620
[0321]	agacagctc actcaagctc tttactgaa aagcaacaag ccaactccagg acaaggttca	4680
[0322]	aatgggttac aacagcctct acctgtcgc ccagggagaa aggggtagt atacaagtct	4740
[0323]	catagccaga gatggtttct cactccttct agatattccc aaaaagaggc tgagacagga	4800
[0324]	ggttatttct aattttatit tggaaataaa tacttttttc cttttattac tgtttagtc	4860
[0325]	cctcaattgg atatacctct gttttcacga tagaaataag ggaggtctag agcttctatt	4920
[0326]	ccttggccat tgtcaacgga gagctggcca agtcttcaca aacccttgca acattgcctg	4980
[0327]	aagtttatgg aataagatgt attctcactc cttgtactc aagggcgtaa ctctggaagc	5040
[0328]	acagcttgac tacacgtcat tttaccaat gattttcagg tgacctgggc taagtcattt	5100
[0329]	aaactgggctc tttataaaag taaaaggcca acatttaatt attttgcaaa gcaacctaa	5160
[0330]	agctaaagat gtaatttttc ttgcaattgt aaatcttttg tgtctcctga agacttcct	5220
[0331]	taaaattagc tctgagttaa aatcaaaag agacaaaaga catcttcgaa tccatatttc	5280
[0332]	aagcctggta gaattggctt ttctagcaga acctttccaa aagttttata ttgagattca	5340
[0333]	taacaacacc aagaattgat ttttagcca acattcatc aatactgtta tatcagagga	5400
[0334]	gtaggagaga gaaacattt gacttatctg gaaaagcaaa atgtacttaa gaataagaat	5460
[0335]	aacatggctc attcacctt atgttataga tatgtctttg tgtaaatcat ttgtttgag	5520
[0336]	ttttcaaaga atagccatt gttcattctt gtgctgtaca atgaccactg ttattgttac	5580
[0337]	tttgactttt cagagcacac cttctctctg gttttgtat atttattgat ggatcaataa	5640
[0338]	taatgaggaa agcatgatat gtatattgct gagttgaaag cacttattgg aaaatattaa	5700
[0339]	aaggctaaca ttaaagact aaaggaaca gaaaaaaaa aaaaaaa	5748
[0340]	<210>8	
[0341]	<211>5619	
[0342]	<212>DNA	
[0343]	<213> 智人 (Homo sapiens)	
[0344]	<400>8	
[0345]	gagaagaaag ccagtgcgtc tctgggcgca ggggccagtg gggctcggag gcacaggcac	60
[0346]	cccgcgacac tccaggttcc ccgaccacg tccttggcag ccccgattat ttacagcctc	120
[0347]	agcagagcac ggggcggggg cagaggggcc cgcccgggag ggctgetact tcttaaaacc	180
[0348]	tctgcgggct gcttagtcac agccccctt gcttgggtgt gtctctcgtc cgtccctcc	240
[0349]	ctccgtctta ggteactgtt ttcaacctcg aataaaaact gcagccaact tccgaggcag	300
[0350]	cctcattgcc cageggacct cagectctgc caggttcggt ccgcatcct cgtccctcc	360

[0351]	tccgccggcc cctgccccgc gcccagggat cctccagctc ctttcgcccg cgccctccgt	420
[0352]	tcgctccgga caccatggac aagttttggt ggcacgcagc ctggggactc tgctctgtgc	480
[0353]	cgctgagcct ggcgcagatc gatttgaata taacctgccg ctttgacaggt gtattccacg	540
[0354]	tggagaaaaa tggctcgctac agcatctctc ggacggagge cgctgacctc tgcaaggett	600
[0355]	tcaatagcac cttgcccaca atggcccaga tggagaaagc tctgagcadc ggatttgaga	660
[0356]	cctgcaggta tgggttcata gaagggcacg tggtgattcc ccggatccac cccaactcca	720
[0357]	tctgtgcagc aaacaacaca ggggtgtaca tcctcacatc caacacctcc cagtatgaca	780
[0358]	catattgett caatgettca gctccacctg aagaagattg tacatcagtc acagacctgc	840
[0359]	ccaatgcett tgatggacca attaccataa ctattgttaa ccgtgatggc acccgctatg	900
[0360]	tccagaaagg agaatacaga acgaatcctg aagacatcta ccccagcaac cctactgatg	960
[0361]	atgacgtgag cagcggctcc tccagtgaag ggagcagcac ttcaggaggt tacatctttt	1020
[0362]	acaccttttc tactgtacac cccatcccag acgaagacag tccctggatc accgacagca	1080
[0363]	cagacagaat ccctgctacc agtacgtctt caaataccat ctcagcagge tgggagccaa	1140
[0364]	atgaagaaaa tgaagatgaa agagacagac acctcagttt ttctggatca ggcattgatg	1200
[0365]	atgatgaaga ttttatctcc agcaccattt caaccacacc acgggctttt gaccacacaa	1260
[0366]	aacagaacca ggactggacc cagtggaaacc caagccatc aaatccggaa gtgctacttc	1320
[0367]	agacaaccac aaggatgact gatgtagaca gaaatggcac cactgcttat gaaggaaact	1380
[0368]	ggaaccaga agcacacct cccctcatc accatgagca tcatgaggaa gaagagacct	1440
[0369]	cacattctac aagcacaatc caggcaactc ctagtagtac aacggaagaa acagctacct	1500
[0370]	agaaggaaca gtggtttggc aacagatggc atgagggata tcgccaacaa cccaagaag	1560
[0371]	actcccatc gacaacaggg acagctgcag cctcagctca taccagccat ccaatgcaag	1620
[0372]	gaaggacaac accaagccca gaggacagtt cctggactga tttctcaac ccaatctcac	1680
[0373]	accccatggg acgaggtcat caagcaggaa gaaggatgga tatggactcc agtcatagta	1740
[0374]	taacgettca gcctactgca aatccaacaa caggtttggt ggaagatttg gacaggacag	1800
[0375]	gacctcttc aatgacaacg cagcagagta attctcagag cttctctaca tcatatgaag	1860
[0376]	gcttgaaga agataaagac catccaacaa cttctactct gacatcaagc aataggaatg	1920
[0377]	atgtcacagg tggaagaaga gacccaatc attctgaag ctaactact ttactggaag	1980
[0378]	gttatactc tcattacca cacacgaag aaagcaggac cttcatccca gtgacctcag	2040
[0379]	ctaagactgg gtcctttgga gttactgcag ttactgttg agattccaac tctaagtca	2100
[0380]	atgttcctt atcaggagac caagacacat tccaccccag tggggggtcc cataccactc	2160
[0381]	atggatctga atcagatgga cactcacatg ggagtcaaga aggtggagca aacacaacct	2220
[0382]	ctggtcctat aaggacacct caaatccag aatggetgat catcttgga tccctcttgg	2280
[0383]	ccttggett gattcttgca gtttgcatg cagtcaacag tcgaagaagg tgtgggcaga	2340
[0384]	agaaaaagct agtgatcaac agtggcaatg gagctgtgga ggacagaaag ccaagtggac	2400
[0385]	tcaacggaga ggccagcaag tctcaggaaa tggctcattt ggtgaacaag gagtcgtcag	2460
[0386]	aaactccaga ccagtttatg acagctgatg agacaaggaa cctgcagaat gtggacatga	2520
[0387]	agattggggg gtaacaccta caccattatc ttggaagaa acaaccgttg gaaacataac	2580
[0388]	cattacaggg agctgggaca cttaacagat gcaatgtgct actgattgtt tcattgcgaa	2640
[0389]	tcttttttag cataaaatct tctactcttt ttgttttttg tgttttgttc tttaaagtca	2700

[0390]	ggtccaat	gtaaaacag	cattgcttc	tgaattagg	gccaattaa	taatcagca	2760
[0391]	gaatttgatc	gttccagttc	ccacttggag	gcctttcacc	cctcgggtgt	gctatggatg	2820
[0392]	gcttctaaca	aaaactacac	atatgtatc	ctgatcgcca	acctttcccc	caccagctaa	2880
[0393]	ggacatttcc	cagggttaat	agggcctgg	ccctgggagg	aaatttgaat	gggtccattt	2940
[0394]	tgcccttcca	tagcctaate	cctgggcatt	gctttccact	gaggttgggg	gttgggggtg	3000
[0395]	actagttaca	catcttcaac	agaccacctc	tagaaatttt	tcagatgctt	ctgggagaca	3060
[0396]	cccaaagggt	gaagctat	atctgtagta	aactat	ctgtgtttt	gaaatattaa	3120
[0397]	accctggatc	agtccttga	tcagtataat	ttttaaagt	tactttgtca	gaggcacaaa	3180
[0398]	agggtttaa	ctgattcata	ataaatatct	gtacttctc	gatcttcacc	ttttgtctg	3240
[0399]	tgattcttca	gtttctaaac	cagcactgtc	tgggtcccta	caatgtatca	ggaagagctg	3300
[0400]	agaatggtaa	ggagactctt	ctaagtctc	atctcagaga	ccctgagttc	ccactcagac	3360
[0401]	ccactcagcc	aaatctcatg	gaagaccaag	gagggcagca	ctgttttgt	ttttgtttt	3420
[0402]	ttgtttttt	ttttgacac	tgtccaaagg	tttccatcc	tgtcctggaa	tcagagttgg	3480
[0403]	aagctgagga	gcttcagcct	ctttatggt	ttaatggcca	cctgttctct	cctgtgaaag	3540
[0404]	gctttgcaaa	gtcacattaa	gtttgcatga	cctgttatcc	ctggggccct	atttcataga	3600
[0405]	ggctggccct	attagtgatt	tccaaaaaca	atatggaagt	gcctttgat	gtcttacaat	3660
[0406]	aagagaagaa	gccaatggaa	atgaaagaga	ttggcaaagg	ggaaggatga	tgccatgtag	3720
[0407]	atcctgtttg	acattttat	ggctgtat	gtaaacttaa	acacaccagt	gtctgttctt	3780
[0408]	gatgcagttg	ctatttagga	tgagttaagt	gcctggggag	tcctcaaaa	ggttaaagg	3840
[0409]	attccatca	ttggaatctt	atcaccagat	aggcaagttt	atgaccaaac	aagagagtac	3900
[0410]	tggtttatc	ctctaacctc	atattttctc	ccacttggca	agtccttgt	ggcatttatt	3960
[0411]	catcagtcag	ggtgtccgat	tggctctaga	acttccaaag	gctgcttgc	atagaagcca	4020
[0412]	ttgcatctat	aaagcaacgg	ctcctgttaa	atggtatctc	ctttctgagg	ctcctactaa	4080
[0413]	aagtcatttg	ttacctaaac	ttatgtgctt	aacaggcaat	gcttctcaga	ccacaaagca	4140
[0414]	gaaagaagaa	gaaaagctcc	tgactaaate	agggctgggc	ttagacagag	ttgatctgta	4200
[0415]	gaatatcttt	aaaggagaga	tgctcaacttt	ctgcactatt	cccagcctct	gctcctccct	4260
[0416]	gtctaccctc	tcctccctc	ctctccctc	acttaccctc	acaatcttga	aaaacttct	4320
[0417]	ttctctctg	tgaacatcat	tggccagatc	cattttcagt	ggtctggatt	tcttttatt	4380
[0418]	ttctttcaa	cttgaagaa	actggacatt	aggccactat	gtgttgttac	tgccactagt	4440
[0419]	gttcaagtgc	ctcttgtttt	cccagagatt	tcttgggtct	gccagaggcc	cagacaggct	4500
[0420]	cactcaagct	ctttaactga	aaagcaacaa	gccactccag	gacaaggttc	aaaatggtta	4560
[0421]	caacagctc	tacctgtcgc	cccagggaga	aaggggtagt	gatacaagtc	tcatagccag	4620
[0422]	agatggtttt	ccactcctc	tagatatcc	caaaaagagg	ctgagacagg	aggttatttt	4680
[0423]	caattttatt	ttggaattaa	atactttttt	ccctttatta	ctgtttagt	ccctcacttg	4740
[0424]	gatatactc	tgttttcacg	atagaaataa	gggaggctc	gagcttctat	tccttggcca	4800
[0425]	ttgtcaacgg	agagctggcc	aagtcttcac	aaaccttgc	aacattgcct	gaagtttatg	4860
[0426]	gaataagatg	tattctcact	cccttgatct	caagggcgta	actctggaag	cacagcttga	4920
[0427]	ctacacgtca	ttttaccac	tgattttcag	gtgacctggg	ctaagtcatt	taaactgggt	4980
[0428]	ctttataaaa	gtaaaaggcc	aacattta	tattttgca	agcaacctaa	gagetaaaga	5040

[0429]	tgtaattttt cttgcaattg taaatctttt gtgtctcctg aagacttccc ttaaaattag	5100
[0430]	ctctgagtga aaaatcaaaa gagacaaaag acatcttcca atccatattt caagcctggt	5160
[0431]	agaattggct tttctagcag aacctttcca aaagttttat attgagattc ataacaacac	5220
[0432]	caagaattga tttttagcgc aacattcatt caatactggt atatcagagg agtaggagag	5280
[0433]	aggaaacatt tgacttatct ggaaaagcaa aatgtactta agaataagaa taacatggtc	5340
[0434]	cattcaccct tatgttatag atatgtcttt gtgtaaatca tttgttttga gttttcaaag	5400
[0435]	aatagcccat tgttcattct tgtgtgttac aatgaccact gttattgtta ctttgacttt	5460
[0436]	tcagagcaca cccttctct ggtttttgta tattttatga tggatcaata ataatgagga	5520
[0437]	aagcatgata tgtatattgc tgagttgaaa gcacttattg gaaaatatta aaaggctaac	5580
[0438]	attaaaagac taaaggaaac agaaaaaaaa aaaaaaaaa	5619
[0439]	<210>9	
[0440]	<211>5001	
[0441]	<212>DNA	
[0442]	<213> 智人 (Homo sapiens)	
[0443]	<400>9	
[0444]	gagaagaaag ccagtgcgtc tctgggcgca ggggccagtg gggctcggag gcacaggcac	60
[0445]	cccgcgacac tccaggttcc ccgaccacag tccctggcag ccccgattat ttacagcctc	120
[0446]	agcagagcac ggggcggggg cagaggggcc cgcccgggag ggctgctact tcttaaaacc	180
[0447]	tctgcgggct gcttagtcac agccccctt gcttgggtgt gtcttctgct cgctccctcc	240
[0448]	ctccgtctta ggctactggt ttcaacctcg aataaaaact gcagccaact tccgaggcag	300
[0449]	cctcattgcc cageggaccc cagectctgc caggttcggt ccgccatcct cgctccctcc	360
[0450]	tccgccggcc cctgccccgc gccagggat cctccagctc ctttcgcccg cgccctccgt	420
[0451]	tcgctccgga caccatggac aagttttggt ggcacgcagc ctggggactc tgctctgtgc	480
[0452]	cgctgagcct ggcgagatc gatttgaata taacctgccg ctttgagggt gtattccacg	540
[0453]	tggagaaaaa tggctgctac agcatctctc ggacggaggc cgctgacctc tgcaaggctt	600
[0454]	tcaatagcac cttgccaca atggcccaga tggagaaagc tctgagcacc ggatttgaga	660
[0455]	cctgcaggta tgggttcata gaaggacagc tgggtattcc ccggatccac cccaactcca	720
[0456]	tctgtgcagc aaacaacaca ggggtgtaca tctcacatc caacacctcc cagtatgaca	780
[0457]	catattgctt caatgcttca gctccacctg aagaagattg tacatcagtc acagacctgc	840
[0458]	ccaatgcctt tgatggacca attaccataa ctattgttaa ccgtgatggc acccgctatg	900
[0459]	tccagaaagg agaatacaga acgaatcctg aagacatcta ccccagcaac cctactgatg	960
[0460]	atgacgtgag cageggctcc tccagtgaag ggagcagcac ttcaggaggt tacatctttt	1020
[0461]	acaccttttc tactgtacac cccatcccag acgaagacag tccctggatc accgacagca	1080
[0462]	cagacagaat ccctgtacc aatatggact ccagtcatag tataacgctt cagectactg	1140
[0463]	caaatccaaa cacaggtttg gtggaagatt tggacaggac aggacctctt tcaatgacaa	1200
[0464]	cgcagcagag taattctcag agcttctcta catcacatga aggcttggaa gaagataaag	1260
[0465]	accatccaac aacttctact ctgacatcaa gcaataggaa tgatgtcaca ggtggaagaa	1320
[0466]	gagaccctaa tcattctgaa ggctcaacta ctttactgga aggttatacc tctcattacc	1380
[0467]	cacacacgaa ggaaagcagg accttcatcc cagtgacctc agctaagact gggctctttg	1440

[0468]	gagttactgc agttactggt ggagattcca actctaagt caatcgttcc ttatcaggag	1500
[0469]	accaagacac attccacccc agtggggggt cccataccac tcatggatct gaatcagatg	1560
[0470]	gacactcaca tgggagtcaa gaaggtggag caaacacaac ctctggctct ataaggacac	1620
[0471]	cccaaattcc agaatggctg atcatcttgg catccctctt ggccttggct ttgattcttg	1680
[0472]	cagtttgcac tgacagtcaac agtcgaagaa ggtgtgggca gaagaaaaag ctagtgatca	1740
[0473]	acagtggcaa tggagctgtg gaggacagaa agccaagtgg actcaacgga gaggccagca	1800
[0474]	agtctcagga aatgggtgat ttggtgaaca aggagtctgc agaaactcca gaccagttta	1860
[0475]	tgacagctga tgagacaagg aacctgcaga atgtggacat gaagattggg gtgtaacacc	1920
[0476]	tacaccatta tcttggaaag aaacaaccgt tggaaacata accattacag ggagctggga	1980
[0477]	cacttaacag atgcaatgtg ctactgattg tttcattgag aatctttttt agcataaaat	2040
[0478]	tttctactct ttttgttttt tgtgttttgt tctttaaagt caggtccaat ttgtaaaaac	2100
[0479]	agcattgctt tctgaaatta gggcccaatt aataatcagc aagaatttga tcgttccagt	2160
[0480]	tcccacttgg aggccittca tccctcgggt gtgctatgga tggcttctaa caaaaactac	2220
[0481]	acatatgtat tcctgatcgc caaccttcc cccaccagct aaggacattt cccagggtta	2280
[0482]	atagggcctg gtccctggga ggaaatttga atgggtccat tttgcccttc catagcctaa	2340
[0483]	tccctgggca ttgctttcca ctgaggttgg gggttggggt gtactagtta cacatcttca	2400
[0484]	acagaccccc tctagaaatt tttcagatgc ttctgggaga cacccaaagg gtgaagctat	2460
[0485]	ttatctgtag taaactattt atctgtgttt ttgaaatatt aaacctgga tcagtccttt	2520
[0486]	gatcagtata attttttaa gttactttgt cagaggcaca aaagggttta aactgattca	2580
[0487]	taataaatat ctgtacttct tcgatcttca ctttttgc tgtgattctt cagtttctaa	2640
[0488]	accagcactg tctgggtccc tacaatgtat caggaagagc tgagaatggt aaggagactc	2700
[0489]	ttctaagtct tcatctcaga gacctgagt tcccactcag acccactcag ccaaactca	2760
[0490]	tggaagacca aggagggcag cactgttttt gttttttgtt ttttgttttt ttttttgac	2820
[0491]	actgtccaaa ggttttccat cctgtcctgg aatcagagtt ggaagctgag gagcttcagc	2880
[0492]	ctcttttatg gtttaatggc cacctgttct ctctgtgaa aggctttgca aagtacatt	2940
[0493]	aagtttgcac gacctgttat ccctggggcc ctatttcata gaggtggcc ctattagtga	3000
[0494]	tttccaaaaa caatatggaa gtgccttttg atgtcttaca ataagagaag aagccaatgg	3060
[0495]	aatgaaaga gattggcaaa ggggaaggat gatgcatgt agatcctgtt tgacattttt	3120
[0496]	atggctgtat ttgtaaactt aaacacacca gtgtctgttc ttgatgcagt tgctatttag	3180
[0497]	gatgagttaa gtgcctgggg agtccctcaa aaggttaaag ggattcccat cattggaatc	3240
[0498]	ttatcaccag ataggcaagt ttatgaccaa acaagagagt actggttita tctctaac	3300
[0499]	tcatatttcc tcccacttgg caagtcttt gtggcattta ttcacagtc aggggtgccg	3360
[0500]	attggtccta gaacttcaa aggetgcttg tcatagaagc cattgcatct ataaagcaac	3420
[0501]	ggctctgtt aatgggtatc tctttctga ggctctact aaaagtcatt tgttacctaa	3480
[0502]	acttatgtgc ttaacaggca atgcttctca gaccacaaag cagaaagaag aagaaaagct	3540
[0503]	cctgactaaa tcagggttgg gcttagacag agttgatctg tagaatactt ttaaaggaga	3600
[0504]	gatgtcaact ttctgacta ttcccagct ctgtctctcc ctgtctacce tctcccctcc	3660
[0505]	ctctctccct ccaattcacc ccacaactt gaaaaacttc ctttctcttc tgtgaacatc	3720
[0506]	attggccaga tccattttca gtggcttggg tttcttttta ttttcttttc aacttgaaag	3780

[0507]	aaactggaca ttaggccact atgtgttgtt actgccacta gtgttcaagt gcctcttgtt	3840
[0508]	ttcccagaga tttcctgggt ctgccagagg cccagacagg ctactcaag ctctttaact	3900
[0509]	gaaaagcaac aagccactcc aggacaaggt tcaaaatggt tacaacagcc tctacctgtc	3960
[0510]	gccccagga gaaagggta gtgatacaag tctcatagcc agagatgggt ttccactcct	4020
[0511]	tctagatatt cccaaaaaga ggctgagaca ggaggttatt ttcaatttta ttttggatt	4080
[0512]	aaatactttt ttccctttat tactgttcta gtccctcact tggatatacc tctgttttca	4140
[0513]	cgatagaaat aaggagggtc tagagcttct attccttggc cattgtcaac ggagagctgg	4200
[0514]	ccaagtcttc acaaacctt gcaacattgc ctgaagtta tggataaga tgtattctca	4260
[0515]	ctcccttgat ctcaaggcg taactctgga agcacagctt gactacacgt catttttacc	4320
[0516]	aatgattttc aggtgacctg ggctaagtca tttaaactgg gtctttataa aagtaaaagg	4380
[0517]	ccaacattta attattttgc aaagcaacct aagagctaaa gatgtaattt ttcttgcaat	4440
[0518]	tgtaaatctt ttgtgtctcc tgaagacttc ctttaaatt agctctgagt gaaaaatcaa	4500
[0519]	aagagacaaa agacatcttc gaatccatat ttcaagcctg gtagaattgg cttttctagc	4560
[0520]	agaacctttc caaaagtfff atattgagat tcataacaac accaagaatt gattttgtag	4620
[0521]	ccaacattca ttcaactctg ttatatcaga ggagtaggag agaggaaaca tttgacttat	4680
[0522]	ctggaaaagc aaaatgtact taagaataag aataacatgg tccattcacc tttatgttat	4740
[0523]	agatatgtct ttgtgtaaat catttgtfff gagttttcaa agaatagccc attgttcatt	4800
[0524]	cttgtgctgt acaatgacca ctgttattgt tactttgact tttcagagca cacccttct	4860
[0525]	ctggtttttg tatatttatt gatggatcaa taataatgag gaaagcatga tatgtatatt	4920
[0526]	gctgagttga aagcacttat tggaaaatat taaaaggcta acattaaaag actaaaggaa	4980
[0527]	acagaaaaaa aaaaaaaaa a	5001
[0528]	<210>10	
[0529]	<211>4605	
[0530]	<212>DNA	
[0531]	<213> 智人 (Homo sapiens)	
[0532]	<400>10	
[0533]	gagaagaaag ccagtgcgtc tctgggcgca ggggccagtg gggctcggag gcacaggcac	60
[0534]	cccgcgacac tccaggttcc ccgaccacg tccctggcag ccccgattat ttacagcctc	120
[0535]	agcagagcac ggggcggggg cagaggggcc cgcccgggag ggctgtact tcttaaaacc	180
[0536]	tctgcgggct gcttagtcac agccccctt gcttgggtgt gtcttcgct cgctccctcc	240
[0537]	ctcctcttta ggctactgtt ttcaacctcg aataaaaact gcagccaact tccgaggcag	300
[0538]	cctcattgcc cageggacce cagectctgc caggttcggt ccgcatcct cgctccctcc	360
[0539]	tccgccggcc cctgccccgc gccagggat cctccagctc ctttcgcccg cgccctccgt	420
[0540]	tcgctccgga caccatggac aagttttggt ggcacgcagc ctggggactc tgctcgtgc	480
[0541]	cgctgacctt ggcgcagatc gatttgaata taacctgccg ctttcaggt gtattccacg	540
[0542]	tggagaaaaa tggctcctac agcatctctc ggacggagge cgctgacctc tgcaaggctt	600
[0543]	tcaatagcac cttgccaca atggcccaga tggagaaage tctgagcate ggatttgaga	660
[0544]	cctgcaggta tgggttcata gaagggcagc tgggtattcc ccggatccac cccaactcca	720
[0545]	tctgtgcagc aaacaacaca ggggtgtaca tctcacate caacacctcc cagtatgaca	780

[0546]	catattgctt caatgcttca gctccacctg aagaagattg tacatcagtc acagacctgc	840
[0547]	ccaatgcctt tgatggacca attaccataa ctattgttaa ccgtgatggc acccgctatg	900
[0548]	tccagaaagg agaatacaga acgaatcctg aagacateta ccccagcaac cctactgatg	960
[0549]	atgacgtgag cagcggctcc tccagtgaag ggagcagcac ttcaggaggt tacatctttt	1020
[0550]	acaccttttc tactgtacac cccatcccag acgaagacag tccctggatc accgacagca	1080
[0551]	cagacagaat ccctgctacc agagaccaag acacattcca ccccagtggg ggggtccata	1140
[0552]	ccactcatgg atctgaatca gatggacact cacatgggag tcaagaaggt ggagcaaaca	1200
[0553]	caacctctgg tectataagg acaccccaaa ttccagaatg gctgatcacc ttggcatccc	1260
[0554]	tcttggcctt ggctttgatt cttgcagttt gcattgcagt caacagtcga agaaggtgtg	1320
[0555]	ggcagaagaa aaagctagtg atcaacagtg gcaatggagc tgtggaggac agaaagccaa	1380
[0556]	gtggactcaa cggagaggcc agcaagtctc aggaaatggt gcatttgggtg aacaaggagt	1440
[0557]	cgtcagaaac tccagaccag tttatgacag ctgatgagac aaggaaacctg cagaatgtgg	1500
[0558]	acatgaagat tggggtgtaa cacctacacc attatcttgg aaagaacaa ccgttggaaa	1560
[0559]	cataaccatt acagggagct gggacactta acagatgcaa tgtgctactg attgtttcat	1620
[0560]	tgcaatctt ttttagcata aaatttteta ctcttttgt tttttgtgtt ttgttcttta	1680
[0561]	aagtcaggtc caatttgtaa aaacagcatt gctttctgaa attagggccc aattaataat	1740
[0562]	cagcaagaat ttgatcgttc cagttcccac ttggaggcct tcatccctc ggggtgtgcta	1800
[0563]	tggatggctt ctaacaaaa ctacacatat gtattcctga tcgccaacct ttccccacc	1860
[0564]	agctaaggac atttcccagg gttaataggc cctggtcctt gggaggaaat ttgaatgggt	1920
[0565]	ccattttgcc ctccatagc ctaatccctg ggcattgctt tccactgagg ttgggggttg	1980
[0566]	gggtgtacta gttacacatc ttcaacagac cccctctaga aattttcag atgcttctgg	2040
[0567]	gagacacca aaggtgaag ctatttatct gtagtaaact atttatctgt gttttgaaa	2100
[0568]	tattaaacce tggatcagtc ctttgatcag tataattttt taaagtact ttgtcagagg	2160
[0569]	cacaaaaggg tttaaactga ttcataataa atatctgtac ttcttcgac ttaccctttt	2220
[0570]	gtgctgatg tcttcagttt ctaaccagc actgctggg tcctacaat gtatcaggaa	2280
[0571]	gagctgagaa tggtaaggag actcttctaa gtcttcatct cagagacct gagttcccac	2340
[0572]	tcagaccac tcagccaaat ctcatggaag accaaggagg gcagcactgt tttgttttt	2400
[0573]	tgtttttgt ttttttttt tgacactgtc caaaggttt ccatcctgtc ctggaatcag	2460
[0574]	agttggaagc tgaggagctt cagcctcttt tatggtttaa tggccacctg ttctctctg	2520
[0575]	tgaaggtct tgcaaagtca cattaagttt gcatgacctg ttatccctgg ggcctatctt	2580
[0576]	catagaggct ggcctatta gtgattcca aaaacaatat ggaagtcct tttgatgtct	2640
[0577]	tacaataaga gaagaagcca atggaaatga aagagattgg caaagggaa ggatgatgcc	2700
[0578]	atgtagatcc tgtttgacat ttttatggct gtatttgtaa acttaaacac accagtgtct	2760
[0579]	gttcttgatg cagttgctat ttaggatgag ttaagtcct ggggagtcct tcaaaagggt	2820
[0580]	aaagggatc ccatcattgg aatcttatca ccagatagc aagtttatga ccaacaaga	2880
[0581]	gagtactggc tttatcctct aacctcatat tttctcccac ttggcaagtc ctttgggca	2940
[0582]	tttattcacc agtcagggtg tccgattggc cctagaactt ccaaaggctg cttgtcatag	3000
[0583]	aagcattgc atctataaag caacgctcc tgttaaatgg tatctccttt ctgaggctcc	3060
[0584]	tactaaaagt catttgctac ctaaacttat gtgcttaaca ggcaatgctt ctcagaccac	3120

[0585]	aaagcagaaa gaagaagaaa agctcctgac taaatcaggg ctgggcttag acagagttga	3180
[0586]	tctgtagaat atctttaaag gagagatgtc aactttctgc actattceca gcctctgctc	3240
[0587]	ctccctgtct accctctccc ctccctctct ccctccactt cacccacaaa tcttgaaaaa	3300
[0588]	cttcccttct cttctgtgaa catcattggc cagatccatt ttcagtggc tggatttett	3360
[0589]	tttattttct tttcaacttg aaagaaactg gacattagge cactatgtgt tgttactgcc	3420
[0590]	actagtgttc aagtgcctct tgttttccca gagatttctt gggctgcca gaggccaga	3480
[0591]	caggctcact caagctcttt aactgaaaag caacaagcca ctccaggaca aggttcaaaa	3540
[0592]	tggttacaac agcctctacc tgtcgcccca gggagaaagg ggtagtata caagtctcat	3600
[0593]	agccagagat ggttttccac tccttctaga tattccaaa aagaggctga gacaggaggt	3660
[0594]	tattttcaat tttattttgg aattaaatac ttttttccct ttattactgt tgtagtccct	3720
[0595]	cacttggata tacctctggt ttcacgatag aaataagggg ggtctagagc ttctattcct	3780
[0596]	tggccattgt caacggagag ctggccaagt cttcacaac cttgcaaca ttgcctgaag	3840
[0597]	tttatggaat aagatgtatt ctactccct tgatctcaag ggcgtaactc tggaagcaca	3900
[0598]	gcttgactac acgtcatttt taccaatgat tttcaggtga cctgggctaa gtcatttaaa	3960
[0599]	ctgggtcttt ataaaagtaa aaggccaaca ttaattatt ttgcaaagca acctaagagc	4020
[0600]	taaagatgta attttcttg caattgtaa tcttttgtgt ctctgaaga cttcccttaa	4080
[0601]	aattagctct gaggtaaaaa tcaaaagaga caaaagacat cttcgaatcc atatttcaag	4140
[0602]	cctggtagaa ttggcttttc tagcagaacc tttccaaaag ttttatattg agattcataa	4200
[0603]	caacaccaag aattgatttt gtagccaaca ttattcaat actgttatat cagaggagta	4260
[0604]	ggagagagga aacatttgac ttatctggaa aagcaaatg tacttaagaa taagaataac	4320
[0605]	atggtccatt cacctttatg ttatagatat gtctttgtgt aatcatttg ttttgagttt	4380
[0606]	tcaagaata gccattggt cattctgtg ctgtacaatg accactgtta ttgtactttt	4440
[0607]	gacttttcag agcacacct tcctctggtt tttgtatatt tattgatgga tcaataataa	4500
[0608]	tgaggaaagc atgatatgta tattgtgag ttgaaagcac ttattgaaa atattaaaag	4560
[0609]	gctaacatta aaagactaaa ggaaacagaa aaaaaaaaa aaaaa	4605
[0610]	<210>11	
[0611]	<211>3985	
[0612]	<212>DNA	
[0613]	<213> 智人 (Homo sapiens)	
[0614]	<400>11	
[0615]	gagaagaaag ccagtgcgtc tctgggcgca ggggccagtg gggctcggag gcacaggcac	60
[0616]	cccgcgacac tccaggttcc ccgaccacg tccttggcag ccccgattat ttacagcctc	120
[0617]	agcagagcac ggggcggggg cagaggggcc cgcccgggag ggctgtact tcttaaaacc	180
[0618]	tctgcgggct gcttagtcac agccccctt gcttgggtgt gtcttctgct cgtccctcc	240
[0619]	ctcctcttta ggctactggt ttcaacctcg aataaaaact gcagccaact tccgaggcag	300
[0620]	cctcattgcc cageggacce cagectctgc caggttcggt ccgcatcct cgtcccgtcc	360
[0621]	tccgccggcc cctgccccgc gccagggat cctccagctc ctttcgcccg cgcctccgt	420
[0622]	tcgtccgga caccatggac aagttttggt ggcacgcagc ctggggactc tgctctgtgc	480
[0623]	cgctgagcct ggcgcagatc gatttgaata taacctgcc ctttcaggt gtattccacg	540

[0624]	tggagaaaaa	tggtcgctac	agcatctctc	ggacggagge	cgctgacctc	tgcaaggctt	600
[0625]	tcaatgacac	cttgcccaca	atggcccaga	tggagaaagc	tctgagcate	ggatttgaga	660
[0626]	cctgcagttt	gcattgcagt	caacagtcga	agaagggtgtg	ggcagaagaa	aaagctagt	720
[0627]	atcaacagt	gcaatggagc	tgtggaggac	agaaagccaa	gtggactcaa	cggagaggcc	780
[0628]	agcaagtctc	aggaaatggt	gcatttgggtg	aacaaggagt	cgtcagaaac	tccagaccag	840
[0629]	cttatgacag	ctgatgagac	aaggaacctg	cagaatgtgg	acatgaagat	tggggtgtaa	900
[0630]	cacctacacc	attatcttgg	aaagaacaa	ccgttggaaa	cataaccatt	acaggagct	960
[0631]	gggacactta	acagatgcaa	tgtgctactg	attgtttcat	tgcgatctt	ttttagcata	1020
[0632]	aaatttteta	ctcttttgt	tttttgtgt	ttgttcttta	aagtcaggtc	caatttgtaa	1080
[0633]	aaacagcatt	gctttctgaa	attaggcccc	aattaataat	cagcaagaat	ttgatcgctt	1140
[0634]	cagttcccac	ttggaggcct	ttcatccctc	gggtgtgcta	tggatggctt	ctaacaaaa	1200
[0635]	ctacacatat	gtattcctga	tcgccaacct	ttccccacc	agctaaggac	atttcccagg	1260
[0636]	gttaataggg	cctggtcct	gggaggaaat	ttgaatgggt	ccattttgcc	cttccatagc	1320
[0637]	ctaaccctg	ggcattgctt	tccactgagg	ttgggggttg	gggtgtacta	gttacacatc	1380
[0638]	ttcaacagac	cccctctaga	aattttcag	atgcttctgg	gagacacca	aagggtgaag	1440
[0639]	ctatttatct	gtagtaaact	atztatctgt	gtttttgaaa	tattaaacce	tggatcagtc	1500
[0640]	ctttgatcag	tataattttt	taaagtact	ttgtcagagg	cacaaaagg	tttaaactga	1560
[0641]	ttcataataa	atatctgtac	ttcttcgac	ttcaccttt	gtgctgtgat	tcttcagttt	1620
[0642]	ctaaaccagc	actgtctggg	tcctacaat	gtatcaggaa	gagctgagaa	tggttaaggag	1680
[0643]	actettctaa	gtcttcatct	cagagacct	gagttcccac	tcagaccac	tcagccaaat	1740
[0644]	ctcatggaag	accaaggagg	gcagcactgt	tttgttttt	tgtttttgt	ttttttttt	1800
[0645]	tgacactgtc	caaaggttt	ccatctgtc	ctggaatcag	agttggaagc	tgaggagctt	1860
[0646]	cagctcttt	tatggtttaa	tgcccactg	ttctctctg	tgaaaggctt	tgcaaagtca	1920
[0647]	cattaagttt	gcatgacctg	ttatccctgg	ggccctattt	catagaggct	ggccctatta	1980
[0648]	gtgattcca	aaaacaatat	ggaagtcct	ttgatgtct	tacaataaga	gaagaagcca	2040
[0649]	atggaaatga	aagagattgg	caaaggggaa	ggatgatgcc	atgtagatcc	tgtttgacat	2100
[0650]	ttttatggct	gtatttgtaa	acttaaacac	accagtgtct	gttcttgatg	cagttgctat	2160
[0651]	ttaggatgag	ttaagtcct	ggggagtcct	tcaaaagggt	aaagggatc	ccatcattgg	2220
[0652]	aatcttatca	ccagatagge	aagtttatga	ccaacaaga	gagtactggc	ttatcctct	2280
[0653]	aacctcatat	ttctcccac	ttggcaagtc	ctttgtggca	ttattcatc	agtcagggtg	2340
[0654]	tccgattgg	cctagaactt	caaaggctg	cttgcatag	aagccattgc	atctataaag	2400
[0655]	caacggctcc	tgtaaagt	tatctcttt	ctgagctcc	tactaaaagt	catttggtac	2460
[0656]	ctaaacttat	gtgettaaca	ggcaatgctt	ctcagaccac	aaagcagaaa	gaagaagaaa	2520
[0657]	agctctgac	taaatcagg	ctgggcttag	acagagtga	tctgtagaat	atctttaaag	2580
[0658]	gagagatg	aactttctgc	actattccca	gcctctgctc	ctcctgtct	acctctccc	2640
[0659]	ctcctctct	ccctcactt	caccacaaa	tcttgaaaa	cttctttct	cttctgtgaa	2700
[0660]	catcattggc	cagatccatt	ttcagtggtc	tggatttctt	tttattttct	ttcaacttg	2760
[0661]	aaagaaactg	gacattagge	cactatgtgt	tgtaactgcc	actagtgctc	aagtgcctct	2820
[0662]	tgttttccca	gagatttct	gggtctgcca	gaggcccaga	caggctcact	caagctcttt	2880

[0663]	aactgaaaag caacaagcca ctccaggaca aggttcaaaa tggttacaac agcctctacc	2940
[0664]	tgtegcccca gggagaaagg ggtagtata caagtctcat agccagagat ggtttccac	3000
[0665]	tccttctaga tattccaaa aagaggctga gacaggaggt tattttcaat tttattttgg	3060
[0666]	aattaaatac tttttccct ttattactgt tgtagtcct cacttgata tacctctgtt	3120
[0667]	ttcacgatag aaataagga ggtctagagc ttctattcct tggccattgt caacggagag	3180
[0668]	ctggccaagt cttcacaac cttgcaaca ttgctgaag tttatggaat aagatgtatt	3240
[0669]	ctcactcct tgatctcaag ggcgtaactc tggaagcaca gcttgactac acgtcatttt	3300
[0670]	taccaatgat tttcaggta cctgggctaa gtcatttaa ctgggtcttt ataaaagtaa	3360
[0671]	aaggccaaca ttttaattatt ttgcaaagca acctaagagc taaagatgta atttttcttg	3420
[0672]	caattgtaa tcttttgtgt ctctgaaga cttccctaa aattagctct gagtgaaaa	3480
[0673]	tcaaaagaga caaaagacat cttcgaatcc atatttcaag cctggtagaa ttggcttttc	3540
[0674]	tagcagaacc tttccaaaag ttttatattg agattcataa caacaccaag aattgatttt	3600
[0675]	gtagccaaca ttcatcatt actgttatat cagaggagta ggagagagga aacatttgac	3660
[0676]	ttatctgaa aagcaaatg tacttaagaa taagaataac atggccatt cacctttatg	3720
[0677]	ttatagatat gtctttgtgt aatcatttg ttttgagttt tcaaagaata gccattgtt	3780
[0678]	cattcttggt ctgtacaatg accactgta ttgtacttt gacttttcag agcacacct	3840
[0679]	tcctctgggt tttgtatatt tattgatgga tcaataataa tgaggaaagc atgatatgta	3900
[0680]	tattgctgag ttgaaagcac ttattgaaa atattaaaag gtaacatta aaagactaaa	3960
[0681]	ggaaacagaa aaaaaaaaa aaaaa	3985
[0682]	<210>12	
[0683]	<211>1014	
[0684]	<212>DNA	
[0685]	<213> 智人 (Homo sapiens)	
[0686]	<400>12	
[0687]	gtacgtcttc aaataccatc tcagcaggct gggagccaaa tgaagaaaat gaagatgaaa	60
[0688]	gagacagaca cctcagtttt tctggatcag gcattgatga tgatgaagat tttatctcca	120
[0689]	gcaccatttc aaccacacca cgggcctttg accacacaaa acagaaccag gactggaccc	180
[0690]	agtggaaccc aagccattca aatccggaag tgctacttca gacaaccaca aggatgactg	240
[0691]	atgtagacag aatggcacc actgcttatg aaggaaactg gaaccagaa gcacacctc	300
[0692]	ccctcattca ccatgagcat catgaggaag aagagacccc acattctaca agcacaatcc	360
[0693]	aggcaactcc tagtagtaca acggaagaaa cagctacca gaaggaacag tggtttgga	420
[0694]	acagatggca tgagggatat cgccaaacac ccagagaaga ctccattcg acaacaggga	480
[0695]	cagctgcagc ctgagctcat accagcacc caatgcaagg aaggacaaca ccaagcccag	540
[0696]	aggacagttc ctggactgat ttctcaacc caatctcaca ccccatggga cgaggctac	600
[0697]	aagcaggaag aaggatggat atggactcca gtcatagtac aacgcttcag cctactgca	660
[0698]	atccaaacac aggtttggtg gaagatttgg acaggacagg acctcttca atgacaacgc	720
[0699]	agcagagtaa ttctcagagc ttctctacat cacatgaagg cttggaagaa gataaagacc	780
[0700]	atccaaacac ttctactctg acatcaagca ataggaatga tgtcacaggt ggaagaagag	840
[0701]	acccaaatca ttctgaagge tcaactactt tactggaagg ttatacctct cattacccac	900

[0702] acacgaagga aagcaggacc ttcatcccag tgacctcagc taagactggg tcctttggag 960
 [0703] ttactgcagt tactgttggg gattccaact ctaatgtcaa tcgttcctta tcag 1014
 [0704] <210>13
 [0705] <211>742
 [0706] <212>PRT
 [0707] <213> 智人 (Homo sapiens)
 [0708] <400>13
 [0709] Met Asp Lys Phe Trp Trp His Ala Ala Trp Gly Leu Cys Leu Val Pro
 [0710] 1 5 10 15
 [0711] Leu Ser Leu Ala Gln Ile Asp Leu Asn Ile Thr Cys Arg Phe Ala Gly
 [0712] 20 25 30
 [0713] Val Phe His Val Glu Lys Asn Gly Arg Tyr Ser Ile Ser Arg Thr Glu
 [0714] 35 40 45
 [0715] Ala Ala Asp Leu Cys Lys Ala Phe Asn Ser Thr Leu Pro Thr Met Ala
 [0716] 50 55 60
 [0717] Gln Met Glu Lys Ala Leu Ser Ile Gly Phe Glu Thr Cys Arg Tyr Gly
 [0718] 65 70 75 80
 [0719]

Phe Ile Glu Gly His Val Val Ile Pro Arg Ile His Pro Asn Ser Ile
 85 90 95
 Cys Ala Ala Asn Asn Thr Gly Val Tyr Ile Leu Thr Ser Asn Thr Ser
 100 105 110
 Ile Val Asp Thr Tyr Val Phe Asn Ala Ser Ala Pro Pro Glu Glu Asp
 115 120 125
 Cys Thr Ser Val Thr Asp Leu Pro Asn Ala Phe Asp Gly Pro Ile Thr
 130 135 140
 Ile Thr Ile Val Asn Arg Asp Gly Thr Arg Tyr Val Gln Lys Gly Glu
 145 150 155 160
 Tyr Arg Thr Asn Pro Glu Asp Ile Tyr Pro Ser Asn Pro Thr Asp Asp
 165 170 175
 Asp Val Ser Ser Gly Ser Ser Ser Glu Arg Ser Ser Thr Ser Gly Gly
 180 185 190
 Tyr Ile Phe Tyr Thr Phe Ser Thr Val His Pro Ile Pro Asp Glu Asp
 195 200 205
 Ser Pro Trp Ile Thr Asp Ser Thr Asp Arg Ile Pro Ala Thr Thr Leu
 210 215 220
 Met Ser Thr Ser Ala Thr Ala Thr Glu Thr Ala Thr Lys Arg Gln Glu
 225 230 235 240
 Thr Trp Asp Trp Phe Ser Trp Leu Phe Leu Pro Ser Glu Ser Lys Asn
 245 250 255
 His Leu His Thr Thr Thr Gln Met Ala Gly Thr Ser Ser Asn Thr Ile
 260 265 270
 Ser Ala Gly Trp Glu Pro Asn Glu Glu Asn Glu Asp Glu Arg Asp Arg
 275 280 285
 His Leu Ser Phe Ser Gly Ser Gly Ile Asp Asp Asp Glu Asp Phe Ile
 290 295 300
 Ser Ser Thr Ile Ser Thr Thr Pro Arg Ala Phe Asp His Thr Lys Gln
 305 310 315 320
 Asn Gln Asp Trp Thr Gln Trp Asn Pro Ser His Ser Asn Pro Glu Val
 325 330 335
 Leu Leu Gln Thr Thr Thr Arg Met Thr Asp Val Asp Arg Asn Gly Thr
 340 345 350
 Thr Ala Tyr Glu Gly Asn Trp Asn Pro Glu Ala His Pro Pro Leu Ile
 355 360 365
 His His Glu His His Glu Glu Glu Thr Pro His Ser Thr Ser Thr
 370 375 380
 Ile Gln Ala Thr Pro Ser Ser Thr Thr Glu Glu Thr Ala Thr Gln Lys

[0720]

385		390		395		400
Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg Gln Thr Pro						
		405		410		415
Asp Ser His Ser Phe Thr Gln Thr Ala Ala Ala Ser Ala His		420		425		430
Thr Ser His Pro Met Gln Gly Arg Thr Thr Pro Ser Pro Glu Asp Ser		435		440		445
Ser Trp Thr Asp Phe Phe Asn Pro Ile Ser His Pro Met Gly Arg Gly		450		455		460
His Gln Ala Gly Arg Arg Met Asp Met Asp Ser Ser His Ser Ile Thr		465		470		475
				475		480
Leu Gln Pro Thr Ala Asn Pro Asn Thr Gly Leu Val Glu Asp Leu Asp		485		490		495
Arg Thr Gly Pro Leu Ser Met Thr Thr Gln Gln Ser Asn Ser Gln Ser		500		505		510
Phe Ser Thr Ser His Glu Gly Leu Glu Glu Asp Lys Asp His Pro Thr		515		520		525
Thr Ser Thr Leu Thr Ser Ser Asn Arg Asn Asp Val Thr Gly Gly Arg		530		535		540
Arg Asp Pro Asn His Ser Glu Gly Ser Thr Thr Leu Leu Glu Gly Tyr		545		550		555
				555		560
Thr Ser His Tyr Pro His Thr Lys Glu Ser Arg Thr Phe Ile Pro Val		565		570		575
Thr Ser Ala Lys Thr Gly Ser Phe Gly Val Thr Ala Val Thr Val Gly		580		585		590
Asp Ser Asn Ser Asn Val Asn Arg Ser Leu Ser Gly Asp Gln Asp Thr		595		600		605
Phe His Pro Ser Gly Gly Ser His Thr Thr His Gly Ser Glu Ser Asp		610		615		620
Gly His Ser His Gly Ser Gln Glu Gly Gly Ala Asn Thr Thr Ser Gly		625		630		635
				635		640
Pro Ile Arg Thr Pro Gln Ile Pro Glu Trp Leu Ile Ile Leu Ala Ser		645		650		655
Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile Leu Ala Val Cys Ile Ala Val Asn Ser		660		665		670
Arg Arg Arg Cys Gly Gln Lys Lys Lys Leu Val Ile Asn Ser Gly Asn		675		680		685
Gly Ala Val Glu Asp Arg Lys Pro Ser Gly Leu Asn Gly Glu Ala Ser		690		695		700

[0721]

Lys Ser Gln Glu Met Val His Leu Val Asn Lys Glu Ser Ser Glu Thr
 705 710 715 720

Pro Asp Glu Phe Met Thr Ala Asp Leu Thr Arg Asn Leu Glu Asn Val
 725 730 735

Asp Met Lys Ile Gly Val
 740

<210> 14
 <211> 699
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 14

Met Asp Lys Phe Trp Trp His Ala Ala Trp Gly Leu Cys Leu Val Pro
 1 5 10 15

Leu Ser Leu Ala Gln Ile Asp Leu Asn Ile Thr Cys Arg Phe Ala Gly
 20 25 30

Val Phe His Val Glu Lys Asn Gly Arg Tyr Ser Ile Ser Arg Thr Glu
 35 40 45

Ala Ala Asp Leu Cys Lys Ala Phe Asn Ser Thr Leu Pro Thr Met Ala
 50 55 60

Gln Met Glu Lys Ala Leu Ser Ile Gly Phe Glu Thr Cys Arg Tyr Gly
 65 70 75 80

Phe Ile Glu Gly His Val Val Ile Pro Arg Ile His Pro Asn Ser Ile
 85 90 95

Cys Ala Ala Asn Asn Thr Gly Val Tyr Ile Leu Thr Ser Asn Thr Ser
 100 105 110

Gln Tyr Asp Thr Tyr Cys Phe Asn Ala Ser Ala Pro Pro Glu Glu Asp
 115 120 125

Cys Thr Ser Val Thr Asp Leu Pro Asn Ala Phe Asp Gly Pro Ile Thr
 130 135 140

Ile Thr Ile Val Asn Arg Asp Gly Thr Arg Tyr Val Gln Lys Gly Glu
 145 150 155 160

Tyr Arg Thr Asn Pro Glu Asp Ile Tyr Pro Ser Asn Pro Thr Asp Asp
 165 170 175

Asp Val Ser Ser Gly Ser Ser Ser Glu Arg Ser Ser Thr Ser Gly Gly
 180 185 190

Tyr Ile Phe Tyr Thr Phe Ser Thr Val His Pro Ile Pro Asp Glu Asp
 195 200 205

Ser Pro Trp Ile Thr Asp Ser Thr Asp Arg Ile Pro Ala Thr Ser Thr

[0722]

210	215	220
Ser Ser Asn Thr Ile	Ser Ala Gly Trp Glu Pro Asn Glu Glu Asn Glu	
225	230	235 240
Asp Glu Arg Asp Arg His Leu Ser Phe Ser Gly Ser Gly Ile Asp Asp		
	245	250 255
Asp Glu Asp Phe Ile Ser Ser Thr Ile Ser Thr Thr Pro Arg Ala Phe		
	260	265 270
Asp His Thr Lys Gln Asn Gln Asp Trp Thr Gln Trp Asn Pro Ser His		
	275	280 285
Ser Asn Pro Glu Val Leu Leu Gln Thr Thr Thr Arg Met Thr Asp Val		
	290	295 300
Asp Arg Asn Gly Thr Thr Ala Tyr Glu Gly Asn Trp Asn Pro Glu Ala		
305	310	315 320
His Pro Pro Leu Ile His His Glu His His Glu Glu Glu Glu Thr Pro		
	325	330 335
His Ser Thr Ser Thr Ile Gln Ala Thr Pro Ser Ser Thr Thr Glu Glu		
	340	345 350
Thr Ala Thr Gln Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu Gly		
	355	360 365
Tyr Arg Gln Thr Pro Lys Glu Asp Ser His Ser Thr Thr Gly Thr Ala		
	370	375 380
Ala Ala Ser Ala His Thr Ser His Pro Met Gln Gly Arg Thr Thr Pro		
385	390	395 400
Ser Pro Glu Asp Ser Ser Trp Thr Asp Phe Phe Asn Pro Ile Ser His		
	405	410 415
Pro Met Gly Arg Gly His Gln Ala Gly Arg Arg Met Asp Met Asp Ser		
	420	425 430
Ser His Ser Ile Thr Leu Gln Pro Thr Ala Asn Pro Asn Thr Gly Leu		
	435	440 445
Val Glu Asp Leu Asp Arg Thr Gly Pro Leu Ser Met Thr Thr Gln Gln		
	450	455 460
Ser Asn Ser Gln Ser Phe Ser Thr Ser His Glu Gly Leu Glu Glu Asp		
465	470	475 480
Lys Asp His Pro Thr Thr Ser Thr Leu Thr Ser Ser Asn Arg Asn Asp		
	485	490 495
Val Thr Gly Gly Arg Arg Asp Pro Asn His Ser Glu Gly Ser Thr Thr		
	500	505 510
Leu Leu Glu Gly Tyr Thr Ser His Tyr Pro His Thr Lys Glu Ser Arg		
	515	520 525

[0723]

Thr Phe Ile Pro Val Thr Ser Ala Lys Thr Gly Ser Phe Gly Val Thr
 530 535 540
 Ala Val Thr Val Gly Asp Ser Asn Ser Asn Val Asn Arg Ser Leu Ser
 545 550 555 560
 Gly Asp Gln Asp Thr Phe His Pro Ser Gly Gly Ser His Thr Thr His
 565 570 575
 Gly Ser Glu Ser Asp Gly His Ser His Gly Ser Gln Glu Gly Gly Ala
 580 585 590
 Asn Thr Thr Ser Gly Pro Ile Arg Thr Pro Gln Ile Pro Glu Trp Leu
 595 600 605
 Ile Ile Leu Ala Ser Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile Leu Ala Val Cys
 610 615 620
 Ile Ala Val Asn Ser Arg Arg Arg Cys Gly Gln Lys Lys Lys Leu Val
 625 630 635 640
 Ile Asn Ser Gly Asn Gly Ala Val Glu Asp Arg Lys Pro Ser Gly Leu
 645 650 655
 Asn Gly Glu Ala Ser Lys Ser Gln Glu Met Val His Leu Val Asn Lys
 660 665 670
 Glu Ser Ser Glu Thr Pro Asp Gln Phe Met Thr Ala Asp Glu Thr Arg
 675 680 685
 Asn Leu Gln Asn Val Asp Met Lys Ile Gly Val
 690 695

 <210> 15
 <211> 493
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

 <400> 15
 Met Asp Lys Phe Trp Trp His Ala Ala Trp Gly Leu Cys Leu Val Pro
 1 5 10 15
 Leu Ser Leu Ala Gln Ile Asp Leu Asn Ile Thr Cys Arg Phe Ala Gly
 20 25 30
 Val Phe His Val Glu Lys Asn Gly Arg Tyr Ser Ile Ser Arg Thr Glu
 35 40 45
 Ala Ala Asp Leu Cys Lys Ala Phe Asn Ser Thr Leu Pro Thr Met Ala
 50 55 60
 Gln Met Glu Lys Ala Leu Ser Ile Gly Phe Glu Thr Cys Arg Tyr Gly
 65 70 75 80
 Phe Ile Glu Gly His Val Val Ile Pro Arg Ile His Pro Asn Ser Ile

[0724]

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

[0725]

Trp Leu Ile Ile Leu Ala Ser Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile Leu Ala
 405 410 415
 Val Cys Ile Ala Val Asn Ser Arg Arg Arg Cys Gly Gln Lys Lys Lys
 420 425 430
 Leu Val Ile Asn Ser Gly Asn Gly Ala Val Glu Asp Arg Lys Pro Ser
 435 440 445
 Gly Leu Asn Gly Glu Ala Ser Lys Ser Gln Glu Met Val His Leu Val
 450 455 460
 Asn Lys Glu Ser Ser Glu Thr Pro Asp Gln Phe Met Thr Ala Asp Glu
 465 470 475 480
 Thr Arg Asn Leu Gln Asn Val Asp Met Lys Ile Gly Val
 485 490
 <210> 16
 <211> 361
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)
 <400> 16
 Met Asp Lys Phe Trp Trp His Ala Ala Trp Gly Leu Cys Leu Val Pro
 1 5 10 15
 Leu Ser Leu Ala Gln Ile Asp Leu Asn Ile Thr Cys Arg Phe Ala Gly
 20 25 30
 Val Phe His Val Glu Lys Asn Gly Arg Tyr Ser Ile Ser Arg Thr Glu
 35 40 45
 Ala Ala Asp Leu Cys Lys Ala Phe Asn Ser Thr Leu Pro Thr Met Ala
 50 55 60
 Gln Met Glu Lys Ala Leu Ser Ile Gly Phe Glu Thr Cys Arg Tyr Gly
 65 70 75 80
 Phe Ile Glu Gly His Val Val Ile Pro Arg Ile His Pro Asn Ser Ile
 85 90 95
 Cys Ala Ala Asn Asn Thr Gly Val Tyr Ile Leu Thr Ser Asn Thr Ser
 100 105 110
 Gln Tyr Asp Thr Tyr Cys Phe Asn Ala Ser Ala Pro Pro Glu Glu Asp
 115 120 125
 Cys Thr Ser Val Thr Asp Leu Pro Asn Ala Phe Asp Gly Pro Ile Thr
 130 135 140
 Ile Thr Ile Val Asn Arg Asp Gly Thr Arg Tyr Val Gln Lys Gly Glu
 145 150 155 160
 Tyr Arg Thr Asn Pro Glu Asp Ile Tyr Pro Ser Asn Pro Thr Asp Asp

[0726]

	165	170	175
Asp Val Ser Ser Gly Ser Ser Ser Glu Arg Ser Ser Thr Ser Gly Gly			
	180	185	190
Ivl Ile Phe Tyr Thr Phe Ser Thr Val His Pro Ile Pro Asp Glu Asp			
	195	200	205
Ser Pro Trp Ile Thr Asp Ser Thr Asp Arg Ile Pro Ala Thr Arg Asp			
	210	215	220
Gln Asp Thr Phe His Pro Ser Gly Gly Ser His Thr Thr His Gly Ser			
225	230	235	240
Glu Ser Asp Gly His Ser His Gly Ser Gln Glu Gly Gly Ala Asn Thr			
	245	250	255
Thr Ser Gly Pro Ile Arg Thr Pro Gln Ile Pro Glu Trp Leu Ile Ile			
	260	265	270
Leu Ala Ser Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile Leu Ala Val Cys Ile Ala			
	275	280	285
Val Asn Ser Arg Arg Arg Cys Gly Gln Lys Lys Lys Leu Val Ile Asn			
	290	295	300
Ser Gly Asn Gly Ala Val Glu Asp Arg Lys Pro Ser Gly Leu Asn Gly			
305	310	315	320
Glu Ala Ser Lys Ser Gln Glu Met Val His Leu Val Asn Lys Glu Ser			
	325	330	335
Ser Glu Thr Pro Asp Gln Phe Met Thr Ala Asp Glu Thr Arg Asn Leu			
	340	345	350
Gln Asn Val Asp Met Lys Ile Gly Val			
	355	360	
<210> 17			
<211> 139			
<212> PRT			
<213> 智人(Homo sapiens)			
<400> 17			
Met Asp Lys Phe Trp Trp His Ala Ala Trp Gly Leu Cys Leu Val Pro			
1	5	10	15
Leu Ser Leu Ala Gln Ile Asp Leu Asn Ile Thr Cys Arg Phe Ala Gly			
	20	25	30
Val Phe His Val Glu Lys Asn Gly Arg Tyr Ser Ile Ser Arg Thr Glu			
	35	40	45
Ala Ala Asp Leu Cys Lys Ala Phe Asn Ser Thr Leu Pro Thr Met Ala			
	50	55	60

[0727]

Gln Met Glu Lys Ala Leu Ser Ile Gly Phe Glu Thr Cys Ser Leu His
 65 70 75 80
 Cys Ser Gln Gln Ser Lys Lys Val Trp Ala Glu Glu Lys Ala Ser Asp
 85 90 95
 Gln Glu Trp Gln Trp Ser Cys Gly Gly Gln Lys Ala Lys Trp Thr Gln
 100 105 110
 Arg Arg Gly Gln Gln Val Ser Gly Asn Gly Ala Phe Gly Glu Gln Gly
 115 120 125
 Val Val Arg Asn Ser Arg Pro Val Tyr Asp Ser
 130 135
 <210> 18
 <211> 337
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)
 <400> 18
 Thr Ser Ser Asn Thr Ile Ser Ala Gly Trp Glu Pro Asn Glu Glu Asn
 1 5 10 15
 Glu Asp Glu Arg Asp Arg His Leu Ser Phe Ser Gly Ser Gly Ile Asp
 20 25 30
 Asp Asp Glu Asp Phe Ile Ser Ser Thr Ile Ser Thr Thr Pro Arg Ala
 35 40 45
 Phe Asp His Thr Lys Gln Asn Gln Asp Trp Thr Gln Trp Asn Pro Ser
 50 55 60
 His Ser Asn Pro Glu Val Leu Leu Gln Thr Thr Thr Arg Met Thr Asp
 65 70 75 80
 Val Asp Arg Asn Gly Thr Thr Ala Tyr Glu Gly Asn Trp Asn Pro Glu
 85 90 95
 Ala His Pro Pro Leu Ile His His Glu His His Glu Glu Glu Glu Thr
 100 105 110
 Pro His Ser Thr Ser Thr Ile Gln Ala Thr Pro Ser Ser Thr Thr Glu
 115 120 125
 Glu Thr Ala Thr Gln Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn Arg Trp His Glu
 130 135 140
 Gly Tyr Arg Gln Thr Pro Arg Glu Asp Ser His Ser Thr Thr Gly Thr
 145 150 155 160
 Ala Ala Ala Ser Ala His Thr Ser His Pro Met Gln Gly Arg Thr Thr
 165 170 175
 Pro Ser Pro Glu Asp Ser Ser Trp Thr Asp Phe Phe Asn Pro Ile Ser
 180 185 190

[0728]

His Pro Met Gly Arg Gly His Gln Ala Gly Arg Arg Met Asp Met Asp
 195 200 205

Ser Ser His Ser Thr Phe Leu Gln Pro Thr Ala Asn Pro Asn Thr Gly
 210 215 220

Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Thr Gly Pro Leu Ser Met Thr Thr Gln
 225 230 235 240

Gln Ser Asn Ser Gln Ser Phe Ser Thr Ser His Glu Gly Leu Glu Glu
 245 250 255

Asp Lys Asp His Pro Thr Thr Ser Thr Leu Thr Ser Ser Asn Arg Asn
 260 265 270

Asp Val Thr Gly Gly Arg Arg Asp Pro Asn His Ser Glu Gly Ser Thr
 275 280 285

Thr Leu Leu Glu Gly Tyr Thr Ser His Tyr Pro His Thr Lys Glu Ser
 290 295 300

Arg Thr Phe Ile Pro Val Thr Ser Ala Lys Thr Gly Ser Phe Gly Val
 305 310 315 320

Thr Ala Val Thr Val Gly Asp Ser Asn Ser Asn Val Asn Arg Ser Leu
 325 330 335

Ser

- <210> 19
- <211> 21
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 寡核苷酸引物

<400> 19
 acactttcac tccaatcgtc c

21

- <210> 20
- <211> 20
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 寡核苷酸引物

<400> 20
 tgccctttcc gttgtgtcc

20

- <210> 21
- <211> 18

[0729]

<212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 寡核苷酸引物

<400> 21
 gzaaatcgtg cgtgacat 18

<210> 22
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 寡核苷酸引物

<400> 22
 tcatgatgga gttgaatgta gtt 23

<210> 23
 <211> 720
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa 可以是任何天然产生的氨基酸

<400> 23

Xaa Leu Asn Ile Thr Cys Arg Phe Ala Gly Val Phe His Val Glu Lys
 1 5 10 15

Asn Gly Arg Tyr Ser Ile Ser Arg Thr Glu Ala Ala Asp Leu Cys Lys
 20 25 30

Ala Phe Asn Ser Thr Leu Pro Thr Met Ala Gln Met Glu Lys Ala Leu
 35 40 45

Ser Ile Gly Phe Glu Thr Cys Arg Tyr Gly Phe Ile Glu Gly His Val
 50 55 60

Val Ile Pro Arg Ile His Pro Asn Ser Ile Cys Ala Ala Asn Asn Thr
 65 70 75 80

Gly Val Tyr Ile Leu Thr Ser Asn Thr Ser Gln Tyr Asp Thr Tyr Cys
 85 90 95

Phe Asn Ala Ser Ala Pro Pro Glu Glu Asp Cys Thr Ser Val Thr Asp
 100 105 110

Leu Pro Asn Ala Phe Asp Gly Pro Ile Thr Ile Thr Ile Val Asn Arg
 115 120 125

[0730]

Asp Gly Thr Arg Tyr Val Gln Lys Gly Glu Tyr Arg Thr Asn Pro Glu
 130 135 140

Asp Ile Val Pro Ser Asp Pro Thr Asp Asp Asp Val Ser Ser Gly Ser
 145 150 155 160

Ser Ser Glu Arg Ser Ser Thr Ser Gly Gly Tyr Ile Phe Tyr Thr Phe
 165 170 175

Ser Thr Val His Pro Ile Pro Asp Glu Asp Ser Pro Trp Ile Thr Asp
 180 185 190

Ser Thr Asp Arg Ile Pro Ala Thr Thr Leu Met Ser Thr Ser Ala Thr
 195 200 205

Ala Thr Glu Thr Ala Thr Lys Arg Gln Glu Thr Trp Asp Trp Phe Ser
 210 215 220

Trp Leu Phe Leu Pro Ser Glu Ser Lys Asn His Leu His Thr Thr Thr
 225 230 235 240

Gln Met Ala Gly Thr Ser Ser Asn Thr Ile Ser Ala Gly Trp Glu Pro
 245 250 255

Asn Glu Glu Asn Glu Asp Glu Arg Asp Arg His Leu Ser Phe Ser Gly
 260 265 270

Ser Gly Ile Asp Asp Asp Glu Asp Phe Ile Ser Ser Thr Ile Ser Thr
 275 280 285

Thr Pro Arg Ala Phe Asp His Thr Lys Gln Asn Gln Asp Trp Thr Gln
 290 295 300

Trp Asn Pro Ser His Ser Asn Pro Glu Val Leu Leu Gln Thr Thr Thr
 305 310 315 320

Arg Met Thr Asp Val Asp Arg Asn Gly Thr Thr Ala Tyr Glu Gly Asn
 325 330 335

Trp Asn Pro Glu Ala His Pro Pro Leu Ile His His Glu His His Glu
 340 345 350

Glu Glu Glu Thr Pro His Ser Thr Ser Thr Ile Gln Ala Thr Pro Ser
 355 360 365

Ser Thr Thr Glu Glu Thr Ala Thr Gln Lys Glu Gln Trp Phe Gly Asn
 370 375 380

Arg Trp His Glu Gly Tyr Arg Gln Thr Pro Lys Glu Asp Ser His Ser
 385 390 395 400

Thr Thr Gly Thr Ala Ala Ala Ser Ala His Thr Ser His Pro Met Gln
 405 410 415

Gly Arg Thr Thr Pro Ser Pro Glu Asp Ser Ser Trp Thr Asp Phe Phe
 420 425 430

[0731]

Asn Pro Ile Ser His Pro Met Gly Arg Gly His Gln Ala Gly Arg Arg
 435 440 445

Met Asp Met Asp Ser Ser His Ser Ile Thr Leu Gln Pro Thr Ala Asn
 450 455 460

Pro Asn Thr Gly Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg Thr Gly Pro Leu Ser
 465 470 475 480

Met Thr Thr Gln Gln Ser Asn Ser Gln Ser Phe Ser Thr Ser His Glu
 485 490 495

Gly Leu Glu Glu Asp Lys Asp His Pro Thr Thr Ser Thr Leu Thr Ser
 500 505 510

Ser Asn Arg Asn Asp Val Thr Gly Gly Arg Arg Asp Pro Asn His Ser
 515 520 525

Glu Gly Ser Thr Thr Leu Leu Glu Gly Tyr Thr Ser His Tyr Pro His
 530 535 540

Thr Lys Glu Ser Arg Thr Phe Ile Pro Val Thr Ser Ala Lys Thr Gly
 545 550 555 560

Ser Phe Gly Val Thr Ala Val Thr Val Gly Asp Ser Asn Ser Asn Val
 565 570 575

Asn Arg Ser Leu Ser Gly Asp Gln Asp Thr Phe His Pro Ser Gly Gly
 580 585 590

Ser His Thr Thr His Gly Ser Glu Ser Asp Gly His Ser His Gly Ser
 595 600 605

Gln Glu Gly Gly Ala Asn Thr Thr Ser Gly Pro Ile Arg Thr Pro Gln
 610 615 620

Ile Pro Glu Trp Leu Ile Ile Leu Ala Ser Leu Leu Ala Leu Ala Leu
 625 630 635 640

Ile Leu Ala Val Cys Ile Ala Val Asn Ser Arg Arg Arg Cys Gly Gln
 645 650 655

Lys Lys Lys Leu Val Ile Asn Ser Gly Asn Gly Ala Val Glu Asp Arg
 660 665 670

Lys Pro Ser Gly Leu Asn Gly Glu Ala Ser Lys Ser Gln Glu Met Val
 675 680 685

His Leu Val Asn Lys Glu Ser Ser Glu Thr Pro Asp Gln Phe Met Thr
 690 695 700

Ala Asp Glu Thr Arg Asn Leu Gln Asn Val Asp Met Lys Ile Gly Val
 705 710 715 720

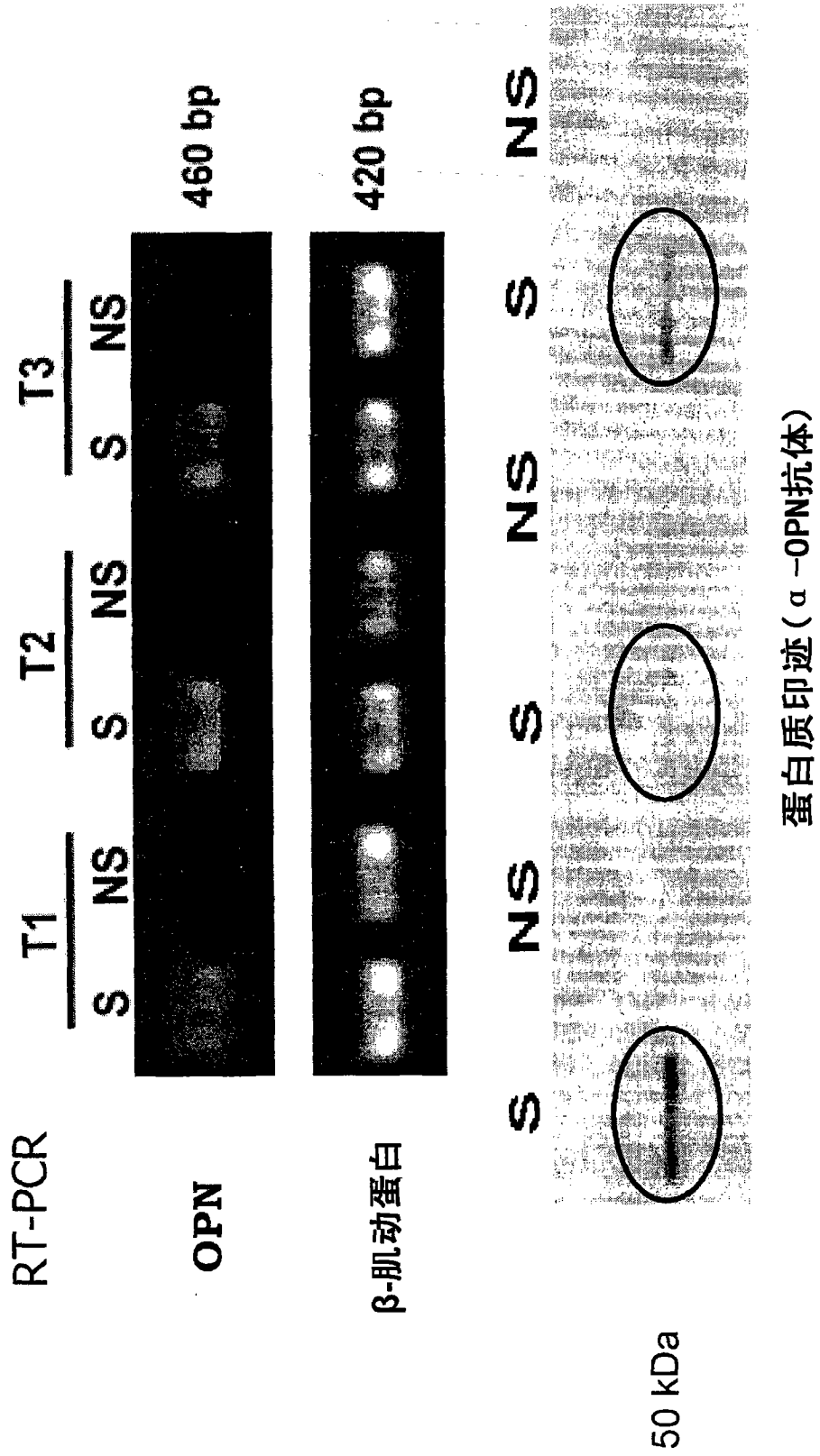


图 1

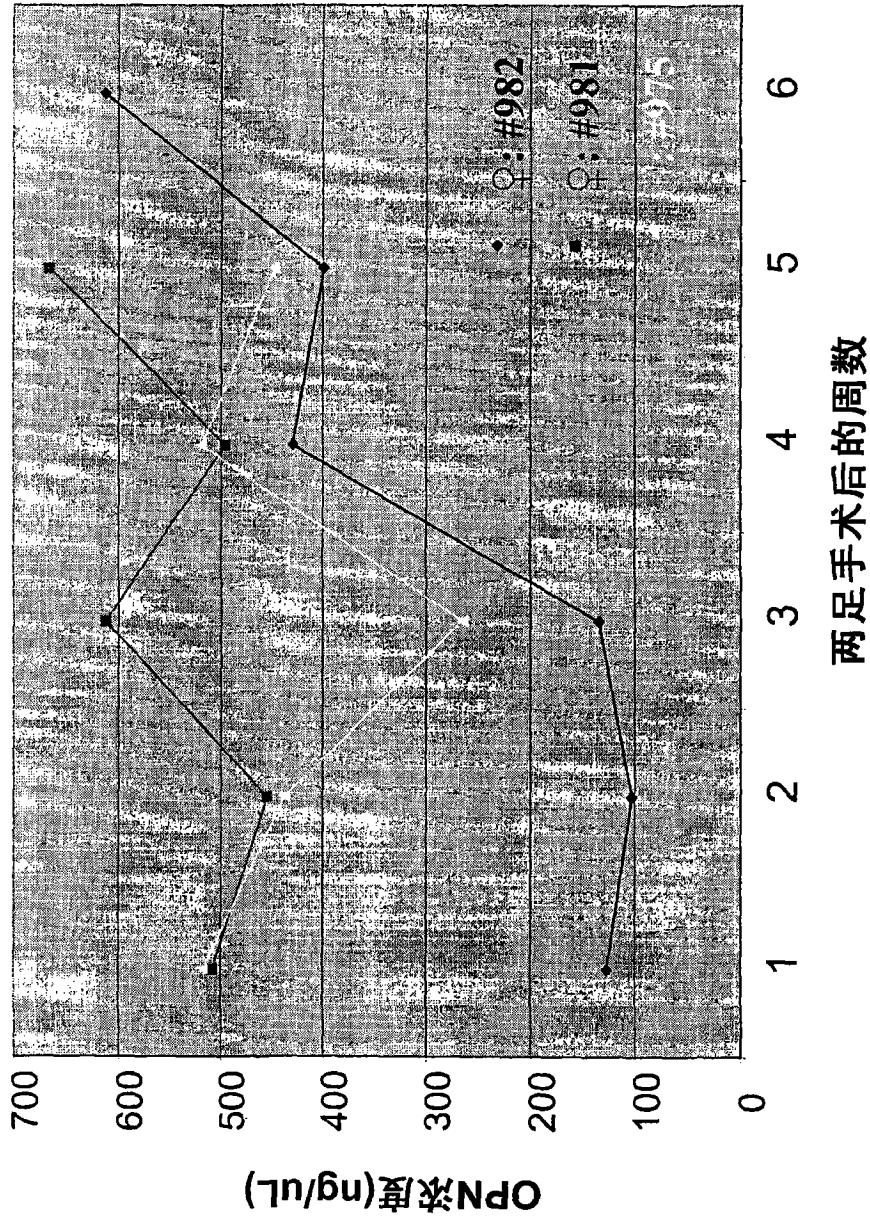
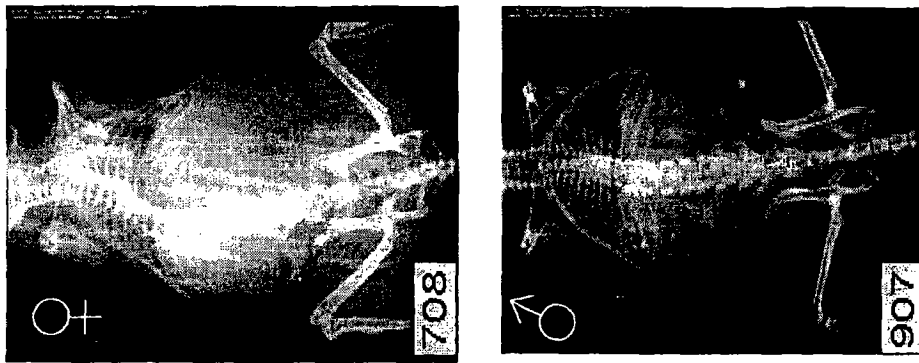
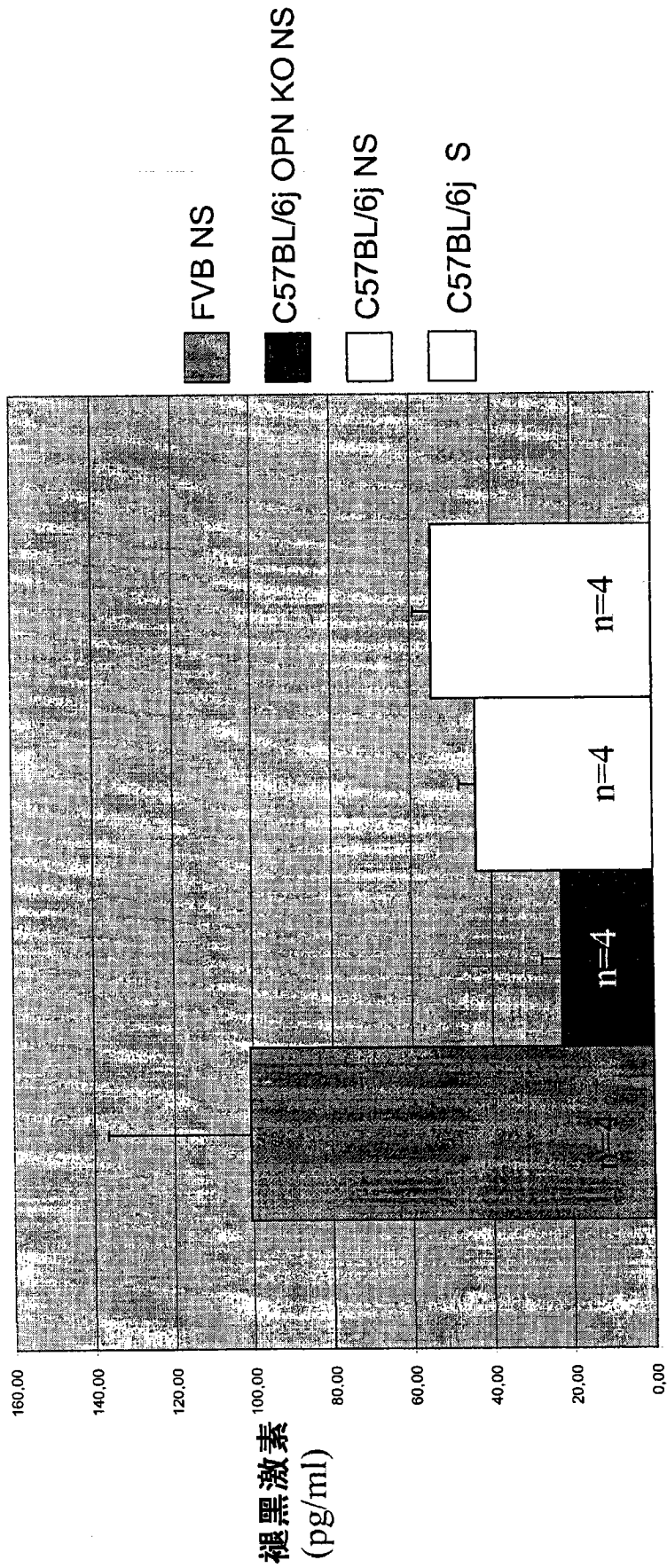


图 2



小鼠品系

图 3

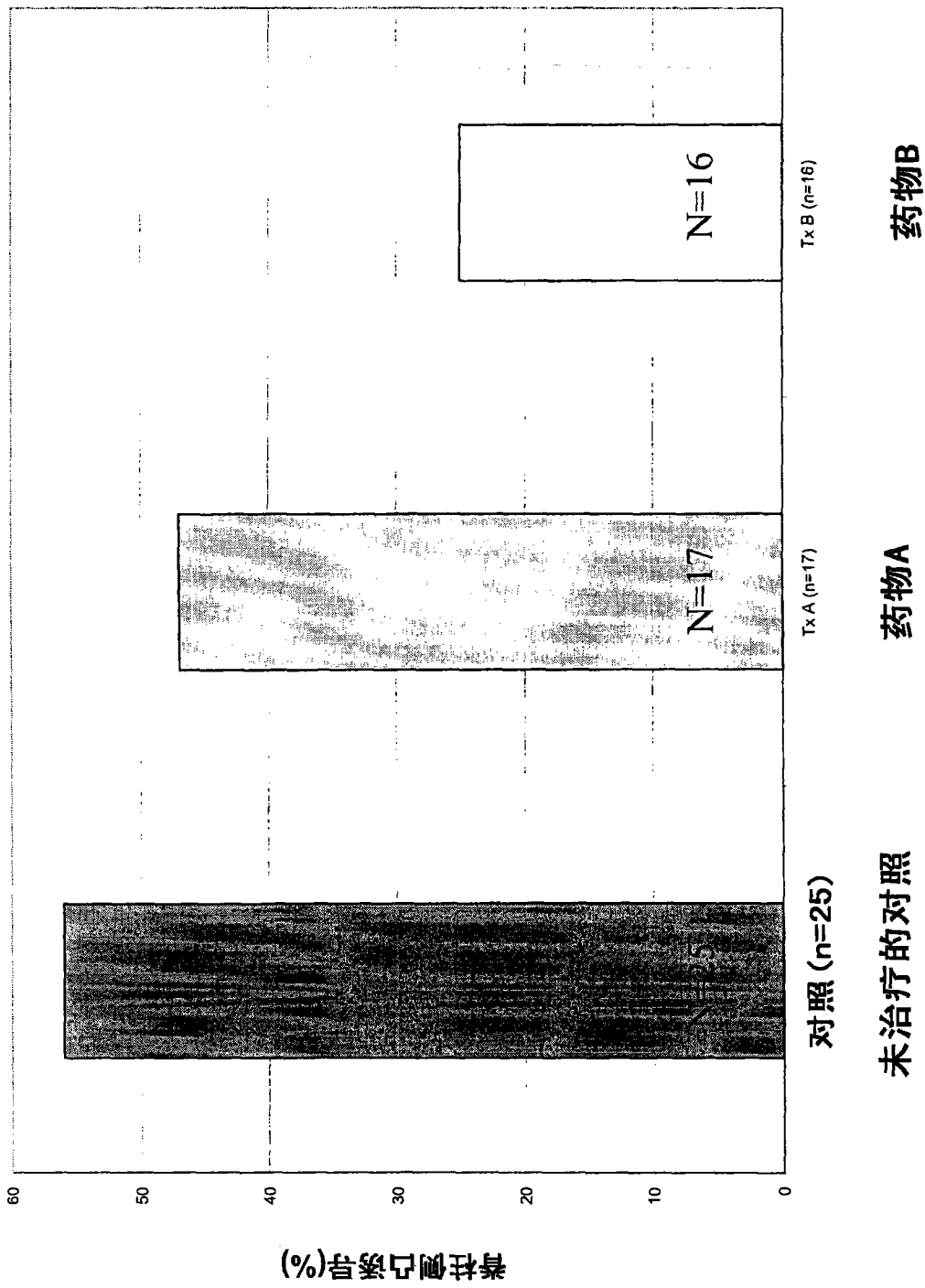


图 4

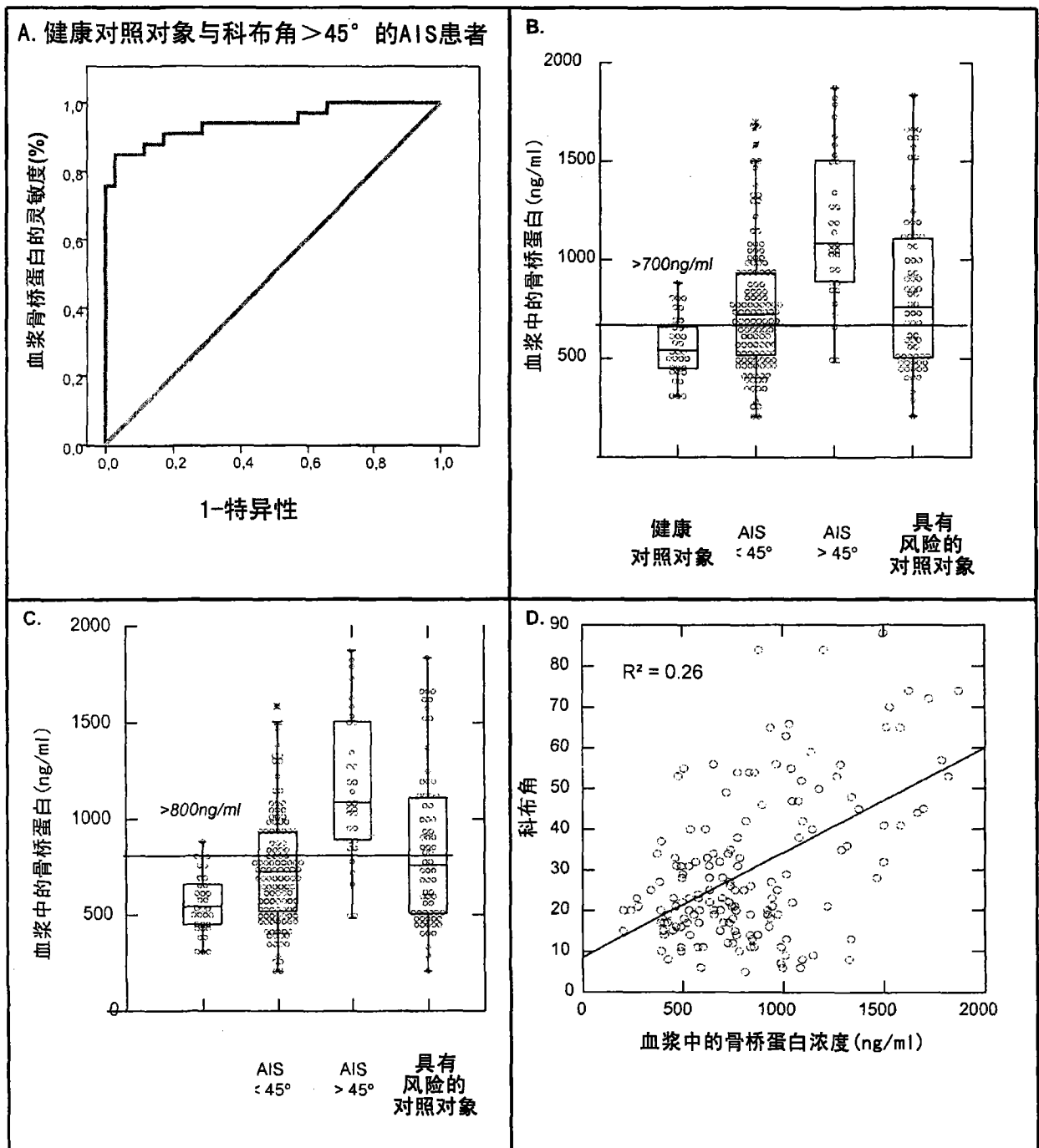
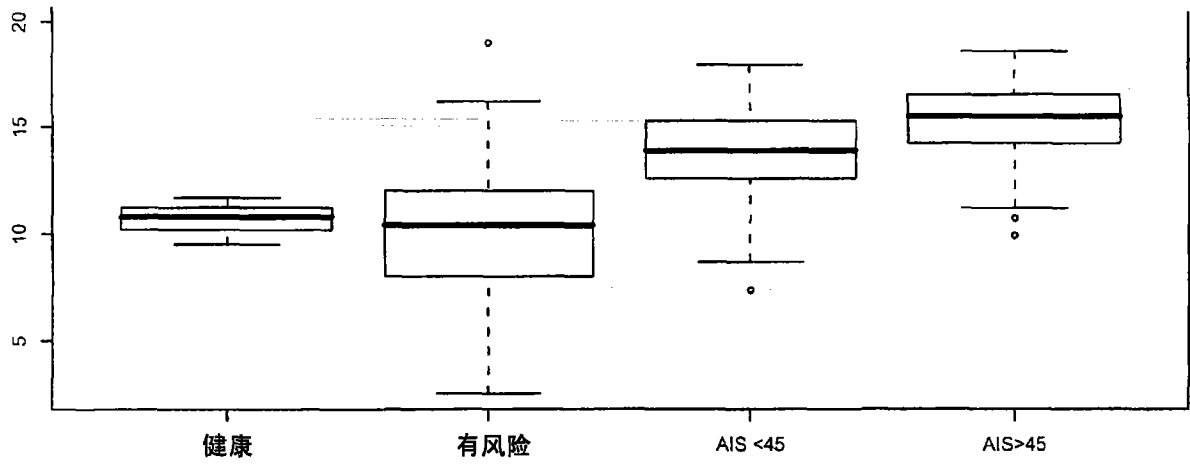
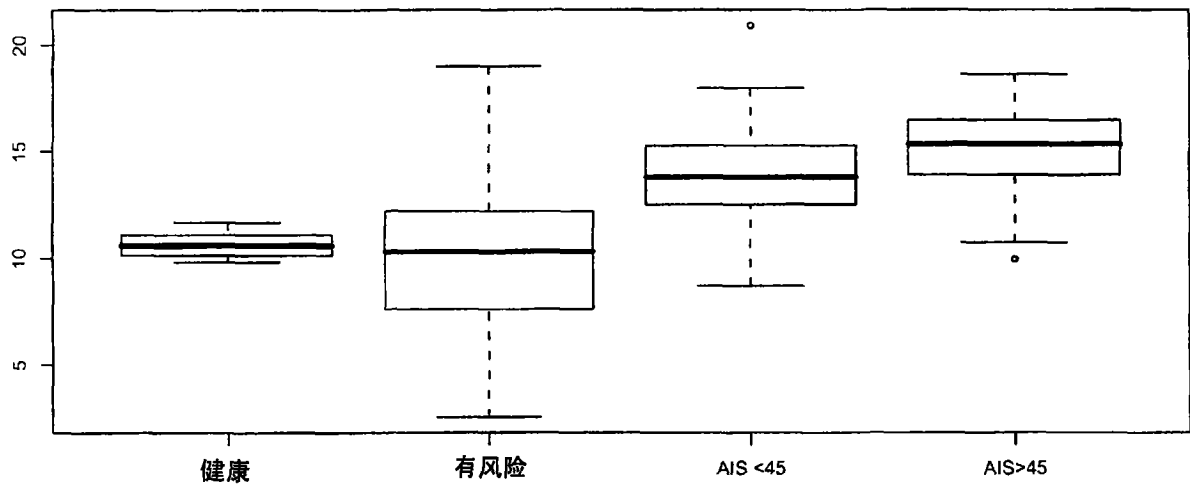


图 5



女孩年龄



男孩年龄

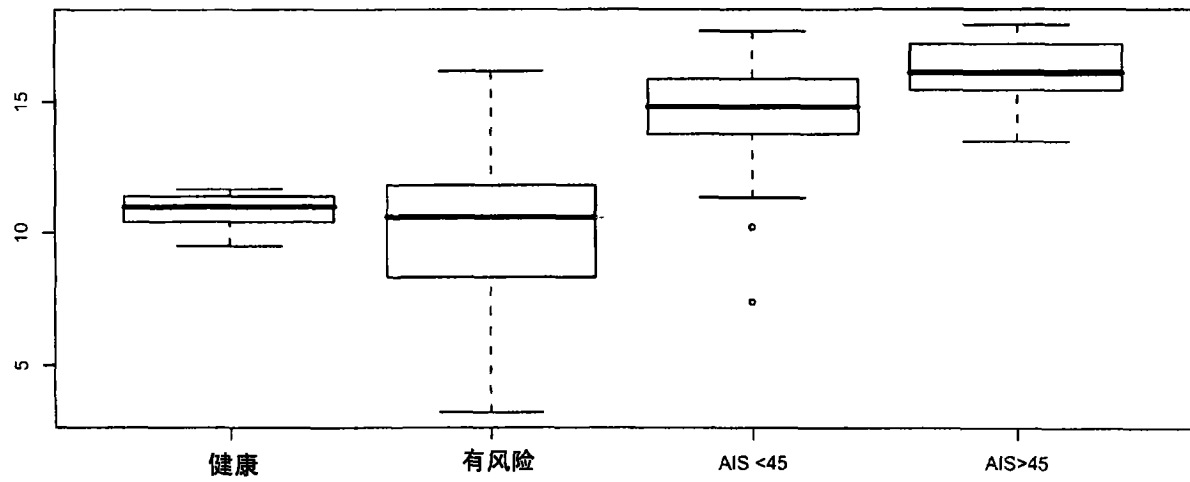


图 6

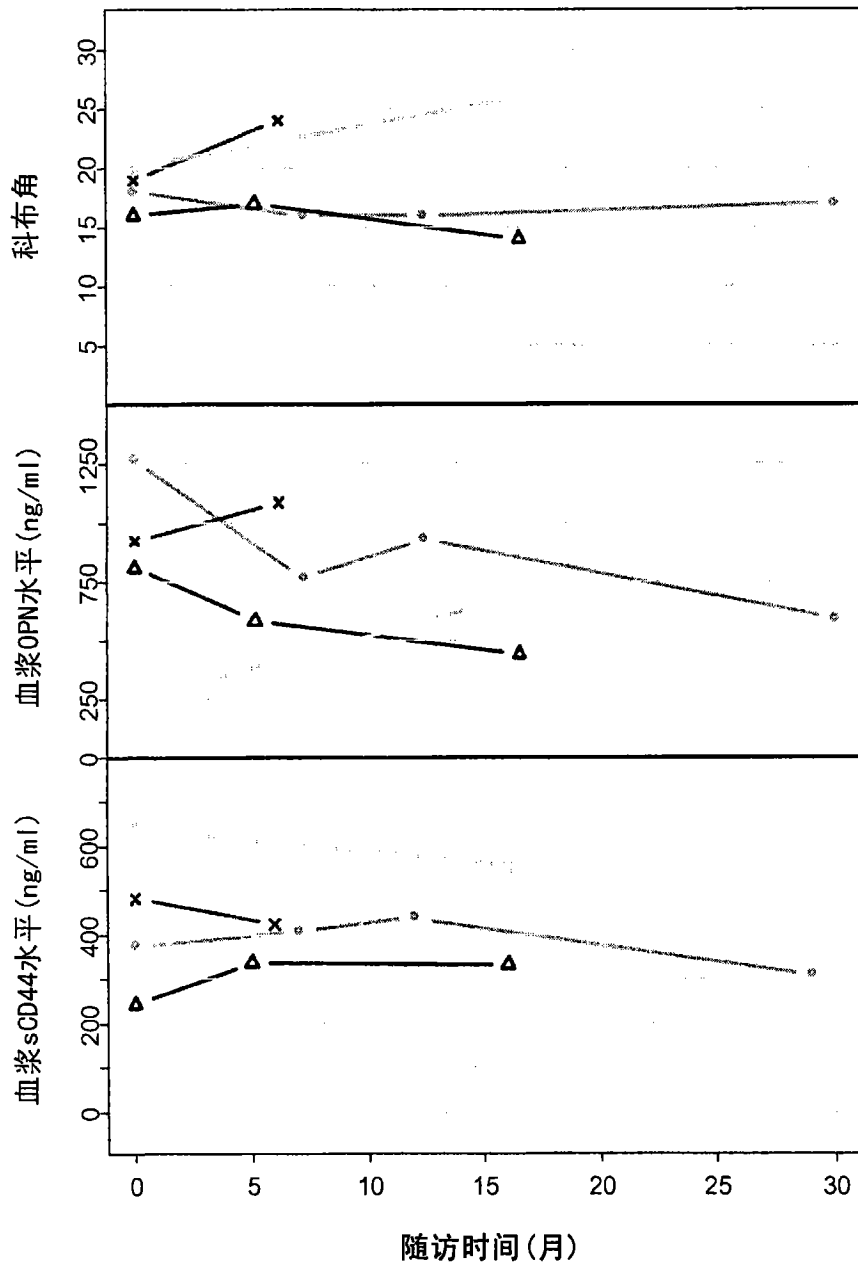


图 7

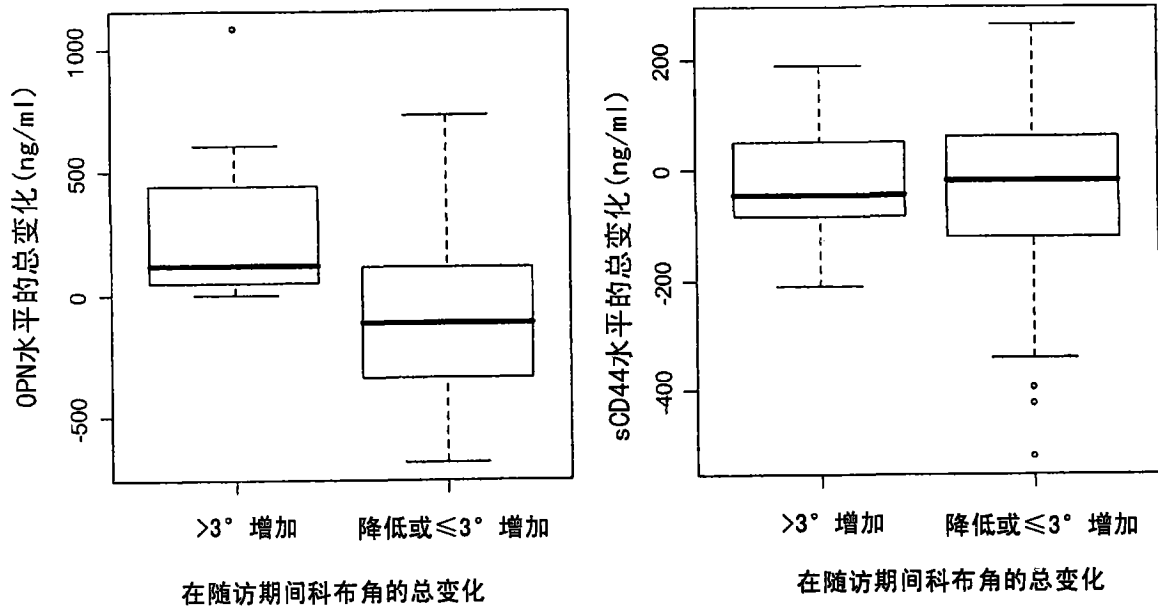


图 8

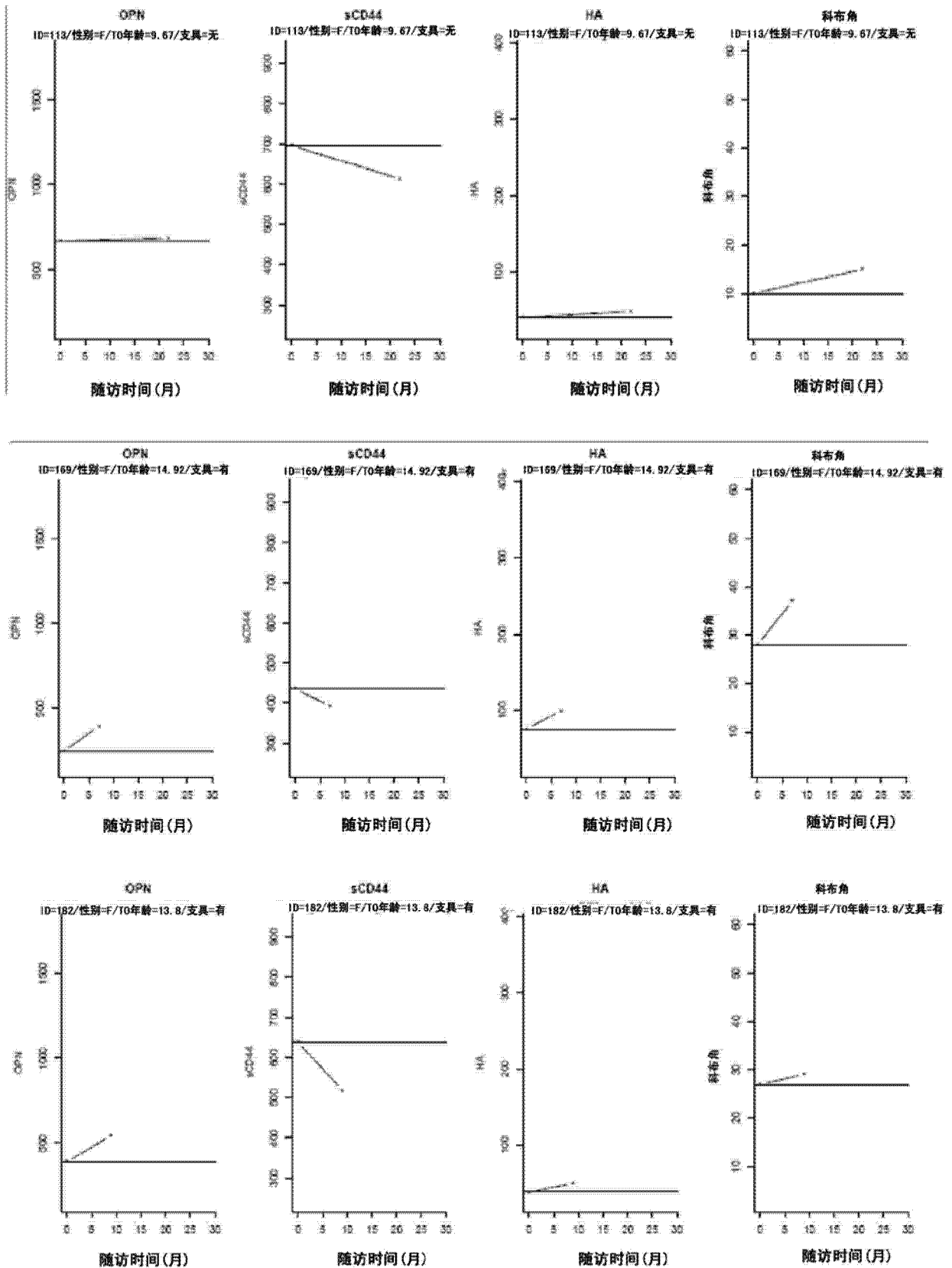


图 9

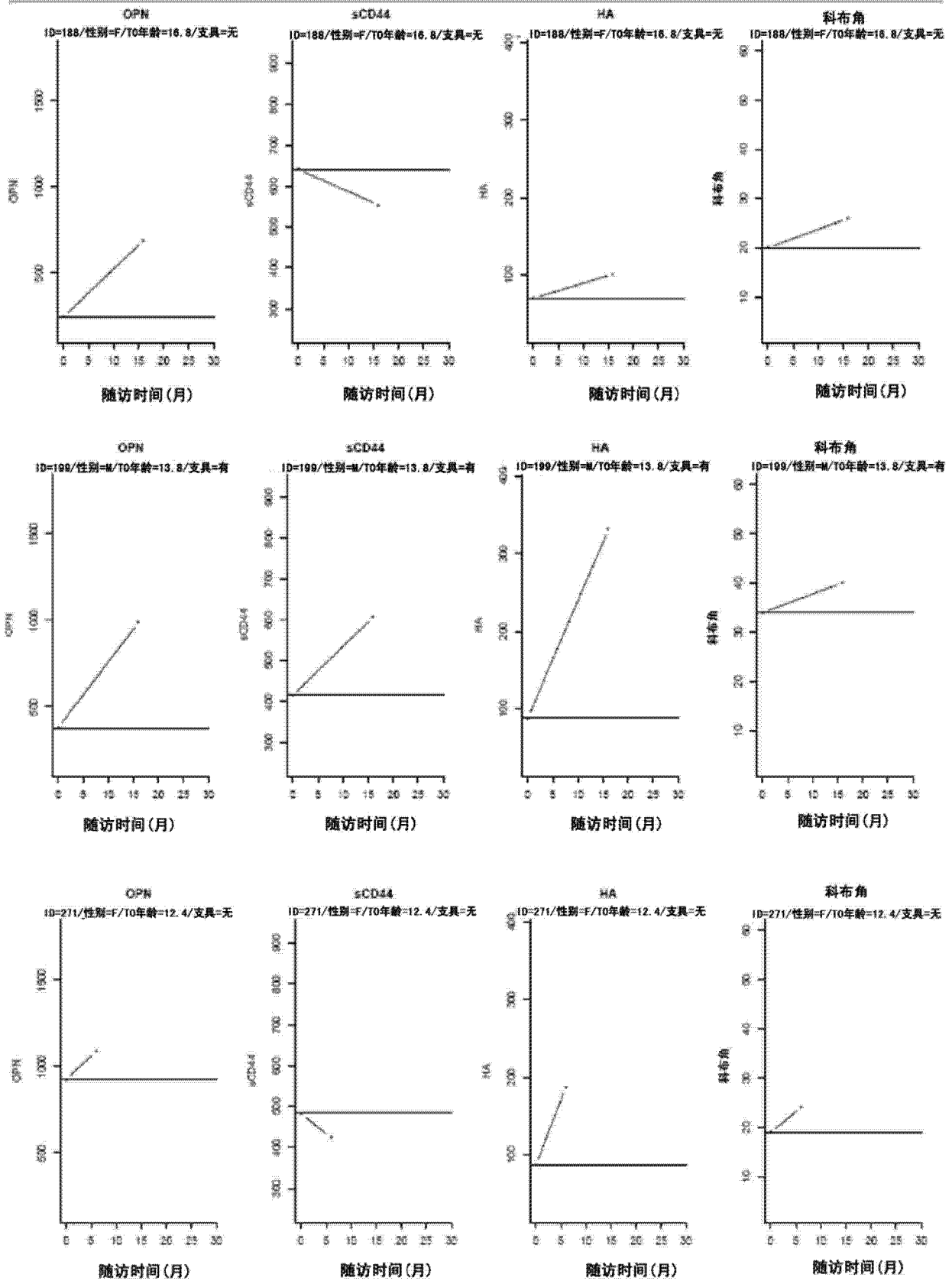


图 9(续)

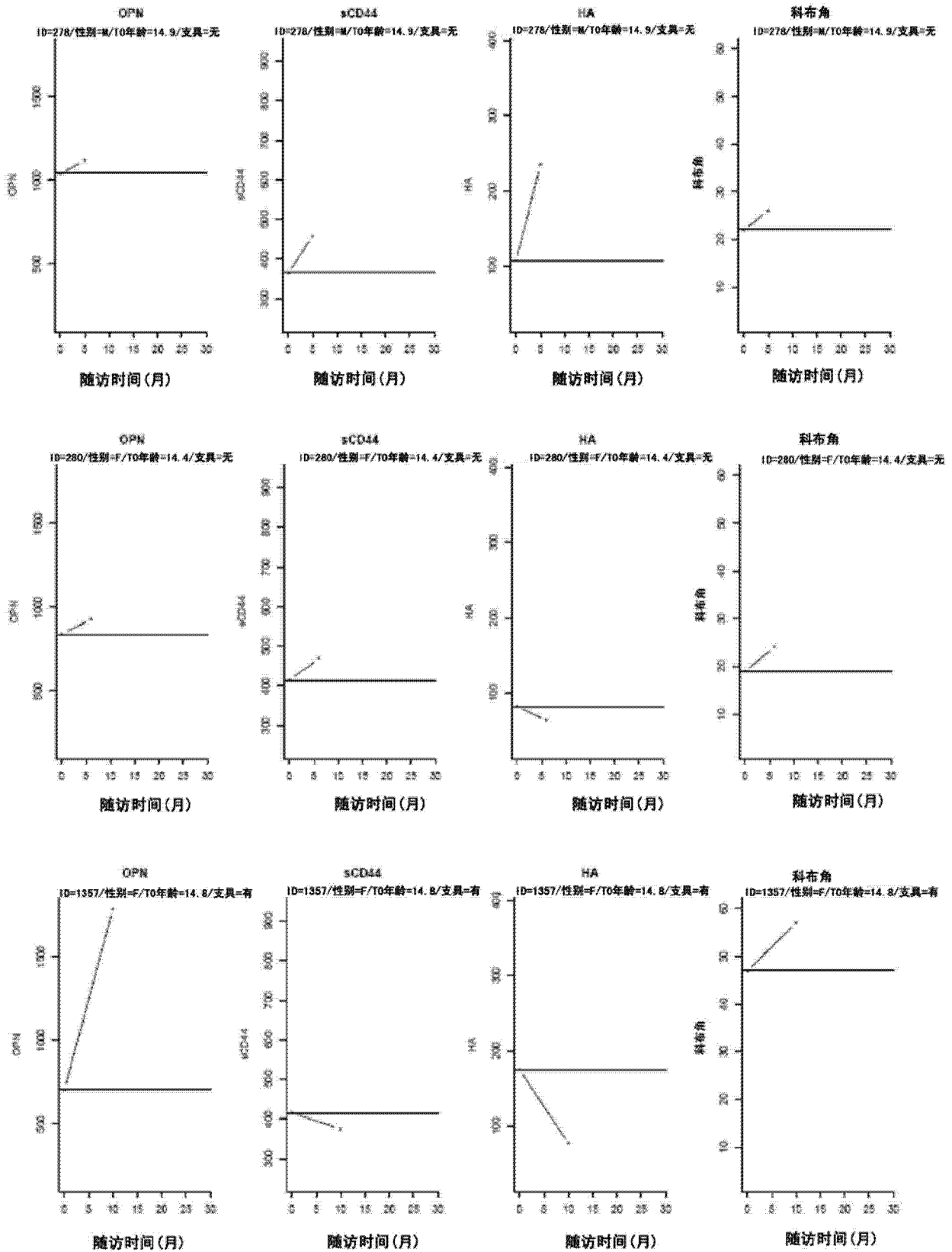


图 9(续)

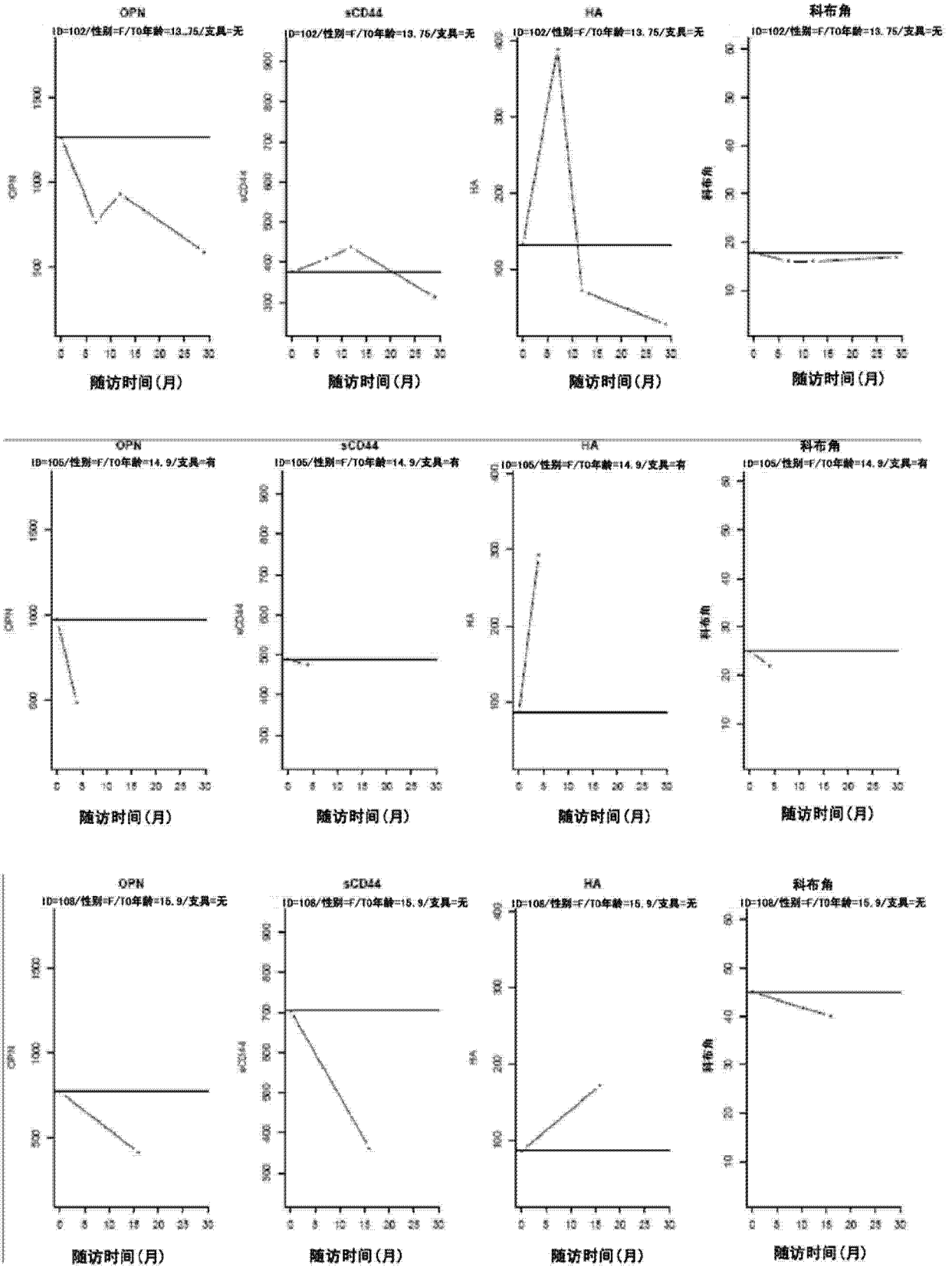


图 10

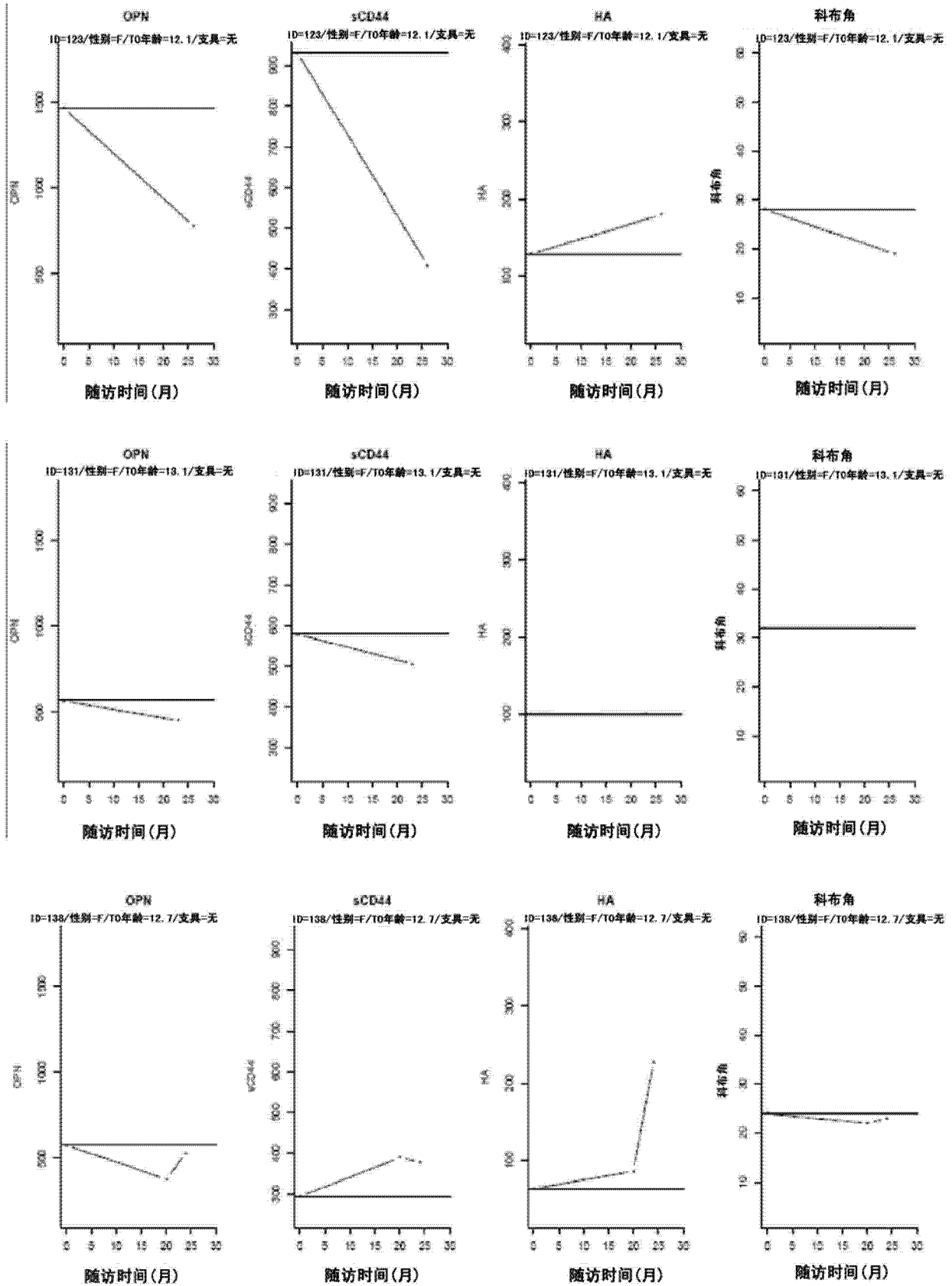


图 10(续)

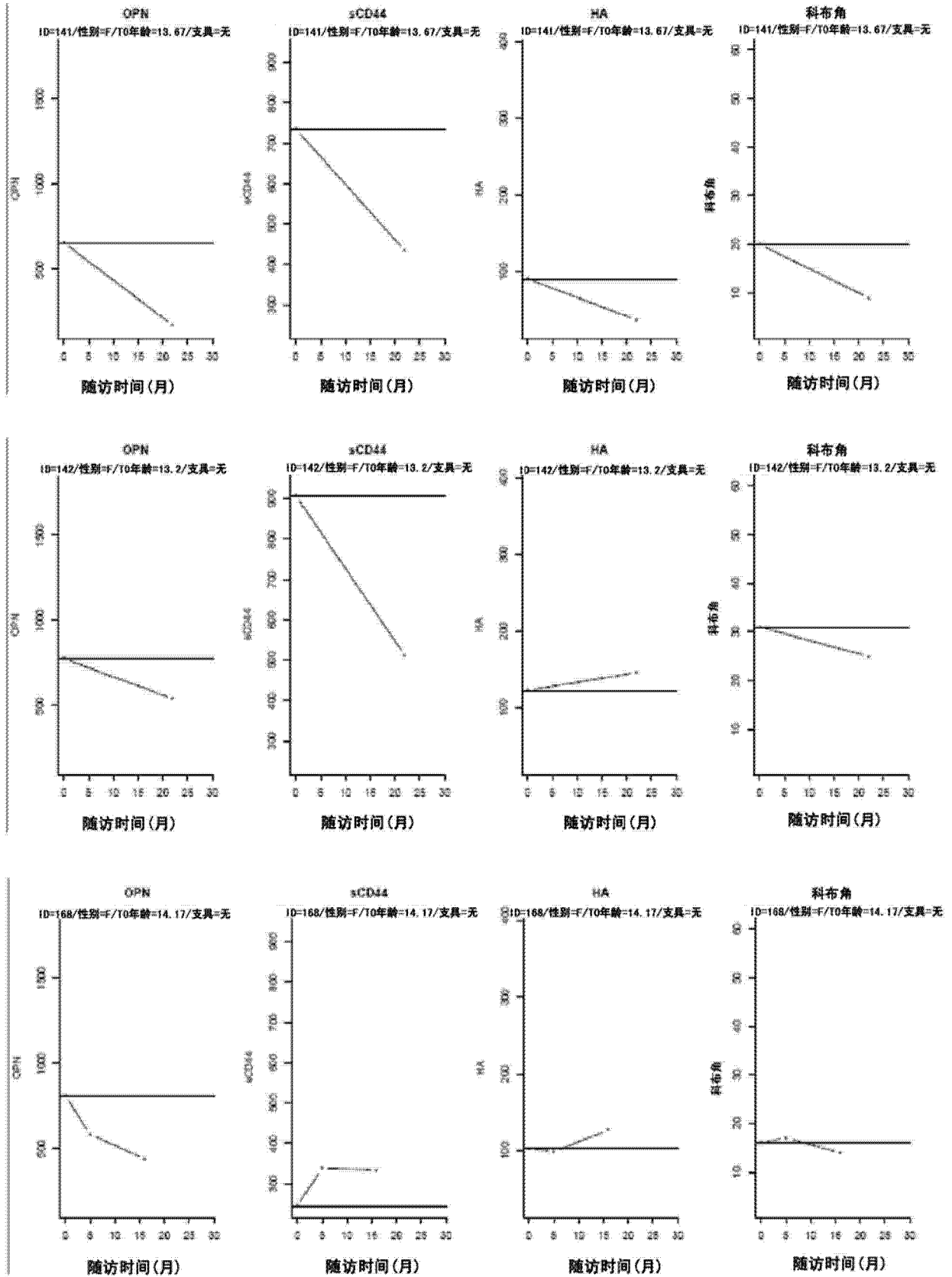


图 10(续)

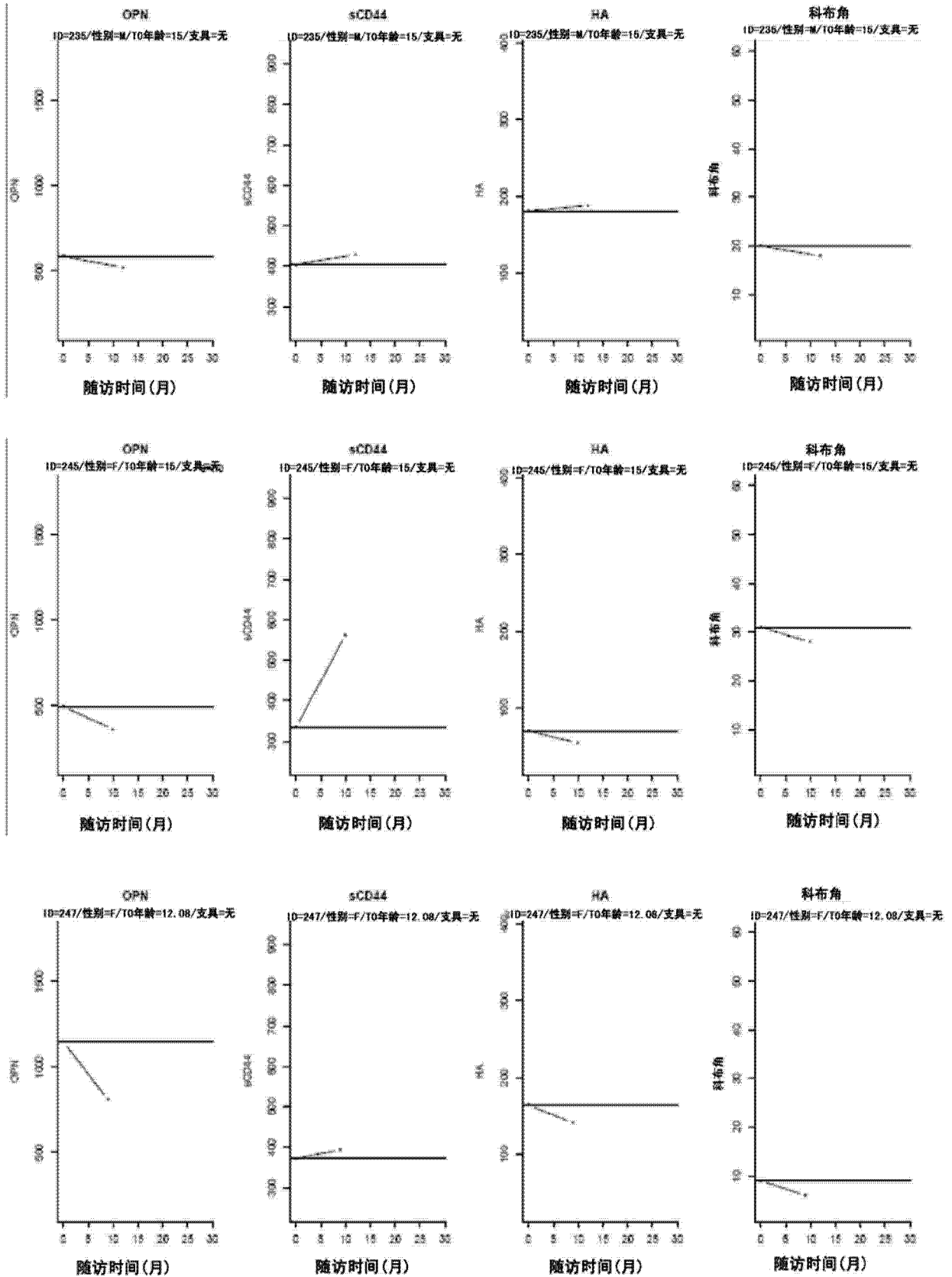


图 10(续)

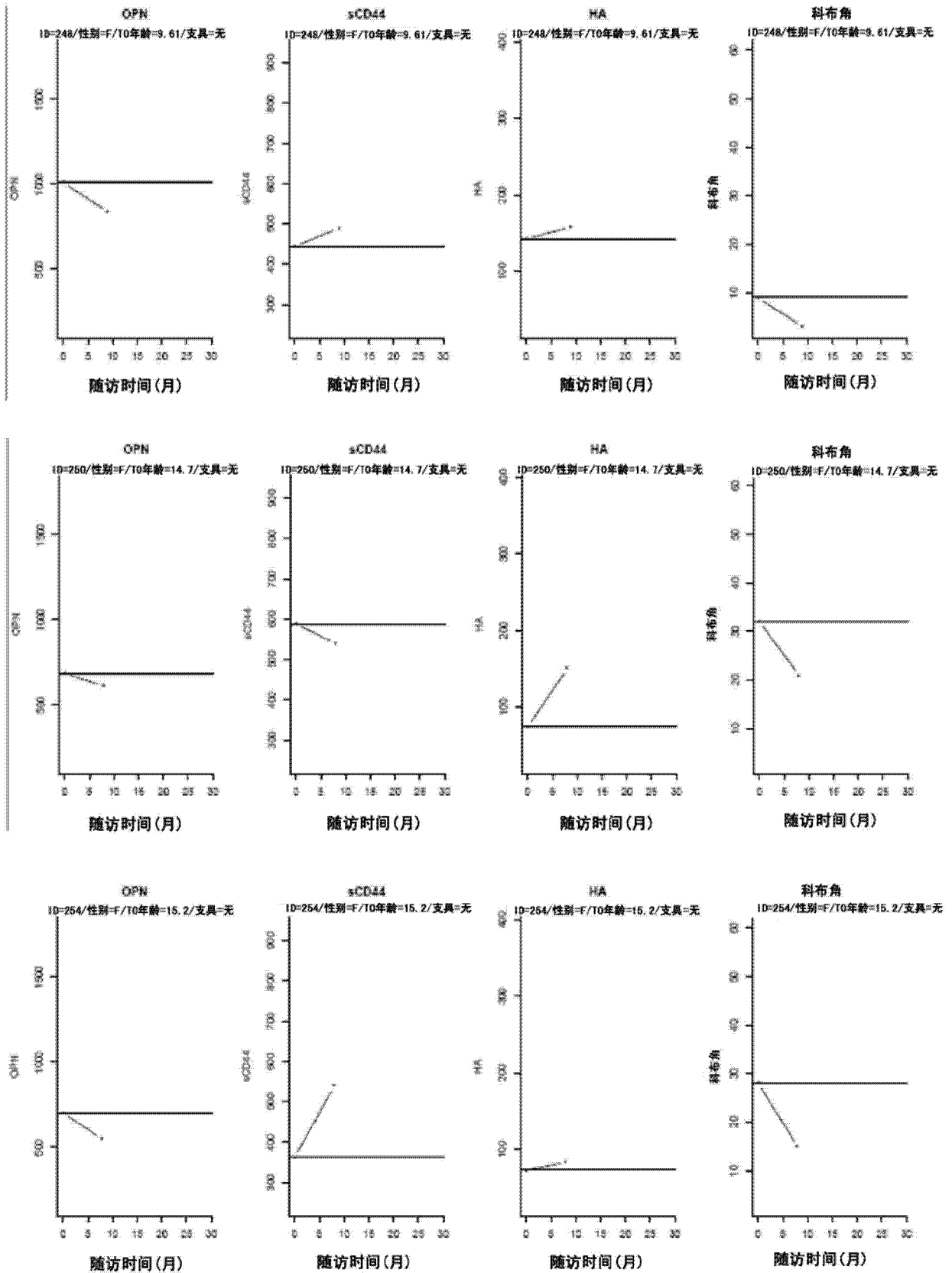


图 10(续)

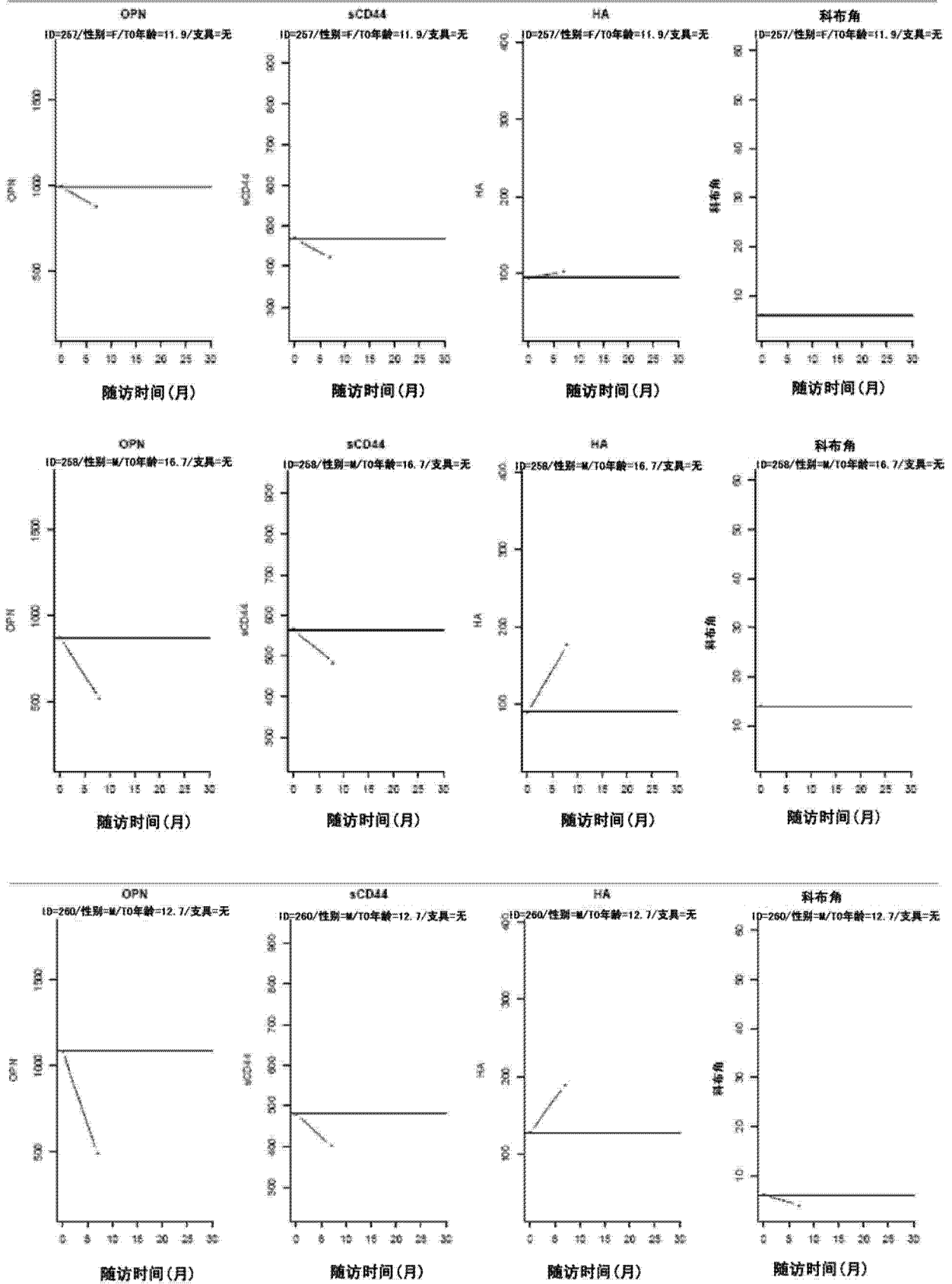


图 10(续)

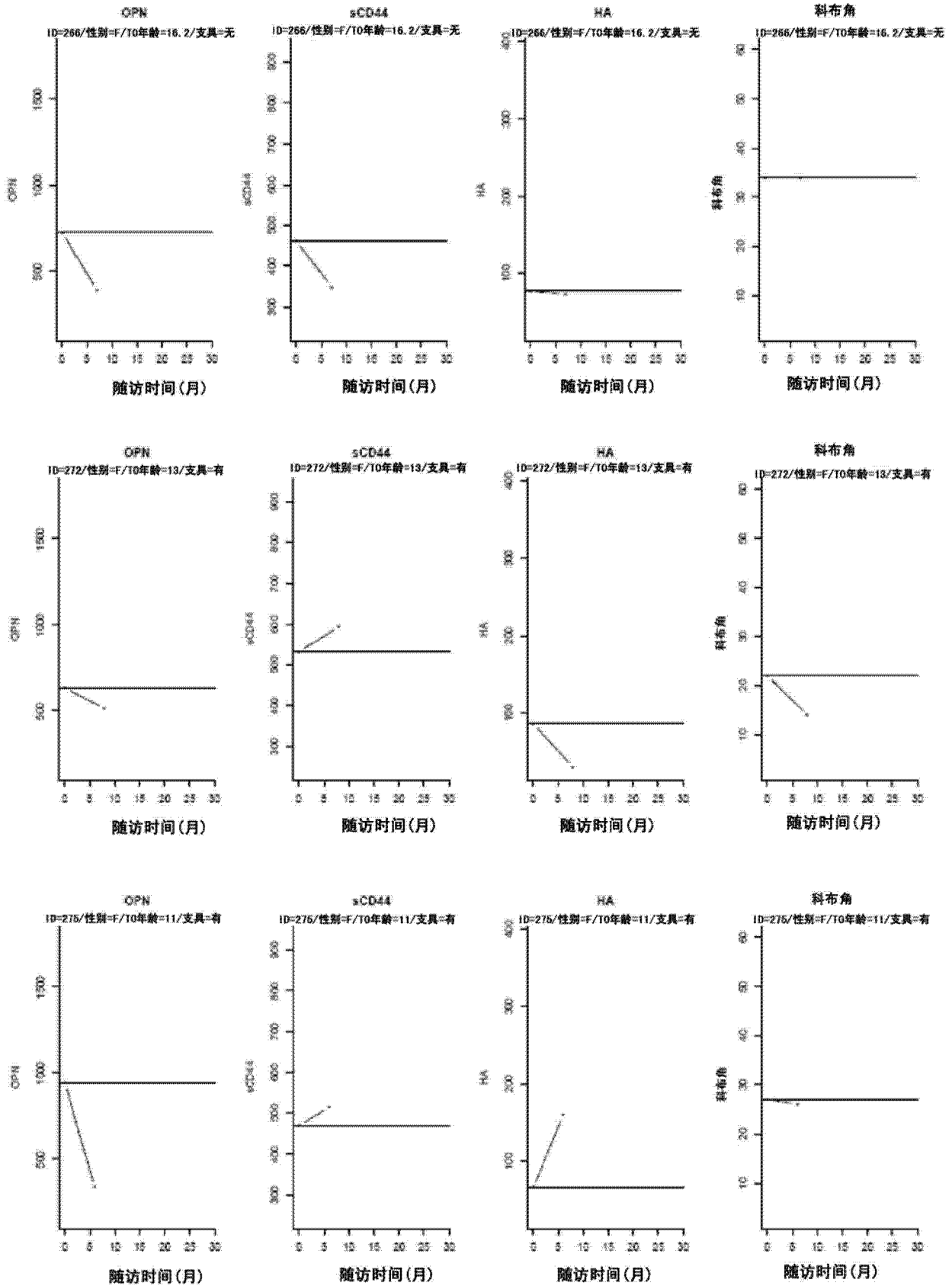


图 10(续)

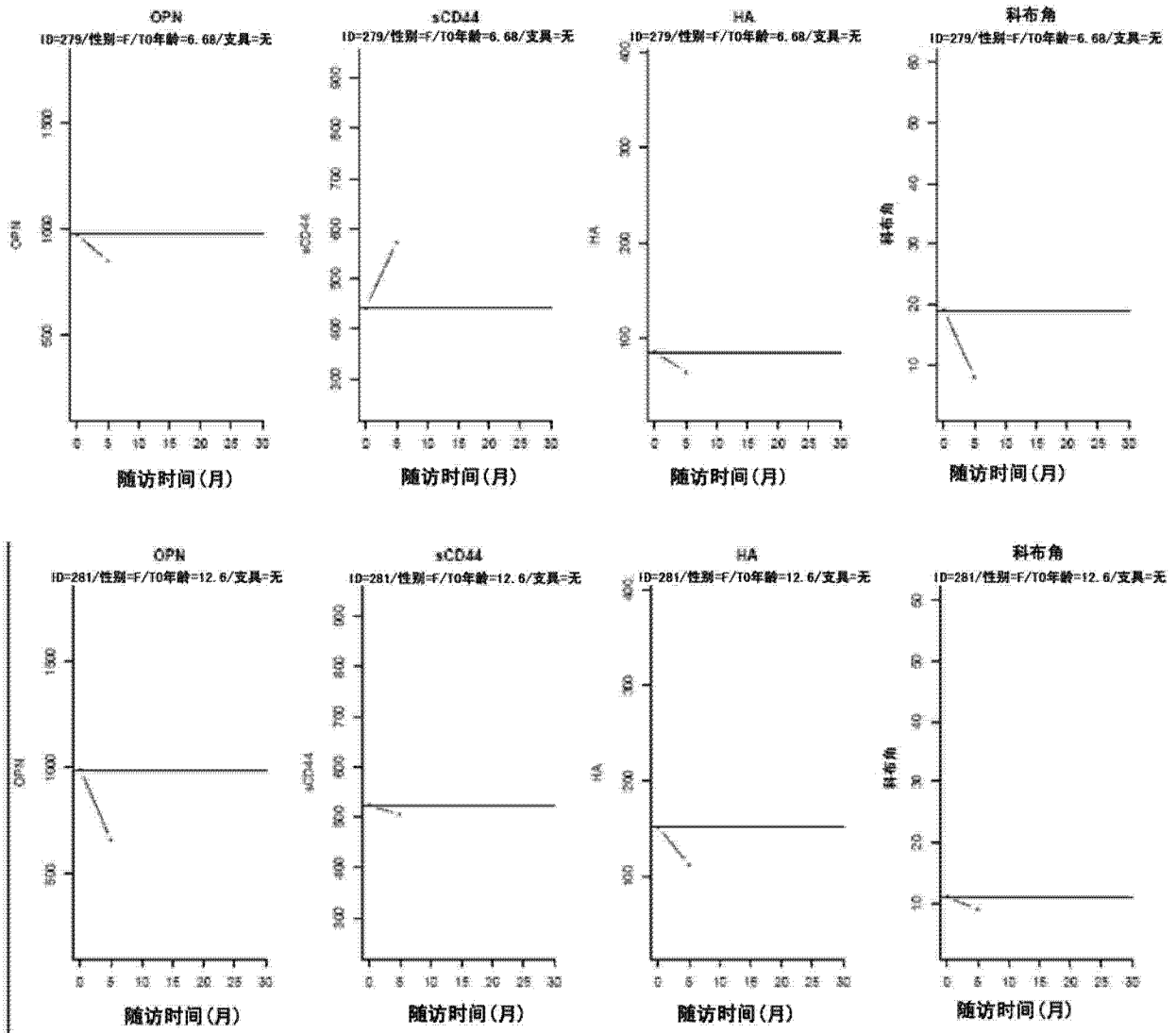


图 10(续)

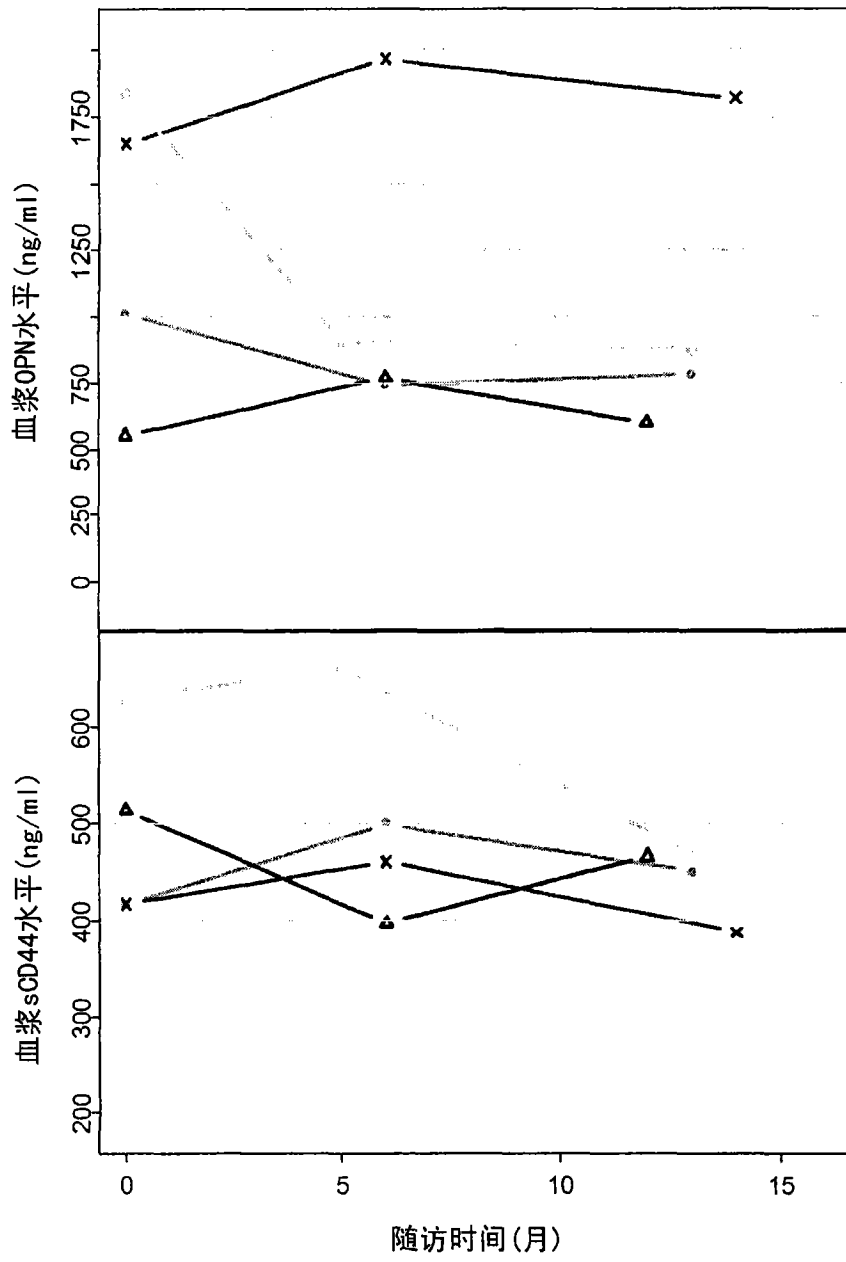


图 11

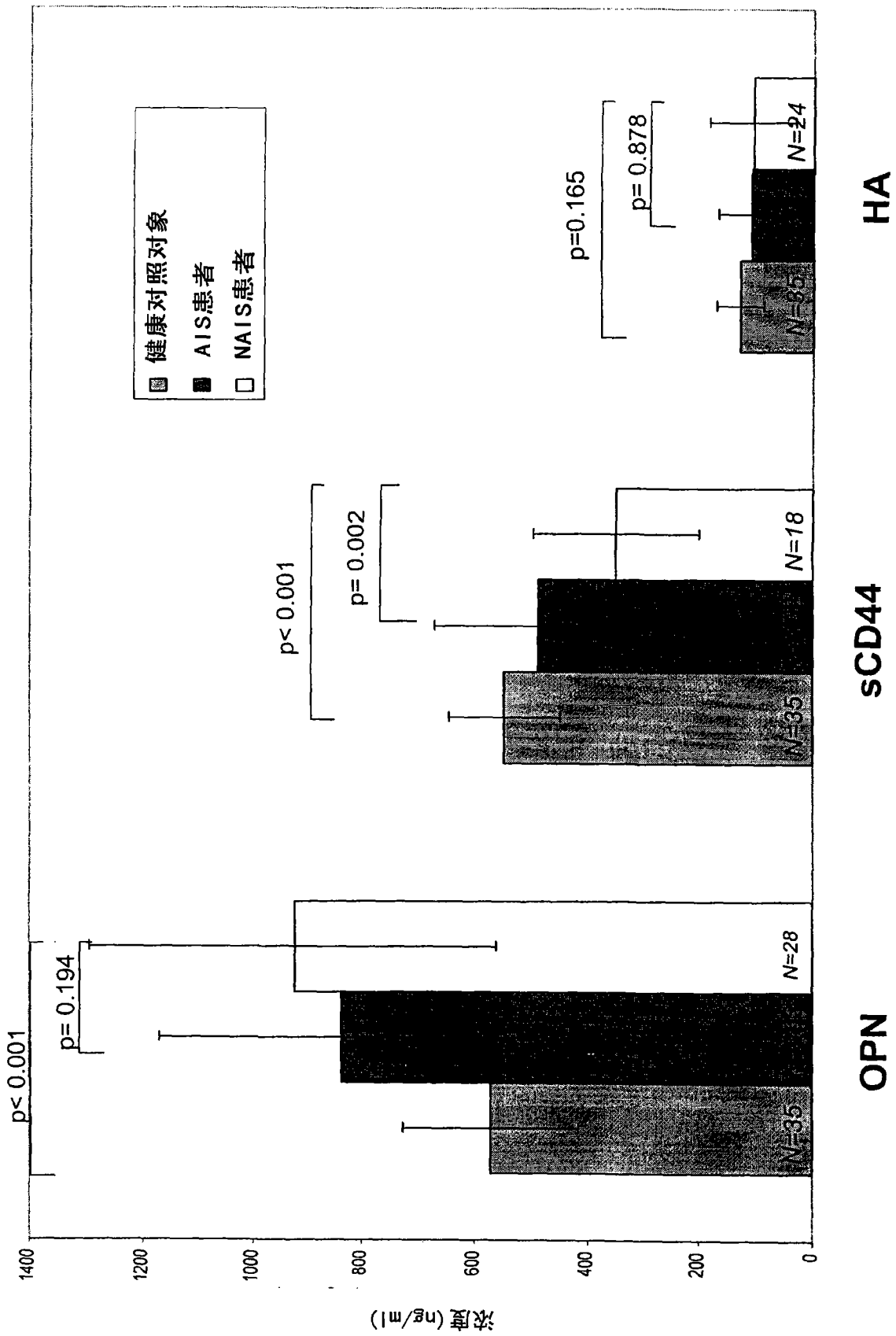


图 12

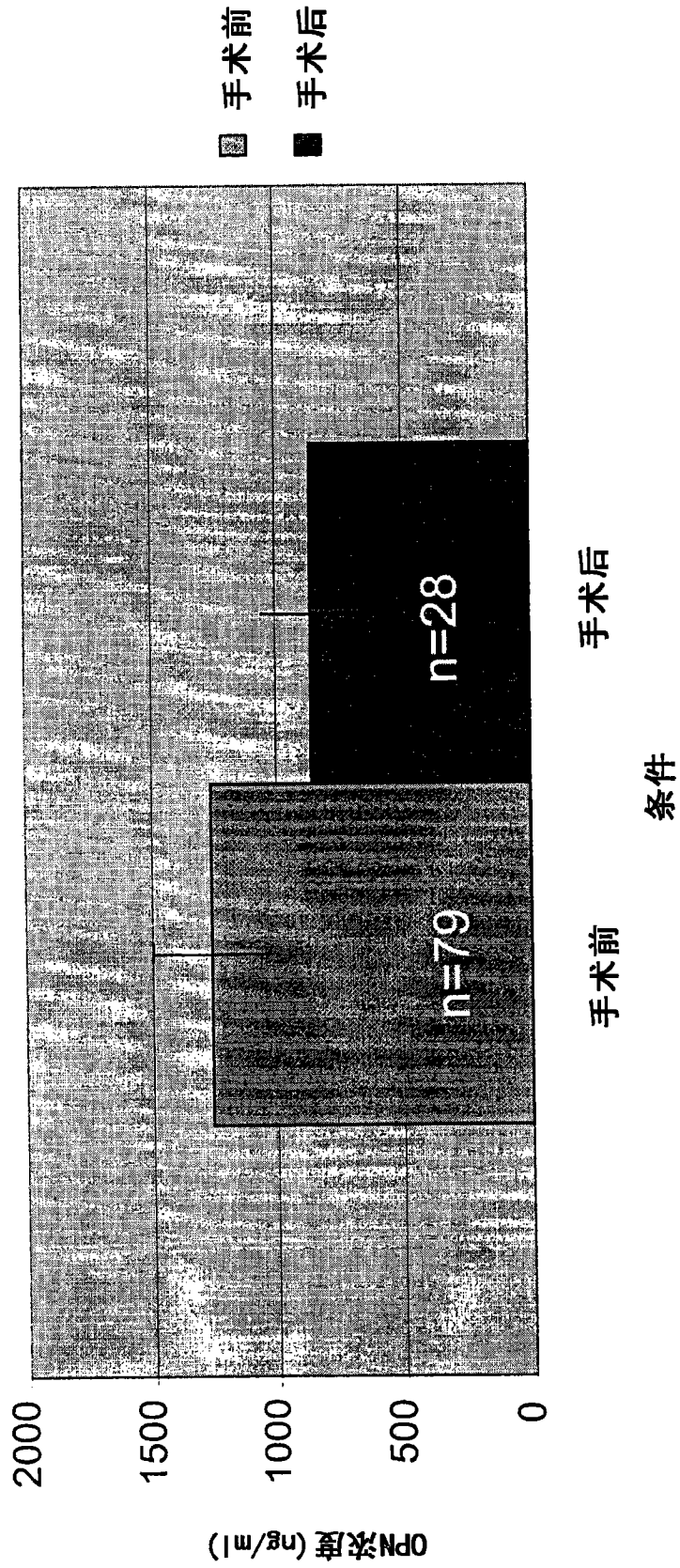


图 13

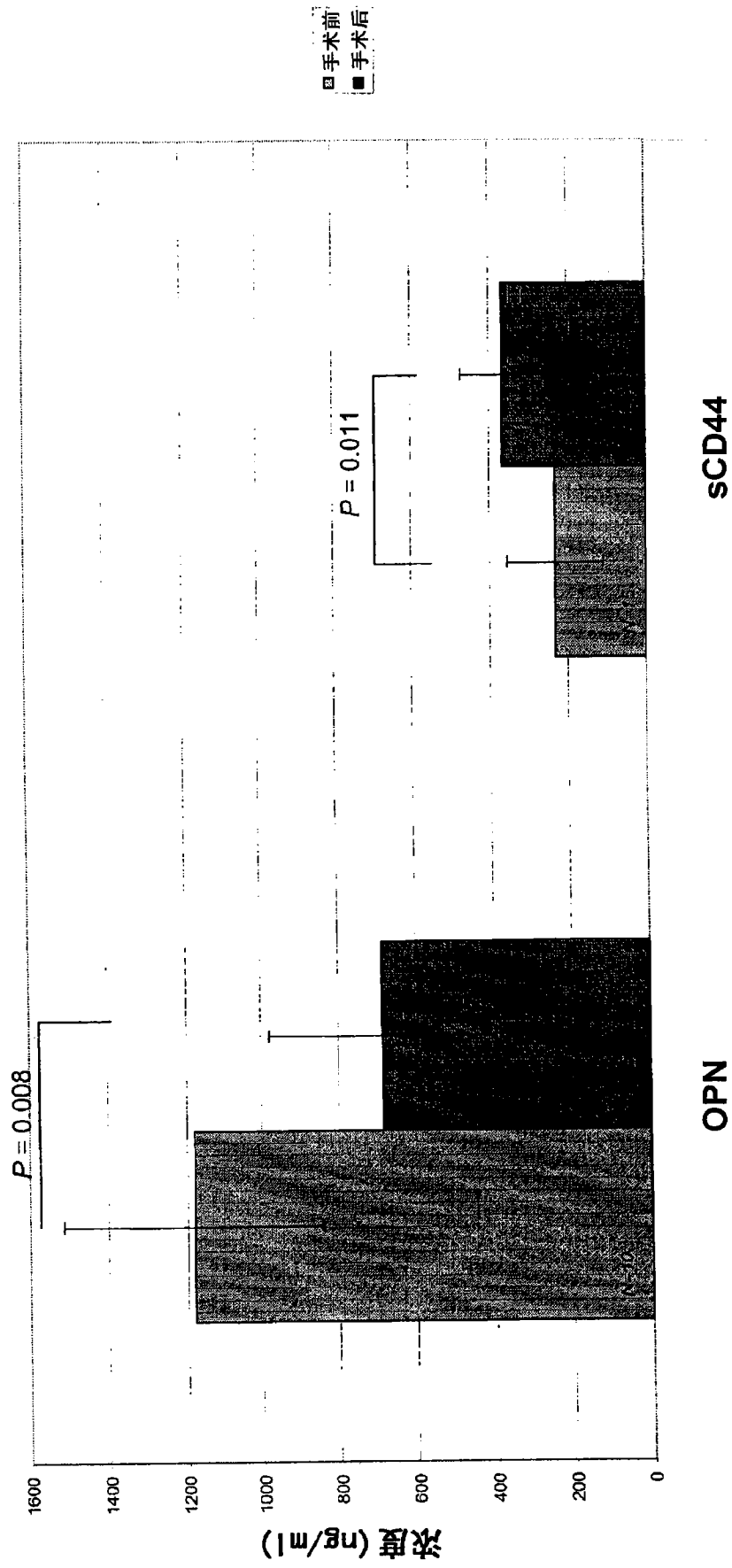
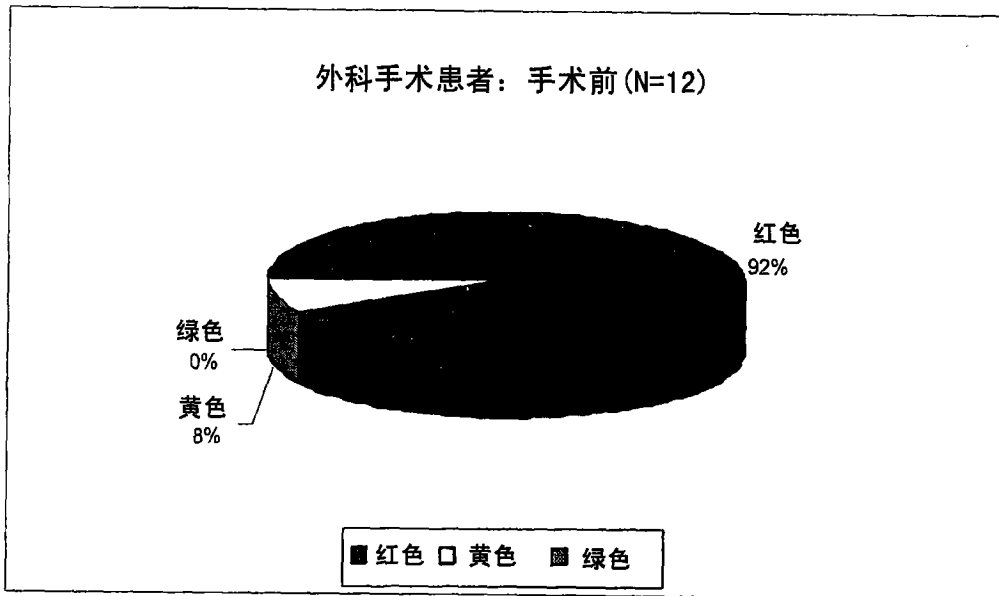


图 14

A



B

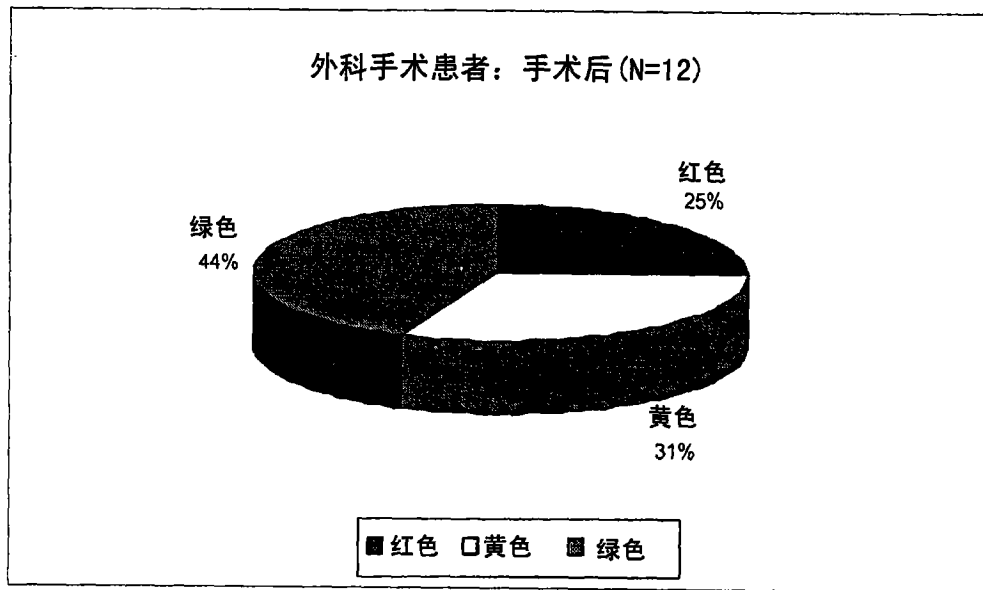
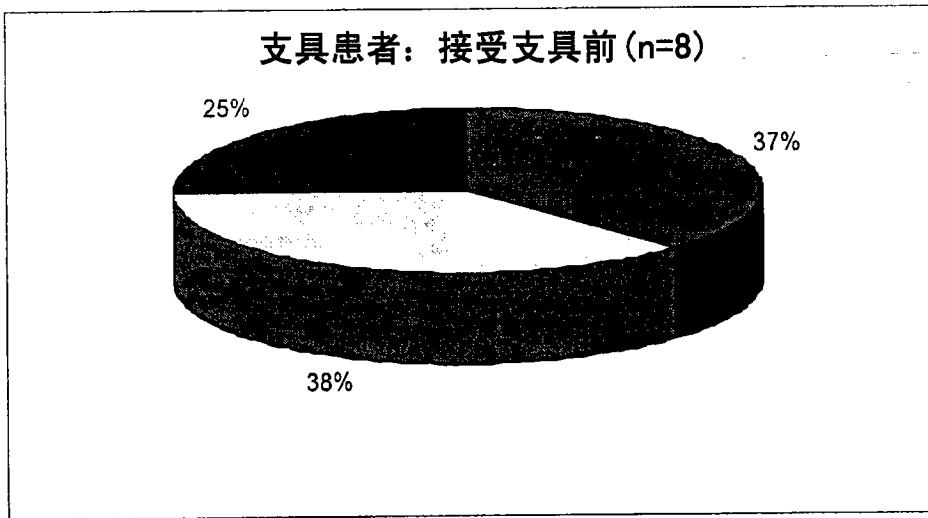


图 15

A



B

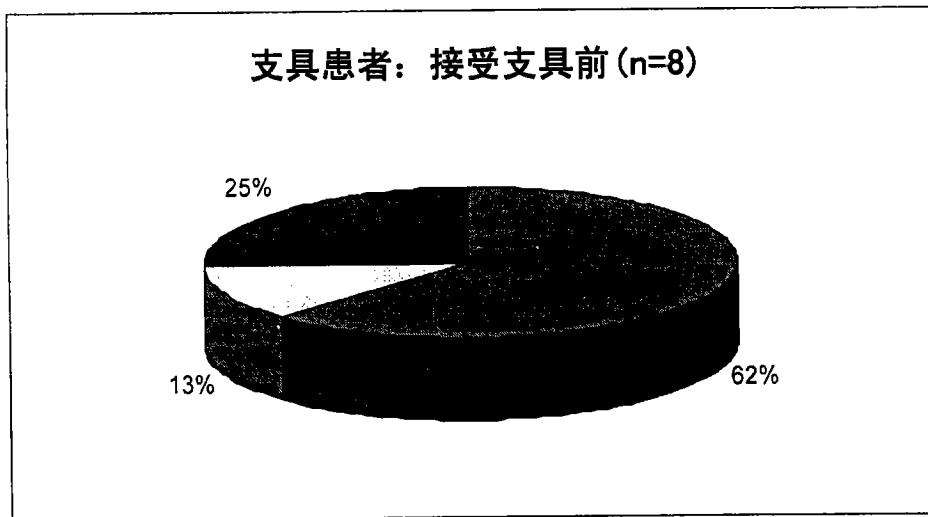


图 16

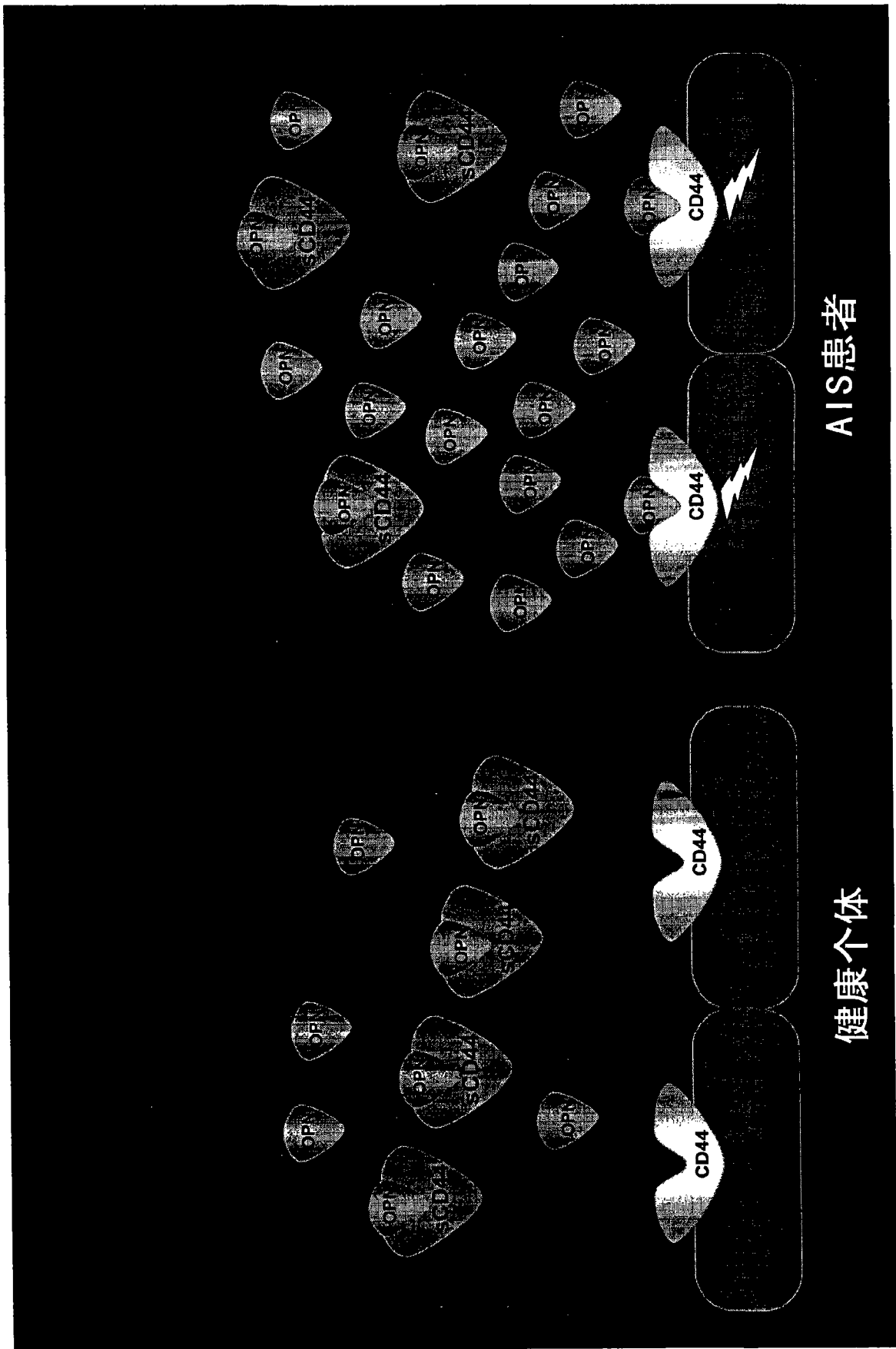


图 17

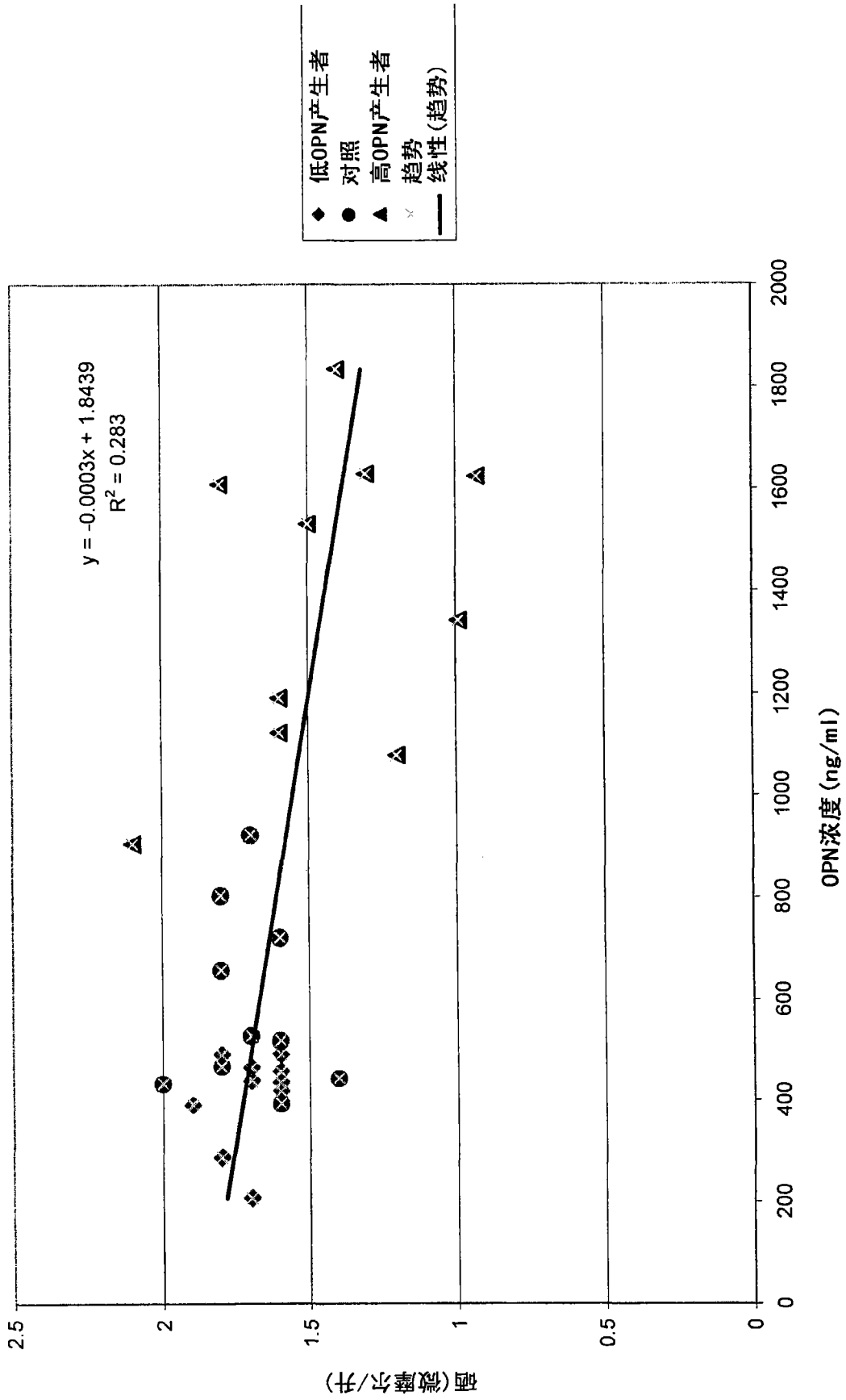


图 18

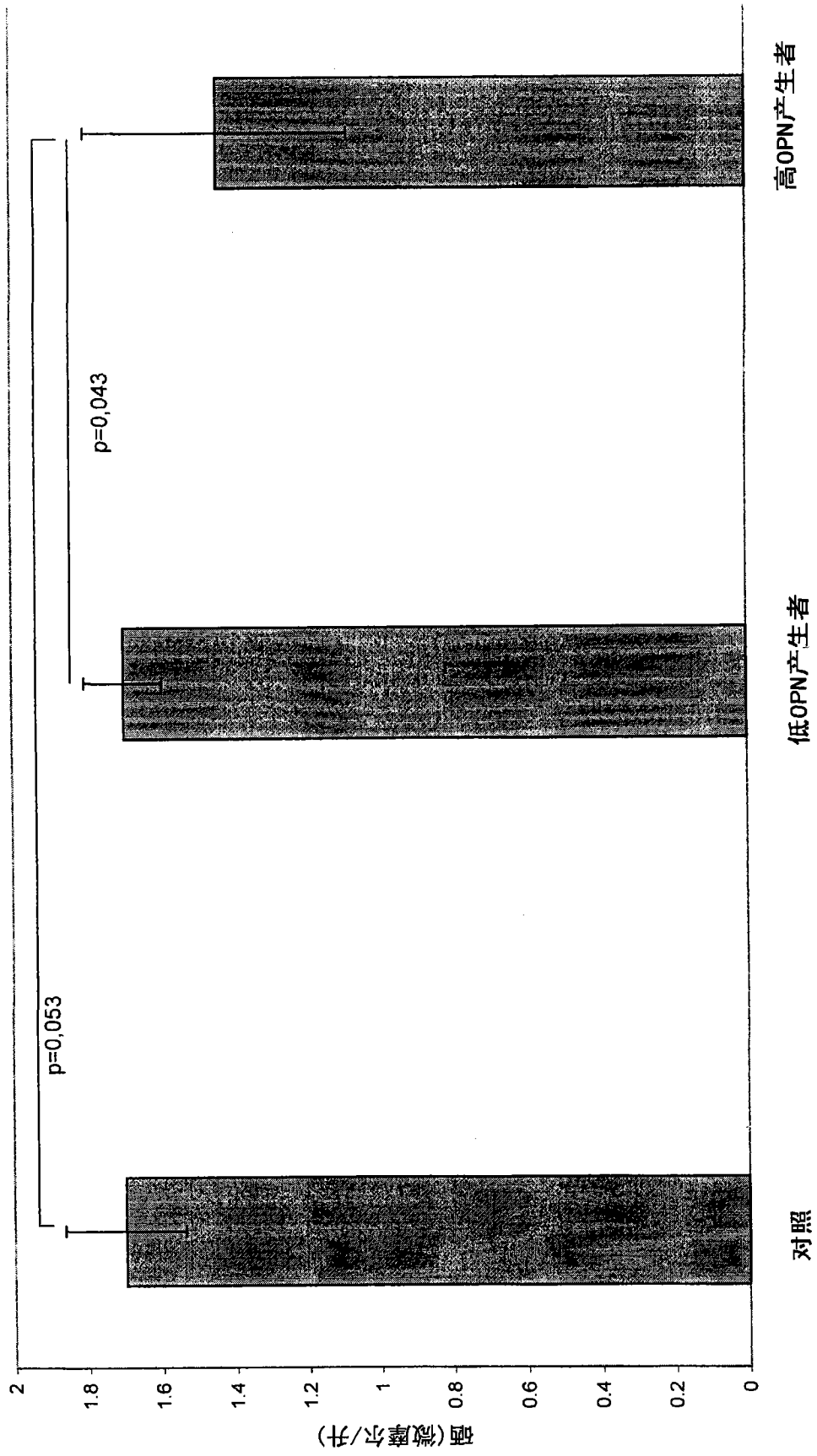


图 19

NM_001040058 转录物变体1

```

1 ctccctgtgt tggaggagga tgtctgcagc agcatttaaa ttctgggagg gcttggttgt
61 cagcagcagc aggaggaggc agagcacagc atcgtcggga ccagactcgt ctcaggccag
121 ttgcagcctt ctcagccaaa cgccgaccaa ggaaaactca ctacccatgag aattgcagtg
181 atttgctttt gcctcctagg catcacctgt gccataccag ttaaaccaggc tgattctgga
241 agttctgagg aaaagcagct ttacaacaaa taccagatg ctgtggccac atggctaaac
301 cctgacccat ctcagaagca gaatctccta gccccacaga atgctgtgtc ctctgaagaa
361 accaatgact ttaaacaaga gaccctcca agtaagtcca acgaaagcca tgaccacatg
421 gatgatatgg atgatgaaga tgatgatgac catgtggaca gccaggactc cattgactcg
481 aacgactctg atgatgtaga tgacactgat gattctcacc agtctgatga gtctcaccat
541 totgatgaat ctgatgaact ggtcactgat tttcccacgg acctgccagc aaccgaagtt
601 ttcactccag ttgtcccac agtagacaca tatgatggcc gaggtgatag tgtggttat
661 ggactgaggt caaaatctaa gaagtctcgc agacctgaca tccagtaccc tgatgctaca
721 gacgaggaca tcacctcaca catggaagc gaggagtga atgggtgcata caaggccatc
781 cccgttgccc aggacctgaa cgcgcttct gattgggaca gccgtgggaa ggacagttat
841 gaaacgagtc agctggatga ccagagtgtc gaaaccaca gccacaagca gtccagatta
901 tataagcgga aagccaatga tgagagcaat gagcattccg atgtgatga tagtcaggaa
961 ctttccaaag tcagccgtga attccacagc catgaatttc acagccatga agatattgctg
1021 gttgtagacc ccaaaagtaa ggaagaagat aaacacctga aatttcgtat ttctcatgaa
1081 ttagatagtg catcttctga ggtcaattaa aaggagaaaa aatacaattt ctcactttgc
1141 atttagtcaa aagaaaaaat gctttatagc aaaatgaaag agaacatgaa atgcttctt
1201 ctcagtttat tggttgaatg tgtatctatt tgagtctgga aataactaat gtgtttgata
1261 attagtttag tttgtggctt catggaaact ccctgtaaac taaaagcttc agggttatgt
1321 ctatgttcat tctatagaag aatgcaaac tatcactgta ttttaatat ttgtattctc
1381 tcatgaatag aaatttatgt agaagcaaac aaaatactt taccactta aaaagagaat
1441 ataacatttt atgtcactat aatctttgt ttttaagtt agtgatatatt ttgttgat
1501 tatctttttg tgggtgtaat aaatctttaa tcttgaatgt aataagaatt tgggtgtgtc
1561 aattgcttat ttgttttccc acggtgtgct agcaattaat aaaacataac ctttttact
1621 gcctaaaaaa aaaaaaaaaa a

```

NM_000582 转录物变体2

```

1 ctccctgtgt tggaggagga tgtctgcagc agcatttaaa ttctgggagg gcttggttgt
61 cagcagcagc aggaggaggc agagcacagc atcgtcggga ccagactcgt ctcaggccag
121 ttgcagcctt ctcagccaaa cgccgaccaa ggaaaactca ctacccatgag aattgcagtg
181 atttgctttt gcctcctagg catcacctgt gccataccag ttaaaccaggc tgattctgga
241 agttctgagg aaaagcagct ttacaacaaa taccagatg ctgtggccac atggctaaac
301 cctgacccat ctcagaagca gaatctccta gccccacaga cccttccaag taagtccaac
361 gaaagccatg accacatgga tgatattgat gatgaagatg atgatgacca tgtggacagc
421 caggactcca ttgactcgaa cgactctgat gatgtatag acactgatga ttctcaccag
481 tctgatgagt ctcaccatct tgatgaatct gatgaactgg tcaactgatt tcccacggac
541 ctgccagcaa ccgaagtctt cactccagtt gtccccacag tagacacata tgatggccga
601 ggtgatagtg tggtttatgg actgaggtca aaatctaaga agttctgcag acctgacatc
661 cagtaccctg atgctacaga cgaggacatc acctcacaca tggaaagcga ggagtgaat
721 ggtgcataca aggccaatccc cgttgccag gacctgaacg cgccttctga ttgggacagc
781 cgtgggaagg acagtattga aacgagtcag ctggatgacc agagtgtgta aaccacagc
841 cacaagcagt ccagattata taagcggaaa gccaatgatg agagcaatga gcattccgat
901 gtgattgata gtcaggaact ttccaaagtc agccgtgaat tccacagcca tgaatttcac
961 agccatgaag atatgctggt ttagaccccc aaaagtaagg aagaagataa acacctgaaa
1021 tttcgtatct ctcattgaatt agatagtgca tcttctgagg tcaattaaaa ggagaaaaaa
1081 tacaatttct cactttgcat ttagtcaaaa gaaaaaatgc tttatagcaa aatgaaagag
1141 aacatgaaat gcttctttct cagtttatgt gttgaatgtg tatctatttg agctggaaa
1201 taactaatgt gtttgataat tagtttagtt tgtggcttca tggaaactcc ctgtaacta
1261 aaagottcag ggttatgtct atgttctctc atagaagaa atgcaacta tcaactgatt
1321 ttaattttg ttattctctc atgaatagaa atttatgtag aagcaacaaa aatactttta
1381 ccacttaaa aagagaatat aacattttat gtcactataa tcttttgttt tttaagttag
1441 tgtatatttt gttgtgatta tctttttgtg gtgtgaataa atcttttctc ttgaatgtaa
1501 taagaatttg gttgtgtaaa ttgcttattt gttttcccac ggttgtccag caattaataa
1561 aacataacct tttttactgc ctaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa aaaaaa

```

图 20

NM_001040060 转录物变体3

```

1 ctccctgtgt tgggtggagga tgtctgcagc agcatttaaa ttctggggagg gcttggttgt
61 cagcagcagc aggaggaggc agagcacagc atcgtcggga ccagactcgt ctcaggccag
121 ttgcagcctt ctcagccaaa cgccgaccaa ggaaaactca ctaccatgag aattgcagtg
181 atttgctttt gcctcctagg catcacctgt gccataccag ttaaacaggc tgattctgga
241 agttctgagg aaaagcagaa tgctgtgtcc tctgaagaaa ccaatgactt taaacaagag
301 acccttccaa gtaagtccaa cgaaagccat gaccacatgg atgatatgga tgatgaagat
361 gatgatgacc atgtggacag ccaggactcc attgactcga acgactctga tgatgtagat
421 gacactgatg attctcacca gtctgatgag tctcaccatt ctgatgaatc tgatgaactg
481 gtcactgatt ttcccacgga cctgccagca accgaagttt tcaactccagt tgtccccaca
541 gtagacacat atgatggccg aggtgatagt gtggtttatg gactgaggtc aaaatctaag
601 aagtttcgca gacctgacat ccagtaccct gatgctacag acgaggacat cacctcacac
661 atggaaagcg aggagttgaa tgggtgcatac aaggccatcc ccgttgcca ggacctgaac
721 gcgccttctg attgggacag ccgtgggaag gacagttatg aaacgagtca gctggatgac
781 cagagtgctg aaacccacag ccacaagcag tccagattat ataagcggaa agccaatgat
841 gagagcaatg agcattccga tgtgattgat agtcaggaac tttccaaagt cagccgtgaa
901 ttccacagcc atgaatttca cagccatgaa gatatgctgg ttgtagacc caaaagtaag
961 gaagaagata aacacctgaa atttcgtatt tctcatgaat tagatagtgc atcttctgag
1021 gtcaatthaa aggagaaaa atacaatttc tcactttgca tttagtcaa agaaaaaatg
1081 ctttatagca aatgaaaga gaacatgaaa tgcttctttc tcagtattt ggttgaatgt
1141 gtatctatth gagtctggaa ataactaatg tgtttgataa ttagttagt ttgtggcttc
1201 atggaaactc cctgtaaact aaaagcttca gggttatgtc tatgttcatt ctatagaaga
1261 aatgcaaact atcactgtat tttaatatth gttattctct catgaataga aatttatgta
1321 gaagcaaaca aaatacttht acccaactta aaagagaata taacatttha tgtcactata
1381 atctthttht thttaagtha gtgtatatht tgttthttht atctthttht ggtgtgaata
1441 aatctthttht thtgaatgta ataagaatht ggtggtgtca attgcttht thtthtthttht
1501 cggthtthttht gcaatthttht aaacataacc thtthtthttht thtthtthttht thtthtthttht

```

图 20(续)

NP_001035147 同种型 a

```

1 mriavicfcl lgitcaipvk qadsgsseek qlynkypdav atwlnpdpsq kqnllapqna
61 vsseetndfk qetlpsksne shdhmddmdd eddddhvdsq dsidsndsdd vddtddshqs
121 deshhsdesd elvtdfptdl patevftpvv ptvdydgrg dsvvyglrsk skkfrppdiq
181 ypdatdedit shmeseelng aykaipvaqd lnapsdwsr gkdsyetsql ddqsaethsh
241 kqsrlykrka ndesnehsv idsqelskvs refhshefhs hedmlvdpk skeedkhlkf
301 risheldsas sevn

```

NP_000573 同种型 b

```

1 mriavicfcl lgitcaipvk qadsgsseek qlynkypdav atwlnpdpsq kqnllapqtl
61 psksneshdh mddmddddd dhvdsqdsid sndsddvddt ddshqsdesd hsdedelvt
121 dfptdlpate vftpvvptvd tydgrgdsyv yglrskskkf rrpdiqypda tdeditshme
181 seelngayka ipvaqdl nap sdwsrgkds yetsqlddqs aethshkqsr lykrkandes
241 nehsvdidsq elskvsrefh shefhshedm lvvdpksee dkhkfrish eldsassevn

```

NP_001035149 同种型 c

```

1 mriavicfcl lgitcaipvk qadsgsseek qnavsseen dfkqetlpsk sneshdhmdd
61 mddeddddhv dsqdsidsnd sddvdtdds hqsdeshsd esdelvtdfp tdlpatevft
121 pvvptvdyd grgdsvygl rskskkfrp diqypdatde ditshmesee lngaykaipv
181 aqdlnapsw dsrgkdsyet sqlddqsaet hshkqsrlyk rkandesneh sdvidsqels
241 kvsrefhshe fhshedmlv dpkskeedkh lkfrisheld sassevn

```

图 20(续)

NM_000610 转录物变体1

```

1  gagaagaaag ccagtgcgtc tctggggcgca ggggccagtg gggctcggag gcacaggcac
61  cccgcgacac tccaggttcc ccgacccaag tccctggcag ccccgattat ttacagcctc
121 agcagagcac ggggcggggg cagagggggc cgcccgggag ggctgctact tcttaaaacc
181 tctgcggget gcttagtcac agccccctt gcttgggtgt gtccttcgct cgctccctcc
241 ctccgtctta ggtcactggt ttcaacctcg aataaaaact gcagccaact tccgagggcag
301 cctcattgcc cagcggaccc cagcctctgc caggttcggt ccgccatcct cgccccgtcc
361 tccgccggcc cctgccccgc gccaggggat cctccagctc ctttcgcccc gcgccctccgt
421 tcgctccgga caccatggac aagttttggt ggcacgcagc ctggggactc tgcctcgtgc
481 cgctgagcct ggcgcagatc gatttgaata taacctgccg ctttgcaggt gtattccacg
541 tggagaaaaa tggtcgctac agcatctctc ggacggaggc cgctgacctc tgcaaggctt
601 tcaatagcac cttgccaca atggcccaga tgggaaagc tctgagcatc ggatttgaga
661 cctgcaggta tgggttcata gaagggcagc tggtgattcc ccggatccac cccaactcca
721 tctgtgcagc aaacaacaca ggggtgtaca tcctcacatc caacacctcc cagtatgaca
781 catattgctt caatgcttca gctccacctg aagaagattg tacatcagtc acagacctgc
841 ccaatgcctt tgatggacca attaccataa ctattgttaa ccgtgatggc acccgctatg
901 tccagaaagg agaatacaga acgaatcctg aagacatcta cccagcaac cctactgatg
961 atgacgtgag cagcggctcc tccagtgaag ggagcagcac ttcaggaggt tacatctttt
1021 acaccttttc tactgtacac cccatcccag acgaagacag tccctggatc accgacagca
1081 cagacagaat ccctgctacc actttgatga gcactagtgc tacagcaact gagacagcaa
1141 ccaagaggca agaaacctgg gattggtttt catggttgtt tctaccatca gagtcaaaga
1201 atcatcttca cacaacaaca caaatggctg gtacgtcttc aaataccatc tcagcaggct
1261 gggagccaaa tgaagaaaat gaagatgaaa gagacagaca cctcagtttt tctggatcag
1321 gcattgatga tgatgaagat tttatctcca gcaccatttc aaccacacca cgggcttttg
1381 accacacaaa acagaaccag gactggaccc agtggaaacc aagccattca aatccggaag
1441 tgctacttca gacaaccaca aggatgactg atgtagacag aatggcacc actgcttatg
1501 aaggaaactg gaaccagaa gcacacctc cctcattca ccatgagcat catgaggaag
1561 aagtagcccc acattctaca agcacaatcc aggcaactcc tagtagtaca acggaagaaa
1621 cagctaccca gaaggaacag tggtttggca acagatggca tgagggatat cgccaaacac
1681 ccaaagaaga ctcccattcg acaacagggg cagctgcagc ctcagctcat accagccatc
1741 caatgcaagg aaggacaaca ccaagcccag aggacagttc ctggactgat ttcttcaacc
1801 caatctcaca ccccatggga cgaggtcatc aagcaggaag aaggatggat atggactcca
1861 gtcatagtat aacgcttcag cctactgcaa atccaaacac aggtttggtg gaagatttgg
1921 acaggacagg acctcttcca atgacaacgc agcagagtaa ttctcagagc ttctctacat
1981 cacatgaagg cttggaagaa gataaagacc atccaacaac ttctactctg acatcaagca
2041 ataggaatga tgtcacaggg ggaagaagag acccaaatca ttctgaaggc tcaactactt
2101 tactggaagg ttatacctct cattaaccac acacgaagga aagcaggacc ttcaccccag
2161 tgacctcagc taagactggg tcctttggag ttactgcagt tactgttggg gattccaact
2221 ctaatgtcaa tcgttcctta tcaggagacc aagacacatt ccaccccagt ggggggtccc
2281 ataccactca tggatctgaa tcagatggac actcacatgg gagtcaagaa ggtggagcaa
2341 acacaacctc tggctctata aggacacccc aaattccaga atggctgatc atcttggcat
2401 cctctctggc cttggcttgg attcttgcag tttgcattgc agtcaacagt cgaagaaggt
2461 gtgggagaaa gaaaaagcta gtgatcaaca gtggcaatgg agctgtggag gacagaaagc
2521 caagtggact caacggagag gccagcaagt ctcaggaat ggtgcatttg gtgaacaagg
2581 agtcgtcaga aactccagac cagtttatga cagctgatga gacaaggaac ctgcagaatg
2641 tggacatgaa gattggggtg taacacctac accattatct tggaaagaaa caaccgttgg
2701 aacataaacc attacagggg gctgggacac ttaacagatg caatgtgcta ctgattgttt
2761 cattgogaat cttttttagc ataaaatctt ctactctttt tgttttttgt gttttgttct
2821 ttaaagtcag gtccaatttg taaaaacagc attgctttct gaaattaggg cccaattaat
2881 aatcagcaag aatttgatcg ttccagttcc cacttggagg cctttcatcc ctcggtgtg
2941 ctatggatgg cttctaacaa aaactacaca tatgtattcc tgatcgccaa cctttcccc
3001 accagctaag gacatttccc agggttaata gggcctggtc cctgggagga aatttgaatg
3061 ggtccatttt gcccttccat agcctaattc ctgggcattg ctttccactg aggttggggg
3121 ttgggtgta ctagtacac atcttcaaca gacccccctc agaaatcttt cagatgcttc
3181 tgggagacac ccaaagggtg aagctattta tctgtagtaa actatttatc tgtgtttttg
3241 aaatattaaa ccctggatca gtcctttgat cagtataatt ttttaaagtt actttgtcag
3301 aggcacaaaa gggtttaaac tgattcataa taaatatctg tacttcttcg atcttcacct
3361 tttgtgctgt gattcttcag tttctaaacc agcactgtct gggctcctac aatgtatcag

```

图 21

```

3421 gaagagctga gaatggtaag gagactcttc taagtcttca tctcagagac cctgagttcc
3481 cactcagacc cactcagcca aatctcatgg aagaccaagg agggcagcac tgtttttggt
3541 ttttgTTTTT tgTTTTTTTT ttttgacact gtccaaaggT tttccatcct gtcctggaat
3601 cagagttgga agctgaggag cttcagcctc ttttatggtt taatggccac ctgttctctc
3661 ctgtgaaagg ctttgcaaag tcacattaag tttgcatgac ctgttatccc tggggcccta
3721 tttcatagag gctggcccta ttagtgattt ccaaaaacaa tatggaagtG ccttttgatg
3781 tcttacaata agagaagaag ccaatggaaa tgaaagagat tggcaaaggG gaaggatgat
3841 gccatgtaga tctgttttga cttttttatg gctgtatttg taaacttaaa cacaccagtG
3901 tctgttcttg atgcagttgc tttttaggat gagttaagtG cctggggagt cctcaaaaag
3961 gttaaaggga ttcccatcat tggaaatctta tcaccagata ggcaagttta tgaccaaaaca
4021 agagagtact ggcttttatcc tctaacctca tttttctcc cacttggcaa gtccttttgG
4081 gcatttattc atcagtcagg gtgtccgatt ggtcctagaa cttccaaagg ctgcttgtca
4141 tagaagccat tgcattctata aagcaacggc tctgtttaa tggtatctcc tttctgaggc
4201 tcctactaaa agtcattttgT tacctaaact tatgtgctta acaggcaatG cttctcagac
4261 cacaaagcag aaagaagaag aaaagctcct gactaaatca gggctgggct tagacagagt
4321 tgatctgtag aatatcttta aaggagagat gtcaactttc tgcaactttc ccagccttgG
4381 ctctccctg tctacctctc cccctccctc tctccctcca ctccacccca caatcttgaa
4441 aaacttcctt tctcttctgt gaacatcatt ggccagatcc attttctagtG gtctggattt
4501 ctttttattt tcttttcaac ttgaaagaaa ctggacatta ggccactatG tgttgttact
4561 gccactagtG ttcaagtgc tcttgTTTTc ccagagattt cctgggtctG ccagaggccc
4621 agacaggctc actcaagctc ttttaactgaa aagcaacaag ccactccagg acaaggttca
4681 aaatggttac aacagcctct acctgtcgcc ccaggagaa aggggtagtG atacaagtct
4741 catagccaga gatggTTTTc cactccttct agatattccc aaaaagaggc tgagacagga
4801 ggttattttc aattttattt tggaaataaa tacttttttc cctttattac tgttgtagtc
4861 cctcacttgg atatacctct gttttcacga tagaaataag ggaggtctag agcttctatt
4921 ccttggccat tgtcaacgga gagctggcca agtcttcaca aacccttgca acattgctgG
4981 aagtttatgg aataagatgt attctcactc ccttgatctc aagggcgtaa ctctggaagc
5041 acagcttgac tacacgtcat ttttaccat gattttcagg tgacctgggc taagtcatTT
5101 aaactgggtc tttataaaag taaaaggcca acatttaatt attttgcaa gcaacctaaG
5161 agctaaagat gtaatttttc ttgcaattgt aaatcttttg tgtctcctga agacttccct
5221 taaaattagc tctgagtgaa aaatcaaaag agacaaaaga catcttcgaa tccatatttc
5281 aagcctggta gaattggctt ttctagcaga acctttccaa aagttttata ttgagattca
5341 taacaacacc aagaattgat tttgtagcca acattcattc aatactgtta tatcagagga
5401 gtaggagaga ggaaacattt gacttatctg gaaaagcaaa atgtacttaa gaataagaat
5461 aacatgggtc attcaccttt atgttataga tatgtctttg tgtaaactat ttgttttgag
5521 ttttcaaaga atagccatt gttcattctt gtgctgtaca atgaccactg ttattgttac
5581 tttgactttt cagagcacac ccttctctg gtttttgat atttattgat ggatcaataa
5641 taatgaggaa agcatgatat gtatattgct gagttgaaag cacttattgg aaaatattaa
5701 aaggctaaca ttaaaagact aaaggaaaca gaaaaaaaa aaaaaaa

```

图 21(续)

NM_001001389 转录物变体2

```

1  gagaagaaag ccagtgcgtc tctgggcgca ggggccagtg gggctcggag gcacaggcac
61  cccgcgacac tccaggttcc ccgaccacag tccctggcag ccccgattat ttacagcctc
121 agcagagcac ggggcggggg cagaggggccc cgcgcgggag ggctgctact tcttaaacc
181 tctgcgggct gcttagtcac agccccctt gcttgggtgt gtccttcgct cgctccctcc
241 ctccgtctta ggtcactggt ttcaacctcg aataaaaact gcagccaact tccgaggcag
301 cctcattgcc cagcggaccc cagcctctgc caggttcggt ccgccatcct cgtcccgtcc
361 tccgccggcc cctgccccgc gcccagggat cctccagctc ctttcgcccg cgccctccgt
421 tcgctccgga caccatggac aagttttggt ggcaocgagc ctggggactc tgccctcgtc
481 cgctgagcct ggcgagatc gatttgaata taacctgccg ctttgcagg gtattccacg
541 tggagaaaaa tggtcgctac agcatctctc ggacggaggc cgctgacctc tgcaaggctt
601 tcaatagcac cttgcccaca atggcccaga tggagaaagc tctgagcatc ggatttgaga
661 cctgcaggta tgggttcata gaaggcacag tggtgattcc ccggatccac cccaactcca
721 ctgtgagcag aaacaacaca ggggtgtaca tcctcacatc caacacctcc cagtatgaca
781 catattgctt caatgcttca gctccacctg aagaagattg tacatcagtc acagacctgc
841 ccaatgcctt tgatggacca attaccataa ctattgttaa ccgtgatggc acccgctatg
901 tccagaaagg agaatacaga acgaatcctg aagacatcta cccagcaac cctactgatg
961 atgacgtgag cagcggctcc tccagtgaag ggagcagcac ttcaggagggt tacatctttt
1021 acaccttttc tactgtacac cccatcccag acgaagacag tccctggatc accgacagca
1081 cagacagaat ccctgctacc agtacgtctt caaataccat ctcagcaggc tgggagccaa
1141 atgaagaaaa tgaagatgaa agagacagac acctcagttt ttctggatca ggcattgatg
1201 atgatgaaga ttttatctcc agcaccattt caaccacacc acgggctttt gaccacacaa
1261 aacagaacca ggactggacc cagtggaacc caagccattc aaatccggaa gtgctacttc
1321 agacaaccac aaggatgact gatgtagaca gaaatggcac cactgcttat gaagaaact
1381 ggaaccacga agcacacctt cccctcattc accatgagca tcatgaggaa gaagagacct
1441 cacattctac aagcacaatc caggcaactc ctagtgtac aacggaagaa acagctacct
1501 agaaggaaca gtggtttggc aacagatggc atgagggata tcgccaaaca ccaaagaag
1561 actcccatc gacaacaggg acagctgcag cctcagctca taccagccat ccaatgcaag
1621 gaaggacaac accaagccca gaggacagtt cctggactga tttcttcaac ccaatctcac
1681 acccatggg acgaggtcat caagcaggaa gaaggatgga tatggactcc agtcatagta
1741 taacgcttca gcctactgca aatccaaaca caggtttggt ggaagatttg gacaggacag
1801 gacctcttcc aatgacaacg cagcagagta attctcagag ctctctaca tcacatgaag
1861 gcttgggaaga agataaagac catccaacaa cttctactct gacatcaagc aataggaatg
1921 atgtcacagg tgaagaaga gacccaaatc attctgaagg ctcaactact ttactggaag
1981 gttatacctc tcattaccca cacacgaagg aaagcaggac cttcatccca gtgacctcag
2041 ctaagactgg gtcccttggg gttactgcag ttactgttgg agattccaac tctaattgca
2101 atcgttcctt atcaggagac caagacacat tccaccccag tggggggctc catacactc
2161 atggatctga atcagatgga cactcacatg ggagtcaaga aggtggagca aacacaact
2221 ctggctctat aaggacacct caaatccag aatggctgat catcttggca tcctcttgg
2281 ccttggcttt gattcttgcg gtttgcattg cagtcaacag tcgaagaagg tgtgggcaga
2341 agaaaaagct agtgatcaac agtggcaatg gagctgtgga ggacagaaag ccaagtggac
2401 tcaacggaga ggccagcaag tctcaggaaa tgggtgcattt ggtgaacaag gactcgtcag
2461 aaactccaga ccagtttatg acagctgatg agacaaggaa cctgcagaat gtggacatga
2521 agattggggg gtaacacctc caccattatc ttggaaagaa acaaccgttg gaaacataac
2581 cattacaggg agctgggaca cttaacagat gcaatgtgct actgattgtt tcattgcaaa
2641 tcttttttag cataaaattt tctactcttt ttgttttttg tgtttgttc ttaaagtca
2701 ggtccaattt gtaaaaacag cattgctttc tgaaattagg gcccaattaa taatcagcaa
2761 gaatttgatc gttccagttc ccacttgagg gcccttcctc cctcgggtgt gctatggatg
2821 gcttctaaca aaaactacac atatgtattc ctgatcgcca acctttcccc caccagctaa
2881 ggacatttcc cagggttaat agggcctggg ccctgggagg aaatttgaat gggctcattt
2941 tgcccttcca tagcctaata cctgggcatt gctttccact gaggttgggg gttgggggtg
3001 actagttaca catcttcaac agaccccctc tagaaaattt tcagatgctt ctgggagaca
3061 cccaagggtt gaagctatct atctgtagta aactatattt ctgtgttttt gaaatattaa
3121 accctggatc agtccttga tcagtataat tttttaaagt tactttgtca gaggcacaaa
3181 agggtttaaa ctgattcata ataaatatct gtactttctc gatcttcacc ttttgtgctg
3241 tgattcttca gtttctaaac cagcactgtc tgggtcccta caatgtatca ggaagagctg
3301 agaatggtaa ggagactctt ctaagtcttc atctcagaga ccctgagttc ccactcagac
3361 ccactcagcc aaatctcatg gaagaccaag gagggcagca ctgtttttgt tttttgtttt

```

图 21(续)

```

3421 ttgttttttt tttttgacac tgtccaaagg ttttccatcc tgtcctggaa tcagagttgg
3481 aagctgagga gcttcagcct cttttatggg ttaatggcca cctgttctct cctgtgaaag
3541 gctttgcaaa gtcacattaa gtttgcatga cctgttatcc ctggggccct atttcataga
3601 ggctggccct attagtgatt tccaaaaaca atatggaagt gccttttgat gtcttacaat
3661 aagagaagaa gccaatggaa atgaaagaga ttggcaaagg ggaaggatga tgccatgtag
3721 atcctgtttg acatttttat ggctgtatth gtaaacttaa acacaccagt gtctgttctt
3781 gatgcagttg ctattttagga tgagttaagt gcctggggag tccctcaaaa ggttaaaggg
3841 attcccatca ttggaatctt atcaccagat aggcaagttt atgaccaaac aagagagtac
3901 tggctttatc ctctaacctc atattttctc ccacttggca agtcctttgt ggcatttatt
3961 catcagtcag ggtgtccgat tggctcctaga acttccaaag gctgcttgtc atagaagcca
4021 ttgcatctat aaagcaacgg ctctgttaa atggtatctc ctttctgagg ctctactaa
4081 aagtcatthg ttacctaac ttatgtgctt aacaggcaat gcttctcaga ccacaaagca
4141 gaaagaagaa gaaaagctcc tgactaaatc agggctgggc ttagacagag ttgatctgta
4201 gaatatcttt aaaggagaga tgtcaacttt ctgcactatt cccagcctct gctcctccct
4261 gtctaccctc tcccctccct ctctccctcc acttcacccc acaatcttga aaaacttctt
4321 ttctcttctg tgaacatcat tggccagatc cattttcagt ggtctggatt tctttttatt
4381 ttcttttcaa cttgaaagaa actggacatt aggccactat gtgtgttac tgccactagt
4441 gttcaagtgc ctcttgtht cccagagatt tcctgggtct gccagaggcc cagacaggct
4501 cactcaagct ctttaactga aaagcaacaa gccactccag gacaaggttc aaaatggtta
4561 caacagctc tacctgtcgc cccagggaga aagggtagt gatacaagtc tcatagccag
4621 agatggtht ccactcctc tagatattcc caaaaagagg ctgagacagg aggttatttt
4681 caatthtatt ttggaattaa atactthtth cctthtatta ctgtgtagt cctcacttg
4741 gatatactc tgtthtcacg atagaaataa gggaggtcta gagcttctat tccttgcca
4801 ttgtcaacgg agagctggcc aagtcttcac aaaccctgc aacattgcct gaagthtatg
4861 gaataagatg tattctcact cccttgatct caagggcgta actctggaag cacagcttga
4921 ctacacgtca tttttaccaa tgatthtcag gtgacctggg ctaagtcatt taaactgggt
4981 cttataaaaa gtaaaaggcc aacatthaat taththgcaa agcaacctaa gagctaaaga
5041 tgtaaththt cttgcaattg taaatcttht gtgtctctg aagacttccc ttaaaattag
5101 ctctgagtga aaaatcaaaa gagacaaaag acatcttoga atccatatt caagcctggg
5161 agaattggct thtctagcag aacctthcca aaagththt attgagattc ataacaacac
5221 caagaattga thtthtagcc aacattcatt caatactgtt atatcagagg agtaggagag
5281 aggaaacatt tgacttatct ggaaaagcaa aatgtactta agaataagaa taacatggtc
5341 cattcacctt tatgttatag atatgtctth gtgtaaatca thtththtga gththcaaag
5401 aatagcccat tgttcattct tgtgctgtac aatgaccact gthattgtta cththgactth
5461 tcagagcaca cccttctct ggthththtga thththtga tggatcaata ataagagga
5521 aagcatgata tgtatattgc tgagthgaaa gcactthtg gaaaatatta aaaggctaac
5581 attaaaagac taaaggaaac agaaaaaaa aaaaaaaa

```

图 21(续)

NM_001001390 转录物变体3

```

1  gagaagaaag ccagtgcgtc tctgggcgca ggggccagtg gggctcggag gcacaggcac
61  cccgcgacac tccaggttcc ccgacccacg tccctggcag ccccgattat ttacagcctc
121 agcagagcac ggggcggggg cagaggggcc cgcccgggag ggctgctact tcttaaacc
181 tctgcgggct gcttagtcac agccccctt gcttgggtgt gtccctcgct cgctccctcc
241 ctccgtctta ggtcactgtt ttcaacctcg aataaaaact gcagccaact tccgaggcag
301 cctcattgcc cagcggacce cagcctctgc caggttcggg ccccatcctt cgtcccgtcc
361 tccgcgggcc cctgccccgc gccagggat cctccagctc ctttcgcccg cgccctccgt
421 tcgctccgga caccatggac aagttttggt ggcacgcagc ctgggggact ctgctcgtgc
481 cgctgagcct ggcgcagatc gatttgaata taacctgccg ctttgcagggt gtattccacg
541 tggagaaaaa tggtcgctac agcatctctc ggacggaggc cgctgacctc tgcaaggctt
601 tcaatgacac cttgcccaca atggcccaga tggagaaagc tctgagcacc ggatttgaga
661 cctgcaggta tgggttcata gaagggcacg tgggtgattcc ccggatccac cccaactcca
721 tctgtgcagc aaacaacaca ggggtgtaca tcctcacatc caacacctcc cagtatgaca
781 catattgctt caatgcttca gctccacctg aagaagattg tacatcagtc acagacctgc
841 ccaatgcctt tgatggacca attaccataa ctattgttaa ccgtgatggc acccgctatg
901 tccagaaagg agaatacaga acgaatcctg aagacatcta cccagcaac cctactgatg
961 atgacgtgag cagcggctcc tccagtgaag ggagcagcac ttcaggagggt tacatctttt
1021 acaccttttc tactgtacac cccatcccag acgaagacag tccctggatc accgacagca
1081 cagacagaat ccctgctacc aatatggact ccagtcatag tataacgctt cagcctactg
1141 caaatccaaa cacaggtttg gtggaagatt tggacaggac aggacctctt tcaatgacaa
1201 cgcagcagag taattctcag agcttctcta catcacatga aggcttggaa gaagataaag
1261 accatccaac aacttctact ctgacatcaa gcaataggaa tgatgtcaca ggtggaagaa
1321 gagaccctaa tcattctgaa ggtcaacta ctttactgga aggttatacc tctcattacc
1381 cacacacgaa ggaaagcagg accttctacc cagtgcctc agctaagact gggctccttg
1441 gagttactgc agttactggt ggagattcca actctaagt caatcgttcc ttatcaggag
1501 accaagacac attccacccc agtggggggg cccataccac tcatggatct gaatcagatg
1561 gacactcaca tgggagtcaa gaagggtggg caaacacaac ctctggctct ataaggacac
1621 cccaaattcc agaatggctg atcatcttgg catcctctct ggcttggct ttgattcttg
1681 cagtttgcat tgcagtcaac agtcgaagaa ggtgtgggca gaagaaaag ctagtgatca
1741 acagtggtcaa tggagctgtg gaggacagaa agccaagtgg actcaacgga gaggccagca
1801 agtctcagga aatggtgcat ttggtgaaca aggagtctc agaaaactcca gaccagtta
1861 tgacagctga tgagacaagg aacctgcaga atgtggacat gaagattggg gtgtaacacc
1921 tacaccatta tcttggaag aaacaaccgt tggaaacata accattacag ggagctggga
1981 cacttaacag atgcaatgtg ctactgattg ttctattgcy aatctttttt agcataaaat
2041 tttctactct tttgttttt tgtgttttgt tctttaaagt caggtccaat ttgtaaaaac
2101 agcattgctt tctgaaatta gggcccatt aataatcagc aagaatttga tcttccagt
2161 tcccacttgg aggcctttca tcctcgggt gtgctatgga tggcttctaa caaaaactac
2221 acatatgtat tctgatcgc caacctttcc cccaccagct aaggacattt cccagggtta
2281 atagggcctg gtcctggga ggaaatttga atgggtccat tttgccctc catagcctaa
2341 tccctgggca ttgctttcca ctgaggttgg gggttggggg gtactagtta cacatctca
2401 acagaccccc tctagaaatt tttcagatgc ttctgggaga caccxaaagg gtgaagctat
2461 ttatctgtag taaactatt atctgtgttt ttgaaatatt aaacctgga tcagctcttt
2521 gatcagtata attttttaa gttactttgt cagaggcaca aaagggttta aactgattca
2581 taataaatat ctgtacttct tcatcttca ctttttgtgc tgtgattctt cagtttctaa
2641 accagcactg tctgggtccc tacaatgtat caggaagagc tgagaatggt aaggagactc
2701 ttctaagtct tcatctcaga gacctgagt tcccactcag acccactcag ccaaatctca
2761 tggagacca aggaggcag cactgttttt gttttttgtt tttgttttt tttttttgac
2821 actgtccaaa ggttttccat cctgtcctgg aatcagagtt ggaagctgag gagcttcagc
2881 ctcttttatg gtttaatggc cacctgttct ctctgtgaa aggcttggca aagtcacatt
2941 aagtttgcac gacctgttat ccctggggcc ctatttcata gaggctggcc ctattagtga
3001 tttccaaaaa caatatgaa gtgccttttg atgtcttaca ataagagaag aagccaatgg
3061 aatatgaaaga gattggcaaa ggggaaggat gatgccatgt agatcctggt tgacattttt
3121 atggctgtat ttgtaaactt aaacacacca gtgtctgttc ttgatgcagt tgctatttag
3181 gatgagttaa gtgcctgggg agtccctcaa aaggttaaag ggattcccat cattggaatc
3241 ttatcaccag ataggcaagt ttatgaccaa acaagagagt actggcttta tctctaac
3301 tcatattttc tcccacttgg caagtccttt gtggcattta ttcacagtc aggggtgctcc

```

图 21(续)

```

3361 attggctccta gaacttccaa aggetgcttg tcatagaagc cattgcatct ataaagcaac
3421 ggctcctggt aaatgggtatc tcctttctga ggctcctact aaaagtcatt tgttacctaa
3481 acttatgtgc ttaacaggca atgettctca gaccacaaag cagaaagaag aagaaaagct
3541 cctgactaaa tcagggtctgg gcttagacag agttgatctg tagaatatct ttaaaggaga
3601 gatgtcaact ttctgcacta ttcccagcct ctgctcctcc ctgtctaccc tctcccctcc
3661 ctctctccct ccacttcacc ccacaatctt gaaaaacttc ctttctcttc tgtgaacatc
3721 attggccaga tccattttca gtggtctgga tttcttttta ttttcttttc aacttgaag
3781 aaactggaca ttaggccact atgtgtgtgt actgccacta gtgttcaagt gcctcttgtt
3841 ttcccagaga tttcctgggt ctgccagagg cccagacagg ctcaactcaag cctcttaact
3901 gaaaagcaac aagccactcc aggacaaggt tcaaaatggt tctcatagcc agagatgggt tccactcct
3961 gccccagggg gaaaggggta gtgatacaag tctcatagcc agagatgggt tccactcct
4021 tctagatatt cccaaaaaga ggctgagaca ggaggttatt ttcaatttta ttttggatt
4081 aaatactttt ttccccttat tactgtgtga gtccctcact tggatatacc tetgttttca
4141 cgatagaaat aagggaggtc tagagcttct attccttggc cattgtcaac ggagagctgg
4201 ccaagtcttc acaaacctt gcaacattgc ctgaagtta tggataaga tgtattctca
4261 ctcccttgat ctcaagggcg taactctgga agcacagctt gactacacgt catttttacc
4321 aatgattttc aggtgacctg ggctaagtca tttaaactgg gtctttataa aagtaaaagg
4381 ccaacattta attattttgc aaagcaacct aagagctaaa gatgtaattt ttcttgcaat
4441 tgtaaatctt ttgtgtctcc tgaagacttc ccttaaaatt agctctgagt gaaaaatcaa
4501 aagagacaaa agacatcttc gaatccatat ttcaagctg gtagaattgg ctttcttagc
4561 agaacctttc caaaagtttt atattgagat tcataacaac accaagaatt gattttgtag
4621 ccaacattca ttcaatactg ttatatcaga ggagtaggag agaggaaaca tttgacttat
4681 ctggaaaagc aaaatgtact taagaataag aataacatgg tccattcacc tttatgttat
4741 agatatgtct ttgtgtaaat catttgtttt gatttttcaa agaatagccc attgttcatt
4801 cttgtgctgt acaatgacca ctgttattgt tactttgact tttcagagca cacccttctt
4861 ctggtttttg tatattttat gatggatcaa taataatgag gaaagcatga tatgtatatt
4921 gctgagttga aagcacttat tggaaaatat taaaaggcta acattaaaag actaaaggaa
4981 acagaaaaaa aaaaaaaaa a

```

NM_001001391 转录物变体4

```

1 gagaagaaag ccagtgcgtc tctgggcgca ggggccagtg gggctcggag gcacaggcac
61 cccgcgacac tccaggttcc ccgacccaag tccttggcag ccccgattat ttacagcctc
121 agcagagcac ggggccccggg cagagggggc cgccccggag ggctgctact tcttaaaacc
181 tctgccccgt gcttagtcac agccccctt gcttgggtgt gtccttcgct cgctccctcc
241 ctccgtctta ggtcactggt ttcaacctcg aataaaaact gcagccaact tccgaggcag
301 cctcattgcc cagcggaccc cagcctctgc caggttcggt ccgcatcctt cgtcccctcc
361 tccgcccggc cctgccccgc gccagggatg cctccagctc ctttcgcccg cgcctccgt
421 tcgctccgga caccatggac aagttttggg ggcacgcagc ctggggactc tgctcgtg
481 cgctgaccct ggccagatc gatttgaata taacctgccg ctttgcagggt gtattccacg
541 tggagaaaaa tggctcgctac agcatctctc ggacggaggc cgctgacctc tgcaaggctt
601 tcaatagcac cttgcccaca atggcccaga tggagaaagc tctgagcatc ggatttgaga
661 cctgcaggta tgggttcata gaagggcagc tggtgattcc cggatccac cccaactcca
721 tctgtgcagc aaacaacaca ggggtgtaca tctcacatc caacacctcc cagtatgaca
781 catattgctt caatgcttca gctccacctg aagaagattg tacatcagtc acagacctgc
841 ccaatgcctt tgatggacca attaccataa ctattgttaa ccgtgatggc acccgctatg
901 tccagaaagg agaatacaga acgaatcctg aagacatcta ccccagcaac cctactgatg
961 atgacgtgag cagcggctcc tccagtgaag ggagcagcac ttcaggagggt tacatctttt
1021 acaccttttc tactgtacac cccatcccag acgaagacag tccttggatc accgacagca
1081 cagacagaat cctgctacc agagaccaag acacattcca cccagtgggg gggctccata
1141 ccaactcatg atctgaatca gatggacact cacatgggag tcaagaagggt ggagcaaca
1201 caacctctgg tcctataagg acaccccaaa ttccagaatg gctgatcatc ttggcatccc
1261 tcttggcctt ggctttgatt cttgcagttt gcattgcagt caacagtcga agaaggtgtg
1321 ggcagaagaa aaagctagtg atcaacagtg gcaatggagc tgtggaggac agaaagccaa
1381 gtggactcaa cggagaggcc agcaagtctc aggaaatggt gcatttgggt aacaaggagt
1441 cgtcagaaac tccagaccag tttatgacag ctgatgagac aaggaacctg cagaatgtgg
1501 acatgaagat tggggtgtaa cacctacacc attatcttgg aaagaacaaa ccgttgaaa
1561 cataaccatt acaggagctt gggacactta acagatgcaa tgtgctactg attgtttcat

```

图 21(续)

```

1621 tgcgaatctt ttttagcata aaatthttcta ctctttttgt tttttgtggt ttgttcttta
1681 aagtcaggtc caatthttaa aaacagcatt gctthctgaa attagggccc aattaataat
1741 cagcaagaat ttgatcgttc cagttcccac ttggaggcct ttcacccctc ggggtgtgcta
1801 tggatggctt ctaacaaaaa ctacacatat gtattcctga tcgccaacct tccccccacc
1861 agctaaggac atthcccagg gttaataggg cctggctcct gggaggaaat ttgaatgggt
1921 ccattthtgc cttccatagc ctaatccctg ggcatthgctt tccactgagg ttgggggttg
1981 ggggtgtacta gttacacatc ttcaacagac cccctctaga aatthttcag atgcttctgg
2041 gagacacca aagggtgaag ctatthtctt gtagtaaacct atthtctgtt gttthtgaaa
2101 tattaacccc tggatcagtc cthtgatcag tataatthtt taaagttact ttgtcagagg
2161 cacaaaagggt tthaaactga ttcataataa atatctgtac ttctctogac ttcaccttht
2221 gtgctgtgat tcttcagttt ctaaaccagc actgtctggg tccctacaat gtatcaggaa
2281 gagctgagaa tggtaaggag actcttctaa gtcttcatct cagagaccct gagtcccac
2341 tcagaccac tcagccaaat ctcatggaag accaaggagg gcagcaactgt tthtgtthtt
2401 tgtthtttgt tthttthttt tgacactgtc caaaggthtt ccatcctgtc ctggaatcag
2461 agttggaagc tgaggagctt cagcctcttt tatggtthta tggccacctg ttctctctg
2521 tgaaaggctt tgcaaagtca cattaagtht gcatgacctg ttatccctgg ggcctattht
2581 catagaggct ggcctatta gtgathttca aaaacaatat ggaagtgcct tthgatgtct
2641 tacaataaga gaagaagcca atggaaatga aagagattgg caaaggggaa ggatgatgcc
2701 atgtagatcc tgtthtgacat tthtatggct gtatthttaa acttaaacac accagtgctt
2761 gttcttgatg cagttgctat ttaggatgag ttaagtgcct ggggagtcct tcaaaagggt
2821 aaagggattc ccatcattgg aatcttatca ccagataggc aagthtatga ccaacaaga
2881 gagtactggc thtatcctct aacctcatat thtctcccac ttggcaagtc cthtgtggca
2941 thtattcatc agtcagggtg tccgattggt cctagaactt ccaaaggctg thtgtcatag
3001 aagctatgct atctataaag caacggctcc tgttaaatgg tatctcctth ctgaggctcc
3061 tactaaaagt cattgttac ctaaacctat gtgcttaaca ggcaatgctt ctcagaccac
3121 aaagcagaaa gaagaagaaa agctcctgac taaatcagggt ctgggcttag acagagttga
3181 tctgtagaat atctthaaag gagagatgtc aactthctgc actatthcca gcctctgctc
3241 ctccctgtct accctctccc ctccctctct cctccactt caccaccaca thtgaaaaa
3301 ctccctthct cthctgtgaa catcattggc cagatccatt thcagtggtc tggatthctt
3361 thtattthct thtcaacttg aaagaaactg gacattaggc cactatgtgt tgttactgcc
3421 actagtgttc aagtgcctct tgtthtccca gagatthctt gggctgcca gaggccaga
3481 caggctcact caagctctth aactgaaaag caacaagcca ctccaggaca aggttcaaaa
3541 tggttacaac agcctctacc tgtcgcacca gggagaaagg gtagtgata caagtctcat
3601 agccagagat ggtthtcccac tctthctaga tathcccaa aagaggctga gacaggagggt
3661 taththcaat thtaththtg aathaaatac ththtccct thtactgtt tgtagtccct
3721 cacttgagata tacctctggt thcacgatag aaataaggga ggtctagagc thctattcct
3781 tggccattgt caacggagag ctggccaagt cttcacaac ccttgcaaca ttgcctgaag
3841 thtatggaat aagatgtatt ctactcctt tgatctcaag ggcgtaactc tggaaagcaca
3901 ccttgactac acgtcathth taccatgat thttaggtga cctgggctaa gtcaththaa
3961 ctgggtctth ataaaagtaa aaggccaaca thtaattatt ttgcaaagca acctaaagac
4021 taaagatgta atththcttg caattgtaaa ththtthtgt ctctgaaga cthcccttaa
4081 aattagctct gagtgaaaaa tcaaaagaga caaaagacat cthcgaatcc ataththcaag
4141 cctggtagaa ttggctthttc tagcagaacc thtccaaaag ththtatattg agatthcataa
4201 caacaccaag aattgathth gtagccaaca thcattcaat actgttatat cagaggagta
4261 ggagagagga aacaththgac thtatctggaa aagcaaatg tacttaagaa taagaataac
4321 atggctcatt cacctthtatg thtatagatat gtctthtgtt aatcaththt thttagthtt
4381 tcaaaagata gccaththgt cattctthtg ctgtacaatg accactgtha ttgttactth
4441 gactththcag agcacaccct thctctggtt thtgtatatt thttagthga tcaataataa
4501 tgaggaaagc atgatatgta thttagctgag ttgaaagcac thttagthaa ataththaaag
4561 gctaacatta aaagactaaa ggaacagaa aaaaaaaaaa aaaaa

```

图 21(续)

NM_001001392 转录物变体5

```

1  gagaagaaag ccagtgcgtc tctggggcga gggggccagtg gggctcggag gcacaggcac
61  cccgcgacac tccaggttcc ccgacccaag tccctggcag ccccgattat ttacagcctc
121 agcagagcac ggggcggggg cagagggggc cgcccgggag ggctgctact tcttaaaacc
181 tctgcgggct gcttagtcac agccccctt gcttgggtgt gtccttcgct cgctccctcc
241 ctccgtctta ggtcactggt ttcaacctcg aataaaaact gcagccaact tccgaggcag
301 cctcattgcc cagcggacc cagcctctgc caggttcggt ccgccatcct cgtcccgtcc
361 tccgccggcc cctgccccgc gcccagggat cctccagctc ctttcgcccg cgcctcctgt
421 tcgctccgga caccatggac aagttttggt ggcacgcagc ctggggactc tgctcctgtc
481 cgctgagcct ggcgcagatc gatttgaata taacctgccg ctttgacgtt gtattccacg
541 tggagaaaaa tggtcgctac agcatctctc ggcagggagg cgtgacctc tgaaggctt
601 tcaatagcac cttgccaca atggcccaga tggagaaagc tctgagcadc ggatttgaga
661 cctgcagttt gcattgcagt caacagtcga agaaggtgtg ggcagaagaa aaagctagtg
721 atcaacagtg gcaatggagc tgtggaggac agaaagccaa gtggactcaa cggagaggcc
781 agcaagtctc aggaaatggt gcatttggtg aacaaggagt cgtcagaaac tccagaccag
841 tttatgacag ctgatgagac aaggaacctg cagaatgtgg acatgaagat tgggggtgaa
901 cacctacacc attatcttgg aaagaaacaa ccgttggaaa cataaccatt acagggagct
961 gggacactta acagatgcaa tgtgctactg attgtttcat tgcgaatctt ttttagcata
1021 aaatthttcta ctctthttgt tthttgtgtt ttgttcttta aagtcaggtc caatthgtaa
1081 aaacagcatt gctthctgaa attagggccc aattaataat cagcaagaat ttgatcgttc
1141 cagttcccac ttggaggcct ttcacccctc ggggtgtgcta tggatggctt ctaacaaaaa
1201 ctacacatat gtattcctga tcgccaacct ttccccacc agctaaggac atttcccagg
1261 gttaataggg cctggtccct gggaggaaat ttgaaatgggt ccattthtgc cttccatagc
1321 ctaatccctg ggcattgctt tccactgag tgggggttg ggggtgacta gttacacatc
1381 ttcaacagac cccctctaga aatthttcag atgcttctgg gagacacca aagggtagag
1441 ctatthtatct gtagtaaaact atthtatctgt gthtttgaaa tattaaccc tggatcagtc
1501 cthtgatcag tataatthtt taaagtact ttgtcagagg cacaaaaggg tthaaactga
1561 ttcataataa atatctgtac ttcttcgac ttacctthtt gtgctgtgat tcttcagttt
1621 ctaaaccagc actgtctggg tccctacaat gtatcaggaa gagctgagaa tggtaaggag
1681 actcttctaa gtcttcatct cagagacctt gagttcccac tcagaccac tcagccaaat
1741 ctcatggaag accaaggagg gcagcactgt tthtgthttt tgtthtttgt tthththttt
1801 tgacactgtc caaaggthtt ccatcctgtc ctggaatcag agttggaagc tgaggagctt
1861 cagcctcttt tatggthtaa tggccacctg ttctctcctg tgaaaggctt tgcaaagtca
1921 cattaagtht gcatgacctg ttatccctgg ggcctatth catagaggct ggcctatta
1981 gtgattthca aaaacaatat ggaagtgcct thtgatgtct tacaataaga gaagaagca
2041 atggaaatga aagagattgg caaaggggaa ggatgatgcc atgtagatcc tghttgacat
2101 tthtatggct gtatthgtaa actthaaac accagtgtct gttcttgatg cagttgctat
2161 ttaggatgag ttaagtgcct ggggagthcc tcaaaaggth aaagggattc ccatcttg
2221 aatcttatca ccagataggc aagthttatg ccaaaacaga gactactggc tthtctct
2281 aacctcatat thtctccac ttggcaagtc cttgtggca thtattcatc agtcagggtg
2341 tccgattggt cctagaactt ccaaaggctg cttgtcatag aagccattgc atctataaag
2401 caacggctcc tghtaaatgg tatctccttt ctgaggctcc tactaaaagt catttgttac
2461 ctaaacttat gtgcttaaca ggcaatgctt ctacagaccac aaagcagaaa gaagaagaaa
2521 agctcctgac taaatcaggg ctgggcttag acagagttga tctgtagaat atctthaaag
2581 gagagatgtc aactthctgc actatthcca gctctgtct cctcctgtct accctctccc
2641 ctccctctct cctccactt caccacaaa tcttgaaaaa ctctcttct cttctgtgaa
2701 catcattggc cagatccatt ttcagtggtc tggatttctt thtatttct tthcaactg
2761 aaagaaactg gacattaggc cactatgtgt tghtactgcc actagtgttc aagtgcctct
2821 tghtthtcca gagatthcct gggctctgca gaggcccaga caggctcact caagctctt
2881 aactgaaaag caacaagcca ctccaggaca aggttcaaaa tggttacaac agcctctacc
2941 tgtcgcccca gggagaaagg gtagtgata caagtctcat agccagagat ggtthtccac
3001 tcttctaga tattccaaa aagaggctga gacaggaggt tattthcaat thtattthgg
3061 aatthaaatac ththtccct thtactgtgt tgtagtccct cacttgata tacctctgtt
3121 ttcacgatag aaataaggga ggtctagagc ttctattcct tggccattgt caacggagag
3181 ctggccaagt cttcacaac cttgcaaca ttgctgaag thtatggaat aagatgtatt
3241 ctactcctt tgatctcaag ggcgtaactc tggaaacaca gcttgactac acgtcattth
3301 taccaatgat thtccaggtga cctgggctaa gtcattthaa ctgggtctt ataaaagtaa
3361 aaggccaaca thtaattatt ttgcaaagca acctaaagac taaagatgta atthtctgtg

```

图 21(续)

```

3421 caattgtaaa tcttttgtgt ctctgaaga cttcccttaa aattagctct gagtgaaaaa
3481 tcaaaagaga caaaagacat cttcgaatcc atatttcaag cctggtagaa ttggcttttc
3541 tagcagaacc tttccaaaag ttttatattg agattcataa caacaccaag aattgatttt
3601 gtagccaaca ttcattcaat actggtatat cagaggagta ggagagagga aacatttgac
3661 ttatctggaa aagcaaaatg tacttaagaa taagaataac atggtccatt cacctttatg
3721 ttatagatat gtctttgtgt aatcatttg ttttgagttt tcaaagaata gccattggt
3781 cattcttggt ctgtacaatg accactgtta ttgttacttt gacttttcag agcacaccct
3841 tcctctgggt tttgtatatt tattgatgga tcaataataa tgaggaaagc atgatatgta
3901 tattgctgag ttgaaagcac ttattggaaa atattaaag gctaacatta aaagactaaa
3961 ggaaacagaa aaaaaaaaa aaaaa

```

X62739 在肿瘤细胞中鉴定的同种型

```

1 gtacgtcttc aaataccatc tcagcaggct gggagccaaa tgaagaaaat gaagatgaaa
61 gagacagaca cctcagtttt tctggatcag gcattgatga tgatgaagat tttatctcca
121 gcaccatttc aaccacacca cgggcctttg accacacaaa acagaaccag gactggacc
181 agtggaaacc aagccattca aatccggaag tgctacttca gacaaccaca aggatgactg
241 atgtagacag aatggcacc actgcttatg aaggaaactg gaaccagaa gcacaccctc
301 cctcattca ccatgagcat catgaggaag aagagacccc acattctaca agcacaatcc
361 aggcaactcc tagtagtaca acggaagaaa cagctacca gaaggaacag tggtttggca
421 acagatggca tgagggatat cgccaaacac ccagagaaga ctcccattcg acaacagggg
481 cagctgcagc ctcagctcat accagccatc caatgcaagg aaggacaaca ccaagcccag
541 aggacagttc ctggactgat ttcttcaacc caatctcaca ccccatggga cgaggtcatc
601 aagcaggaag aaggatggat atggactcca gtcatagtac aacgcttcag cctactgcaa
661 atccaaacac aggtttggtg gaagatttgg acaggacagg acctcttca atgacaacgc
721 agcagagtaa ttctcagagc ttctctacat cacatgaagg cttggaagaa gataaagacc
781 atccaacaac ttctactctg acatcaagca ataggaatga tgtcacaggt ggaagaagag
841 acccaaatca ttctgaaggc tcaactactt tactggaagg ttatacctct cattaccac
901 acacgaagga aagcaggacc ttcattcccag tgacctcagc taagactggg tcctttggag
961 ttactgcagt tactgttggg gattccaact ctaatgtcaa tcgttcctta tcag

```

图 21(续)

NP_000601 同种型 1 前体

```

1 mdkfwwhaaw glclvplsla qidlnitcrf agvfhvekng rysisrteaa dlckafnstl
61 ptmaqmekal sigfetcryg fieghvvi pr ihpnsicaan ntgvyltsn tsqydtycfn
121 asappeedct svtdlpnaf d gpititivnr dgtryvqkge yrtnpediyp snptdddvss
181 gssersssts ggyifytfst vhpipedesp witdstdrip attlmstsat atetatkrqe
241 twdwsflfl psesknhlht ttqmagtssn tisagwepne enederdrhl sfgsgiddd
301 edfisstist tprafdhtkq nqdwqwnps hsnpevllqt ttrmtdvdrn gttayegnwn
361 peahpplihh ehheeeetph ststiqatps stteetatqk eqwfgnrwhe gyrqtpkeds
421 hsttgtaaas ahtshpmqgr ttpspedssw tdffnpihp mgrghqagrr mdmdsshsit
481 lqptanpntg lvedldrtgp lsmttqqsns qsfstshegl eedkdhptts tltssnrndv
541 tggrrdpnhs egsttlleg y tshyphtkes rtfipvtsak tgsfgvtavt vgdnsnsvnr
601 slsgdqdtfh psggshthg sesdghshg qeggantts g pirtppipe w liilaslla
661 alilavciav nsrrrcgqkk klvinsgnga vedrkpsgl n geasksqemv hlvnkesset
721 pdqfmtadet rnlqnvd mki gv

```

NP_001001389 同种型 2 前体

```

1 mdkfwwhaaw glclvplsla qidlnitcrf agvfhvekng rysisrteaa dlckafnstl
61 ptmaqmekal sigfetcryg fieghvvi pr ihpnsicaan ntgvyltsn tsqydtycfn
121 asappeedct svtdlpnaf d gpititivnr dgtryvqkge yrtnpediyp snptdddvss
181 gssersssts ggyifytfst vhpipedesp witdstdrip atstssntis agwepneene
241 derdrhlsfs gsgidddedf isstisttpr afdhtkqngd wtqwnpshsn pevllqtttr
301 mtdvdrngtt ayegnwnpea hpplihhehh eeeetphsts tiqatpsstt eetatqkeqw
361 fgnrwhegyr qtpkedshst tgtaasaht shpmqgrttp spedsswtdf fnpishpmgr
421 ghqagrrmdm dsshsitlqp tanpntglve dldrtgplsm ttqqsnsqsf stshegleed
481 kdhpptstlt ssnrndvtgg rrdpnhsseg s ttlegytsh yphtkesrtf ipvtsaktgs
541 fgvtavtvgd ssnsvnrsls gdqdtfhpsg gshtthgses dghshgsqeg gantts gpir
601 tpqipewlil lasllalali lavciavn sr rrcgqkkklv insnggaved rkpsgl ngea
661 sksqemvhlv nkessetpdq fmtadetrnl qnvd mki gv

```

NP_001001390 同种型 3 前体

```

1 mdkfwwhaaw glclvplsla qidlnitcrf agvfhvekng rysisrteaa dlckafnstl
61 ptmaqmekal sigfetcryg fieghvvi pr ihpnsicaan ntgvyltsn tsqydtycfn
121 asappeedct svtdlpnaf d gpititivnr dgtryvqkge yrtnpediyp snptdddvss
181 gssersssts ggyifytfst vhpipedesp witdstdrip atnmdsshsi tlqptanpnt
241 glvedldrtg plsmttqqsns sqsfstsheg leedkdhptt stltssnrnd vtggrrdpnh
301 segsttlleg ytshyphtke srtfipvtsa ktgsfgvtav tvgdnsnsvnr rslsgdqdtf
361 hpsggshthg gsesdghshg sqeggantts gpirtppipe wliilaslla lalilavcia
421 vnsrrrcgqk kklvinsgng avedr kpsgl ngeasksqem vhlvnkesset tpdqfmtade
481 trnlqnvd mki igv

```

图 21(续)

NP_001001391 同种型 4 前体

```
1 mdkfwwhaaw glclvplsla qidlnitcrf agvfhvekng rysisrteaa dlckafnstl
61 ptmaqmekal sigfetcryg fieghvviwr ihpnsicaan ntgvyltsn tsqydtycfn
121 asappeedct svtdlpnafg gpititivnr dgtryvqkge yrtnpediyp snptdddvss
181 gsserssts ggyifytfst vhpipedesp witdstrip atrdqdtfhp sggshthgs
241 esdghshgsq egganttsqp irtppipewl iilasllala lilavciavn srrrcgqkkk
301 lvinsgngav edrkpsglng easksqemvh lvnkessetp dqfmtadetr nlqnvdmkig
361 v
```

NP_001001392 同种型 5 前体

```
1 mdkfwwhaaw glclvplsla qidlnitcrf agvfhvekng rysisrteaa dlckafnstl
61 ptmaqmekal sigfetcslh csqqskkvwa eekasdqqwq wscggqkawk tqrrgqqvsg
121 ngafgeggvv rnsrpvyds
```

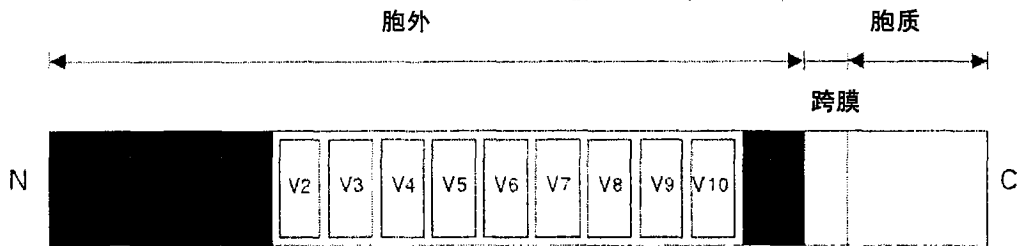
CAA44602 在肿瘤细胞中鉴定的同种型

```
1 tssntisagw epneeneder drhlsfsgsg iddedfiss tisttprafd htkqnqdwq
61 wnpshsnpev llqtttrmtd vdrngttaye gnwnpeahpp lihhehheee etphststiq
121 atpsstteet atqkeqwfgn rwhegyrqtg redshsttgt aaashtshp mqrtpspe
181 dsswtddfnp ishpmgrghq agrmdmdss hsttlqptan pntglvedld rtgplsmttq
241 qsnsqsfsts hegleedkdh pttstltssn rndvtggrd pnhssegstl legytshyph
301 tkesrtfipv tsaktgsfgv tadvtgdsns nvnrsls
```

图 21(续)

A

sCD44标准ELISA检测包含标准蛋白质序列(黑色区域)的所有循环CD44同种型



CD44蛋白 · 标准蛋白质序列(黑色区域)
· 变体外显子(编号v2-v10的开放框)

B

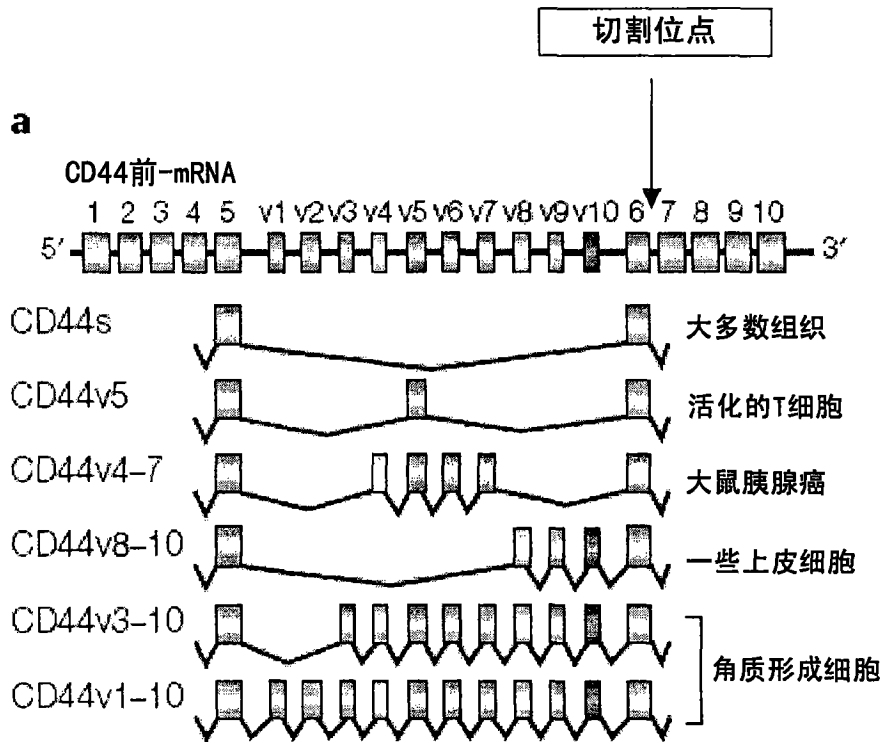


图 22

C

XLNITCRFAGVFHVEKNGRYSISRTEAADLCKAFNSTLPTMAQMEKALSIGFETCRYGFIEG
HVVIPIRIHPNSICAANNTGVYILTSNTSQYDTCFNASAPPEEDCTSVTDLPNAFDGPITIT
IVNRDGTTRYVQKGEYRTNPEDIYPSNPTDDDVSSGSSSERSSTSGGYIFYTFSTVHPIPED
SPWITDSTDRIPATTLMSTSATATETATKRQETWDWFSWLFPLPSESKNHLHTTTQMAGTSSN
TISAGWEPNEENEDERDRHLSFSGSGIDDED FISSTISTTPRAFDHTKQNQDWTQWNPSHS
NPEVLLQTTTRMTDVDRNGTTAYEGNWNPEAHPPLIHHEHHEEEETPHSTSTIQATPSSTTE
ETATQKEQWFGNRWHEGYRQTPKEDSHSTTGTAASAHTSHPMQGRTPSPEDSSWTDFNP
ISHPMGRGHQAGRRMDMSSHSITLQPTANPNTGLVEDLDRTGPLSMTTQQSNSQSFSTSE
GLEEDKDHPPTSTLTSSNRNDVTGRRDPNHSEGSTLLEGYTSHYPHTKESRTFIPVTSAK
TGSFGVTAVTVGDSNSNVNRSLSGDQDTFHPSGGSHTHGSESDGHSHGSGEGGANTTSGPI
RTPQIP**E**WLIILASLLALALILAVCIAVNSRRRCGQKKKLVINSNGNGAVEDRKPSGLNGEAS
KSQEMVHLVNKESSETPDQFMTAETRNLQNVDKIGV

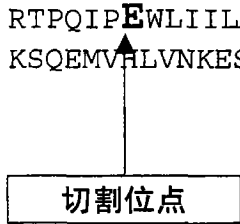


图 22(续)

专利名称(译)	测定脊柱侧凸风险的方法		
公开(公告)号	CN101680887B	公开(公告)日	2014-06-25
申请号	CN200880017111.6	申请日	2008-03-31
[标]发明人	A·莫罗		
发明人	A·莫罗		
IPC分类号	G01N33/53 A61K33/04 A61K45/00 A61P19/08 C12Q1/68 G01N33/543 G01N33/68 C07K14/52 C07K14/705 C12Q1/00 A23L33/00		
CPC分类号	G01N33/6872 G01N33/6893 A61F5/0102 A61K33/04 A61P19/08 A61P43/00 A23L33/30 G01N33/15 G01N33/53 A23V2002/00 G01N2800/108 G01N2800/50		
代理人(译)	韦东		
审查员(译)	沉晶晶		
优先权	60/909408 2007-03-30 US 61/025571 2008-02-01 US		
其他公开文献	CN101680887A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种测定发生脊柱侧凸风险的方法，包括在一段时期监测对象的样品中的骨桥蛋白(OPN)表达，其中在一段时期中该对象样品的OPN表达增加表明该对象具有发生脊柱侧凸的风险。

