



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01817312.8

[43] 公开日 2005 年 7 月 6 日

[11] 公开号 CN 1636061A

[22] 申请日 2001.10.12 [21] 申请号 01817312.8

[30] 优先权

[32] 2000.10.12 [33] US [31] 60/240,117

[86] 国际申请 PCT/US2001/031874 2001.10.12

[87] 国际公布 WO2002/031134 英 2002.4.18

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.14

[71] 申请人 凡林有限公司

地址 荷兰霍夫多普

[72] 发明人 S·威 K·O·埃金桑亚

P·J·-M·里弗

J·-L·朱尼英

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 徐 迅

权利要求书 3 页 说明书 31 页 序列表 62 页  
附图 5 页

[54] 发明名称 与 DPPIV 相关的新丝氨酸蛋白酶基因

[57] 摘要

要提供了与 DPPIV 具有显著序列同源性的新颖蛋白质或多肽，其编码核酸、用这些核酸修饰的能表达这些蛋白质的细胞，这些蛋白质的抗体，发现新治疗剂的筛选方法，这些新治疗剂是这些蛋白质或相关蛋白质活性的抑制剂，和这些筛选方法发现的治疗剂，以及新治疗方法。

1. 一种分离的核酸，其特征在于，该核酸编码：
  - (a) 包含 SEQ ID NO:1、3 和 5 之一的氨基酸序列的多肽，或
  - (b) 具有与 SEQ ID NO:1、3 和 5 之一的氨基酸序列至少约 70%的相似性的氨基酸序列，并显示同样的生物功能的多肽；
- 5 或该核酸是 SEQ ID NOS: 2、4 和 6 之一的交替剪接变体；或  
该核酸是含有编码(a)或(b)的所述核酸的至少 14 个连续核苷酸的探针；或  
该核酸与上述任何一种序列互补。
- 10 2. 如权利要求 1 所述的分离的核酸，其特征在于，所述核酸是 DNA 或 RNA。
  3. 如权利要求 1 所述的分离的核酸，其特征在于，所述核酸是一种 DNA 转录物，该转录物包含 SEQ ID NO:2、4 和 6 之一的全长序列，或与 SEQ ID NO:2、4 和 6 之一的整个编码区互补。
  4. 一种针对权利要求 3 所述的 DNA 的反义寡核苷酸。
- 15 5. 如权利要求 1 所述的分离的核酸，其特征在于，所述核酸是一种 RNA 转录物，该转录物包含 SEQ ID NO:2、4 和 6 之一的全长序列。
  6. 如权利要求 1 所述的分离的核酸，其特征在于，所述核酸是 SEQ ID NO:2、4 和 6 之一的交替剪接变体。
  7. 一种权利要求 6 所述的核酸编码的多肽。
- 20 8. 如权利要求 1 所述的分离的核酸，其特征在于，所述核酸编码一种多肽，该多肽具有与 SEQ ID NO:1、3 和 5 之一至少 90%相似的氨基酸。
  9. 如权利要求 1 所述的分离的核酸，其特征在于，所述核酸编码一种多肽，该多肽具有与 SEQ ID NO:1、3 和 5 之一至少 95%相似的氨基酸。
  10. 如权利要求 1 所述的分离的核酸，其特征在于，所述核酸编码一种多肽，
- 25 该多肽具有与 SEQ ID NO:1、3 和 5 之一至少 90%相同的氨基酸。
  11. 如权利要求 1 所述的核酸探针，其特征在于，所述核酸探针含有 SEQ ID NO:2、4 和 6 之一的至少 14 个连续核苷酸。
  12. 一种分离的重组多核苷酸分子，其特征在于，该分子含有权利要求 1 所述的核酸加上与所述核酸可操纵性连接的表达控制元件，以驱动其表达。
- 30 13. 一种表达载体，其特征在于，该载体含有权利要求 1 所述的核酸，该核酸编码具有 SEQ ID NO:1、3 和 5 之一的整个氨基酸序列的多肽，所述核酸与启动

子可操纵性连接，所述表达载体存在于相容的宿主细胞中。

14. 一种哺乳动物、昆虫或细菌宿主细胞，其特征在于，该细胞已被权利要求 1 所述的核酸的插入而经过基因工程改造，所述核酸编码 SEQ ID NO:1、3 或 5 的氨基酸序列的至少成熟蛋白质部分。

5 15. 一种产生含有 SEQ ID NO:1、3 或 5 之一的成熟蛋白质部分的多肽的方法，其特征在于，该方法包括将权利要求 11 所述的宿主细胞在生产所述多肽的足够条件下培养。

16. 如权利要求 15 所述的方法，其特征在于，所述多肽在所述细胞表面表达，并且还包括从培养物中回收多肽或其片段的步骤。

10 17. 一种多肽，其特征在于，该多肽可任选糖基化，和它

(a)具有 SEQ ID NO:1、3 和 5 之一列出的成熟蛋白质的氨基酸序列；(b)具有与(a)的成熟蛋白质之一至少 70%相似性的成熟蛋白质的氨基酸序列，并显示相同的生物学功能；(c)具有与 SEQ ID NO:1、3 和 5 之一的成熟蛋白质至少约 90%相同性的成熟蛋白质的氨基酸序列；或(d)是(a)的免疫反应性片段。

15 18. 如权利要求 14 所述的多肽，其特征在于，该多肽是与(a)的成熟蛋白质具有至少约 95%相似性的成熟蛋白质。

19. 如权利要求 14 所述的多肽，其特征在于，该多肽是与(a)的成熟蛋白质具有至少约 95%相似性的成熟蛋白质。

20 20. 如权利要求 14 所述的多肽，其特征在于，该多肽具有 SEQ ID NO:1、3 和 5 之一的成熟蛋白质的氨基酸序列，或者作为代表性成熟蛋白质是其显示相同生物功能的片段。

21. 一种 DPRP 拮抗剂，其特征在于，该拮抗剂抑制权利要求 17、18 和 19 所述的成熟蛋白质之一的生物学功能。

22. 一种抗体，其特征在于，该抗体识别权利要求 17 所述的多肽或片段。

25 23. 如权利要求 22 所述的抗体，其特征在于，该抗体识别具有 SEQ ID NO:1、3 或 5 的氨基酸序列的多肽。

30 24. 一种筛选能抑制权利要求 17 所述的至少一种成熟蛋白质的酶活性的化合物的方法，其特征在于，该方法包括将所述成熟蛋白质和所述成熟蛋白质的合适底物，在一种或多种测试化合物或其盐的存在下温育，测定所述成熟蛋白质的酶活性，与缺乏测试化合物的情况下测定的活性比较，并选择降低酶活性的测试化合物。

25. 一种筛选能抑制 DPPIV 活性，而不抑制权利要求 20 所述的至少一种成熟蛋白质的酶活性的化合物的方法，其特征在于，该方法包括将所述成熟蛋白质和所述成熟蛋白质的合适底物，在一种或多种 DPPIV 抑制剂或其盐的存在下温育，测定所述成熟蛋白质的酶活性，与缺乏 DPPIV 抑制剂的情况下测定的活性比较，
- 5 并选择不降低所述成熟蛋白质的酶活性的化合物。

## 与 DPPIV 相关的新丝氨酸蛋白酶基因

## 5 发明领域

本发明涉及与二肽酰肽酶 IV(DPPIV)相关的新颖的丝氨酸蛋白酶, 以及编码这些蛋白酶的分离的核酸, 它们都可用于开发新的治疗剂, 测定蛋白酶活性, 和测定针对这些蛋白酶的化合物的抑制活性。

## 10 发明背景

蛋白酶和肽酶是催化肽酰胺键水解的酶。蛋白酶在几乎每一种生命形式, 从细菌到病毒到哺乳动物的生物学活动调节中起着重要作用。它们在例如消化、凝血、凋亡、免疫应答激活、酶原激活、病毒成熟、蛋白质分泌和蛋白质运输中起着关键作用。它们可以根据许多特性分类, 例如按作用位点、底物倾向性和机制分类。因此例如, 氨肽酶优先作用于肽的 N-末端残基, 而羧肽酶优先作用于 C-末端, 内肽酶则作用于两个末端去除后的位点。在羧肽酶和氨肽酶中, 肽酰肽酶从底物切下一个氨基酸残基, 二肽酰肽酶从底物切下一个二肽单元(两个氨基酸), 三肽酶则从底物切下三个氨基酸。底物优先性常常以紧靠切割位点 N-末端的氨基酸残基表示。例如, 胰蛋白酶类肽酶优先切割紧靠碱性氨基酸(精氨酸或赖氨酸)的肽, 即水解的键是 Arg/Lys-Xaa 键。作为另一个例子, 肽酶的胰凝乳蛋白酶类家族优先水解毗邻芳族残基的肽。从机制上说, 肽酶分类为丝氨酸依赖性、半胱氨酸依赖性、天冬氨酸依赖性 or 锌依赖性。

由于肽酶和蛋白酶参与许多生理过程的调节, 它们是开发治疗剂的诱人目标。蛋白酶和肽酶抑制剂用于治疗高血压、血凝疾病和病毒感染等。

25 在催化活性中利用丝氨酸的蛋白水解酶是独特的, 在病毒、细菌和真核细胞中都有发现。已鉴定到超过 20 个家族(称为 S1-S27)的丝氨酸蛋白酶; 根据结构相似性和其它功能分成 6 个家族(SA、SB、SC、SE、SF 和 SG)。已知结构的有四个家族(SA、SB、SC 和 SE); 它们似乎是完全不相关的, 提示丝氨酸肽酶至少有四种进化起源, 可能更多, Rawlings 和 Barrett, Meth. Enzymol. 244:19-61(1994)。

30 脯氨酰寡肽酶家族由许多进化上相关的肽酶组成, 其催化活性似乎是由类似于丝氨酸蛋白酶的胰蛋白酶家族的电荷中继系统提供的, 但是它是通过独立的同

进化而来的。通过实验显示一个保守的丝氨酸残基(在大肠杆菌蛋白酶 II 和猪和细菌 PE 中)是催化机制必需的。该丝氨酸是催化三联体(Ser、His、Asp)的一部分,通常位于离这些酶(所有蛋白质含有约 700-800 个氨基酸)C 末端约 150 个残基。

受到最广泛研究的脯氨酰寡肽酶之一是二肽酰肽酶 IV (DPPIV, EC3.414.5),  
5 一种 II 型糖蛋白,它是唯一的特性已明确的位于胞质膜外侧的二肽酰氨肽酶。如上所述,二肽酰氨肽酶的特征是它们能从各种小肽上切下 N-末端二肽。二肽酰氨肽酶显示不同的底物专一性和细胞定位,提示肽加工中各活性的不同功能。DPPIV 的特征是它能切下含有脯氨酸或丙氨酸作为次末残基的 N-末端二肽。DPPIV 基因长约 70kb,含有 26 个外显子,大小为 45bp-1.4kb。cDNA 的核苷酸序列(3,465bp)  
10 含有编码 766 个氨基酸的多肽的开放阅读框。编码活性位点序列(G-W-S-Y-G)的核苷酸分隔于 2 个外显子之间。这清楚的将脯氨酰寡肽酶家族的基因组组成与经典丝氨酸蛋白酶家族区分开来。

DPPIV 广泛分布在哺乳动物组织中,并大量发现于肾脏、小肠表皮和胎盘中(Yaron, A. 和 Naider, F., *Critical Reviews in Biochem. Mol. Biol.* 1993[1],  
15 31)。在人免疫系统中,此酶几乎只由活化的 CD4+型 T-淋巴细胞表达,这些细胞中显示此酶和细胞表面抗原 CD26 是同义的。虽然 DP-IV 在人生理学中的确切作用还未被完全了解,近来的研究显示此酶清楚的在人生理学和病理学中有主要作用。

对于人 T 细胞,DPPIV 表达在胸腺分化中较晚出现,倾向限于 CD4+辅助/记忆细胞群,CD26 可传递强的共刺激 T 细胞活化信号。DPPIV 也称为 T 细胞活化抗原 CD26,因此通过与 CD45 酪氨酸磷酸酶的结合在免疫应答中起到重要作用,并通过其使腺苷脱氨酶(ADA)与 T 细胞表面结合的能力,保护 T 细胞的增殖不受腺苷介导的抑制。另外,CD26/DPPIV 对趋化因子功能的调节似乎对于淋巴细胞运送和 HIV 株的感染性是必须的。DPPIV 与许多功能有关,包括参与 T 细胞活化、细胞粘附、肾脏和小肠中含脯氨酸的肽的消化、HIV 感染和凋亡、以及某些黑素瘤细胞  
25 中肿瘤原性的调节, Pethiyagoda 等, *Clin. Exp. Metastasis* 2000: 180: 391-400。DPPIV 还参与内分泌调节和代谢生理学。更具体的,DPPIV 切割 GLP-1 的氨基末端 His-Ala 二肽,产生 GLP-1 受体拮抗剂,从而缩短对 GLP-1 的生理反应。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种诱导葡萄糖依赖性胰岛素分泌的肠促胰岛素,它被 DPPIV 迅速降解,并且由于 DPPIV 切割半衰期比从循环中除去 GLP-1 的半衰期短得多,抑制 DPP-IV 可预期 GLP-1 生物活性的显著上升(5-10 倍)。目前正在临床上研究 DPPIV 的抑制剂,用作 2 型糖尿病和受损葡萄糖耐受的潜在治疗剂。  
30

1993年,知道了各种不同的 DPPIV 抑制剂。其中之一是自杀抑制剂 N-Ala-Pro-O-(硝基苯甲酰基-)羟胺。另一种是玉米肽抑制剂: e-(4-硝基)苯甲氧基羰基-Lys-Pro, 而另一种是多克隆家兔抗猪肾 DPPIV 免疫球蛋白。其它抑制剂也已被开发,在美国专利 5,939,560、6,110,949、6,011,155 和 5,462,928 中有所描述。

5 除了,但不依赖于其丝氨酸型催化活性外, DPPIV 与作为受体,并据信介导信号转导的可溶性胞外酶腺苷脱氨酶(ADA)紧密结合。DPPIV 结构的特征是两个胞外结构域,一个 $\alpha/\beta$ 折叠水解酶结构域和 7-刃 $\beta$ -螺旋浆结构域,由约 50 个氨基酸的重复 $\beta$ -片层组成。近来显示除了通过大小选择底物, $\beta$ -螺旋浆结构域含有 10-12 个高度保守的半胱氨酸残基,对肽酶结构域的催化有作用。另外,富含半胱氨酸的结构域负责 DPPIV 与胶原 I 和胞外 ADA 结合。还报道 DPPIV 在纤连蛋白介导的细胞与胞外基质的相互作用中起作用。近来的研究显示, DPPIV 的蛋白酶活性不是其抗侵袭活性所需要的,因为缺乏胞外丝氨酸蛋白酶活性的 DPPIV 突变体保留了这种活性。

文献中报道了许多与 DPPIV 具有相似性的蛋白质。这些蛋白质中的几种已被克隆,包括 DPP-I、DPP-II、DPP-III、DPP-X 和成纤维细胞活化蛋白(FAP)。这些蛋白质已被鉴定并通过分子克隆和表达的蛋白质的功能研究,或作为组织提取物中的生物化学活性确定了特征。尚未克隆 DPPIV- $\beta$ 和其它与 DPPIV 具有功能相似性的新的肽酶。脯氨酰寡肽酶家族其它成员的鉴定、确定特征和/或合适分类,其生理(特别是病理)作用的阐明,以及这些知识在开发新治疗剂中的应用是重要的挑战。

### 发明简述

本发明提供了具有脯氨酰寡肽酶(后脯氨酸切割)活性的蛋白质,它包括与 DPPIV 相关的蛋白质家族的三个新成员,包括全长蛋白质、其交替剪接形式、亚基和突变体,以及编码这些成员的核苷酸序列。本发明还提供了筛选上述蛋白质的底物、相互作用的蛋白质、激动剂、拮抗剂或抑制剂的方法,和含有蛋白质和/或突变体、其衍生物和/或类似物和/或其配体的药物组合物。

这些具有与 DPPIV 显著序列同源性的新颖蛋白质称为二肽酰肽酶 IV-相关蛋白质-1、2 和 3(DPRP-1、DPRP-2 和 DPRP-3)。SEQ ID NO:1、3 和 5 分别提供了 DPRP-1、DPRP-2 和 DPRP-3 的氨基酸序列。还公开了编码这些蛋白质的核酸序列(SEQ ID NO:2、4 和 6)。

表 1 说明了这些新颖蛋白质 DPRP-1、DPRP-2 和 DPRP-3 和其它已知丝氨酸蛋白酶之间的同源性(即相似性)。

表 1-这三种新颖蛋白质和 DPPIV, 以及其它 S9 家族, SC 家族成员和亚家族 B 成员之间的序列比较

蛋白酶家族	蛋白酶名称	氨基酸数目	与 DPPIV 的同源性	TM 区	Ser-Asp-His 三联体	基因位置	最佳 pH
C1 家族 CA 群	DPPI	463	N	N	N	11q14.1- q14.3	-
S28 家族 SC 群	DPPII	500	N	Y	N	-	4.5-6.0
	QPP	492	N	N	N	-	4.5-7.5
	PCP	496	N	N	N	-	-
未命名	DPPIII	737	N	N	N	-	-
S9 家族, B 亚家 族, SC 群	DPPIV	766	100	Y	Y	2q24.3	7.5-8.0
	DPPVI	865	52	Y	突变	7	-
	FAP	760	70	Y	Y	2q23	7.5-8.0
	DPRP-1	882	41	N	Y	15q22.1- 15q22.2	7.5-8.0
	DPRP-2	864	39	N	Y	19p13.3	7.5-8.0
	DPRP-3	796	54	Y	突变	2q12.3- 2q14.1	-

5 C 末端序列中可见 DPRP-1、DPRP-2 和 DPPIV 之间最大的同源性。基于与 DPPIV(见图 1)的序列同源性, 人们可以预测这些 DPRP 蛋白质具有的功能包括但不限于酶的作用。克隆、表达、生物化学和分子特征证实了该假说。

10 DPRP 的表达模式和定位于特殊化(specialized)的表皮细胞和浆细胞(睾丸间质细胞、前列腺表皮细胞、淋巴细胞、B 细胞)与其在分化、增殖和炎症中的作用相一致。DPRP-1 基因在激素敏感性癌症(乳腺、前列腺、睾丸癌)、睾酮调节的组织中的定位和在弱分化癌症中的大量表达, 显示 DPRP-活化或抑制分子将在治疗疾病中有许多治疗用途, 这些疾病的特征是失控的生长、分化和类固醇或多肽激素的合成和降解。本文公开的浆料支持这种假说, 即 DPRP-1 和 DPRP-2 涉及本领域技术人员熟知的前列腺和睾丸癌体外模型的增殖调控。

15 本文描述的 DPRP-1 和 DPRP-2 活性及其表达模式与其通过生物化学调节剂(例如肽和趋化因子)的酶修饰, 作为免疫和神经内分泌系统的生理调节剂的功能相符。先前对于 DPPIV 所述的, 根据所使用的抑制剂的许多功能, 可能部分是由于其作用和相似蛋白质, 例如 DPRP 等的作用。因此, DPPIV、DPRP 和其它相关蛋白酶, 例如 FAP 的选择性和强抑制剂的发现, 被视为是实现这些酶和任何新鉴定的  
20 丝氨酸蛋白酶抑制剂, 以及其它能修饰这些蛋白质功能的活性化合物的有效和安全药物用途的中心课题。

本发明因此提供了新颖的蛋白质或多肽，其编码核酸，被该核酸修饰从而表达这些蛋白质的细胞，这些蛋白质的抗体，发现作为这些蛋白质活性抑制剂(或作为 DPPIV 抑制剂而不是这些蛋白质的抑制剂)的新治疗剂的筛选方法，和用该筛选方法发现的治疗剂。这些新蛋白质及其编码核酸可用于发现新的治疗剂，用于治疗某些疾病，例如生殖、炎症和代谢疾病，和制备具有治疗或诊断价值的抗体。

本发明的一个方面提供了新颖的成熟生物活性蛋白质，其主要来自人类。这些蛋白质可以从合适的动物(包括人类)组织或生物液中通过标准技术少量分离出来；然而，可更方便地在基因修饰的从而表达该蛋白质的细胞培养物中大量制备。

本发明的另一个方面提供了编码本发明多肽的分离的核酸分子，包括其 mRNA、DNA、cDNA 和基因组 DNA。

本发明的另一个方面提供了核酸探针，包括具有足够长度，与本发明的核酸序列特异性杂交的核酸分子。

本发明的另一个方面提供了利用重组技术的方法，产生用于体外科学研究的这些多肽，例如合成 DNA 和制造 DNA 载体。产生这些多肽的方法包括在促进这些蛋白质表达的条件下，培养被含有核酸序列的 DNA 载体转染的重组原核和/或真核宿主细胞，所述核酸序列编码多肽和/或成熟蛋白质，然后回收这些蛋白质或表达产品的片段。

本发明的另一个方面提供了使用 DPRP 多肽和多核苷酸的方法，包括治疗感染，例如细菌、真菌、原生动物和病毒感染，特别是 HIV-1 或 HIV-2 导致的感染，疼痛、糖尿病、性早熟、不育、肥胖、食欲不振、食欲异常亢进、帕金森氏病、急性心力衰竭、低血压、高血压、尿潴留、骨质疏松、心绞痛、心肌梗塞、中风、溃疡、哮喘、过敏、良性前列腺肥大、癌症，包括激素敏感性和非雄激素依赖性癌症，偏头痛、呕吐、精神和神经性疾病，包括焦虑、精神分裂、狂躁抑郁症、抑郁、痴呆和严重智力迟钝、和运动障碍，在此统称为“疾病”。

本发明的另一个方面提供了一种方法，以利用这些多肽、或编码这些多肽的多核苷酸，来发现例如，通过切割 N-末端二肽抑制其成熟蛋白质的生物活性的化合物，还提供了这类抑制剂。

本发明的另一个具体方面提供了分离的核酸，其编码(a)包括 SEQ ID NO:1、3 和 5 之一的氨基酸序列的多肽，或(b)一种多肽，该多肽的氨基酸序列与其具有至少约 70%相似性，并显示相同的生物功能，或是 SEQ ID NO:2、4 和 6 之一的交替剪接变体，或至少含有编码(a)或(b)的核酸的 14 个连续核苷酸的探针，或与上

述任一互补的核酸。

本发明的另一个具体方面提供了一种可任选的糖基化的多肽，它(a)具有 SEQ ID NO:1、3 和 5 之一列出的成熟蛋白质的氨基酸序列；(b)具有与(a)的成熟蛋白质之一至少有 70%相似性的成熟蛋白质的氨基酸序列，并显示相同的生物功能；(c)具有成熟蛋白质的氨基酸序列，它与 SEQ ID NO:1、3 和 5 任一成熟蛋白质有至少约 90%的相同性；或(d)是(a)的免疫反应性片段。

本发明的另一个具体方面提供了一种筛选化合物的方法，该化合物能抑制本发明至少一种成熟蛋白质的酶活性，该方法包括在一种或多种测试化合物或其盐的存在下，培育所述成熟蛋白质和合适的底物，测定所述成熟蛋白质的酶活性，将所述活性与缺乏测试化合物的情况下测定的相对活性比较，选出能降低酶活性的测试化合物，还提供了一种筛选能抑制 DPPIV 酶活性的化合物的方法，该化合物不抑制至少一种成熟蛋白质，在一种或多种 DPPIV 抑制剂或其盐的存在下，培育所述成熟蛋白质和合适的底物，测定所述成熟蛋白质的酶活性，将所述活性与缺乏 DPPIV 抑制剂时测定的活性比较，选出不降低所述成熟蛋白质活性的化合物。

本领域技术人员根据下面的详述将明白本发明的这些和其它方面。

#### 附图简述

图 1A 和 1B 显示了 DPRP-1、DPRP-2、DPRP-3 和 DPPIV 的共线性排列对比，阴影表示特定位置上的相同(黑色)或相似(灰色)的氨基酸残基。

图 2 与图 1 相示，显示了人和小鼠 DPRP-2 的共线性排列对比。

图 3 显示了各种四肽酰胺抑制剂对二肽酰基酶酶活性的作用。

图 4A-4C 显示三种抑制剂化合物在不同剂量下对 PC3 前列腺癌细胞系增殖的作用。

#### 优选实施例的详述

本发明的一个方面提供了分离的核酸序列(多核苷酸)，它编码具有三种 DPRP 的推测氨基酸序列(SEQ ID NO:1、3 和 5)的成熟多肽。

本发明的多肽是用人睾丸 cDNA 文库(DPRP-1)、人结肠文库(DPRP-2)和人下丘脑 cDNA 文库(DPRP-3)发现的。DPRP-1 的分离的核酸含有编码长约 882 个氨基酸的蛋白质(其与人 DPPIV 结构相关)的开放阅读框，显示与整个人 DPPIV 蛋白质序列有 26%相同性和 41%相似性。DPRP-2 的分离的核酸含有编码约 864 个氨基酸

的蛋白质的开放阅读框，它与整个 DPPIV 氨基酸序列具有 39%的相似性。用疏水性作图分析了 DPRP-1 和 DPRP-2 的氨基酸一级序列，预计这两个蛋白质不具有跨膜域。尽管有这个事实，可能这些胞内丝氨酸蛋白质在细胞活化后分泌。静止性细胞脯氨酸二肽酶(QPP)是一种丝氨酸酶，它靶向与溶酶体不同的胞内小泡 (Chiravuri M 等, J. Immunol. 2000 Nov. 15; 165(10): 5695-702)。该假说扩展了涉及趋化因子、细胞因子、肽和多肽翻译后调控机制中 DPRP-1 和 DPRP-2 作用的可能位点和范围。全长 DPRP-3 序列含有 796 个氨基酸，1-48 的信号肽和 34-56 之间的跨膜域。预测核成熟蛋白质是 II 型膜蛋白，可被切割产生可溶性形式。氨基酸序列列于 SEQ ID NO:5，是从 SEQ ID NO:6 推测出来的，与 DPPIV 具有 54%的相似性。

这些多肽与脯氨酰寡肽酶亚家族 S9B 的氨基酸序列排列对比显示，所有三种 DPRP 蛋白质与 DPPIV 和 FAP 具有总体序列和结构同源性。预测 DPRP 是酶家族 SC(丝氨酸亲核性)的成员，具有 Ser-Asp-His 顺序的催化性残基和活性位点序列(G-W-S-Y-G)。

表 2 DPRP-1、DPRP-2、DPRP-3 和脯氨酰寡肽酶家族 S9B 酶之间的同源性(即相似性)

DPPIV					
41	DPRP-1				
39	74	DPRP-2			
54	39	40	DPRP-3		
70	41	39	52	FAP	
52	40	42	68	54	DPPVI

DPRP-1、DPRP-2 和 DPRP-3 与经典丝氨酸蛋白酶家族，胰凝乳蛋白酶和枯草杆菌蛋白酶的成员不显示序列相似性。催化三联体残基的顺序在这三个主要相关的 SC 群家族中是不同的：胰凝乳蛋白酶是 His-Asp-Ser，枯草杆菌蛋白酶是 Asp-His-Ser，脯氨酰寡肽酶是 Ser-Asp-His。

如表 2 所示，DPRP-3 与 DPPVI 具有最高同源性(68%同源性和 51%相同性)。Wada 等从牛、大鼠(Wada 等, Proc. Natl. Acad. Sci. 89: 197-201(1992))和人(Yokotani 等, Hum. Molec. Genet. 2:1037-1039(1993))大脑文库分离了 DPPVI(一种 DPPIV-

相关蛋白质)的 cDNA 克隆。它们显示与 DPPPIV 不同, DPPVI 中的催化性三联体不具有第一个丝氨酸残基。在 DPRP-3 中, 丝氨酸蛋白酶家族的特征性催化三联体的氨基酸中的二个是保守的。然而, 丝氨酸残基本身被甘氨酸取代。虽然缺乏丝氨酸残基可能防止蛋白酶该位点的活性, 有可能该蛋白质的其它功能域介导的多种其它功能仍然是完整的。

如上简述, DPPIV 是多功能分子, 根据表达的细胞和组织, 除了其作为肽酶的催化作用外, 发挥了重要功能。DPRP-3 和 DPPVI 也可能保留了多种功能, 尽管缺乏完整的催化性三联体。例如 DPPVI 参与了神经元可塑性的调节。DPPVI 在海马、丘脑、下丘脑和 *stiatum* 中高表达。另外, 据信浅白色 (*rump white*) *Rw/Rw* 胚胎的发育停止和胚胎死亡是由于 DPPIV 基因的破坏。*Rw* 突变与跨越小鼠染色体 5 近端部分 30cM 的染色体倒位有关。*Rw* 染色体上的 DPPVI 基因的基因组分析将倒位断裂点置于编码区中, 导致 C 末端区域重要片段的丧失, Hough R. B. 等, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95:13800-13805(1998)。

预计为 32668bp 长的人 DPRP-1 基因具有至少 22 个外显子和 8 个转录物。图谱中它位于染色体 15 (NT\_010265) 的位置 15q21.1-15q22.1。预计的交替剪接变体转录物长度在 602bp-4523bp 之间 (见 SEQ ID NO:7-22)。这符合 Northern 印迹分析所观察到的多重转录物 (见实施例 2)。在许多组织, 包括衰老成纤维细胞、T-淋巴细胞、生发中心 B-细胞、胚细胞精原细胞瘤、睾丸、黑素细胞、子宫、卵巢、乳腺、多发性硬化损伤、胰脏和胎盘中发现 EST 代表性该转录物。

人 DPRP-2 属于一种具有至少 27 个外显子和 9 个剪切变体的基因, (见 SEQ ID NO:23-40)。在 3' UTR 中观察到一个 SNP (88% (37) C 对 12% (5) T)。DPRP-2 基因作图在染色体 19 的 19p13.3 区。该位置是许多疾病标态的宿主, 与许多疾病, 包括胃酸过少、高血钙、II 型小脑性运动失调症、肌肉萎缩症、痉挛、动脉硬化症的易感性、牛皮癣、外胚层发育不良、和急性髓性白血病有关。与 Northern 印迹分析 (见实施例 2) 观察到的 mRNA 独特分布一致的是, 在检测 EST 覆盖时各种组织 (例如在肝脏、脾脏、肌肉、黑素细胞、心脏、肺、胎盘、皮肤、胰脏、胃、大脑、副甲状腺中表达超过 64 种 EST) 表达 DPRP-2。

人 DPRP-3 属于一种具有至少 23 个外显子和两个剪切变体的基因 (见 SEQ ID NO:41-44)。基因图位于染色体 2 (NT\_005445) 的 2q12.3-2q14.1 区域。DPRP-3 的转录物不如 DPRP-1 和 DPRP-2 那样显示广泛分布。如实施例 2 中的 Northern 印迹分析所示, DPRP-3 表达限于大脑和胰脏。代表 DPRP-3 mRNA 的 EST 在衍生自多发

性硬化损伤的组织中在下丘脑、全脑和神经中是丰富的，在子宫和结肠中发现少量转录物。

用邻近连接(Neighbor Joining)法(NJ)分析了 SC 家族，包括 DPRP-1、DPRP-2 和 DPRP-3 中人和啮齿类蛋白酶的关系，见 Saitou 和 Nei, *Mol. Biol. Evol.* 4, 406-525(1987)。系统发生分析显示在 S9 蛋白酶中，DPRP-1 和 DPRP-2 都缺乏跨膜域，它们与 DPPIV 及其紧密相关的蛋白质 FAP 不同。然而，在 DPPIV 和 FAP 之间，DPRP-3 和 DPPVI 之间显示了相似性，它们都是 II 型跨膜蛋白。

数据库检索其它 DPRP 相关基因揭示，存在与 DPRP-1 相关的小鼠序列。该小鼠序列与新的人蛋白酶排列对比显示，mDPRP-1 与其人相应物显示可观的同源性(图 2)。本领域技术人员不难理解可用本文公开的序列信息分离新的小鼠蛋白酶基因，并不难将其掺入本领域熟知的常用表达构建体之一。本领域技术人员用该公开的序列产生转基因小鼠模型，将使用基因靶向性载体的开发，例如，导致小鼠胚胎干细胞同源重组的载体。在进一步分析 DPRP 基因功能中使用敲除小鼠是有价值的工具。

本发明的多核苷酸可以是 RNA 形式或 DNA 形式；DNA 应理解包括 cDNA、基因组 DNA 和合成的 DNA。该 DNA 可以是双链或单链，如果是单链，可以是编码链或非编码(反义)链。编码成熟多肽的编码序列可以分别与 SEQ ID NO:2、4 和 6 显示的编码序列相同，或可以是编码同一成熟多肽的不同编码序列，这是由于基因密码子或单核苷酸多形性的冗余性或简并性所致。例如，还可以是 RNA 转录物，包括 SEQ ID NO:2、4 和 6 之一的全长转录物。

分别编码 SEQ ID NO:1、3 和 5 的成熟蛋白质的多核苷酸可以包括但不限于该成熟蛋白质单独的编码序列；成熟蛋白质编码序列加上其它编码序列，例如前导或分泌序列，或前蛋白序列；和成熟蛋白的编码序列(和可任选的其它编码序列)加上非编码序列，例如内含子或成熟蛋白质编码序列的 5' 和/或 3' 的非编码序列。

因此，术语“编码多肽的多核苷酸”或术语“编码多肽的核酸”应该理解成包括多核苷酸或核酸，它只包括成熟蛋白质的编码序列，也包括含有其它编码和/或非编码序列那些序列。术语多核苷酸和核酸可互换使用。

本发明还包括多核苷酸，其中成熟蛋白质的编码序列可与多核苷酸序列融合于同一阅读框中，该多核苷酸序列可帮助多肽表达的从宿主细胞中分泌；例如，还可以融合作为控制多肽从细胞中运出的分泌序列的前导序列。具有这种前导序列的多肽称作前蛋白或前原蛋白，可由宿主细胞切断前导序列，形成蛋白质的成

5 熟形式。这些多核苷酸可具有 5' 延伸区，从而编码原蛋白，它是成熟蛋白加上 N-末端的其它氨基酸残基。具有这种原序列的表达产物称为原蛋白，它是成熟蛋白的无活性形式；然而，一旦切开原序列，就保留了成熟蛋白。因此例如，本发明的多核苷酸可编码成熟蛋白质，或具有原序列的蛋白质，或同时具有原序列和前序列(前导序列)的蛋白质。

10 本发明的多核苷酸还可具有框内融合于一标记序列的编码序列，该标记序列使得我们能纯化本发明的多肽。当使用哺乳动物宿主，例如 Cos-1 细胞时，标记序列可以是聚组氨酸尾、血凝素(HA)尾、c-myc 尾或 V5 尾。HA 尾对应于衍生自流感血凝素蛋白的表位(Wilson 等, Cell 37:767(1984))，c-myc 尾可以是人 Myc 蛋白的表位(Evan, G. I. 等, Mol. Cell. Biol. 5:3610-3616(1985))。

术语“基因”意味着涉及产生多肽链的 DNA 区段；它包括前导和后随编码区的区域(前导序列和后随序列)以及各个编码区段(外显子)之间的间插序列(内含子)。术语“显著序列同源性”指至少 25%，优选至少 40%的氨基酸残基是保守的，非保守残基中至少 40%是保守性取代。

15 本发明的全长基因片段可用作 cDNA 文库的杂交探针，以分离全长 cDNA 和分离其它与该基因具有显著序列相同性，并编码具有相似生物学活性或功能的蛋白质或多肽的其它 cDNA。本发明的“相似的生物活性或功能”意味着切割具有 Ala 或 Pro 作为倒数第二个残基的 N-末端二肽或其它氨基酸的能力。此类型的这种探针具有至少 14 个碱基(SEQ ID NO:2、4 或 6 之一的至少 14 个连续核苷酸)，优选  
20 至少 30 个碱基，可以含有例如 50 或更多碱基。这些探针还可用于鉴定对应于全长转录物的 cDNA 克隆，和/或基因组克隆或含有完整基因，包括调节和启动子区域、外显子和内含子的克隆。具有与本发明基因互补的序列的标记的寡核苷酸用于筛选人 cDNA、基因组 DNA 或 mRNA 的文库，以定位探针所杂交的文库成员。例如，可用已知的 DNA 序列合成寡核苷酸探针，然后将探针用于筛选文库，以分离  
25 感兴趣基因的编码区域。

本发明据认为还进一步提供了与上述序列杂交的多核苷酸，其中在序列之间具有至少 70%，优选至少 90%，更优选至少 95%的相同性或相似性。另外，如本领域已知的，当氨基酸序列对于序列中的各残基含有相同或保守的氨基酸取代，在两条多肽之间存在“相似性”。可用序列分析软件(例如威斯康星大学生物技术中心，1710 University Avenue, Madison, WI 53705，遗传学计算机组的序列分析  
30 软件包)测定同一性和相似性。本发明特别提供了在严谨条件下与上述多核苷酸结

5 合的这类多核苷酸。本文所用的术语“严谨条件”指允许多核苷酸序列和 SEQ ID NO:2、4 和 6 的多核苷酸序列杂交的条件，其中有至少约 70% 相同性。合适的严谨条件可通过例如预杂交和杂交溶液中的盐或甲酰胺浓度，或通过杂交温度确定，是本领域熟知的。特别是，严谨性可以通过减少盐浓度，通过提高甲酰胺浓度，和/或提高杂交温度来增加。

例如，高严谨性条件下杂交可使用约 50% 甲酰胺，约 37-42°C，而降低的严谨条件下杂交可使用约 35-25% 甲酰胺，约 30-35°C。在高严谨条件下特定的一组杂交条件使用 42°C，50% 甲酰胺，5xSSPE，0.3% SDS 和 200 微克/毫升剪切和变性鲑鱼精子 DNA。对于在降低的严谨性下杂交，可使用 35% 甲酰胺，降低的温度 35  
10 °C。对应于特定严谨性水平的温度范围还可以通过计算感兴趣的核酸的嘌呤对嘧啶的比例来进一步缩小，并据此调节温度。上述范围和条件的变化是本领域熟知的。优选杂交仅在序列之间至少有 95%，更优选至少 97% 相同性时进行。与上述优选实施例中的多核苷酸杂交的多核苷酸编码的多肽，显示至少与 SEQ ID NO:2、4 和 6 的 cDNA 之一编码的成熟蛋白基本相同的生物功能或活性。

15 如上所述，合适的多核苷酸探针可具有至少 14 个碱基，优选 30 个碱基，更优选至少 50 个碱基，并可具有与具有同一性的，可能或不可能保留活性的本发明的多核苷酸杂交。例如，这些多核苷酸可用作探针，与 SEQ ID NO:2、4 和 6 的多核苷酸分别杂交，例如，用于回收这些多核苷酸，或作为诊断探针，或 PCR 引物。因此，本发明包括分别与编码 SEQ ID NO:1、3 和 5 的多肽具有至少 70% 相同性，优  
20 选至少 90% 相同性，更优选至少 95% 相同性的多核苷酸及其片段（这些片段优选具有至少 30 个碱基，更优选具有至少 50 个碱基）以及这些多核苷酸编码的多肽。

如本领域所知，遗传密码有冗余性，因为一些氨基酸由一种以上的核苷酸三联体（密码子）编码，本发明包括这些多核苷酸序列，它们用与本文序列中具体举例的不同密码子编码同一氨基酸。这些多核苷酸序列在本文中被称为“等价”多  
25 核苷酸序列。本发明还包括上述多核苷酸的变体，它们分别编码该成熟蛋白质的片段，例如部分或全部，具有 SEQ ID NO:1、3 和 5 的推测氨基酸序列的多肽之一的类似物和衍生物。该多核苷酸的变体形式可以是该多核苷酸天然存在的等位基因变体，或该多核苷酸的非天然存在的变体。例如，核酸的变体可能简单的在氨基酸编码序列中存在差异，这是由于遗传密码的简并性产生的，或可以是缺失变  
30 体、取代变体和添加或插入变体。如本领域所知，等位变体是多核苷酸序列的另一种形式，可以具有一个或多个核苷酸的取代、缺失或添加，而基本不改变该编

码的多肽的生物学功能。

本发明还包括具有 SEQ ID NO:1、3 和 5 的推测氨基酸序列的多肽，以及这些多肽的片段、类似物和衍生物。当指 SEQ ID NO:1、3 和 5 的多肽时，术语“片段”、“衍生物”和“类似物”指基本上保留了这些多肽相同的生物功能或活性的多肽。类似物可以是例如包括一种原蛋白，它可以通过切割原蛋白部分产生活性成熟蛋白而被活化。本发明的多肽可以是重组多肽、天然多肽或合成多肽；然而优选糖基化或非糖基化的重组多肽。

SEQ ID NO:1、3 和 5 各多肽的片段、衍生物或类似物可以是(i)其中一个或多个氨基酸残基被保守或非保守的氨基酸残基(优选保守氨基酸残基)取代，这些取代的氨基酸残基可以或可以不是由遗传密码编码的，或(ii)其中一个或多个氨基酸残基包含有取代基团，或(iii)其中有附加的氨基酸与成熟蛋白质融合，例如前导或分泌序列，或用于纯化成熟多肽的序列或原蛋白序列。这些片段、衍生物和类似物被视为在本领域技术人员能力范围内，在本文知识的基础上提供。

本发明的多肽和多核苷酸应该是分离的形式，优选纯化到基本均一或纯净。基本均一意味着至少约 85%的纯度。

术语“分离的”指从其原来环境(例如天然环境，如果它是天然存在的)取出的物质。例如，存在于活的动物体内的天然多核苷酸或多肽不被视为是分离的，但是当与几乎所有天然系统中共存的物质分开时，同样的多核苷酸或多肽被视为分离的。对于 DNA，该术语包括例如被掺入到一载体、自主复制质粒或病毒内，或掺入原核细胞或真核细胞基因组 DNA 内的重组 DNA；或作为不依赖于其它序列的单独分子(例如聚合酶链式反应(PCR)或限制性内切酶消化产生的 cDNA 或基因组或 cDNA 片段)存在。还包括编码其它多肽序列，例如融合蛋白的杂交基因的一部分的重组 DNA，还包括编码 DPRP 的交替剪接变体的重组 DNA，。各种交替剪接变体的例子见 SEQ ID NO:10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44 和 46。

本发明的多肽包括 SEQ ID NO:1、3 和 5 的多肽(特别是成熟蛋白质)的任何一种，以及与 SEQ ID NO:1、3 和 5 多肽之一具有至少 70%相似性(例如，优选至少 60%，更优选至少 70%相同性)，更优选与 SEQ ID NO:1、3 和 5 多肽之一具有至少 90%相似性(例如优选至少 90%相同性)，和与 SEQ ID NO:1、3 和 5 多肽之一具有至少 95%相似性(例如优选至少 95%相同性)的多肽。另外，它们宜含有这些多肽的确切部分，含有至少 30 个氨基酸的序列，更佳含有至少 50 个氨基酸。

本发明多肽的片段或一部分可以用作肽合成生产相应全长多肽的中间物。本发明多核苷酸的片段或一部分还可用于合成本发明的全长多核苷酸。

5 本发明还包括含有这些多核苷酸的载体，用这些载体经过基因工程改造的宿主细胞，和用上述材料通过重组技术产生多肽。用这些载体进行宿主细胞的基因工程改造(转导或转化或转染)，这些载体可以是例如克隆载体或表达载体。该载体可以是例如质粒、病毒颗粒、噬菌体等的形式。改造过的宿主细胞可以在经过改良，适合激活启动子，筛选转化株或扩增本发明基因的常规营养培养基中培养。培养条件，例如温度、pH 等是本领域普通技术人员熟知的通常用于筛选表达的宿主细胞的条件。

10 本发明的多核苷酸可用于重组技术产生多肽。因此例如，该多核苷酸可以包含在任何用于表达多肽的各种表达载体之一中。这些载体包括染色体、非染色体和合成的 DNA 序列，例如 SV40 的衍生物；细菌质粒；噬菌体 DNA；杆状病毒；酵母质粒；质粒和噬菌体 DNA 组合产生的质粒、病毒 DNA，例如牛痘病毒、腺病毒、禽痘病毒和伪狂犬病病毒的 DNA。然而，也可使用任何其它载体，只要它们能在  
15 宿主中复制并存活。

合适的 DNA 序列可通过任何方法插入上述载体。一般而言将 DNA 序列通过本领域熟知的方法插入合适限制性内切酶位点，这些方法认为在本领域技术人员能力范围内。

20 将表达载体中的 DNA 序列与合适的表达控制序列(启动子)操纵性连接，以指导 mRNA 合成。作为这些启动子的代表性例子，可能提到：LTR 或 SV40 启动子、大肠杆菌 lac 或 trp、 $\lambda$  噬菌体亚型 L 启动子和其它已知在原核或真核细胞，或其病毒中控制基因表达的启动子。表达载体还应含有翻译起始的核糖体结合位点和转录终止子。此载体还可含有合适的扩增表达序列。另外，表达载体优选含有一个或多个可选择标记基因，以提供选择转化的宿主细胞的表型性状，例如对于  
25 真核细胞培养，是二氢叶酸还原酶或新霉素抗性，或在大肠杆菌中是四环素抗性或氨苄青霉素抗性。

30 本文所述的含有合适 DNA 序列的载体和合适的启动子或控制序列，可以用于转化合适的宿主，使宿主表达本发明的蛋白质。作为合适宿主的代表性例子，可以是：细菌细胞，例如大肠杆菌、链霉菌、鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhimurium*)；真菌细胞，例如酵母；昆虫细胞，例如果蝇 S2 和夜蛾 (*Spodoptera*)Sf9；动物细胞，例如 CHO、COS 或 Bowes 黑素瘤；腺病毒；植物细

胞等。合适宿主的选择认为是本文所述在本领域技术人员能力范围内。

核酸序列的合成产生是本领域熟知的，例如 CLONTECH95/96 目录，215-216 页，CLONTECH, 1020 East Meadow Circle, Palo Alto, Calif. 94303。因此，本发明还包括用于产生本发明蛋白质的表达载体。

5 本发明还包括重组构建物，其含有本文广泛描述的一条或多条序列。该构建物可含有载体，例如质粒或病毒载体，其中以正向或反向插入了本发明的序列。在该实施例的优选方面中，该构建物还含有调控序列，包括例如与序列操纵性连接的启动子。许多合适的载体和启动子对于本领域技术人员是已知的，而且是市售的。提供下列载体作为例子：细菌：pQE70、pQE60、pQE-9(Qiagen)、pBS、pD10、  
10 phagescript、psiX174、pbluescript SK、pbsks、pNH8A、pNH16a、pNH18A、pNH46A(Stratagene)、ptrc99a、pKK223-3、pKK233-3、pDR540 和 pRIT5(Pharmacia)；和真核性：pWLNEO、pSV2CAT、pOG44、pXT1、pSG(Stratagene)、pSVK3、pBPV、pMSG 和 pSVL(Pharmacia)。然而，可使用任何其它合适的质粒或载体，只要它可以在宿主中复制并存活。

15 可从任何所需基因用 CAT(氯霉素乙酰转移酶)载体或其它具有可选择标记的载体选择启动子区域。两个合适的载体是 pKK232-8 和 pCM7。具体命名的细菌启动子包括 lacI、lacZ、T3、T7、gpt、 $\lambda$  P. sub. R、P. sub. R、P. sub. L 和 trp。真核启动子包括 CMV 立即早、HSV 胸苷激酶、早和晚 SV40、反转录病毒的 LTR、和小鼠金属硫蛋白-I。选择合适的载体和启动子在本领域一般技术人员水平之内。

20 表达载体的成分通常可包括：1) 新霉素磷酸转移酶(G418)或潮霉素 B 磷酸转移酶(hyg)基因作为选择标记，2) 大肠杆菌复制起始点，3) T7 和 SP6 噬菌体启动子序列，4) lac 操纵子序列，5) 乳糖操纵子抑制基因(lacIq)和 6) 多个克隆位点接头区。复制起始点(oriC)可衍生自 pUC19(LTI, Gaithersburg, Md.)。

根据下文实施例 1 所述的 PCR 方案，对于 DPRP-I 用具有 KpnI(作为 5' 引物)  
25 和 NotI 或 SacI(作为 3' 引物)，或对于 DPRP-2 用 HindIII(作为 5' 引物)和 NotI 或 BamIII(作为 3' 引物)的限制性位点的 PCR 引物，产生编码具有合适限制性位点的 SEQ ID NO:2、4 和 6 多肽之一的核苷酸序列。PCR 插入物是凝胶纯化的并用相容性限制性酶消化。插入物和载体根据标准方法连接。

30 在另一个实施例中，本发明提供了含有上述构建物的宿主细胞。宿主细胞可以是高等真核细胞，例如哺乳动物细胞，或低等真核细胞，例如酵母细胞，或宿主细胞可以是原核细胞，例如细菌细胞。可通过磷酸钙转染、DEAE-葡聚糖介导的

转染、脂质转染或电穿孔将该构建物引入宿主细胞 (Davis, L. , Dibner, M. , Battey, I. , Basic Methods in Molecular Biology(1986))。

5 宿主细胞中的这些构建物优选以常规方式用于制备以上重组序列编码的基因产物。另外，本发明的多肽可用常规肽合成仪合成产生，或化学连接如此制备的合适片段产生。

成熟蛋白质可以在哺乳动物细胞、酵母、细菌或其它细胞中，在合适启动子的控制下表达。还可用无细胞翻译系统，用本发明的 DNA 构建物衍生的 RNA 产生这些蛋白质。用于原核和真核宿主的合适的克隆和表达载体如 Sambrook 等，Molecular Cloning: A laboratory Manual, 第2版, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989)  
10 所述。

通过在载体中插入增强子序列，提高了高等真核细胞对编码本发明多肽的 DNA 的转录。增强子包括 DNA 的顺式作用元件，通常约 10-300bp，它作用于启动子，以提高其转录。例子包括在复制起始点晚期一侧 bp100-270 的 SV40 增强子，巨细胞病毒早启动子增强子、在复制起始点晚期一侧的多瘤病毒增强子、和腺病毒增强子。  
15 强子。

通常重组表达载体将包含复制起始点和允许宿主细胞转化的可选择标记，例如大肠杆菌的氨苄青霉素抗性基因和酿酒酵母 TRP1 基因，和衍生自高度表达基因的启动子，以指导下游结构序列的转录。这些启动子可衍生自编码糖酵解酶，例如磷酸甘油酸激酶 (PGK)， $\alpha$ -因子、酸性磷酸酶或热休克蛋白等的操纵子。该异源结构序列可在合适时期内，与翻译起始和终止序列，优选能指导翻译的蛋白质分泌到周质空间或胞外基质中的前导序列装配。可任选的，该异源序列可编码融合蛋白，其含有 N-末端识别肽，赋予所需特征，例如稳定表达的重组产物或简化其纯化。  
20

细菌的有用表达载体是通过将编码所需蛋白质的结构 DNA 序列和合适的翻译起始和终止信号，与功能性启动子插入可操纵阅读位置构建的。此载体可含有一个或多个表型可选择标记和复制起始点，以确保此载体的维持，如需要，则提供在宿主内扩增。转化用的合适的原核宿主包括大肠杆菌，枯草芽胞杆菌，虽然其他细菌也可选择使用。鼠伤寒沙门菌和各种假单胞菌属中的菌种，链霉菌和葡萄球菌等。  
25

30 作为代表性而非限制性的例子，用于细菌用途的有用的表达载体可含有衍生自市售质粒的可选择性标记和细菌复制起始点，这些质粒含有熟知的克隆载体

pBR322 (ATCC37017) 的基因元件。这些市售载体包括例如 pKK223-3 (Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala, Sweden) 和 GEM1 (Promega Biotec, Madison, Wis. U. S. A.)。将这些 pBR322 “骨架” 区段与合适的启动子以及要表达的结构序列相联合。

5 在转化合适的宿主菌株，并使宿主菌株生长到合适细胞密度后，通过合适的方法(例如温度变化或化学诱导)诱导所选启动子，再培养细胞一段时间。通常离心收集细胞，然后以物理或化学方法破碎，保留得到的粗提取物用于进一步纯化。可用任何便利的方法，包括冻融循环，超声，机械破碎和使用细胞裂解剂破碎用于表达蛋白质的微生物细胞；这些方法是本领域技术人员熟知的。

10 还可用各种哺乳动物细胞培养物系统表达重组蛋白质。哺乳动物表达系统的例子包括猴肾成纤维细胞的 COS-7 株系，如 Gluzman, Cell 23:175(1981)所述。能表达相容性载体的其它细胞系包括例如 C127、3T3、CHO、HeLa 和 BHK 细胞系。哺乳动物表达载体通常含有复制起始点、合适的启动子和增强子，还有任何必需的核糖体结合位点、聚腺苷酸位点、剪切供体和受体位点、转录终止序列和 5' 旁侧非翻译序列。衍生自 SV40 剪切子的 DNA 序列和聚腺苷酸位点可用于提供所需的非转录基因元件。

15 可以从重组细胞培养物中，用包括硫酸铵或乙醇沉淀、酸提取、阴离子或阳离子交换层析、磷酸纤维素层析、疏水反应层析、亲和层析、羟基磷灰石层析和植物凝血素层析等方法，回收和纯化多肽。如果多肽在细胞表面表达，可促进回收，但不是必需的。回收对于更长形式的多肽在表达后切的切割产物也可能是理想的。如需要，可使用本领域已知的蛋白质重折叠步骤来完成成熟蛋白的构型。20 高效液相层析 (HPLC) 可用于最终纯化步骤。

本发明的多肽可以是纯化的天然产物，或由重组技术从原核或真核宿主(例如培养的细菌、酵母、高等植物、昆虫或哺乳动物细胞)产生。根据在重组生产过程中使用的宿主，本发明的多肽可以是糖基化的，或可以是非糖基化的。本发明的多肽还可以包括一个起始甲硫氨酸残基。

在优选实施例中，分离和纯化本发明的蛋白质，从而基本没有其它蛋白质的污染。例如，本发明的蛋白质应该占样品中存在的总蛋白质的至少 80%以上重量，较佳至少 90%，更佳至少 95%，最佳至少占总蛋白质的 98%重量。

30 这些蛋白质可以是溶于水、其它合适溶剂(例如二甲亚砜(DMSO)或乙醇)或合适溶剂混合物的形式。溶剂混合物的例子包括 10%(重量)乙醇水溶液和 2%(重量)DMSO 水溶液。溶液还可含有盐、缓冲剂、破膜试剂、去污剂、防腐剂等。另

外，蛋白质可以是固体形式，例如冻干粉末或晶状态固体，还可以含有残余溶剂、盐等。本文所用的术语“抗体”包括多克隆抗体、亲和纯化的多克隆抗体、单克隆抗体和抗原结合性片段，例如 F(ab')<sub>2</sub> 和 Fab' 蛋白水解片段。还包括基因工程改造的完整抗体或片段，例如嵌合抗体、Fv 片段、单链抗体等和合成的抗原结合性肽和多肽。通过将非人 CDR 植入人框架和恒定区，或通过掺入整个非人可变区(可任选的通过置换接触残基，用类似人的表面“包裹”它们，结果是“装饰”的抗体)，来人源化非人抗体。在一些情况下，人源化抗体可以在人可变区阅读框结构域中保留非人残基，以增强正确结合性质。通过人源化抗体，可增加生物半衰期，并减少在对人类给药后产生不良免疫反应的可能性。

10 本文所用的产生或选择抗体的其它技术包括淋巴细胞体外接触人激素源 DPRP 蛋白质或其肽，并选择噬菌体或类似载体中的抗体展示文库(例如，通过使用固定化或标记的人 DPRP 蛋白质或多肽)。可通过在噬菌体(噬菌体显示)或在细菌，例大肠杆菌上展示的肽文库的随机筛选获得编码具有可能的人 DPRP 多肽结构域的多肽的基因。可用许多本领域熟知的方法获得编码这些多肽的核苷酸序列。

15 如对于本领域普通技术人员，明显的，可用人 DPRP 多肽或其片段接种各种温血动物，例如马、牛、山羊、绵羊、犬、鸡、家兔、小鼠和大鼠，产生多克隆抗体。可通过使用佐剂，例如明矾(氢氧化铝)或弗氏完全或不完全佐剂，或表面活性物质，例如溶血卵磷脂、质子化多元醇、聚阴离子、肽、油乳液、KLH 或二硝基苯酚，提高人原激素 DPRP 多肽的免疫原性。在人用佐剂中，BCG(bacilli Calmette-Guerin)和短小棒状杆菌(*Corynebacterium parvum*)是尤其优选的。用于免疫接种的多肽还包括融合多肽，例如 DPRP 或其一部分与免疫球蛋白多肽或与麦芽糖结合蛋白的融合蛋白，多肽免疫原可以是蛋白的全长分子或其一部分。如果多肽部分是“半抗原样的”，该部分的优点是可以与大分子载体，例如匙孔蛾血蓝蛋白(KLH)、牛血清清蛋白(BSA)或破伤风类毒素连接用于免疫接种。针对 DPRP 25 的抗体还可以用本领域熟知的方法产生。这些抗体可包括但不限于多克隆、单克隆、嵌合和单链抗体、Fab 片段和 Fab 表达文库产生的片段。特别优选中和性抗体(即能封闭或修饰活性位点上的相互作用)用于治疗。

对于与 DPRP 特异性结合的抗体、结合性蛋白质或肽的产生，可筛选单链抗体、Fab 片段、其它抗体片段、非抗体蛋白质结构域或肽的文库。该文库可用噬菌体显示法和其它重组 DNA 方法或肽合成产生(Vaughan, T. J. 等, *Nature Biotechnology* 14:398-314(1966))。这些文库通常用本领域熟知的方法筛选的来

30

鉴定显示与 DPRP 特异性结合的序列。

5 优选用于诱导 DPRP 抗体的寡肽、肽或片段具有由 5 个氨基酸组成的，更佳至少约 10 个氨基酸组成的氨基酸序列。还优选这些寡肽、肽或片段与该天然蛋白质的氨基酸序列的一部分是相同的。也可将 DPRP 氨基酸的短延展段与其它蛋白质，例如 KLH 融合，可产生针对嵌合分子的抗体。

可用任何熟知技术制备抗 DPRP 的单克隆抗体，这些技术提供了通过连续细胞系培养产生的抗体分子。这些技术包括但不限于杂交瘤技术、人 B 细胞杂交瘤技术和 EBV- 杂交瘤技术，虽然杂交瘤细胞产生的单克隆抗体是优选的。

10 另外，可使用为了生产“嵌合抗体”开发的技术，例如将小鼠抗体基因剪接到人抗体基因上，以获得具有合适的抗原特异性和生物活性的分子，见 Neuberger, M. S. 等, *Nature* 312: 604-608(1984)。另外，可用本领域已知的方法改造生产单链抗体的技术，来产生 DPRP-特异性单链抗体。可通过从随机组合性免疫球蛋白文库进行链改组，产生具有相关特异性，但具有不同独特型组成的抗体(Burton, D. R., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88:11120-11123(1991))。

15 还可如文献中所述，通过诱导体内淋巴细胞群产生，或通过筛选免疫球蛋白文库或一系列高特异性结合试剂来产生抗体(Orlandi, R. 等, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 86:3833-3837(1989))。

20 还可产生含有 DPRP 特异性结合位点的抗体片段。例如，这些片段包括但不限于胃蛋白酶消化抗体分子产生的 F(ab')<sub>2</sub> 片段，和还原 F(ab')<sub>2</sub> 片段的二硫键产生的 Fab 片段。另外，可构建 Fab 表达文库，来快速方便的鉴定具有所需特异性的单克隆 Fab 片段(Huse, W. D. 等, *Science* 254:1275-1281(1989))。

25 可用各种免疫试验鉴定具有所需特异性的抗体。采用已确定特异性的多克隆或单克隆抗体的竞争性结合试验或免疫放射测定试验的许多方案是本领域熟知的。这些免疫试验通常涉及测定 DPRP 与其特异性抗体之间的复合物形成。采用与两个非相干 DPRP 表位反应的单克隆抗体进行的双位点、单克隆抗体免疫试验是优选的，但是也可使用竞争性结合试验。

30 如上所述，DPRP 可用于治疗疾病。适用于本发明该方面的药物组合物包括含有有效量的活性成分的组合物，以实现与某一疾病相关的目的。确定治疗有效量在本领域技术人员的能力范围内，可以在细胞培养试验，例如肿瘤细胞或在动物模型，通常是小鼠、大鼠、家兔、犬或猪中初步估计。动物模型还可用于确定给药的合适浓度范围和途径，这些信息然后通常被用于确定人类给药的有用剂量和

途径。

治疗有效量指活性成分，例如 DPRP 或其片段、DPRP 的抗体、或 DPRP 的激动剂、拮抗剂或抑制剂的量，此量能改善疾病的具体症状或病况。例如，给药的量可在接触后有效切割所需靶底物。治疗效力和毒性也可以用标准药理学方法在细胞培养物或实验动物中确定，例如通过计算 ED50(在 50%群体中治疗有效的剂量)或 LD50(群体 50%的致死剂量)统计学确定。毒性对疗效的剂量比是治疗指数，可以表达成 LD50/ED50 比率。显示大的治疗指数的药物组合物是优选的。从细胞培养实验和动物研究获得的数据用于配制一定范围的人用剂量。此种组合物中所含的剂量宜在循环血液浓度范围内，该浓度包括 ED50 和极小或无毒性。在该范围内剂量应根据所使用的剂型、病人的敏感度和给药途径而不同。

通常由医生根据与需要治疗的患者相关的诸种因素确定确切剂量，调节剂量和给药以提供充足水平的活性成分，或维持所需效果。要考虑的因素包括病情的严重程度、患者的总体健康状况、年龄、体重和患者的性别、饮食、给药的时间和频率、药物组合、反应敏感度和对治疗的耐受/反应。长效药物组合物可每 3-4 天、每周、或甚至每两周给药一次，由具体制剂的半衰期和清除速率决定。

本发明的另一个方面提供了多核苷酸分子，它具有与 DPRP1、DPRP2 和 DPRP-3 多核苷酸的 mRNA 转录物反义的序列。施用反义多核苷酸分子可阻止 DPRP-1、DPRP-2 或 DPRP-3 编码的蛋白质的产生。用于制备反义多核苷酸分子和施用这些分子的技术是本领域已知的。例如，反义多核苷酸分子可包裹在脂质体中，与细胞融合。

具体说，DPRP-1、DPRP-2 和 DPRP-3 在特殊表皮细胞、免疫细胞(淋巴细胞和 B 细胞)、星形细胞肿瘤和各种激素敏感性癌症中的表达提供了其在癌症、组织转化和转移中的病理学中有潜在作用的证据。因此在另一个方面，本发明涉及检测与不合当 DPRP 活性或表达水平相关疾病的诊断试验。与 DPRP 特异性结合的抗体可用于诊断以 DPRP 表达为特征的疾病，或用于监测用 DPRP 或 DPRP 的激动剂或拮抗剂(抑制剂)治疗的病人的试验。用于诊断目的的抗体可以用上述用于治疗的抗体的相同方式制备。DPRP 的诊断试验包括采用抗体和标记，来检测人体液或细胞或组织提取物中的 DPRP 的方法。可采用经或不经过修饰的抗体，可通过与报道分子共价或非共价连接标记抗体。各种报道分子是本领域已知的。经修饰，从而无催化活性的重组 DPRP 蛋白质也可用作显性失活抑制剂。这些修饰包括例如活性位点的突变。

各种测定 DPRP 的方法，包括 ELISA、RIA 和 FACS 是本领域已知的，提供了诊断改变的或异常的 DPRP 表达水平的基础。通过将取自正常哺乳动物个体（优选人）的体液或细胞提取物与抗 DPRP 抗体在适合形成复合物的条件下混合，确定值正常值或标准 DPRP 表达的。用于检测生物样品中 DPRP 的方法包括以下步骤：a) 5 提供生物样品；b) 将生物样品与抗 DPRP 抗体在适合在 DPRP 和抗体之间形成复合物的条件下混合；和 c) 检测 DPRP 和抗体之间形成的复合物，从而确定生物样品中 DPRP 的存在。然后可用各种方法，优选光度测定法定量检测复合物形成的量。将患者、对照和活检组织的疾病样品中表达的 DPRP 量与标准值进行比较。标准值和患者值之间的偏差确定了诊断疾病的参数。

10 在本发明的另一个实施例中，编码 DPRP 的多核苷酸被用于诊断目的，其中多核苷酸可包括寡核苷酸序列、互补 RNA 和 DNA 分子和 PNA。这些多核苷酸可用于检测和定量活检组织中的 DPRP 基因表达，这种表达可能与某一疾病互相关联。诊断试验可用于区别 DPRP 表达的缺乏、存在和过量，和监测治疗干预中 DPRP 水平的调节。另外，可用 DPRP 基因的药物基因组学、单个核苷酸的多态性(SNP)分析 15 作为筛选突变的方法，该突变表明了疾病的倾向性或对药物改变的反应。

可采用 DPRP 多核苷酸和多肽序列、其片段、DPRP 抗体和 DPRP 的激动剂、拮抗剂或抑制剂作为开发工具，来鉴定分子识别活动和与 DPRP 蛋白质相互作用的蛋白质、多肽和肽。具体例子是噬菌体展示肽文库，此文库中可在一轮淘选中筛选出 108 种以上的肽序列。这些方法和其它方法是本领域已知的，可用于鉴定能抑制或增强 DPRP-1、DPRP-2 或 DPRP-3 活性的化合物。偶联连接提供的功能性相互作用，例如与 DPRP 相互作用的复合物或通路和，蛋白质可以通过酵母双杂交系统、蛋白组学(差异性 2D 凝胶分析和质谱)，以及基因组学(以微阵列检测差异性基因表达或基因表达 SAGE 的系列分析)来鉴定。鉴定到与 DPRP 功能性连接的蛋白质和相互作用的过程形成了筛选这些 DPRP 蛋白质相互作用的抑制剂、激动剂和拮抗剂 25 的方法的基础。

本文所用的术语“拮抗剂”指一种抑制剂分子，它与 DPRP 结合时能降低 DPRP 的量或生物或免疫学活性作用的持续时间，例如降低肽酶切割 N-末端二肽的酶活性。拮抗剂可包括蛋白质、核酸、糖类、抗体或能降低 DPRP 的效果的任何其它分子，；例如它们可以包括小分子化合物和有机化合物，它们与 DPRP 结合，并通过 30 竞争性或非竞争性机制灭活 DPRP。DPRP 四肽肽酶活性抑制剂的具体例子如实施例 6 和 7 所述。抑制剂可以是例如 DPRP 蛋白酶活性的抑制剂，或其它 DPRP 与其

相互作用的蛋白质的结合能力的抑制剂。这些抑制剂的具体例子可包括例如抗-DPRP 抗体、肽、蛋白质片段或小的肽基蛋白酶抑制剂、或小的非肽有机分子抑制剂，可将它们配制在能够引入所需细胞类型的介质中。另外，这些抑制剂可以与靶向配体结合，通过细胞介导的胞吞作用和其它受体介导活动引入细胞。下文进一步描述了这些方法，考虑到本文所述的 DPRP 核苷酸和氨基酸序列，可由本领域技术人员实施。

DPRP 的另一种用途是筛选潜在的拮抗剂，用作治疗剂，例如用于抑制与 DPRP 的结合，和用作激动剂的筛选。DPRP、其免疫原性片段、或其寡肽可在各种药物筛选技术之一中，用作筛选可能的激动剂或拮抗剂的化合物文库。用于这类筛选的片段可以游离在溶液中，附着在固相载体上，携带于细胞表面，或位于胞内。然后测定 DPRP 与所测试制剂之间结合复合物的形成。用于发现能抑制 DPRP 的拮抗剂的其它试验可参见美国专利 6,011,155、6,107,317、6,110,949、6,124,305 和 6,166,063 所公开的内容，它们描述了 DPPIV 的抑制剂。这些 DPRP 的另一种有价值的用途是筛选 DPPIV 的抑制剂，以显示它们没有抑制一种或多种 DPRP 的不良副作用。

提供了一种筛选小分子文库，以鉴定结合 DPRP 的分子的方法，一般包括：a) 提供一种小分子文库；b) 将小分子文库与 SEQ ID NO:1、3 或 5 的多肽、或其片段，在适合复合物形成的条件下混合；和 c) 检测复合物形成，其中这种复合物的存在鉴定了与 DPRP 结合的小分子。

一种鉴定拮抗剂的方法包括将结合 DPRP 的小分子和染色体底物(例如 Ala-Pro-AFC 或 Ala-Pro-AMC)在正常发生切割的条件下，传递到用表达 DPRP 的载体转化的细胞的提取物中，然后通过分光光度计监测荧光、紫外光吸收的变化，检测酶切割的抑制，来鉴定抑制切割的分子。在该分子存在下，反应速率的下降或荧光或紫外光吸收总量的减少，确定了该小分子是降低 DPRP 催化/酶活性的拮抗剂。一旦鉴定了这类分子，可施用它们来减少或抑制 DPRP 的切割。

本文所用的术语“激动剂”指一种分子，当其与 DPRP 结合时，能提高或延长 DPRP 作用的持续时间。激动剂可包括蛋白质、核酸、糖类或任何与 DPRP 结合并改变其效力的分子。虽然不大可能证明小分子是有效的 DPRP 激动剂，一种鉴定这类作为激动剂与 DPRP 结合的小分子的方法包括：将结合 DPRP 的小分子的生色形式输送到用表达 DPRP 的载体转化的细胞中，并通过分光光度计测定荧光或紫外光吸收的变化。紫外光或荧光吸收的量增加将确定该小分子是提高 DPRP 活性的激

动剂。

可使用的另一种药物筛选技术提供高通量筛选对感兴趣的蛋白质具有合适结合亲和力的化合物，如出版的 PCT 申请 W084/03564 所述。在该方法中，在固相载体，例如塑料针或其它表面上合成大量不同的小测试化合物。使这些测试化合物与 DPRP 或其片段反应，然后洗涤。然后用本领域熟知的方法检测结合的 DPRP。5 还可将纯化的 DPRP 直接包被在平板上，用于上述的药物筛选技术。另外，可使用非中和性抗体来捕获肽并将其固定在固相载体上。

在另一个实施例中，可以用竞争性药物筛选试验，其中能与 DPRP 特异性结合的中和性抗体与测试化合物竞争结合 DPRP。在该方法中，可用抗体检测是否存在 10 在与 DPRP 共享一个或多个抗原性决定簇的肽。

如上所述，通过调查结合位点，可设计配体，例如比天然配体与 DPRP 的相互作用更强的配体。这些拮抗性配体将以高亲和力结合 DPRP，因此可作为竞争性配体。另外，可设计天然 DPRP 的配体结合位点的同源物或类似物的合成或重组蛋白质，也可设计其它与 DPRP 具有高亲和力的分子。这些分子也应该能够顶替 DPRP， 15 并提供保护性作用。

如上所述，DPRP 结构的知识使得能够设计合成性结合位点同源物或类似物。这些分子可大大促进利用这种结合性能来导向可能的治疗剂，并且还可用于筛选可能的治疗剂。另外，它们可在生产单克隆抗体中用作免疫原，抗体本身可用于本文所述的诊断和/或治疗。

20 考虑到脯氨酰寡肽酶 S9B 家族几个成员的独特表达，因细胞中作为靶的 DPPIV、DPRP-1、DPRP-2、DPRP-3、FAP 和 DPPVI 基因的破坏而建立的裸表型（无表面标志）细胞系，将有很大价值有助于筛选选择性和强效化合物。因此，本发明提供了这类用 *Lox-Neo IRES tk* 盒和 *GFP-Neo* 敲入/敲除盒 DNA 元件工程改造的细胞系，以构建体基因靶向载体。

25

### 实施例 1

#### 用哺乳动物表达系统克隆和表达 DPRP 基因

用对应于该基因 5' 和 3' 序列的 PCR 寡核苷酸引物，即 SEQ ID NO:45 和 46 扩增了编码全长多肽 DPRP-1 的 DNA 片段。另外，用对应于该基因 5' 和 3' 序列的 30 PCR 寡核苷酸引物，即 SEQ ID NO:50 和 51 扩增了编码全长多肽 DPRP-2 的 DNA 片段。另外，用对应于该基因 5' 和 3' 序列的 PCR 寡核苷酸引物，即 SEQ ID NO:55

和 56 扩增了编码全长多肽 DPRP-3 的 DNA 片段。

用商品试剂盒(GFX PCR DNA 和凝胶条带纯化试剂盒, Amersham Pharmacia Biotech Inc., Piscataway NJ, USA)从 0.7%琼脂糖凝胶中分别分离了以上三种扩增的序列。然后将片段连接入克隆载体 pGEM-7Zf(-) (Promega Corporation, Madison WI, USA)并测序。对应的克隆构建体分别命名为 pGEM7-DPRP1、pGEM7-DPRP2 和 pGEM7-DPRP3。用 pGEM7-DPRP1、pGEM7-DPRP2 或 pGEM7-DPRP3 作为模板和 PCR 寡核苷酸引物, 扩增了编码截短的 DPRP-1 或 DPRP-2 或 DPRP-3 的 DNA 序列。SEQ ID NO:45 和 47 用于 DPRP-1; SEQ ID NO:50 和 52 用于 DPRP-2; SEQ ID NO:57 和 58 用于 DPRP-3。用同一纯化试剂盒从 0.7%琼脂糖凝胶分离了扩增的序列, 并亚克隆入 pGEM-7Zf(-)。得到的构建物命名为 pGEM7-DPRP1f、pGEM7-DPRP2f 和 pGEM7-DPRP3f。

为了制备 DPRP-1 哺乳动物表达构建物, 用限制性酶 KpnI 和 NotI 消化 pGEM7-DPRP1, 释放出全长 DPRP-1 基因。携带 DPRP-1 基因的 DNA 片段用上述试剂盒凝进行胶条带纯化, 然后插入表达载体 pcDNA3 (Invitrogen, Carlsbad CA, USA), 制备了天然 DPRP-1 表达构建物, 命名为 pcDNA-DPRP1。用限制性酶 XbaI 和 HindIII 消化 pGEM7-DPRP1f, 释放出截短的 DPRP-1f 基因。携带 DPRP-1f 基因的 DNA 片段用上述试剂盒进行凝胶条带纯化, 然后插入表达载体 pcDNA3.1(-)/myc-HisA (Invitrogen, Carlsbad CA, USA) 以制备带标记的 DPRP-1 表达构建物 pcDNA-MycHis-DPRP1。

为了制备 DPRP-2 哺乳动物表达构建物, 用限制性酶 HindIII 和 BamHI 消化 pGEM7-DPRP2, 释放出全长 DPRP-2 基因。携带 DPRP-2 基因的 DNA 片段用上述试剂盒进行凝胶条带纯化, 然后插入表达载体 pcDNA3 (Invitrogen, Carlsbad CA, USA), 制备了天然 DPRP-2 表达构建物, 命名为 pcDNA-DPRP2。用限制性酶 EcoRI 和 BamHI 消化 pGEM7-DPRP2f, 释放出截短的 DPRP-2f 基因。携带 DPRP-2f 基因的 DNA 片段用上述试剂盒进行凝胶条带纯化, 然后插入表达载体 pcDNA3.1(-)/myc-HisB (Invitrogen, Carlsbad CA, USA) 制备了带标记的 DPRP-2 表达构建物 pcDNA-MycHis-DPRP2。

为了制备 DPRP-3 哺乳动物表达构建物, 用限制性酶 EcoRI 和 XhoI 消化 pGEM7-DPRP3, 释放出全长 DPRP-3 基因。携带 DPRP-3 基因的 DNA 片段用上述试剂盒进行凝胶条带纯化, 然后插入表达载体 pcDNA3 (Invitrogen, Carlsbad CA, USA), 制备了天然 DPRP-3 表达构建物, 命名为 pcDNA-DPRP3。用限制性酶 NheI 和 ApaI

消化 PGEM7-DPRP3f, 释放出截短的 DPRP-3f 基因。携带 DPRP-3f 基因的 DNA 片段用上述试剂盒进行凝胶条带纯化, 然后插入表达载体 pcDNA3.1(-)/myc-HisB(Invitrogen, Carlsbad CA, USA) 制备了带标记的 DPRP-3 表达构建物 pcDNA-MycHis-DPRP3。

5

## 实施例 2

### DPRP 基因在人组织中的表达模式

进行定量 PCR 分析, 以检测本发明多肽的 mRNA 在人组织中的表达水平。还对于许多人细胞系, 包括但不限于前列腺癌细胞(LNCaP、PC3、DU145)、MLTC-1  
10 系(小鼠睾丸)和 MDA-MB231 细胞(乳腺癌)进行了 RT-PCR。DPRP-1、DPRP-2 和 DPPIV 的预期大小的条带在各种癌细胞系中都有表达, 而 FAP 也以非常低的水平表达。

### Northern 印迹分析

用 DPRP 探针对从 8 种不同组织分离到的 2 微克 poly(A)+RNA 进行了 Northern  
15 印迹分析。具体说, 在  $^{32}\text{P}$ dCTP 的存在时通过随机引导(A. P. Feinberg 等, Anal. Biochem. 132, 6(1983)), 用放射性标记的 1kb N-末端片段探测了人多种组织的 Northern(MTN)印迹(Clontech, Palo Alto, Calif.)。在 ExpressHyb(tm)杂交溶液(Clontech, Palo Alto, Calif.)中  $68^{\circ}\text{C}$  过夜进行杂交。印迹先以  $2\times\text{SSC}$  和 0.05%SDS 室温洗涤, 然后在  $60^{\circ}\text{C}$  (DPRP-1 和 DPRP-2)和  $50^{\circ}\text{C}$  (DPRP-3)下, 以  $0.1\times\text{SSC}$  和 0.1%SDS 洗涤。

20 Northern 印迹分析显示 DPRP-1 在几种组织中表达, 其中在睾丸、前列腺、肌肉和大脑中有最丰富的信号。睾丸显示 3 种大约 7.5、4.5 和 2.5kb 长的转录物。较短的 mRNA 品种在睾丸中非常丰富, 但是在其它被测试的组织中几乎可忽略不计。DPRP-2 在每一种组织中普遍表达, 在肝脏和肌肉中水平最高, 主要是 5kb 的转录物。DPRP-3 表达限于大脑和胰脏。对于具体的大脑区域(小脑、皮层、髓质、  
25 脊索、后叶、前叶、侧叶和豆状核)中的三种蛋白酶进行了进一步的分析。DPRP-1 在所有区域中表达, 在脊索中水平低, 而 DPRP-2 在所有测试的大脑区域中表达。

用寡核苷酸引物 SEQ ID NO:48 和 49 进行 DPRP-1 定量 PCR, 而用寡核苷酸引物 SEQ ID NO:53 和 54 进行 DPRP-2 定量 PCR。人多种组织 cDNA(MTC(tm))组 I 和组 II(Clontech, Palo Alto CA, USA)被用作标准化的 cDNA 模板。0.5ng 各 cDNA  
30 被用于 25 微升 PCR 反应, 各引物最终浓度为 300nM。用 SYBR Green PCR 核心试剂试剂盒(Applied Biosystems, Foster City CA, USA)进行了 PCR 反应, 并用

Applied Biosystems GeneAmp5700 序列检测系统进行检测。采用厂商推荐的热循环参数，例如 50°C 2 分钟，95°C 10 分钟然后是 95°C 15 秒钟和 60°C 1 分钟，40 轮循环。获得的数据显示 DPRP-1 和 DPRP-2 在胰腺、卵巢和睾丸中都有相对高的表达率，DPRP-2 在肝脏中有特别高的表达率。

5

### 实施例 3-DPRP 多克隆抗体的产生和蛋白质印迹

用 DNASTAR 软件(DNASTAR, Inc.)分析了从编码 DPRP-1 的 cDNA 中推测出的氨基酸序列，以确定高免疫原性区，合成相应的寡肽，并用于产生抗-DPRP-1 抗体。对于 DPRP-2 和 DPRP-3 重复该过程。选择合适的肽序列和抗体产生的技术是本领域技术人员熟知的方法。选择合适的表位，例如靠近亲水区 C-末端的那些表位是本领域熟知的。

通常，用 Applied Biosystems 肽合成仪 431A 型合成了长约 15-20 个残基的寡肽，例如 DPRP-1 的 SEQ ID NO:59、DPRP-2 的 SEQ ID NO:60 和 DPRP-3 的 SEQ ID NO:61。采用 Fmoc-化学试剂，通过与 N-马来亚酰亚胺苯甲酸-N-羟基琥珀酰亚胺酯(MBS)反应，将 19-或 15-个残基的肽分别与匙孔蛾血蓝蛋白(KLH, Sigma, St. Louis, MO)偶联。用寡肽-KLH 复合物的完全弗氏佐剂免疫家兔。测试得到的抗血清的抗肽活性，例如通过将肽与塑料板结合，用 1%BSA 封闭，与家兔抗血清反应，洗涤，并与放射性碘化的山羊抗兔 IgG 反应。

用从 Clontech 获得的正常人蛋白质样品(protein Medley)(约 36 微克总蛋白)进行了蛋白质印迹分析。将蛋白质级分通过 10%SDS-聚丙烯酰胺凝胶，并转移到 0.45mm 硝基纤维素膜上。用 Tris-缓冲盐水(TBS)和 0.05%Tween20 和 1%BSA 封闭膜。用抗 DPRP-1 或 DPRP-2 特异性抗体作为一抗，并用含 0.05% Tween20 的 Tris 缓冲盐水(TBST)稀释 5000 倍。使用前用同一缓冲液 1:5000 稀释碱性磷酸酶(AP)偶联的羊抗兔 IgG(Promega)。通过将薄膜在 Western Blue 固定化底物(Promega)中温育，直到感兴趣的条带达到所需的密度，观察 AP 的阳性反应。在大脑、肌肉、肾、前列腺、睾丸和卵巢组织中检测到 DPRP-1 和 DPRP-2 蛋白。分别合成了约 101kDa 和 100kDa 形式的 DPRP-1 和 DPRP-2，它们与其一级结构估计的分子量良好吻合，如表 3 所示。

表 3 预计的分子量、可能的 N-连接糖基化位点(Asn 残基)数目和预测的 DPRP-1、DPRP-2 和 DPRP-3 的 pI 值，根据用 Hopp 和 Woods, Proc. Natl. Acad. Sci. 78:3824-3828 (1981)开发的方法作的序列分析。

	分子量 (Da)	Asn 数目	pI
DPRP1	101422	26	5.39
DPRP2	98263	27	6.01
DPRP3	90914	33	6.11

观察到几个分子量相似的其它条带。据信这是由于存在这些蛋白质的翻译后糖基化。表 3 还显示了 DPRP 蛋白质的可能 N-糖基化位点数目。用衣霉素, 一种寡糖合成的抑制剂评估这些蛋白质的糖基化和非糖基化形式的存在。显然较小的形式是非糖基化形式。DPRP-1 的 mRNA (Northern 分析) 和蛋白质质量 (Western 分析) 之间的相互关联如表 4 所示。

表 4 人组织中 DPRP-1 的 mRNA 和蛋白质表达的相互关联

	心脏	大脑	胎盘	肌肉	肾脏	前列腺	睾丸	卵巢
Northern	++	+++	+	+++	++	+++	++++	+
Western	-	++++	-	+	++	+	+++	++

#### 实施例 4

##### 人组织中 DPRP 蛋白质的免疫组织化学定位

10 制备了许多不同的福尔马林固定、石蜡包埋的人组织的 4 微米切片。组织切片通过二甲苯浸泡 5 分钟, 4 次脱蜡, 然后通过系列稀释的乙醇蒸发除去水。用几种不同的 SHIER 溶液以两种不同浓度的酶或不用酶消化组织, 进行蒸气加热诱导的表位恢复 (SHIER) (Ladner 等, Cancer Res.; 60, p3493-3503, 2000)。所用的处理和抗体稀释液如下:

- 15 1. 封闭试剂 15 分钟 (正常山羊血清)。
2. 一抗 25、60 分钟或保温过夜
3. 二抗 25 分钟 (生物素化的山羊-抗兔 IgG)
4. 内源性过氧化物酶封闭 3×1.5 分钟
5. ABC (亲和素-生物素复合物)/辣根过氧化物酶 25 分钟
- 20 6. DAB 色原 3×5 分钟 (棕色反应产物)
7. 淡苏木精反染 1 分钟

制作阳性对照, 以确保检测化学物质和抗原预处理是正确工作的。用家兔 IgG 作为阴性对照。用基于亲和素-生物素的组织染色系统检测 DPRP-1 抗体。用辣根过氧化物酶作为报道酶, DAB 作为色原。染色后, 通过系列乙醇-纯乙醇对载玻片进行脱水, 然后用二甲苯漂洗。载玻片用盖玻片永久封盖。用 Olympus 摄像机拍

摄暗棕色色原 (DAB-HRP 反应产物) 表示阳性染色的代表性染色的数码照片。苏木精复染提供了蓝色的核染色, 以评估细胞和组织形态。

DPRP-1 家兔多克隆抗体标记福尔马林固定、石蜡包埋的人组织, 包括正常睾丸、前列腺、子宫内膜腺体、扁桃腺和胰脏。还存在于正常卵巢、膀胱和肾脏的内皮细胞中。染色位于表皮细胞和一些间质细胞, 例如成纤维细胞、内皮细胞和淋巴细胞的胞质中。令人感兴趣的是在用 DPRP-1 抗体检测的正常睾丸中也有, 在睾丸间质细胞和间隙组织(围绕输精管的空隙)的多核化巨噬细胞中有明显表达。扁桃腺 B 细胞被 DPRP-1 抗体染色。

## 10 实施例 5

### DPRP 蛋白质的哺乳动物和昆虫细胞表达和纯化

用厂商推荐的 LipofectAmine(Life Technologies, Gaithersburg MD, USA) 方法将 pcDNA-DPRP1、pcDNA-MycHis-DPRP1、pcDNA-DPRP2 或 pcDNA-MycHis-DPRP2 的质粒 DNA 转染入 PEAK(EdgeBioSystems; Gaithersburg MD, USA) 或 COS-1(ATCC CRL-1650) 中。转染的细胞 37°C 维持在含有 5%FBS 的 DMEM 中, 在 5% CO<sub>2</sub> 下 48 小时。然后收集细胞, 用于重组蛋白质抽提。转染 48 小时后收集细胞, 匀浆然后 18,000xg 旋转 40 分钟。收集上清液作为细胞溶解组分。将该组分加到 TALON 旋转柱(Clontech)上, 用 50mM PBS、150mM 咪唑, pH7 洗脱 His 加尾的蛋白质。然后用抗 myc 抗体蛋白质印迹分析检测重组蛋白质, 并用 ProtoBlot II AP 系统 (Promega) 观察。用蛋白质印迹检测 DPRP-1 和 DPRP-2 的重组亲和纯化的融合物, 合成了预计的 112kDa 和 109kDa 形式的 DPRP-1 和 DPRP-2。

用 DPRP-1、DPRP-2 或 DPRP-3 的特异性抗体, 通过免疫亲和层析基本纯化了天然或重组的 DPRP 蛋白质。通过共价偶联 DPRP 抗体和活化的层析树脂, 例如 CNBr-活化的 Sepharose(Pharmacia & Upjohn) 构建了免疫亲和柱。偶联后, 根据厂商说明书封闭树脂并洗涤。

培养基或含有 DPRP 蛋白质的细胞提取物通过免疫亲和柱, 在允许优先 DPRP 吸附的条件下(例如在去污剂存在下的高离子强度缓冲液)洗涤此柱。在破坏抗体/DPRP 结合(例如 pH2-3 的缓冲液或高浓度的破膜试剂, 例如脲或硫氰酸根离子)的条件下洗脱柱, 收集纯化的 DPRP。

30

## 实施例 6

## DPRP 蛋白质的酶活性和筛选抑制剂的方法

用连续荧光测定试验测定了重组 DPRP-1 和 DPRP-2 的动力学性质。缓冲液、pH 和温度依赖性优化得到下列试验条件：在 50mM PBS, pH7.4 下进行酶试验，将 50 微升 (50 微克/毫升) 纯化的酶与 1 微升不同浓度的 Ala-Pro-AMC (Enzyme Systems) 混合。然后 37°C 保温平板 30 分钟，用 Wallac1420 荧光计以  $\lambda_{ex}40355$  和  $\lambda_{em}535$  检测荧光。DPRP-1 和 DPRP-2 的  $K_m$  值相似 (分别为 208 和 161  $\mu M$ )。

进一步确定生物化学特征揭示，DPRP-1 和 DPRP-2 具有与 DPPIV 相似的分布图。预先将两种纯化的蛋白酶和 DPPIV 在室温下与抑制剂温育 30 分钟。然后加入底物 Ala-Pro-AMC (100  $\mu M$ )，在 60 分钟内记录荧光强度成为 60 个读数。不可逆丝氨酸蛋白酶抑制剂 AEBSF 是显示强抑制的所有三种酶中测试的唯一抑制剂 (表 5)。这证实了结构和功能域分析的预测，即这些酶属于丝氨酸蛋白酶超家族。

表 5 蛋白酶抑制剂对 DPRP-1 和 DPRP-2 的抑制

			残基活性 (对照%)		
抑制剂	抑制剂性质	浓度	DPRP-1	DPRP-2	DPRP-3
AEBSF	丝氨酸, 不可逆	5mM	29.6	23.9	21.1
抑蛋白酶肽	丝氨酸, 可逆	5 微克/ml	77.5	63.2	80.2
抑胃酶肽	天冬氨酸, 可逆	2 微克/ml	97.3	95.0	93.5
DTT	半胱氨酸	2mM	100.1	94.8	98.3
$\beta$ -巯基乙醇	半胱氨酸	100mM	93.2	84.0	98.0
EDTA	金属硫蛋白, 可逆	2mM	91.5	86.0	93.5
亮抑酶肽	丝氨酸, 可逆	50 微克/ml	91.1	90.4	90.7

除 Ala-Pro-AMC 外，其它测试的底物也证实了 DPRP-1 和 DPRP-2 是二肽酰基酶。通过测定 30 分钟温育底物 (125M) 和酶后荧光的变化，产生了数据，是为在 Ala-Pro-AMC 时测定的荧光百分率，Gly-Pro-AMC 是测试的底物中唯一的良好底物。

底物	30 分钟时荧光%的改变		
	DPRP-1	DPRP-2	DPRP-3
Ala-Pro-AMC	239.0	127.5	379.0
Gly-Pro-AMC	341.5	205.0	444.0

Ala-Pro-pNA	45.5	44.0	29.5
Pro-pNA	-1	-2.5	0.0
Gly-Arg-pNA	-4.5	-0.5	0.0
Lys-Ala-pNA	2.5	0.5	0.5
Ala-Phe-Pro-pNA	-4	-0.5	2.0

测试了其它天然和非天然氨基酸二、三和四肽，以寻找最佳底物，用于测试当与 DPPIV 一起温育时会显示活性下降的各种 DPRP 蛋白质。

本文所述的酶试验是许多方法之一，可用于筛选 DPRP 酶的肽和非肽抑制剂。测试了四肽文库，以发现酶活性的抑制剂。制备了候选抑制剂以 DMSO 配成的储存液，储藏在 $-20^{\circ}\text{C}$ 。用试验缓冲液进行稀释。通过将受到抑制的酶的荧光改变与对照(载体)酶的荧光改变比较，确定抑制。 $100 - (\text{样品的 f1 单位} / \text{对照的 f1 单位} \times 100)$  得到抑制百分数值。通过抑制百分数对抑制剂浓度的对数值作图，确立了抑制百分数和 50%酶被抑制的抑制剂浓度(IC50)。如图 3 所示，几种四肽酰胺抑制了酶活性，其中数据表达为在单有运载体(0.02%DMSO)存在下的活性百分数。以 1mM 加入化合物。最令人感兴趣的是，几种四肽对 DPRP-1 和 DPRP-2 的活性与对 DPPIV 的活性相比明显不同。虽然三种酶都受到肽-1 抑制，只有 DPRP-1 和 DPRP-2 受到肽 4 和肽 5 的显示抑制。这证明了纯化的酶的选择性抑制是可实现的。

该实施例中所述的试验还可用于筛选其它合成的或天然存在的化合物文库，包括大分子中的抑制或增强 DPRP 活性的药物。在该试验中使用的 DPRP-1 和 DPRP-2 多肽可通过例如体外翻译、重组表达(见实施例 5)或生物化学方法获得。还可用除了本文描述的其它方法筛选和鉴定抑制 DPRP-1、DPRP-2 或 DPRP-3 的化合物，这些方法可以包括例如结合试验，例如 ELISA 和 RIA。

#### 实施例 7

#### 20 DPRP 抑制剂对体外人癌症细胞增殖的作用

尝试评估了影响 DPRP-1 和 DPRP-2 活性的几种抑制剂对人癌细胞增殖的作用，将 LNCap、PC3 和 Du145、小鼠睾丸细胞系 MLTC-1 和 MDA-MB231 乳腺癌细胞接种(104/孔)在 96 孔组织培养板中，使其在  $\text{CO}_2$  培养箱  $37^{\circ}\text{C}$  生长和附着 24 小时。然后将各种稀释度的化合物(最终稀释度:  $0.1\text{nM}$ - $10\mu\text{M}$ )加到孔中，培养 24-96 小时每天更换新鲜化合物，单独加入稀释的 DMSO 作为对照。在与这些化合物一式三

份培养后, 用 XTT 细胞增殖试验试剂盒 (Roche 1-465-015) 测定细胞的增殖。加入 XTT 混合物 5 小时后, 在 490 和 650nm 阅读平板。用三种抑制剂在相当于 0.1、1、10 和  $100 \times IC_{50}$  的浓度下观察细胞增殖的增加, 结果如图 4A、4B 和 4C 对于 PC3 细胞所示。

5 总的说, DPRP 在各种组织中表达, 如 mRNA 扩增、蛋白质印迹和免疫组织化学证明的那样。Northern 和 Western 印迹检测 DPRP-1 在睾丸中最丰富。大量表达的睾丸 cDNA 来源的序列标记 (EST) 与 DPRP-1 同源, 也证实 DPRP-1 在睾丸中的丰富表达。实施例 4 描述了人睾丸中用特异性 DPRP-1 抗体进行 DPRP-1 蛋白质的免疫组织化学定位。DPRP-1 在上皮样睾丸间质细胞中强表达, 睾丸间质细胞是雄  
10 性哺乳动物中睾丸雄激素 (雄性类固醇激素) 的主要来源。在睾丸间质中, 睾丸间质细胞和巨噬细胞通过睾丸间质细胞延伸到巨噬细胞表面的“指状物”而密切相连。紧邻睾丸间质细胞的多核细胞也被 DPRP-1 抗体染色, 提示该蛋白酶也在巨噬细胞中表达, 而睾丸中的巨噬细胞在睾丸间质细胞的旁分泌调节中起着重要作用。睾丸巨噬细胞分泌的细胞因子对睾丸间质细胞具有有丝分裂作用, 在间充质祖细  
15 胞分化成成熟睾丸间质细胞中起着重要作用。对睾丸成熟中蛋白质和通路的更清楚了解对于发现新的性早熟治疗方法是重要的。另外, 睾丸间质细胞导致肿瘤, 例如由于性类固醇产生 (主要是睾酮) 的生殖索-间质肿瘤。睾酮与几种肿瘤和疾病有关, 例如乳腺癌和子宫癌、卵巢癌和雄性脱发 (脱发)。对于 DPRP 蛋白质在机体产生睾酮和其它雄性激素的其他腺体 (例如肾上腺) 中定位的进一步检测目前正在  
20 调查中。正在调查 DPRP-1 与类固醇和多肽激素生物合成通路功能的可能关系, 实施例 7 是关于了解体外细胞模型中 DPRP 蛋白质在前列腺、睾丸和乳腺中的作用。

免疫组织化学分析也将 DPRP-1 定位于子宫内膜腺体、胰腺腺泡、肾小球、膀胱中的浆细胞、扁桃腺中的 B 细胞亚组、前列腺中的柱状表皮细胞, 分化类的前列腺鳞状化生、Gleason4 级前列腺癌和良性前列腺增生中的增生腺体中。在乳  
25 癌和精原细胞瘤和前列腺鳞状化生中阳性染色, 提示 DPRP-1 与激素敏感组织, 特别是变得分化差的细胞中有普遍的连系。DPRP-1 在特殊化表皮细胞中和在炎症浆细胞 (淋巴细胞) 中的存在也是令人感兴趣的。炎症性乳癌具有丰富的渗透性淋巴细胞和完全不良预后。DPRP-1 和其它 DPRP 蛋白质出现在髓质癌中, 此癌通常在肿瘤周围有稳定的渗透性淋巴浆细胞组分, 据信这代表宿主组织对肿瘤的反应。  
30 大多数淋巴细胞是 T 细胞, 而大多数浆细胞是产生 IgG 类型的细胞。几种抗原在 B 细胞、乳癌细胞的一个亚类和其它表皮癌细胞中是丰富的, 这些抗原是一类新

的治疗性单克隆抗体的目标，对于针对 B 细胞特异性抗原 CD20 的人源化单克隆抗体已经获得了一些引人注目的进展。因此，针对 DPRP 蛋白质的单克隆抗体将被用于诊断和治疗它们所涉及的疾病，包括癌症。

5 DPRP-1 在许多组织中的特殊表皮细胞中的表达提示了 DPRP-1 和其它 DPRP 蛋白质可能涉及此种表皮细胞的生长和分化。用实施例 6 所述的抑制剂在前列腺癌和睾丸癌(实施例 7)的体外模型中测试，显示在如图 4A-4C 所示 nM 浓度下 DPRP-1/DPRP-2 抑制剂导致 PC3 细胞增殖增加了 50-60%。

10 虽然根据构成发明人目前所知的最佳模式的优选例描述了本发明，应理解对于本领域技术人员来说可明显的进行改变和修改，而不违背权利要求中所列出的范围。例如，虽然在某些情况下公开的内容集中在 DPRP-1 和 DPRP-2，但 DPRP-3 及其片段也被视为具有相似用途，其编码核酸也有相似用途。本发明的具体特征如以下权利要求所述。

```

<110> S.威(QI,Steve)
      K.埃金桑亚(AKINSANYA,Karen)
      P.里弗(RIVIERE,Pierre)
      J.-L.朱尼英(JUNIEN,Jean-Louis)

<120> 与DPPIV相关的新丝氨酸蛋白酶基因

<130> 70669

<150> US 60/240,117

<151> 2000-10-12

<160> 61

<170> Patent In version 3.1

<210> 1
<211> 882
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 1

Met Ala Ala Ala Met Glu Thr Glu Gln Leu Gly Val Glu Ile Phe Glu
1          5          10          15
Thr Ala Asp Cys Glu Glu Asn Ile Glu Ser Gln Asp Arg Pro Lys Leu
          20          25          30
Glu Pro Phe Tyr Val Glu Arg Tyr Ser Trp Ser Gln Leu Lys Lys Leu
          35          40          45
Leu Ala Asp Thr Arg Lys Tyr His Gly Tyr Met Met Ala Lys Ala Pro
          50          55          60
His Asp Phe Met Phe Val Lys Arg Asn Asp Pro Asp Gly Pro His Ser
65          70          75          80
Asp Arg Ile Tyr Tyr Leu Ala Met Ser Gly Glu Asn Arg Glu Asn Thr
          85          90          95
Leu Phe Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Thr Ile Asn Arg Ala Ala Val Leu
          100         105         110
Met Leu Ser Trp Lys Pro Leu Leu Asp Leu Phe Gln Ala Thr Leu Asp
          115         120         125
Tyr Gly Met Tyr Ser Arg Glu Glu Leu Leu Arg Glu Arg Lys Arg
          130         135         140
Ile Gly Thr Val Gly Ile Ala Ser Tyr Asp Tyr His Gln Gly Ser Gly
145         150         155         160
Thr Phe Leu Phe Gln Ala Gly Ser Gly Ile Tyr His Val Lys Asp Gly
          165         170         175
Gly Pro Gln Gly Phe Thr Gln Gln Pro Leu Arg Pro Asn Leu Val Glu
          180         185         190
Thr Ser Cys Pro Asn Ile Arg Met Asp Pro Lys Leu Cys Pro Ala Asp
          195         200         205
Pro Asp Trp Ile Ala Phe Ile His Ser Asn Asp Ile Trp Ile Ser Asn
          210         215         220
Ile Val Thr Arg Glu Glu Arg Arg Leu Thr Tyr Val His Asn Glu Leu
225         230         235         240
Ala Asn Met Glu Glu Asp Ala Arg Ser Ala Gly Val Ala Thr Phe Val
          245         250         255

```

Leu Gln Glu Glu Phe Asp Arg Tyr Ser Gly Tyr Trp Trp Cys Pro Lys  
 260 265 270  
 Ala Glu Thr Thr Pro Ser Gly Gly Lys Ile Leu Arg Ile Leu Tyr Glu  
 275 280 285  
 Glu Asn Asp Glu Ser Glu Val Glu Ile Ile His Val Thr Ser Pro Met  
 290 295 300  
 Leu Glu Thr Arg Arg Ala Asp Ser Phe Arg Tyr Pro Lys Thr Gly Thr  
 305 310 315 320  
 Ala Asn Pro Lys Val Thr Phe Lys Met Ser Glu Ile Met Ile Asp Ala  
 325 330 335  
 Glu Gly Arg Ile Ile Asp Val Ile Asp Lys Glu Leu Ile Gln Pro Phe  
 340 345 350  
 Glu Ile Leu Phe Glu Gly Val Glu Tyr Ile Ala Arg Ala Gly Trp Thr  
 355 360 365  
 Pro Glu Gly Lys Tyr Ala Trp Ser Ile Leu Leu Asp Arg Ser Gln Thr  
 370 375 380  
 Arg Leu Gln Ile Val Leu Ile Ser Pro Glu Leu Phe Ile Pro Val Glu  
 385 390 395 400  
 Asp Asp Val Met Glu Arg Gln Arg Leu Ile Glu Ser Val Pro Asp Ser  
 405 410 415  
 Val Thr Pro Leu Ile Ile Tyr Glu Glu Thr Thr Asp Ile Trp Ile Asn  
 420 425 430  
 Ile His Asp Ile Phe His Val Phe Pro Gln Ser His Glu Glu Ile  
 435 440 445  
 Glu Phe Ile Phe Ala Ser Glu Cys Lys Thr Gly Phe Arg His Leu Tyr  
 450 455 460  
 Lys Ile Thr Ser Ile Leu Lys Glu Ser Lys Tyr Lys Arg Ser Ser Gly  
 465 470 475 480  
 Gly Leu Pro Ala Pro Ser Asp Phe Lys Cys Pro Ile Lys Glu Glu Ile  
 485 490 495  
 Ala Ile Thr Ser Gly Glu Trp Glu Val Leu Gly Arg His Gly Ser Asn  
 500 505 510  
 Ile Gln Val Asp Glu Val Arg Arg Leu Val Tyr Phe Glu Gly Thr Lys  
 515 520 525  
 Asp Ser Pro Leu Glu His His Leu Tyr Val Val Ser Tyr Val Asn Pro  
 530 535 540  
 Gly Glu Val Thr Arg Leu Thr Asp Arg Gly Tyr Ser His Ser Cys Cys  
 545 550 555 560  
 Ile Ser Gln His Cys Asp Phe Phe Ile Ser Lys Tyr Ser Asn Gln Lys  
 565 570 575  
 Asn Pro His Cys Val Ser Leu Tyr Lys Leu Ser Ser Pro Glu Asp Asp  
 580 585 590  
 Pro Thr Cys Lys Thr Lys Glu Phe Trp Ala Thr Ile Leu Asp Ser Ala  
 595 600 605  
 Gly Pro Leu Pro Asp Tyr Thr Pro Pro Glu Ile Phe Ser Phe Glu Ser  
 610 615 620  
 Thr Thr Gly Phe Thr Leu Tyr Gly Met Leu Tyr Lys Pro His Asp Leu  
 625 630 635 640  
 Gln Pro Gly Lys Lys Tyr Pro Thr Val Leu Phe Ile Tyr Gly Gly Pro  
 645 650 655  
 Gln Val Gln Leu Val Asn Asn Arg Phe Lys Gly Val Lys Tyr Phe Arg  
 660 665 670  
 Leu Asn Thr Leu Ala Ser Leu Gly Tyr Val Val Val Val Ile Asp Asn  
 675 680 685  
 Arg Gly Ser Cys His Arg Gly Leu Lys Phe Glu Gly Ala Phe Lys Tyr  
 690 695 700  
 Lys Met Gly Gln Ile Glu Ile Asp Asp Gln Val Glu Gly Leu Gln Tyr  
 705 710 715 720

Leu Ala Ser Arg Tyr Asp Phe Ile Asp Leu Asp Arg Val Gly Ile His  
 725 730 735  
 Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Tyr Leu Ser Leu Met Ala Leu Met Gln Arg  
 740 745 750  
 Ser Asp Ile Phe Arg Val Ala Ile Ala Gly Ala Pro Val Thr Leu Trp  
 755 760 765  
 Ile Phe Tyr Asp Thr Gly Tyr Thr Glu Arg Tyr Met Gly His Pro Asp  
 770 775 780  
 Gln Asn Glu Gln Gly Tyr Tyr Leu Gly Ser Val Ala Met Gln Ala Glu  
 785 790 795 800  
 Lys Phe Pro Ser Glu Pro Asn Arg Leu Leu Leu Leu His Gly Phe Leu  
 805 810 815  
 Asp Glu Asn Val His Phe Ala His Thr Ser Ile Leu Leu Ser Phe Leu  
 820 825 830  
 Val Arg Ala Gly Lys Pro Tyr Asp Leu Gln Ile Tyr Pro Gln Glu Arg  
 835 840 845  
 His Ser Ile Arg Val Pro Glu Ser Gly Glu His Tyr Glu Leu His Leu  
 850 855 860  
 Leu His Tyr Leu Gln Glu Asn Leu Gly Ser Arg Ile Ala Ala Leu Lys  
 865 870 875 880  
 Val Ile

<210> 2  
 <211> 2671  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 2

cggtaccatg gcagcagcaa tggaaacaga acagctgggt gttgagatat ttgaaactgc 60  
 ggactgtgag gagaatattg aatcacagga tcggcctaaa ttggagcctt tttatgttga 120  
 gcggtattcc tggagtcagc ttaaaaagct gcttgccgat accagaaaat atcatggcta 180  
 catgatggct aaggcaccac atgatttcac gtttgtgaag aggaatgatc cagatggacc 240  
 tcatttcagac agaattctatt accttgccat gtctggtgag aacagagaaa atacactgtt 300  
 ttattctgaa attoccaaaa ctatcaatag agcagcagtc ttaatgctct cttggaagcc 360  
 tcttttggat ctttttcagg caacactgga ctatggaatg tattctcgag aagaagaact 420  
 attaagagaa agaaaacgca ttggaacagt cggaaattgct tcttacgatt atcaccaagg 480  
 aagtggaaca tttctgtttc aagccggtag tggaaattat cacgtaaaag atggagggcc 540  
 acaaggattt acgcaacaac cttaaggcc caatctagtg gaactagtgt gtcccaacat 600  
 acggatggat ccaaaattat gccctgctga tccagactgg attgcttcta tacatagcaa 660  
 cgatatttgg atatctaaca tcgtaaccag agaagaaagg agactcactt atgtgcacaa 720  
 tgagctagcc aacatggaag aagatgccag atcagctgga gtcgctacct ttgttctcca 780  
 agaagaattt gatagatatt ctggctattg gtgggttcca aaagctgaaa caactcccag 840  
 tgggtggtaaa attcttagaa ttctatatga agaaaatgat gaatctgagg tggaaattat 900  
 tcatgttaca tcccctatgt tggaaacaag gagggcagat tcattccgtt atcctaaaac 960  
 aggtacagca aatcctaag tcacttttaa gatgtcagaa ataatgattg atgctgaagg 1020  
 aaggatcata gatgtcatag ataaggaact aattcaacct tttgagattc tatttgaagg 1080  
 agttgaatat attgccagag ctggatggac tcttgagggg aaatagctt ggtccatcct 1140  
 actagatcgc tcccagactc gcctgcagat agtgttgatc tcacctgaat tatttatccc 1200  
 agtagaagat gatgttatgg aaaggcagag actcattgag tcagtgcctg attctgtgac 1260  
 gccactaatt atctatgaag aaacaacaga catctggata aatatccatg acatcttca 1320  
 tgtttttccc caaagtoacg aagaggaat tgagtttatt tttgcctctg aatgcaaac 1380  
 aggtttccgt catttataca aaattacatc tattttaaag gaaagcaaat ataacgatc 1440  
 cagtgggtgg ctgcctgctc caagtgattt caagtgtcct atcaagagg agatagcaat 1500  
 taccagtggg gaatgggaag ttcttggccg gcatggatct aatatccaag ttgatgaagt 1560  
 cagaaggctg gtatatattg aaggcaccaa agactcccct ttagagcatc acctgtacgt 1620  
 agtcagttac gtaaatcctg gagaggtgac aaggctgact gaccgtggct actcacattc 1680  
 ttgctgcact agtcagcact gtgacttctt tataagtaag tatagtaacc agaagaatcc 1740  
 acactgtgtg tcctttatac agctatcaag tccctgaagat gaccnaactt gcaaaacaa 1800  
 ggaatthtgg gccaccattt tggattcagc aggtcctctt cctgactata ctctccaga 1860  
 aatthtctct tttgaaagta ctactggatt tacattgtat gggatgctct acaagcctca 1920

```

tgatctacag cctggaaga aatatacctac tgtgctgttc atatatggtg gtcctcaggt 1980
gcagttggtg aataatcgat ttaaaggagt caagtatttc cgcttgaata ccctagcctc 2040
tctaggttat gtggtttag tagatagacaa caggggatcc tgtcaccgag ggcttaaatt 2100
tgaaggcgcc ttaaataata aaatgggtca aatagaatt gacgatcagg tggaaggact 2160
ccaatatcta gcttctcgat atgatttcat tgacttagat cgtgtgggca tccacggctg 2220
gtcctatgga ggatacctct ccctgatggc attaatgcag aggtcagata tcttcagggt 2280
tgctattgct ggggccccag tcaactctgtg gatcttctat gatacaggat acacggaacg 2340
ttatatgggt caccctgacc agaatgaaca gggctattac ttaggatctg tggccatgca 2400
agcagaaaag ttcccctctg aaccaaatcg tttactgctc ttacatgggt tcctggatga 2460
gaatgtccat tttgcacata ccagtatatt actgagtttt ttagtgaggg ctggaagacc 2520
atatgattta cagatctatc ctcaggagag acacagcata agagttcctg aatcgggaga 2580
acattatgaa ctgcatcttt tgcactacct tcaagaaaac cttggatcac gtattgctgc 2640
tctaaaagtg atatgagcgg ccgcgagctc c 2671

```

```

<210> 3
<211> 863
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 3

```

```

Met Ala Thr Thr Gly Thr Pro Thr Ala Asp Arg Gly Asp Ala Ala Ala
1 5 10 15
Thr Asp Asp Pro Ala Ala Arg Phe Gln Val Gln Lys His Ser Trp Asp
20 25 30
Gly Leu Arg Ser Ile Ile His Gly Ser Arg Lys Tyr Ser Gly Leu Ile
35 40 45
Val Asn Lys Ala Pro His Asp Phe Gln Phe Val Gln Lys Thr Asp Glu
50 55 60
Ser Gly Pro His Ser His Arg Leu Tyr Tyr Leu Gly Met Pro Tyr Gly
65 70 75 80
Ser Arg Glu Asn Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Lys Val Arg
85 90 95
Lys Glu Ala Leu Leu Leu Leu Ser Trp Lys Gln Met Leu Asp His Phe
100 105 110
Gln Ala Thr Pro His His Gly Val Tyr Ser Arg Glu Glu Glu Leu Leu
115 120 125
Arg Glu Arg Lys Arg Leu Gly Val Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Asp Phe
130 135 140
His Ser Glu Ser Gly Leu Phe Leu Phe Gln Ala Ser Asn Ser Leu Phe
145 150 155 160
His Cys Arg Asp Gly Gly Lys Asn Gly Phe Met Val Ser Pro Met Lys
165 170 175
Pro Leu Glu Ile Lys Thr Gln Cys Ser Gly Pro Arg Met Asp Pro Lys
180 185 190
Ile Cys Pro Ala Asp Pro Ala Phe Phe Ser Phe Ile Asn Asn Ser Asp
195 200 205
Leu Trp Val Ala Asn Ile Glu Thr Gly Glu Glu Arg Arg Leu Thr Phe
210 215 220
Cys His Gln Gly Leu Ser Asn Val Leu Asp Asp Pro Lys Ser Ala Gly
225 230 235 240
Val Ala Thr Phe Val Ile Gln Glu Glu Phe Asp Arg Phe Thr Gly Tyr
245 250 255
Trp Trp Cys Pro Thr Ala Ser Trp Glu Gly Ser Glu Gly Leu Lys Thr
260 265 270
Leu Arg Ile Leu Tyr Glu Glu Val Asp Glu Ser Glu Val Glu Val Ile
275 280 285
His Val Pro Ser Pro Ala Leu Glu Glu Arg Lys Thr Asp Ser Tyr Arg
290 295 300
Tyr Pro Arg Thr Gly Ser Lys Asn Pro Lys Ile Ala Leu Lys Leu Ala
305 310 315 320

```

Glu Phe Gln Thr Asp Ser Gln Gly Lys Ile Val Ser Thr Gln Glu Lys  
 325 330 335  
 Glu Leu Val Gln Pro Phe Ser Ser Leu Phe Pro Lys Val Glu Tyr Ile  
 340 345 350  
 Ala Arg Ala Gly Trp Thr Arg Asp Gly Lys Tyr Ala Trp Ala Met Phe  
 355 360 365  
 Leu Asp Arg Pro Gln Gln Trp Leu Gln Leu Val Leu Leu Pro Pro Ala  
 370 375 380  
 Leu Phe Ile Pro Ser Thr Glu Asn Glu Glu Gln Arg Leu Ala Ser Ala  
 385 390 395 400  
 Arg Ala Val Pro Arg Asn Val Gln Pro Tyr Val Val Tyr Glu Glu Val  
 405 410 415  
 Thr Asn Val Trp Ile Asn Val His Asp Ile Phe Tyr Pro Phe Pro Gln  
 420 425 430  
 Ser Glu Gly Glu Asp Glu Leu Cys Phe Leu Arg Ala Asn Glu Cys Lys  
 435 440 445  
 Thr Gly Phe Cys His Leu Tyr Lys Val Thr Ala Val Leu Lys Ser Gln  
 450 455 460  
 Gly Tyr Asp Trp Ser Glu Pro Phe Ser Pro Gly Glu Asp Glu Phe Lys  
 465 470 475 480  
 Cys Pro Ile Lys Glu Glu Ile Ala Leu Thr Ser Gly Glu Trp Glu Val  
 485 490 495  
 Leu Ala Arg His Gly Ser Lys Ile Trp Val Asn Glu Glu Thr Lys Leu  
 500 505 510  
 Val Tyr Phe Gln Gly Thr Lys Asp Thr Pro Leu Glu His His Leu Tyr  
 515 520 525  
 Val Val Ser Tyr Glu Ala Ala Gly Glu Ile Val Arg Leu Thr Thr Pro  
 530 535 540  
 Gly Phe Ser His Ser Cys Ser Met Ser Gln Asn Phe Asp Met Phe Val  
 545 550 555 560  
 Ser His Tyr Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Cys Val His Val Tyr Lys  
 565 570 575  
 Leu Ser Gly Pro Asp Asp Asp Pro Leu His Lys Gln Pro Arg Phe Trp  
 580 585 590  
 Ala Ser Met Met Glu Ala Ala Ser Cys Pro Pro Asp Tyr Val Pro Pro  
 595 600 605  
 Glu Ile Phe His Phe His Thr Arg Ser Asp Val Arg Leu Tyr Gly Met  
 610 615 620  
 Ile Tyr Lys Pro His Ala Leu Gln Pro Gly Lys Lys His Pro Thr Val  
 625 630 635 640  
 Leu Phe Val Tyr Gly Gly Pro Gln Val Gln Leu Val Asn Asn Ser Phe  
 645 650 655  
 Lys Gly Ile Lys Tyr Leu Arg Leu Asn Thr Leu Ala Ser Leu Gly Tyr  
 660 665 670  
 Ala Val Val Val Ile Asp Gly Arg Gly Ser Cys Gln Arg Gly Leu Arg  
 675 680 685  
 Phe Glu Gly Ala Leu Lys Asn Gln Met Gly Gln Val Glu Ile Glu Asp  
 690 695 700  
 Gln Val Glu Gly Leu Gln Phe Val Ala Glu Lys Tyr Gly Phe Ile Asp  
 705 710 715 720  
 Leu Ser Arg Val Ala Ile His Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Phe Leu Ser  
 725 730 735  
 Leu Met Gly Leu Ile His Lys Pro Gln Val Phe Lys Val Ala Ile Ala  
 740 745 750  
 Gly Ala Pro Val Thr Val Trp Met Ala Tyr Asp Thr Gly Tyr Thr Glu  
 755 760 765

Arg Tyr Met Asp Val Pro Glu Asn Asn Gln His Gly Tyr Glu Ala Gly  
 770 775 780  
 Ser Val Ala Leu His Val Glu Lys Leu Pro Asn Glu Pro Asn Arg Leu  
 785 790 795 800  
 Leu Ile Leu His Gly Phe Leu Asp Glu Asn Val His Phe Phe His Thr  
 805 810 815  
 Asn Phe Leu Val Ser Gln Leu Ile Arg Ala Gly Lys Pro Tyr Gln Leu  
 820 825 830  
 Gln Ile Tyr Pro Asn Glu Arg His Ser Ile Arg Cys Pro Glu Ser Gly  
 835 840 845  
 Glu His Tyr Glu Val Thr Leu Leu His Phe Leu Gln Glu Tyr Leu  
 850 855 860

<210> 4  
 <211> 2617  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 4

caagcttacc	atggccacca	ccgggacccc	aacggccgac	cgaggcgacg	cagccgccac	60
agatgacccg	gccgcccgc	tccaggtgca	gaagcactcg	tgggacgggc	tccggagcat	120
catccacggc	agccgcaagt	actcgggcct	cattgtcaac	aaggcgcccc	acgacttcca	180
gtttgtgtag	aagacggatg	agtctgggcc	ccactccac	cgctctact	acctgggaat	240
gccatatggc	agccgagaga	actccctcct	ctactctgag	attccaaga	aggtccggaa	300
agaggctctg	ctgctcctgt	cctggaagca	gatgctggat	catttccagg	ccacgcccc	360
ccatggggtc	tactctcggg	aggaggagct	gctgaggag	cgaaacgcc	tgggggtctt	420
cgccatcacc	tcctacgact	tccacagcga	gagtgccctc	ttcctcttcc	aggccagcaa	480
cagcctcttc	cactgtcgcg	acggcggcaa	gaacggcttc	atgggtgtcc	ctatgaaacc	540
gctggaaate	aagaccagt	gctcagggcc	ccggatggac	cccaaatct	gccctgccga	600
ccctgccttc	ttctccttca	tcaataacag	cgacctgtgg	gtggccaaca	tcgagacagg	660
cgaggagcgg	cggtgacct	tctgccacca	aggtttatcc	aatgtcctgg	atgaccccaa	720
gtctgcccgt	gtggccacct	tcgtcataca	ggaagagttc	gaccgcttca	ctgggtactg	780
gtgggtgcccc	acagcctcct	gggaagggtc	agagggcctc	aagacgctgc	gaatcctgta	840
tgaggaagtc	gatgagtcgg	aggtggagg	cattcacgtc	ccctctctg	cgctagaaga	900
aaggaagacg	gactcgtatc	ggtacccag	gacagcgagc	aagaatcca	agattgcctt	960
gaaactggct	gagttccaga	ctgacagcca	gggcaagatc	gtctcgacc	aggagaagg	1020
gctggtgtag	cccttcagct	cgctgttccc	gaaggtggag	tacatcgcca	gggcccgggtg	1080
gacccgggat	ggcaaatacg	cctgggcat	gttctctggac	cgccccagc	agtggctcca	1140
gctcgtcctc	ctccccccg	ccctgttcat	cccagacaca	gagaatgagg	agcagcggct	1200
agcctctgcc	agagctgtcc	ccaggaatgt	ccagccgat	gtgggtgtag	aggaggtcac	1260
caacgtctgg	atcaatgttc	atgacatctt	ctatcccttc	cccaatcag	agggagagga	1320
cgagctctgc	ttctcctgc	ccaatgaatg	caagaccggc	ttctgccatt	tgtacaaggt	1380
caccgcccgt	ttaaaatccc	agggctacga	ttggagttag	cccttcagcc	ccggggaaga	1440
tgaatttaag	tgccccatta	aggaagagat	tgctctgacc	agcgggtgat	gggaggtttt	1500
ggcgaggcac	ggctccaaga	tctgggtcaa	tgaggagacc	aagctggtgt	acttccaggg	1560
caccaaggac	acgcccgtgg	agcaccacct	ctacgtggtc	agctatgagg	cgccggcgga	1620
gatcgtacgc	ctcaccacgc	ccggcttctc	ccatagctgc	tccatgagcc	agaacttcca	1680
catggttcgtc	agccactaca	gcagcgtgag	cagcccggcc	tgcgtgcacg	tctacaagct	1740
gagcggcccc	gacgacgacc	ccctgcacaa	gcagccccgc	ttctgggcta	gcatgatgga	1800
ggcagccagc	tgccccccg	attatgttcc	tccagagatc	ttccatttcc	acacgcgctc	1860
ggatgtgtag	ctctacggca	tgatctacaa	gccccacgcc	ttgcagccag	ggaagaagca	1920
ccccaccgtc	ctctttgtat	atggaggccc	ccaggtgtag	ctgggtgaata	actccttcaa	1980
aggcatcaag	tacttgccgc	tcaacacact	ggcctccctg	ggctacgccc	tggttgtgat	2040
tgacggcagg	ggctcctgct	agcaggggct	tcggttcgaa	ggggccctga	aaaaccnaat	2100
gggcccagggtg	gagatcgagg	accaggtgga	gggcctgcag	ttcgtggccg	agaagtatgg	2160
cttcatcgac	ctgagccgag	ttgccatcca	tggtggttcc	tacgggggct	tcctctcgtc	2220
catggggcta	atccacaagc	cccaggtggt	caaggtggcc	atcgggggtg	ccccggtcac	2280
cgtctgggatg	gcctacgaca	cagggtagac	tgagcgttac	atggacgtcc	ctgagaacaa	2340
ccagcacggc	tatgagggcg	gttccggtgg	cctgcacgtg	gagaagctgc	ccaatgagcc	2400
caaccgcttg	cttatcctcc	acggcttctc	ggacgaaaac	gtgcactttt	tccacacaaa	2460

```

cttctcgtc tcccaactga tccgagcagg gaaaccttac cagctccaga tctaccctaa 2520
cgagagacac agtattcgct gccccgagtc gggcgagcac tatgaagtca cgttgctgca 2580
ctttctacag gaatacctct gagcggccgc ggatccc 2617

```

```

<210> 5
<211> 796
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 5

```

```

Met Asn Gln Thr Ala Ser Val Ser His His Ile Lys Cys Gln Pro Ser
1          5          10          15
Lys Thr Ile Lys Glu Leu Gly Ser Asn Ser Pro Pro Gln Arg Asn Trp
          20          25          30
Lys Gly Ile Ala Ile Ala Leu Leu Val Ile Leu Val Val Cys Ser Leu
          35          40          45
Ile Thr Met Ser Val Ile Leu Leu Ser Pro Asp Glu Leu Thr Asn Ser
          50          55          60
Ser Glu Thr Arg Leu Ser Leu Glu Asp Leu Phe Arg Lys Asp Phe Val
          65          70          75          80
Leu His Asp Pro Glu Ala Arg Trp Ile Asn Asp Thr Asp Val Val Tyr
          85          90          95
Lys Ser Glu Asn Gly His Val Ile Lys Leu Asn Ile Glu Thr Asn Ala
          100         105         110
Thr Thr Leu Leu Leu Glu Asn Thr Thr Phe Val Thr Phe Lys Ala Ser
          115         120         125
Arg His Ser Val Ser Pro Asp Leu Lys Tyr Val Leu Leu Ala Tyr Asp
          130         135         140
Val Lys Gln Ile Phe His Tyr Ser Tyr Thr Ala Ser Tyr Val Ile Tyr
          145         150         155         160
Asn Ile His Thr Arg Glu Val Trp Glu Leu Asn Pro Pro Glu Val Glu
          165         170         175
Asp Ser Val Leu Gln Tyr Ala Ala Trp Gly Val Gln Gly Gln Gln Leu
          180         185         190
Ile Tyr Ile Phe Glu Asn Asn Ile Tyr Tyr Gln Pro Asp Ile Lys Ser
          195         200         205
Ser Ser Leu Arg Leu Thr Ser Ser Gly Lys Glu Glu Ile Ile Phe Asn
          210         215         220
Gly Ile Ala Asp Trp Leu Tyr Glu Glu Glu Leu Leu His Ser His Ile
          225         230         235         240
Ala His Trp Trp Ser Pro Asp Gly Glu Arg Leu Ala Phe Leu Met Ile
          245         250         255
Asn Asp Ser Leu Val Pro Thr Met Val Ile Pro Arg Phe Thr Gly Ala
          260         265         270
Leu Tyr Pro Lys Gly Lys Gln Tyr Pro Tyr Pro Lys Ala Gly Gln Val
          275         280         285
Asn Pro Thr Ile Lys Leu Tyr Val Val Asn Leu Tyr Gly Pro Thr His
          290         295         300
Thr Leu Glu Leu Met Pro Pro Asp Ser Phe Lys Ser Arg Glu Tyr Tyr
          305         310         315         320
Ile Thr Met Val Lys Trp Val Ser Asn Thr Lys Thr Val Val Arg Trp
          325         330         335
Leu Asn Arg Pro Gln Asn Ile Ser Ile Leu Thr Val Cys Glu Thr Thr
          340         345         350
Thr Gly Ala Cys Ser Lys Lys Tyr Glu Met Thr Ser Asp Thr Trp Leu
          355         360         365
Ser Gln Gln Asn Glu Glu Pro Val Phe Ser Arg Asp Gly Ser Lys Phe
          370         375         380
Phe Met Thr Val Pro Val Lys Gln Gly Gly Arg Gly Glu Phe His His
          385         390         395         400

```

```

Ile Ala Met Phe Leu Ile Gln Ser Lys Ser Glu Gln Ile Thr Val Arg
                405                410                415
His Leu Thr Ser Gly Asn Trp Glu Val Ile Lys Ile Leu Ala Tyr Asp
                420                425                430
Glu Thr Thr Gln Lys Ile Tyr Phe Leu Ser Thr Glu Ser Ser Pro Arg
                435                440                445
Gly Arg Gln Leu Tyr Ser Ala Ser Thr Glu Gly Leu Leu Asn Arg Gln
                450                455                460
Cys Ile Ser Cys Asn Phe Met Lys Glu Gln Cys Thr Tyr Phe Asp Ala
465                470                475                480
Ser Phe Ser Pro Met Asn Gln His Phe Leu Phe Cys Glu Gly Pro
                485                490                495
Arg Val Pro Val Val Ser Leu His Ser Thr Asp Asn Pro Ala Lys Tyr
                500                505                510
Phe Ile Leu Glu Ser Asn Ser Met Leu Lys Glu Ala Ile Leu Lys Lys
                515                520                525
Lys Ile Gly Lys Pro Glu Ile Lys Ile Leu His Ile Asp Asp Tyr Glu
530                535                540
Leu Pro Leu Gln Leu Ser Leu Pro Lys Asp Phe Met Asp Arg Asn Gln
545                550                555                560
Tyr Ala Leu Leu Leu Ile Met Asp Glu Glu Pro Gly Gly Gln Leu Val
                565                570                575
Thr Asp Lys Phe His Ile Asp Trp Asp Ser Val Leu Ile Asp Met Asp
580                585                590
Asn Val Ile Val Ala Arg Phe Asp Gly Arg Gly Ser Gly Phe Gln Gly
595                600                605
Leu Lys Ile Leu Gln Glu Ile His Arg Arg Leu Gly Ser Val Glu Val
610                615                620
Lys Asp Gln Ile Thr Ala Val Lys Phe Leu Leu Lys Leu Pro Tyr Ile
625                630                635                640
Asp Ser Lys Arg Leu Ser Ile Phe Gly Lys Gly Tyr Gly Gly Tyr Ile
                645                650                655
Ala Ser Met Ile Leu Lys Ser Asp Glu Lys Leu Phe Lys Cys Gly Ser
660                665                670
Val Val Ala Pro Ile Thr Asp Leu Lys Leu Tyr Ala Ser Ala Phe Ser
675                680                685
Glu Arg Tyr Leu Gly Met Pro Ser Lys Glu Glu Ser Thr Tyr Gln Ala
690                695                700
Ala Ser Val Leu His Asn Val His Gly Leu Lys Glu Glu Asn Ile Leu
705                710                715                720
Ile Ile His Gly Thr Ala Asp Thr Lys Val His Phe Gln His Ser Ala
                725                730                735
Glu Leu Ile Lys His Leu Ile Lys Ala Gly Val Asn Tyr Thr Met Gln
740                745                750
Val Tyr Pro Asp Glu Gly His Asn Val Ser Glu Lys Ser Lys Tyr His
755                760                765
Leu Tyr Ser Thr Ile Leu Lys Phe Phe Ser Asp Cys Leu Lys Glu Glu
770                775                780
Ile Ser Val Leu Pro Gln Glu Pro Glu Glu Asp Glu
785                790                795

```

```

<210> 6
<211> 2583
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 6

```

```

gcttgggatt gtgactgctc cagggtcctg aaacatgaac caaactgccca gcgtgtccca      60
tcacatcaag tgtcaaccct caaaaacaat caaggaactg ggaagtaaca gccctccaca      120
gagaaactgg aaggaattg ctattgctct gctggtgatt ttagttgtat gctcactcat      180

```

```

cactatgtca gtcctcctct taagcccaga tgaactcaca aattcgtcag aaaccagatt 240
gtctttggaa gacctcttta ggaaagactt tgtgcttcac gatccagagg ctcggtggat 300
caatgataca gatgtggtgt ataaaagcga gaatggacat gtcattaac tgaatataga 360
aacaatgctt accacattat tattggaaaa cacaactttt gtaaccttca aagcatcaag 420
acattcagtt tcaccagatt taaaatatgt ccttctggca tatgatgtca aacagatttt 480
tcattattcg tatactgctt catatgtgat ttacaacata cacactaggg aagtttggga 540
gttaaatcct ccagaagtag aggactccgt cttgcagtac gcggcctggg gtgtccaagg 600
gcagcagctg atttatattt ttgaaaataa tatctactat caacctgata taaagagcag 660
ttcattgcga ctgacatctt ctggaaaaga agaataaatt tttaatggga ttgctgactg 720
gttatatgaa gaggaactcc tgcattctca catgcccac tgggtggtcac cagatggaga 780
aagacttgcc ttctgatga taaatgactc tttggtacc accatgggta tccctcggtt 840
tactggagcg ttgtatccca aaggaagca gtatccgtat cctaaggcag gtcaagtga 900
cccaacaata aaattatatt ttgtaaacct gtatggacca actcacactt tggagctcat 960
gccacctgac agctttaaat caagagaata ctatatcact atggttaaat gggtaagcaa 1020
taccagact gtggtaagat ggttaaacgg acctcagaac atctccatcc tcacagtctg 1080
tgagaccact acaggtgctt gtagtaaaaa atatgagatg acatcagata cgtggctctc 1140
tcagcagaat gaggagcccg tgttttctag agacggcagc aaattcttta tgacagtgcc 1200
tgtaagcaa gggggcgtg gagaatttca ccacatagct atgttctca tccagagtaa 1260
aagtgaagcaa attaccgtgc ggcatctgac atcaggaaac tgggaagtga taaagatctt 1320
ggcatacgt gaaactactc aaaaaattta ctttctggac actgaatctt ctcccagagg 1380
aaggcagctg tacagtgctt ctactgaagg attattgaat cgccaatgca tttcatgtaa 1440
tttcatgaaa gaacaatgta catattttga tgccagtttt agtcccata atcaacattt 1500
cttattatc tgtgaaggtc caagggctcc agtggtcagc ctacatagta cggacaaccc 1560
agcaaaatat tttatattgg aaagcaattc tatgctgaag gaagctatcc tgaagaagaa 1620
gataggaaag ccagaaatta aaatccttca tattgacgac tatgaacttc ctttacagtt 1680
gtccctccc aaagatttta tggaccgaaa ccagtatgct cttctgttaa taatggatga 1740
agaaccagga ggccagctgg ttacagataa gttccatatt gactgggatt ccgtactcat 1800
tgacatggat aatgtcattg tagcaagatt tgatggcaga ggaagtggat tccagggctc 1860
gaaaattttg caggagattc atcgaagatt aggttcagta gaagtaagg accaataac 1920
agctgtgaaa tttttgctga aactgcctta cattgactcc aaagattaa gcatttttgg 1980
aaagggttat ggtggctata ttgcatcaat gatcttaaaa tcagatgaaa agctttttaa 2040
atgtggatcc gtggttgcac ctacacaga ctgaaattg tatgcctcag ctttctctga 2100
aagatacctt gggatgccaat ctaaggaaga aagcacttac caggcagcca gtgtgctaca 2160
taatgttcat ggcttgaag aagaaaatat attaataatt catggaactg ctgacacaaa 2220
agtctatttc caacactcag cagaattaat caagcacta ataaaagctg gagtgaatta 2280
tactatgcag gtctaccag atgaaggcca taacgtatct gagaagagca agtatcatct 2340
ctacagcaca atcctcaaat tcttcagtga ttgtttgaag gaagaaatat ctgtgctacc 2400
acaggaacca gaagaagatg aataatggac cgtatttata cagaactgaa gggaaatattg 2460
aggctcaatg aaacctgaca aagagactgt aatattgtag ttgctccaga atgtcaaggg 2520
cagcttacgg agatgtcact ggagcagcac gctcagagac agtgaactag catttgaata 2580
cac
    
```

```

<210> 7
<211> 690
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 7
    
```

```

Met Ala Ala Ala Met Glu Thr Glu Gln Leu Gly Val Glu Ile Phe Glu
1          5          10          15
Thr Ala Asp Cys Glu Glu Asn Ile Glu Ser Gln Asp Arg Pro Lys Leu
20          25          30
Glu Pro Phe Tyr Val Glu Arg Tyr Ser Trp Ser Gln Leu Lys Lys Leu
35          40          45
Leu Ala Asp Thr Arg Lys Tyr His Gly Tyr Met Met Ala Lys Ala Pro
50          55          60
His Asp Phe Met Phe Val Lys Arg Asn Asp Pro Asp Gly Pro His Ser
65          70          75          80
Asp Arg Ile Tyr Tyr Leu Ala Met Ser Gly Glu Asn Arg Glu Asn Thr
85          90          95
    
```

Leu	Phe	Tyr	Ser	Glu	Ile	Pro	Lys	Thr	Ile	Asn	Arg	Ala	Ala	Val	Leu
			100					105					110		
Met	Leu	Ser	Trp	Lys	Pro	Leu	Leu	Asp	Leu	Phe	Gln	Ala	Thr	Leu	Asp
			115					120				125			
Tyr	Gly	Met	Tyr	Ser	Arg	Glu	Glu	Glu	Leu	Leu	Arg	Glu	Arg	Lys	Arg
			130					135				140			
Ile	Gly	Thr	Val	Gly	Ile	Ala	Ser	Tyr	Asp	Tyr	His	Gln	Gly	Ser	Gly
145					150					155					160
Thr	Phe	Leu	Phe	Gln	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Tyr	His	Val	Lys	Asp	Gly
				165					170					175	
Gly	Pro	Gln	Gly	Phe	Thr	Gln	Gln	Pro	Leu	Arg	Pro	Asn	Leu	Val	Glu
			180					185					190		
Thr	Ser	Cys	Pro	Asn	Ile	Arg	Met	Asp	Pro	Lys	Leu	Cys	Pro	Ala	Asp
			195					200					205		
Pro	Asp	Trp	Ile	Ala	Phe	Ile	His	Ser	Asn	Asp	Ile	Trp	Ile	Ser	Asn
			210				215					220			
Ile	Val	Thr	Arg	Glu	Glu	Arg	Arg	Leu	Thr	Tyr	Val	His	Asn	Glu	Leu
225					230					235					240
Ala	Asn	Met	Glu	Glu	Asp	Ala	Arg	Ser	Ala	Gly	Val	Ala	Thr	Phe	Val
				245					250						255
Leu	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Arg	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Trp	Trp	Cys	Pro	Lys
			260						265					270	
Ala	Glu	Thr	Thr	Pro	Ser	Gly	Gly	Lys	Ile	Leu	Arg	Ile	Leu	Tyr	Glu
			275					280					285		
Glu	Asn	Asp	Glu	Ser	Glu	Val	Glu	Ile	Ile	His	Val	Thr	Ser	Pro	Met
			290				295					300			
Leu	Glu	Thr	Arg	Arg	Ala	Asp	Ser	Phe	Arg	Tyr	Pro	Lys	Thr	Gly	Thr
305					310					315					320
Ala	Asn	Pro	Lys	Val	Thr	Phe	Lys	Met	Ser	Glu	Ile	Met	Ile	Asp	Ala
				325					330					335	
Glu	Gly	Arg	Ile	Ile	Asp	Val	Ile	Asp	Lys	Glu	Leu	Ile	Gln	Pro	Phe
			340					345						350	
Glu	Ile	Leu	Phe	Glu	Gly	Val	Glu	Tyr	Ile	Ala	Arg	Ala	Gly	Trp	Thr
			355					360					365		
Pro	Glu	Gly	Lys	Tyr	Ala	Trp	Ser	Ile	Leu	Leu	Asp	Arg	Ser	Gln	Thr
			370				375					380			
Arg	Leu	Gln	Ile	Val	Leu	Ile	Ser	Pro	Glu	Leu	Phe	Ile	Pro	Val	Glu
385					390						395				400
Asp	Asp	Val	Met	Glu	Arg	Gln	Arg	Leu	Ile	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Ser
				405						410					415
Val	Thr	Pro	Leu	Ile	Ile	Tyr	Glu	Glu	Thr	Thr	Asp	Ile	Trp	Ile	Asn
			420						425					430	
Ile	His	Asp	Ile	Phe	His	Val	Phe	Pro	Gln	Ser	His	Glu	Glu	Glu	Ile
			435					440					445		
Glu	Phe	Ile	Phe	Ala	Ser	Glu	Cys	Lys	Thr	Gly	Phe	Arg	His	Leu	Tyr
			450				455					460			
Lys	Ile	Thr	Ser	Ile	Leu	Lys	Glu	Ser	Lys	Tyr	Lys	Arg	Ser	Ser	Gly
465					470					475					480
Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ser	Asp	Phe	Lys	Cys	Pro	Ile	Lys	Glu	Glu	Ile
				485					490					495	
Ala	Ile	Thr	Ser	Gly	Glu	Trp	Glu	Val	Leu	Gly	Arg	His	Gly	Ser	Asn
			500						505					510	
Ile	Gln	Val	Asp	Glu	Val	Arg	Arg	Leu	Val	Tyr	Phe	Glu	Gly	Thr	Lys
			515					520					525		
Asp	Ser	Pro	Leu	Glu	His	His	Leu	Tyr	Val	Val	Ser	Tyr	Val	Asn	Pro
			530				535					540			
Gly	Glu	Val	Thr	Arg	Leu	Thr	Asp	Arg	Gly	Tyr	Ser	His	Ser	Cys	Cys
545					550					555					560
Ile	Ser	Gln	His	Cys	Asp	Phe	Phe	Ile	Ser	Lys	Tyr	Ser	Asn	Gln	Lys
				565						570					575

```

Asn Pro His Cys Val Ser Leu Tyr Lys Leu Ser Ser Pro Glu Asp Asp
      580      585      590
Pro Thr Cys Lys Thr Lys Glu Phe Trp Ala Thr Ile Leu Asp Ser Ala
      595      600      605
Gly Pro Leu Pro Asp Tyr Thr Pro Pro Glu Ile Phe Ser Phe Glu Ser
      610      615      620
Thr Thr Gly Phe Thr Leu Tyr Gly Met Leu Tyr Lys Pro His Asp Leu
      625      630      635      640
Gln Pro Gly Lys Lys Tyr Pro Thr Val Leu Phe Ile Tyr Gly Gly Arg
      645      650      655
Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gln Ser Leu Cys Gly Ser Ser Met Ile Gln
      660      665      670
Asp Thr Arg Asn Val Ile Trp Val Thr Leu Thr Arg Met Asn Arg Ala
      675      680      685
Ile Thr
      690

```

```

<210> 8
<211> 4523
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 8

```

```

aagtgctaaa gectccgagg ccaaggccgc tgctactgcc gccgctgctt cttagtgccg      60
cgttcgccgc ctgggttgtc accggcgccg ccgccgagga agccactgca accaggaccg      120
gagtgagggc ggcgcagcat gaagcggcgc aggcccgctc catagcgcac gtcgggacgg      180
tccgggcggg gccgggggga aggaaaatgc aacatggcag cagcaatgga aacagaacag      240
ctgggtgttg agatatttga aactgccgac tgtgaggaga atattgaatc acaggatcgg      300
cctaaattgg agccttttta tgttgagcgg tattcctgga gtcagcttaa aaagctgctt      360
gccgatacca gaaaatatca tggctacatg atggctaagg caccacatga tttcatgttt      420
gtgaagagga atgatccaga tggacctcat tcagacagaa tctattacct tgccatgtct      480
ggtgagaaca gagaaaatac actgttttat tctgaaattc ccaaaactat caatagagca      540
gcagtcttaa tgctctcttg gaagcctctt ttggatcttt ttcaggcaac actggactat      600
ggaatgtatt ctcgagaaga agaactatta agagaagaa aacgcattgg aacagtccga      660
attgcttctt acgattatca ccaaggaagt ggaacatttc tgtttcaagc cggtagtggg      720
atltatcacg taaaagatgg agggccacaa ggatttacgc aacaaccttt aaggccaat      780
ctagtggaaa ctagtgtgcc caacatacgg atggatccaa aattatgccc tgctgatcca      840
gactggattg cttttataca tagcaacgat atttggatat ctaacatcgt aaccagagaa      900
gaaaggagac tcacttatgt gcacaatgag ctagccaaca tggagaaga tgccagatca      960
gctggagtcg ctaccttctg tctccaagaa gaatttgata gatattctgg ctattgggtg      1020
tgtccaaaag ctgaaacaac tcccagtggt ggtaaaattc ttagaattct atatgaagaa      1080
aatgatgaat ctgaggtgga aattattcat gttacatccc ctatggtgga aacaaggagg      1140
gcagattcat tccgttatcc taaaacaggt acagcaaatc ctaaagtcac ttttaagatg      1200
tcagaaataa tgattgatgc tgaaggaagg atcatagatg tcatagataa ggaactaatt      1260
caaccttttg agattctatt tgaaggagt gaatatattg ccagagctgg atggactcct      1320
gagggaaaat atgcttggtc catcctacta gatcgctccc agactcgcct acagatagtg      1380
ttgatctcac ctgaattatt tatcccagta gaagatgatg ttatggaag gcagagactc      1440
attgagtcag tgctgattc tgtgacgcca ctaattatct atgagaaac aacagacatc      1500
tggataaata tccatgacat ctttcatggt tttcccmaa gtcacgaaga ggaattgag      1560
tttatttttg cctctgaatg caaaacaggt ttccgctcatt tatacmaaat tacatctatt      1620
ttaaaggaaa gcaaatataa acgatccagt ggtgggctgc ctgctccaag tgatttcaag      1680
tgtcctatca aagaggagat agcaattacc agtgggtgat gggaggttct tggccggcat      1740
ggatctaata tccaagttga tgaagtcaga aggctggtat attttgaagg caccaaagac      1800
tcccctttag agcatcacct gtaogtagtc agttacgtaa atcctggaga ggtgacaagg      1860
ctgactgacc gtggctactc acattcttgc tgcacagtc agcactgtga cttctttata      1920
agtaagtata gtaccagaa gaatccacac tgtgtgtccc tttacaagct atcaagtcct      1980
gaagatgacc caacttgcaa aacaaaggaa ttttgggcca ccattttgga ttcagcagg      2040
cctcttctcg actatactcc tccagaatc ttctcttttg aaagtactac tggatttaca      2100
ttgtatggga tgctctacaa gectcatgat ctacagcctg gaaagaata tctactgtg      2160

```

```

ctgttcatat atggtggctcg gttgctattg ctggggcccc agtcactctg tggatcttct 2220
atgatacagg atacacggaa cgttatatgg gtcaccctga ccagaatgaa cagggctatt 2280
acttaggatc tgtggccatg caagcagaaa agttcccctc tgaaccaa atcgttactgc 2340
tcttacatgg tttcctggat gagaatgtcc attttgaca taccagtata ttactgagtt 2400
ttttagtgag ggctggaaag ccatatgatt tacagatcta tcctcaggag agacacagca 2460
taagagttcc tgaatcggga gaacattatg aactgcatct tttgacttac cttcaagaaa 2520
accttggatc acgtattgct gctctaaaag tgatataaatt ttgacctgtg tagaactctc 2580
tggatatacac tggctatttta accaaatgag gaggtttaat caacagaaaa cacagaattg 2640
atcatcacat tttgatacct gccatgtaac atctactcct gaaaataaat gtggtgccat 2700
gcaggggtct acggtttggt gtagtaatct aataccttaa ccccatatgc tcaaatcaa 2760
atgatacata ttcctgagag acccagcaat accataagaa ttactaaaaa aaaaaaaaaa 2820
aaaaagacat tagcaccatg tattcatact accctatttt cactttta atagtattataa 2880
acttcatgaa ctttaattagt gtatttttac agtatacttt tgagtttggt aaaatatgat 2940
gatattagtg attggtttgg ttcagttcca gaatctttga ctagttacag atttgatagc 3000
acttaa atgt aattgaatag cttatgcttc attgcttggg catatccagc atgttatgaa 3060
ctaataacata ttaaacttga ctaaccagt caticcattaa taatttttca aggataactt 3120
agtggcctcc taaagacact tgttttggca ctgaccagtt tttagccaat ttaatctgta 3180
tctagtataa ataattctca tttttctttg atgatattaa cagagtgggc ttttctttt 3240
gcataaaggc tagtaactgt atatgtagca tggattta at tagtcatgat attgataatt 3300
acaggcagaa aatttttaat caaatgatta gagcttaaat atttgcaggc aagttttttt 3360
ttttctttta agaaaaggaa aaagtacaca ttcactagaa ttcttcagaa aathtagtgg 3420
tgccagtttc catttggtat ttccttatta aatatttcta gaattttaag gagattgaag 3480
ggaatcacag tggggtgggg agacctgggt ttggggaatg acagagagaa gagtggtgta 3540
ggcctgatt aaaaactaag cagaagtagt ttttaacaaa atactcatga aatgttttgg 3600
aaactgaaat ttaaacact gtaatattaa ggaaccaga atcaataaat cactgtcttg 3660
ccagcacagc tacagagtaa catgattcag gggaggaaaa gttcctttaga gttactttta 3720
taattctttt tttttttcct cttaggttta gaaatcttac aaatttaaac tttatccttt 3780
taaaattatt tgaacataat ttagatattg taagcttaa atacaatgt ttatagataa 3840
cctctttacc ataaactaat cctggcaag caatggctct cttttttttt ttggtgttta 3900
aagcctgtaa acagtttttc tgaatgatca tgaacttttc ttggtttagc actaggattt 3960
agctatgaag agagctcata ggctttcagg tgctaattga gatctgccct gttagagtct 4020
tggggtgcta gattggtcac attgacacca gtggcaggga aggcattctat gagtttgatg 4080
ctttttatca cacacttcag tgttttagaaa gttattacca atacttttaa acaactcc 4140
aagaaaattt gctatatttc tttctcatca ctacagagag agtagatttc cccatagaga 4200
gcacagcctc cattaagtaag gttggtgact attggttaaga ggtggacttc attgacacca 4260
agtgggaggt agggaaagcc cagaaatggc aggatgat at ggtggttctg tcgttgggaa 4320
aggattggg ttttgctggt tgtatttata ctgtataata gataccagc tttttcttat 4380
tatctgtata tgtattgctt ttcattgtttg atattttccc atgccaagat ttgtttatat 4440
atattttcaa tgttaaatta aattgatttg ggttaactttc ttcccaaga aagtattttc 4500
ccccttaagt ataaatctga ctg 4523

```

- <210> 9
- <211> 241
- <212> PRT
- <213> 智人(Homo sapiens)
- <400> 9

```

Met Ala Ala Ala Met Glu Thr Glu Gln Leu Gly Val Glu Ile Phe Glu
1          5          10         15
Thr Ala Asp Cys Glu Glu Asn Ile Glu Ser Gln Asp Arg Pro Lys Leu
20        25        30
Glu Pro Phe Tyr Val Glu Arg Tyr Ser Trp Ser Gln Leu Lys Lys Leu
35        40        45
Leu Ala Asp Thr Arg Lys Tyr His Gly Tyr Met Met Ala Lys Ala Pro
50        55        60
His Asp Phe Met Phe Val Lys Arg Asn Asp Pro Asp Gly Pro His Ser
65        70        75        80
Asp Arg Ile Tyr Tyr Leu Ala Met Ser Gly Glu Asn Arg Glu Asn Thr
85        90        95
Leu Phe Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Thr Ile Asn Arg Ala Ala Val Leu

```

```

          100              105              110
Met Leu Ser Trp Lys Pro Leu Leu Asp Leu Phe Gln Ala Thr Leu Asp
          115              120              125
Tyr Gly Met Tyr Ser Arg Glu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Arg Lys Arg
          130              135              140
Ile Gly Thr Val Gly Ile Ala Ser Tyr Asp Tyr His Gln Gly Ser Gly
          145              150              155              160
Thr Phe Leu Phe Gln Ala Gly Ser Gly Ile Tyr His Val Lys Asp Gly
          165              170              175
Gly Pro Gln Gly Phe Thr Gln Gln Pro Leu Arg Pro Asn Leu Val Glu
          180              185              190
Thr Ser Cys Pro Asn Ile Arg Met Asp Pro Lys Leu Cys Pro Ala Asp
          195              200              205
Pro Asp Trp Ile Ala Phe Ile His Ser Asn Asp Ile Trp Ile Ser Asn
          210              215              220
Ile Val Thr Arg Glu Glu Arg Arg Leu Thr Tyr Val His Asn Gly Lys
          225              230              235              240
Ala

```

```

<210> 10
<211> 1356
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 10

```

```

aagtgctaaa gcctccgagg ccaaggccgc tgctaactgcc gccgctgctt cttagtgccg      60
cgttcgccgc ctgggttgtc accggcgccg ccgcccaggga agccactgca accaggaccg      120
gagtgagggc ggcgcagcat gaagcggcgc aggcccgctc catagcgcac gtcgggacgg      180
tccggggcggg gccggggggga aggaaaatgc aacatggcag cagcaatgga aacagaacag      240
ctgggtggttg agatatttga aactgcggac tgtgaggaga atattgaatc acaggatcgg      300
cctaaattgg agccttttta tgttgagcgg tattcctgga gtcagcttaa aaagtgcctt      360
cccgatacca gaaaatatca tggctacatg atggctaagg caccacatga tttcatgttt      420
gtgaagagga atgatccaga tggacctcat tcagacagaa tctattacct tgccatgtct      480
ggtgagaaca gagaaaatac actgttttat tctgaaattc ccaaaactat caatagagca      540
gcagtcttaa tgcctctctg gaagcctctt ttggatcttt ttcaggcaac actggactat      600
ggaatgtatt ctcgagaaga agaactatta agagaaagaa aacgcattgg aacagtcgga      660
attgcttctt acgattatca ccaaggaagt ggaacatttc tgtttcaagc cggtagtgga      720
atttatcacg taaaagatgg agggccacaa ggatttacgc aacaaccttt aaggcccaat      780
ctagtggaaa ctagtgtgct caacatacgg atggatccaa aattatgccc tgctgatcca      840
gactggattg cttttataca tagcaacgat atttgatat ctaacatcgt aaccagagaa      900
gaaaggagac tcacttatgt gcacaatggt aaggcgtagt tcttcagatt tacttttctg      960
aacagtatct tttgaagtat aatttgctgc ttgcattttg aaattagatt accaogttgg     1020
gtgatcttta tatttgaaat tcaagtcttt aaaattttta aaaaatggag aaaagtacag     1080
aggataactt gtatgtacca catgtataat attcatttta atgttttaat gttcattttc     1140
aaacagtgaa acaaaagaac ctctgacatg attgttcttt tagcttgcta agactgccag     1200
aattttccca aaactgttct tattaaaata aaattttagg ctaggcatgg tggctcatgc     1260
ctgtaatcct agcactctgg gaggctgagg caggcagatt gtttgagccc agaagttcaa     1320
gatcaggatg ggcaacatgg tgacacctcg tttgac      1356

```

```

<210> 11
<211> 661
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 11

```

```

Met Ala Ala Ala Met Glu Thr Glu Gln Leu Gly Val Glu Ile Phe Glu
 1              5              10              15
Thr Ala Asp Cys Glu Glu Asn Ile Glu Ser Gln Asp Arg Pro Lys Leu
          20              25              30
Glu Pro Phe Tyr Val Glu Arg Tyr Ser Trp Ser Gln Leu Lys Lys Leu

```

	35					40				45					
Leu	Ala	Asp	Thr	Arg	Lys	Tyr	His	Gly	Tyr	Met	Met	Ala	Lys	Ala	Pro
	50					55					60				
His	Asp	Phe	Met	Phe	Val	Lys	Arg	Asn	Asp	Pro	Asp	Gly	Pro	His	Ser
65					70					75				80	
Asp	Arg	Ile	Tyr	Tyr	Leu	Ala	Met	Ser	Gly	Glu	Asn	Arg	Glu	Asn	Thr
				85					90					95	
Leu	Phe	Tyr	Ser	Glu	Ile	Pro	Lys	Thr	Ile	Asn	Arg	Ala	Ala	Val	Leu
			100					105					110		
Met	Leu	Ser	Trp	Lys	Pro	Leu	Leu	Asp	Leu	Phe	Gln	Ala	Thr	Leu	Asp
	115						120					125			
Tyr	Gly	Met	Tyr	Ser	Arg	Glu	Glu	Glu	Leu	Leu	Arg	Glu	Arg	Lys	Arg
	130					135					140				
Ile	Gly	Thr	Val	Gly	Ile	Ala	Ser	Tyr	Asp	Tyr	His	Gln	Gly	Ser	Gly
145				150						155				160	
Thr	Phe	Leu	Phe	Gln	Ala	Gly	Ser	Gly	Ile	Tyr	His	Val	Lys	Asp	Gly
				165					170					175	
Gly	Pro	Gln	Gly	Phe	Thr	Gln	Gln	Pro	Leu	Arg	Pro	Asn	Leu	Val	Glu
			180					185					190		
Thr	Ser	Cys	Pro	Asn	Ile	Arg	Met	Asp	Pro	Lys	Leu	Cys	Pro	Ala	Asp
	195						200					205			
Pro	Asp	Trp	Ile	Ala	Phe	Ile	His	Ser	Asn	Asp	Ile	Trp	Ile	Ser	Asn
	210					215					220				
Ile	Val	Thr	Arg	Glu	Glu	Arg	Arg	Leu	Thr	Tyr	Val	His	Asn	Glu	Leu
225						230				235				240	
Ala	Asn	Met	Glu	Glu	Asp	Ala	Arg	Ser	Ala	Gly	Val	Ala	Thr	Phe	Val
				245					250					255	
Leu	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Arg	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Trp	Trp	Cys	Pro	Lys
			260					265					270		
Ala	Glu	Thr	Thr	Pro	Ser	Gly	Gly	Lys	Ile	Leu	Arg	Ile	Leu	Tyr	Glu
	275					280						285			
Glu	Asn	Asp	Glu	Ser	Glu	Val	Glu	Ile	Ile	His	Val	Thr	Ser	Pro	Met
	290					295					300				
Leu	Glu	Thr	Arg	Arg	Ala	Asp	Ser	Phe	Arg	Tyr	Pro	Lys	Thr	Gly	Thr
305					310					315				320	
Ala	Asn	Pro	Lys	Val	Thr	Phe	Lys	Met	Ser	Glu	Ile	Met	Ile	Asp	Ala
				325					330					335	
Glu	Gly	Arg	Ile	Ile	Asp	Val	Ile	Asp	Lys	Glu	Leu	Ile	Gln	Pro	Phe
			340					345					350		
Glu	Ile	Leu	Phe	Glu	Gly	Val	Glu	Tyr	Ile	Ala	Arg	Ala	Gly	Trp	Thr
	355					360						365			
Pro	Glu	Gly	Lys	Tyr	Ala	Trp	Ser	Ile	Leu	Leu	Asp	Arg	Ser	Gln	Thr
	370					375					380				
Arg	Leu	Gln	Ile	Val	Leu	Ile	Ser	Pro	Glu	Leu	Phe	Ile	Pro	Val	Glu
385					390					395				400	
Asp	Asp	Val	Met	Glu	Arg	Gln	Arg	Leu	Ile	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Ser
			405						410					415	
Val	Thr	Pro	Leu	Ile	Ile	Tyr	Glu	Glu	Thr	Thr	Asp	Ile	Trp	Ile	Asn
			420					425					430		
Ile	His	Asp	Ile	Phe	His	Val	Phe	Pro	Gln	Ser	His	Glu	Glu	Glu	Ile
	435					440						445			
Glu	Phe	Ile	Phe	Ala	Ser	Glu	Cys	Lys	Thr	Gly	Phe	Arg	His	Leu	Tyr
	450					455					460				
Lys	Ile	Thr	Ser	Ile	Leu	Lys	Glu	Ser	Lys	Tyr	Lys	Arg	Ser	Ser	Gly
465					470					475				480	
Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ser	Asp	Phe	Lys	Cys	Pro	Ile	Lys	Glu	Glu	Ile
				485					490					495	
Ala	Ile	Thr	Ser	Gly	Glu	Trp	Glu	Val	Leu	Gly	Arg	His	Gly	Ser	Asn
			500					505					510		
Ile	Gln	Val	Asp	Glu	Val	Arg	Arg	Leu	Val	Tyr	Phe	Glu	Gly	Thr	Lys

```

          515                520                525
Asp Ser Pro Leu Glu His His Leu Tyr Val Val Ser Tyr Val Asn Pro
   530                535                540
Gly Glu Val Thr Arg Leu Thr Asp Arg Gly Tyr Ser His Ser Cys Cys
545                550                555                560
Ile Ser Gln His Cys Asp Phe Phe Ile Ser Lys Tyr Ser Asn Gln Lys
   565                570                575
Asn Pro His Cys Val Ser Leu Tyr Lys Leu Ser Ser Pro Glu Asp Asp
   580                585                590
Pro Thr Cys Lys Thr Lys Glu Phe Trp Ala Thr Ile Leu Asp Ser Ala
   595                600                605
Gly Pro Leu Pro Asp Tyr Thr Pro Pro Glu Ile Phe Ser Phe Glu Ser
   610                615                620
Thr Thr Gly Phe Thr Leu Tyr Gly Met Leu Tyr Lys Pro His Asp Leu
625                630                635                640
Gln Pro Gly Lys Lys Tyr Pro Thr Val Leu Phe Ile Tyr Gly Gly Leu
   645                650                655
Leu Arg Cys Ser Trp
   660

```

```

<210> 12
<211> 4829
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 12

```

```

aagtgctaaa gcctccgagg ccaaggccgc tgctactgcc gccgctgctt cttagtgcgg 60
cgttcgccgc ctgggtgtgc accggcgccg ccgcccagga agccactgca accaggaccg 120
gagtggaggc ggcgcagcat gaagcggcgc aggcccgctc catagcgcac gtcgggaccg 180
tccggggcggg ccggggggga aggaaaatgc aacatggcag cagcaatgga aacagaacag 240
ctgggtgttg agatatttga aactgcggac tgtgaggaga atattgaatc acaggatcgg 300
cctaaattgg agccttttta tgttgagcgg tattcctgga gtcagcttaa aaagtgcctt 360
gccgatacca gaaaatatca tggctacatg atggctaagg caccacatga tttcatgttt 420
gtgaagagga atgatccaga tggacctcat tcagacagaa tctattacct tgccatgtct 480
ggtgagaaca gagaaaatac actgttttat tctgaattc caaaaactat caatagagca 540
gcagtcttaa tgctctcttg gaagcctctt ttggatcttt ttcaggcaac actggactat 600
ggaatgtatt ctcgagaaga agaactatta agagaaagaa aacgcattgg aacagtcgga 660
attgcttctt acgattatca ccaaggaagt ggaacatttc tgtttcaagc cggtagtgga 720
atttatcacg taaaagatgg agggccaca ggatttacgc acaaccttt aaggcccaat 780
ctagtggaaa ctagtgtcc caacatacgg atggatccaa aattatgccc tgctgatcca 840
gactggattg cttttataca tagcaacgat atttggatat ctaacatcgt aaccagagaa 900
gaaaggagac tcacctatgt gcacaatgag ctagccaaca tggaaagaga tgccagatca 960
gctggagtcg ctacctttgt tctccaagaa gaatttgata gatattctgg ctattggtgg 1020
tgtccaaaag ctgaaacaac tcccagtggt ggtaaaattc ttagaattct atatgaagaa 1080
aatgatgaat ctgaggtgga aattattcat gttacatccc ctatggtgga aacaaggagg 1140
gcagattcat tccgttatcc taaaacaggt acagcaaatc ctaagtcac ttttaagatg 1200
tcagaataaa tgattgatgc tgaaggaagg atcatagatg tcatagataa ggaactaatt 1260
caacctttg agattctatt tgaaggagt gaatatattg ccagagctgg atggactcct 1320
gagggaaaat atgcttggtc catcctacta gatcgctccc agactcgctt acagatagtg 1380
ttgatctcac ctgaattatt tatcccagta gaagatgatg ttatggaaag gcagagactc 1440
attgagtcag tgcctgattc tgtgacgcca ctaattatct atgaagaaac aacagacatc 1500
tggataaata tccatgacat ctttcatgtt tttcccaaaa gtcacgaaga ggaattgag 1560
tttatttttg cctctgaatg caaacacaggt ttccgtcatt tatacaaaat tacatctatt 1620
ttaaaggaaa gcaaatataa acgatccagt ggtgggctgc ctgctccaag tgatttcaag 1680
tgtcctatca aagaggagat agcaattacc agtggatgaat gggaaagtct tggccggcat 1740
ggatctaata tccaagtga tgaagtcaga aggctggtat attttgaagg caccaaagac 1800
tccccttag agcatcacct gtacgtagtc agttacgtaa atcctggaga ggtgacaagg 1860
ctgactgacc gtggctactc acattcttgc tgcacagtc agcactgtga cttctttata 1920
agtaagtata gtaaccagaa gaatccacac tgtgtgtccc tttacaagct atcaagtcc 1980
gaagatgacc caacttgcaa aacaaaggaa ttttgggcca ccattttgga ttcagcaggt 2040

```

```

cctcttctcg actatactcc tccagaaatt ttctcttttg aaagtactac tggatttaca 2100
ttgtatggga tgctctacaa gcctcatgat ctacagcctg gaaagaaata tcctactgtg 2160
ctgttcatat atggtgggtct cctcagggtgc agttgggtgaa taatcgggtt aaaggagtca 2220
agtatctccg cttgaatacc cttagcctctc taggttatgt ggttgtagtg atagacaaca 2280
ggggatcctg tcaccgaggg cttaaatctg aaggcgcctt taaatataaa atgggtcaaa 2340
tagaaattga cgatcagggtg gaaggactcc aatatctagc ttctcgatat gatttcattg 2400
acttagatcg tgtgggcatc cacggctggt cctatggagg atacctctcc ctgatggcat 2460
taatgcagag gtcagatata ttcagggttg ctattgctgg ggccccagtc actctgtgga 2520
tcttctatga tacaggatac acggaacggt atatgggtca cctgaccag aatgaacagg 2580
gctattactt aggatctgtg gccatgcaag cagaaaagt ccctctgaa ccaaatcggt 2640
tactgtctct acatggtttc ctggatgaga atgtccattt tgcacatacc agtatattac 2700
tgagtttttt agtgagggct ggaaagccat atgatttaca gatctatcct caggagagac 2760
acagcataag agttcctgaa tcggggagaa attatgaact gcactctttg cactaccttc 2820
aagaaaacct tggatcacgt attgctgctc taaaagtgat ataattttga cctgtgtaga 2880
actctctggt atacactggc tатttacca atgaggagg tttaatcaac agaaaacaca 2940
gaattgatca tcacattttg atacctgcca tgtaacatct actcotgaa ataatgtgg 3000
tgccatgcag gggctctacgg tttgtggtag taatctaata ccttaacccc acatgctcaa 3060
aatcaaatga tacatattcc tgagagacc agcaatacca taagaattac taaaaaaaaa 3120
aaaaaaaaaa agacattagc accatgtatt catactacc tattttcact tttaatagta 3180
ttataaactt catgaactta attagtgtat ttttacagta tacttttgag tttgttaaaa 3240
tatgatgata ttagtgattg gtttggttca gttccagaat ctttgactag ttacagattt 3300
gatagcactt aaatgtaatt gaatagctta tgcttcattg cttgggcata tccagcatgt 3360
tatgaactaa taactattaa acttgactta accagtcatt cattaataat ttttcaagga 3420
taacttagtg gcctcctaaa gacacttgtt ttggcactga ccagttttta gccaatttaa 3480
tctgtatcta gtataaataa ttctcatttt tctttgatga tattaacaga gtgggctttt 3540
ccttttgcat aaaggctagt aactgtatat gtagcatgga ttaattagt catgatattg 3600
ataattacag gcagaaaatt tttaatcaaa tgattagagc ttaaatattt gcaggcaagt 3660
tttttttttt cctttaagaa aaggaaaaag tacacattca ctagaattct tcagaaaatt 3720
tagtggtgcc agttccattt tggattttcc ttattaaaat attctagaat ttaaggaga 3780
ttgaagggaa tcacagtggg gtggggagac ctgggtttgg ggaatgacag agagaagagg 3840
tgggtgagggc ctgattaaaa actaagcaga agtagtttta acaaaaatac tcatgaaaa 3900
gtttggaaac tgaatttaa acaactgtaa tattaaggaa accagaatca ataatacact 3960
gtcttgccag cacagctaca gagtaacatg attcagggga ggaaaagttc cttagagtta 4020
cttttataat tctttttttt tttcctctta ggtttagaaa tcttacaat ttaaacttta 4080
tcctttttaa attatttgaa cataatttag atattgtaag cttaaaatac aaatgtttat 4140
agataacctc tttaccataa actaatccct ggcaagccat ggctctcttt ttttttttgg 4200
tgtttaaagc ctgtaaacag tttttctgaa tgatcatgaa cttttcttgg ttagcacta 4260
ggatttagct atgaagagag ctcataggct ttcaggtgct aattgagatc tgccctgtta 4320
gagtcttggg gtgctagatt ggtcacattg acaccagtg caggyaaggc atctatgagt 4380
ttgatgcttt ttatcacaca cttcagtggt tagaaagtta ttaccaatac ttttaacaa 4440
cactccaaga aaatttgcta tatttctttc tcatcactac agagagagta gatttcccca 4500
tagagagcac agcctccatt agtaagggtg gtgactattg gtaagaggty gacttcattg 4560
acaccaagtg ggaggtaggg aaagcccaga aatggcagga tgatatggtg gttctgtcgt 4620
tgggaaaggt attgggtttt gctgtttgta tttatactgt ataatagata ccacgctttt 4680
tcttattatc tgtatatgta ttgcttttca tgtttgatat tttcccatgc caagatttgt 4740
ttatatatat tttcaatggt aaattaaatt gatttgggta actttcttcc ccaagaaagt 4800
atctgactg ttaagtataa atctgactg 4829

```

```

<210> 13
<211> 358
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)
<400> 13

```

```

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

```

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

- <210> 14
- <211> 4309
- <212> DNA
- <213> 智人(Homo sapiens)
- <400> 14

```

aagtgctaaa gcctccgagg ccaaggccgc tgctactgcc gccgctgctt cttagtgcgg 60
cgttcgccgc ctgggttgtc accggcgccg ccgcccagga agccactgca accaggaccg 120
gagtggaggc ggcgcagcat gaagcggcgc aggcccgtc catagcgcac gtcgggacgg 180
tccggggcgg gccgggggga aggaaaatgc aacatggcag cagcaatgga aacagaacag 240
ctgggtggtg agatatttga aactgcccgc tgtgaggaga atattgaatc acaggatcgg 300
cctaaattgg agccttttta tgttgagcgg tattcctgga gtcagcttaa aaagctgctt 360
gccgatacca gaaaatatca tggctacatg atggctaagg caccacatga tttcatgttt 420
gtgaagagga atgatccaga tggacctcat tcagacagaa tctattacct tgccatgtct 480
ggtgagaaca gagaaaatac actgttttat tctgaaattc ccaaaactat caatagagca 540
gcagtcctta tgctctcttg gaagcctctt ttggatcttt ttcaggcaac actggactat 600
ggaatgtatt ctcgagaaga agaactatta agagaaagaa aacgcattgg aacagtcgga 660
attgcttctt acgattatca ccaaggaagt ggaacatttc tgtttcaagc cggtagtgga 720
atztatcacg taaaagatgg agggccacaa ggatttacgc aacaaccttt aaggcccaat 780
    
```

ctagtggaaa	ctagttgtcc	caacatacgg	atggatccaa	aattatgccc	tgctgatcca	840
gactggattg	cttttataca	tagcaacgat	atttggatat	ctaacatcgt	aaccagagaa	900
gaaaggagac	tcacttatgt	gcacaatgag	ctagccaaca	tggaagaaga	tgccagatca	960
gctggagtgc	ctacctttgt	tctccaagaa	gaatttgata	gatattctgg	ctattgggtgg	1020
tgtccaaaag	ctgaaacaac	tcccagtggt	ggtaaaatc	ttagaattct	atatgaagaa	1080
aatgatgaat	ctgaggtgga	aattattcat	gttacaatcc	ctatggtgga	aacaaggagg	1140
gcagattcat	tccgttatcc	taaaaacaggt	acagcaaadc	ctaaagtcc	ttttaagatg	1200
tcagaaataa	tgattgatgc	tgaaggaaga	tccaagtgga	tgaagtcaga	aggctgggat	1260
atthtgaagg	caccaaaagc	tcccctttag	agcatcacct	gtacgtagtc	agttacgtaa	1320
atcctggaga	ggtgacaagg	ctgactgacc	gtggctactc	scatctctgc	tgcatcagtc	1380
agcactgtga	cttctttata	agtaagtata	gtaaccagaa	gaatccacac	tggtgtgcc	1440
tttacaagct	atcaagtcc	gaagatgacc	caacttgcaa	aacaaggaa	ttttgggcca	1500
ccatthtggg	tcagcaggt	cctcttcctg	actatactcc	tccagaaatt	ttctcttttg	1560
aaagtactac	tggatttaca	ttgtatggga	tgctctacaa	gcctcatgat	ctacagcctg	1620
gaaagaaata	tccactgtg	ctgttcatat	atgggtgctc	cctcaggtgc	agttgggtga	1680
taatcggttt	aaaggagtca	agtatttccg	cttgaatacc	ctagcctctc	taggttatgt	1740
ggttgtagtg	atagacaaca	gggatccctg	tcaccgaggg	cttaaatthg	aaggcgcctt	1800
taaatataaa	atgggtcaaa	tagaaattga	cgatcaggtg	gaaggactcc	aatatctagc	1860
ttctcgatat	gatttcatbg	acttagatcg	tggtggcatc	cacggctggg	cctatggagg	1920
atacctctcc	ctgatggcat	taatgcagag	gtcagatata	ttcaggggtg	ctattgctgg	1980
ggccccagtc	actctgtgga	tctctatga	tacaggatac	acggaacggt	atatgggtca	2040
ccctgaccag	aatgaacagg	gctattactt	aggatctgtg	gccatgcaag	cagaaaagtt	2100
ccctctgaa	ccaaatcgtt	tactgctctt	acatggtttc	ctggatgaga	atgtccattt	2160
tgacataacc	agtatatatt	tgagtttttt	agtgggggtc	ggaaagccat	atgatttaca	2220
gctctatcct	caggagagac	acagcataag	agttcctgaa	tcgggagaac	atbatgaact	2280
gcatcttttg	cactaccttc	aagaaaacct	tggtcacgct	attgctgctc	taaaagtgat	2340
ataatthtga	cctgtgtaga	actctctggt	atacactggc	tatttaacca	aatgaggagg	2400
ttaatcaaac	agaaaacaca	gaattgatca	tcacatthtg	atacctgcca	tgtaacatct	2460
actcctgaaa	ataaatgtgg	tgccatgcag	gggtctacgg	tttgggttag	taatctaata	2520
ccttaacccc	acatgctcaa	aatcaaatga	tacatatctc	tgagagagcc	agcaatacca	2580
taagaattac	taaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	agacattagc	accatgtatt	catactacc	2640
tattttcact	tttaatatga	ttataaactt	catgaactta	attagtgtat	ttttacagta	2700
tacttttgag	tttgttaaaa	tatgatgata	ttagtgtattg	gtttgggttca	gttccagaa	2760
ctttgactag	ttacagattt	gatagcactt	aaatgtaatt	gaatagctta	tgcttcattg	2820
cttgggcata	tccagatgtt	tatgaactaa	taactatta	actgactta	accagtcatt	2880
cattaataat	ttttcaagga	taacttagtg	gcctcctaaa	gacacttggt	ttggcactga	2940
ccagttttta	gccaatttaa	tctgtatcta	gtataaataa	ttctcatttt	tctttgatga	3000
tattaacaga	gtgggctttt	ccttttgcat	aaaggctagt	aactgtatat	gtagcatgga	3060
tttaattagt	catgatattg	ataattacag	gcagaaaatt	tttaatcaaa	tgatttagagc	3120
ttaaatattt	gcaggcaagt	tttttttttt	cctttaaaga	aaggaaaag	tacacattca	3180
ctagaattct	ctagaaaatt	tagtgggtgc	agtttccatt	tggtatttcc	ttattaaat	3240
attctagaat	tttaaggaga	ttgaaggga	tcacagtggg	gtggggagac	ctgggtttgg	3300
ggaatgacag	agagaagagg	tggtgagggc	ctgattaaaa	actaagcaga	agtagtttta	3360
acaaaaatac	tcatgaaaa	gthtggaaac	tgaaatttaa	acaactgtaa	tattaaggaa	3420
accagaatca	ataaatcact	gtcttgccag	cacagctaca	gagtaacatg	atccagggga	3480
ggaaaagttc	ccttagagtt	cttttataat	tctttttttt	tttctctcta	ggtttagaaa	3540
tcttacaat	ttaaacttta	tccttttaaa	attatttgaa	cataatttag	atattgtaag	3600
cttaaaatac	aaatgthtat	agataacctc	tttaccataa	actaatccct	ggcaagccat	3660
ggctctcttt	tttttttttg	tgthtaaaagc	ctgtaaacag	ttttctgaa	tgatcatgaa	3720
cttttcttgg	tttagcacta	ggatttagct	atgaagagag	ctcataggct	tcaggtgct	3780
aattgagatc	tgccctgtta	gagtcttggg	gtgctagatt	ggtcacattg	acaccagtgg	3840
caggggaaggc	atctatgagt	ttgatgcttt	ttatcacaca	cttcagtgtt	tagaaagtta	3900
ttaccaatac	ttttaaacaa	cactccaaga	aaatthtcta	tatttctttc	tcactactac	3960
agagagagta	gatttcccca	tagagagcac	agcctccatt	agtaagggtg	gtgactattg	4020
gtaagaggtg	gacttcatbg	acaccaagtg	ggaggtaggg	aaagcccaga	aatggcagga	4080
tgatctggtg	gttctgtcgt	tgggaaaagg	attgggtttt	gctgthtga	tttatactgt	4140
ataatagata	ccacgctttt	tcttattatc	tgtatatgta	ttgcttttca	tgthtgatat	4200
tttcccatgc	caagattthg	ttatatatat	tttcaatgth	aaatthaaat	gattthggta	4260
actthtcttc	ccaagaaagt	atthtcccc	ttaagtataa	atctgactg		4309

<210> 15  
 <211> 108  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 15

```

Met Ala Ala Ala Met Glu Thr Glu Gln Leu Gly Val Glu Ile Phe Glu
1          5          10          15
Thr Ala Asp Cys Glu Glu Asn Ile Glu Ser Gln Asp Arg Pro Lys Leu
          20          25          30
Glu Pro Phe Tyr Val Glu Arg Tyr Ser Trp Ser Gln Leu Lys Lys Leu
          35          40          45
Leu Ala Asp Thr Arg Lys Tyr His Gly Tyr Met Met Ala Lys Ala Pro
          50          55          60
His Asp Phe Met Phe Val Lys Arg Asn Asp Pro Asp Gly Pro His Ser
65          70          75          80
Asp Arg Ile Tyr Tyr Leu Gly Asn Lys Ser Leu Ile Asp His Asp Arg
          85          90          95
Phe Ser Lys Ser Lys Met Pro Glu Ile Ala Ser Ser
          100          105
    
```

<210> 16  
 <211> 620  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 16

```

aagtgctaaa gcctccgagg ccaaggccgc tgctactgcc gccgctgctt cttagtgccg      60
cgttcgccgc ctgggttgtc accggcgccg ccgccgagga agccactgca accaggaccg      120
gagtggaggc ggcgcagcat gaagcggcgc aggcccgctc catagcgcac gtcgggacgg      180
tccgggcccc gccgggggga aggaaaatgc aacatggcag cagcaatgga aacagaacag      240
ctgggtggtg agatatttga aactgcccgc tgtgaggaga atattgaatc acaggatcgg      300
cctaaattgg agccttttta tgttgagcgg tattcctgga gtcagcttaa aaagctgctt      360
gccgatacca gaaaatatca tggctacatg atggctaagg caccacatga tttcatgttt      420
gtgaagagga atgatccaga tggacctcat tcagacagaa tctattacct tggtaacaag      480
tcattaattg atcatgatcg tttttcaaaa tcgaagatgc cagaaattgc ttcttccata      540
agctagcttg aaatgccttt ctttagatgg tctgattagg aaaacaaaca ataaaacat      600
tagtttgttc cactcaaca
    
```

<210> 17  
 <211> 194  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 17

Met Ala Ala Ala Met Glu Thr Glu Gln Leu Gly Val Glu Ile Phe Glu  
 1 5 10 15  
 Thr Ala Asp Cys Glu Glu Asn Ile Glu Ser Gln Asp Arg Pro Lys Leu  
 20 25 30  
 Glu Pro Phe Tyr Val Glu Arg Tyr Ser Trp Ser Gln Leu Lys Lys Leu  
 35 40 45  
 Leu Ala Asp Thr Arg Lys Tyr His Gly Tyr Met Met Ala Lys Ala Pro  
 50 55 60  
 His Asp Phe Met Phe Val Lys Arg Asn Asp Pro Asp Gly Pro His Ser  
 65 70 75 80  
 Asp Arg Ile Tyr Tyr Leu Ala Met Ser Gly Glu Asn Arg Glu Asn Thr  
 85 90 95  
 Leu Phe Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Thr Ile Asn Arg Ala Ala Val Leu  
 100 105 110  
 Met Leu Ser Trp Lys Pro Leu Leu Asp Leu Phe Gln Ala Thr Leu Asp  
 115 120 125  
 Tyr Gly Met Tyr Ser Arg Glu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Arg Lys Arg  
 130 135 140  
 Ile Gly Thr Val Gly Ile Ala Ser Tyr Asp Tyr His Gln Gly Ser Gly  
 145 150 155 160  
 Thr Phe Leu Phe Gln Ala Gly Ser Gly Ile Tyr His Val Lys Asp Gly  
 165 170 175  
 Gly Pro Gln Gly Phe Thr Gln Pro Leu Arg Pro Asn Leu Val Glu Thr  
 180 185 190  
 Cys Ala

<210> 18  
 <211> 832  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 18

aagtgctaaa gcctccgagg ccaaggccgc tgctactgcc gccgctgctt cttagtgccg 60  
 cgttcgccgc ctgggtgtgc accggcgccg ccgcccagga agccactgca accaggaccg 120  
 gagtggaggg ggcgcagcat gaagcggcgc aggcccgcctc catagcgcac gtcgggacgg 180  
 tccggggcggg gccgggggga aggaaaatgc aacatggcag cagcaatgga aacagaacag 240  
 ctgggtgttg agatatttga aactgcccgc tgtgaggaga atattgaatc acaggatcgg 300  
 cctaaattgg agccttttta tgttgagcgg tattcctgga gtcagcttaa aaagctgctt 360  
 gccgatacca gaaaatatca tggctacatg atggctaagg caccacatga tttcatgttt 420  
 gtgaagagga atgatccaga tggacctcat tcagacagaa tctattacct tgccatgtct 480  
 ggtgagaaca gagaaaatac actgttttat tctgaaattc ccaaaactat caatagagca 540  
 gcagtcttaa tgctctcttg gaagcctctt ttggatcttt ttcaggcaac actggactat 600  
 ggaatgtatt ctcgagaaga agaactatta agagaaagaa aacgcattgg aacagtcgga 660  
 attgcttctt acgattatca ccaaggaagt ggaacatttc tgtttcaagc cggtagtgga 720  
 atttatcacg taaaagatgg agggccacaa ggatttacgc wacaaccttt aaggccaat 780  
 ctagtggaaa ctasttgtsc caracytgca tgacccaatc agatcctgta ga 832

<210> 19  
 <211> 658  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 19

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



```

      530              535              540
Gly Glu Val Thr Arg Leu Thr Asp Arg Gly Tyr Ser His Ser Cys Cys
545              550              555              560
Ile Ser Gln His Cys Asp Phe Phe Ile Ser Lys Tyr Ser Asn Gln Lys
      565              570              575
Asn Pro His Cys Val Ser Leu Tyr Lys Leu Ser Ser Pro Glu Asp Asp
      580              585              590
Pro Thr Cys Lys Thr Lys Glu Phe Trp Ala Thr Ile Leu Asp Ser Ala
      595
Gly Pro Leu Pro Asp Tyr Thr Pro Pro Glu Ile Phe Ser Phe Glu Ser
      610              615              620
Thr Thr Gly Phe Thr Leu Tyr Gly Met Leu Tyr Lys Pro His Asp Leu
      625              630              635              640
Gln Pro Gly Lys Lys Tyr Pro Thr Val Leu Phe Ile Tyr Gly Gly Arg
      645              650              655
Val Lys

```

```

<210> 20
<211> 4676
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 20

```

```

aagtgctaaa gcctccgagg ccaaggccgc tgctactgcc gccgctgctt cttagtgccg      60
cgttcgccgc ctgggttgto accggcgccg ccgccgagga agccactgca accaggaccg      120
gagtgagggc ggcgcagcat gaagcggcgc aggcccgctc catagcgcac gtcgggacgg      180
tccggggcggg gccgggggga aggaaaatgc aacatggcag cagcaatgga aacagaacag      240
ctgggtgttg agatatttga aactgcggac tgtgaggaga atattgaatc acaggatcgg      300
cctaaattgg agccttttta tgttgagcgg tattcctgga gtcagcttaa aaagctgctt      360
gccgatacca gaaaatatca tggctacatg atggctaagg caccacatga ttcatgttt      420
gtgaagagga atgatccaga tggacctcat tcagacagaa tctattacct tgccatgtct      480
ggtgagaaca gagaaaatc actgttttat tctgaaattc ccaaaactat caatagagca      540
gcagtcttaa tgctctcttg gaagcctctt ttggatcttt ttcaggcaac actggactat      600
ggaatgtatt ctcgagaaga agaactatta agagaagaa aacgcattgg aacagtcgga      660
attgcttctt ocgattatca ccaaggaagt ggaacatttc tgtttcaagc cggtagtgga      720
atztatcag taaaagatgg agggccacaa ggatttacgc aacaacctt aaggcccaat      780
ctagtggaaa ctagtgtgcc caacatacgg atggatccaa aattatgcc tgctgatcca      840
gactggattg cttttataca tagcaacgat atttggatat ctaacatcgt aaccagagaa      900
gaaaggagac tcacttatgt gcacaatgag ctagccaaca tggaagaaga tgccagatca      960
gctgggagtc ctacctttgt tctccaagaa gaatttgata gatattctgg ctattggtgg      1020
tgtccaaaag ctgaaacaac tcccagtggt ggtaaaattc ttagnaattc atatgaaaga      1080
aatgatgaat ctgaggtgga aattattcat gttacatccc ctatggtgga aacaaggagg      1140
gcagattcat tccgttatcc taaaacaggt acagcaaatc ctaaagtcac ttttaagatg      1200
tcagaaataa tgattgatgc tgaaggaagg atcatagatg tcatagataa ggaactaatt      1260
caaccttttg agattctatt tgaaggagt gaatatattg ccagagctgg atggactcct      1320
gagggaaaat atgcttggtc catcctacta gatcgctccc agactcgctt acagatagtg      1380
ttgatctcac ctgaattatt tatcccagta gaagatgatg ttatggaag gcagagactc      1440
attgagtcag tgcctgattc tgtgaogcca ctaattatct atgagaaac aacagacatc      1500
tggataaata tccatgacat ctttcatggt ttccccaaa gtcacgaaga ggaantttag      1560
tttatttttg cctctgaatg caaaacaggt ttccgtcatt tatacaaat tacatctatt      1620
ttaagggaaa gcaaatataa acgatccagt ggtgggctgc ctgctccaag tgatttcaag      1680
tgtcctatca aagaggagat agcaattacc agtgggtgat ggggaagttct tggccggcat      1740
ggatctaata tccaagttga tgaagtcaga aggctggtat attttgaagg caccaaagac      1800
tccccttag agcatcacct gtacgtagtc agttacgtaa atcctggaga ggtgacaagg      1860
ctgactgacc gtggttactc cacttcttgc tgcacagtc agcactgtga cttctttata      1920
agtaagtata gtaaccagaa gaatccacac tgtgtgtccc tttacaagct atcaagtcc      1980
gaagatgacc caacttgcaa aacaaaggaa ttttgggcca ccattttgga ttcagcaggt      2040
cctcttctg actatactcc tccagaaatt ttctcttttg aaagtactac tggatttaca      2100
ttgtatggga tgctctacaa gcctcatgat ctacagcctg gaagaaata tcctactgtg      2160
ctgttcatat atggtggtcg ggtcaaatag aaattgacga tcaggtggaa ggactccaat      2220

```

```

atctagcttc tcgatatgat ttcattgact tagatcgtgt gggcatccac ggctggctct 2280
atggaggata cctctccctg atggcattaa tgcagaggtc agatatcttc agggttgcta 2340
ttgctggggc cccagtcact ctgtggatct tctatgatac aggatacacg gaacgttata 2400
tgggtcacc caccagaat gaacagggtc attacttagg atctgtggcc atgcaagcag 2460
aaaagtccc ctctgaacca aatcgtttac tgctcttaca tggtttccctg gatgagaatg 2520
tccattttgc acataccagt atattactga gtttttttagt gagggctgga aagccatattg 2580
atttacagat ctatcctcag gagagacaca gcataagagt tcctgaatcg ggagaacatt 2640
atgaaactgca tcttttgcac taccttcaag aaaaccttgg atcacgtatt gctgctctaa 2700
aagtgatata attttgacct gtgtagaact ctctgggata cactggctat ttaaccaa 2760
gaggaggttt aatcaacaga aaacacagaa ttgatcatca cattttgata cctgccatgt 2820
aacatctact cctgaaata aatgtgtgtc catgcagggg tctacgggtt gtggtagtaa 2880
tctaatacct taacccaca tgctcaaat caaatgatac atattcctga gagaccagc 2940
aataccataa gaattactaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa cattagcacc atgtattcat 3000
actaccctat tttcactttt aatagtatta taaacttcat gaacttaatt agtgtatttt 3060
tacagtatac ttttgagttt gttaaaatat gatgatatta gtgattgggt tggttcagtt 3120
ccagaatctt tgactagtta cagatttgat agcacttaaa tgtaattgaa tagcttatgc 3180
ttcattgctt gggcctatcc agcatgttat gaactaataa ctattaaact tgacttaacc 3240
agtcattcat taataatttt tcaaggataa cttagtggcc tcctaagac acttgttttg 3300
gcactgacca gtttttagcc aatttaact gtatctagta taaataatc tcattttct 3360
ttgatgatat taacagagtg ggttttctct ttgcatataa ggctagtaac tgtatatgta 3420
gcattggatt aatagtcat gatattgata attacaggca gaaaattttt aatcaaatga 3480
ttagagctta aatatttgcg gcaagtttt ttttttctct ttaagaaaag gaaaaagtac 3540
acattcacta gaattcttca gaaaatttag tggtgccagt ttccatttg tatttcctta 3600
ttaaataatt ctagaatttt aaggagattg aagggaatca cagtggggtg gggagacctg 3660
ggtttgggga atgacagaga gaagaggtgg tgagggctg attaaaaact agcagaagt 3720
agttttaaca aaaatactca tgaaaatggt tggaaactga aatttaaca actgtaatat 3780
taaggaaacc agaatcaata aatcactgtc ttgccagcac agctacagag taacatgatt 3840
caggggagga aaagtccctt agagttactt ttataattct tttttttt cctcttaggt 3900
ttagaatctt tacaaattha aactttatcc ttttaaaatt atttgaacat aatttagata 3960
ttgtaagctt aaaatacaaa tgttataga taacctctt accataaact aatccctggc 4020
aagccatggc tctctttttt ttttggtgt ttaaagcctg taaacagttt ttctgaatga 4080
tcatgaactt ttcttggttt agcactagga tttagctatg aagagagctc ataggctttc 4140
aggtgcta at tgagatctgc cctgtagag tcttggggtg ctgattgggt cacattgaca 4200
ccagtggcag ggaaggcctc tatgagtttg atgctttt tccacacact cagtgtttag 4260
aaagttatta ccaatacttt taacaacac tccaagaaaa tttgctatat ttcttctca 4320
tcaactacaga gagagtagat ttccccatag aggcacagc ctccattagt aaggttggtg 4380
actattggta agaggtggac ttcattgaca ccaagtggga ggtagggaaa gcccagaat 4440
ggcaggatga tatgggtggt ctgtcgttgg gaaaggatt gggttttgct gtttgattt 4500
atactgtata atagatacca cgcttttct tattatctgt atatgtattg ctttctatgt 4560
ttgatatttt cccatgcaa gatttgtta tatatatttt caatgttaa ttaattgat 4620
ttgggtaact ttcttccca agaaagtatt ttccccctta agtataaatc tgactg 4676

```

```

<210> 21
<211> 613
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 21

```

```

Met Ala Ala Ala Met Glu Thr Glu Gln Leu Gly Val Glu Ile Phe Glu
1 5 10 15
Thr Ala Asp Cys Glu Glu Asn Ile Glu Ser Gln Asp Arg Pro Lys Leu
20 25 30
Glu Pro Phe Tyr Val Glu Arg Tyr Ser Trp Ser Gln Leu Lys Lys Leu
35 40 45
Leu Ala Asp Thr Arg Lys Tyr His Gly Tyr Met Met Ala Lys Ala Pro
50 55 60
His Asp Phe Met Phe Val Lys Arg Asn Asp Pro Asp Gly Pro His Ser
65 70 75 80
Asp Arg Ile Tyr Tyr Leu Ala Met Ser Gly Glu Asn Arg Glu Asn Thr
85 90 95

```

```

Leu Phe Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Thr Ile Asn Arg Ala Ala Val Leu
      100                               105           110
Met Leu Ser Trp Lys Pro Leu Leu Asp Leu Phe Gln Ala Thr Leu Asp
      115                               120           125
Tyr Gly Met Tyr Ser Arg Glu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Arg Lys Arg
      130                               135           140
Ile Gly Thr Val Gly Ile Ala Ser Tyr Asp Tyr His Gln Gly Ser Gly
      145                               150           155           160
Thr Phe Leu Phe Gln Ala Gly Ser Gly Ile Tyr His Val Lys Asp Gly
      165                               170           175
Gly Pro Gln Gly Phe Thr Gln Gln Pro Leu Arg Pro Asn Leu Val Glu
      180                               185           190
Thr Ser Cys Pro Asn Ile Arg Met Asp Pro Lys Leu Cys Pro Ala Asp
      195                               200           205
Pro Asp Trp Ile Ala Phe Ile His Ser Asn Asp Ile Trp Ile Ser Asn
      210                               215           220
Ile Val Thr Arg Glu Glu Arg Arg Leu Thr Tyr Val His Asn Glu Leu
      225                               230           235           240
Ala Asn Met Glu Glu Asp Ala Arg Ser Ala Gly Val Ala Thr Phe Val
      245                               250           255
Leu Gln Glu Glu Phe Asp Arg Tyr Ser Gly Tyr Trp Trp Cys Pro Lys
      260                               265           270
Ala Glu Thr Thr Pro Ser Gly Gly Lys Ile Leu Arg Ile Leu Tyr Glu
      275                               280           285
Glu Asn Asp Glu Ser Glu Val Glu Ile Ile His Val Thr Ser Pro Met
      290                               295           300
Leu Glu Thr Arg Arg Ala Asp Ser Phe Arg Tyr Pro Lys Thr Gly Thr
      305                               310           315
Ala Asn Pro Lys Val Thr Phe Lys Met Ser Glu Ile Met Ile Asp Ala
      325                               330           335
Glu Gly Arg Ile Ile Asp Val Ile Asp Lys Glu Leu Ile Gln Pro Phe
      340                               345           350
Glu Ile Leu Phe Glu Gly Val Glu Tyr Ile Ala Arg Ala Gly Trp Thr
      355                               360           365
Pro Glu Gly Lys Tyr Ala Trp Ser Ile Leu Leu Asp Arg Ser Gln Thr
      370                               375           380
Arg Leu Gln Ile Val Leu Ile Ser Pro Glu Leu Phe Ile Pro Val Glu
      385                               390           395           400
Asp Asp Val Met Glu Arg Gln Arg Leu Ile Glu Ser Val Pro Asp Ser
      405                               410           415
Val Thr Pro Leu Ile Ile Tyr Glu Glu Thr Thr Asp Ile Trp Ile Asn
      420                               425           430
Ile His Asp Ile Phe His Val Phe Pro Gln Ser His Glu Glu Glu Ile
      435                               440           445
Glu Phe Ile Phe Ala Ser Glu Cys Lys Thr Gly Phe Arg His Leu Tyr
      450                               455           460
Lys Ile Thr Ser Ile Leu Lys Glu Ser Lys Tyr Lys Arg Ser Ser Gly
      465                               470           475           480
Gly Leu Pro Ala Pro Ser Asp Phe Lys Cys Pro Ile Lys Glu Glu Ile
      485                               490           495
Ala Ile Thr Ser Gly Glu Trp Glu Val Leu Gly Arg His Gly Ser Asn
      500                               505           510
Ile Gln Val Asp Glu Val Arg Arg Leu Val Tyr Phe Glu Gly Thr Lys
      515                               520           525
Asp Ser Pro Leu Glu His His Leu Tyr Val Val Ser Tyr Val Asn Pro
      530                               535           540
Gly Glu Val Thr Arg Leu Thr Asp Arg Gly Tyr Ser His Ser Cys Cys
      545                               550           555           560
Ile Ser Gln His Cys Asp Phe Phe Ile Ser Lys Tyr Ser Asn Gln Lys
      565                               570           575

```

Asn Pro His Cys Val Ser Leu Tyr Lys Leu Ser Ser Pro Glu Asp Asp  
 580 585 590  
 Pro Thr Cys Lys Thr Lys Glu Phe Trp Ala Thr Ile Leu Asp Ser Val  
 595 600 605  
 Leu Arg Cys Ser Trp  
 610

<210> 22  
 <211> 4685  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 22

```

aagtgctaaa gcctccgagg ccaaggccgc tgctactgcc gccgctgctt cttagtccg 60
cgttccgccg ctgggttgtc accggcgccg cggccgagga agccactgca accaggaccg 120
gagtgaggc ggcgcagcat gaagcggcgc aggccgcctc catagcgcac gtcgggaccg 180
tccggggcgg gcccggggga aggaaaatgc aacatggcag cagcaatgga aacagaacag 240
ctgggtgttg agatattga aactgcccgc tgtgaggaga atattgaatc acaggatcgg 300
cctaaattgg agccttttta tgttgagcgg tattcctgga gtcagcttaa aaagctgctt 360
gccgatacca gaaaatatca tggctacatg atggctaagg caccacatga ttctatgttt 420
gtgaagagga atgatccaga tggacctcat tcagacagaa tctattacct tgccatgtct 480
ggtgagaaca gagaaaatac actgttttat tctgaaatc ccaaaactat caatagagca 540
gcagtcttaa tgctctcttg gaagcctctt ttggatcttt tcaggcaac actggactat 600
ggaatgtatt ctcgagaaga agaactatta agagaaagaa aacgcattgg aacagtcgga 660
attgcttctt acgattatca ccaaggaagt ggaacatttc tgtttcaagc cggtagtggg 720
atztatcacg taaaagatgg agggccacaa ggatttacgc aacaaccttt aaggccaat 780
ctagtggaaa ctagtgtgcc caacatacgg atggatccaa aattatgcc tgcctgatcca 840
gactggattg cttttataca tagcaacgat atttggatat ctaacatcgt aaccagagaa 900
gaaagggagc tcacttatgt gcacaatgag ctagccaaca tggagaaga tgccagatca 960
gtgaggagtc ctacctttgt tctccaagaa gaatttgata gatattctgg ctattggtgg 1020
tgtccaaaag ctgaaacaac tcccagtggt ggtaaaattc ttagaattct atatgaagaa 1080
aatgatgaat ctgaggtgga aattatcat gttacatccc ctatggtgga aacaaggagg 1140
gcagattcat tccgttatcc taaaacaggt acagcaaatc ctaaagtcac ttttaagatg 1200
tcagaaataa tgattgatgc tgaaggaagg atcatagatg tcatagataa ggaactaatt 1260
caaccttttg agattctatt tgaaggagtt gaatatattg ccagagctgg atggactcct 1320
gagggaaaat atgcttggtc catcctacta gatcgctccc agactcgctt acagatagtg 1380
ttgatctcac ctgaattatt tatcccagta gaagatgatg ttatggaaag gcagagactc 1440
attgagtcag tgcctgatc tgtgacgcca ctaattatct atgaagaaac aacagacatc 1500
tggataaata tccatgacat ctttcatgtt tttcccacaa gtcacgaaga ggaatttgag 1560
tttatttttg cctctgaatg caaacagggt ttccgctcatt tatacaaaat tacatctatt 1620
ttaaaggaaa acgatccagt gctgagctgc ctgctccaag tgatttcaag 1680
tgtcctatca aagaggagat agcaattacc agtgggtgat gggaggttct tggccggcat 1740
ggatctaata tccaagttga tgaagtcaga aggctggtat attttgaagg caccanagac 1800
tcccctttag agcatcacct gtacgtagtc agttacgtaa atcctggaga ggtgacaagg 1860
ctgactgacc gtggctactc acattcttgc tgcacagtc agcactgtga cttctttata 1920
agtaagtata gtaaccagaa gaatccacac tgtgtgtccc tttacaagct atcaagtcct 1980
gaagatgacc caacttgcaa aacaaggaa ttttgggcca ccattttgga ttcagtcctc 2040
aggtgcagtt ggtgaataat cggtttaag gagtcaagta tttccgcttg aataccctag 2100
cctctctagg ttatgtggtt gtagtgatag acaacagggg atcctgtcac cgagggctta 2160
aatttgaagg cgcctttaa taaaaatgg gtcaaataga aattgacgat caggtggaag 2220
gactccaata tctagcttct cgatatgatt tcattgactt agatcgtgtg ggcattccag 2280
gttggctcta tggaggatac ctctccctga tggcattaat gcagaggtca gatattctca 2340
gggttgctat tgcctgggccc ccagtcactc tgtggatctt ctatgataca ggatacacgg 2400
aacgttatat gggtcaccct gaccagaatg aacagggcta ttacttagga tctgtggcca 2460
tgcaagcaga aaagtcccc tctgaaccac atcgtttact gctcttacct ggtttcctgg 2520
atgagaatgt ccattttgca cataccagta tattactgag ttttttagtg agggctggaa 2580
agccatatga tttacagatc tctcctcagg agagacacag cataagagtt cctgaatcgg 2640
gagaacatta tgaactgcac cttttgcact accttcaaga aaaccttggg tcacgtattg 2700
ctgctctaaa agtgcataaa ttttgacctg tgtagaactc tctggtatac actggctatt 2760
taaccaaatg aggaggttta atcaacagaa aacacagaat tgatcatcac attttgatac 2820

```

```

ctgccatgta acatctactc ctgaaaataa atgtgggtgcc atgcaggggt ctacggtttg 2880
tggttagtaat ctaatacctt aaccccacat gctcaaaatc aatgatata tattcctgag 2940
agagccagca ataccataag aattactaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagac attagcacca 3000
tgtattcata ctaccctatt ttcactttta atagtattat aaacttcatg aacttaatta 3060
gtgtattttt acagtatact tttgagtttg ttaaaatag atgatattag tgattggttt 3120
ggttcagttc cagaatcttt gactagttac agatttgata gcacttaaat gtaattgaat 3180
agcttatgct tcattgcttg ggcataatcca gcatgttatg aactaataac tattaacttt 3240
gacttaacca gtcattcatt aataatTTTT caaggataac ttagtggcct cctaaagaca 3300
cttgTTTTgg cactgaccag tttttagcca atttaatctg tatctagtat aaataattct 3360
catttttctt tgatgatatt aacagagtgg gcttttcttt ttgcataaag gctagtaact 3420
gtatatgtag catggattta attagtcatg atattgataa ttacaggcag aaaatTTTTa 3480
atcaaatgat tagagcttaa atatttgca gcaagttttt ttttttcttt taagaaaagg 3540
aaaaagtaca cattcactag aattcttcag aaaatttagt ggtgccagtt tccatttggg 3600
atttccttat taaaatattc tagaatttta aggagattga agggaatcac agtgggggtgg 3660
ggagacctgg gtttggggaa tgacagagag aagagtggtt gagggcctga ttaaaaacta 3720
agcagaagta gttttaacaa aaatactcat gaaaatgttt ggaaactgaa atttaacaa 3780
ctgtaaatatt aggaaacaa gaatcaataa atcactgtct tgccagcaca gctacagagt 3840
aacatgattc aggggaggaa aagttcctta gagttacttt tataattctt ttttttttct 3900
ctcttagggt tagaaatctt acaaatttaa actttatcct tttaaaatta tttgaacata 3960
atthagatat tgtaagctta aaatacaaat gtttatagat aacctcttta ccataaacta 4020
atccctggca agccatggct ctcttttttt ttttgggtgt taaagcctgt aaacagtttt 4080
tctgaatgat catgaacttt tcttggttta gcactaggat ttagctatga agagagctca 4140
taggctttca ggtgctaatt gagatctgcc ctgttagagt cttgggggtgc tagattggtc 4200
acattgacac cagtggcagg gaaggcatct atgagtttga tgctttttat cacacacttc 4260
agtgtttaga aagttattac caatactttt aaacaacact ccaagaaaat ttgctatatt 4320
tctttctcat cactacagag agagtagatt tccccataga gagcacagcc tccattagta 4380
aggttggtga ctattggtaa gaggtggact cacttgacac caagtgggag gtagggaaag 4440
cccagaaatg ggtgctaat atggtggttc tgtcgttggg aaaggtattg ggttttgctg 4500
tttgatttta tactgtataa tagataccac gctttttctt attatctgta tatgtattgc 4560
ttttcatggt tgatattttc ccatgccaa gattgtttat atataattttc aatgttaaat 4620
taaattgatt tgggtaactt tcttccccaa gaaagtattt tcccccttaa gtataaatct 4680
gactg 4685

```

- <210> 23
- <211> 892
- <212> PRT
- <213> 智人(Homo sapiens)
- <400> 23

```

Met Arg Lys Val Lys Lys Leu Arg Leu Asp Lys Glu Asn Thr Gly Ser
1          5          10          15
Trp Arg Ser Phe Ser Leu Asn Ser Glu Gly Ala Glu Arg Met Ala Thr
          20          25          30
Thr Gly Thr Pro Thr Ala Asp Arg Gly Asp Ala Ala Ala Thr Asp Asp
          35          40          45
Pro Ala Ala Arg Phe Gln Val Gln Lys His Ser Trp Asp Gly Leu Arg
50          55          60
Ser Ile Ile His Gly Ser Arg Lys Tyr Ser Gly Leu Ile Val Asn Lys
65          70          75          80
Ala Pro His Asp Phe Gln Phe Val Gln Lys Thr Asp Glu Ser Gly Pro
          85          90          95
His Ser His Arg Leu Tyr Tyr Leu Gly Met Pro Tyr Gly Ser Arg Glu
100          105          110
Asn Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Lys Val Arg Lys Glu Ala
115          120          125
Leu Leu Leu Leu Ser Trp Lys Gln Met Leu Asp His Phe Gln Ala Thr
130          135          140
Pro His His Gly Val Tyr Ser Arg Glu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Arg
145          150          155          160
Lys Arg Leu Gly Val Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Asp Phe His Ser Glu

```





```

ctggctgagt tccagactga cagccagggc aagatcgtct cgaccagga gaaggagctg 1380
gtgcagccct tcagctcgtt gttcccgaag gtggagtaca tcgccagggc cgggtggacc 1440
gggatggca aatacgcttg ggccatgttc ctggaccggc ccagcagtg gctccagctc 1500
gtcctcctcc ccccgccctt gttcatcccg agcacagaga atgaggagca gcggttagcc 1560
tctgccagag ctgtccccag gaatgtccag ccgtatgtgg tgtacgagga ggtcaccaac 1620
gtctggatca atgttcatga catctctat cccttcccc aatcagaggg agaggacgag 1680
ctctgcttcc tcccgccaa tgaatgcaag accggcttct gccatttcta caaagtcacc 1740
gcccgttttaa aatcccaggg ctacgattgg agtgagccct tcagccccgg ggaagatgaa 1800
tttaagtgcc ccattaagga agagattgct ctgaccagcg gtgaatggga ggttttggcg 1860
aggcacggct ccaagatctg ggtcaatgag gagaccaagc tgggtgactt ccagggcacc 1920
aaggacacgc cgctggagca ccacctctac gtggtcagct atgaggcggc cggcgagatc 1980
gtacgcctca ccacgcccgg cttctcccat agctgctcca tgagccagaa cttcgacatg 2040
ttcgtcagcc actacagcag cgtgagcacg ccgcccctgc tgcacgtcta caagctgagc 2100
ggccccgacg actaccccct gcacaagcag ccccgcttct gggctagcat gatggaggca 2160
gccagctgcc ccccgatta tgttctcca gagatcttcc atttccacac gcgctcggat 2220
gtgcccgtct acggcatgat ctacaagccc cagccttgc agccagggaa gaagcacccc 2280
accgtcctct ttgtatatgg aggccccag gtgcagctgg tgaataactc cttcaaaggc 2340
atcaagtact tgcggctcaa cacactggcc tccttgggct acgcccgtgt tgtgattgac 2400
ggcaggggct cctgtcagcg agggcttcgg ttcgaagggg ccctgaaaaa ccaattgggc 2460
caggtggaga ctgaggacca ggtggagggc ctgcagttcg tggccgagaa gtatggctt 2520
atcgacctga gccgagttgc catccatggc tggctctacg ggggcttctc ctcgctcatg 2580
gggctaattc acaagcccca ggtgttcaag gtggccatcg cgggtgcccc ggtcacctgc 2640
tggatggcct acgacacagg gtacactgag cgtcatatgg acgtcccctg gaacaaccag 2700
cacggctatg agcggggctc cgtggccctg cacgtggaga agctgcccaa tgagcccaac 2760
cgcttgcctt cctcccacgt cttcctggac gaaaacgtgc actttttcca cacaaacttc 2820
ctcgtctccc aactgatccg agcagggaaa ccttaccagc tccagatcta ccccaacgag 2880
agacacagta ttcgctgccc cgagtcgggc gagcactatg aagtcacgtt gctgcacttt 2940
ctacaggaat acctctgagc ctgcccaccg ggagccgcca catcacagca caagtggctg 3000
cagcctccgc ggggaaccag gccggagggg ctgagtgggc cgcgggcccc agtgaggcac 3060
tttgtcccgc ctagcgttg ccagcccga ggagccgctg ccttaccgcg cccgacgcct 3120
tttatacctt tttaaacctt atgtccgctg ctctctgggt ctcttgggt gccgagacag 3180
agagatggtg gtctcgggcc agcccctcct ctcccgcct tctgggagga ggaggtcaca 3240
cgctgatggg cactggagag gccagaagag actcagagga gcgggctgcc ttccgctgg 3300
ggctccctgt gacctctcag tcccctggcc cggccagcca ccgtcccag cacccaagca 3360
tgcaattgcc tgtccccccc ggccagcctc cccaacttga tgtttgtgtt ttgtttgggg 3420
ggatattttt cataattatt taaaagacag gccgggocg gtggctcacg tctgtaatcc 3480
cagcaatttg ggaggctgag gcgggocgat cacctgaggt tgggagttca agaccagcct 3540
ggccaacatg gggaaacccc gtctctacta aaaatacaaa aaattagccg ggtgtggagg 3600
cgctgccta taatcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatcgct tgaaccoggg 3660
aggtggaggt tgcggtgagc caagatcgca ccattgcact ccagcctggg caacaagagc 3720
gaaactctgt ctcaamataa ataaaaata aaagacagaa agcaaggggt gcctaaatct 3780
agacttgggg tccacaccgg gcagcggggt tgcaaccag cacctggtag gctccatttc 3840
ttcccagcc cgagcagagg gtcatcgggg ccccacagga gaagcggcca gggcccggg 3900
ggggcaccac ctgtggacag ccctcctgtc cccaagctt caggcaggca ctgaaacgca 3960
ccgaacttcc acgctctgct ggtcagtggc ggctgtcccc tcccagccc agccgcccag 4020
ccacatgtgt ctgcctgacc cgtacacacc aggggttccg gggttgggag ctgaaaccatc 4080
cccacctcag ggttatattt ccctctcccc ttccctccc gccagagct ctgccagggg 4140
cgggcaaaaa aaaaagttaa agaaaagaa aaaaaaaaaa agaaaacaaa ccacctctac 4200
atattatgga aagaaaatat ttttgcgat tcttattctt ttataattat gcgtggaaga 4260
agtagacaca ttaaacgatt ccagttggaa acatgtcacc tg 4302

```

- <210> 25
- <211> 518
- <212> PRT
- <213> 智人(Homo sapiens)
- <400> 25

```

Met Arg Lys Val Lys Lys Leu Arg Leu Asp Lys Glu Asn Thr Gly Ser
1           5           10           15
Trp Arg Ser Phe Ser Leu Asn Ser Glu Gly Ala Glu Arg Met Ala Thr

```

			20					25					30			
Thr	Gly	Thr	Pro	Thr	Ala	Asp	Arg	Gly	Asp	Ala	Ala	Ala	Thr	Asp	Asp	
			35					40					45			
Pro	Ala	Ala	Arg	Phe	Gln	Val	Gln	Lys	His	Ser	Trp	Asp	Gly	Leu	Arg	
			50					55				60				
Ser	Ile	Ile	His	Gly	Ser	Arg	Lys	Tyr	Ser	Gly	Leu	Ile	Val	Asn	Lys	
			65					70				75			80	
Ala	Pro	His	Asp	Phe	Gln	Phe	Val	Gln	Lys	Thr	Asp	Glu	Ser	Gly	Pro	
															95	
His	Ser	His	Arg	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Met	Pro	Tyr	Gly	Ser	Arg	Glu	
															110	
Asn	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser	Glu	Ile	Pro	Lys	Lys	Val	Arg	Lys	Glu	Ala	
															125	
Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Trp	Lys	Gln	Met	Leu	Asp	His	Phe	Gln	Ala	Thr	
															140	
Pro	His	His	Gly	Val	Tyr	Ser	Arg	Glu	Glu	Glu	Leu	Leu	Arg	Glu	Arg	
															160	
Lys	Arg	Leu	Gly	Val	Phe	Gly	Ile	Thr	Ser	Tyr	Asp	Phe	His	Ser	Glu	
															175	
Ser	Gly	Leu	Phe	Leu	Phe	Gln	Ala	Ser	Asn	Ser	Leu	Phe	His	Cys	Arg	
															190	
Asp	Gly	Gly	Lys	Asn	Gly	Phe	Met	Val	Ser	Pro	Met	Lys	Pro	Leu	Glu	
															205	
Ile	Lys	Thr	Gln	Cys	Ser	Gly	Pro	Arg	Met	Asp	Pro	Lys	Ile	Cys	Pro	
															220	
Ala	Asp	Pro	Ala	Phe	Phe	Ser	Phe	Ile	Asn	Asn	Ser	Asp	Leu	Trp	Val	
															240	
Ala	Asn	Ile	Glu	Thr	Gly	Glu	Glu	Arg	Arg	Leu	Thr	Phe	Cys	His	Gln	
															255	
Gly	Leu	Ser	Asn	Val	Leu	Asp	Asp	Pro	Lys	Ser	Ala	Gly	Val	Ala	Thr	
															270	
Phe	Val	Ile	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Tyr	Trp	Trp	Cys	
															285	
Pro	Thr	Ala	Ser	Trp	Glu	Gly	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile	
															300	
Leu	Tyr	Glu	Glu	Val	Asp	Glu	Ser	Glu	Val	Glu	Val	Ile	His	Val	Pro	
															320	
Ser	Pro	Ala	Leu	Glu	Glu	Arg	Lys	Thr	Asp	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Pro	Arg	
															335	
Thr	Gly	Ser	Lys	Asn	Pro	Lys	Ile	Ala	Leu	Lys	Leu	Ala	Glu	Phe	Gln	
															350	
Thr	Asp	Ser	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Ser	Thr	Gln	Glu	Lys	Glu	Leu	Val	
															365	
Gln	Pro	Phe	Ser	Ser	Leu	Phe	Pro	Lys	Val	Glu	Tyr	Ile	Ala	Arg	Ala	
															380	
Gly	Trp	Thr	Arg	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ala	Trp	Ala	Met	Phe	Leu	Asp	Arg	
															400	
Pro	Gln	Gln	Trp	Leu	Gln	Leu	Val	Leu	Leu	Pro	Pro	Ala	Leu	Phe	Ile	
															415	
Pro	Ser	Thr	Glu	Asn	Glu	Glu	Gln	Arg	Leu	Ala	Ser	Ala	Arg	Ala	Val	
															430	
Pro	Arg	Asn	Val	Gln	Pro	Tyr	Val	Val	Tyr	Glu	Glu	Val	Thr	Asn	Val	
															445	
Trp	Ile	Asn	Val	His	Asp	Ile	Phe	Tyr	Pro	Phe	Pro	Gln	Ser	Glu	Gly	
															460	
Glu	Asp	Glu	Leu	Cys	Phe	Leu	Arg	Ala	Asn	Glu	Cys	Lys	Thr	Gly	Phe	
															480	
Cys	His	Leu	Tyr	Lys	Val	Thr	Ala	Val	Leu	Lys	Ser	Gln	Gly	Tyr	Asp	
															495	
Trp	Ser	Glu	Pro	Phe	Ser	Pro	Gly	Glu	Gly	Glu	Gln	Ser	Leu	Thr	Asn	

500 505 510  
Ala Val Asp Ser Ser Arg  
515

<210> 26  
<211> 2411  
<212> DNA  
<213> 智人(Homo sapiens)  
<400> 26

caggccgcg cctgggtcgc tcaacttccg ggtcaaaggt gcctgagccg gcgggtcccc 60  
tgtgtccgcc ggggtgtcgc tcccccgctc ccgccacttc cggggctgca gtccccggca 120  
tggagccgcg accgtgagcg gccgctggac ccgggacgac ctgccagtc cggccgccc 180  
cccacgtccc ggtctgtgtc ccacgcctgc agctggaatg gaggtctct ggacccttta 240  
gaaggcacc ctgccctoct gaggtcagct gagcgggtaa tgcggaaggt taagaaactg 300  
cgcctggaca aggagaacac cggaggttgg agaagcttct cgctgaattc cgagggggct 360  
gagaggatgg ccaccaccgg gacccaacg gccgaccgag gcgacgcagc cgccacagat 420  
gacccggccc cccgcttcca ggtgcagaag cactcgtggg acgggctccg gagcatcatc 480  
cacggcagcg gcaagtactc gggcctcatt gtcaacaagg cgccccacga cttccaagtt 540  
gtgcagaaga cggatgagtc tgggccccac tcccaccgcc tctactacct gggaatgcca 600  
tatggcagcc gagagaactc cctcctctac tctgagatc ccaagaaggt ccggaagag 660  
gctctgctgc tcctgtcctg gaagcagatg ctggatcatt tccaggccac gccccaacct 720  
ggggcttact ctcgggagga ggagctgctg agggagcggg aacgcctggg ggtcttcggc 780  
atcacctcct acgactcca cagcagagat ggcctcttcc tctccaggc cagcaacagc 840  
ctcttccact ccgcgacgg cggcaagaac ggcttcatgg tgtcccctat gaaaccgctg 900  
gaaatcaaga cccagtgctc agggccccgg atggaccca aaatctgccc tgccgacct 960  
gccttcttct ccttcatcaa taacagcgac ctgtgggtgg ccaacatcga gacaggcgag 1020  
gagcggcgcg tgacctctg ccaccaaggt ttatccaatg tccctggatga cccaagtct 1080  
gcggtgtggt ccacctcgt catacaggaa gatttcgacc gcttactggt gtactggtg 1140  
tgccccacag ctcctggga aggttcagag ggcctcaaga cgctgcgaat cctgtatgag 1200  
gaagtccatg agtccgaggt ggaggtcatt cacgtcccct ctccctgcgt agaagaagg 1260  
aagacggact cgtatcggta ccccaggaca ggcagcaaga atccaagat tgcctgaaa 1320  
ctggctgagt tccagactga cagccagggc aagatcgtct cgaccaggga gaaggagctg 1380  
gtgcagccct tcagctcgt gttcccgaag gtggagtaca tcgccagggc cgggtggacc 1440  
cgggatggca aatacgcctg ggccatgttc ctggaccggc cccagcagtg gctccagctc 1500  
gtcctcctcc ccccgccct gttcatccc agcacagaga atgaggagca gcggtagcc 1560  
tctgccagag ctgtccccag gaatgtccag ccgtatgtgg tgtacgagga ggtcaccaac 1620  
gtctggatca atgttcatga catcttctat ccttcccc aatcagaggg agaggacgag 1680  
ctctgcttcc tccgcgcaa tgaatgcaag accggcttct gccatttga caaagtacc 1740  
gccgttttaa aatcccaggg ctacgattgg agttagccct tcagccccgg ggaaggtgag 1800  
cagagcctga cgaatgctgt cgactcatcg gcttagtcac gtgtggttca atatgctgt 1860  
tgttcattgg tcggcccccc cactcagcca gcacaccctg cgggagaagg aacagggatc 1920  
ggcaggaagc cagccttccc cagtactgc atgatctggc agggcttaga gcacccaact 1980  
gttggcttat tcaggcagca gatttactga gcacctcccc tgtgccaggc ccttagcaca 2040  
accaggggtt ggccacctac ggcccacagg tcaaatccgg cccaccacct gtgttcataa 2100  
ataaagtttt attggcactg agccacagcc acttgtttac agagactgtc tgtggtcgtc 2160  
tttgtgctgc agcagcagaa ctgggtagtc ccagcagaaa ctggtgtgca aggccaagat 2220  
ttactgtcta gccctttgta gaaacatttg ccagctcctg ctgtaggtag ctgtgatgga 2280  
attgttcact gtaataaag aaaaaggaaa atccctgctc ttgggacctt ctagtggagg 2340  
aggcagtatt ccagaaacag ttagaggtgc tgcctctggt gtgctgtggg tggcagatgc 2400  
agatcctagt c 2411

<210> 27  
<211> 892  
<212> PRT  
<213> 智人(Homo sapiens)  
<400> 27

Met Arg Lys Val Lys Lys Leu Arg Leu Asp Lys Glu Asn Thr Gly Ser  
1 5 10 15

Trp Arg Ser Phe Ser Leu Asn Ser Glu Gly Ala Glu Arg Met Ala Thr  
 20 25 30  
 Thr Gly Thr Pro Thr Ala Asp Arg Gly Asp Ala Ala Ala Thr Asp Asp  
 35 40 45  
 Pro Ala Ala Arg Phe Gln Val Gln Lys His Ser Trp Asp Gly Leu Arg  
 50 55 60  
 Ser Ile Ile His Gly Ser Arg Lys Tyr Ser Gly Leu Ile Val Asn Lys  
 65 70 75 80  
 Ala Pro His Asp Phe Gln Phe Val Gln Lys Thr Asp Glu Ser Gly Pro  
 85 90 95  
 His Ser His Arg Leu Tyr Tyr Leu Gly Met Pro Tyr Gly Ser Arg Glu  
 100 105 110  
 Asn Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Lys Val Arg Lys Glu Ala  
 115 120 125  
 Leu Leu Leu Leu Ser Trp Lys Gln Met Leu Asp His Phe Gln Ala Thr  
 130 135 140  
 Pro His His Gly Val Tyr Ser Arg Glu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Arg  
 145 150 155 160  
 Lys Arg Leu Gly Val Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Asp Phe His Ser Glu  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Phe Leu Phe Gln Ala Ser Asn Ser Leu Phe His Cys Arg  
 180 185 190  
 Asp Gly Gly Lys Asn Gly Phe Met Val Ser Pro Met Lys Pro Leu Glu  
 195 200 205  
 Ile Lys Thr Gln Cys Ser Gly Pro Arg Met Asp Pro Lys Ile Cys Pro  
 210 215 220  
 Ala Asp Pro Ala Phe Phe Ser Phe Ile Asn Asn Ser Asp Leu Trp Val  
 225 230 235 240  
 Ala Asn Ile Glu Thr Gly Glu Glu Arg Arg Leu Thr Phe Cys His Gln  
 245 250 255  
 Gly Leu Ser Asn Val Leu Asp Asp Pro Lys Ser Ala Gly Val Ala Thr  
 260 265 270  
 Phe Val Ile Gln Glu Glu Phe Asp Arg Phe Thr Gly Tyr Trp Trp Cys  
 275 280 285  
 Pro Thr Ala Ser Trp Glu Gly Ser Glu Gly Leu Lys Thr Leu Arg Ile  
 290 295 300  
 Leu Tyr Glu Glu Val Asp Glu Ser Glu Val Glu Val Ile His Val Pro  
 305 310 315 320  
 Ser Pro Ala Leu Glu Glu Arg Lys Thr Asp Ser Tyr Arg Tyr Pro Arg  
 325 330 335  
 Thr Gly Ser Lys Asn Pro Lys Ile Ala Leu Lys Leu Ala Glu Phe Gln  
 340 345 350  
 Thr Asp Ser Gln Gly Lys Ile Val Ser Thr Gln Glu Lys Glu Leu Val  
 355 360 365  
 Gln Pro Phe Ser Ser Leu Phe Pro Lys Val Glu Tyr Ile Ala Arg Ala  
 370 375 380  
 Gly Trp Thr Arg Asp Gly Lys Tyr Ala Trp Ala Met Phe Leu Asp Arg  
 385 390 395 400  
 Pro Gln Gln Trp Leu Gln Leu Val Leu Leu Pro Pro Ala Leu Phe Ile  
 405 410 415  
 Pro Ser Thr Glu Asn Glu Glu Gln Arg Leu Ala Ser Ala Arg Ala Val  
 420 425 430  
 Pro Arg Asn Val Gln Pro Tyr Val Val Tyr Glu Glu Val Thr Asn Val  
 435 440 445  
 Trp Ile Asn Val His Asp Ile Phe Tyr Pro Phe Pro Gln Ser Glu Gly  
 450 455 460  
 Glu Asp Glu Leu Cys Phe Leu Arg Ala Asn Glu Cys Lys Thr Gly Phe  
 465 470 475 480  
 Cys His Leu Tyr Lys Val Thr Ala Val Leu Lys Ser Gln Gly Tyr Asp  
 485 490 495

Trp Ser Glu Pro Phe Ser Pro Gly Glu Asp Glu Phe Lys Cys Pro Ile  
 500 505 510  
 Lys Glu Glu Ile Ala Leu Thr Ser Gly Glu Trp Glu Val Leu Ala Arg  
 515 520 525  
 His Gly Ser Lys Ile Trp Val Asn Glu Glu Thr Lys Leu Val Tyr Phe  
 530 535 540  
 Gln Gly Thr Lys Asp Thr Pro Leu Glu His His Leu Tyr Val Val Ser  
 545 550 555 560  
 Tyr Glu Ala Ala Gly Glu Ile Val Arg Leu Thr Thr Pro Gly Phe Ser  
 565 570 575  
 His Ser Cys Ser Met Ser Gln Asn Phe Asp Met Phe Val Ser His Tyr  
 580 585 590  
 Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Cys Val His Val Tyr Lys Leu Ser Gly  
 595 600 605  
 Pro Asp Asp Asp Pro Leu His Lys Gln Pro Arg Phe Trp Ala Ser Met  
 610 615 620  
 Met Glu Ala Ala Ser Cys Pro Pro Asp Tyr Val Pro Pro Glu Ile Phe  
 625 630 635 640  
 His Phe His Thr Arg Ser Asp Val Arg Leu Tyr Gly Met Ile Tyr Lys  
 645 650 655  
 Pro His Ala Leu Gln Pro Gly Lys Lys His Pro Thr Val Leu Phe Val  
 660 665 670  
 Tyr Gly Gly Pro Gln Val Gln Leu Val Asn Asn Ser Phe Lys Gly Ile  
 675 680 685  
 Lys Tyr Leu Arg Leu Asn Thr Leu Ala Ser Leu Gly Tyr Ala Val Val  
 690 700  
 Val Ile Asp Gly Arg Gly Ser Cys Gln Arg Gly Leu Arg Phe Glu Gly  
 705 710 715 720  
 Ala Leu Lys Asn Gln Met Gly Gln Val Glu Ile Glu Asp Gln Val Glu  
 725 730 735  
 Gly Leu Gln Phe Val Ala Glu Lys Tyr Gly Phe Ile Asp Leu Ser Arg  
 740 745 750  
 Val Ala Ile His Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Phe Leu Ser Leu Met Gly  
 755 760 765  
 Leu Ile His Lys Pro Gln Val Phe Lys Val Ala Ile Ala Gly Ala Pro  
 770 775 780  
 Val Thr Val Trp Met Ala Tyr Asp Thr Gly Tyr Thr Glu Arg Tyr Met  
 785 790 795 800  
 Asp Val Pro Glu Asn Asn Gln His Gly Tyr Glu Ala Gly Ser Val Ala  
 805 810 815  
 Leu His Val Glu Lys Leu Pro Asn Glu Pro Asn Arg Leu Leu Ile Leu  
 820 825 830  
 His Gly Phe Leu Asp Glu Asn Val His Phe Phe His Thr Asn Phe Leu  
 835 840 845  
 Val Ser Gln Leu Ile Arg Ala Gly Lys Pro Tyr Gln Leu Gln Ile Tyr  
 850 855 860



```

ctacaggaat acctctgagc ctgcccaccg ggagccgcca catcacagca caagtggctg 3000
cagcctccgc ggggaaccag gggggagggg ctgagtggcc cgcgggcccc agtgaggcac 3060
tttgtcccg cccagcgctgg ccagcccga ggagccgctg ccttcaccgc cccgacgctt 3120
tttatcctt tttaaacgct cttgggttt atgtccgctg cttcttggtt gccgagacag 3180
agagatggtg gtctcggggc agcccctcct ctcccgcct tctgggagga ggaggtcaca 3240
cgctgatggg cactggagag gccagaagag actcagagga gcgggctgcc ttccgctgg 3300
ggctccctgt gacctctcag tcccctggcc cggccagcca ccgtcccag cacccaagca 3360
tgcaattgcc tgtccccccc ggccagcctc cccaacttga tgtttgtgtt ttgtttgggg 3420
ggatattttt cataattatt taaaagacag gccgggcgcg gtggctcacg tctgtaatcc 3480
cagcactttg ggaggctgag gggggcggat cacctgaggt tgggagtcca agaccagcct 3540
ggccaacatg gggaaacccc gtcttacta aaaatacaaa aaattagccg ggtgtggtgg 3600
cgctgtccta taatcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaatcgct tgaaccoggg 3660
aggtggaggt tgcggtgagc caagatcgca ccattgcact ccagcctggg caacaagagc 3720
gaaactctgt ctcaaaataa ataaaaata aaagacagaa agcaaggggt gcctaaatct 3780
agacttgggg tccacaccgg gcagcggggg tgcaaccag cacctggtag gctccatttc 3840
ttccaagcc cgactttcag gcaggcactg aaacgcaccg aactccacg ctctgctggt 3900
cagtggcggc tgtcccctcc ccagcccagc cgcccagcca catgtgtctg cctgaccogt 3960
acacaccagg ggttccgggg ttgggagctg aaccatcccc acctcagggt tatatttccc 4020
tctccccttc cctcccggcc aagagctctg ccagggcggg gcaaaaaaaaa aagtaaaaag 4080
aaaagaaaaa aaaaaaaaaa aaacaaacca cctctacata ttatggaaag aaaatatttt 4140
tgtcgattct tattctttta taattatgcg tggaagaagt agacacatta aacgattcca 4200
gttggaaca tgtcacctg 4219

```

- <210> 29
- <211> 832
- <212> PRT
- <213> 智人(Homo sapiens)
- <400> 29

```

Met Arg Lys Val Lys Lys Leu Arg Leu Asp Lys Glu Asn Thr Gly Ser
1          5          10          15
Trp Arg Ser Phe Ser Leu Asn Ser Glu Gly Ala Glu Arg Met Ala Thr
20          25          30
Thr Gly Thr Pro Thr Ala Asp Arg Gly Asp Ala Ala Ala Thr Asp Asp
35          40          45
Pro Ala Ala Arg Phe Gln Val Gln Lys His Ser Trp Asp Gly Leu Arg
50          55          60
Ser Ile Ile His Gly Ser Arg Lys Tyr Ser Gly Leu Ile Val Asn Lys
65          70          75          80
Ala Pro His Asp Phe Gln Phe Val Gln Lys Thr Asp Glu Ser Gly Pro
85          90          95
His Ser His Arg Leu Tyr Tyr Leu Gly Met Pro Tyr Gly Ser Arg Glu
100         105         110
Asn Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Lys Val Arg Lys Glu Ala
115         120         125
Leu Leu Leu Leu Ser Trp Lys Gln Met Leu Asp His Phe Gln Ala Thr
130         135         140
Pro His His Gly Val Tyr Ser Arg Glu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Arg
145         150         155         160
Lys Arg Leu Gly Val Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Asp Phe His Ser Glu
165         170         175
Ser Gly Leu Phe Leu Phe Gln Ala Ser Asn Ser Leu Phe His Cys Arg
180         185         190
Asp Gly Gly Lys Asn Gly Phe Met Val Ser Pro Met Lys Pro Leu Glu
195         200         205
Ile Lys Thr Gln Cys Ser Gly Pro Arg Met Asp Pro Lys Ile Cys Pro
210         215         220
Ala Asp Pro Ala Phe Phe Ser Phe Ile Asn Asn Ser Asp Leu Trp Val
225         230         235         240
Ala Asn Ile Glu Thr Gly Glu Glu Arg Arg Leu Thr Phe Cys His Gln

```

				245					250					255			
Gly	Leu	Ser	Asn	Val	Leu	Asp	Asp	Pro	Lys	Ser	Ala	Gly	Val	Ala	Thr		
			260					265					270				
Phe	Val	Ile	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Tyr	Trp	Trp	Cys		
		275					280					285					
Pro	Thr	Ala	Ser	Trp	Glu	Gly	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile		
		290					295				300						
Leu	Tyr	Glu	Glu	Val	Asp	Glu	Ser	Glu	Val	Glu	Val	Ile	His	Val	Pro		
305					310					315					320		
Ser	Pro	Ala	Leu	Glu	Glu	Arg	Lys	Thr	Asp	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Pro	Arg		
				325					330					335			
Thr	Gly	Ser	Lys	Asn	Pro	Lys	Ile	Ala	Leu	Lys	Leu	Ala	Glu	Phe	Gln		
			340					345						350			
Thr	Asp	Ser	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Ser	Thr	Gln	Glu	Lys	Glu	Leu	Val		
		355					360					365					
Gln	Pro	Phe	Ser	Ser	Leu	Phe	Pro	Lys	Val	Glu	Tyr	Ile	Ala	Arg	Ala		
	370					375					380						
Gly	Trp	Thr	Arg	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ala	Trp	Ala	Met	Phe	Leu	Asp	Arg		
385					390					395					400		
Pro	Gln	Gln	Trp	Leu	Gln	Leu	Val	Leu	Leu	Pro	Pro	Ala	Leu	Phe	Ile		
				405					410					415			
Pro	Ser	Thr	Glu	Asn	Glu	Glu	Gln	Arg	Leu	Ala	Ser	Ala	Arg	Ala	Val		
			420					425					430				
Pro	Arg	Asn	Val	Gln	Pro	Tyr	Val	Val	Tyr	Glu	Glu	Val	Thr	Asn	Val		
		435					440					445					
Trp	Ile	Asn	Val	His	Asp	Ile	Phe	Tyr	Pro	Phe	Pro	Gln	Ser	Glu	Gly		
	450					455					460						
Glu	Asp	Glu	Leu	Cys	Phe	Leu	Arg	Ala	Asn	Glu	Cys	Lys	Thr	Gly	Phe		
465					470					475					480		
Cys	His	Leu	Tyr	Lys	Val	Thr	Ala	Val	Leu	Lys	Ser	Gln	Gly	Tyr	Asp		
				485						490					495		
Trp	Ser	Glu	Pro	Phe	Ser	Pro	Gly	Glu	Asp	Glu	Phe	Lys	Cys	Pro	Ile		
			500					505					510				
Lys	Glu	Glu	Ile	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Glu	Trp	Glu	Val	Leu	Ala	Arg		
	515						520					525					
His	Gly	Ser	Lys	Ile	Trp	Val	Asn	Glu	Glu	Thr	Lys	Leu	Val	Tyr	Phe		
	530					535					540						
Gln	Gly	Thr	Lys	Asp	Thr	Pro	Leu	Glu	His	His	Leu	Tyr	Val	Val	Ser		
545					550					555					560		
Tyr	Glu	Ala	Ala	Gly	Glu	Ile	Val	Arg	Leu	Thr	Thr	Pro	Gly	Phe	Ser		
				565						570					575		
His	Ser	Cys	Ser	Met	Ser	Gln	Asn	Phe	Asp	Met	Phe	Val	Ser	His	Tyr		
			580					585					590				
Ser	Ser	Val	Ser	Thr	Pro	Pro	Cys	Val	His	Val	Tyr	Lys	Leu	Ser	Gly		
		595					600					605					
Pro	Asp	Asp	Asp	Pro	Leu	His	Lys	Gln	Pro	Arg	Phe	Trp	Ala	Ser	Met		
	610					615					620						
Met	Glu	Ala	Ala	Ser	Cys	Pro	Pro	Asp	Tyr	Val	Pro	Pro	Glu	Ile	Phe		
625					630					635					640		
His	Phe	His	Thr	Arg	Ser	Asp	Val	Arg	Leu	Tyr	Gly	Met	Ile	Tyr	Lys		
				645					650						655		
Pro	His	Ala	Leu	Gln	Pro	Gly	Lys	Lys	His	Pro	Thr	Val	Leu	Phe	Val		
			660					665					670				
Tyr	Gly	Gly	Pro	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Asn	Asn	Ser	Phe	Lys	Gly	Ile		
	675						680					685					
Lys	Tyr	Leu	Arg	Leu	Asn	Thr	Leu	Ala	Ser	Leu	Gly	Tyr	Ala	Val	Val		
	690					695					700						
Val	Ile	Asp	Gly	Arg	Gly	Ser	Cys	Gln	Arg	Gly	Leu	Arg	Phe	Glu	Gly		
705					710					715					720		
Ala	Leu	Lys	Asn	Gln	Met	Gly	Gln	Val	Glu	Ile	Glu	Asp	Gln	Val	Glu		

				725						730						735
Gly	Leu	Gln	Phe	Val	Ala	Glu	Lys	Tyr	Gly	Phe	Ile	Asp	Leu	Ser	Arg	
			740					745					750			
Val	Ala	Ile	His	Gly	Trp	Ser	Tyr	Gly	Gly	Phe	Leu	Ser	Leu	Met	Gly	
		755					760					765				
Leu	Ile	His	Lys	Pro	Gln	Val	Phe	Lys	Ala	Gln	Pro	Leu	Ala	Tyr	Pro	
	770					775					780					
Pro	Arg	Leu	Pro	Gly	Arg	Lys	Arg	Ala	Leu	Phe	Pro	His	Lys	Leu	Pro	
785					790					795					800	
Arg	Leu	Pro	Thr	Asp	Pro	Ser	Arg	Glu	Thr	Leu	Pro	Ala	Pro	Asp	Leu	
				805					810					815		
Pro	Gln	Arg	Glu	Thr	Gln	Tyr	Ser	Leu	Pro	Arg	Val	Gly	Arg	Ala	Leu	
			820					825						830		

<210> 30  
 <211> 4159  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 30

```

caggccgccc cctgggtcgc tcaacttcg ggtcaaaggt gcctgagccg gcgggtcccc 60
tgtgtccgcc ggggtgtcgc tcccccgctc ccgccacttc cggggtogca gtcccgggca 120
tggagccgcy accgtgagcc gccgctggac ccgggacgac ctgcccagtc cggccgcccgc 180
cccacgtccc ggtctgtgtc ccacgcctgc agctggaatg gaggtctctt ggacccttta 240
gaagccaccc ctgcccctct gaggtcagct gagcggttaa tgcggaaggt taagaacctg 300
cgcctggaca aggagaacac cggaagtgg agaagcttct cgctgaattc cgagggggct 360
gagaggatgg ccaccaccgg gacccaacg gccgaccgag gcgacgcagc cgccacagat 420
gacccggccg cccgcttcca ggtgcagaag cactcgtggg acgggctccg gagcatcatc 480
cacggcagcc gcaagtactc gggcctcatt gtcaacaagg cgcaccacga cttccagttt 540
gtgcagaaga cggatgagtc tgggccccac tcccaccgcc tctactacct gggaatgcca 600
tatgtcagcc gagagaactc cctcctctac tctgagattc ccaagaaggt ccggaagag 660
gctctgtctc tccgttcctg gaagcagatg ttggatcatt tccaggccac ccccaccat 720
ggggtctact ctccggagcg gagctgctg agggagcgga aacgcctggg ggtcttcggc 780
atcacctcct acgacttcca cagcgagagt ggcctcttcc tcttccaggc cagcaacagc 840
ctcttccact gccgcgacgg cggcaagaac ggcttcatgg tgtcccctat gaaccgctg 900
gaaatcaaga ccagtgctc agggccccgg atggaccca aatctgccc tgccgacct 960
gccttctctc ccttcatcaa taacagcgac ctgtgggtgg ccaacatcga gacaggcgag 1020
gagcgggcgc tgaccttctg ccaccaaggt ttatccaatg tcctggatga cccaagtct 1080
gcgggtgtgg ccacctctgt catacaggaa gagttcgacc gcttactggg gtactgggtg 1140
tgccccacag cctcctggga aggttcagag ggcctcaaga cgctgcgaat cctgtatgag 1200
gaagtcgatg agtccgaggt ggaggtcatt cacgtcccct ctctgcgctc agaagaaagg 1260
aagacggact cgtatcggtc ccccaggaca ggcagcaaga atccaagat tgccttghaa 1320
ctggctgagt tcagactgca cagccagggc aagatcgtct cgaccaggga gaaggagctg 1380
gtgcagccct tcagctcgtc gttcccgaag gtggagtaca tcgccagggc cgggtggacc 1440
cgggatggca aatacgctcg ggccatgttc ctggaccggc cccagcagtg gctccagctc 1500
gtcctcctcc ccccggccct gttcatcccg agcacagaga atgaggagca gcggctagcc 1560
tctgccagag ctgtccccag gaatgtccag ccgtatgtgg tgtacgagga ggtcaccaac 1620
gtctggatca atgttcatga catcttctat cccttcccc aatcagaggg agaggacgag 1680
ctctgcttcc tcgcgcgcaa tgaatgcaag accggttctt gccatttgha caaagtcacc 1740
gccgttttaa aatcccagg ctacgattgg agtgagccct tcagccccgg ggaagatgaa 1800
tttaagtgcc ccattaagga agagattgct ctgaccagcg gtgaatggga ggttttggcg 1860
aggcacggct ccaagatctg ggtcaatgag gagaccaagc tgggtgactt ccagggcacc 1920
aaggacacgc cgctggagca ccacctctac gtggctagct atgaggcggc cggcgagatc 1980
gtacgcctca ccacgcccgg cttctcccat agctgctcca tgagccagaa cttcgacatg 2040
ttcgtcagcc actacagcag cgtgagcag ccgcctgcyg tgcacgtcta caagctgagc 2100
ggccccgaog acgaccccct gcacaagcag ccccgttctt gggctagcat gatggaggca 2160
gccagctgcc ccccgatta tgttctcca gagatcttcc atttccacac gogctoggat 2220
gtgcccgtct acggcatgat ctacaagccc cacgccttgc agccagggaa gaagcacc 2280
accgtcctct ttgtatatgg agggccccag gtgcagctgg tgataactc cttcaaggc 2340
atcaagtact tgccggtcaa cacactggcc tcctggggtc acgcccgtgt tgtgattgac 2400

```

```

ggcaggggct cctgtcagcg agggcttcgg ttcgaagggg ccctgaaaaa ccaaatgggc 2460
caggtggaga tcgaggacca ggtggagggc ctgcagttcg tggccgagaa gtatggcttc 2520
atcgacctga gccgagttgc catccatggc tggctctacg ggggcttcct ctcgctcatg 2580
gggctaatacc acaagcccca ggtgttcaag gcccaaccgc ttgcttatcc tccacggctt 2640
cctggacgaa aacgtgcact ttttcacac aaacttcctc gtctcccaac tgatccgagc 2700
agggaaacct taccagctcc agatctaccc caacgagaga cacagtattc gctgccccga 2760
gtcgggocgag cactatgaag tcacgttgc gcactttcta caggaatacc tctgagcctg 2820
ccccccggga gccgccacat cacagcacia gtggctgcag cctccgctgg gaaccagcgg 2880
ggagggactg agtggccocg gggccccagt gaggcacttt gtcccgccca gcgctggcca 2940
gccccgagga gccctgcctc tcaccgcccc gagcctttt atcctttttt aaacgctctt 3000
gggttttatg tccctgcctt cttggttgcc gagacagaga gatggtggtc tcgggcccagc 3060
ccctcctctc cccgccttct gggaggagga ggtcacacgc tgatgggcac tggagaggcc 3120
agaagagact cagaggagcg ggctgccttc cgcctggggc tccctgtgac ctctcagctc 3180
cctggccccg ccagccaccg tccccagcac ccaagcatgc aattgcctgt cccccccggc 3240
cagcctcccc aacttgatgt ttgtgttttg tttgggggga tatttttcat aattatttaa 3300
aagacagggc gggcgccggtg gctcacgtct gtaatcccag cactttggga ggctgaggcg 3360
ggcggatcac ctgaggttgg gagttcaaga ccagcctggc caacatgggg aaaccccgtc 3420
tctactaaaa atacaaaaaa ttagccgggt gtggtggcgc gtgctataaa tcccagctac 3480
tcgggaggct gaggcaggag aatcgcttga accggggagg tggaggttgc ggtgagccaa 3540
gatcgaccca ttgactcca gcctgggcaa caagagcga actctgtctc aaaataaata 3600
aaaaataaaa gacagaaagc aaggggtgcc taaatctaga cttggggctc acaccgggca 3660
gcggggttgc aaccagcac ctggtaggct ccatttctc ccaagcccga gcagagggtc 3720
atggcgggccc cacaggagaa gcggcccagg cccgcccggg gcaccacctg tggacagccc 3780
tcctgtcccc aagctttcag gcaggcactg aaacgcaccg aacttcacg ctctgctggt 3840
cagtggcggc tgtcccctcc ccagcccagc cgcaccagca catgtgtctg cctgaccogt 3900
acacaccagg ggttccgggg ttgggagctg aaccatcccc acctcagggt tatatttccc 3960
tctccccttc cctcccgcct aagagctctg ccagggcgcg gcaaaaaaaa aagtaaaaag 4020
aaaagaaaaa aaaaaaaaag aaacaaacca cctctacata ttatggsaaag aaaatatttt 4080
tgtcgattct tattctttta taattatgcg tggagaagaat agacacatta aacgattcca 4140
gttggaaaca tgtcacctg 4159

```

```

<210> 31
<211> 832
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 31

```

```

Met Arg Lys Val Lys Lys Leu Arg Leu Asp Lys Glu Asn Thr Gly Ser
1 5 10 15
Trp Arg Ser Phe Ser Leu Asn Ser Glu Gly Ala Glu Arg Met Ala Thr
20 25 30
Thr Gly Thr Pro Thr Ala Asp Arg Gly Asp Ala Ala Thr Asp Asp
35 40 45
Pro Ala Ala Arg Phe Gln Val Gln Lys His Ser Trp Asp Gly Leu Arg
50 55 60
Ser Ile Ile His Gly Ser Arg Lys Tyr Ser Gly Leu Ile Val Asn Lys
65 70 75 80
Ala Pro His Asp Phe Gln Phe Val Gln Lys Thr Asp Glu Ser Gly Pro
85 90 95
His Ser His Arg Leu Tyr Tyr Leu Gly Met Pro Tyr Gly Ser Arg Glu
100 105 110
Asn Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Lys Val Arg Lys Glu Ala
115 120 125
Leu Leu Leu Leu Ser Trp Lys Gln Met Leu Asp His Phe Gln Ala Thr
130 135 140
Pro His His Gly Val Tyr Ser Arg Glu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Arg
145 150 155 160
Lys Arg Leu Gly Val Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Asp Phe His Ser Glu
165 170 175
Ser Gly Leu Phe Leu Phe Gln Ala Ser Asn Ser Leu Phe His Cys Arg

```



	660		665		670
Tyr Gly Gly	Pro Gln Val	Gln Leu Val	Asn Asn Ser	Phe Lys Gly	Ile
	675		680		685
Lys Tyr Leu	Arg Leu Asn	Thr Leu Ala	Ser Leu Gly	Tyr Ala Val	Val
	690		695		700
Val Ile Asp	Gly Arg Gly	Ser Cys Gln	Arg Gly Leu	Arg Phe Glu	Gly
705		710		715	720
Ala Leu Lys	Asn Gln Met	Gly Gln Val	Glu Ile Glu	Asp Gln Val	Glu
	725		730		735
Gly Leu Gln	Phe Val Ala	Glu Lys Tyr	Gly Phe Ile	Asp Leu Ser	Arg
	740		745		750
Val Ala Ile	His Gly Trp	Ser Tyr Gly	Gly Phe Leu	Ser Leu Met	Gly
	755		760		765
Leu Ile His	Lys Pro Gln	Val Phe Lys	Ala Gln Pro	Leu Ala Tyr	Pro
	770		775		780
Pro Arg Leu	Pro Gly Arg	Lys Arg Ala	Leu Phe Pro	His Lys Leu	Pro
785		790		795	800
Arg Leu Pro	Thr Asp Pro	Ser Arg Glu	Thr Leu Pro	Ala Pro Asp	Leu
	805		810		815
Pro Gln Arg	Glu Thr Gln	Tyr Ser Leu	Pro Arg Val	Gly Arg Ala	Leu
	820		825		830

- <210> 32
- <211> 4076
- <212> DNA
- <213> 智人(Homo sapiens)
- <400> 32

caggccgccc	cctgggtcgc	tcaacttcgc	ggtcaaaggt	gcctgagccg	gcgggtcccc	60
tgtgtccgcc	gcggctgtgc	tcccccgctc	ccgccacttc	cggggtcgca	gtcccgggca	120
tggagccgcy	accgtgaggc	gccgctggac	ccgggacgac	ctgcccagtc	cggccgcccgc	180
cccacgtccc	ggtctgtgtc	ccacgcctgc	agctggaaatg	gaggctctct	ggacccttta	240
gaaggcacc	ctgccctcct	gaggtcagct	gagcggtaa	tgccgaaggt	taagaaactg	300
cgctggaca	aggagaacac	cggaagttgg	agaagcttct	cgctgaattc	cgagggggct	360
gagaggtatg	ccaccaccgg	gaccccaacg	gccgaccgag	gcgacgcagc	cgccacagat	420
gaccggcgg	cccgttcca	ggtgcagaag	cactcgtggg	acgggctccg	gagcatcatc	480
cacggcagcc	gcaagtactc	gggcctcatt	gtcaacaagg	cgccccacga	cttccagttt	540
gtgcagaaga	cggatgagtc	tgggccccac	tcccaccgcc	tctactacct	gggaatgccca	600
tatggcagcc	gagagaactc	cctcctctac	tctgagattc	ccaagaaggt	ccggaagag	660
gctctgtctg	tctgtcctg	gaagcagatg	ctggatcatt	tccaggccac	gccccaccat	720
ggggtctact	ctcgggagga	ggagctgtg	agggagcggg	aacgcctggg	ggtcttcggc	780
atcacctctc	accacttcca	cagcgagagt	ggcctcttcc	tcttccaggc	cagcaacagc	840
ctcttccact	gccgcgacgg	cggcaagaac	ggcttcatgg	tgtcccctat	gaaaccgctg	900
gaaatcaaga	cccagtgtc	agggccccgg	atggacccca	aaatctgccc	tgccgaccct	960
gccttcttct	ccttcatcaa	taacagcgac	ctgtgggtgg	ccaacatcga	gacaggcgag	1020
gagcggcggc	tgaccttctg	ccaccaaggt	ttatccaatg	tcttggatga	ccccaagtct	1080
gcgggtgtgg	ccaccttctg	catacaggaa	gagttcgacc	gcttccactgg	gtactgggtg	1140
tgccccacag	cctcctggga	aggttcagag	ggcctcaaga	cgctgcgaat	cctgtatgag	1200
gaagtccgat	agtccgaggt	ggaggtcatt	cacgtcccct	ctctgcgct	agaagaaagg	1260
aagacggact	cgtatcggta	ccccaggaca	ggcagcaaga	atcccaagat	tgcttgaaa	1320
ctggctgagt	tccagactga	cagccagggc	aagatcgtct	cgaccaggga	gaaggagctg	1380
gtgcagccct	tcagctcgct	gttcccgaag	gtggagtaca	tcgccagggc	cggggtggacc	1440
cgggatggca	aatacgcctg	ggccatgttc	ctggaccggc	cccagcagtg	gctccagctc	1500
gtcctcctcc	ccccggccct	gttcatcccg	agcacagaga	atgaggagca	gcggttagcc	1560
tctgccagag	ctgtccccag	gaatgtccag	ccgtatgtgg	tgtacgagga	ggtcaccac	1620
gtctggatca	atgttcatga	catcttctat	cccttcccc	aatcagaggg	agaggacgag	1680
ctctgctttc	tccgcgccaa	tgaatgcaag	accggcttct	gccatttcta	caaagtcacc	1740
cccggttttaa	aatcccaggg	ctacgattgg	agtggaccct	tcagccccgg	ggaagatgaa	1800
tttaagtgcc	ccattaagga	agagattgct	ctgaccagcg	gtgaatggga	ggttttggcg	1860
aggcacggct	ccaagatctg	ggtcaatgag	gagaccaagc	tggtgtactt	ccagggcacc	1920

```

aaggacacgc cgctggagca ccacctctac gtggctcagct atgagggcggc cggcgagatc 1980
gtacgcctca ccacgcccgg cttctcccat agctgctcca tgagccagaa cttcgacatg 2040
ttcgtcagcc actacagcag cgtgagcacg ccgcoctgcg tgcacgtcta caagctgagc 2100
ggccccgacg acgacccccct gcacaagcag ccccgcttct gggctagcat gatggaggca 2160
gccagctgcc ccccggatta tgttcctcca gagatcttcc atttccacac gcgctcggat 2220
gtgcggctct acggcatgat ctacaagccc cacgccttgc agccagggaa gaagcaccct 2280
accgtcctct ttgtatatgg aggccccccag gtgcagctgg tgaataactc cttcaaaggc 2340
atcaagtact tgcggctcaa cacactggcc tcctggggct acgccgtggt tgtgattgac 2400
ggcaggggct cctgtcagcg agggcttcgg ttcgaagggg ccctgaaaaa ccaaattgggc 2460
caggtggaga tcgaggacca ggtggagggc ctgcagttcg tggccgagaa gtatggcttc 2520
atcgacctga gccaggttgc catccatggc tggtcctacg ggggcttccct ctcgctcatg 2580
gggctaatacc acaagcccca ggtgttcaag gcccaaccgc ttgcttatcc tccacggctt 2640
cctggacgaa aacgtgcact ttttccacac aaacttcctc gtctcccaac tgatccaggc 2700
agggaaacct taccagctcc agatctaccc caacgagaga cacagtattc gctgccccga 2760
gtcgggagcg cactatgaag tcacgttgcg gcactttcta caggaatacc tctgagcctg 2820
cccaccggga gccgcacat cacagcacia gtggctgcag cctccgcggg gaaccaggcg 2880
ggagggactg agtggcccgc gggccccagt gaggcacttt gtcccgccca gcgctggcca 2940
gccccgagga gccgctgctt tcaccgcccc gagccttttt atcctttttt aaacgctctt 3000
gggttttatg tccgctgctt cttggttggc gagacagaga gatggtggtc tcggggcagc 3060
ccctcctctc cccgccttct gggaggagga ggtcacacgc tgatgggac tggagaggcc 3120
agaagagact cagaggagcg ggtgccttc cgcctggggc tcctgtgac ctctcagtc 3180
cctggcccgg ccagccaccg tcccagcac ccaagcatgc aattgcctgt ccccccggc 3240
cagctcccc aacttgatgt ttgtgttttg tttgggggga tatttttcat aattatttaa 3300
aagacaggcc gggcgcggtg gctcacgtct gtaatcccag cactttggga ggctgaggcg 3360
gctggatcac ctgaggttgg gagtcaaga ccagctggc caacatgggg aaaccccgtc 3420
tctactaaaa atacaaaaaa ttagccgggt gtggtggcgc gtgcctataa tcccagctac 3480
tcgggaggtc gaggcaggag aatcgcttga acccgggagg tggaggttgc ggtgagccaa 3540
gatcgacca ttgactcca gcctgggcaa caagagcgaa actctgtctc aaataaata 3600
aaaaataaaa gacagaaagc aaggggtgcc taatctaga cttgggggtc acaccgggca 3660
gcggggttgc aaccagcac ctggtaggct ccatttcttc ccaagcccga ctttcaggca 3720
ggcactgaaa cgcaccgaac ttccagctc tgctggctag tggcggctgt cccctcccc 3780
gcccagccgc ccagccacat gtgtctgcct gacccgtaca caccaggggt tccggggtt 3840
ggagctgaac cateccccacc tcagggttat atttccctct ccccttccct ccccgccaag 3900
agctctgcca gggcggggca aaaaaaaaaa taaaaagaaa agaaaaaaaa aaaaaagaaa 3960
caaaccacct ctacatatta tggaaagaaa atatttttgt cgattcttat tctttataa 4020
ttatgcgtgg aagaagtaga cacattaaac gattccagtt ggaacatgt cacctg 4076

```

```

<210> 33
<211> 879
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 33

```

```

Met Arg Lys Val Lys Lys Leu Arg Leu Asp Lys Glu Asn Thr Gly Ser
1 5 10 15
Trp Arg Ser Phe Ser Leu Asn Ser Glu Gly Ala Glu Arg Met Ala Thr
20 25 30
Thr Gly Thr Pro Thr Ala Asp Arg Gly Asp Ala Ala Thr Asp Asp
35 40 45
Pro Ala Ala Arg Phe Gln Val Gln Lys His Ser Trp Asp Gly Leu Arg
50 55 60
Ser Ile Ile His Gly Ser Arg Lys Tyr Ser Gly Leu Ile Val Asn Lys
65 70 75 80
Ala Pro His Asp Phe Gln Phe Val Gln Lys Thr Asp Glu Ser Gly Pro
85 90 95
His Ser His Arg Leu Tyr Tyr Leu Gly Met Pro Tyr Gly Ser Arg Glu
100 105 110
Asn Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Lys Val Arg Lys Glu Ala
115 120 125
Leu Leu Leu Leu Ser Trp Lys Gln Met Leu Asp His Phe Gln Ala Thr

```

130	Pro	His	His	Gly	Val	Tyr	Ser	Arg	Glu	Glu	Glu	Leu	Leu	Arg	Glu	Arg
145	Lys	Arg	Leu	Gly	Val	Phe	Gly	Ile	Thr	Ser	Tyr	Asp	Phe	His	Ser	Glu
				165						170						175
	Ser	Gly	Leu	Phe	Leu	Phe	Gln	Ala	Ser	Asn	Ser	Leu	Phe	His	Cys	Arg
				180						185						190
	Asp	Gly	Gly	Lys	Asn	Gly	Phe	Met	Val	Ser	Pro	Met	Lys	Pro	Leu	Glu
				195						200						205
	Ile	Lys	Thr	Gln	Cys	Ser	Gly	Pro	Arg	Met	Asp	Pro	Lys	Ile	Cys	Pro
				210						215						220
	Ala	Asp	Pro	Ala	Phe	Phe	Ser	Phe	Ile	Asn	Asn	Ser	Asp	Leu	Trp	Val
				225						230						240
	Ala	Asn	Ile	Glu	Thr	Gly	Glu	Glu	Arg	Arg	Leu	Thr	Phe	Cys	His	Gln
				245						250						255
	Gly	Leu	Ser	Asn	Val	Leu	Asp	Asp	Pro	Lys	Ser	Ala	Gly	Val	Ala	Thr
				260						265						270
	Phe	Val	Ile	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly	Tyr	Trp	Trp	Cys
				275						280						285
	Pro	Thr	Ala	Ser	Trp	Glu	Gly	Ser	Glu	Gly	Leu	Lys	Thr	Leu	Arg	Ile
				290						295						300
	Leu	Tyr	Glu	Glu	Val	Asp	Glu	Ser	Glu	Val	Glu	Val	Ile	His	Val	Pro
				305						310						320
	Ser	Pro	Ala	Leu	Glu	Glu	Arg	Lys	Thr	Asp	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Pro	Arg
				325						330						335
	Thr	Gly	Ser	Lys	Asn	Pro	Lys	Ile	Ala	Leu	Lys	Leu	Ala	Glu	Phe	Gln
				340						345						350
	Thr	Asp	Ser	Gln	Gly	Lys	Ile	Val	Ser	Thr	Gln	Glu	Lys	Glu	Leu	Val
				355						360						365
	Gln	Pro	Phe	Ser	Ser	Leu	Phe	Pro	Lys	Val	Glu	Tyr	Ile	Ala	Arg	Ala
				370						375						380
	Gly	Trp	Thr	Arg	Asp	Gly	Lys	Tyr	Ala	Trp	Ala	Met	Phe	Leu	Asp	Arg
				385						390						400
	Pro	Gln	Gln	Trp	Leu	Gln	Leu	Val	Leu	Leu	Pro	Pro	Ala	Leu	Phe	Ile
				405						410						415
	Pro	Ser	Thr	Glu	Asn	Glu	Glu	Gln	Arg	Leu	Ala	Ser	Ala	Arg	Ala	Val
				420						425						430
	Pro	Arg	Asn	Val	Gln	Pro	Tyr	Val	Val	Tyr	Glu	Glu	Val	Thr	Asn	Val
				435						440						445
	Trp	Ile	Asn	Val	His	Asp	Ile	Phe	Tyr	Pro	Phe	Pro	Gln	Ser	Glu	Gly
				450						455						460
	Glu	Asp	Glu	Leu	Cys	Phe	Leu	Arg	Ala	Asn	Glu	Cys	Lys	Thr	Gly	Phe
				465						470						480
	Cys	His	Leu	Tyr	Lys	Val	Thr	Ala	Val	Leu	Lys	Ser	Gln	Gly	Tyr	Asp
				485						490						495
	Trp	Ser	Glu	Pro	Phe	Ser	Pro	Gly	Glu	Asp	Glu	Phe	Lys	Cys	Pro	Ile
				500						505						510
	Lys	Glu	Glu	Ile	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Glu	Trp	Glu	Val	Leu	Ala	Arg
				515						520						525
	His	Gly	Ser	Lys	Gly	Thr	Lys	Asp	Thr	Pro	Leu	Glu	His	His	Leu	Tyr
				530						535						540
	Val	Val	Ser	Tyr	Glu	Ala	Ala	Gly	Glu	Ile	Val	Arg	Leu	Thr	Thr	Pro
				545						550						560

Gly Phe Ser His Ser Cys Ser Met Ser Gln Asn Phe Asp Met Phe Val  
 565 570  
 Ser His Tyr Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Cys Val His Val Tyr Lys  
 580 585 590  
 Leu Ser Gly Pro Asp Asp Asp Pro Leu His Lys Gln Pro Arg Phe Trp  
 595 600 605  
 Ala Ser Met Met Glu Ala Ala Ser Cys Pro Pro Asp Tyr Val Pro Pro  
 610 615 620  
 Glu Ile Phe His Phe His Thr Arg Ser Asp Val Arg Leu Tyr Gly Met  
 625 630 635 640  
 Ile Tyr Lys Pro His Ala Leu Gln Pro Gly Lys Lys His Pro Thr Val  
 645 650 655  
 Leu Phe Val Tyr Gly Gly Pro Gln Val Gln Leu Val Asn Asn Ser Phe  
 660 665 670  
 Lys Gly Ile Lys Tyr Leu Arg Leu Asn Thr Leu Ala Ser Leu Gly Tyr  
 675 680 685  
 Ala Val Val Val Ile Asp Gly Arg Gly Ser Cys Gln Arg Gly Leu Arg  
 690 695 700  
 Phe Glu Gly Ala Leu Lys Asn Gln Met Gly Gln Val Glu Ile Glu Asp  
 705 710 715 720  
 Gln Val Glu Gly Leu Gln Phe Val Ala Glu Lys Tyr Gly Phe Ile Asp  
 725 730 735  
 Leu Ser Arg Val Ala Ile His Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Phe Leu Ser  
 740 745 750  
 Leu Met Gly Leu Ile His Lys Pro Gln Val Phe Lys Val Ala Ile Ala  
 755 760 765  
 Gly Ala Pro Val Thr Val Trp Met Ala Tyr Asp Thr Gly Tyr Thr Glu  
 770 775 780  
 Arg Tyr Met Asp Val Pro Glu Asn Asn Gln His Gly Tyr Glu Ala Gly  
 785 790 795 800  
 Ser Val Ala Leu His Val Glu Lys Leu Pro Asn Glu Pro Asn Arg Leu  
 805 810 815  
 Leu Ile Leu His Gly Phe Leu Asp Glu Asn Val His Phe Phe His Thr  
 820 825 830  
 Asn Phe Leu Val Ser Gln Leu Ile Arg Ala Gly Lys Pro Tyr Gln Leu  
 835 840 845  
 Gln Ile Tyr Pro Asn Glu Arg His Ser Ile Arg Cys Pro Glu Ser Gly  
 850 855 860  
 Glu His Tyr Glu Val Thr Leu Leu His Phe Leu Gln Glu Tyr Leu  
 865 870 875

<210> 34  
 <211> 4263  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 34

caggccgccc cctgggtcgc tcaacttccg ggtcaaaggt gcctgagccg gcgggtcccc 60  
 tgtgtccgcc gcggctgtcg tccccgctc cgcacttc cggggtcgca gtcccgggca 120  
 tggagccgcg accgtgaggc gccgctggac ccgggacgac ctgcccagtc cggccgcccgc 180  
 cccacgtccc ggtctgtgtc ccacgcctgc agctggaatg gaggctctct ggacccttta 240  
 gaaggcacc ctgcctcctc gaggtcagct gagcggttaa tgcggaaggt taagaaactg 300  
 cgctggaca aggagaacac cggaagttgg agaagcttct cgctgaattc cgaggggggt 360  
 gagagatgg ccaccaccgg gaccacaacg gccgaccgag gcgacgcagc cgccacagat 420  
 gaccgggccc cccgcttcca ggtgcagaag cactcgtggg acgggctccg gagcatcatc 480  
 cacggcagcc gcaagtactc gggcctcatt gtcaacaagg cgcaccacga cttccagttt 540  
 gtgcagaaga cggatgagtc tgggccccac tcccaccgcc tctactacct gggaatgcca 600  
 tatggcagcc gagagaactc cctcctctac tctgagattc ccaagaaggt ccggaagag 660  
 gctctgtgtc tcctgtcctg gaagcagatg ctggatcatt tccaggccac gccccaccat 720  
 ggggtctact ctccgggagga ggagctgctg agggagcgga aacgcctggg ggtcttcggc 780

atcacctcct	acgacttcca	cagcgagagt	ggcctcttcc	tcttccaggc	cagcaacagc	840
ctcttccact	gccgcgacgg	cggcaagaac	ggcttcatgg	tgtcccctat	gaaaccgctg	900
gaaatcaaga	cccagtgctc	agggccccgg	atggacccca	aaatctgccc	tgccgaccct	960
gccttcttct	ccttcatcaa	taacagcgac	ctgtgggtgg	ccaacatcga	gacaggcgag	1020
gagcggcggc	tgaccttctg	ccaccaaggt	ttatccaatg	tccctggatga	ccccaggtct	1080
gcgggtgtgg	ccaccttcgt	catacaggaa	gagttcagcc	gcttcactgg	gtactgggtg	1140
tgccccacag	cctcctggga	aggttcagag	ggcctcaaga	cgctgcgaat	cctgtatgag	1200
gaagtcgatg	agtccgaggt	ggaggtcatt	cacgtcccct	ctcctgcgct	agaagaaagg	1260
aagcgggact	cgtatcggta	ccccaggaca	ggcagcaaga	atcccaagat	tgccttgaaa	1320
ctggctgagt	tccagactga	cagccagggc	aagatcgtct	cgaccaggga	gaaggagctg	1380
gtgcagccct	tcagctcgct	gttcccgaag	gtggagtaca	tcgccagggc	cgggtggacc	1440
cgggatggca	aatcacgcctg	ggccatgttc	ctggaccggc	cccagcagtg	gctccagctc	1500
gtcctcctcc	ccccggccct	gttcatcccc	agcacagaga	atgaggagca	gcggctagcc	1560
tctgccagag	ctgtccccag	gaatgtccag	ccgtatgtgg	tgtacgagga	ggtcaccaac	1620
gtctggatca	atgttcatga	catcttctat	cccttcccc	aatcagaggg	agaggacgag	1680
ctctgctttc	tccgcgcaa	tgaatgcaag	accggcttct	gccatttcta	caaagtcacc	1740
gccgttttaa	aatcccaggg	ctacgattgg	agtgagccct	tcagccccgg	ggaagatgaa	1800
tttaagtgcc	ccattaagga	agagattgct	ctgaccagcg	gtgaatggga	ggttttggcg	1860
aggcacggct	ccaagggcac	caaggacacg	ccgctggagc	accacctcta	cgtaggtcagc	1920
atgagggcct	ccggcgagat	cgtacgcctc	accacgcccc	gcttctccca	tagtgcctcc	1980
atgagccaga	acttcgacat	gttcgtcagc	cactacagca	gcgtgagcac	gccgccctgc	2040
gtgcacgtct	acaagctgag	cggccccgac	gacgaccccc	tgacaaagca	gccccgcttc	2100
tgggctagca	tgatggaggc	agccagctgc	ccccgggat	atgttctctc	agagatcttc	2160
catttccaca	cgcgctcgga	tgtgcggctc	tacggcatga	tctacaagcc	ccacgccttg	2220
cagccaggga	agaagcacc	caccgtcctc	tttgtatatg	gaggccccca	ggtgcagctg	2280
gtgaataact	ccttcaaagg	catcaagtac	ttgcggctca	acacactggc	ctccttgggc	2340
tacgcccgtg	ttgtgattga	cggcaggggc	tccgtcagc	gagggcttcg	gttcgaaggg	2400
gccctgaaaa	accaaattgg	ccaggtggag	atcgaggacc	aggtggaggg	cctgcagttc	2460
gtggccgaga	agtatggctt	catcgacctg	agccaggttg	ccatccatgg	ctggctcctac	2520
gggggcttcc	tctcgctcat	ggggctaata	cacaagcccc	aggtgttcaa	ggtggccatc	2580
gcgggtgccc	cggtcacctg	ctggatggcc	tacgacacag	ggtacactga	gcgctacatg	2640
gacgtccctg	agaacaacca	gcacggctat	gaggggggtt	ccgtggccct	gcacgtggag	2700
aagctgcccc	agtgacccaa	ccgcttgcct	atcctccacg	gctcctgga	cgaaaacgtg	2760
cactttttcc	acacaaactt	cctcgtctcc	caactgatcc	gagcagggaa	accttaccag	2820
ctccagatct	accccaacga	gagacacagt	attcgctgcc	ccgagtcggg	cgagcactat	2880
gaagtccact	tgttgcactt	tctacaggaa	tacctctgag	cctgccccacc	gggagccgcc	2940
acatcacagc	acaagtggct	gcagcctccg	cggggaacca	ggcgggaggg	actgagtggt	3000
ccgcccggccc	cagtgaggca	ctttgtcccc	cccagcgctg	gccagccccg	aggagccgct	3060
gccttcaccg	ccccgagcc	ttttatcctt	ttttaaagcg	tcttgggttt	tatgtccgct	3120
gcttcttggg	tgccgagaca	gagagatggt	ggtctcgggc	cagcccctcc	tctccccgcc	3180
ttctgggagg	aggaggtcac	acgctgatgg	gcactggaga	ggccagaaga	gactcagagg	3240
agcgggctgc	cttccgcctg	gggtccctg	tgacctctca	gtcccctggc	ccggccagcc	3300
accgtcccca	gcacccaagc	atgcaattgc	ctgtcccccc	cggccagcct	ccccacttg	3360
atgtttgtgt	ttgttttggg	gggatatttt	tcataattat	ttaaaagaca	ggccgggccc	3420
ggtggctcac	gtctgtaatc	ccagcacttt	gggaggtga	ggcgggcgga	tcacctgagg	3480
ttgggagttc	aagaccagcc	tggccaacat	ggggaaaccc	cgtctctact	aaaaatacaa	3540
aaaattagcc	gggtgtgggtg	gcgcgtgcct	ataatcccag	ctactcggga	ggctgaggca	3600
ggagaatcgc	ttgaacccgg	gaggtggagg	ttgcgggtgag	ccaagatcgc	accattgcac	3660
tccagcctgg	gcaacaagag	cgaaactctg	tctcaaaata	aataaaaaat	aaaagacaga	3720
aagcaagggg	tgccataatc	tagacttggg	gtccacaccg	ggcagcgggg	ttgcaaccca	3780
gcacctggta	ggctccattt	cttcccagc	ccgagcagag	ggtcatgcgg	gccccacagg	3840
agaagcggcc	agggccccgg	gggggaccca	cctgtggaca	gccctcctgt	ccccagctt	3900
tcaggcaggg	actgaaacgc	accgaacttc	cacgctctgc	tggtcagtg	cggtgttccc	3960
ctcccagccc	cagccgecca	gccacatgtg	tctgcctgac	ccgtacacac	caggggttcc	4020
ggggttggga	gctgaacctg	ccccacctca	gggttatatt	tccctctccc	cttccctccc	4080
cgccaagagc	tctgccaggg	gcgggcaaaa	aaaaaagtaa	aaagaaaaga	aaaaaaaaaa	4140
aaagaaaaca	accacctcta	catattatgg	aaagaaaata	tttttctcga	ttcttattct	4200
tttataatta	tgcttgggag	aagtagacac	attaaaccgat	tccagttgga	aacatgtcac	4260
ctg						4263

<210> 35  
 <211> 879  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 35

```

Met Arg Lys Val Lys Lys Leu Arg Leu Asp Lys Glu Asn Thr Gly Ser
1          5          10          15
Trp Arg Ser Phe Ser Leu Asn Ser Glu Gly Ala Glu Arg Met Ala Thr
20          25          30
Thr Gly Thr Pro Thr Ala Asp Arg Gly Asp Ala Ala Ala Thr Asp Asp
35          40          45
Pro Ala Ala Arg Phe Gln Val Gln Lys His Ser Trp Asp Gly Leu Arg
50          55          60
Ser Ile Ile His Gly Ser Arg Lys Tyr Ser Gly Leu Ile Val Asn Lys
65          70          75          80
Ala Pro His Asp Phe Gln Phe Val Gln Lys Thr Asp Glu Ser Gly Pro
85          90          95
His Ser His Arg Leu Tyr Tyr Leu Gly Met Pro Tyr Gly Ser Arg Glu
100         105         110
Asn Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Lys Val Arg Lys Glu Ala
115         120         125
Leu Leu Leu Leu Ser Trp Lys Gln Met Leu Asp His Phe Gln Ala Thr
130         135         140
Pro His His Gly Val Tyr Ser Arg Glu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Arg
145         150         155         160
Lys Arg Leu Gly Val Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Asp Phe His Ser Glu
165         170         175
Ser Gly Leu Phe Leu Phe Gln Ala Ser Asn Ser Leu Phe His Cys Arg
180         185         190
Asp Gly Gly Lys Asn Gly Phe Met Val Ser Pro Met Lys Pro Leu Glu
195         200         205
Ile Lys Thr Gln Cys Ser Gly Pro Arg Met Asp Pro Lys Ile Cys Pro
210         215         220
Ala Asp Pro Ala Phe Phe Ser Phe Ile Asn Asn Ser Asp Leu Trp Val
225         230         235         240
Ala Asn Ile Glu Thr Gly Glu Glu Arg Arg Leu Thr Phe Cys His Gln
245         250         255
Gly Leu Ser Asn Val Leu Asp Asp Pro Lys Ser Ala Gly Val Ala Thr
260         265         270
Phe Val Ile Gln Glu Glu Phe Asp Arg Phe Thr Gly Tyr Trp Trp Cys
275         280         285
Pro Thr Ala Ser Trp Glu Gly Ser Glu Gly Leu Lys Thr Leu Arg Ile
290         295         300
Leu Tyr Glu Glu Val Asp Glu Ser Glu Val Glu Val Ile His Val Pro
305         310         315         320
Ser Pro Ala Leu Glu Glu Arg Lys Thr Asp Ser Tyr Arg Tyr Pro Arg
325         330         335
Thr Gly Ser Lys Asn Pro Lys Ile Ala Leu Lys Leu Ala Glu Phe Gln
340         345         350
Thr Asp Ser Gln Gly Lys Ile Val Ser Thr Gln Glu Lys Glu Leu Val
355         360         365
Gln Pro Phe Ser Ser Leu Phe Pro Lys Val Glu Tyr Ile Ala Arg Ala
370         375         380
Gly Trp Thr Arg Asp Gly Lys Tyr Ala Trp Ala Met Phe Leu Asp Arg
385         390         395         400
Pro Gln Gln Trp Leu Gln Leu Val Leu Leu Pro Pro Ala Leu Phe Ile
405         410         415
  
```



<210> 36  
 <211> 4180  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 36

caggccgccc	cctgggtcgc	tcaacttccg	ggtcaaaggt	gcctgagccg	gcgggtcccc	60
tgtgtccggc	gcggctgtcg	tccccgctc	cggccacttc	cggggtcgca	gtcccgggca	120
tggagccgcg	accgtgaggc	gcccgtggac	cggggacgac	ctgcccagtc	cggccgcccgc	180
cccacgtccc	ggtctgtgtc	ccacgcctgc	agctggaatg	gaggctctct	ggacccttta	240
gaaggcacc	ctgcectcct	gaggtcagct	gagcggttaa	tgcggaaggt	taagaaactg	300
cgccctggca	aggagaacac	cggaaagtgg	agaagcttct	cgctgaattc	cgagggggct	360
gagaggatgg	ccaccaccgg	gacccaacg	gccgaccgag	gcgacgcagc	cgccacagat	420
gaccggcccg	cccgttcca	ggtgcagaag	cactcgtggg	acgggctccg	gagcatcatc	480
cacggcagcc	gcaagtactc	gggcctcatt	gtcaacaagg	cgccccacga	cttccagttt	540
gtgcagaaga	cggatgagtc	tgggccccac	tcccaccgcc	tctactacct	gggaatgcca	600
tatggcagcc	gagagaactc	cctcctctac	tctgagattc	ccaagaaggt	ccggaagag	660
gctctgtctg	tcctgtcctg	gaagcagatg	ctggatcatt	tccaggccac	gccccacct	720
ggggtctact	ctcgggagga	ggagctgctg	agggagcggg	aacgcctggg	ggtcttcggc	780
atcacctcct	acgactcca	cagcgagagt	ggcctcttcc	tcttccaggg	cagcaacagc	840
ctcttccact	gccgcgacgg	cggcaagaac	ggttcatgg	tgtcccctat	gaaaccgctg	900
gaaatcaaga	cccagtgtc	agggccccgg	atggaccca	aaatctgccc	tgccgaccct	960
gccttcttct	ccttcatcaa	taacagcgac	ctgtgggtgg	ccaacatcga	gacagggcag	1020
gagcggccgg	tgaccttctg	ccaccaaggt	ttatccaatg	tcttggatga	ccccagctc	1080
gcgggtgtgg	ccacctcgt	catacaggaa	gagttcgacc	gcttcaactg	gtactggtgg	1140
tgccccacag	cctcctggga	aggttcagag	ggcctcaaga	cgctgcgaat	cctgtatgag	1200
gaagtcgatg	agtccgaggt	ggaggtcatt	cacgtcccct	ctcctgcgct	agaagaaagg	1260
aagacggact	cgtatcggta	ccccaggaca	ggcagcaaga	atccaagat	tgcttgaaa	1320
ctggctgatg	tccagactga	cagccagggc	aagatcgtct	cgaccagga	gaaggagctg	1380
gtggccacct	tcagctcgt	gttccogaag	gtggagtaca	tgcgagggc	cgggtggacc	1440
cgggatggca	aatacgcctg	ggccatgttc	ctggaccggc	cccagcagtg	gctccagctc	1500
gtcctcctcc	ccccggccct	gttcatcccg	agcacagaga	atgaggagca	gcggctagcc	1560
tctgccagag	ctgtcccag	gaatgtccag	ccgtatgtgg	tgtaccgagga	ggtcaccaac	1620
gtctggatca	atgttcatga	catcttctat	cccttcccc	aatcagaggg	agaggacgag	1680
ctctgcttct	tccgcgcaa	tgaatgcaag	accggcttct	gccatttcta	caaagtcacc	1740
ccgcttttaa	aatcccaggg	ctacgattgg	agtcagccct	tcagccccgg	ggaagatgaa	1800
tttaagtgcc	ccattaggga	agagattgct	ctgaccagcg	gtgaatggga	ggttttggcg	1860
agggcacggc	ccaagggcac	caaggacacg	ccgctggagc	accacctcta	cgtggctcagc	1920
tatgagggcg	ccggcgagat	cgtagccctc	accacgcccc	gcttctccca	tagctgctcc	1980
atgagccaga	acttcgacat	gttcgctcagc	cactacagca	gcgtgagcac	gccgcccctgc	2040
gtgcacgtct	acaagctgag	cggccccgac	cagcagcccc	tgcaacaagc	gccccgcttc	2100
tgggctagca	tgatggagct	agccagctgc	ccccgggatt	atgttctccc	agagatcttc	2160
catttccaca	cgcgctcggg	tgtcggctc	tacggcatga	tctacaagcc	ccacgccttg	2220
cagccagggg	agaagcacc	caccgtcctc	tttgtatatg	gaggccccca	ggtgcagctg	2280
gtgaataact	ccttcaaagg	catcaagtac	ttgaggctca	acacactggc	ctccctgggc	2340
tacgcccgtg	ttgtgattga	cggcaggggc	tctgtcagc	gagggtctcg	gttcgaaggg	2400
gccctgaaaa	accaaatggg	ccaggtggag	atcgaggacc	aggtggaggg	cctgcagttc	2460
gtggccgaga	agtatggctt	catcgacctg	agccgagttg	ccatccatgg	ctggtcctac	2520
gggggcttcc	tctcgtctcat	ggggctaate	cacaagcccc	aggtgttaa	ggtggccatc	2580
gogggtgccc	cggtcaccgt	ctggatggcc	tacgacacag	ggtacactga	gcgctacatg	2640
gacgtccctg	agaacaacca	gcacggctat	gaggcggggt	ccgtggccct	gcacgtggag	2700
aagctgcccc	atgagcccaa	ccgcttgcct	atcctccacg	gcttctgga	cgaaaacgtg	2760
cactttttcc	acacaaactt	cctcgtctcc	caactgatcc	gagcagggaa	accttaccag	2820
ctccagatct	accccaacga	gagacacagt	attcgtgcc	ccgagtcggg	cgagcactat	2880
gaagtcacgt	tgctgcactt	tctacaggaa	tacctctgag	cctgccccacc	gggagccgcc	2940
acatcacagc	acaagtggct	gcagcctccg	cggggaacca	ggcgggaggg	actgagtggc	3000
ccgcccggcc	cagtgaggca	ctttgtcccg	cccagcgtg	gccagccccg	aggagccgct	3060
gccttcaccg	ccccgacgcc	ttttatcctt	ttttaaacgc	tcttggggtt	tatgtccgct	3120
gcttcttgg	tgccgagaca	gagagatggt	ggtctcgggc	cagccccctc	tctccccgcc	3180

```

ttctgggagg aggaggtcac acgctgatgg gcactggaga ggccagaaga gactcagagg 3240
agcgggctgc cttccgcctg gggctccctg tgacctctca gtcccctggc ccggccagcc 3300
accgtcccca gcaccaagc atgcaattgc ctgtccccc cggccagcct ccccaacttg 3360
atgtttgtgt tttgtttggg gggatatttt tcataattat ttaaagaca ggccgggagc 3420
ggtaggtcac gtctgtaac ccagcacttt gggaggctga ggccggcgga tcacctgagg 3480
ttgggagttc aagaccagcc tggccaacat ggggaaaccc cgtctctact aaaaatacaa 3540
aaaattagcc ggggtgtgtg gcgcgtgcct ataattccag ctactcggga ggctgaggca 3600
ggagaatcgc ttgaacccgg gaggtggagg ttgcggtgag ccaagatcgc accattgcac 3660
tccagcctgg gcaacaagag cgaactctg tctcaaaata aataaaaaat aaaagacaga 3720
aagcaagggg tgcctaaatc tagacttggg gtccacaccg ggcagcgggg ttgcaaccca 3780
gcacctggtg ggtccattt cttccaagc cgaactttca ggcaggcact gaaacgcacc 3840
gaacttccac gctctgctgg tcagtggcgg ctgtcccctc cccagcccag ccgcccagcc 3900
acatgtgtct gcctgaccgg tacacaccag gggttccggg gttgggagct gaaccatccc 3960
cacctcaggg ttatatctcc ctctcccctt ccctcccgc caagagctct gccaggggag 4020
ggcaaaaaaa aaagtaaaaa gaaaagaaaa aaaaaaaaaa gaaacaaacc acctctacat 4080
attatggaaa gaaaatattt ttgtcgattc ttattctttt ataattatgc gtggaagaag 4140
tagacacatt aaacgattcc agttggaac atgtcacctg 4180

```

```

<210> 37
<211> 819
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 37

```

```

Met Arg Lys Val Lys Lys Leu Arg Leu Asp Lys Glu Asn Thr Gly Ser
1          5          10          15
Trp Arg Ser Phe Ser Leu Asn Ser Glu Gly Ala Glu Arg Met Ala Thr
          20          25          30
Thr Gly Thr Pro Thr Ala Asp Arg Gly Asp Ala Ala Ala Thr Asp Asp
          35          40          45
Pro Ala Ala Arg Phe Gln Val Gln Lys His Ser Trp Asp Gly Leu Arg
          50          55          60
Ser Ile Ile His Gly Ser Arg Lys Tyr Ser Gly Leu Ile Val Asn Lys
65          70          75          80
Ala Pro His Asp Phe Gln Phe Val Gln Lys Thr Asp Glu Ser Gly Pro
          85          90          95
His Ser His Arg Leu Tyr Tyr Leu Gly Met Pro Tyr Gly Ser Arg Glu
          100          105          110
Asn Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Lys Val Arg Lys Glu Ala
          115          120          125
Leu Leu Leu Leu Ser Trp Lys Gln Met Leu Asp His Phe Gln Ala Thr
          130          135          140
Pro His His Gly Val Tyr Ser Arg Glu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Arg
          145          150          155          160
Lys Arg Leu Gly Val Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Asp Phe His Ser Glu
          165          170          175
Ser Gly Leu Phe Leu Phe Gln Ala Ser Asn Ser Leu Phe His Cys Arg
          180          185          190
Asp Gly Gly Lys Asn Gly Phe Met Val Ser Pro Met Lys Pro Leu Glu
          195          200          205
Ile Lys Thr Gln Cys Ser Gly Pro Arg Met Asp Pro Lys Ile Cys Pro
          210          215          220
Ala Asp Pro Ala Phe Phe Ser Phe Ile Asn Asn Ser Asp Leu Trp Val
          225          230          235          240
Ala Asn Ile Glu Thr Gly Glu Glu Arg Arg Leu Thr Phe Cys His Gln
          245          250          255
Gly Leu Ser Asn Val Leu Asp Asp Pro Lys Ser Ala Gly Val Ala Thr
          260          265          270

```

Phe Val Ile Gln Glu Glu Phe Asp Arg Phe Thr Gly Tyr Trp Trp Cys  
 275 280 285  
 Pro Thr Ala Ser Trp Glu Gly Ser Glu Gly Leu Lys Thr Leu Arg Ile  
 290 295 300  
 Leu Tyr Glu Glu Val Asp Glu Ser Glu Val Glu Val Ile His Val Pro  
 305 310 315 320  
 Ser Pro Ala Leu Glu Arg Lys Thr Asp Ser Tyr Arg Tyr Pro Arg  
 325 330 335  
 Thr Gly Ser Lys Asn Pro Lys Ile Ala Leu Lys Leu Ala Glu Phe Gln  
 340 345 350  
 Thr Asp Ser Gln Gly Lys Ile Val Ser Thr Gln Glu Lys Glu Leu Val  
 355 360 365  
 Gln Pro Phe Ser Ser Leu Phe Pro Lys Val Glu Tyr Ile Ala Arg Ala  
 370 375 380  
 Gly Trp Thr Arg Asp Gly Lys Tyr Ala Trp Ala Met Phe Leu Asp Arg  
 385 390 395 400  
 Pro Gln Gln Trp Leu Gln Leu Val Leu Leu Pro Pro Ala Leu Phe Ile  
 405 410 415  
 Pro Ser Thr Glu Asn Glu Glu Gln Arg Leu Ala Ser Ala Arg Ala Val  
 420 425 430  
 Pro Arg Asn Val Gln Pro Tyr Val Val Tyr Glu Glu Val Thr Asn Val  
 435 440 445  
 Trp Ile Asn Val His Asp Ile Phe Tyr Pro Phe Pro Gln Ser Glu Gly  
 450 455 460  
 Glu Asp Glu Leu Cys Phe Leu Arg Ala Asn Glu Cys Lys Thr Gly Phe  
 465 470 475 480  
 Cys His Leu Tyr Lys Val Thr Ala Val Leu Lys Ser Gln Gly Tyr Asp  
 485 490 495  
 Trp Ser Glu Pro Phe Ser Pro Gly Glu Asp Glu Phe Lys Cys Pro Ile  
 500 505 510  
 Lys Glu Glu Ile Ala Leu Thr Ser Gly Glu Trp Glu Val Leu Ala Arg  
 515 520 525  
 His Gly Ser Lys Gly Thr Lys Asp Thr Pro Leu Glu His His Leu Tyr  
 530 535 540  
 Val Val Ser Tyr Glu Ala Ala Gly Glu Ile Val Arg Leu Thr Thr Pro  
 545 550 555 560  
 Gly Phe Ser His Ser Cys Ser Met Ser Gln Asn Phe Asp Met Phe Val  
 565 570 575  
 Ser His Tyr Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Cys Val His Val Tyr Lys  
 580 585 590  
 Leu Ser Gly Pro Asp Asp Asp Pro Leu His Lys Gln Pro Arg Phe Trp  
 595 600 605  
 Ala Ser Met Met Glu Ala Ala Ser Cys Pro Pro Asp Tyr Val Pro Pro  
 610 615 620  
 Glu Ile Phe His Phe His Thr Arg Ser Asp Val Arg Leu Tyr Gly Met  
 625 630 635 640  
 Ile Tyr Lys Pro His Ala Leu Gln Pro Gly Lys Lys His Pro Thr Val  
 645 650 655  
 Leu Phe Val Tyr Gly Gly Pro Gln Val Gln Leu Val Asn Asn Ser Phe  
 660 665 670  
 Lys Gly Ile Lys Tyr Leu Arg Leu Asn Thr Leu Ala Ser Leu Gly Tyr  
 675 680 685  
 Ala Val Val Val Ile Asp Gly Arg Gly Ser Cys Gln Arg Gly Leu Arg  
 690 695 700  
 Phe Glu Gly Ala Leu Lys Asn Gln Met Gly Gln Val Glu Ile Glu Asp  
 705 710 715 720  
 Gln Val Glu Gly Leu Gln Phe Val Ala Glu Lys Tyr Gly Phe Ile Asp  
 725 730 735

Leu Ser Arg Val Ala Ile His Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Phe Leu Ser  
 740 745 750  
 Leu Met Gly Leu Ile His Lys Pro Gln Val Phe Lys Ala Gln Pro Leu  
 755 760 765  
 Ala Tyr Pro Pro Arg Leu Pro Gly Arg Lys Arg Ala Leu Phe Pro His  
 770 775 780  
 Lys Leu Pro Arg Leu Pro Thr Asp Pro Ser Arg Glu Thr Leu Pro Ala  
 785 790 795 800  
 Pro Asp Leu Pro Gln Arg Glu Thr Gln Tyr Ser Leu Pro Arg Val Gly  
 805 810 815  
 Arg Ala Leu

<210> 38  
 <211> 4120  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 38

```

caggccgccc cctgggtcgc tcaacttccg ggtcaaaggt gcctgagccg gcgggtcccc      60
tgtgtccgcc gcggctgtcg tccccgctc cggccacttc cggggtcgca gtcccgggca      120
tggagccgcy accgtgaggg gccgctggac cggggacgac ctgccagtc cggccgccc      180
cccacgtccc ggtctgtgtc ccacgcctgc agctggaatg gaggctctct ggaccctta      240
gaaggcaccc ctgccctcct gaggtcagct gagcggttaa tgcggaaggt taagaaactg      300
cgctgggaca aggagaacac cggaagttgg agaagcttct cgctgaattc cgagggggct      360
gagaggatgg ccaccaccgg gacccaacg gccgaccgag ggcagcagc cgccacagat      420
gaccgggccc cccgcttcca ggtgcagaag cactcgtggg acgggctccg gagcatcatc      480
cacggcagcc gcaagtactc gggcctcatt gtcaacaagg cgcccacga cttccagttt      540
gtgcagaaga cggatgagtc tgggcccac tcccaccgcc tctactacct gggaatgcca      600
tatggcagcc gagagaactc cctcctctac tctgagattc ccaagaaggt ccggaaagag      660
gctctgctgc tctgtctctg gaagcagatg ctggatcatt tccaggccac gcccaccat      720
ggggtctact ctcgggagga ggagctgtg agggagcggg aacgcctggg ggtcttcggc      780
atcacctcct acgacttcca cagcgagagt ggcctcttcc tcttccaggc cagcaacagc      840
ctcttccact gccgcgacgg cggcaagaac ggcttcatgg tgtcccctat gaaaccgctg      900
gaaatcaaga cccagtgtct agggccccgg atggacccca aaatctgcc tgccgacct      960
gccttcttct ccttcatcaa taacagcgac ctgtgggtgg ccaacatcga gacaggcag      1020
gagcggcgcc tgacctctg ccaccaaggt ttatccaatg tctggatga cccaagtct      1080
gcgggtgtgg ccacctcgt cacaaggaa gagttcgacc gcttactggt gtactggtgg      1140
tgcccacag cctcctggga aggttcagag ggcctcaaga cgctgcgaat cctgtatgag      1200
gaagtcgatg agtccgaggt ggaggtcatt cacgtcccct ctctgcgct agaagaaagg      1260
aagacggact cgtatcggta ccccaggaca ggagcaaga atcccaagat tgccttgaaa      1320
ctggctgagt tccagactga cagccagggc aagatcgtct cgaccagga gaaggagctg      1380
gtgcagccct tcagctcgtt gttcccgaag gtggagtaca tcgccagggc cgggtggacc      1440
cgggatggca aatacgctg ggccatgttc ctggaccggc cccagcagtg gctccagctc      1500
gtcctcctcc ccccgccct gttcatcccg agcacagaga atgaggagca ggggctagcc      1560
tctgccagag ctgtccccag gaatgtccag ccgtatgtgg tgtacgagga ggtcaccaac      1620
gtctggatca atgttcatga catcttctat cccttcccc aatcagagg agaggacgag      1680
ctctgttctc tccgcgcaa tgaatgcaag accggcttct gccatttgta caaagtcacc      1740
gccgttttaa aatcccagg ctacgattgg agtgagccct tcagccccgg ggaagatgaa      1800
tttaagtgcc ccattaagga agagattgct ctgaccagcg gtgaatggga ggttttggcg      1860
aggcacggct ccaagggcac caaggacacg ccgctggagc accacctcta cgtggtcagc      1920
tatgagggcg ccggcgagat cgtacgcctc accacgccc gcttctccca tagctgctcc      1980
atgagccaga acttcgacat gttcgtcagc cactacagca gcgtgagcac gccgccctgc      2040
gtgcacgtct acaagctgag cggccccgac gacgaccccc tgcacaagca gcccgccttc      2100
tgggctagca tgatggaggc agccagctgc cccccggatt atgttctctc agagatcttc      2160
catttccaca cgcgctcggg tgtgocgctc taoggcattg tctacaagcc ccacgccttg      2220
cagccagggg agaagcacc caccgtcctc tttgtatatg gagggcccca ggtgcagctg      2280
gtgaataact ccttcaaagg catcaagtac ttgcggctca acacactggc ctccctgggg      2340
tacgccgtgg ttgtgattga cggcagggg tcctgtcagc gagggcttcg gttcgaaggg      2400
gccctgaaaa accaaatggg ccaggtggag atcgaaggacc aggtggaggg cctgcagttc      2460
    
```

```

gtggccgaga agtatggctt catcgacctg agccgagttg ccatccatgg ctggtcctac 2520
gggggcttcc tctcgtcat ggggctaatic cacaagcccc aggtggtcaa ggccaaccg 2580
cttgcttacc ctccacgggt tcctggacga aaacgtgcac tttttccaca caaacttctt 2640
cgtctcccaa ctgatccgag cagggaaacc ttaccagctc cagatctacc ccaacgagag 2700
acacagtatt cgctgccccg agtcgggcca gcactatgaa gtcacgttgc tgcactttct 2760
acaggaatac ctctgagcct gccaccggg agccgccaca tcacagcaca agtggctgca 2820
gcctccgccc ggaaccaggc gggaggact gactggcccg cyggccccag tgaggcactt 2880
tgtcccgcc agcgtcggc agccccagg agccgctgcc ttcaccgcc cgacgcctt 2940
tatcctttt taacgctct tgggtttat gtccgctgct tcttggttgc cgagacagag 3000
agatgggtgt ctggggccag ccctcctct cccgccttc tgggaggagg aggtcacacg 3060
ctgatgggca ctggagaggc cagaagagac tcagaggagc gggctgcctt ccgctgggg 3120
ctcctgtga cctctcagtc cctggcccg gccagccacc gtcccagca ccaagcatg 3180
caattgctg tccccccgg ccagcctccc caacttgatg tttgtgttt gtttggggg 3240
atattttca taattattta aaagacaggc cgggcgggtt ggctcacgct tgtaatcca 3300
gcactttggg aggtgaggc gggcggatca cctgaggtt ggagttcaag accagcctg 3360
ccaacatggg gaaacccgt ctctactaaa aatacaaaaa attagccggg tgtggtggcg 3420
cgtgcctata atcccagcta ctggggaggc tgaggcagga gaatcgctt aaccggggg 3480
gtggaggttg cggtagacca agatgcacc attgactcc agcctgggca acaagagcga 3540
aactctgtct caaataaat aaaaaataa agacagaaag caaggggtgc ctaaatctag 3600
acttgggttc cacaccggc agcggggtt caaccagca cctggtaggc tccatttct 3660
ccaagcccc agcagagggt catgcccggc ccacaggaga agcggccagg gcccggggg 3720
ggcaccacct gtggacagcc ctctgttccc caagcttca ggcaggcact gaaacgcacc 3780
gaaactccac gctctgctg tcagtggcgg ctgtcccctc cccagcccag ccgcccagcc 3840
acatgtgtct gctgaccgg tacacaccag gggttccggg gttgggagct gaaccatccc 3900
cacctcaggg ttatatttcc ctctcccct cctcccgc caagagctct gccagggggc 3960
ggcaaaaaaa aaagtaaaaa gaaaagaaaa aaaaaaaaaa gaacaaacc acctctacat 4020
attatggaaa gaaatattt ttgtgatc ttattcttt ataattatgc gtggaagaag 4080
tagacacatt aaacgattcc agttggaac atgtcacctg 4120

```

```

<210> 39
<211> 819
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 39

```

```

Met Arg Lys Val Lys Lys Leu Arg Leu Asp Lys Glu Asn Thr Gly Ser
1          5          10          15
Trp Arg Ser Phe Ser Leu Asn Ser Glu Gly Ala Glu Arg Met Ala Thr
          20          25          30
Thr Gly Thr Pro Thr Ala Asp Arg Gly Asp Ala Ala Ala Thr Asp Asp
          35          40          45
Pro Ala Ala Arg Phe Gln Val Gln Lys His Ser Trp Asp Gly Leu Arg
50          55          60
Ser Ile Ile His Gly Ser Arg Lys Tyr Ser Gly Leu Ile Val Asn Lys
65          70          75          80
Ala Pro His Asp Phe Gln Phe Val Gln Lys Thr Asp Glu Ser Gly Pro
          85          90          95

His Ser His Arg Leu Tyr Tyr Leu Gly Met Pro Tyr Gly Ser Arg Glu
          100          105          110
Asn Ser Leu Leu Tyr Ser Glu Ile Pro Lys Lys Val Arg Lys Glu Ala
          115          120          125
Leu Leu Leu Leu Ser Trp Lys Gln Met Leu Asp His Phe Gln Ala Thr
130          135          140
Pro His His Gly Val Tyr Ser Arg Glu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Arg
145          150          155          160
Lys Arg Leu Gly Val Phe Gly Ile Thr Ser Tyr Asp Phe His Ser Glu
          165          170          175
Ser Gly Leu Phe Leu Phe Gln Ala Ser Asn Ser Leu Phe His Cys Arg
          180          185          190

```

Asp Gly Gly Lys Asn Gly Phe Met Val Ser Pro Met Lys Pro Leu Glu  
 195 200 205  
 Ile Lys Thr Gln Cys Ser Gly Pro Arg Met Asp Pro Lys Ile Cys Pro  
 210 215 220  
 Ala Asp Pro Ala Phe Phe Ser Phe Ile Asn Asn Ser Asp Leu Trp Val  
 225 230 235 240  
 Ala Asn Ile Glu Thr Gly Glu Glu Arg Arg Leu Thr Phe Cys His Gln  
 245 250 255  
 Gly Leu Ser Asn Val Leu Asp Asp Pro Lys Ser Ala Gly Val Ala Thr  
 260 265 270  
 Phe Val Ile Gln Glu Glu Phe Asp Arg Phe Thr Gly Tyr Trp Trp Cys  
 275 280 285  
 Pro Thr Ala Ser Trp Glu Gly Ser Glu Gly Leu Lys Thr Leu Arg Ile  
 290 295 300  
 Leu Tyr Glu Glu Val Asp Glu Ser Glu Val Glu Val Ile His Val Pro  
 305 310 315 320  
 Ser Pro Ala Leu Glu Glu Arg Lys Thr Asp Ser Tyr Arg Tyr Pro Arg  
 325 330 335  
 Thr Gly Ser Lys Asn Pro Lys Ile Ala Leu Lys Leu Ala Glu Phe Gln  
 340 345 350  
 Thr Asp Ser Gln Gly Lys Ile Val Ser Thr Gln Glu Lys Glu Leu Val  
 355 360 365  
 Gln Pro Phe Ser Ser Leu Phe Pro Lys Val Glu Tyr Ile Ala Arg Ala  
 370 375 380  
 Gly Trp Thr Arg Asp Gly Lys Tyr Ala Trp Ala Met Phe Leu Asp Arg  
 385 390 395 400  
 Pro Gln Gln Trp Leu Gln Leu Val Leu Leu Pro Pro Ala Leu Phe Ile  
 405 410 415  
 Pro Ser Thr Glu Asn Glu Glu Gln Arg Leu Ala Ser Ala Arg Ala Val  
 420 425 430  
 Pro Arg Asn Val Gln Pro Tyr Val Val Tyr Glu Glu Val Thr Asn Val  
 435 440 445  
 Trp Ile Asn Val His Asp Ile Phe Tyr Pro Phe Pro Gln Ser Glu Gly  
 450 455 460  
 Glu Asp Glu Leu Cys Phe Leu Arg Ala Asn Glu Cys Lys Thr Gly Phe  
 465 470 475 480  
 Cys His Leu Tyr Lys Val Thr Ala Val Leu Lys Ser Gln Gly Tyr Asp  
 485 490 495  
 Trp Ser Glu Pro Phe Ser Pro Gly Glu Asp Glu Phe Lys Cys Pro Ile  
 500 505 510  
 Lys Glu Glu Ile Ala Leu Thr Ser Gly Glu Trp Glu Val Leu Ala Arg  
 515 520 525  
 His Gly Ser Lys Gly Thr Lys Asp Thr Pro Leu Glu His His Leu Tyr  
 530 535 540  
 Val Val Ser Tyr Glu Ala Ala Gly Glu Ile Val Arg Leu Thr Thr Pro  
 545 550 555 560  
 Gly Phe Ser His Ser Cys Ser Met Ser Gln Asn Phe Asp Met Phe Val  
 565 570 575  
 Ser His Tyr Ser Ser Val Ser Thr Pro Pro Cys Val His Val Tyr Lys  
 580 585 590  
 Leu Ser Gly Pro Asp Asp Asp Pro Leu His Lys Gln Pro Arg Phe Trp  
 595 600 605  
 Ala Ser Met Met Glu Ala Ala Ser Cys Pro Pro Asp Tyr Val Pro Pro  
 610 615 620  
 Glu Ile Phe His Phe His Thr Arg Ser Asp Val Arg Leu Tyr Gly Met  
 625 630 635 640  
 Ile Tyr Lys Pro His Ala Leu Gln Pro Gly Lys Lys His Pro Thr Val  
 645 650 655

Leu Phe Val Tyr Gly Gly Pro Gln Val Gln Leu Val Asn Asn Ser Phe  
660 665 670  
Lys Gly Ile Lys Tyr Leu Arg Leu Asn Thr Leu Ala Ser Leu Gly Tyr  
675 680 685  
Ala Val Val Val Ile Asp Gly Arg Gly Ser Cys Gln Arg Gly Leu Arg  
690 695 700  
Phe Glu Gly Ala Leu Lys Asn Gln Met Gly Gln Val Glu Ile Glu Asp  
705 710 715 720  
Gln Val Glu Gly Leu Gln Phe Val Ala Glu Lys Tyr Gly Phe Ile Asp  
725 730 735  
Leu Ser Arg Val Ala Ile His Gly Trp Ser Tyr Gly Gly Phe Leu Ser  
740 745 750  
Leu Met Gly Leu Ile His Lys Pro Gln Val Phe Lys Ala Gln Pro Leu  
755 760 765  
Ala Tyr Pro Pro Arg Leu Pro Gly Arg Lys Arg Ala Leu Phe Pro His  
770 775 780  
Lys Leu Pro Arg Leu Pro Thr Asp Pro Ser Arg Glu Thr Leu Pro Ala  
785 790 795 800  
Pro Asp Leu Pro Gln Arg Glu Thr Gln Tyr Ser Leu Pro Arg Val Gly  
805 810 815  
Arg Ala Leu

- <210> 40
- <211> 4037
- <212> DNA
- <213> 智人(Homo sapiens)
- <400> 40

```

caggccgccc cctgggtcgc tcaacttccg ggtcaaaggt gcctgagccg gcgggtcccc 60
tgtgtccgcc gggtgtgtcg tccccgcctc ccgccacttc cggggtcgca gtcccgggca 120
tggagccgcy accgtgagcg gccgctggac ccgggacgac ctgcccagtc cggccggcgc 180
cccacgtccc ggtctgtgtc ccacgcctgc agctggaatg gaggctctct ggacccttta 240
gaaggcacc ctcacctcct gaggtcagct gagcggtaa tgccgaaggt taagaactg 300
cgcttgaca aggagaacac cggaagtgg agaagcttct cgctgaatc cgagggggct 360
gagaggatgg ccaccaccgg gacccaacg gccgaccgag gcgacgcagc cgccacagat 420
gacccggcgg cccgcttcca ggtgcagaag cactcgtggg acgggtccg gagcatcatc 480
cacggcagcc gcaagtactc gggcctcatt gtcaacaagg cgccccacga cttccagttt 540
gtgcagaaga cggatgagtc tgggccccac tcccaccgcc tctactacct gggaatgcca 600
tatggcagcc gagagaactc cctcctctac tctgagattc ccaagaaggt ccggaagag 660
gctctgtgtc tctgtctctg gaagcagatg ctggatcatt tccaggccac gccccaccat 720
ggggctctact ctccgggagga ggagctgtg agggagcggg aacgcctggg ggtcttcggc 780
atcacctcct acgacttcca cagcgagagt ggctcttcc tctccaggc cagcaacagc 840
ctcttccact gccgagcgg cggcaagaac ggcttcatgg tgtcccctat gaaaccgctg 900
gaaatcaaga ccagtgctc agggccccgg atggaccca aaatctgcc tgccgacct 960
gccttcttct ccttcatcaa taacagcgac ctgtgggtgg ccaacatcga gacaggcgag 1020
gagcggcgcc tgaccttctg ccaccaaggt ttatccaatg tcctggatga cccaagtct 1080
gcgggtgtgg ccaccttctg catacaggaa gagttcgacc gcttcaactg gtactggtgg 1140
tgccccacag cctcctggga aggttcagag ggcctcaaga cgctgcgaat cctgtatgag 1200
gaagtccgat agtccgaggt ggaggtcatt cacgtcccct ctccctcgct agaagaaagg 1260
aagacggact cgtatcggta cccaggaca ggcagcaaga atcccaagat tgccttgaaa 1320
ctggctgagt tccagactga cagccagggc aagatcgtct cgaccaggga gaaggagctg 1380
gtgcagccct tcagctcgct gttccggaag gtggagtaca tcgccagggc cgggtggacc 1440
cgggatggca aatacgcctg ggccatgttc ctggaccggc ccagcagtg gctccagctc 1500
gtcctcctcc ccccgccctt gttcatccc agcacagaga atgaggagca gcggctagcc 1560
tctgccagag ctgtccccag gaatgtccag ccgtatgtgg tgtacgagga ggtcaccaac 1620
gtctggatca atgttcatga catcttctat cccttcccc aatcagaggg agaggacgag 1680
ctctgctttc tccgcgcaa tgaatgcaag accggcttct gccatttcta caaagtcacc 1740
gccgttttaa aatcccaggg ctaccgattgg agtgagccct tcagccccgg ggaagatgaa 1800
tttaagtgcc ccattaagga agagattgct ctgaccagcg gtgaatggga ggttttggcg 1860

```

```

aggcacggct ccaagggcac caaggacacg ccgctggagc accacctcta cgtggtcagc 1920
tatgaggcgg cgggcgagat cgtacgcctc accacgcccg gcttctccca tagctgctcc 1980
atgagccaga acttcgacat gttcgtcagc cactacagca gcgtgagcac gccgcctgc 2040
gtgcaegtct acaagctgag cggccccgac gacgaccccc tgcacaagca gccccgcttc 2100
tgggctagca tgatggaggg agccagctgc cccccggatt atgttctctc agagatcttc 2160
catttccaca cgcgctcgga tgtgcccctc tacggcatga tctacaagcc ccacgccttg 2220
cagccagggg agaagcacc caccgtcctc tttgtatatg gaggccccca ggtgcagctg 2280
gtgaataact ccttcaaagg catcaagtac ttgcccgtca acacactggc ctccctgggc 2340
tacgccgtgg ttgtgattga cggcaggggc tcctgtcagc gagggtctcg gttcgaaggg 2400
gccctgaaaa accnaatggg ccaggtggag atcgaggacc aggtggaggg cctgcagttc 2460
gtggccgaga agtatggctt catcgacctg agccgagttg ccatccatgg ctggtcctac 2520
gggggcttcc tctcgtctcat ggggctaate cacaagcccc aggtgttcaa ggccaaccg 2580
cttgcttata ctccacggct tcctggacga aaacgtgcac ttttccaca caaacttct 2640
cgtctcccaa ctgatccgag cagggaaacc ttaccagctc cagatctacc ccaacgagag 2700
acacagtatt cgctgccccg agtcgggcca gcactatgaa gtcacgttgc tgcactttct 2760
acaggaatac ctctgagcct gccacccggg agccgccaca tcacagcaca agtggctgca 2820
gcctccgcyg ggaaccaggc gggagggact gagtggcccg cgggcccag tgaggcactt 2880
tgtccccccc agcgtggccc agccccgagg agccgctgcc ttcaccgcc cgacgccttt 2940
tatccttttt taaacgctct tgggttttat gtccgctgct tcttggttgc cgagacagag 3000
agatgggtgt ctggggccag cccctcctct ccccgcttc tgggaggagg aggtcacacg 3060
ctgatgggca ctggagaggc cagaagagac tcagaggagc gggctgcctt ccgctgggg 3120
ctccctgtga cctctcagtc cctggccccg gccagccacc gtccccagca cccaagcatg 3180
caattgcttg tccccccg ccagcctccc caacttgatg tttgtgttt gtttggggg 3240
atatcttca taattattta aaagacaggc cgggcgcygt ggctcacgtc tgtaatcca 3300
gcactttggg aggtgagggc gggcgatca cctgaggtg ggagtcaag accagcctgg 3360
ccaacatggg gaaaccccg ctctactaaa aatacaaaa attagccggg tgtgtggcg 3420
cgtgcctata atcccagcta ctgggaggc tgaggcagga gaatcgctg aaccggggag 3480
gtggaggtg cggtagcca agatcgacc attgcactcc agcctgggca acaagagcga 3540
aactctgtct caaaataaat aaaaaataaa agacagaaag caagggtgct ctaaacttag 3600
acttgggtc cacaccggg agcggggtg caaccagca cctggtaggc tccatttctt 3660
cccaagccc actttcaggc aggcactgaa acgcaccgaa cttccacgct ctgctggtca 3720
gtggcggctg tcccccccc agcccagccg cccagccaca tgtgtctgcc tgaccgtac 3780
acaccagggg ttccggggtt gggagctgaa ccacccccac ctcagggta tattccctc 3840
tccccctccc tccccgcaa gagctctgcc aggggcgggc aaaaaaaaa gtaaaagaa 3900
aagaaaaaaaa aaaaaaagaa acaaacacc tctacatatt atggaaagaa aatattttg 3960
tcgattctta ttcttttata attatgcgtg gaagaagtag acacattaaa cgattccagt 4020
tggaacatg tcacctg 4037

```

```

<210> 41
<211> 706
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 41

```

```

Asp Thr Asp Val Val Tyr Lys Ser Glu Asn Gly His Val Ile Lys Leu
1          5          10          15
Asn Ile Glu Thr Asn Ala Thr Thr Leu Leu Leu Glu Asn Thr Thr Phe
          20          25          30
Val Thr Phe Lys Ala Ser Arg His Ser Val Ser Pro Asp Leu Lys Tyr
          35          40          45
Val Leu Leu Ala Tyr Asp Val Lys Gln Ile Phe His Tyr Ser Tyr Thr
          50          55          60
Ala Ser Tyr Val Ile Tyr Asn Ile His Thr Arg Glu Val Trp Glu Leu
          65          70          75          80
Asn Pro Pro Glu Val Glu Asp Ser Val Leu Gln Tyr Ala Ala Trp Gly
          85          90          95
Val Gln Gly Gln Gln Leu Ile Tyr Ile Phe Glu Asn Asn Ile Tyr Tyr
          100          105          110

```

Gln Pro Asp Ile Lys Ser Ser Ser Leu Arg Leu Thr Ser Ser Gly Lys  
 115 120 125  
 Glu Glu Ile Ile Phe Asn Gly Ile Ala Asp Trp Leu Tyr Glu Glu Glu  
 130 135 140  
 Leu Leu His Ser His Ile Ala His Trp Trp Ser Pro Asp Gly Glu Arg  
 145 150 155 160  
 Leu Ala Phe Leu Met Ile Asn Asp Ser Leu Val Pro Thr Met Val Ile  
 165 170 175  
 Pro Arg Phe Thr Gly Ala Leu Tyr Pro Lys Gly Lys Gln Tyr Pro Tyr  
 180 185 190  
 Pro Lys Ala Gly Gln Val Asn Pro Thr Ile Lys Leu Tyr Val Val Asn  
 195 200 205  
 Leu Tyr Gly Pro Thr His Thr Leu Glu Leu Met Pro Pro Asp Ser Phe  
 210 215 220  
 Lys Ser Arg Glu Tyr Tyr Ile Thr Met Val Lys Trp Val Ser Asn Thr  
 225 230 235 240  
 Lys Thr Val Val Arg Trp Leu Asn Arg Pro Gln Asn Ile Ser Ile Leu  
 245 250 255  
 Thr Val Cys Glu Thr Thr Thr Gly Ala Cys Ser Lys Lys Tyr Glu Met  
 260 265 270  
 Thr Ser Asp Thr Trp Leu Ser Gln Gln Asn Glu Glu Pro Val Phe Ser  
 275 280 285  
 Arg Asp Gly Ser Lys Phe Phe Met Thr Val Pro Val Lys Gln Gly Gly  
 290 295 300  
 Arg Gly Glu Phe His His Ile Ala Met Phe Leu Ile Gln Ser Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Glu Gln Ile Thr Val Arg His Leu Thr Ser Gly Asn Trp Glu Val Ile  
 325 330 335  
 Lys Ile Leu Ala Tyr Asp Glu Thr Thr Gln Lys Ile Tyr Phe Leu Ser  
 340 345 350  
 Thr Glu Ser Ser Pro Arg Gly Arg Gln Leu Tyr Ser Ala Ser Thr Glu  
 355 360 365  
 Gly Leu Leu Asn Arg Gln Cys Ile Ser Cys Asn Phe Met Lys Glu Gln  
 370 375 380  
 Cys Thr Tyr Phe Asp Ala Ser Phe Ser Pro Met Asn Gln His Phe Leu  
 385 390 395 400  
 Leu Phe Cys Glu Gly Pro Arg Val Pro Val Val Ser Leu His Ser Thr  
 405 410 415  
 Asp Asn Pro Ala Lys Tyr Phe Ile Leu Glu Ser Asn Ser Met Leu Lys  
 420 425 430  
 Glu Ala Ile Leu Lys Lys Lys Ile Gly Lys Pro Glu Ile Lys Ile Leu  
 435 440 445  
 His Ile Asp Asp Tyr Glu Leu Pro Leu Gln Leu Ser Leu Pro Lys Asp  
 450 455 460  
 Phe Met Asp Arg Asn Gln Tyr Ala Leu Leu Leu Ile Met Asp Glu Glu  
 465 470 475 480  
 Pro Gly Gly Gln Leu Val Thr Asp Lys Phe His Ile Asp Trp Asp Ser  
 485 490 495  
 Val Leu Ile Asp Met Asp Asn Val Ile Val Ala Arg Phe Asp Gly Arg  
 500 505 510  
 Gly Ser Gly Phe Gln Gly Leu Lys Ile Leu Gln Glu Ile His Arg Arg  
 515 520 525  
 Leu Gly Ser Val Glu Val Lys Asp Gln Ile Thr Ala Val Lys Phe Leu  
 530 535 540  
 Leu Lys Leu Pro Tyr Ile Asp Ser Lys Arg Leu Ser Ile Phe Gly Lys  
 545 550 555 560  
 Gly Tyr Gly Gly Tyr Ile Ala Ser Met Ile Leu Lys Ser Asp Glu Lys  
 565 570 575

Leu Phe Lys Cys Gly Ser Val Val Ala Pro Ile Thr Asp Leu Lys Leu  
580 585 590  
Tyr Ala Ser Ala Phe Ser Glu Arg Tyr Leu Gly Met Pro Ser Lys Glu  
595 600 605  
Glu Ser Thr Tyr Gln Ala Ala Ser Val Leu His Asn Val His Gly Leu  
610 615 620  
Lys Glu Glu Asn Ile Leu Ile Ile His Gly Thr Ala Asp Thr Lys Val  
625 630 635 640  
His Phe Gln His Ser Ala Glu Leu Ile Lys His Leu Ile Lys Ala Gly  
645 650 655  
Val Asn Tyr Thr Met Gln Val Tyr Pro Asp Glu Gly His Asn Val Ser  
660 665 670  
Glu Lys Ser Lys Tyr His Leu Tyr Ser Thr Ile Leu Lys Phe Phe Ser  
675 680 685  
Asp Cys Leu Lys Glu Glu Ile Ser Val Leu Pro Gln Glu Pro Glu Glu  
690 695 700  
Asp Glu  
705

- <210> 42
- <211> 4541
- <212> DNA
- <213> 智人(Homo sapiens)
- <400> 42

```

gkctykgtkg wtsmagatac agatgtggtg tataaaagcg agaatggaca tgtcattaaa      60
ctgaatatag aaacaaatgc taccacatta ttattggaaa acacaacttt tghtaaccttc      120
aaagcatcaa gacattcagt ttcaccagat ttaaaatag tccttctggc atatgatgtc      180
aaacagattt ttcattatgc gtatactgct tcatatgtga tttacaacat acacactagg      240
gaagtttggg agttaaatcc tcagaaagta gaggactccg tcttgcagta cgcggcctgg      300
ggtgtccaag ggcagcagct gatttatatt tttgaaaata atatctacta tcaacctgat      360
ataaagagca gttcattgcg actgacatct tctgaaaaag aagaataat ttttaatggg      420
attgtgtgact ggttatatga agaggaactc ctgcattctc acatcgccca ctgggtggca      480
ccagatggag aaagacttgc cttcctgatg ataaatgact ctttgggtacc caccatgggt      540
atccctcggg ttactggagc gttgtatccc aaaggaagc agtatccgta tcctaaggca      600
ggtcaagtga acccaacaat aaaattatat gttgtaaac tgatggacc aactcacact      660
tgggagctca tgccacctga cagctttaa tcaagagaat actatatcac tatgggtaaa      720
tgggtaagca ataccaagac tgtggtaaga tgggtaaac gacctcaga catctccatc      780
ctcacagtct gtgagaccac tacaggtgct tgtagtaaaa atatgagat gacatcagat      840
acgtggctct ctgagcagaa tgaggagccc gtgttttcta gagacggcag caaattcttt      900
atgacagtgc ctgttaagca agggggacgt ggagaatttc accacatagc tatgttctctc      960
atccagagta aaagtgagca aattaccgtg cggcatctga catcaggaaa ctgggaagtg      1020
ataaagatct tggcatacga tgaaactact caaaaaattt actttctgag cactgaatct      1080
tctcccagag gaagcagct gtacagtgct tctactgaag gattattgaa tcgccaatgc      1140
atttcatgta atttcatgaa agaacaatgt acataatttg atgccagttt tagtcccagc      1200
aatcaacatt tcttattatt ctgtgaaggt ccaaggttcc cagtggtcag cctacatagt      1260
acggacaacc cagcaaaata ttttatattg gaaagcaatt ctatgctgaa ggaagctatc      1320
ctgaagaaga agataggaaa gccagaaatt aaatccttc atattgacga ctatgaactt      1380
cctttacagt tgtcccttcc caaagatttt atggaccgaa accagtatgc tcttctgtta      1440
ataatggatg aagaaccagg aggccagctg gttacagata agttccatg tgactgggat      1500
tccgtactca ttgacatgga taatgtcatt gtgcaagat ttgatggcag aggaagtgga      1560
ttccagggtc tgaaaatttt gcaggagatt catcgaagat taggttcagt agaagtaag      1620
gaccaataa cagctgtgaa atttttgctg aaactgcctt acattgactc caaagatta      1680
agcatttttg gaaagggtta tgggtggctat attgcatcaa tgatcttaa atcagatgaa      1740
aagcttttta aatgtggatc cgtggttgca cctatcacag acttgaatt gtatgcctca      1800
gctttctctg aaagatacct tgggatgcca tctaaggaag aaagcactta ccaggcagcc      1860
agtgtgctac ataatgttca tggcttgaaa gaagaaata tattaataat tcatggaact      1920
gctgacacaa aagttcattt ccaacactca gcagaattaa tcaagcacct aataaagct      1980
ggagtgaatt atactatgca ggtctacca gatgaaggtc ataactgatc tgagaagagc      2040

```

```

aagtatcatc tctacagcac aatcctcaaa ttcttcagtg attgtttgaa ggaagaaata 2100
tctgtgctac cacaggaacc agaagaagat gaataatgga ccgatatttat acagaactga 2160
agggaaatatt gaggetcaat gaaacctgac aaagagactg taatattgta gttgctccag 2220
aatgtcaagg gcagcttacg gagatgtcac tggagcagca cgctcagaga cagtgaacta 2280
gcatttgaat acacaagtcc aagtctactg tgttgctagg ggtgcagaac ccgtttcttt 2340
gtatgagaga ggtcaaaggg ttggtttcct gggagaaatt agttttgcat taaagtagga 2400
gtagtgcattg ttttctctcg ttatccccct gtttgttctg taactagtgtg ctctcatttt 2460
aatttctactg gccaccatca tctttgcata taatgcacaa tctatcatct gtcctacagt 2520
ccctgatctt tcatggctga gctgcaatct aacactttac tgtaccttta taataagtgc 2580
aattccttca ttgtctatta ttatgcttaa gaaaatattc agttaataaa aaacagagta 2640
ttttatgtaa tttctgtttt taaaagaca ttattaatg ggtcaaagga catatagaaa 2700
tgtggatttc agcaccttcc aaagttcagc cagttatcag tagatacaat atctttaaat 2760
gaacacacga gtgtatgtct cacaaatat atacacaagt gtgcatatac agttaatgaa 2820
actatcttta aatgttattc atgctataaa gagtaaacgt ttgatgaatt agaagagatg 2880
ctcttttcca agctataatg gatgctttgt ttaatgagcc aatatgatg aaacattttt 2940
tccaattcaa attctagcta ttgctttcct ataaatgttt gggttgtggt tggatttgg 3000
tttagtgggt aatagttttc cagttgcatt taattttttg aatatgatac cttgtcacat 3060
gtaaattaga tacttaaaata ttaaattata gtttctgata aagaaatttt gttaacaatg 3120
caatgccact gagtgcatt ttgctctttt ggtggagaag gcttttttca aaactcttgg 3180
tccttttact tctttctctc agtgcagaat caattctcat tttcatcgta aaagcaata 3240
gctggattat ttcatttgc agtttctatt tagtattcca tgcctgcca attcatctgt 3300
tactgtttaa tttcaattct tctggtgaga attagaaatg aaatattttt tattcattgg 3360
ccaaaagtt cacagacagc agtgtttgct atttactttg aattgaaggc acaaaatgca 3420
tcaattcctg tgctgtgttg acttgcagta gtaagtaact gagagcataa aataaacctg 3480
actgtatgaa gtcaatttaa gtgatgagaa catttaactt tggtgactaa agtcagaata 3540
tcttctcact tcacttaagg gatcttccag aagatatcta aaagtctgta ataagcttag 3600
aagttcagat aaatctaggc aggatactgc atttttgtgg ttttaaaaaa gtccttagga 3660
cagactgaat taccataact tatggcatca ggaggaaact ttaaaatata aaggaatcac 3720
tcagtcaccc tcctgttttg ttgaaggatc aaccccaaat tctgggtatt tgagtacatg 3780
tgaatcatgg atttggtatt caactttttc cctggatgct ttggaatcgt gcttccatg 3840
ctccactggg ttcaatttaa aataggagag gctttctctt ctgaaagatc catttttaggt 3900
ctttttcaag aatagtgaac acatttttta acaaaataag ttgtaatttt aaaaggaag 3960
ttttgcctat tttattaaga tggaaatttc tttttaggct aatttgaat ccaactgaag 4020
cttttaacc aatattttaa atttgaacca ctatgtttt ttatgatgca atgattatg 4080
ttgtctgaaa ggtgtggttt tattgaatgt ctatttgagt atcattttaa aagtatttgc 4140
cttttactgt catcatttct cttgttttat tattattatc aatgtttatc tatttttcaa 4200
ttaatttaac acagtcttca atgtgaaga catttttctg gaacccgttt tccccttaa 4260
cactaaagag acctcaagtg aaagcatatt gcttagtagg aaggtagaaa atgtaatcc 4320
ctgcgattct ttgagtttta atgacaggtt cattttcagt aaaggaatg ctcaccaaca 4380
catagtacc aactattaaa ggaatcatgt gattggattt tcccctgtat acatgtaccc 4440
ttggtcataa tcccactatt tcatacatat ttatgcattg ctagattttc ctaggactcc 4500
aatagcatgc tttccaagtg ttattattcc cttaatgta a 4541

```

```

<210> 43
<211> 691
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 43

```

```

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

```

Asn Pro Pro Glu Val Glu Asp Ser Val Leu Gln Tyr Ala Ala Trp Gly  
 85 90 95  
 Val Gln Gly Gln Gln Leu Ile Tyr Ile Phe Glu Asn Asn Ile Tyr Tyr  
 100 105 110  
 Gln Pro Asp Ile Lys Ser Ser Ser Leu Arg Leu Thr Ser Ser Gly Lys  
 115 120 125  
 Glu Glu Ile Ile Phe Asn Gly Ile Ala Asp Trp Leu Tyr Glu Glu Glu  
 130 135 140  
 Leu Leu His Ser His Ile Ala His Trp Trp Ser Pro Asp Gly Glu Arg  
 145 150 155 160  
 Leu Ala Phe Leu Met Ile Asn Asp Ser Leu Val Pro Thr Met Val Ile  
 165 170 175  
 Pro Arg Phe Thr Gly Ala Leu Tyr Pro Lys Gly Lys Gln Tyr Pro Tyr  
 180 185 190  
 Pro Lys Ala Gly Gln Val Asn Pro Thr Ile Lys Leu Tyr Val Val Asn  
 195 200 205  
 Leu Tyr Gly Pro Thr His Thr Leu Glu Leu Met Pro Pro Asp Ser Phe  
 210 215 220  
 Lys Ser Arg Glu Tyr Tyr Ile Thr Met Val Lys Trp Val Ser Asn Thr  
 225 230 235 240  
 Lys Thr Val Val Arg Trp Leu Asn Arg Pro Gln Asn Ile Ser Ile Leu  
 245 250 255  
 Thr Val Cys Glu Thr Thr Thr Gly Ala Cys Ser Lys Lys Tyr Glu Met  
 260 265 270  
 Thr Ser Asp Thr Trp Leu Ser Gln Gln Asn Glu Glu Pro Val Phe Ser  
 275 280 285  
 Arg Asp Gly Ser Lys Phe Phe Met Thr Val Pro Val Lys Gln Gly Gly  
 290 295 300  
 Arg Gly Glu Phe His His Ile Ala Met Phe Leu Ile Gln Ser Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Glu Gln Ile Thr Val Arg His Leu Thr Ser Gly Asn Trp Glu Val Ile  
 325 330 335  
 Lys Ile Leu Ala Tyr Asp Glu Thr Thr Gln Lys Ile Ser Ala Ser Thr  
 340 345 350  
 Glu Gly Leu Leu Asn Arg Gln Cys Ile Ser Cys Asn Phe Met Lys Glu  
 355 360 365  
 Gln Cys Thr Tyr Phe Asp Ala Ser Phe Ser Pro Met Asn Gln His Phe  
 370 375 380  
 Leu Leu Phe Cys Glu Gly Pro Arg Val Pro Val Val Ser Leu His Ser  
 385 390 395 400  
 Thr Asp Asn Pro Ala Lys Tyr Phe Ile Leu Glu Ser Asn Ser Met Leu  
 405 410 415  
 Lys Glu Ala Ile Leu Lys Lys Lys Ile Gly Lys Pro Glu Ile Lys Ile  
 420 425 430  
 Leu His Ile Asp Asp Tyr Glu Leu Pro Leu Gln Leu Ser Leu Pro Lys  
 435 440 445  
 Asp Phe Met Asp Arg Asn Gln Tyr Ala Leu Leu Leu Ile Met Asp Glu  
 450 455 460  
 Glu Pro Gly Gly Gln Leu Val Thr Asp Lys Phe His Ile Asp Trp Asp  
 465 470 475 480  
 Ser Val Leu Ile Asp Met Asp Asn Val Ile Val Ala Arg Phe Asp Gly  
 485 490 495  
 Arg Gly Ser Gly Phe Gln Gly Leu Lys Ile Leu Gln Glu Ile His Arg  
 500 505 510  
 Arg Leu Gly Ser Val Glu Val Lys Asp Gln Ile Thr Ala Val Lys Phe  
 515 520 525  
 Leu Leu Lys Leu Pro Tyr Ile Asp Ser Lys Arg Leu Ser Ile Phe Gly  
 530 535 540

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

- <210> 44
- <211> 4496
- <212> DNA
- <213> 智人(Homo sapiens)
- <400> 44

```

gkctykgtkg wtsmagatac agatgtggtg tataaaagcg agaatggaca tgtcattaaa 60
ctgaatatag aaacaaatgc taccacatta ttattggaaa acacaacttt tgtaaccttc 120
aaagcatcaa gacattcagt ttcaccagat ttaaaatag tccttctggc atatgatgtc 180
aacagathtt ttcattatc gtatactgct tcatatgtga tttacaacat acacactagg 240
gaagtttggg agttaaatcc tccagaagta gaggactcgg tcttgcagta cggggcctgg 300
ggtgtccaag ggcagcagct gatttatatt tttgaaaata atatctacta tcaacctgat 360
ataaagagca gttcattgcg actgacatct tctggaaaag aagaaataat ttttaatggg 420
attgctgact gtttatatga agaggaactc ctgcattctc acatcgccca ctgggtggtca 480
ccagatggag aaagacttgc cttcctgatg ataaatgact ctttgggtacc caccatgggt 540
atccctcggg ttactggagc gttgtatccc aaaggaaagc agtatccgta tcctaaggca 600
ggtcaagtga acccaacaat aaaattatat gttgtaaacc tgtatggacc aactcacact 660
ttggagctca tgcccactga cagctttaa tcaagagaat actatatcac tatggttaa 720
tgggtaagca ataccaagc tgtggtaaga tggttaaacc gacctcagaa catctccatc 780
ctcacagtct gtgagaccac tacaggtgct tgtagtataa aatatgagat gacatcagat 840
acgtggctct ctcagcagaa tgaggagccc gtgttttcta gagacggcag caaattcttt 900
atgacagtgc ctgttaagca agggggacgt ggagaatttc accacatagc tatgttcctc 960
atccagagta aaagtgagca aattaccgtg cggcatctga catcaggaaa ctgggaagtg 1020
ataaagatct tggcatcaga tgaactact caaaaaatca gtgcttctac tgaaggatta 1080
ttgaatcgcc aatgcatttc atgtaatttc atgaaagaac aatgtacata ttttgatgcc 1140
agttttagtc ccatgaatca acatttctta ttattctgtg aagggtccaag ggtcccagtg 1200
gtcagcctac atagtacgga caaccagca aatatctta tattggaag caattctatg 1260
ctgaaggaag ctatcctgaa gaagaagata ggaaagccag aatttaaat ccttcatatt 1320
gacgactatg aacttccttt acagttgtcc cttcccaag attttatgga cogaaccag 1380
tatgctcttc tgtaataat ggatgaagaa ccaggaggcc agctggttac agataagttc 1440
catattgact gggattccgt actcattgac atggataatg tcattgtagc aagattgat 1500
ggcagaggaa tgggattcca gggctgtaa atttgcagg agattcatcg aagattaggt 1560
tcagtagaag taaaggacca aataacagct gtgaaatctt tgctgaaact gccttacatt 1620
gactccaama gattaagcat ttttggaaag ggttatggtg gctatattgc atcaatgatc 1680
ttaaaatcag atgaaaagct ttttaaatgt ggtaccgtgg ttgcacctat cacagacttg 1740
aaattgtatg cctcagcttt ctctgaaaga taccttggga tgccatctaa ggaagaaagc 1800
acttaccagg cagccagtgt gctacataat gttcatggct tgaaagaaga aatatatta 1860
ataattcatg gaactgctga cacaaaagtt catttccaac actcagcaga attaatacag 1920
    
```

```

cacctaataa aagctggagt gaattatact atgcaggtct acccagatga aggtcataac 1980
gtatctgaga agagcaagta tcatctctac agcacaatcc tcaaattctt cagtattgtt 2040
ttgaaggaag aaatatctgt gctaccacag gaaccagaag aagatgaata atggaccgta 2100
tttatacaga actgaaggga atattgagyc tcaatgaaac ctgacaaaga gactgtaata 2160
ttgtagttgc tccagaatgt caagggcagc ttacggagat gtcactggag cagcacgctc 2220
agagacagtg aactagcatt tgaatacaca agtccaagtc tactgtgttg ctaggggtgc 2280
agaaccctgt tctttgtatg agagaggtca aagggttggg ttcctgggag aaattagttt 2340
tgcattaaag taggagtagt gcatgttttc ttctgttacc cccctgtttg ttctgtaact 2400
agttgctctc attttaattt cactggccac catcatcttt gcatataatg cacaatctat 2460
catctgtcct acagtccctg atctttcatg gctgagctgc aatctaacac tttactgtac 2520
ctttataata agtgcaattc tttcattgtc tattattatg cttagaaaaa tattcagtta 2580
ataaaaaaca gattttttta tghtaattct gtttttaaaa agacattatt aaatgggtca 2640
aaggacatat agaatgtgg atttcagcac tctccaaggt tcagccagtt taactagat 2700
acaatatctt taaatgaaca cacgagtgta tgtctcaaaa tataataca caagtgtgca 2760
tatacagtta atgaaactat ctttaaagt tttcatgct ataaagagta aacgtttgat 2820
gaattagaag agatgctctt ttccaagcta taatggatgc tttgtttaat gagccaaata 2880
tgatgaaaca ttttttccaa ttcaaattct agctattgct ttcctataaa tghtttgggtt 2940
gtgtttggta ttgttttttag tggttaatag ttttccagtt gcatttaatt ttttgaatat 3000
gataccttgt cacatgtaaa ttagatactt aaatattaaa ttatagtttc tgataaagaa 3060
atthttgttaa caatgcaatg ccactgagtg ctatthttgct cthtttgggtg agaaggcttt 3120
tttcaaaact ctgggtcctt ttacttcttt ctctcagtg agaatcaatt ctcatthtca 3180
tcgtaaaagc aaatagctgg attatthtcat ttgccagttt ctatthtagta ttccatgctt 3240
gcccattca tctgttactg ttttaattca attcttctgg tgagaattag aaatgaata 3300
ttttttattc attggccaaa aagttcacag acagcagtg ttgctattta ctttgattg 3360
aaggcacaaa atgcatcaat tcctgtgctg tgttgacttg cagtagtaag taactgagag 3420
cataaaataa acctgactgt atgaagtcaa ttttaagtga gagaacattt aactttgggtg 3480
actaaagtca gaatatcttc tcacttcact taagggatct tccagaagat atctaaaagt 3540
ctgtaataag cttagaagtt cagataaatc taggcaggat actgcatttt tgtggthttt 3600
aaaaagtcct taggacagac tgaattatca taacttatgg catcaggagg aaactthtaa 3660
atatcaagga atcactcagt caccctcctg ttttgttgaa ggatcaaccc caaattctgg 3720
gtatthtgagt acatgtgaat catggatttg gtattcaact ttttccttgg atgctthtgg 3780
atcgtgtctt ccattgctcca ctgggttcaa tttaaaatag gagaggcttt ctcttctgaa 3840
agatccattt taggtcttht tcaagaatag tgaacacatt tthtaacaaa ataagttgta 3900
atthtaaaag gaaagthttg cctatthttat taagatggaa atthctthtt aggctaattt 3960
gaaatccaac tgaagcttht taaccaatat tthaaatttg aaccactaga gththttatg 4020
atgcaaatga ttatgttttc tgaagggtgt ggtthttatt aatgtctatt tgagtatcat 4080
ttaaaaagta tttgcttht actgtcatca tttctcttgt tttattatta ttatcaatgt 4140
ttatctatth ttcaattaat ttaatacagt ttctaatttg aaagacattt ttctggaacc 4200
cgtthtcccc ttaaacacta aagagacctc aagtgaagc atattgctta gtaggaaggt 4260
agaaaatgth aatccctgcg attctthttag tthtaatgac aggttcattt tcagtaaggt 4320
aaatgctcac caacacatg tcaccaacta ttaaggaaat catgtgattg gattthcccc 4380
tgtatacatg tacccttggg cataatccca ctatthcata catatthtag cattgctaga 4440
thttctagg actccaatag catgctthtc aagtgthatt attcccttaa tghtaa 4496

```

```

<210> 45
<211> 29
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 45

```

```

cggtagcatg gcagcagcaa tggaaaacag 29

```

```

<210> 46
<211> 39
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 46

```

```

ggagctcgcg gccgctcata tcactthttag agcagcaat 39

```

<210> 47	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 智人(Homo sapiens)	
<400> 47	
<b>caagctttat cacttttaga gcagcaa</b>	<b>27</b>
<210> 48	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> 智人(Homo sapiens)	
<400> 48	
<b>cacattcttg ctgcatcagt ca</b>	<b>22</b>
<210> 49	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> 智人(Homo sapiens)	
<400> 49	
<b>ttgggtcacc ttcaggactt ga</b>	<b>22</b>
<210> 50	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 智人(Homo sapiens)	
<400> 50	
<b>caagcttacc atggccacca ccgggac</b>	<b>27</b>
<210> 51	
<211> 37	
<212> DNA	
<213> 智人(Homo sapiens)	
<400> 51	
<b>cggatccgcg gccgctcaga ggtattcctg tagaaag</b>	<b>37</b>
<210> 52	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 智人(Homo sapiens)	
<400> 52	
<b>cggatccagg tattcctgta gaaagtg</b>	<b>27</b>
<210> 53	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 智人(Homo sapiens)	
<400> 53	
<b>tacgccgtgg ttgtgattga</b>	<b>20</b>
<210> 54	
<211> 20	
<212> DNA	

<213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 54  
 ccatacttct cggccacgaa 20  
 <210> 55  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 55  
 gcctgggatt gtgcactgt 19  
 <210> 56  
 <211> 29  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 56  
 gtgtattcaa atgctagttc actgtctct 29  
 <210> 57  
 <211> 22  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 57  
 agctagcact gtccagggtc ct 22  
 <210> 58  
 <211> 25  
 <212> DNA  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 58  
 agggcccttc atcttcttct ggttc 25  
 <210> 59  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 59  
 Val Glu Asp Asp Val Met Glu Arg Gln Arg Leu Ile Glu Ser Val Pro  
 1 5 10 15  
 Asp Ser Val  
 <210> 60  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 60  
 Ser Thr Glu Asn Glu Glu Gln Arg Leu Ala Ser Ala Arg Ala Val Pro  
 1 5 10 15  
 Arg Asn Val  
 <210> 61  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 61  
 Lys Glu Ala Ile Leu Lys Lys Lys Ile Gly Lys Pro Glu Ile Lys  
 1 5 10 15

```

DPP4 1 .....MKTPTKVVLLGLIG....AAALVT
DPRP1 1 MAAAMETEQLGVEIFETADCEENIESODRPKLEPFYVERYS.SQLEKLIADTFVYHQYMM
DPRP2 1 .....MATTGTPADRGDAAATDDPAARFQVQKHS.DGERSLIHCSPYSSLIIV
DPRP3 1 .....MNQJASVSHHKCOPSKTIKELGNSPPQRNWKQIAIAIALLVILVVCV

DPP4 20 IITVPVVLNKGITDDATADSRKTYTLTD...YLKN..TYRLKLYSLRWISDHEYLYKOEN
DPRP1 61 AKAPHDFMFKRNLPDGFHDEIYIAMSGENEHTIYKSEIPIPTINRAAVLMSWPELL
DPRP2 50 NKAPHDFQFYQKIDESGPHCHLHLLKMPYGSPEHSILYKSEIPIPKVKEKELLLSWQML
DPRP3 48 IITMSVILLSP..DELTNSSSETRLSLED..LFRKD..FVLHD.PEARWINOTDVVYSEN

DPP4 75 .NILVFNAEYCNSS....VFLENSTPDEFCHSINDYSISPDQPIILLEFVYVKQWRHSYI
DPRP1 121 .DLFQHTLDDQMPSPFPHKRRERRRIRIYVLAAYLHQG.SQIFLFOAGSGIYFVKDGGP
DPRP2 110 .DHFQHTPHHGVYSPFHEKRRERRRIRIYVLAAYLHQG.SQIFLFOASNSLFIKRDGGK
DPRP3 101 GHVIKLNLETNATH....LLENTTETVTE..KASRHSVSEDLKYVLLANDVKQIEHYSYI

DPP4 130 ASYDIYDLNK...ROLIITEERIEPNTQVVTWSPVGHKLAYVWINDIYKIEPNLPSYRIT
DPRP1 179 QGETQQPLRF...NLVETSCPNIE.MDPIICPADPDIAPFHSKRWISNIVIREERLTI
DPRP2 168 NGEMVSEPKP...LEIKIQCSGPR.MDPIICPADPAEFSFNNSDLWANJETGEERLTI
DPRP3 155 ASYVIYNLHTREVWELNPPPEVEDSVIQYAAWGVQGOQLIYIFENNIYQPDIKSSSLRIT

DPP4 187 WTG....KEDIITYNGITDWVYEEVFSAYSAWSENGTFLAY....A..QFNDETEVP
DPRP1 235 YVHNELANMEEDARSAGVATEVLQEPDQVSGKRCFKAETTPS.CGRILRILYEENDES
DPRP2 224 FCHQGLSNVLDLDPKSAGVATEVIQEEPLSFTGDEKCFIASWEGSEGLNLRILYEEVDES
DPRP3 215 SSG....KEEIIFNCIADWLYEELLSHSHIAHWSDEGERLAF.....LMINDSLVP

DPP4 235 LIEYSFYSDDESLOYPKIVRVYPHAGAVNP..VWFEVWHTDSLSSVTNATSIOITAPAS
DPRP1 294 EVELIHWTRMLETFRASERRRIRIYVLAAYLHQG.VWFEVWHTDSLSSVTNATSIOITAPAS
DPRP2 284 EVELIHWTRMLETFRASERRRIRIYVLAAYLHQG.VWFEVWHTDSLSSVTNATSIOITAPAS
DPRP3 263 TMVTPRFIYALYP..KQKQVYHAGAVNP..TIRLYVWVLYG....PHTTLELMPDPS

DPP4 293 MLIG.DHYLCDVTWATQ.ERISLQNLRRION.....
DPRP1 354 ILFEGVETARAGAPETQVWASLILHSSSTRLOINLISPELFIPEVDDVMERQRLIESV
DPRP2 344 SLFPKVEYARAGAPTRDGHYARAMEVQKQWQLNLLPPELFIPESTENEEQRLASARAV
DPRP3 314 FKSREYVITMVKAVSN.TKTVVRRRLNRRON.....

DPP4 322 .YSVMDICDYDESSGRNCLVAROHIEMSTICWVGRFRPSEPHFTLDGNSFYKIIISNE..
DPRP1 414 PDSVITPLIIEETDILYVIFDPAHFPOS.HEEIEFIFASECKTGFRHLKYKITSIUKE
DPRP2 404 ERNCOEYVVEEYVNVVAVADYFYPFPOSECEDELCELRANECKTGFCFLYKVIKVLKS
DPRP3 343 .ISILTVGETTGT.....ACSKKYEMTSDTWLSQONE.EPVFSRDGSKFFMTVPVKQG

```

图 1A

DPP4 379 E.....GVRHICYFQIDK.....DCTFLTKGTREVIC.....TEALITSDYLYYISNEYK  
DPRP1 473 SKYKRSSGQLPAPSDFLCER.....EINLIDRERLDRPHENQNEVRRLEPFECTK  
DPRP2 464 QGYDWSEPFSPGGEDEFICER.....EELLRERLDRPHENQNEVRRLEPFECTK  
DPRP3 394 GR.....GEFHIIAMFLIQSKSEQITVRHLRANREVIK.....ILAYEETIQKLYLSIE

DPP4 424 GMPGGRNLEKIQLSDYTKVFCLSCELNPERCOYYSVSFSKEAKNYQLRCSQPCPLPLYTLH  
DPRP1 529 DSPDEHHI...VSNVNPCLDRRLIDRQYSHSCCISQHCDFI...YRNQKNE.HGSLRNL  
DPRP2 520 DTPDEHHI...VSNVNPCLDRRLIDRQYSHSCCISQHCDFI...YRNQKNE.HGSLRNL  
DPRP3 445 SSPRCRQLASASTEGLLNRQCISQNFMKEQCTYFDASFSFPMNQHFLLFCEGERLQVVSLEH

DPP4 484 SSVNDKGLRVLEDNSALDKMLQN..VQMPSSKLLDFIILNETKFWYQMIILPFFDKSEKYP  
DPRP1 588 SPEDDPTCKTKFEWATILDSAGPLDQYTFEIESFSESTTGFTLYGMLYKPHLDPGKYP  
DPRP2 579 GPDDPLHKQPRFWASMMEAASCPDVAVPEIHFHHSVVRVRYCMIYKPHALOPGKHP  
DPRP3 505 STDNPAKYFILESNSMLKEAILKKGK...EIKILHIDDYELPQSLPKDFMDRNOVA

DPP4 542 LLLDVYAGPCSOKADTVFR..LNWATYLASTENITVASFDGRGSGYQCDKIMHAINPFLG  
DPRP1 648 TVLFVYGGQVAVLNLNLSFQIKALFLNLTASLGAVVEIDGFGSCQRSLRFEGALNQM  
DPRP2 639 TVLFVYGGQVAVLNLNLSFQIKALFLNLTASLGAVVEIDGFGSCQRSLRFEGALNQM  
DPRP3 563 LLLIMDEEPGGQAVTDKEH..IDSDSVLIDMDNVIARFDCFGSGFQSLKILQEIHRRLC

DPP4 600 TFEVEDQIEAARQFS.KMGFVDNEPIATWQWSYGGYVTSMVVLGSGSGVFKCGIYAVPVSR  
DPRP1 708 QIEIDQVVEGLQYASRDDEIDDE...QVAVLNLNLSFQIKALFLNLTASLGAVVEIDGFGSCQRSLRFEGALNQM  
DPRP2 699 QVELEDQVEGLQFVAEKYQV...QVAVLNLNLSFQIKALFLNLTASLGAVVEIDGFGSCQRSLRFEGALNQM  
DPRP3 621 SVEVKDQITAVKELL.KLPYIDSKRLSIFGKGYGGYIASMILKSDKLEKFCGSSVVAITD

DPP4 659 WEYYDSVYTFRYMCLPTPEDNLDHYRNSTVMSRAENFKQVEYLLIHCTADDNVHFQOSAQ  
DPRP1 768 WIFYITGYTFRYMCHFDONFQCYLGSVMQAENFPSEPHPLLLGFLDENYIFAHTSI  
DPRP2 759 WMAYITGYTFRYMCHFDONFQCYLGSVMQAENFPSEPHPLLLGFLDENYIFAHTSI  
DPRP3 680 LKLYASAFSERYLCMPKSKEE..TYQAASVLIHNVHGLKEENLLIHCTADTKVHFOHSAE

DPP4 719 ISKALVDVGVDFQAMWYTPDEDHGIASSTAHQHIYTHMSHFIKQCFSLP.....  
DPRP1 828 LLSFLVRACKP...QVAVLNLNLSFQIKALFLNLTASLGAVVEIDGFGSCQRSLRFEGALNQM  
DPRP2 819 LVSQIRV...QVAVLNLNLSFQIKALFLNLTASLGAVVEIDGFGSCQRSLRFEGALNQM  
DPRP3 738 LIKHLIKACVNFIMQVYTPDEGHNVSEK.SKYHLYSTILK...FSDCLKEEISVLPQPEPEDE

图 1B

hDPRP1 1 MAAAMETEQLGVEIFETAFCEEN.IESODRPKLEPFYVERYSWSQLKLLA)TRKTHGYM  
mDPRP1 1 MAAAMETEQLGVEIFETAFCEEN.IESODRPKLEPFYVERYSWSQLKLLADTRKTHGYM

hDPRP1 60 MAKAPHDFMEVKRNDPDCGHSDFNYTLANSCENRENTLIFYSEIFKINRAAVILSLWKPL  
mDPRP1 61 MAKAPHDFMEVKRNDPDCGHSDFNYTLANSCENRENTLIFYSEIFKINRAAVILSLWKPL

hDPRP1 120 LDLEQATLDYGHYSREERI LFERNEIGTVGIASLDYHCISGTHLUDAGSGIYLINDGGPQ  
mDPRP1 121 LDLEQATLDYGHYSREELRLRLRNRIGTVGIASLDYHCPSSGTELSGAGSGIYLINDGGPH

hDPRP1 180 GFTQOPLRPULVETSCENTREDPKLCPADPQITAFIHSNDIWLISNVTREEREKITYVHNH  
mDPRP1 181 GFTQOPLRPULVETSCENTREDPKLCPADPQITAFIHSNDIWLISNVTREEREKITYVHNH

hDPRP1 240 LANMEEDARSAGVATFVLQEEFDRIYSGYWCCKAETTPSSGGKILRIIYEENDESIVEITH  
mDPRP1 241 LANMEEDARSAGVATFVLQEEFDRIYSGYWCCKAETTPSSGGKILRIIYEENDESIVEITH

hDPRP1 300 VTSFMLETRRADSFYRYPKGTANPKVTFEETSETVLAERIKIDVILKFIKDPFETLDFGV  
mDPRP1 301 VTSFMLETRRADSFYRYPKGTANPKVTFEETSETVLAERIKIDVILKFIKDPFETLDFGV

hDPRP1 360 EYIARACWTPEGNYAWSIILDRSOTSLQIVLISPELFIPEVDIVKRRRLIESVFDSDVTE  
mDPRP1 361 EYIARACWTPEGNYAWSIILDRSOTSLQIVLISPELFIPEVDIVKRRRLIESVFDSDVTE

hDPRP1 420 LIYYEETTDIWINIHDIHFRVFECHLHLEFFIADCKTGRHLYEITSILNFSKYRSS  
mDPRP1 421 LIYYEETTDIWINIHDIHFRVFECHLHLEFFIADCKTGRHLYEITSILNFSKYRSS

hDPRP1 480 EGLPAPSDTRCFIKKEITLISAEHVEVLEERHIIWDLAELVYETSDAQLHHEIYV  
mDPRP1 481 EGLPAPSDTRCFIKKEITLISAEHVEVLEERHIIWDLAELVYETSDAQLHHEIYV

hDPRP1 540 SYVTPGEVTLTDRGYSHSCCKRHCDFEISYSHHHPHCVSLYKLSSEEDDTCKRKE  
mDPRP1 541 SYVTPGEVTLTDRGYSHSCCKRHCDFEISYSHHHPHCVSLYKLSSEEDDTCKRKE

hDPRP1 600 FWATILDSAGPLPDYTPPEIFSEFSTGCEPLERIKRILDQPKFAPVMEFVYDQVQ  
mDPRP1 601 FWATILDSAGPLPDYTPPEIFSEFSTGCEPLERIKRILDQPKFAPVMEFVYDQVQ

hDPRP1 660 LVNNRFRGVYERLNIILASLGVVVVLDHFGGCHHEIKRFEVATYAPQIFUDQVEGLO  
mDPRP1 661 LVNNRFRGVYERLNIILASLGVVVVLDHFGGCHHEIKRFEVATYAPQIFUDQVEGLO

hDPRP1 720 YLASRYDFIDLDRVGIRHGWYRHYLHIAINLPSDURALACADYVIMLYDQNTFRY  
mDPRP1 721 YLASRYDFIDLDRVGIRHGWYRHYLHIAINLPSDURALACADYVIMLYDQNTFRY

hDPRP1 780 GSHIDQDFQGYLGGVAGDAKRFEDLDELDLDMVHFAETIILSLGVRANKY  
mDPRP1 781 GSHIDQDFQGYLGGVAGDAKRFEDLDELDLDMVHFAETIILSLGVRANKY

hDPRP1 840 DLQTYQEHSTRVPESENYLHLIHYCEIHSPIAAIKVI  
mDPRP1 841 DLQTYQEHSTRVPESENYLHLIHYCEIHSPIAAIKVI

图 2

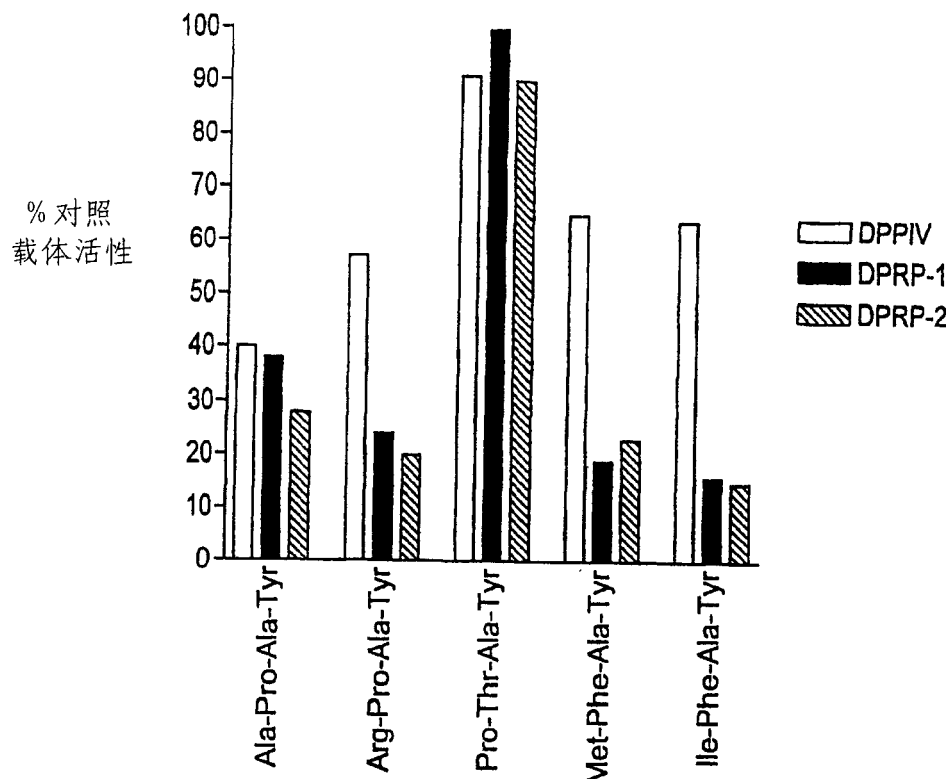


图 3

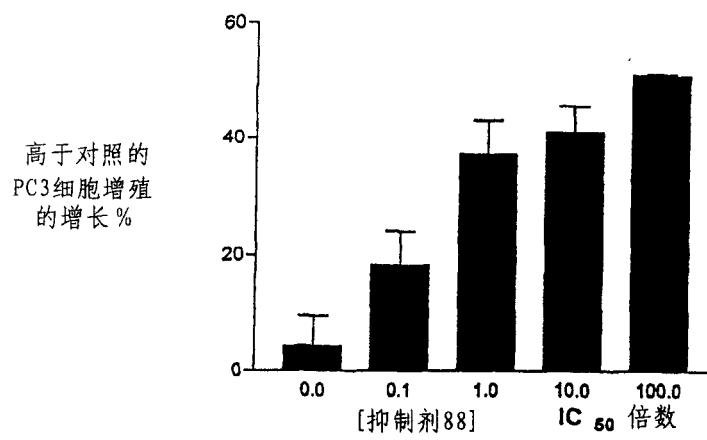


图 4A

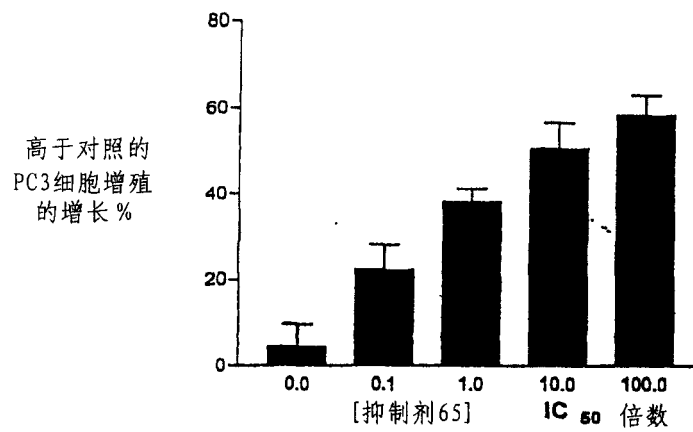


图 4B

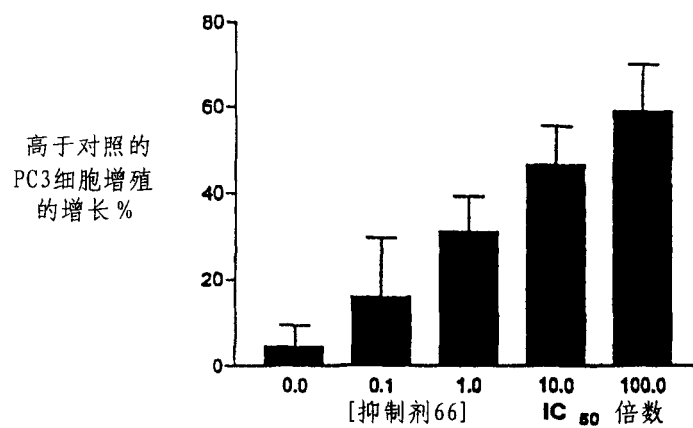


图 4C

