



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116324408 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 23

(21) 申请号 202180057596.7

H·比韦斯塔尔

(22) 申请日 2021.06.21

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有

限公司 44205

(30) 优先权数据

专利代理师 黄琳娟

63/040,925 2020.06.18 US

63/212,721 2021.06.20 US

(51) Int.Cl.

G01N 33/53 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.01.31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/038312 2021.06.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/258074 EN 2021.12.23

(71) 申请人 J·伦德奎斯特

地址 瑞典胡丁厄

申请人 L·U·瓦尔贝格 H·比韦斯塔尔

权利要求书7页 说明书24页

序列表51页 附图20页

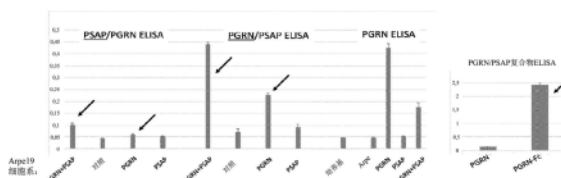
(72) 发明人 J·伦德奎斯特 L·U·瓦尔贝格

(54) 发明名称

分泌 α -突触核蛋白靶向抗体、颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原及两者的复合物以及GDNF的细胞系

(57) 摘要

一种包含哺乳动物细胞系的细胞培养物,所述细胞系被修饰以表达由颗粒蛋白前体多肽和鞘脂激活蛋白原多肽组成的异二聚体。



1. 颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物。
2. 根据权利要求1所述的复合物,其中所述复合物是颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的异二聚体。
3. 根据权利要求1所述的复合物,其中所述复合物是融合蛋白。
4. 根据权利要求3所述的复合物,其中所述融合蛋白是重组形成的。
5. 根据权利要求3所述的融合蛋白,其中所述融合蛋白包含SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17或其片段。
6. 一种细胞培养物,其包含哺乳动物细胞系,所述哺乳动物细胞系表达或被修饰以表达颗粒蛋白前体多肽和鞘脂激活蛋白原多肽。
7. 根据权利要求6所述的细胞培养物,其中所述哺乳动物细胞系被遗传修饰。
8. 根据权利要求6所述的细胞培养物,其包含哺乳动物细胞系,所述哺乳动物细胞系经修饰以表达颗粒蛋白前体亚肽和鞘脂激活蛋白原前体多肽。
9. 根据权利要求6所述的细胞培养物,其中所述颗粒蛋白前体是用于神经胶质细胞衍生神经营养因子(GCase)相互作用的颗粒蛋白前体C-末端。
10. 一种细胞培养物,其包含哺乳动物细胞系,所述哺乳动物细胞系包含表达颗粒蛋白前体的基因和表达鞘脂激活蛋白原的基因,或者被修饰为包含表达颗粒蛋白前体的基因和表达鞘脂激活蛋白原的基因。
11. 根据权利要求10所述的细胞培养物,其中所述颗粒蛋白前体基因是cDNA。
12. 根据权利要求10所述的细胞培养物,其中所述鞘脂激活蛋白原基因是cDNA。
13. 一种细胞培养物,其包含哺乳动物细胞系,所述哺乳动物细胞系表达颗粒蛋白前体基因和鞘脂激活蛋白原基因。
14. 根据权利要求13所述的细胞培养物,其中所述颗粒蛋白前体基因是cDNA。
15. 根据权利要求13所述的细胞培养物,其中所述鞘脂激活蛋白原基因是cDNA。
16. 根据权利要求6或10中任一项所述的细胞培养物,其中所述哺乳动物细胞系选自由以下项组成的组:小鼠骨髓瘤细胞(NS0)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO);中国仓鼠卵巢细胞(CHO)-K1;幼仓鼠肾细胞(BHK);小鼠成纤维细胞-3T3细胞,非洲绿猴细胞系;间叶性软骨肉瘤-1(MCS);大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤(PC)-12;大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤(PC)-12A;AT3,大鼠神经胶质肿瘤(C6)细胞;大鼠神经元细胞系RN33b;大鼠海马细胞系HiB5;生长因子扩增的干细胞;表皮生长因子(EGF)-响应性神经球;衍生自哺乳动物中枢神经系统(CNS)的碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)-响应性神经干细胞;胎儿细胞;原代成纤维细胞;施旺细胞;星形胶质细胞; β -TC细胞;Hep-G2纹状体细胞;少突胶质细胞及其前体;小鼠成肌细胞-C2C12;人神经胶质衍生细胞-Hs683;人神经胶质衍生细胞-A172;HEI193T细胞系;猪成胶质细胞;神经元细胞;神经元;星形胶质细胞;中间神经元;从人长骨分离的成软骨细胞;人胚肾细胞HEK293;人细胞系HeLa;兔角膜衍生细胞(Startus Seruminstitut兔角膜细胞(SIRC));人角膜衍生细胞、人脉络丛细胞、人诱导多能干细胞(iPs)衍生细胞系、人神经营养蛋白3(NT3)细胞、成人视网膜色素上皮细胞系-10(ARPE-19)、循环血管生成细胞(CAC)、永生化人成纤维细胞(MDX细胞)、端粒酶永生化人视网膜色素上皮(RPE)细胞系和间充质干细胞(MSC)。
17. 根据权利要求16所述的细胞培养物,其中所述非洲绿猴细胞系选自由COS-1、COS-

7、SCC-1、BSC-40、BMT-10和Vero细胞系组成的组。

18. 根据权利要求16所述的细胞培养物,其中所述人视网膜色素上皮(RPE)细胞系是人端粒酶逆转录酶(hTERT)视网膜色素上皮-1(RPE-1)。

19. 根据权利要求16所述的细胞培养物,其中用于哺乳动物重组生产的优选细胞系包括ARPE-19、CHO、CHO-1、HEI193T、HEK293、COS、NS0和BHK细胞。

20. 根据权利要求6或10中任一项所述的细胞培养物,其中所述颗粒蛋白前体多肽包含SEQ ID NO:2或其片段。

21. 根据权利要求6或10中任一项所述的细胞培养物,其中所述颗粒蛋白前体基因包含SEQ ID NO:1或其片段。

22. 根据权利要求6或10中任一项所述的细胞培养物,其中所述鞘脂激活蛋白原多肽包含SEQ ID NO:4或其片段。

23. 根据权利要求6或10中任一项所述的细胞培养物,其中所述鞘脂激活蛋白原基因包含SEQ ID NO:3或EQ ID NO:5或其片段。

24. 根据权利要求6或10中任一项所述的细胞培养物,其中所述细胞系包含:
表达颗粒蛋白前体的第一表达构建体,或
表达鞘脂激活蛋白原的第二表达构建体。

25. 根据权利要求24所述的细胞培养物,其中所述第一表达构建体包含质粒。

26. 根据权利要求24所述的细胞培养物,其中所述第二表达构建体包含质粒。

27. 根据权利要求25所述的细胞培养物,其中所述第一表达构建体还包含转座子系统。

28. 根据权利要求27的细胞培养物,其中转座子系统是睡美人转座酶系统。

29. 根据权利要求27的细胞培养物,其中转座子系统是背负式转座酶系统。

30. 根据权利要求24所述的细胞培养物,其中所述第二表达构建体还包含转座子系统。

31. 根据权利要求30的细胞培养物,其中转座子系统是睡美人转座酶系统。

32. 根据权利要求30的细胞培养物,其中转座子系统是背负式转座酶系统。

33. 根据权利要求10所述的细胞培养物,其中所述颗粒蛋白前体多肽包含颗粒蛋白前体-抗体片段融合蛋白或表达颗粒蛋白前体-抗体片段融合蛋白的基因。

34. 根据权利要求10所述的细胞培养物,其中所述鞘脂激活蛋白原包含鞘脂激活蛋白原-抗体片段融合蛋白或表达鞘脂激活蛋白原-抗体片段融合蛋白的基因。

35. 根据权利要求33或34中任一项所述的细胞培养物,其中所述颗粒蛋白前体-抗体片段或所述鞘脂激活蛋白原-抗体片段的抗体片段增加颗粒蛋白前体、鞘脂激活蛋白原或其复合物的脑部分布和细胞吸收。

36. 根据权利要求10所述的细胞培养物,其中所述颗粒蛋白前体基因表达颗粒蛋白前体-抗体片段融合基因。

37. 根据权利要求10所述的细胞培养物,其中所述鞘脂激活蛋白原基因表达鞘脂激活蛋白原-抗体片段融合。

38. 根据权利要求36或37中任一项所述的融合基因,其中所述融合基因包含SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16或其片段。

39. 根据权利要求36、37或38中任一项所述的细胞培养物,其中所述颗粒蛋白前体-抗体片段融合基因编码肽序列,所述肽序列增加颗粒蛋白前体、鞘脂激活蛋白原或其复合物

的脑部分布和细胞吸收;此外,其中所述鞘脂激活蛋白原-抗体片段融合基因编码肽序列,所述肽序列增加颗粒蛋白前体、鞘脂激活蛋白原或其复合物的脑部分布和细胞吸收。

40. 根据权利要求6或10中任一项所述的细胞培养物,其中所述表达的颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原在从细胞分泌之前形成复合物。

41. 根据权利要求6或10中任一项所述的细胞培养物,其中所述表达的颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原在从细胞分泌后形成复合物。

42. 根据权利要求40或41中任一项所述的细胞培养物,其中所述复合物包含颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的异二聚体。

43. 根据权利要求6或10中任一项所述的细胞培养物,其还包含刺激从所述细胞系分泌颗粒蛋白前体、鞘脂激活蛋白原或颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的异二聚体的因子。

44. 一种治疗神经障碍患者的装置,包括:

可植入的细胞装置;以及

由权利要求6或10中任一项的细胞培养物产生的细胞系,其中所述细胞系被设计为分泌治疗剂。

45. 根据权利要求44所述的装置,其中所述可植入的细胞装置包括含有所述细胞系的胶囊。

46. 根据权利要求44所述的装置,其中所述可植入的细胞装置还包括半渗透膜,所述半渗透膜允许位于所述可植入的细胞装置内的所述细胞系分泌的所述治疗剂通过所述膜扩散。

47. 根据权利要求46所述的装置,其中所述半渗透膜是免疫隔离的。

48. 根据权利要求46所述的装置,其中所述装置还包括置于所述半渗透膜内的基质。

49. 根据权利要求44所述的装置,还包括将所述细胞装置植入需要治疗的患者体内的构件。

50. 根据权利要求49所述的装置,其中植入构件包括导管。

51. 根据权利要求50所述的装置,其中所述导管设计成鞘内植入患者的纹状体、椎管或蛛网膜下腔。

52. 根据权利要求44所述的装置,其还包含用于从所述细胞装置递送治疗剂的一种或多种载体。

53. 根据权利要求52所述的装置,其中所述载体包括泵或注射器。

54. 根据权利要求44所述的装置,其中所述装置通过口服、鞘内、脑室内或脑内植入。

55. 根据权利要求44所述的装置,其中所述神经障碍为神经退行性疾病。

56. 根据权利要求44所述的装置,其中所述神经障碍为溶酶体贮积病。

57. 根据权利要求55所述的装置,其中所述神经退行性疾病选自由额颞痴呆(FTD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、边缘优势年龄相关TAR DNA结合蛋白-43(TDP-43)脑病(晚期)、路易体痴呆、帕金森病(PD)、多系统萎缩(MSA)和溶酶体贮积症组成的组。

58. 根据权利要求56所述的装置,其中所述溶酶体贮积病选自由戈谢病、非典型戈谢病、异染性脑白质营养不良、克拉伯病、京都基因和基因组百科全书(KEGG)病、神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)、粘多糖贮积病III和IV、泰-萨克斯病、Farber病及其组合组成的组。

59. 一种生产颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物的方法,所述方法包括以下插

入步骤：

将表达颗粒蛋白前体的第一表达构建体插入细胞系；和

将表达鞘脂激活蛋白原的第二表达构建体插入同一细胞系中。

60. 根据权利要求59所述的方法，其中所述细胞系选自由以下项组成的组：小鼠骨髓瘤细胞(NS0)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO)；中国仓鼠卵巢细胞(CHO)-K1；幼仓鼠肾细胞(BHK)；小鼠成纤维细胞-3T3细胞；非洲绿猴细胞系；间叶性软骨肉瘤-1(MCS)；大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤(PC)-12；大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤(PC)-12A；AT3，大鼠神经胶质肿瘤(C6)细胞；大鼠神经元细胞系RN33b；大鼠海马细胞系HiB5；生长因子扩增的干细胞；表皮生长因子(EGF)响应性神经球；衍生自哺乳动物中枢神经系统(CNS)的碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)-响应性神经干细胞；胎儿细胞；原代成纤维细胞；施旺细胞；星形胶质细胞； β -TC细胞；Hep-G2网状体细胞；少突胶质细胞及其前体；小鼠成肌细胞-C2C12；人神经胶质源性细胞-Hs683；人神经胶质源性细胞-A172；HEI193T细胞系；猪成胶质细胞；神经元细胞；神经元；星形胶质细胞；中间神经元；从人长骨分离的成软骨细胞；人胚肾293细胞(HEK293)；人细胞系HeLa细胞；兔角膜衍生细胞(Statens Seruminstitut兔角膜(SIRC))；人角膜衍生细胞、人脉络丛细胞、人诱导多能干细胞(iPS)衍生细胞系、人神经营养蛋白3(NT3)细胞、成人视网膜色素上皮细胞系-10(ARPE-19)、循环血管生成细胞(CAC)、永生化人成纤维细胞(MDX细胞)、端粒酶永生化人视网膜色素上皮(RPE)细胞系和间充质干细胞(MSC)。

61. 根据权利要求60所述的细胞培养物，其中所述非洲绿猴细胞系选自由COS-1、COS-7、SCC-1、BSC-40、BMT-10和Vero细胞系组成的组。

62. 根据权利要求60所述的细胞培养物，其中所述人视网膜色素上皮(RPE)细胞系是人端粒酶逆转录酶(hTERT)视网膜色素上皮-1(RPE-1)。

63. 根据权利要求60所述的细胞培养物，其中用于哺乳动物重组生产的优选细胞系包括ARPE-19、CHO、CHO-1、HEI193T、HEK293、COS、NS0和BHK细胞。

64. 根据权利要求59所述的方法，其中所述第一表达构建体包含质粒。

65. 根据权利要求64所述的方法，其中所述第一表达构建体还包含睡美人转座酶系统。

66. 根据权利要求59所述的方法，其中所述第二表达构建体包含质粒。

67. 根据权利要求66所述的方法，其中所述第二表达构建体还包含睡美人转座酶系统。

68. 根据权利要求59所述的方法，其中所述细胞系包含在生物反应器中。

69. 根据权利要求59所述的方法，还包括纯化颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物的步骤。

70. 根据权利要求69所述的方法，其中通过离子交换色谱纯化颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物。

71. 根据权利要求70所述的方法，其中所述离子交换色谱不使用聚丙烯塑料。

72. 根据权利要求69所述的方法，其中通过凝胶过滤纯化所述颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物。

73. 一种用于治疗神经障碍的治疗剂，其包含根据权利要求40或41中任一项所述的方法的颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物。

74. 根据权利要求73所述的治疗剂，其中将所述治疗剂施用至需要治疗神经障碍的患者。

75. 根据权利要求74所述的治疗剂,其中所述神经障碍是神经退行性疾病。

76. 根据权利要求74所述的治疗剂,其中所述神经障碍为溶酶体贮积病。

77. 根据权利要求57所述的治疗剂,其中所述神经退行性疾病选自额颞痴呆(FTD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、边缘优势年龄相关TAR DNA结合蛋白-43(TDP-43)脑病(晚期)、路易体痴呆、帕金森病(PD)和多系统萎缩(MSA)组成的组。

78. 根据权利要求76所述的治疗剂,其中所述溶酶体贮积病选自戈谢病、非典型戈谢病、异染性脑白质营养不良、克拉伯病、京都基因和基因组百科全书(KEGG)病、神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)、粘多糖贮积症III和IV、泰-萨克斯病和Farber病组成的组。

79. 根据权利要求73所述的治疗剂,其中所述治疗剂通过注射施用至所述患者。

80. 根据权利要求73所述的治疗剂,其中所述治疗剂通过导管施用至所述患者。

81. 一种测试来自患者的流体样本中的颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的相对浓度的方法,所述方法包括以下步骤:

检测颗粒蛋白前体的浓度;

检测鞘脂激活蛋白原的浓度;

检测颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原复合物的浓度;

比较颗粒蛋白前体的浓度与颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物的浓度之比;以及

比较鞘脂激活蛋白原的浓度与颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物的浓度之比。

82. 根据权利要求81所述的方法,其中所述测试包括酶联免疫吸附测定(ELISA)或邻近连接测定。

83. 根据权利要求81所述的方法,其中来自所述患者的所述流体样本选自人脑脊液、血浆、血清、唾液、泪液、母乳、尿液及其组合组成的组。

84. 根据权利要求81所述的方法,其还包括诊断患有神经障碍的所述患者的步骤。

85. 根据权利要求81所述的方法,其还包括评估所述患者的神经障碍进展的步骤。

86. 根据权利要求84所述的方法,其中所述神经障碍是神经退行性疾病。

87. 根据权利要求84所述的方法,其中所述神经障碍是溶酶体贮积病。

88. 根据权利要求86所述的方法,其中所述神经退行性疾病选自额颞痴呆(FTD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、路易体痴呆、帕金森病(PD)、戈谢病、神经元蜡样脂褐质沉积症及其组合组成的组。

89. 根据权利要求87所述的方法,其中所述溶酶体贮积病选自戈谢病、非典型戈谢病、异染性脑白质营养不良、克拉伯病、京都基因和基因组百科全书(KEGG)病、神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)、粘多糖贮积病III和IV、泰-萨克斯病和Farber病组成的组。

90. 一种用于确定患者体内PGRN、PSAP和/或PGRN/PSAP复合物的绝对和相对水平的测定。

91. 根据权利要求90所述的测定,其中所述测定用于诊断神经障碍。

92. 根据权利要求90所述的测定,其中所述测定用于评估患者神经障碍的进展。

93. 根据权利要求90所述的测定,其中所述神经障碍是神经退行性疾病。

94. 根据权利要求90所述的测定,其中所述神经障碍是溶酶体贮积病。

95. 根据权利要求93所述的测定,其中所述神经退行性疾病选自额颞痴呆(FTD)、肌

萎缩性侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、边缘优势年龄相关TAR DNA结合蛋白-43 (TDP-43) 脑病 (晚期)、路易体痴呆、帕金森病 (PD) 和多系统萎缩 (MSA) 组成的组。

96. 根据权利要求94所述的测定, 其中所述溶酶体贮积病选自自由戈谢病、非典型戈谢病、异染性脑白质营养不良、克拉伯病、京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 病、神经元蜡样脂褐质沉积症 (NCL)、粘多糖贮积病III和IV、泰-萨克斯病和Farber病组成的组。

97. 一种生物标志物, 其包含颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原复合物。

98. 根据权利要求97所述的生物标志物, 其中所述生物标志物用于检测神经障碍和/或评估神经障碍的预后和进展。

99. 根据权利要求98所述的生物标志物, 其中所述神经障碍是神经退行性疾病。

100. 根据权利要求98所述的生物标志物, 其中所述神经障碍是溶酶体贮积病。

101. 根据权利要求99所述的生物标志物, 其中所述神经退行性疾病选自自由额颞痴呆 (FTD)、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、阿尔茨海默病 (AD)、边缘优势年龄相关TAR DNA结合蛋白-43 (TDP-43) 脑病 (晚期)、路易体痴呆、帕金森病 (PD) 和多系统萎缩 (MSA) 组成的组。

102. 根据权利要求100所述的生物标志物, 其中所述溶酶体贮积病选自自由戈谢病、非典型戈谢病、异染性脑白质营养不良、克拉伯病、京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 病、神经元蜡样脂褐质沉积症 (NCL)、粘多糖贮积症III和IV、泰-萨克斯病和Farber病组成的组。

103. 根据权利要求97所述的生物标志物, 其中所述生物标志物用于检测、诊断和/或监测患者中的炎性疾病、癌症和肥胖相关病理。

104. 根据权利要求103的生物标志物, 其中所述炎性疾病选自自由胆石症、脂肪肝疾病、子宫内膜异位症、炎性肠病、哮喘、类风湿性关节炎、慢性消化性溃疡、牙周炎、克罗恩病、鼻窦炎、肝炎、心血管疾病、关节炎、慢性阻塞性肺病、脑炎、脑膜炎、神经炎和胰腺炎组成的组。

105. 根据权利要求103所述的生物标志物, 其中所述肥胖相关病理选自自由2型糖尿病、1型糖尿病、高脂血症、胰岛素不敏感性、高血糖症、高胰岛素血症、低胰岛素血症、血脂异常、高血压和动脉粥样硬化组成的组。

106. 一种克隆细胞培养物, 其中所述克隆细胞培养物表达和释放因子的组合。

107. 根据权利要求106所述的克隆细胞培养物, 其中所述因子是神经修复因子。

108. 根据权利要求106所述的克隆细胞培养物, 其中所述因子是溶酶体靶向因子。

109. 根据权利要求106所述的克隆细胞培养物, 其中所述因子是错误折叠的蛋白靶向因子。

110. 根据权利要求107所述的克隆细胞培养物, 其中所述神经修复因子选自自由神经营养蛋白、神经胶质细胞衍生的神经营养因子蛋白、大脑多巴胺神经营养因子蛋白和中脑星形胶质细胞衍生的神经营养因子蛋白组成的组。

111. 根据权利要求108所述的克隆细胞培养物, 其中所述溶酶体靶向因子选自自由颗粒蛋白前体、颗粒蛋白前体衍生物、鞘脂激活蛋白原、鞘脂激活蛋白原衍生物、颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物、葡萄糖脑苷脂酶、溶酶体相关膜蛋白1和组织蛋白酶组成的组。

112. 根据权利要求109所述的克隆细胞培养物, 其中所述错误折叠的蛋白质靶向因子是选自自由 α -突触核蛋白、淀粉样 β (A β) tau、TAR DNA-结合蛋白43、融合成肉瘤、亨廷顿蛋白和C9orf衍生的二肽组成的组的肽、抗体或抗体片段。

113. 根据权利要求109所述的克隆细胞培养物,其中所述错误折叠的蛋白质靶向因子与功能肽缀合。

114. 根据权利要求113所述的克隆细胞培养物,其中所述功能性肽增强细胞吸收。

115. 根据权利要求114所述的克隆细胞培养物,其中所述功能肽是人免疫缺陷病毒(HIV)的转录反式激活子(TAT)。

116. 根据权利要求113所述的克隆细胞培养物,其中所述功能性肽增强触发降解途径。

117. 根据权利要求116所述的克隆细胞培养物,其中所述功能性肽是蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)。

118. 向有需要的患者施用的组合疗法,其中所述疗法包括递送颗粒蛋白前体、鞘脂激活蛋白原、颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物、 α -突触核蛋白靶向抗体和 α -突触核蛋白靶向神经修复因子。

119. 根据权利要求118所述的组合疗法,其中所述颗粒蛋白前体、鞘脂激活蛋白原、颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物、 α -突触核蛋白靶向抗体和 α -突触核蛋白靶向神经修复因子以不同的组合形式施用至患者。

120. 根据权利要求118所述的组合疗法,其中所述 α -突触核蛋白靶向神经修复因子是神经胶质细胞衍生的神经营养因子(GCNF)。

121. 根据权利要求118所述的组合疗法,其中所述组合疗法治疗神经障碍。

122. 根据权利要求121所述的组合疗法,其中所述神经障碍是神经退行性疾病。

123. 根据权利要求121所述的组合疗法,其中所述神经障碍是溶酶体贮积病。

124. 根据权利要求122所述的组合疗法,其中所述神经退行性疾病选自由额颞痴呆(FTD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、边缘优势年龄相关TAR DNA结合蛋白-43(TDP-43)脑病(晚期)、路易体痴呆、帕金森病(PD)和多系统萎缩(MSA)组成的组。

125. 根据权利要求123所述的组合疗法,其中所述溶酶体贮积病选自由戈谢病、非典型戈谢病、异染性脑白质营养不良、克拉伯病、京都基因和基因组百科全书(KEGG)病、神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)、粘多糖贮积症III和IV、泰-萨克斯病和Farber病组成的组。

126. 一种细胞系,其中所述细胞系表达或被修饰以表达颗粒蛋白前体肽、鞘脂激活蛋白原肽或颗粒蛋白前体肽和鞘脂激活蛋白原肽的复合物。

分泌 α -突触核蛋白靶向抗体、颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原及两者的复合物以及GDNF的细胞系

[0001] 关于联邦政府资助的研究和开发中的发明权利的声明

[0002] 本发明没有得到美国政府的赞助。

[0003] 关于构成本申请的一部分的序列表的声明

[0004] 本申请包含以电子形式提交的ASCII格式的序列表,其全部内容通过引用并入本文。所述创建于2020年5月15日的ASCII副本被命名为P9590US00_ST25.txt,大小为144,484字节。

技术领域

[0005] 本发明涉及用于新的生物标志物和治疗的方法和组合物,包括但不限于重组蛋白和基因基和细胞基的疗法,特别是用于递送以不同方式组合的颗粒蛋白前体(progranulin)、鞘脂激活蛋白原(prosaposin)、颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物(本文也称为“颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物”)、 α -突触核蛋白靶向抗体及其神经修复因子(包括但不限于神经修复因子GDNF)的组合疗法,用于治疗神经退行性疾病和溶酶体贮积症。在另一方面,本发明涉及表达 α -突触核蛋白靶向抗体、GDNF、颗粒蛋白前体、鞘脂激活蛋白原、颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物的细胞系,该细胞系的制备方法,在例如人血清和CSF中监测该细胞系的方法,以及这两种重组因子作为治疗剂或在作为用于将 α -突触核蛋白靶向抗体、GDNF、颗粒蛋白前体、鞘脂激活蛋白原和颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物递送至患者的可植入细胞装置内的细胞系的用途。

背景技术

[0006] 额颞痴呆(FTD)是一种神经障碍,其特征在于通过结构性磁共振成像或正电子发射断层扫描可见到额叶和/或前颞叶萎缩。据估计,FTD占有痴呆症病例的10%-20%。它被认为是最常见的老年前期痴呆之一,每100,000人中有15-22人患此病。体征和症状通常出现在成年后期,通常在45至65岁之间。体征和症状通常包括社会行为和品行的一种或多种变化、社会意识丧失和冲动控制能力差、言语理解能力受损、进行性非流利性失语症和行为的显著变化。随着疾病的发展,患者可能会出现与阿尔茨海默病类似的状况,例如执行功能和工作记忆的丧失。目前,除了控制行为症状(典型的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂)的治疗外,没有治愈FTD的方法。

[0007] FTD的一种机制是粒蛋白(GRN)基因的突变。GRN的单倍剂量不足(haploinsufficiency)很容易监测,因为颗粒蛋白的前体形式颗粒蛋白前体(PGRN)的细胞外水平降低,通常导致遗传形式的FTD,PGRN的完全丧失,也导致溶酶体贮积症,神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)。细胞外PGRN被神经元吸收并通过不同的机制转运至溶酶体。PGRN还促进神经元吸收和鞘脂激活蛋白原(PSAP)的溶酶体递送,鞘脂激活蛋白原是溶酶体鞘糖脂(glycosphingolipid)降解必不可少的皂化蛋白(saposin)肽的前体。此外,PGRN突变神经元具有降低的溶酶体GCase活性、脂质积聚和增加的不溶性 α -突触核蛋白。来自FTD患者的

脑组织样本显示,神经元中的PSAP水平降低。由于GRN突变,细胞吸收细胞外PGRN减少和PGRN介导的PSAP溶酶体运输减少可能是NCL和FTD潜在的疾病机制。为此,没有人监测到或表征到血浆或CSF中的PGRN/PSAP复合物,以及疾病中其表达水平可能改变到何种程度。本领域需要特定的测定法来确定分别作为单个流体生物标志物和途径生物标志物分布的PGRN、PSAP和/或PGRN/PSAP的绝对和相对水平,用于诊断、预后、治疗和监测治疗响应。

[0008] 除了调节彼此的表达水平,PGRN和PSAP还在物理上相互作用,以促进彼此的溶酶体运输,PGRN-PSAP相互作用对维持大脑中正常的溶酶体功能很重要。然而,迄今为止,还没有人表明细胞外PGRN或PGRN-PSAP复合物的补充可以预防或治疗NCL和FTD。本领域需要有效的方法来产生PGRN-PSAP复合物,该方法还允许将这些分子实体转运至大脑,在那里它们可以防止神经退行性疾病。

发明内容

[0009] 在第一个方面,本发明涉及表达一种或多种 α -突触核蛋白靶向抗体或抗体片段,和/或颗粒蛋白前体,和/或鞘脂激活蛋白原,和/或GDNF及其亚肽和衍生物的细胞系。在优选的实施方案中,细胞系被基因修饰以同时产生这些因子,例如,通过将质粒插入细胞系中。在各种实施方案中, α -突触核蛋白靶向抗体/片段、GDNF和颗粒蛋白前体以及鞘脂激活蛋白原被表达为多肽、亚肽、RNA或胞外RNA。

[0010] 许多不同的细胞类型可以被包封在根据本发明的装置中。这些包括众所周知的、可公开获得的永生化细胞系、自发永生化细胞系以及分裂的原代细胞培养物。在一些实施方案中,由于要转染或转导细胞系,必须选择、扩增克隆并建立细胞库,优选地,细胞或细胞系能够经历大量分裂。

[0011] 具有长期增殖潜力的细胞系可以由多种细胞产生,包括祖细胞和/或前体细胞。同样合适的是干细胞,包括多能和专能干细胞、胚胎干细胞、神经干细胞和造血干细胞。

[0012] 本发明的细胞系包括小鼠骨髓瘤细胞(NS0)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO);CHO-K1;幼仓鼠肾细胞(BHK);小鼠成纤维细胞-3T3细胞;非洲绿猴细胞系(包括COS-1、COS-7、BSC-1、BSC-40、BMT-10和Vero);间叶性软骨肉瘤-1(MCS);大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤(PC12和PC12A);AT3,大鼠神经胶质肿瘤(C6);大鼠神经元细胞系RN33b;大鼠海马细胞系HiB5;生长因子扩增的干细胞;表皮生长因子(EGF)-响应性神经球;衍生自哺乳动物CNS的碱性成纤维细胞生长因子-响应性(bFGF-响应性)神经干细胞;胎儿细胞;原代成纤维细胞;施旺细胞(Schwann cells);星形胶质细胞; β -TC(ATCC CRL-11506)细胞;人肝癌细胞系Hep-G2纹状体细胞;少突胶质细胞及其前体;小鼠成肌细胞-C2C12;人神经胶质衍生细胞-Hs683;人神经胶质衍生细胞-A172;HEI193T细胞系;猪成胶质细胞;神经元细胞;神经元;星形胶质细胞;中间神经元;从人长骨分离的成软骨细胞;人胚肾细胞293(HEK293);人细胞系HeLa;兔角膜衍生细胞(Statens Seruminstitut兔角膜(SIRC));人角膜衍生细胞、人脉络丛细胞、人诱导多能干细胞(iPS)细胞衍生细胞系、人神经营养蛋白3(NT3)细胞、ARPE-19、CAC细胞、永生化人成纤维细胞(MDX细胞)、端粒酶永生化人RPE细胞系例如hTERT RPE-1、间充质干细胞(MSC)。

[0013] 用于哺乳动物重组生产的优选细胞系包括ARPE-19、CHO、CHO-1、HEI193T、HEK293、COS、NS0、C2C12和BHK细胞。

[0014] 在优选的实施方案中,细胞系包含至多四种表达构建体;表达编码颗粒蛋白前体

的颗粒蛋白前体多肽、颗粒蛋白前体基因、颗粒蛋白前体RNA或胞外RNA的第一表达构建体,表达编码鞘脂激活蛋白原的鞘脂激活蛋白原多肽、鞘脂激活蛋白原基因、鞘脂激活蛋白原RNA或胞外RNA的第二表达构建体,以及表达编码 α -突触核蛋白抗体或抗体片段的基因、RNA或胞外RNA的第三表达构建体,和表达编码GDNF的GDNF RNA或胞外RNA的第四表达构建体。在本发明的一个实施方案中,表达构建体包含质粒。在另一个实施方案中,质粒可以包含转座子系统,例如睡美人转座酶(Sleeping beauty transposase)。

[0015] 由本发明的细胞系产生的颗粒蛋白前体或鞘脂激活蛋白原可进一步包含抗体的片段可结晶区(Fc区),用于增强颗粒蛋白前体、鞘脂激活蛋白原和颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物在中枢神经系统中的分布和吸收。在各种实施方案中,鞘脂激活蛋白原-Fc或颗粒蛋白前体-Fc区组合包含融合蛋白、融合基因或融合RNA。

[0016] 由本发明的细胞系表达的颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原通常在从细胞系分泌之前或之后形成复合物。这种复合物可能是颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的异二聚体。

[0017] 在本发明的一个实施方案中,本发明的细胞系进一步表达刺激从细胞系中分泌颗粒蛋白前体或鞘脂激活蛋白原的因子。

[0018] 在优选的实施方案中,本发明的细胞系包含在可植入细胞装置中,然后将该可植入细胞装置插入需要治疗的患者体内。这种细胞装置的实例通常可以在美国专利8,741,340;9,121,037;9,364,427;9,669,154;9,884,023;10,835,664和10,888,526中找到,所有这些文献通过引用并入本文。当植入患者体内时,这种装置允许由细胞系分泌的 α -突触核蛋白抗体或抗体片段、颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原以及GDNF被有效地递送给患者,而不需要重复的创伤。由于这些因子是连续生产的,因此不需要关注制剂缓冲液和蛋白质的稳定性。稳定的细胞系也被认为是单一的药物,同时分泌一种以上的效应分子,这允许在难以治疗的疾病中进行新的治疗干预。

[0019] 在优选的实施方案中,可植入的细胞装置包括半渗透膜,所述半渗透膜允许位于所述可植入的细胞装置内的细胞系分泌的分子通过所述膜扩散。在另一个实施方案中,半渗透膜是免疫隔离的,以保护其中的细胞系免受患者免疫系统的影响。在另一个优选的实施方案中,可植入的细胞装置包括置于半渗透膜内的基质,以促进封闭在其中的细胞系的有效生长和存活。

[0020] 在实施方案中,可植入细胞装置可进一步包括将该装置植入需要治疗的患者体内的构件。该植入构件可以是导管。该装置可植入患者体内不同的组织区室,优选鞘内、脑室内或脑内。植入的优选靶标包括患者的纹状体、椎管和蛛网膜下腔。

[0021] 在实施方案中,可植入的细胞装置可进一步包含载体,以促进 α -突触核蛋白抗体或抗体片段、颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原从细胞系递送至患者体内的所需位置。在各种实施方案中,载体是泵或注射器或相关的导管系统。

[0022] 本发明的细胞系可用于治疗神经系统疾病或障碍,特别是溶酶体贮积症或神经退行性疾病,所述疾病是以多种病理为特征的障碍。可用本发明的细胞系治疗的神经障碍包括但不限于额颞痴呆(FTD)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病(AD)、边缘优势年龄相关TAR DNA结合蛋白-43(TDP-43)脑病(晚期)、路易体痴呆(LBD)、帕金森病(PD)、多系统萎缩(MSA)和溶酶体贮积症。可以使用本发明的细胞系治疗的溶酶体贮积症包括但不限于戈谢病、非典型戈谢病、异染性脑白质营养不良、克拉伯病、京都基因和基因组百科全书

(KEGG)病、神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)、粘多糖贮积症III和IV、泰-萨克斯病、Farber病及其组合。

[0023] 由本发明的细胞系产生的 α -突触核蛋白抗体或抗体片段和颗粒蛋白前体、鞘脂激活蛋白原以及颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物也可被纯化以用作治疗神经障碍的治疗剂。在该实施方案中,本发明的细胞系可以包含在生物反应器内,以产生大量的 α -突触核蛋白抗体或抗体片段、颗粒蛋白前体、鞘脂激活蛋白原和颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物。在另一个实施方案中,颗粒蛋白前体和颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物通过几种生化和色谱方法纯化,包括但不限于盐沉淀、蛋白A亲和色谱、凝胶过滤和离子交换色谱。在另一个实施方案中,从本发明的细胞系中分离的重组蛋白可以作为治疗剂施用至需要如上定义的有治疗需要的神经障碍患者。在各种进一步的实施方案中,通过使用泵、注射器或导管系统施用治疗剂。

[0024] 发明人还发现,颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原的复合物存在于体液中,因此使得用基于反向免疫的方法(例如识别该复合物的ELISA)进行监测成为可能。细胞外颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物水平的绝对水平可能是诊断和监测药物暴露和治疗响应的有用生物标志物。此外,未复合的颗粒蛋白前体或未复合的鞘脂激活蛋白原与患者流体样本中存在的颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物的比率可以提供重要的信息,并且可以作为诊断但不限于神经障碍的有用的生物标志物,或者作为评估神经障碍的预后和进展的手段,尤其是在治疗开始后。本申请的生物标志物也可以用于诊断和监测炎性疾病、癌症和肥胖相关的病理。炎性疾病包括但不限于胆石症、脂肪肝、子宫内膜异位症、炎性肠病、哮喘、类风湿性关节炎、慢性消化性溃疡、牙周炎、克罗恩病、鼻窦炎、肝炎、心血管疾病、关节炎、慢性阻塞性肺病、脑炎、脑膜炎、神经炎和胰腺炎。肥胖相关的病理包括但不限于2型糖尿病、1型糖尿病、高脂血症、胰岛素不敏感性、高血糖症、高胰岛素血症、低胰岛素血症、血脂异常、高血压和动脉粥样硬化。

[0025] 在各种实施方案中,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)或任何其它基于免疫的测定原理,例如电化学发光(诸如Meso Scale Discovery®技术(Meso Scale Diagnostics®,罗克维尔,MD), Simoa®技术(Quanterix™公司,比勒利卡,MA), HTRF®(同质时间分辨荧光)(Cisbio Bioassays Societe Par Actions Simplifiee a Associe Unique France Parc Marcel Boiteux B.P.,Codolet,FR), Alphascreen®(PerkinElmer®,沃尔瑟姆,MA)和/或邻近连接测定,测定未复合的颗粒蛋白前体、未复合的鞘脂激活蛋白原和颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物的浓度,然而,也可使用替代的分析方法。在各种实施方案中,流体样本可以是血浆、脑脊液、唾液、泪滴或尿液。

附图说明

[0026] 图1说明了来自不同ECB细胞系的条件培养基的PGRN/PSAP和PSAP/PGRN ELISA测定的结果。该测定能够检测来自ARPE-PGRN、ARPE-PGRN+PSAP共转染细胞系和来自FLAG™-PGRN转染细胞的PGRN/PSAP复合物的存在(黑色箭头)。

[0027] 图2是来自以下ECB细胞系的交联条件培养基中的PGRN和PSAP的蛋白质印迹: ARPE-19亲代细胞系(A)、PGRN(56)、PSAP(#7)和PGRN+PSAP+scFv81共表达系(D5)。箭头表示存在PGRN/PSAP复合物,这与图1所示的ELISA结果一致。

[0028] 图3描述了来自过表达人颗粒蛋白前体、人鞘脂激活蛋白原或人鞘脂激活蛋白原+颗粒蛋白前体 (ARPE-19细胞/睡美人系统) 的培养的包封细胞的条件培养基的ELISA样本。颗粒蛋白前体过表达装置主要分泌单体颗粒蛋白前体,但也分泌颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物。鞘脂激活蛋白原过表达装置仅分泌鞘脂激活蛋白原。鞘脂激活蛋白原+颗粒蛋白前体过表达ECB装置主要分泌颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物。c156是颗粒蛋白前体分泌装置,D5是鞘脂激活蛋白原+颗粒蛋白前体+scFv81装置。

[0029] 图4A-4C图解描绘了来自过表达颗粒蛋白前体或颗粒蛋白前体+鞘脂激活蛋白原+scFv81的ARPE-19细胞的条件培养基的体积排除色谱。将图4A中过表达颗粒蛋白前体+鞘脂激活蛋白原+scFv81的细胞和图4B中过表达颗粒蛋白前体的细胞的原数据合并,图4C显示了仅在来自过表达颗粒蛋白前体的细胞的级分中检测到游离的颗粒蛋白前体,而在来自过表达颗粒蛋白前体+鞘脂激活蛋白原的细胞的条件培养基中,所有分泌的颗粒蛋白前体都与鞘脂激活蛋白原复合。

[0030] 图5是来自分别分泌FLAGTM标记的scFv和Fc-scFv抗 α -突触核蛋白靶向抗体片段的培养装置和细胞系的条件培养基的直接ELISA,以及 α -突触核蛋白靶向FLAGTM标记的scFv在选择用于过表达PGRN和PSAP以及 α -突触核蛋白靶向FLAGTM标记的scFv81(右上)的细胞系和过表达 α -突触核蛋白靶向肽scFv81、scFv113和scFv49的细胞系中的免疫细胞化学结果。对于过表达和分泌Fc-scFv-的细胞,有光亮的是FITC-抗FLAGTM和Alexa Fluor®647-抗hIgG (Molecular Probes有限公司,Eugene,OR)。

[0031] 图6A-6E示出了PGRN/PSAP测定,(A)图示了由检测PGRN/PSAP复合物的夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)产生的数据,所述PGRN/PSAP复合物衍生自商业上可获得的体外组装的重组PGRN(研究和诊断系统,明尼阿波利斯,MN)和PSAP(Abnova®GmbH,台北,中国台湾)(图6B和图6C),显示PGRN/PSAP复合物存在于人血浆(图6D)和人CSF(图6E)中,并且可以用这些测定监测。这些测定通过捕获PGRN第一图6B或PSAP第一图6C来检测这两种复合物,随后分别检测对PSAP和PGRN具有特异性的抗体。

[0032] 图7是通过免疫细胞化学分析探测PGRN(左)、溶酶体蛋白GBA1(上中)和PSAP(下中)产生的图像。将人患者原代GBA1-突变体成纤维细胞(上排)和小鼠原代皮质神经元(下排)暴露于纯化的PGRN/PSAP复合物,该复合物来自培养的ARPE-PGRN+PSAP共表达细胞的条件培养基。合并(右栏)显示了PGRN对溶酶体蛋白GBA1的有效细胞内靶向和纯化的PGRN+PSAP复合物对皮质神经元的有效细胞内靶向。

[0033] 图8A、8B和8C是来自ARPE-PGRN、ARPE-PSAP和ARPE-PGRN+PSAP细胞系的条件培养基和纯化分泌因子的活性的图示。将原代小鼠皮质神经元(图8A和8C)和人原代成纤维细胞(图8B)暴露于来自ARPE-19细胞系(图8A)的条件培养基中,并从来自ARPE-19细胞系(图8B和8C)的条件培养基中纯化PGRN和PGRN/PSAP复合物,并使用光谱法测定GBA1活性。

[0034] 图9A和9B为植入后二十四(24)周组织病理学显示的PGRN-装置植入安全性的图像。图9A显示了PGRN在植入部位周围的广泛分布(箭头)。图9B显示,通过探测Ki67、GFAP、Iba1和CD3,与对照相比,没有细胞增殖、炎症反应或浸润的T细胞。

[0035] 图10A-10D描绘了通过挽救纹状体中由 α -突触核蛋白驱动的酪氨酸羟化酶阳性神经元损失和行为改善来测量的细胞装置植入的体内活性。图10A是与未经装置处理的大鼠相比,填充有PGRN、PSAP和PGRN-PSAP复合物的装置防止神经元损失的图像选集。图10B图示

了TH免疫反应性的光密度分析,表示为同侧和对侧之间的差异。图10B显示TH和 α -突触核蛋白IHC染色的实例(α -突触核蛋白过表达通过用携带人 α -突触核蛋白基因的AAV9病毒在黑质中单侧注射来诱导)。图10C展示了在黑质中接受单侧AAV9- α -突触核蛋白基因注射的大鼠中,ECB-PGRN如何改善运动功能。图10D显示了在黑质中单侧注射AAV9- α -突触核蛋白基因的大鼠中,ECB-PSAP和ECB-PGRN-PSAP复合物如何改善运动功能。

[0036] 图11A和图11B描绘了共表达和分泌GDNF+PGRN或GDNF+PSAP或任一单独因子的ARPE细胞的细胞系和体内活性。图11A显示了分别表达GDNF、PSAP和GDNF+PSAP的不同细胞系的GDNF和PSAP的ELISA分析。图11B图示了在6-OHDA模型中对大鼠使用行为测试的自发前肢放置的结果。将含有亲代细胞(安慰剂)或分泌PSAP、PGRN、GDNF和PGRN或GDNF和PSAP的细胞的ECB装置置于纹状体中。将大鼠四肢无支撑悬挂,身体长度与桌子边缘平行。然后,将大鼠提升到桌子的一侧,使所述大鼠的胡须与桌子接触。首次实验的(naïve)大鼠通常会反应为把前肢放在桌面上。星号表示用安慰剂装置治疗的大鼠。

[0037] 图12A和12B图示了通过免疫细胞化学探测微管蛋白所观察到的神经突生长的增加,以及衍生自对照和GRN突变携带者的人原代成纤维细胞中颗粒蛋白、鞘脂激活蛋白原、皂化蛋白(saposin)C和GCCase活性的增加。用PGRN或PGRN/PSAP补充的细胞培养基增加了每个神经元的平均分枝点数(图12A)和平均神经突长度(图12B)。用PGRN和PGRN/PSAP补充的对照和GRN-突变体衍生成纤维细胞的细胞培养基增加了细胞内颗粒蛋白(图12C)、鞘脂激活蛋白原(12D)、皂化蛋白C(图12E)和GCCase活性(图12F)。

[0038] 图13是来自注射了混合有PGRN-组氨酸的ARPE-PSAP细胞的浓缩条件培养基的大鼠的PGRN和PSAP的脑中的重叠扩散的图像选择。在更高的放大倍数下,在这些大脑中检测到PGRN和PSAP的细胞内共定位,以及组氨酸-样和PSAP-样免疫反应性的细胞内共定位,这表明侧脑室内(ICV)施用的PGRN/PSAP复合物扩散至大脑中并被脑细胞内化。

[0039] 图14A-14F说明了在小鼠和大鼠中,在ICV施用来自混合有PGRN-组氨酸的ARPE-PSAP细胞的培养基后,在脑中的分布、内化和溶酶体靶向(图14A)。在大鼠中ICV施用纯化的PGRN、PGRN/PSAP复合物和PGRN-Fc(图14B-图14D)。在猪中ICV植入分泌PGRN和PGRN/PSAP复合物的装置,然后对脑裂解物进行ELISA分析(图E),在猪中鞘内施用纯化的PGRN,然后对脑裂解物进行ELISA分析(图F)。通过在小鼠和大鼠中的免疫组织化学(图14A-图D)和通过PGRN ELISA(图14E和图14F)观察施用的PGRN和PSAP。

[0040] 图15A-图15C图示了在AAV- α -突触核蛋白大鼠帕金森病模型中植入分泌相应治疗剂的封装细胞装置十二(12)周后,PGRN(图15A)、PSAP(图15B)和PGRN+PSAP(图15C)的产生。

[0041] 图16是用于构建本申请中所用细胞系的pT2.CAn.PGRN质粒图谱的图示。将基因序列插入左侧和右侧反向重复/正向重复元件(IR/DR)之间,并通过睡美人转座酶系统整合至宿主基因组中。在这个实例中,待插入睡美人系统的基因是PGRN、Neo和启动子序列(CA)。质粒序列被描述为SEQ ID NO.1。

具体实施方式

[0042] 在患有额颞痴呆(FTD)和GRN相关额颞痴呆、与GBA1突变相关的路易体痴呆(LBD/GBA1)、帕金森病(PD)和戈谢病的患者的脑中,由基因GBA1编码的溶酶体酶葡萄糖脑苷脂酶(GCase)的活性降低。恢复GCase活性是这些适应症的主要治疗目标。此外,鞘脂激活蛋白原

的突变与常染色体显性遗传的PD有关。类似地,颗粒蛋白前体编码基因的几个破坏性突变与PD相关。细胞外施用的重组颗粒蛋白前体(PGRN)、鞘脂激活蛋白原(PSAP)和重组PGRN+PSAP复合物在人成纤维细胞的溶酶体中被内化并与GCase共定位,并增加原代皮质神经元(FTD、LBD、晚期PD和ALS的靶细胞类型)中的GCase活性。此外,衍生自ARPE-PGRN、ARPE-PSAP和ARPE-PGRN+PSAP细胞的条件培养基,即ECB-PGRN、ECB-PSAP和ECB-PGRN+PSAP疗法的治疗制剂,增加了原代皮质神经元中的GCase活性。数据支持使用重组PGRN、PSAP或PGRN/PSAP或它们相应的ECB疗法来刺激和挽救不同人类疾病中的GCase活性。

[0043] 对于共核蛋白病(synucleinopathy) LBD和PD, GCase活性降低与 α -共核蛋白病理学/路易体病理学发展增加之间存在密切联系。在单一疗法中,将GCase刺激与靶向 α -突触核蛋白错误折叠的免疫疗法相结合有很强的理由。重要的是, GCase活性受损的有害结果似乎不限于路易体(LB)的形成,还会以其他方式影响神经元健康,导致致命的后果。事实表明,除了加速路易体形成之外,与没有GBA1突变的PD相比, PD/GBA1中的疾病进展、痴呆发展甚至致死性更具侵袭性和更频繁。因此,作为增强GCase活性与 α -突触核蛋白靶向免疫疗法相结合的结果,预期有多种治疗益处。本申请的新型 α -突触核蛋白靶向抗体片段被设计成在几个水平上干扰 α -突触核蛋白病理发展:抑制聚集、结合多种 α -突触核蛋白种类(单体、寡聚体、原纤维)并展示广泛的表位覆盖,以便尽可能有效地阻断 α -突触核蛋白病理发展并诱导汇效应(sink effect)。(见方法第7点,其证明了产生分泌PGRN、PSAP和抗 α -突触核蛋白靶向抗体片段的克隆ARPE-19细胞系的可行性、证据)。该细胞系证明了在两种PD大鼠动物模型(帕金森 α -突触核蛋白和6-OHDA模型)中的8-12周研究中的治疗效果。为此, PGRN、PSAP和PGRN+PSAP+抗 α -突触核蛋白疗法对两种模型的行为都有积极影响。如上所述, GCase刺激因子颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原以及抗 α -突触核蛋白免疫疗法在PD和LBD病理级联的不同水平上介导神经保护。除了这些活动之外,还需要恢复已经受损的神经元的功能。介导神经修复合活性的治疗将补充上述神经保护治疗,以尽可能实现有临床意义的治疗。GDNF是一种分泌因子,已被证明在动物模型和一些患者中介导神经修复合活性。所要求保护的发明的一个实施方案涉及一种独特的疗法,该疗法由多种神经保护活性与神经修复合活性组合而成,所有这些都包含在单一疗法中。如图1-16中的数据所示,用下列ECB疗法治疗2-12周后,观察到6-OHDA帕金森病大鼠模型的行为改善:ARPE-PGRN、ARPE-PGRN+PSAP+抗 α -突触核蛋白、ARPE-PGRN+GDNF和ARPE-PSAP+GDNF。因此,数据证明了基于共表达几种靶向溶酶体信号传导和神经修复的治疗因子的ARPE细胞系产生有效的ECB疗法的能力。此外,在帕金森氏病/共核蛋白病的大鼠模型、人 α -突触核蛋白过表达模型中,也证明了ECB-PGRN、ECB-PSAP和PGRN+PSAP+抗 α -突触核蛋白组合的治疗活性(行为改善),为这五种不同的帕金森病和其它突触核蛋白病疗法提供了临床前概念证明,这得到了图1-16中列出的数据的支持。

[0044] GRN相关的额颞痴呆(FTD)是由分泌因子颗粒蛋白前体单倍不足引起的,颗粒蛋白前体通过不同的细胞表面受体介导细胞外和细胞内信号,在溶酶体水平调节多种因子,例如组织蛋白酶D、PSAP和GCase。恢复PGRN信号是GRN相关FTD的主要治疗目标。FTD/GRN中的PGRN缺陷伴随着神经元PSAP水平降低以及GCase活性降低。在FTD/GRN中,细胞内PGRN/PSAP复合物的水平受到何种程度的影响,或者该疾病对细胞外游离PSAP和PGRN/PSAP复合物水平的影响程度尚不清楚。图1-16表明, PGRN与人血浆和CSF中的PSAP复合,因此是与FTD/GRN和涉及PGRN、PSAP和GCase信号传导的其它障碍的诊断密切相关的生物标志物。可以想象,

循环PGRN/PSAP的绝对水平和循环PGRN/PSAP与自由循环PGRN和自由循环PSAP的相对比率对于诊断、预后和监测药物暴露和治疗响应都是重要的。PGRN/PSAP存在于CSF中并与人类皮质直接接触的发现是重要的,并证明PGRN和PGRN/PSAP复合物都是主要受影响脑区中内源性细胞外表达的分子,该脑区因FTD/GRN发病机制中PGRN单倍体不足而遭受神经退行性疾病。PGRN和PGRN/PSAP复合物在IT或ICV施用重组蛋白或基于ECB的PGRN和PGRN/PSAP复合物递送后扩散至大脑中。此外,图1-16显示侧脑室内施用的PGRN/PSAP混合物与脑中的神经突共定位。总的来说,图1-16中列出的数据决定性地表明,IT和ICV施用的PGRN、PSAP和PGRN/PSAP复合物有效地从CSF区室扩散至脑和靶神经元中,挽救了细胞内颗粒蛋白、鞘脂激活蛋白原和皂化蛋白C水平以及GCase活性。这些数据支持了对PGRN、PSAP和PGRN/PSAP复合物具有特异性的特定测定的需求,作为旨在刺激和/或恢复疾病中PGRN和PSAP水平和信号的治疗的伴随生物标志物。

[0045] PGRN/PSAP复合物介导神经营养活性:图1-16证明了刺激啮齿类原代皮质神经元的轴突生长。PGRN和PSAP都被证明是神经营养因子。图1-16中列出的数据表明并支持使用PGRN/PSAP作为FTD/GRN、FTD/TDP(即患有TDP病变(不一定GRN单倍不足)、LBD/GBA1、PD和PD/GBA1和ALS的FTD)的神经保护治疗剂。

[0046] 神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)是一种由PGRN缺陷(100%缺陷)引起的溶酶体贮积症。细胞外施用的PGRN或PGRN/PSAP复合物被胞内化并定位于溶酶体。此外,来自ARPE-PGRN和ARPE-PGRN+PSAP的条件培养基带来相同的活性,因此,基于ECB的PGRN或PGRN/PSAP的施用被用于挽救NCL中的溶酶体PGRN信号。

[0047] 在ALS、FTD和AD中,TDP病理是最常见的蛋白质病(proteinopathy)。FTD/GRN中的PGRN缺陷导致TDP病理相关的神经退行性疾病。将ALS/TDP小鼠模型与过表达PGRN的小鼠杂交,得到不太严重的ALS样表型,即PGRN似乎可治疗TDP相关的ALS。基于该现有技术,PGRN/PSAP可用作ALS/TDP以及FTD/TDP和AD的治疗剂。特别是,IT施用PGRN或PGRN/PSAP,靶向脊髓管和皮质,ALS发病机理的关键区域(以及FTD、LBD和AD),具有作为有效治疗的巨大前景。图1-16中列出的数据显示,IT施用的PGRN和ICV施用的PGRN和PGRN/PSAP复合物扩散至大脑中,并靶向与ALS、FTD、LBD和AD关键相关的区域。还没有人证明PGRN、PSAP或PGRN/PSAP在CSF至脑部的扩散。

[0048] 实施方案

[0049] 实施例1:ARPE-PGRN细胞系的产生。

[0050] 将ARPE-19细胞(ATCC®,马纳萨斯,VA)在F12/DMEM培养基(Dulbecco改良Eagle培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium):营养混合物F-12,Thermo Fisher Scientific®,沃尔瑟姆,MA)(Gibco®,产品目录编号31331-028,补充有10%FCS和青霉素/链霉素(PEST))(下文称为“完全培养基”)中生长至70%密度(confluency)。在转染当天,用无血清培养基替换细胞培养基,并用质粒转染细胞,所述质粒在鸡 β -肌动蛋白启动子和CMV增强子下组成型表达共有的人颗粒蛋白前体基因。重组表达构建体还含有新霉素选择基因,其侧翼是睡美人转座因子。睡美人转座酶的瞬时表达用于稳定整合PGRN cDNA转基因构建体的拷贝(睡美人转座子系统)。使用Promega®Fugene 6®转染试剂盒(Promega®公司,麦迪逊市,WI)根据制造商的说明导入质粒。转染后四十八(48)小时,将细胞以1:10的比例分开,并在补充有800 μ g/ml Geneticin®(Thermo Fisher Scientific®,沃尔瑟姆,MA)的完全培养

基存在下,将细胞接种于10cm²的组织培养皿中,以选择表达新霉素选择标记的克隆。十四(14)天后,收获单个菌落,并在补充有800μg/ml **Geneticin**[®] (Thermo Fisher **Scientific**[®], 沃尔瑟姆, MA) 的完全培养基中进行扩增。使用 **R&D Systems**[®] 的抗人 **PGRN DuoSet**[®] 试剂盒 (**R&D Systems**[®], 明尼阿波利斯, MN) 分析不同克隆细胞系的分泌性 **PGRN**。此外,还分析了 **ARPE-PGRN** 细胞分泌 **PGRN/PSAP** 复合物的情况 (见12和13节, **PGRN/PSAP** 复合物监测方法)。包封的 **ARPE-PGRN** 细胞分泌 **PGRN** 和 **PGRN/PSAP** 复合物,如用前述的 **PGRN** 和 **PGRN/PSAP** 复合物测定 (图1) 以及通过条件培养基的交联,然后用 **PGRN**- 和 **PSAP**- 导向的抗体进行蛋白质印迹分析 (图2) 所确定的。选择 **ARPE-PGRN** 克隆#56用于进一步的体外表征,并包封用于体外和体内治疗评价。

[0051] 实施例2: **ARPE-PSAP** 细胞系的产生。

[0052] 将 **ARPE-19** 细胞 (**ATCC**[®], 马纳萨斯, VA) 在完全培养基中生长至70%密度。在转染当天,将细胞培养基丢弃并用无血清培养基代替。使用 **Promega**[®] **Fugene 6**[®] 转染试剂盒 (**Promega**[®] 公司, 麦迪逊市, WI), 根据制造商的说明,用编码人 **PSAP** cDNA 的质粒 (睡美人转座子系统) 转染细胞。转染后四十八 (48) 小时,将细胞以1:10的比例分开,并在补充有800μg/ml **Geneticin**[®] (Thermo Fisher **Scientific**[®], 沃尔瑟姆, MA) 的完全培养基存在下,将细胞铺在10cm²的组织培养皿中。十四 (14) 天后,收获单个菌落,并在补充有800μg/ml **Geneticin**[®] (Thermo Fisher **Scientific**[®], 沃尔瑟姆, MA) 的完全培养基中进行扩增。使用 **ELISA** 测定 (Thermo Fisher **Scientific**[®], 沃尔瑟姆, MA) 分析用于分泌 **PSAP** 的不同的克隆 **ARPE-PSAP** 细胞系,如第11节所述。包封的 **ARPE-PSAP** 细胞分泌 **PSAP**, 而 **PGRN** 和 **PGRN/PSAP** 复合物都不能被检测到 (图3)。

[0053] 实施例3: **ARPE-PGRN+PSAP** 细胞系的产生。

[0054] 将 **ARPE-19-PGRN#56** 细胞在完全培养基中生长至70%密度,然后用 **PSAP** 编码质粒转染,如第2节所述,不同之处在于 **PSAP** 编码质粒具有用潮霉素选择基因替换的 **G418** 选择基因。克隆细胞系的产生如上所述完成,除了培养基中包括 **Geneticin**[®] (Thermo Fisher **Scientific**[®], 沃尔瑟姆, MA) (800μg/ml) 和 **Hygromycin**[™] (**Sigma-Aldrich**[®], St. Louis, MO) (500 μg/ml)。用 **ELISA** (Thermo Fisher **Scientific**[®], 沃尔瑟姆, MA) 鉴定表达 **PGRN** 和 **PSAP** 的克隆细胞系。通过对来自 **ARPE-PGRN+PSAP** 细胞的条件培养基的体积排除色谱的不同级分进行分析,评估了包封的 **ARPE-PGRN+PSAP** 细胞主要分泌 **PGRN/PSAP** 复合物 (图4)。

[0055] 实施例4: α -突触核蛋白靶向 **ARPE-scFv81** 细胞系的产生。

[0056] 将 **ARPE-19** 细胞 (**ATCC**[®], 马纳萨斯, VA) 在完全培养基中生长至70%密度。在转染当天,将细胞培养基丢弃并用无血清培养基代替。使用 **Promega**[®] **Fugene 6**[®] 转染试剂盒 (**Promega**[®] 公司, 麦迪逊市, WI), 根据制造商的说明,用编码构建体 (信号肽-scFv81-标记-组氨酸) 3) 的质粒 (睡美人转座子系统) :

[0057] MGILPSPGMPALLSLVSLLSVLLMGCVALPEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS
SYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIYGGGYTSYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA
EDTAVYYCARTYGGRFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS
VGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI
SSLQPEDFATYYCQQYTPPTFGQGTKLEIKRTDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKAAA
HHHHHH (SEQ ID NO: 15)

[0058] 转染细胞。转染后四十八(48)小时,将细胞以1:10的比例分开,并在补充有800 μ g/ml Geneticin[®] (Thermo Fisher Scientific[®], 沃尔瑟姆, MA) 的完全培养基存在下,将细胞铺在10cm²的组织培养皿中。十四(14)天后,收获单个菌落,并在补充有800 μ g/ml Geneticin[®] (Thermo Fisher Scientific[®], 沃尔瑟姆, MA) 的完全培养基中扩增(图5)。

[0059] 实施例5: α -突触核蛋白靶向ARPE-scFv49细胞系的产生。

[0060] 将ARPE-19细胞(ATCC[®], 马纳萨斯, VA) 在完全培养基中生长至70%密度。在转染当天,将细胞培养基丢弃并用无血清培养基代替。使用Promega[®] Fugene 6[®]转染试剂盒(Promega[®]公司, 麦迪逊市, WI), 根据制造商的说明,用编码构建体(信号肽-scFv49-标记-组氨酸)4)的质粒(睡美人转座子系统):

[0061] MGILPSPGMPALLSLVSLLSVLLMGCVALPEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS
SYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA
EDTAVYYCARSYAFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASV
GDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQITGYLFTFGQGTKLEIKRTDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDKAAA
HHHHHH (SEQ ID NO: 13)

[0062] 转染细胞。转染后四十八(48)小时,将细胞以1:10的比例分开,并在补充有800 μ g/ml Geneticin[®] (Thermo Fisher Scientific[®], 沃尔瑟姆, MA) 的完全培养基存在下,将细胞铺在10cm²的组织培养皿中。十四(14)天后,收获单个菌落,并在补充有800 μ g/ml Geneticin[®] (Thermo Fisher Scientific[®], 沃尔瑟姆, MA) 的完全培养基中扩增。观察到scFv49的表达和分泌(图5)。

[0063] 实施例6: α -突触核蛋白靶向ARPE-scFv113细胞系的产生。

[0064] 将ARPE-19细胞(ATCC[®], 马纳萨斯, VA) 在完全培养基中生长至70%密度。在转染当天,将细胞培养基丢弃并用无血清培养基代替。使用Promega[®] Fugene 6[®]转染试剂盒(Promega[®]公司, 麦迪逊市, WI), 根据制造商的说明,用编码构建体(信号肽-scFv113-标记-组氨酸)5)的质粒(睡美人转座子系统):

[0065] MGILPSPGMPALLSLVSLLSVLLMGCVALPEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFY
GSGMSWVRQAPGKGLEWVSGISSYGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA
EDTAVYYCARANYWHSSLDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSL
SASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF
TLTISSLQPEDFATYYCQQSAGLLTFGQGTKLEIKRTDYKDHDGDYKDHDIDYKDDDDK
AAHHHHHH (SEQ ID NO: 17)

[0066] 转染细胞。转染后四十八(48)小时,将细胞以1:10的比例分开,并在补充有800 μ g/ml Geneticin[®] (Thermo Fisher Scientific[®], 沃尔瑟姆, MA) 的完全培养基存在下,将细胞铺在10cm²的组织培养皿中。十四(14)天后,收获单个菌落,并在补充有800 μ g/ml Geneticin[®] (Thermo Fisher Scientific[®], 沃尔瑟姆, MA) 的完全培养基中扩增(图5)。

[0067] 实施例7:ARPE-PGRN+PSAP+scFv81细胞系的产生。

[0068] 将克隆ARPE-PGRN细胞在完全培养基中生长至70%密度,然后用第3节中所述的PSAP编码质粒和第5节中所述的编码构建体(信号肽-scFv81-标记-组氨酸)的质粒(睡美人转座子系统)转染。克隆细胞系的产生是通过在存在Geneticin®(Thermo Fisher Scientific®,沃尔瑟姆,MA)(800µg/ml)和Hygromycin™(Sigma-Aldrich®,St.Louis,MO)(500µg/ml)的情况下培养转染子来完成的。用免疫细胞化学分析(ICC)鉴定表达PGRN、PSAP和scFv81的克隆细胞系。选择表达PGRN、PSAP和scFv81的克隆D5(#D5)用于进一步分析(图5)。

[0069] 实施例8:α-突触核蛋白靶向ARPE-Fc-scFv81细胞系的产生。

[0070] 将ARPE-19细胞(ATCC®,马纳萨斯,VA)在完全培养基中生长至70%密度。在转染当天,将细胞培养基丢弃并用无血清培养基代替。使用Promega®Fugene 6®转染试剂盒(Promega®公司,麦迪逊市,WI),根据制造商的说明,用第3节中描述的质粒(睡美人转座子系统,Hygromycin™(Sigma-Aldrich®,St.Louis,MO)选择基因)和编码以下肽(信号肽-Fc-scFv81)6)的cDNA:

[0071] MPLLLLLLPLLWAGALAEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG
KGLEWVSSIYGSGGYTSYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTY
GGRFDYWGGQTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS
QSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY
CQQYTYPTFGQGTKLEIKGGGGSKPCICTGSEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCTVVV
DISQDDPEVHFSWFVDDVEVHTAQRTPPEEQFNSTFRSVSELPILHQDWLNGRTRFCKVT
SAAFPSPIEKTISKPEGRTQVPHVYTMSP TKEEMTQNEVSITCMVKGFYPDIYVEWQMN
GQPQENYKNTPTMDTDGSYFLYSKLN VKKEKWQQGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLS
HSPGK (SEQ ID NO: 7)

[0072] 转染细胞。转染后四十八(48)小时,将细胞以1:10的比例分开,并在补充有500µg/ml Hygromycin™(Sigma-Aldrich®,St.Louis,MO)的完全培养基存在下,将细胞铺在10cm²的组织培养皿中。十四(14)天后,收获单个菌落,并在补充有500µg/ml Hygromycin™(Sigma-Aldrich®,St.Louis,MO)的完全培养基中扩增。

[0073] 实施例9:α-突触核蛋白靶向ARPE-Fc-scFv49细胞系的产生。

[0074] 将ARPE-19细胞(ATCC®,马纳萨斯,VA)在完全培养基中生长至70%密度。在转染当天,将细胞培养基丢弃并用无血清培养基代替。使用Promega®Fugene 6®转染试剂盒(Promega®公司,麦迪逊市,WI),根据制造商的说明,用第3节中描述的质粒(睡美人转座子系统,Hygromycin™(Sigma-Aldrich®,St.Louis,MO)选择基因)和编码以下肽的cDNA(信号肽-Fc-scFv49)7):

[0075] MPLLLLLLPLLWAGALAEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG
KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSY
SAFDYWGGQTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQS
ISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ
QITGYLFTFGQGTKLEIKGGGGSKPCICTGSEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCTVVVDI
SQDDPEVHFSWFVDDVEVHTAQRTPPEEQFNSTFRSVSELPILHQDWLNGRTRFCKVTS
AAFPSPIEKTISKPEGRTQVPHVYTMSP TKEEMTQNEVSITCMVKGFYPDIYVEWQMN
GQPQENYKNTPTMDTDGSYFLYSKLN VKKEKWQQGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLS
HSPGK (SEQ ID NO: 11)

[0076] 转染细胞。转染后四十八(48)小时,将细胞以1:10的比例分开,并在补充有500 μ g/ml HygromycinTM(Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)的完全培养基存在下,将细胞铺在10cm²的组织培养皿中。十四(14)天后,收获单个菌落,并在补充有500 μ g/ml HygromycinTM(Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)的完全培养基中扩增,观察到Fc-scFv49的表达和分泌(图5)。

[0077] 实施例10: α -突触核蛋白靶向ARPE-Fc-scFv113细胞系的产生。

[0078] 将ARPE-19细胞(ATCC®, 马纳萨斯, VA)在完全培养基中生长至70%密度。在转染当天,将细胞培养基丢弃并用无血清培养基代替。使用Promega® Fugene 6®转染试剂盒(Promega® 公司, 麦迪逊市, WI),根据制造商的说明,用第3节中描述的质粒(睡美人转座子系统, HygromycinTM(Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)选择基因)和编码以下肽(信号肽-Fc-scFv113)8)的cDNA:

[0079] MPLLLLLLPLLWAGALAEVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYGSGMSWVRQAPG
KGLEWVSGISSYGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAN
YWHSSLDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR
ASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT
YYCQQSAGLLTFGQGTKLEIKGGGGSKPCICTGSEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCTV
VVDISQDDPEVHFSWVVDVEVHTAQRPEEQFNSTFRSVSELPILHQDWLNGRTRFC
KVTSAAFPSPIEKTISKPEGRTQVPHVYTMSP TKEEMTQNEVSITCMVKGFYPDIYVEW
QMNGQPQENYKNTPTMDTDGSYFLYSKLN VKKEKWQQGNTFTCSVLHEGLHNHHTE
KSLSHSPGK (SEQ ID NO: 9)

[0080] 转染细胞。转染后四十八(48)小时,将细胞以1:10的比例分开,并在补充有500 μ g/ml HygromycinTM(Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)的完全培养基存在下,将细胞铺在10cm²的组织培养皿中。十四(14)天后,收获单个菌落,并在补充有500 μ g/ml HygromycinTM(Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)的完全培养基中扩增。

[0081] 实施例11:ARPE-GDNF+PSAP细胞系的产生

[0082] 将ARPE-19-GDNF细胞在完全培养基中生长至70%密度,然后用PSAP编码质粒转染,如第2节所述,不同之处在于PSAP编码质粒具有用潮霉素选择基因替换的G4 1 8选择基因。克隆细胞系的产生如前所述完成,除了培养基中包括Geneticin®(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)(800 μ g/ml)和HygromycinTM(Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)(500 μ g/ml)。如图11所示,用ELISA(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)鉴定了表达GDNF和PSAP的克隆细胞系。

[0083] 实施例12:人PSAP ELISA测定。

[0084] 将捕获抗体(小鼠mAb Abnova®产品目录编号H00005660-M01, 0.43mg/ml (Abnova®股份有限公司, 台北, 中国台湾))在磷酸盐缓冲盐水(PBS)(HyClone®实验室有限公司, South Logan, UT)中以1:500的比例稀释,并按50 μ l/孔添加至Nunc MaxiSorpTM平板(产品目录编号442404(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA))。将平板在室温(RT)下孵育过夜(ON)。然后丢弃反应混合物,随后在向每个孔中加入150 μ l封闭溶液(PBS/吐温/BSA(2%))(Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA)之前,用PBS/吐温20(0.1%)(Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)将孔洗涤三(3)次。在室温下孵育两(2)小时后,在加入在PBS/吐温20

(0.1%) / 1% 双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(BSA) ($\text{Me}_3\text{SiNC}(\text{OSiMe}_3)\text{Me}$) (Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA) 中稀释的样本之前, 用 PBS/吐温 20 (0.1%) (**Sigma-Aldrich**®, St. Louis, MO) 将平板洗涤两次。将结合反应物在 RT 下放置两 (2) 小时, 然后移除, 接着用 PBS/吐温 20 (0.1%) (**Sigma-Aldrich**®, St. Louis, MO) 洗涤三 (3) 次。然后, 加入 50 μl /孔的检测抗体 (Rb 抗-PSAP, HPA004426, 0.1mg/ml, 在 PBS/吐温 20 (0.1%) / BSA (1%) (Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA) 中以 1:300 的比例稀释), 并在 RT 下反应两 (2) 小时。在另外三 (3) 次洗涤后, 加入 50 μl /孔的辣根过氧化物酶 (HRP) 缀合的抗-Rb IgG 抗体, 并将平板在 RT 下孵育一 (1) 小时。最后, 将平板用 PBS/吐温 20 (0.1%) (**Sigma-Aldrich**®, St. Louis, MO) 洗涤三 (3) 次, 使用 1Step™ TMB 超试剂 (Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA) 监测 HRP 活性, 随后加入一 (1) 体积的 2M H_2SO_4 以终止反应。随后使用 Molecular Devices® 酶标仪 (microplate reader) (**Promega**® 公司, 麦迪逊市, WI) 监测 450nm 处的吸光度。将人重组 PSAP 用作标准品 (**ABCAM**®, 产品目录编号: 203534 (**ABCAM**® PLC Co., 剑桥, UK))。

[0085] 实施例 13: 人 PGRN/PSAP 复合物测定 (如图 6A 所示)。

[0086] 根据制造商的说明稀释捕获抗体、抗 PGRN 抗体 (hPGRN ELISA DuoSet® 试剂盒 (R&D

[0087] **Systems**®, 明尼阿波利斯, MN)), 并以 50 μl /孔添加至 Nunc MaxiSorp™ 96 孔板 (产品目录编号 442404 (Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA))。在室温 (RT) 下孵育反应。然后丢弃反应物, 将平板用 PBS/吐温 20 (0.1%) (**Sigma-Aldrich**®, St. Louis, MO) 洗涤三 (3) 次。随后加入约 150 μl 封闭溶液 (PBS/吐温/BSA (2%) (Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA)) 并将平板在 RT 下孵育两 (2) 小时。然后在加入在 PBS/吐温 20 (0.1%) / BSA (1%) (Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA) 中稀释的样本之前, 用 PBS/吐温 20 (0.1%) (**Sigma-Aldrich**®, St. Louis, MO) 洗涤该平板两次。在 RT 下孵育两 (2) 小时后, 在加入识别 PSAP (抗-PSAP, HPA004426, 0.1mg/ml, 在 PBS/吐温 20 (0.1%) / BSA (1%) (Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA) 以 1:300 的比例稀释) 的抗体之前, 将平板洗涤三 (3) 次。将反应物在 RT 下孵育两 (2) 小时。在三 (3) 次洗涤后, 加入辣根过氧化物酶 (HRP) 缀合的抗-Rb IgG 抗体, 将反应物在 RT 下孵育一 (1) 小时。最后, 将平板洗涤三 (3) 次, 使用 1Step™ TMB 超试剂 (Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA) 监测 HRP 活性, 随后加入 1 体积的 2M H_2SO_4 以终止反应。最后在 450nm 处读取吸光度。作为标准, 使用来自 ARPE-PGRN/PSAP 细胞条件培养基衍生的纯化的 PGRN/PSAP 复合物。将 PGRN/PSAP 在 PBS/吐温 20 (0.1%) / BSA (1%) (Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA) 中稀释。如图 6 所示, 监测衍生自体外组装的重组 PGRN 和 PSAP 的 PGRN/PSAP 复合物。通过这种 PGRN/PSAP 复合物 ELISA (所有 CSF 样本在 PBS/吐温 20 (0.1%) / BSA (1%) (Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA) 以 1:1 的比例稀释), 可在人血浆和 CSF 中检测到从条件细胞培养基纯化的、从 ARPE-PGRN 和 ARPE-PGRN+PSAP 细胞和装置分泌的 PGRN/PSAP 复合物 (图 6)。

[0088] 实施例 14: 人 PSAP/PGRN 复合物测定 (如图 6A 所示)。

[0089] 用 PBS (**HyClone**® 实验室有限公司, South Logan, UT) 以 1:500 的比例稀释捕获抗体, 小鼠 mAb 抗-PSAP 抗体 (**Abnova**® 产品目录编号 H00005660-M01, 0.43mg/ml (**Abnova**® 股份有限公司, 台北, 中国台湾)), 并以 50 μl /孔添加至 Nunc MaxiSorp™ 96-孔板 (产品目录编号 442404 (Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA))。在室温 (RT) 下孵育平板后, 丢弃反应

混合物,用PBS/吐温20(0.1%) (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)洗涤平板三(3)次。然后,加入150 μ l封闭溶液(PBS/吐温/BSA(2%) (Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA))并将平板在室温下孵育两(2)小时。然后在加入样本之前,用PBS/吐温20(0.1%) (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)洗涤平板两次,样本用PBS/吐温20(0.1%)/BSA(1%) (Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA)稀释。将反应物在RT下放置两(2)小时,取出,然后用PBS/吐温20(0.1%) (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)洗涤三(3)次。然后,加入根据生产商的说明用PBS/吐温20(0.1%)/BSA(1%) (Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA)稀释的50 μ l/孔的检测抗体(生物素化的抗-PGRN抗体, R&D Systems® hPGRN ELISA DuoSet®试剂盒 (R&D Systems®, 明尼阿波利斯, MN), 并将反应物在RT下放置两(2)小时。在另外三(3)次洗涤后,加入50 μ l/孔的HRP-缀合的链霉亲和素(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA), 将平板在RT下孵育三十(30)分钟。最后,将平板洗涤3次,使用1Step™ TMB超试剂(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)监测HRP活性,随后加入一(1)体积的2M H₂SO₄以终止反应。最后在450nm处读取吸光度。图6显示了对衍生自体外组装的重组PGRN和PSAP的PSAP/PGRN复合物的监测。ARPE-PGRN和ARPE-PGRN+PSAP细胞分泌的PSAP/PGRN复合物也可通过这种PSAP/PGRN复合物ELISA检测(图1)。使用来自上述细胞系的条件培养基作为分析物,通过组合的交联/蛋白质印迹实验进一步分析来自ARPE、ARPE-PGRN、ARPE-PSAP和ARPE-PGRN+PSAP+scFv81细胞的颗粒蛋白前体/鞘脂激活蛋白原复合物的释放(图2)。汇合的细胞培养物在FreeStyle™ 293表达培养基(Invitrogen/Thermo Fisher Scientific®, 卡尔斯巴德, CA)中处理九十六(96)小时。然后加入BS3交联剂(在H₂O中的25mM存量)(Pierce Biotechnology/Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)至1mM的最终浓度,并将反应在室温(RT)下保持一(1)小时。随后加入1M Tris-HCl (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO) (pH 8.0)部分(5% v/v)以停止交联反应。在4-12% SDS-PAGE凝胶(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)上运行反应和对照(没有添加交联剂的条件培养基)的等分试样,然后使用iBlot技术(Invitrogen/Thermo Fisher Scientific®, 卡尔斯巴德, CA)转移至PVDF膜(Millipore Sigma®, 伯灵顿, MA)。将膜浸泡在补充有5%牛奶(w/v)的TBS/吐温20(0.1%, v/v) (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)中,并在RT下放置一(1)小时。随后,将膜依次暴露于山羊抗-PGRN抗体(AF2420 1:500) (R&D Systems®, 明尼阿波利斯, MN)和兔抗-PSAP抗体(HPA004426 1:200, HPA)。分别用HRP偶联的抗-山羊和抗-Rb抗体检测任一抗体的标记,并用发光底物(Pierce™ ECL蛋白质科学印迹底物(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)或Luminata™ Forte ELISA HRP底物(MilliporeSigma®, 伯灵顿, MA))检测HRP活性。数据支持所有细胞系都表达PSAP,而PGRN只能在稳定表达PGRN的细胞中检测到。此外,用抗-PGRN和抗-PSAP抗体标记的在凝胶中以相同水平迁移的高分子量条带,仅在ARPE-PGRN和ARPE-PGRN+PSAP+scFv81细胞中检测到。因此,PGRN/PSAP复合物由稳定表达PGRN或PGRN和PSAP的ARPE细胞形成和分泌。

[0090] 实施例15:包封的ARPE-PGRN、ARPE-PSAP和ARPE-PGRN+PSAP+scFv81过表达细胞的分泌治疗因子。

[0091] 根据前述方法包封前述细胞系;在本文中,被包封的细胞系分别表示为PGRN-装置、PSAP-装置和PGRN+PSAP装置。所有装置都在37℃、5%CO₂下,在Gibco HE-SFM培养基

(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA) 中长时间培养, 时间范围从两 (2) 周至五 (5) 个月。分析条件培养基的等分试样的PGRN、PSAP和PGRN+PSAP分泌。PGRN-装置分泌PGRN和PGRN/PSAP复合物, PSAP-装置仅分泌PSAP, PGRN+PSAP-装置仅分泌PGRN/PSAP复合物(图3)。

[0092] 实施例16: 来自ARPE-PGRN、ARPE-PSAP和ARPE-PGRN+PSAP细胞系的分泌因子的活性; 靶向皮质神经元。

[0093] 将细胞在完全培养基中、在225cm²组织培养皿中生长至一定的密度。然后用Gibco® FreeStyle™ 293表达培养基 (Invitrogen/Thermo Fisher Scientific®, 卡尔斯巴德, CA) 替换细胞培养基, 并将细胞在37°C, 5%CO₂下培养七十二 (72) 小时。随后回收培养基, 并使用截留分子量为30kDa的Amicon® Ultra-4离心过滤器 (MilliporeSigma®, 伯灵顿, MA) 浓缩。将由十七 (17) 天的胚胎制备并在37°C、5%CO₂下培养十二至十四 (12-14) 天 (Div 12-14) 的小鼠原代皮质神经元暴露于浓缩的条件培养基, 使得最终的[PGRN]、[PSAP]或[PGRN/PSAP]为1µg/ml。将反应物放置过夜, 随后将细胞固定, 并使用对不同溶酶体标记物 (包括PGRN、PSAP和LAMP1) 具有特异性的抗体进行免疫细胞化学分析。图7示出了PGRN/PSAP复合物对皮质神经元的靶向, PGRN/PSAP复合物显示出与皮质神经元非常强的相互作用。

[0094] 实施例17: 来自ARPE-PGRN、ARPE-PSAP和ARPE-PGRN+PSAP细胞系的分泌因子的活性; 刺激GBA1活性。

[0095] 将不同的ARPE细胞系在完全培养基中、在225cm²组织培养皿中生长至一定的密度。然后用Gibco® FreeStyle™ 293表达培养基 (Invitrogen/Thermo Fisher Scientific®, 卡尔斯巴德, CA) 替换细胞培养基, 并将细胞在37°C, 5%CO₂下再培养七十二 (72) 小时。然后回收条件培养基, 并使用截留分子量为30kDa的Amicon® Ultra-4离心过滤器 (MilliporeSigma®, 伯灵顿, MA) 浓缩。随后将原代小鼠皮质神经元 (Div 12-14) 暴露于[PGRN]和[PGRN/PSAP]最终浓度为1µg/ml的浓缩条件培养基中。将反应物在37°C、5%CO₂下放置二十 (24) 小时, 然后通过丢弃来自Nunc MaxiSorp™ 96孔板 (产品目录编号442404 (Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)) 的培养基来终止反应, 随后添加活性缓冲剂NaCitrate™ ((柠檬酸三钠二水合物) (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO) (pH5.4))、Triton™ X-100 (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO) (0.25% (v/v))、牛磺胆酸 (2-[(3α, 5β, 7α, 12α)-3, 7, 12-三羟基-24-氧代胆烷-24-基]氨基}乙磺酸) (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO) (0.25% (w/v)) 和1mM EDTA (2, 2', 2'', 2''' - (乙烷-1, 2-二基二亚硝基 (diylidinitrilo)) 四乙酸) (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO), 之后将平板立即置于-85°C以允许有效裂解细胞。为了监测GBA1活性, 首先将裂解物解冻并在冰上孵育二十 (20) 分钟, 然后在4°C下以20000RCF离心二十 (20) 分钟以除去细胞碎片。收集上清液并分成两份, 分别测试GBA1活性和测定蛋白质浓度。为了测试GBA1活性, 将裂解物与50µl体积的1%BSA (Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA)、1mM 4-甲基伞形酮基b-吡喃葡萄糖苷 (glucopyranoside) ((4-MU) (#M3633) (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)) 混合, 然后在37°C下孵育四十 (40) 分钟。用1体积的1M甘氨酸 (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO) 终止反应, pH 12.5, 用SpectraMax® D5系列多模式酶标仪 (Molecular Devices®, 圣何塞, CA) 监测荧光 (ex = 355nm, em = 460nm)。图8显示用来自ARPE-PGRN和ARPE-PGRN/PSAP细胞以及重组PSAP的条件培养基处理导致分化的小鼠原代皮

质神经元中GBA活性增加。

[0096] 实施例18:PGRN-装置、PSAP-装置和PGRN+PSAP+scFv81装置的体内功能。

[0097] 该装置的体内功能通过以类似于之前描述的研究大纲的方式在大鼠中植入纹状体来测试 (Tornøe J et al., (2012), Restor Neurol Neurosci, 30 (3) :225-36)。将大鼠治疗四至二十四 (4至24) 周, 然后取出装置, 通过监测其PGRN、PSAP和PGRN/PSAP复合物释放进行功能测试。图15显示了在大鼠中治疗十二 (12) 周后, 所有三种类型的装置的功能。在接下来的一系列实验中, 在临床装置猪的纹状体内和侧脑室内 (ICV) 放置后, 研究了PGRN-装置、PSAP-装置和PGRN+PSAP+scFv81装置的体内功能。在两至三 (2至3) 周的治疗后, 对任一疗法进行测试, 回收装置并评估其分泌因子的产生。

[0098] 实施例19:PGRN-装置的体内安全性。

[0099] 处死用PGRN-装置治疗了二十四 (24) 周的Sprague Dawley®原生大鼠 (查尔斯河实验室 (Charles River Laboratories), 威尔明顿, MA), 回收脑部, 并进行固定和石蜡包埋 (ABCAM®PLC Co., 剑桥, UK), 用于组织病理学评估。将冠状切片 (5um) 与针对人PGRN、Ki67、GFAP、Iba1和CD3的抗体一起孵育, 以分别监测暴露、增殖细胞、炎症反应和浸润的T细胞。如图9所示, 用PGRN-装置治疗二十四 (24) 周导致脑中广泛分布有PGRN, 但是除了由于神经外科手术本身所预期的以外 (通过装置所在附近GFAP样和Iba样免疫反应性的增加所确定的有限星形胶质细胞增生), 没有观察到任何信号。

[0100] 实施例20:PGRN-装置、PSAP-装置和PGRN+PSAP-装置治疗在两种不同的神经退行性大鼠模型中显示出治疗活性。

[0101] 将PGRN-装置、PSAP-装置和PGRN+PSAP-scFv81装置植入大鼠的纹状体中, 该大鼠还在黑质中注射了携带人 α -突触核蛋白基因的AAV9病毒 (Decressac M et al, (2012), Neurobio Dis, 45 (3) :939-953)。在装置植入/病毒注射后四、八和十二 (4、8和12) 周, 对大鼠进行行为测试。然后处死大鼠, 回收脑部用于组织病理学评估 (图10)。

[0102] 如前所述, 将PGRN-装置、PSAP-装置和PGRN+PSAP-装置植入大鼠的纹状体中 (Tornøe J et al., (2012), Restor Neurol Neurosci, 30 (3) :225-36)。手术后一周, 对大鼠进行行为测试 (图11)。行为测试后的那一天, 在大鼠黑质致密部单侧注射6-OHDA, 以触发PD样神经退行性级联反应。在注射6-羟基多巴胺 (6-OHDA) (Santa Cruz Biotechnology, Inc., 达拉斯, TX) 约两 (2) 和五 (5) 周后, 对大鼠进行如上所述的相同行为范例。然后处死大鼠, 回收脑部, 用于组织病理学评估。PGRN-装置和PGRN+PSAP-装置治疗显示了评估的行为的改善 (图11)。

[0103] 实施例21:GDNF+PGRN分泌装置, GDNF+PSAP分泌装置和GDNF+PGRN+PSAP分泌装置。

[0104] GDNF+PGRN分泌装置、GDNF+PSAP分泌装置和GDNF+PGRN+PSAP分泌装置在6-OHDA神经退行性大鼠模型中显示出治疗活性。如实施例12所述, 测试填充有ARPE-GDNF和如上述实施例12所述的任一ARPE因子细胞系的装置的治疗活性。所有处理都显示出治疗活性 (图11)。

[0105] 实施例22:用于生产重组PGRN/PSAP复合物的细胞培养方法。

[0106] 在完全培养基中培养ARPE-19-PGRN+PSAP克隆#D5细胞。将三个烧瓶 (225cm²) 用胰蛋白酶 (TrypLE™表达酶, Gibco®, 12605-010 (Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)) 处理, 将细胞重悬于550ml完全培养基中, 然后接种于Corning® HYPERFlask®M细胞培养容器

(1720cm²面积) (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)。接种后三(3)天,除去培养基,用2×100ml PBS (Hyclone® 实验室有限公司, South Logan, UT) 洗涤细胞。然后,加入补充有1×Gibco®青霉素-链霉素(PEST) (Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)、Geneticin® (G418) (Life Technologies®公司, 卡尔斯巴德, CA) 和HygromycinTM (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO) 的550ml Gibco® FreeStyleTM 293表达培养基(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)。将细胞在37℃、5%CO₂下培养九十六(96)小时。收集条件培养基,并用补充1×Gibco®青霉素-链霉素(PEST) (Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)、Geneticin® (G418) (Life Technologies®公司, 卡尔斯巴德, CA) 和HygromycinTM (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO) 的550ml新鲜550ml Gibco® FreeStyleTM 293表达培养基(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA) 替换。将收集的条件培养基立即在-85℃冷冻,用于以后进一步的蛋白质纯化。

[0107] 实施例23:收获和浓缩含有PGRN/PSAP复合物的条件培养基。

[0108] 将冷冻的细胞培养基批次在4℃过夜缓慢解冻。然后将培养基在7200rcf下离心二十(20)分钟以沉淀死细胞和碎片。为了确保完全去除颗粒,在进一步处理之前,使用Sarstedt®过滤装置(0.22um过滤器, ref 83.3941.101) (Sarstedt® AG&Co., Nuembrecht, DE) 对上清液进行无菌过滤/脱气。随后,使用装载有30kDa截留过滤器的Amicon®细胞过滤搅拌技术(产品目录编号UFSC40001) (Millipore Sigma®, 伯灵顿, MA) 将过滤的条件培养基浓缩十(10)倍。然后将得到的浓缩物用不同的色谱方法纯化。

[0109] 实施例24:PGRN/PSAP复合物的纯化。

[0110] 应用两种不同的色谱方法来纯化PGRN/PSAP复合物:分别为离子交换色谱和体积排除色谱(SEC)。首先,将浓缩的无菌过滤介质在6ml二乙氨基乙基纤维素(DEAE)柱(WatersTM技术公司, 米尔福德, MA) 上运行,并用0-50%梯度的2M NaCl溶液洗脱。随后用SDS-PAGE凝胶(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA) 和PGRN/PSAP复合物测定分析级分。PGRN/PSAP复合物被鉴定为三(3)个级分,将这些级分合并并进一步进行SEC。

[0111] 为了确保有效分离,使用了HiLoad® 26/60 Superdex® 200PG柱(GE Healthcare Process R&D AB, 乌普萨拉, SE)。使用三(3)种不同的测定鉴定含有PGRN/PSAP复合物的级分:PSAP ELISA(见实施例5)、PGRN ELISA(hPGRN ELISA DuoSet® 试剂盒(#DY2420) (R&D Systems®, 明尼阿波利斯, MN)) 和PGRN/PSAP测定(见实施例5)。通过这些测定以及SDS-PAGE分析(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA) 来分析每个级分的等分试样。PGRN/PSAP复合物以不同于游离PGRN的级分洗脱(图4)。此外,蛋白质印迹分析表明,PGRN和PSAP的化学计量是1:1的PGRN/PSAP复合物。合并并回收仅含有PGRN/PSAP复合物的级分。

[0112] 实施例25:PGRN/PSAP的存储。

[0113] 将合并的具有PGRN/PSAP复合物的级分在无菌PBS溶液(HyClone® 实验室有限公司, South Logan, UT) 中透析过夜,在无菌聚丙烯Eppendorf®管(Eppendorf® AG, 汉堡, DE) 中等分试样,快速冷冻,并储存在-85℃下。

[0114] 实施例26:纯化的PGRN/PSAP复合物的活性;靶向皮质神经元。

[0115] 细胞外施用的PGRN/PSAP与小鼠皮质原代神经元有效相互作用,被中间化并靶向溶酶体。在处理之前,将由十七(17)天的胚胎制备的小鼠原代皮质神经元在BD FalconTM 96

孔细胞培养皿(BD Biosciences, 贝德福德, MA) 中在37°C, 5%CO₂下, 培养十四(14)天。然后加入浓缩至1-5μg/ml的PGRN、PSAP或PGRN/PSAP的样本, 并在37°C、5%CO₂下培养。随后除去培养基, 固定细胞, 并使用对不同溶酶体标记物(包括PGRN、PSAP和GBA1)具有特异性的抗体进行免疫细胞化学分析。如图7所示, 与GBA1共定位的PGRN/PSAP复合物对皮质神经元的有效靶向表明该复合物被内化并靶向溶酶体。

[0116] 实施例27: 纯化的PGRN/PSAP复合物的活性。刺激GBA1活性。

[0117] 细胞外施用PGRN/PSAP复合物, PGRN或PSAP与小鼠原代皮质神经元和人原代成纤维细胞中的GBA1共定位, 且每次处理都激活GBA1, 所述GBA1衍生自杂合的GBA1 L444P突变携带者。在处理之前, 将由第十七(17)天的胚胎制备的小鼠原代皮质神经元在BD Falcon™ 96孔细胞培养皿(BD Biosciences, 贝德福德, MA) 中在37°C、5%CO₂下培养十四(14)天。然后加入PGRN、PSAP或PGRN/PSAP至10ng/ml的浓度, 并将培养物在分析前孵育二十四(24)小时。将人成纤维细胞生长至一定的密度, 然后用PGRN、PSAP或PGRN/PSAP GBA1处理, 如上文针对小鼠原代神经元培养物所述。在37°C、5%CO₂下处理二十四(24)小时后, 通过从Nunc MaxiSorp™ 96孔板中取出培养基并加入由下列物质组成的活性缓冲液来终止反应: NaCitrate™ ((柠檬酸三钠二水合物) (pH 5.4) (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)、Triton™ X-100((0.25% (v/v) (Sigma-Aldrich® St. Louis, MO))、牛磺胆酸((2-[(3α, 5β, 7α, 12α)-3, 7, 12-三羟基-24-氧代胆烷-24-基]氨基)乙磺酸)(0.25% (w/v)) (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)), 和加入1mM EDTA((2, 2', 2'', 2'''-(乙烷-1, 2-二基二亚硝基)四乙酸)(Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO)), 并将平板置于-85°C以允许细胞有效裂解和破碎。为了监测GBA1活性, 首先将裂解物解冻并在冰上孵育二十(20)分钟, 然后在4°C下以20000rcf离心二十(20)分钟以除去细胞碎片。收集上清液并分成两(2)等分试样, 分别用于GBA1活性和蛋白质浓度测定。对于GBA1活性, 将裂解物与50μl体积的1%BSA(Alfa Aesar®, 马塞诸塞州, MA)、1mM 4-甲基伞形酮基b-吡喃葡萄糖苷(4-MU, Sigma-Aldrich®, #M3633)混合, 然后在37°C下孵育四十(40)分钟。用一(1)体积的1M甘氨酸在pH 12.5下终止反应, 并使用Spectramax® D5酶标仪(Molecular Devices®, 圣何塞, CA)监测荧光(ex=355nm, em=460nm)。图8显示, 用PGRN、PSAP和PGRN/PSAP复合物处理增加了分化的小鼠原代皮质神经元中的GBA1活性, 其是GBA1功能缺失突变杂合的人原代成纤维细胞。

[0118] 实施例28: 纯化的PGRN/PSAP复合物的活性。刺激神经突起生长。

[0119] 细胞外施用的PGRN/PSAP刺激小鼠原代皮质神经元培养物中的神经突起生长。由十七(17)天的胚胎制备小鼠原代皮质神经元。根据已知方法收获脑部并制备皮质培养物(Merino-Serrais P et al, (2019), Cereb Cortex, 29(1):429-46)。将细胞接种在神经基础培养基(Neurobasal™ Plus培养基, (Gibco®, Life Technologies®, 卡尔斯巴德, CA))中的BD Falcon™ 96孔聚-L包被的细胞培养皿(BD Falcon™ 96-孔细胞培养皿(BD Biosciences, 贝德福德, MA))中, 所述神经基础培养基补充有L-谷氨酰胺、Gibco®青霉素-链霉素(PEST)(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)和2%B27(抗人白细胞抗原B27抗体(ABCAM®PLC公司, 剑桥, UK))。接种后六(6)小时, 取出培养基, 直接用补充有L-谷氨酰胺、Gibco®青霉素-链霉素(PEST)(Thermo Fisher Scientific®, 沃尔瑟姆, MA)和0%、0.5%

或1%的B27(抗人白细胞抗原B27抗体(ABCAM®PLC公司,剑桥,UK)的90 μ l/孔的神经基础培养基(Neurobasal™ Plus培养基(Gibco®,Life Technologies®,卡尔斯巴德,CA))替换。具有完全培养基的培养物,即2%B27(抗人白细胞抗原B27抗体(ABCAM®PLC公司,剑桥,UK)),用作对照。然后加入补充有L-谷氨酰胺和Gibco®青霉素-链霉素(PEST)(Thermo Fisher Scientific®,沃尔瑟姆,MA)和10ng/ml PGRN或PGRN/PSAP的十(10) μ l神经基础培养基(Neurobasal™ Plus培养基,(Gibco®,Life Technologies®,卡尔斯巴德,CA)),并将培养物在37°C下进一步孵育四(4)天或约九十六(96)小时。然后丢弃培养基,将细胞在4%甲醛($O=CH_2$)(Fisher Chemical,沃尔瑟姆,MA)中室温固定三十(30)分钟。随后丢弃固定溶液,在免疫细胞化学(ICC)分析之前,用PBS(HyClone®实验室有限公司, South Logan, UT)洗涤孔三(3)次:首先在室温下用PBS(HyClone®实验室有限公司, South Logan, UT)/Triton™ X-100($t-Oct-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_xOH, x=9-10$),(MilliporeSigma®,伯灵顿,MA)(0.25%)和BSA(Alfa Aesar®,马塞诸塞州,MA)(3%)处理固定的细胞一(1)小时以渗透细胞并阻断非特异性蛋白结合。去除封闭溶液后,将培养物暴露于补充有小鼠单克隆抗微管蛋白抗体((anta Cruz, G8)(ABCAM®PLC公司,剑桥,UK))的新鲜封闭溶液,稀释至1:200,然后在+4°C孵育。随后,用PBS(HyClone®实验室有限公司, South Logan, UT)/Triton™ X-100(MilliporeSigma®,伯灵顿,MA)(0.25%)和BSA(Alfa Aesar®,马塞诸塞州,MA)(3%)洗涤细胞三(3)次,然后在室温下与补充有Alexa594山羊抗-小鼠IgG(1:1000)(Alexa fluor™, Thermo Fisher Scientific®,沃尔瑟姆,MA)和10ug/ μ l双苯酰亚胺蓝色荧光染料,即赫斯特染色(Hoechst stain)(Höchst,法兰克福,DE)的封闭溶液一起孵育一(1)小时。去除反应混合物后,将BD Falcon™ 96孔板用PBS/Triton™ x-100,即PBS(HyClone®实验室有限公司, South Logan, UT)/Triton™ x-100(MilliporeSigma®,伯灵顿,MA)洗涤三(3)次,然后在分析前储存在+4°C的黑暗环境中。使用Cellomics™技术(ArrayScan™, Thermo Fisher Scientific®,沃尔瑟姆,MA)的高含量筛选平台(HCS)部分和神经突形态学软件(Data61®,澳大利亚联邦科学与工业研究组织(CSIRO),堪培拉,AU)监测神经元形态学。PGRN/PSAP,像PGRN一样,刺激神经突的生长,如图12所示。

[0120] 实施例29:纯化的PGRN/PSAP复合物的活性。侧脑室内(ICV)施用后在脑部中的分布、内化和溶酶体靶向。

[0121] 制备来自ARPE-PGRN和ARPE-PSAP细胞的培养条件培养基,浓缩,并将缓冲液更换为PBS。将重组PGRN-组氨酸(产品目录编号2420-PG(R&D Systems®,明尼阿波利斯,MN))与来自ARPE-PSAP细胞的浓缩条件培养基混合,形成PGRN/PSAP复合物,如图2蛋白质印迹分析所示。用蛋白质印迹分析鉴定了来自ARPE-PGRN细胞的ARPE衍生的PGRN和PGRN/PSAP复合物(图2)。使用蠕动泵(Thermo Fisher Scientific®,沃尔瑟姆,MA),以每分钟0.5 μ l的速率,通过侧脑室内(ICV)注射(Hamilton®公司, Reno, NV)向受试者施用在PBS中制备的反应混合物,持续大约两(2)分钟。ICV注射后三(3)小时后处死小鼠,回收脑部,置于固定剂(PBS中的4%甲醛)中四十八(48)小时,然后储存在温度为+4°C的包含PBS/30%蔗糖的溶液中,直到需要。在免疫组织化学分析之前,随后将脑部用石蜡包埋(Weiss AThet al., (2011), Vet Pathol, 48(4):834-8):使用以下PGRN抗体监测人PGRN样和PSAP样免疫反应性:MAB2420和

AF2420 (R&D Systems®, 明尼阿波利斯, MN)、Penta-组氨酸(抗-组氨酸标签导向抗体(Qiagen, 芬洛, NL))和PSAP抗体(Abnova®产品目录编号H00005660-M01, 0.43mg/ml (Abnova®股份有限公司, 台北, 中国台湾)和(Proteintech®产品目录编号HPA004426, 0.1mg/ml (Proteintech®, Rosemont, IL))。在与合适的HRP偶联的第二抗体一起孵育后,用DAB作为HRP的底物检测PGRN样和PSAP样和组氨酸样免疫反应性。图13显示了来自注射了ARPE-PGRN细胞的浓缩条件培养基和混合有PGRN-组氨酸的ARPE-PSAP条件培养基的小鼠的PGRN和PSAP在大脑的重叠扩散。在更高的放大倍数下,在这些大脑中检测到PGRN和PSAP的细胞内共定位,以及组氨酸样和PSAP样免疫反应性的细胞内共定位,这表明ICV施用的PGRN/PSAP复合物扩散至脑部中并被脑细胞内化。图14显示如实施例23所述纯化的重组PGRN-Fc、PGRN和PGRN/PSAP复合物被吸收并广泛分布于大鼠脑部。此外,纯化的PGRN通过导管IT施用至猪体内,并在猪体内进行为期两周的ICV ECB-PGRN治疗,使得脑部吸收PGRN。因此,IT和ICV输送的PGRN和PGRN/PSAP扩散至小鼠、大鼠和猪的脑部中。

[0122] 定义

[0123] 为了方便起见,这里收集了说明书、实施例和所附权利要求中使用的某些术语。这些定义应当根据公开内容来阅读,并且被本领域普通技术人员所理解。

[0124] 如本文所用,术语“生物反应器”指支持生物活性环境的任何人造装置或系统。在各种实施方案中,生物反应器是在其中进行化学过程的容器,所述化学过程涉及生物体或衍生自这种生物体的生物化学活性物质。这个过程可以是有氧的,也可以是无氧的。在另一个实施方案中,生物反应器也可以指设计用于在细胞培养环境中生长细胞或组织的装置或系统。在另一个实施方案中,可以收获和纯化在生物反应器中生长的细胞分泌或产生的分子。

[0125] 如本文所用,术语“胶囊”或“包封”或“包封的”是指包含细胞的封闭装置(或使用所述装置的方法),优选通过半渗透膜,该半渗透膜允许分子的双向扩散,例如氧、营养物、生长因子等的流入,其对细胞新陈代谢和废物及治疗性蛋白质的向外扩散至关重要。同时,膜的半透性防止免疫细胞和抗体破坏被包封的细胞,将其视为外来入侵者。

[0126] 如本文所用,术语“细胞系”是指衍生自单一祖细胞的细胞群,其可以重复或无限增殖。祖细胞可以衍生自较大动物或植物的器官或组织。

[0127] 如本文所用,术语“表达(expression)”,或者“表达(express)”、“表达(expressing)”、“被表达(expressed)”或“待表达(to express)”是指衍生自核酸或多核苷酸的有义RNA (mRNA) 或反义RNA的转录和稳定积累。表达也可以指mRNA翻译成蛋白质或多肽。

[0128] 如本文所用,术语“表达构建体”指设计用于将核酸或多核苷酸导入细胞以表达由该核酸或多核苷酸编码的蛋白质或RNA的任何分子、病毒或生物体。在优选的实施方案中,表达构建体可以是质粒。表达构建体也可以指表达载体,这些术语可以互换使用。

[0129] 如本文所用,当应用于多核苷酸序列时,术语“片段”或“其片段”是指在共同部分包含与参考核酸相同的核苷酸序列的核苷酸序列,其长度相对于参考核酸缩短。根据本发明的这种核酸片段可以包含在更大的多核苷酸中,如果合适的话,这是其组成部分。

[0130] 如本文所用,术语“异二聚体(heterodimer)”,或者“异二聚体(heterodimers)”或“异二聚体(heterodimerization)”,是指由两种蛋白质单体或单一蛋白质形成的大分子复

合物,其中两种蛋白质单体包含两种不同的蛋白质序列。

[0131] 如本文所用,术语“免疫隔离”是指保护植入材料例如生物聚合物、细胞或药物释放载体免受免疫反应或最小化免疫反应的方法或手段。在实施方案中,可植入装置可以是免疫隔离的,因为在将该装置植入宿主后,它保护装置内部的材料免受免疫反应。

[0132] 如本文所用,术语“可植入的”,或者“植入”、“植入物”、“植入的”或“用于植入的”,是指设计用于长时间引入宿主体内的装置,目的是替代、增强或支持宿主的现有生物结构或功能。

[0133] 如本文所用,术语“基质”是指细胞外大分子的三维网络,例如聚合物、胶原、酶、层粘连蛋白、纤连蛋白或糖蛋白,其为周围细胞提供结构和生化支持。

[0134] 如本文所用,术语“修饰(modify)”或“修饰(modified)”、“修饰(modifies)”、“修饰(modification)”、“修饰(modifying)”或“修饰(to modify)”,是指直接或间接增强、减少、增加或去除所述物质的一种或多种性质的物质的任何改变。

[0135] 如本文所用,术语“神经疾病”和“神经障碍”可互换使用,是指神经系统的任何功能异常或紊乱,不论是由脑、脊髓或其它神经的结构、生物化学或电气异常引起的。

[0136] 如本文所用,术语“其它色谱方法”是指在提交时本领域已知的或此后发现的用于分离混合物的任何技术,不论是制备的还是分析的。

[0137] 如本文所用,术语“前体多肽”、“蛋白质前体(protein precursor)”或“前体蛋白质(pro-protein)”可互换使用,是指无活性的蛋白质(或肽),其可通过翻译后修饰转变成活性形式,例如断裂一段分子或添加另一分子。

[0138] 如本文所用,术语“纯化的(purified)”,或者“纯化(purify)”、“纯化的(purified)”、“纯化(purification)”或“纯化(to purify)”是指浓度显著增加或不含污染物的物质。除非另有说明,该术语不一定表示绝对纯度。

[0139] 如本文所用,术语“睡美人转座酶系统”指通过睡美人转座酶和转座子将DNA序列引入细胞基因组的方法,以及实施所述方法的材料。

[0140] 如本文所用,术语“亚肽(subpeptide)”,或者“亚肽(subpeptides)”或“其亚肽(subpeptides)”是指衍生自较大蛋白质或多肽的一部分的多肽。在实施方案中,亚肽可以是较大蛋白质或多肽的片段。

[0141] 如本文所用,术语“治疗剂(therapeutic)”,或者“治疗剂(a therapeutic)”、“治疗药物(a therapeutic drug)”、“治疗剂(a therapeutic agent)”、“疗法(therapy)”、“疗法(therapies)”、“治疗方案(a therapeutic regimen)”或“治疗方法(a therapeutic method)”是指赋予用所述分子治疗的受试者有益功能的任何分子(或使用所述分子的方法)。治疗剂可包括但不限于肽、多肽、单链或多链蛋白质、融合蛋白、反义寡核苷酸、小干扰RNA、核酶和RNA外部指导序列。治疗剂可以包括天然存在的序列、合成序列或天然和合成序列的组合。

[0142] 如本文所用,术语“包含(comprises)”、“包含(comprising)”、“包括(includes)”、“包括(including)”、“具有(has)”、“具有(having)”或其任何其它变体旨在涵盖非排他性的包含。例如,包括一系列元素的过程、方法、物品或装置不一定仅限于这些元素,而是可以包括没有明确列出的或固有的这种过程、方法、物品或装置的其他元素。此外,除非有相反的确切说明,否则“或”指的是包含性的或,而不是排他性的或。例如,条件A或B满足以下任

一条件:A为真(或存在)且B为假(或不存在),A为假(或不存在)且B为真(或存在),A和B都为真(或存在)。此外,使用术语“一(a)”或“一(an)”来描述本发明的元件和组件。这样做仅仅是为了方便和给出本发明的一般意义。该描述应该被理解为包括一个或至少一个,并且单数也包括复数,除非它显然另有含义。除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。尽管在本发明的实践或测试中可以使用类似于或等同于本文所述的方法和材料,但是合适的方法和材料已经在上文讨论。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均以引用方式全文并入本文。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。此外,材料、方法和实施例仅是说明性的,而不是限制性的。在以下描述中,提供了许多具体细节,例如各种系统组件的标识,以提供对本发明实施例的理解。然而,本领域技术人员将认识到,本发明的实施方案可以在没有多个具体细节的情况下实施,或者利用其它方法、组件、材料等实施。在其它情况下,没有详细示出或描述公知的结构、材料或操作,以避免模糊本发明各种实施方案的方面。在整个说明书中,提到“一个实施方案(one embodiment)”或“实施方案(an embodiment)”意味着结合该实施方案描述的特定特征、结构或特性包括在本发明的至少一个实施方案中。因此,在说明书各处出现的短语“在一个实施方案中(in one embodiment)”或“在实施方案中(in an embodiment)”不一定都指同一实施方案。此外,在一个或多个实施方案中,特定的特征、结构或特性可以以任何合适的方式组合。

[0143] 本文使用的术语“和/或”被定义为具有一个或另一个或两者的可能性。例如,“A和/或B”提供仅具有A或仅具有B或A和B的组合的情况。如果权利要求为“A和/或B和/或C”,则组合物可包括单独的A、单独的B、单独的C、A和B但不包括C、B和C但不包括A、A和C但不包括B或包括所有三种A、B和C组分。

[0144] 缩写词

[0145] 为了方便起见,这里收集了说明书、实施例和所附权利要求中使用的某些术语。这些定义应当根据公开内容来阅读,并且被本领域普通技术人员所理解。

| | | |
|--------|---------|-----------------|
| [0146] | AAV | 腺相关病毒载体 |
| [0147] | AD | 阿尔茨海默病 |
| [0148] | ALS | 肌萎缩性侧索硬化 |
| [0149] | APRE-19 | 成人视网膜色素上皮细胞系-19 |
| [0150] | bFGF | 碱性成纤维细胞生长因子 |
| [0151] | BHK | 幼仓鼠肾细胞 |
| [0152] | BMT | 骨髓移植 |
| [0153] | BSA | 双(三甲基硅基)乙酰胺 |
| [0154] | BSC | 尾猿猴肾细胞 |
| [0155] | CAC | 循环血管生成细胞 |
| [0156] | CD3 | 分化群3 |
| [0157] | CHO | 中国仓鼠卵巢 |
| [0158] | CDNA1 | 互补DNA |
| [0159] | CDNF | 大脑多巴胺神经营养因子 |
| [0160] | CMV | (人)巨细胞病毒 |

| | | |
|--------|-------|--------------------------------------|
| [0161] | CNS | 中枢神经系统 |
| [0162] | COS | CV-1(猿猴)起源 |
| [0163] | CSF | 脑脊髓液 |
| [0164] | DEAE | 二乙氨基乙基纤维素 |
| [0165] | DMEM | Dulbecco改良Eagle培养基 |
| [0166] | ECB | 包封的细胞生物递送 |
| [0167] | EDTA | 2,2',2'',2'''-(乙烷)-1,2-二基二亚硝基)四乙酸 |
| [0168] | EGF | 表皮生长因子 |
| [0169] | ELISA | 酶联免疫吸附测定 |
| [0170] | FCS | 胎牛血清 |
| [0171] | bFGF | 碱性成纤维细胞生长因子 |
| [0172] | FITC | 异硫氰酸荧光素 |
| [0173] | FTD | 额颞痴呆 |
| [0174] | FUS | 融合成肉瘤 |
| [0175] | GBA1 | β -葡萄糖脑苷脂酶 |
| [0176] | GCase | 葡萄糖脑苷脂酶 |
| [0177] | GCFN | 胶质细胞衍生神经营养因子 |
| [0178] | GDNF | 胶质细胞衍生神经营养因子a/k/a ARMET样蛋白1 |
| [0179] | GFAP | 胶质纤维酸性蛋白 |
| [0180] | GRN | 颗粒蛋白 |
| [0181] | HIV | 人免疫缺陷病毒 |
| [0182] | HRP | 辣根过氧化物酶 |
| [0183] | HEK | 人胚胎肾 |
| [0184] | Iba1 | 离子化钙结合衔接分子1 |
| [0185] | ICC | 免疫细胞化学 |
| [0186] | ICV | 侧脑室内 |
| [0187] | iPS | 诱导多能干细胞 |
| [0188] | IR/DR | 反向重复/直接重复元件 |
| [0189] | KEGG | 京都基因和基因组百科全书 |
| [0190] | LAMP1 | 溶酶体相关膜蛋白1a/k/a溶酶体相关膜糖蛋白1a/k/a分化簇107a |
| [0191] | LATE | 边缘优势年龄相关TAR DNA结合蛋白-43(TDP-43)脑病 |
| [0192] | LB | 路易体 |
| [0193] | LBD | 路易体痴呆 |
| [0194] | MANF | 中脑星形胶质细胞衍生的神经营养因子 |
| [0195] | MCS | 间叶性软骨肉瘤 |
| [0196] | MSA | 多系统萎缩 |
| [0197] | MSC | 间充质干细胞 |
| [0198] | MSO | 间叶性软骨肉瘤-1 |
| [0199] | NCL | 神经元蜡样脂褐质沉积症 |

| | | |
|--------|----------|-------------------------|
| [0200] | NT | 神经营养因子 |
| [0201] | NS0 | 小鼠骨髓瘤细胞 |
| [0202] | 6-OHDA | 6-羟基多巴胺 |
| [0203] | PBS | 磷酸盐缓冲溶液 |
| [0204] | PC | 嗜铬细胞瘤(12和12A) |
| [0205] | PD | 帕金森病 |
| [0206] | PEST | 青霉素/链霉素 |
| [0207] | PGRN | 颗粒蛋白前体 |
| [0208] | PROTAC | 蛋白水解靶向嵌合体 |
| [0209] | PSAP | 鞘脂激活蛋白原 |
| [0210] | RCF | 相对离心力 |
| [0211] | RN | 大鼠神经元 |
| [0212] | RNA | 核糖核酸 |
| [0213] | RPE | 视网膜色素上皮细胞 |
| [0214] | RT | 室温 |
| [0215] | SCC | 鳞状细胞癌 |
| [0216] | scFv | 单链可变片段 |
| [0217] | SDS-PAGE | 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 |
| [0218] | SEC | 体积排除色谱 |
| [0219] | SIRC | Startus Seruminstitu兔角膜 |
| [0220] | TAR | 交互反应 |
| [0221] | TAT | 转录反式激活子 |
| [0222] | TDP | TAR DNA结合蛋白 |
| [0223] | hTERT | 人端粒酶逆转录酶 |
| [0224] | TH | 酪氨酸羟化酶 |
| [0225] | TMB | 3,3',5,5'-四甲基联苯胺 |
| [0226] | 等同物 | |

[0227] 本发明的全部范围应当通过参考权利要求及其等同物的全部范围、说明书及其变化来确定。

[0228] 除非另有说明,否则说明书和权利要求中使用的表示成分数量、反应条件等的所有数字应理解为在所有情况下被术语“约”修饰,定义为 $\pm 5\%$ 。因此,除非有相反的指示,否则在本说明书和所附权利要求中阐述的数值参数是近似值,其可以根据本发明寻求获得的希望性质而变化。

[0229] 上述讨论旨在说明本发明的原理和各种实施方案。一旦充分理解了上述公开内容,许多变化、组合和修改对于本领域技术人员来说将变得显而易见。以下权利要求旨在被解释为包含所有这些变化和修改。

序列表

| | | |
|-------|--|------|
| <110> | J·伦德奎斯特 H·比韦斯塔尔 L·U·瓦尔贝格 | |
| <120> | 分泌 α -突触核蛋白靶向抗体、颗粒蛋白前体和鞘脂激活蛋白原以及GDNF的细胞系 | |
| <130> | P9590US00 | |
| <160> | 17 | |
| <170> | PatentIn version 3.5 | |
| <210> | 1 | |
| <211> | 18146 | |
| <212> | DNA | |
| <213> | 智人 | |
| <400> | 1 | |
| | caaggcgatt aagttgggta acgccagggt tttcccagtc acgacgttgt aaaacgacgg | 60 |
| | ccagtgagcg cgcgtaatac gactcactat agggcgaatt ggagctcggga tccctataca | 120 |
| | gttgaagtcg gaagtttaca tacacttaag ttggagtcat taaaactcgt ttttcaacta | 180 |
| | ctccacaaat gttccgctaa ttcaacccat tgcggtccca aaagggtcag tgctgcaaca | 240 |
| | ttttgctgcc ggtcactcgc gcgcattatg ctgagtgata tcccgcttaa cctcagacct | 300 |
| | agggatatgt caacttcagc cttcaaatgt atgtgaattc aacctcagta attttgagca | 360 |
| | aaaagttgat gaggtgttta ttcttgtaa caacaatag ttttggcaag tcagttagga | 420 |
| | catctacttt gtgcatgaca caagtcattt ttccaacaat tgtttacaga cagattatft | 480 |
| | cacttataat tcaactgtatc acaattccag tgggtcagaa gtttacatac actaagttga | 540 |
| | ctgtgccttt aacagccttg gaaaattcca aagaacaatt gtttgttatc aaaaccgttc | 600 |
| | agtcaatcct gtagatgaaa cacgtactgt gttcagtaa aaggttgtta acaaatgtct | 660 |
| | gtctaataaa gtgaatatta agtgacatag tgtaaggtc acccagctct caaatgtatg | 720 |
| | tgattcaact gacacggaaa tttgtcgaac ctttaagggt gaaaatgatg tcatggcttt | 780 |
| | agaagctaga tctagagtcg acattgatta ttgactagtt attaatagta atcaattacg | 840 |
| | gggtcattag ttcatagccc atatatggag ttccgcgtta cataacttac ggtaaattggc | 900 |
| | ccgcctggct gaccgcccc aacccccgc ccattgacgt caataatgac cttttactac | 960 |
| | agtaccgaaa tcttcgatct agatctcagc tgtaactaat aactgatcaa taattatcat | 1020 |
| | tagttaatgc cccagtaate aagtatcggg tatatactc aaggcgcaat gtattgaatg | 1080 |
| | ccatttaccg ggcggaccga ctggcgggtt gctgggggcg ggtaactgca gttattactg | 1140 |
| | gtatgttccc atagtaacgc caatagggac tttccattga cgtcaatggg tggagtatft | 1200 |
| | acggtaaaact gcccaacttg cagtacatca agtgtatcat atgccaagta cgcacctat | 1260 |
| | tgacgtcaat gacggtaaat ggccccctg gcattatgcc cagtacatga ctttatggga | 1320 |
| | ctttcctact catacaagggt tatcattgcg gttatccctg aaaggtaact gcagttacc | 1380 |
| | acctcataaa tgccatttga cgggtgaacc gtcatgtagt tcacatagta tacggttcat | 1440 |

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| gcgggggata | actgcagtta | ctgccattta | ccgggcggac | cgtaatacgg | gtcatgtact | 1500 |
| ggaataccct | gaaaggatga | tggcagtaca | tctacgtatt | agtcacgct | attaccatgg | 1560 |
| tcgaggtgag | ccccacgttc | tgcttcactc | tccccatctc | ccccccctcc | ccacccccaa | 1620 |
| ttttgtattt | atttatTTTT | taattatTTT | gtgcagcgat | gggggcgggg | gggggggggg | 1680 |
| ggcgcgcgcc | aggcggggcg | gggcggggcg | accgtcatgt | agatgcataa | tcagtagcga | 1740 |
| taatggtacc | agctccactc | ggggtgcaag | acgaagtgag | aggggtagag | gggggggagg | 1800 |
| ggtgggggtt | aaaacataaa | taaataaaaa | attaataaaa | cacgtcgcta | ccccgcccc | 1860 |
| ccccccccc | ccgcgcgcgg | tccgccccgc | cccgccccgc | aggggcgggg | cggggcgagg | 1920 |
| cggagaggtg | cggcggcagc | caatcagagc | ggcgcgctcc | gaaagtttcc | ttttatggcg | 1980 |
| aggcggcggc | ggcggcggcc | ctataaaaag | cgaagcgcgc | ggcgggcggg | gagtcgctgc | 2040 |
| gacgctgcct | tcgccccgtg | ccccgctccg | ccgccgctc | gcgccgccc | tccccgccc | 2100 |
| gccccgctcc | gcctctccac | gccgccgtcg | gttagtctcg | ccgcgcgagg | ctttcaaagg | 2160 |
| aaaataccgc | tccgccgccc | ccgccgccgg | gatatttttc | gcttcgcgcg | ccgccgccc | 2220 |
| ctcagcgacg | ctgcgacgga | agcggggcac | ggggcgaggc | ggcggcggag | cgcggcgggc | 2280 |
| ccccggtct | gactgaccgc | gttactccca | caggtgagcg | ggcgggacgg | cccttctct | 2340 |
| ccgggctgta | attagcgctt | ggtttaatga | cggcttgttt | cttttctgtg | gctgcgtgaa | 2400 |
| agccttgagg | ggctccggga | gggccctttg | tgcgggggga | gcggctcggg | gggtgcgtgc | 2460 |
| gtgtgtgtgt | ggggccgaga | ctgactggcg | caatgagggt | gtccactcgc | ccgccctgcc | 2520 |
| gggaagagga | ggcccacat | taatcgcaa | caaattact | gccgaacaaa | gaaaagacac | 2580 |
| cgacgcactt | tcggaactcc | ccgaggccct | cccgggaaac | acgccccct | cgccgagccc | 2640 |
| cccacgcacg | cacacacaca | gcgtggggag | cgccgcgtgc | ggctccgcgc | tgcccggcgg | 2700 |
| ctgtgagcgc | tgcgggcgcg | gcgcggggct | ttgtgcgctc | cgcagtgtgc | gcgaggggag | 2760 |
| cgcggccggg | ggcggtgccc | cgcggtgccg | ggggggctgc | gaggggaaca | aaggctgcgt | 2820 |
| gcgggggtgtg | tgcgtggggg | ggtgagcagg | cgcacccctc | gcggcgcacg | ccgaggcgcg | 2880 |
| acgggcccgc | gacactcgcg | acgcccgcgc | cgcgccccga | aacacgcgag | gcgtcacacg | 2940 |
| cgctcccctc | gcgccggccc | ccgccacggg | gcgccacgcc | cccccgacg | ctccccttgt | 3000 |
| ttccgacgca | cgccccacac | acgcaccccc | ccactcgtcc | gggtgtgggc | gcgtcggtcg | 3060 |
| ggctgcaacc | ccccctgcac | ccccctcccc | gagttgctga | gcacggcccg | gcttcgggtg | 3120 |
| cggggctccg | tacggggcgt | ggcgcggggc | tcgccgtgcc | gggcgggggg | tggcggcagg | 3180 |
| tgggggtgcc | gggcggggcg | gggccgctc | gggccgggga | gggctcgggg | cccacaccgg | 3240 |
| cgcagccagc | ccgacgttgg | gggggacgtg | gggggagggg | ctcaacgact | cgtgccgggc | 3300 |
| cgaagcccac | gccccgaggc | atgccccgca | ccgcgccccg | agcggcacgg | cccgcccccc | 3360 |
| accgccgtcc | acccccacgg | cccgccccgc | cccggcggag | cccggcccct | cccagcccc | 3420 |
| gaggggcgcg | gcggcccccg | gagcgcgggc | ggctgtcgag | gcgcggcgag | ccgcagccat | 3480 |
| tgcttttat | ggtaatcgtg | cgagagggcg | cagggacttc | ctttgtccca | aatctgtgcg | 3540 |
| gagccgaaat | ctgggagggc | ccgccgcacc | ccctctagcg | ggcgcggggc | gaagcgggtc | 3600 |
| ggcgcgggca | ctccccgcgc | cgccgggggc | ctcgcggccc | ccgacagctc | cgcgccgctc | 3660 |
| ggcgtcggta | acggaaaata | ccattagcac | gctctcccgc | gtccctgaag | gaaacagggt | 3720 |
| ttagacacgc | ctcggcttta | gaccctccgc | ggcggcgtgg | gggagatcgc | ccgcgccccg | 3780 |

| | | | | | | |
|------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|------|
| cttcgccacg | ccgcggccgt | ggaaggaaat | gggcggggag | ggccttcgtg | cgtcgccgcg | 3840 |
| ccgccgtccc | cttctccctc | tccagcctcg | gggctgtccg | cggggggacg | gctgccttcg | 3900 |
| ggggggacgg | ggcagggcgg | ggttcggctt | ctggcgtgtg | accggcggct | ctagagcctc | 3960 |
| tgctaaccat | gttcatgcct | tcttcttttt | ccttccttta | cccgccctc | ccggaagcac | 4020 |
| gcagcggcgc | ggcggcaggg | gaagagggag | aggtcggagc | cccgcacaggc | gccccctgc | 4080 |
| cgacggaagc | ccccctgcc | ccgtcccgcc | ccaagccgaa | gaccgcacac | tggccgccga | 4140 |
| gatctcggag | acgattggtg | caagtacgga | agaagaaaa | cctacagctc | ctgggcaacg | 4200 |
| tgtctggtat | tgtctgtct | catcattttg | gcaaagaatt | ctgcagtcga | cggtaccgcg | 4260 |
| ggccccggat | ccgccacat | gtggaccctg | gtgtcttggg | tggccctgac | agctggactg | 4320 |
| gtggccggca | caagatgcc | cgatggccag | ttttgccctg | tggcctgctg | ggatgtcgag | 4380 |
| gaccctgtgc | acgaccaata | acacgacaga | gtagtaaac | cgtttcttaa | gacgtcagct | 4440 |
| gcatggcgc | ccgggcceta | ggcggtggtg | cacctgggac | cacagaacc | accgggactg | 4500 |
| tcgacctgac | caccggccgt | gttctacggg | gtaccggtc | aaaacgggac | accggacgac | 4560 |
| tctggacca | ggcggagcca | gctacagctg | ctgcagacc | ctgctggaca | agtggcctac | 4620 |
| cacctgagc | agacacctgg | gcgaccttg | tcaggtggac | gcccactgtt | ctgccggaca | 4680 |
| cagctgcac | ttcaccgtgt | ctggcacctc | cagctgctgt | ccattccctg | aggctgtggc | 4740 |
| ttgtggcgac | agacctgggt | ccgcctcggt | cgatgtcgac | gacgtctggg | gacgacctgt | 4800 |
| tcaccggatg | gtgggactcg | tctgtggacc | cgctggaac | agtccacctg | cgggtgacaa | 4860 |
| gacggcctgt | gtcgacgtag | aagtggcaca | gaccgtggag | gtcgacgaca | ggtaagggac | 4920 |
| tccgacaccg | aacaccgctg | ggccaccact | gttgccttag | aggctttcac | tgcagcgccg | 4980 |
| acggcagaag | ctgcttccag | agaagcggca | acaacagcgt | gggcgccatc | cagtgccccag | 5040 |
| acagccagtt | cgagtcccc | gacttcagca | cctgttgcgt | gatggtggat | ggcagctggg | 5100 |
| gctgctgccc | tatgcctcag | gctagctgct | ccggtggtga | caacgggatc | tccgaaagtg | 5160 |
| acgtcgcggc | tgccgtcttc | gacgaaggtc | tcttcgccgt | tgttgctgca | cccgcggtag | 5220 |
| gtcacgggtc | tgtcggtaaa | gctcacgggg | ctgaagtcgt | ggacaacgca | ctaccaccta | 5280 |
| ccgtcgaccc | cgacgacggg | atacggagtc | cgatcgacga | gcgaggacag | agtgcactgt | 5340 |
| tgtccccacg | ggcctttttg | cgacctggtg | cacaccagat | gcatcacc | taccggcaca | 5400 |
| cacccccctg | ccaagaaact | gcccgccag | aggaccaata | gagccgtggc | cctgtccagc | 5460 |
| tccgtgatgt | gccctgacgc | cagatccaga | tgtcccagc | gctccacatg | cgctcctgtc | 5520 |
| tcacgtgaca | acaggggtgc | cgcggaaaac | gctggaccac | gtgtggtcta | cgtagtgggg | 5580 |
| atggccgtgt | gtgggggacc | ggttctttga | cgggcgggtc | tctggttat | ctcggcaccg | 5640 |
| ggacaggtcg | aggcaactaca | cgggactcgc | gtctaggtct | acagggctgc | cgaggtgtac | 5700 |
| ctgcgaactg | cccagcggca | aatacggctg | ttgccccatg | cccacgcca | cctgtttag | 5760 |
| cgaccatctg | cactgtgcc | cacaagacac | cgtgtgcgac | ctgatccaga | gcaagtgcct | 5820 |
| gagcaaagag | aacgccacca | ccgacctgct | gaccaagctg | cctgctcata | ccgtgggcga | 5880 |
| cgtgaagtgc | gacgcttgac | gggtcgcctg | ttatgccgac | aacggggtac | gggttgccgt | 5940 |
| ggacaacatc | gctggtagac | gtgacgacgg | gtgttctgtg | gcacacgctg | gactaggtct | 6000 |
| cgttcacgga | ctcgtttctc | ttgcggtggt | ggctggacga | ctggttcgac | ggacgagtat | 6060 |
| ggcaccctg | gcacttcacg | gacatggaag | tgtcctgccc | agacggctat | acctgctgca | 6120 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------|
| ggctgcagtc | tggcgcctgg | ggctgtttgc | cttttaccca | ggccgtgtgt | tgcgaggacc | 6180 |
| acatccattg | ctgccctgcc | ggcttcacct | gtgacacca | gaagggaacc | tgcgagcagg | 6240 |
| gccctcatca | ggtgccctgg | atggaaaaag | ctgtaccttc | acaggacggg | tctgccgata | 6300 |
| tggacgacgt | ccgacgtcag | accgcggacc | ccgacaacag | gaaaatgggt | ccggcacaca | 6360 |
| acgctcctgg | tgtaggtaac | gacgggacgg | ccgaagtgga | cactgtgggt | cttcccttgg | 6420 |
| acgctcgtcc | cgggagtagt | ccacgggacc | taccttttc | cccctgcca | cctgagcctg | 6480 |
| cctgatcctc | aggccctgaa | gagggacgtg | ccctgcgaca | atgtgtccag | ctgccccagc | 6540 |
| agcgatacct | gttgccagct | gacatctggc | gagtggggat | gctgtcctat | ccccgaagcc | 6600 |
| gtgtgctgct | ccgaccacca | gcattgctgt | ccacaaggct | acacctgtgt | ggggacgggt | 6660 |
| ggactcggac | ggactaggag | tccgggactt | ctccctgcac | gggacgctgt | tacacaggtc | 6720 |
| gacggggtcg | tcgctatgga | caacggtcga | ctgtagaccg | ctcacccta | cgacaggata | 6780 |
| ggggcttcgg | cacacgacga | ggctggtggt | cgtaacgaca | ggtgttccga | tgtggacaca | 6840 |
| ggccgagggc | cagtgtcaga | ggggtcttga | aattgtggcc | ggcctggaaa | agatgcccgc | 6900 |
| cagaagggcc | agcctgagcc | accctagaga | catcggtgc | gaccagcaca | ccagctgtcc | 6960 |
| tgtgggccag | acatgctgtc | caagcctggg | aggtctttgg | gcttgctgcc | agctgcctca | 7020 |
| cgctgtgtgc | ccggctcccg | gtcacagtct | ccccgagact | ttaacaccgg | ccggaccttt | 7080 |
| tctacgggcg | gtcttcccgg | tcggactcgg | tgggatctct | gtagccgacg | ctggctgtgt | 7140 |
| ggtcgacagg | acaccgggtc | tgtacgacag | gttcggacce | tccgagaacc | cgaacgacgg | 7200 |
| tcgacggagt | gcgacacacg | tgcgaagatc | ggcagcactg | ctgtcccgcc | ggatacacct | 7260 |
| gtaacgtgaa | ggcccgggtc | tgcgagaaa | aagtgggtgc | tgcccagccc | gccaccttcc | 7320 |
| tggccagatc | acctcacgtg | ggcgtgaagg | acgtggaatg | cggcgagggc | cacttctgcc | 7380 |
| acgacaacca | gacctgctgc | cgggacaata | acgtttctag | ccgtcgtgac | gacagggcgg | 7440 |
| cctatgtgga | cattgcactt | ccgggccagg | acgtcttttc | ttcaccacag | acgggtcggg | 7500 |
| cgggtggaagg | accgggtctag | tggagtgcac | ccgcacttcc | tgcaccttac | gccgctcccg | 7560 |
| gtgaagacgg | tgctgttgg | ctggacgacg | gccctgttat | gacagggctg | ggcctgttgc | 7620 |
| ccatacagac | agggcgtgtg | ctgtgccgac | aggcggcact | gttgcccagc | cggctttaga | 7680 |
| tgtgccgcca | gaggcaccaa | gtgtctgcgg | agagaagccc | ccagatggga | tgccccctg | 7740 |
| agagatcctg | ccctgagaca | gctgctgtga | ctcgagtcta | gagggccctg | ctgtcccgac | 7800 |
| ccggacaacg | ggtatgtctg | tcccgcacac | gacacggctg | tccgccgtga | caacgggtcg | 7860 |
| gccgaaatct | acacggcgg | ctccgtgggt | cacagacgcc | tctcttcggg | ggtctacctt | 7920 |
| acggggggac | tctctaggac | gggactctgt | cgacgacact | gagctcagat | ctcccgggca | 7980 |
| ttaaaccgc | tgatcagcct | cgactgtgcc | ttctagtgtg | cagccatctg | ttgtttgccc | 8040 |
| ctccccctg | ccttccttga | ccctggaagg | tgccactccc | actgtccttt | cctaataaaa | 8100 |
| tgaggaaatt | gcatcgcatt | gtctgagtag | gtgtcattct | attctggggg | gtgggggtggg | 8160 |
| gcaggacagc | aatttgggcg | actagtcgga | gctgacacgg | aagatcaacg | gtcggtagac | 8220 |
| aacaaacggg | gagggggcac | ggaaggaact | gggaccttcc | acggtgaggg | tgacaggaaa | 8280 |
| ggattatttt | actcctttaa | cgtagcgtaa | cagactcatc | cacagtaaga | taagaccccc | 8340 |
| caccccacc | cgtcctgtcg | aagggggagg | attgggaaga | caatagcagg | catgctgggg | 8400 |
| atgcgggtggg | ctctatggct | tctgaggcgg | aaagaaccag | aattctgtgg | aatgtgtgtc | 8460 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-------|
| agttaggggtg | tggaaagtcc | ccaggctccc | caggcaggca | gaagtatgca | aagcatgcat | 8520 |
| ctcaattagt | cagcaaccag | gtgtggaaag | ttccccctcc | taacccttct | gttatcgtcc | 8580 |
| gtacgacccc | tacgccaccc | gagataccga | agactccgcc | tttcttggtc | ttaagacacc | 8640 |
| ttacacacag | tcaatcccac | acctttcagg | ggtccgaggg | gtccgtccgt | cttcatacgt | 8700 |
| ttcgtacgta | gagttaatca | gtcgttggtc | cacacctttc | tccccaggct | ccccagcagg | 8760 |
| cagaagtatg | caaagcatgc | atctcaatta | gtcagcaacc | atagtcccgc | ccctaactcc | 8820 |
| gccccatccc | cccctaactc | cgcccagttc | cgcccattct | ccgccccatg | gctgactaat | 8880 |
| tttttttatt | tatgcagagg | ccgaggccgc | ctctgcctct | gagctattcc | aggggtccga | 8940 |
| ggggctcgtc | gtcttcatac | gtttcgtacg | tagagttaat | cagtcgttgg | tatcagggcg | 9000 |
| gggattgagg | cgggtagggc | ggggattgag | gcgggtcaag | gcgggtaaga | ggcggggtac | 9060 |
| cgactgatta | aaaaaaaaata | atacgtctcc | ggctccggcg | gagacggaga | ctcgataagg | 9120 |
| agaagtagtg | aggaggcttt | tttgagggcc | taggcttttg | caaaaagctc | ccgggagctt | 9180 |
| gtatatccat | tttcggatct | gatcagcacg | tgttgacaat | taatcatcgg | catagtatat | 9240 |
| cgcatagta | taatacgaca | aggtgaggaa | ctaaacctg | gtgattgaac | aagatggatt | 9300 |
| gcacgcaggt | tcttcatcac | tcttccgaaa | aaacctccgg | atccgaaaac | gtttttcgag | 9360 |
| ggccctcgaa | catataggta | aaagcctaga | ctagtcgtgc | acaactgtta | attagtagcc | 9420 |
| gtatcatata | gccgtatcat | attatgctgt | tccactcctt | gatttggtac | cactaacttg | 9480 |
| ttctacctaa | cgtgcgtcca | tctccggccg | cttgggtgga | gaggctattc | ggctatgact | 9540 |
| gggcacaaca | gacaatcggc | tgctctgatg | ccgccgtggt | ccggctgtca | gcgcaggggc | 9600 |
| gcccggttct | ttttgtcaag | accgacctgt | ccggtgcctt | gaatgaactg | caggacgagg | 9660 |
| cagcgcggct | atcgtggctg | gccacgacgg | agaggccggc | gaaccacctt | ctccgataag | 9720 |
| ccgatactga | cccgtgttgt | ctgtagccg | acgagactac | ggcggcacia | ggccgacagt | 9780 |
| cgcgtccccg | cgggccaaga | aaaacagttc | tggtctggaca | ggccacggga | cttacttgac | 9840 |
| gtcctgctcc | gtcgcgccga | tagcaccgac | cggtgctgcc | gcgttccttg | cgcagctgtg | 9900 |
| ctcgacgttg | tactgaagc | gggaaggac | tggtctgtat | tgggcaagt | gccggggcag | 9960 |
| gatctcctgt | catctcacct | tgctcctgcc | gagaaagtat | ccatcatggc | tgatgcaatg | 10020 |
| cggcggctgc | atacgttga | tccggctacc | tgcccattcg | accaccaagc | cgcaaggaac | 10080 |
| gcgtcgacac | gagctgcaac | agtgacttcg | cccttccttg | accgacgata | accgcttca | 10140 |
| cggccccgct | ctagaggaca | gtagagtgga | acgaggacgg | ctctttcata | gtagtagccg | 10200 |
| actacgttac | gccgccgacg | tatgcgaact | aggccgatgg | acgggtaagc | tggtggttcg | 10260 |
| gaaacatcgc | atcgagcgag | cacgtactcg | gatggaagcc | ggtcttgctg | atcaggatga | 10320 |
| tctggacgaa | gagcatcagg | ggctcgcgcc | agccgaactg | ttcgccaggc | tcaaggcgcg | 10380 |
| catgccccgac | ggcgaggatc | tcgtcgtgac | ccatggcgat | gctgcttgc | cgaatatcat | 10440 |
| ggtggaaaaat | ctttgtagcg | tagctccttc | gtgcatgagc | ctaccttcgg | ccagaacagc | 10500 |
| tagtcctact | agacctgctt | ctcgtagtcc | ccgagcgcgg | tcggcttgac | aagcggctccg | 10560 |
| agttccgcgc | gtacgggctg | ccgtcctag | agcagcactg | ggtaccgcta | cggacgaacg | 10620 |
| gcttatagta | ccacctttta | ggccgctttt | ctggattcat | cgactgtggc | cggctgggtg | 10680 |
| tggcggaccg | ctatcaggac | atagcgttgg | ctaccctgta | tattgctgaa | gagcttgccg | 10740 |
| gcgaatgggc | tgaccgcttc | ctcgtgcttt | acggtatcgc | cgctcccgat | tcgcagcgca | 10800 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------|
| tcgccttcta | tcgccttctt | gacgagttct | ccggcgaaaa | gacctaagta | gctgacaccg | 10860 |
| gccgaccac | accgctggc | gatagtcctg | tatcgcaacc | gatgggcaact | ataacgactt | 10920 |
| ctcgaaccgc | cgcttaccgg | actggcgaag | gagcacgaaa | tgccatagcg | gcgagggcta | 10980 |
| agcgtcgcgt | agcgggaagat | agcgggaagaa | ctgctcaaga | tctgagcggg | actctgggggt | 11040 |
| tcgaaatgac | cgaccaagcg | acgccaacc | tgccatcacg | agatttcgat | tccaccgccc | 11100 |
| ccttctatga | aagggtgggc | ttcggaatcg | ttttccggga | cgccggctgg | atgatcctcc | 11160 |
| agcgcgggga | tctcatgctg | gagttcttcg | cccaccccaa | cttgtttatt | agactcgccc | 11220 |
| tgagacccca | agctttactg | gctggttcgc | tgcggttg | acggtagtgc | tctaaagcta | 11280 |
| aggtggcggc | ggaagatact | ttccaaccgg | aagccttagc | aaaaggccct | gcgccgacc | 11340 |
| tactaggagg | tcgcgccct | agagtacgac | ctcaagaagc | gggtgggggt | gaacaaataa | 11400 |
| gcagcttata | atggttacia | ataaagcaat | agcatcaaa | atttcacaaa | taaagcattt | 11460 |
| ttttcactgc | attctagtgt | tggtttgtcc | aaactcatca | atgtatctta | tcatgtctgt | 11520 |
| agatccgctg | atggtgcaact | ctcagtacaa | tctgctctga | tgccgcatag | ttaagccagc | 11580 |
| cccgaacccc | cgtcgaatat | taccaatggt | tatttcgtta | tcgtagtggt | taaagtgttt | 11640 |
| atctcgtaaa | aaaagtgcg | taagatcaac | accaaaccgg | tttgagtagt | tacatagaat | 11700 |
| agtacagaca | tctaggcgca | taccacgtga | gagtcatggt | agacgagact | acggcgtatc | 11760 |
| aattcggctg | gggctgtggg | gccaacaccc | gctgacgcgc | cctgacgggc | ttgtctgctc | 11820 |
| ccggcatccg | cttacagaca | agctgtgacc | gtctccggga | atcaagcttg | tggaaggcta | 11880 |
| ctcgaaatgt | ttgaccaag | ttaaacaatt | taaaggcaat | gctaccaaat | actaattgag | 11940 |
| tgtatgtaaa | cttctgacct | actgggaatg | cggttggtgg | cgactgcgcg | ggactgcccc | 12000 |
| aacagacgag | ggccgtaggc | gaatgtctgt | tcgacactgg | cagaggccct | tagttcgaac | 12060 |
| accttccgat | gagctttaca | aactgggttc | aatttgtaa | atttccgtta | cgatggttta | 12120 |
| tgattaactc | acatacattt | gaagactggg | tgacccttac | tgatgaaaga | aataaaagct | 12180 |
| gaaatgaatc | attctctcta | ctattattct | gatatttcac | attcttaaaa | taaagtgggtg | 12240 |
| atcctaactg | acctaagaca | gggaatTTTT | actaggatta | aatgtcagga | attgtgaaaa | 12300 |
| agtgagttta | aatgtatttg | gctaagggtg | atgtaaactt | ccgacttcaa | actactttct | 12360 |
| ttattttcga | ctttacttag | taagagagat | gataataaga | ctataaagtg | taagaatTTT | 12420 |
| atctcaccac | taggattgac | tggattctgt | cccttaaaaa | tgatcctaata | ttacagtcct | 12480 |
| taacactttt | tactcaaat | ttacataaac | cgattccaca | tacatttgaa | ggctgaagtt | 12540 |
| ctgtataggg | atcctctagc | tagagtcgac | ctcgaggggg | ggcccgttac | ccagcttttg | 12600 |
| ttcccttttag | tgagggttaa | tttcgagctt | ggcgtaatca | tggtcatagc | tgtttctctgt | 12660 |
| gtgaaattgt | tatccgctca | caattccaca | caacatacga | gccggaagca | taaagtgtaa | 12720 |
| agcctgggggt | gacatatccc | taggagatcg | atctcagctg | gagctcccc | ccgggccatg | 12780 |
| ggctgaaaac | aagggaatc | actcccaatt | aaagctcgaa | ccgcattagt | accagtatcg | 12840 |
| acaaaggaca | cactttaaca | ataggcgagt | gttaagggtg | gttgtatgct | cgcccttcgt | 12900 |
| atctcacatt | tcggacccca | gcctaataag | tgagctaact | cacattaatt | gcgttgccgt | 12960 |
| cactgcccgc | ttccagtcg | ggaaacctgt | cgtgccagct | gcattaatga | atcgccaac | 13020 |
| gcgcggggag | aggcggttg | cgtattgggc | gctcttcgc | ttctcgcctc | actgactcgc | 13080 |
| tgcgctcgg | cgttcggctg | cggcgagcgg | cggattactc | actcgattga | gtgtaattaa | 13140 |

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------|
| cgcaacgcga | gtgacgggcg | aaaggtcagc | cctttggaca | gcacggtcga | cgtaattact | 13200 |
| tagccggttg | cgcgcccctc | tccgccaaac | gcataaccgc | cgagaaggcg | aaggagcgag | 13260 |
| tgactgagcg | acgcgagcca | gcaagccgac | gccgctcgcc | tatcagctca | ctcaaaggcg | 13320 |
| gtaatacggg | tatccacaga | atcaggggat | aacgcaggaa | agaacatgtg | agcaaaaaggc | 13380 |
| cagcaaaaagg | ccaggaaccg | taaaaaggcc | gcgttgctgg | cgtttttcca | taggctccgc | 13440 |
| ccccctgacg | agcatcacia | aaatcgacgc | tcaagtcaga | ggtggcgaaa | atagtcgagt | 13500 |
| gagtttccgc | cattatgcc | ataggtgtct | tagtccccta | ttgcgtcctt | tcttgtacac | 13560 |
| tcgttttccg | gtcgttttcc | ggtccttggc | atthttccgg | cgcaacgacc | gcaaaaaggt | 13620 |
| atccgaggcg | gggggactgc | tcgtagtggt | tttagctcg | agttcagctt | ccaccgcttt | 13680 |
| cccgcacagga | ctataaagat | accaggcggt | tcccctgga | agctccctcg | tgcgctctcc | 13740 |
| tgttccgacc | ctgcccctta | ccggatacct | gtccgctttt | ctcccttcgg | gaagcgtggc | 13800 |
| gctttctcat | agctcacgct | gtaggtatct | cagttcgggt | taggtcgttc | gctccaagct | 13860 |
| gggctgtgtg | gggctgtcct | gatatttcta | tggtccgcaa | agggggacct | tcgagggagc | 13920 |
| acgcgagagg | acaaggctgg | gacggcgaat | ggcctatgga | caggcggaaa | gaggaagcc | 13980 |
| cttcgcaccg | cgaaagagta | tcgagtgcga | catccataga | gtcaagccac | atccagcaag | 14040 |
| cgaggttcga | cccgcacac | cacgaacccc | ccgttcagcc | cgaccgctgc | gccttatccg | 14100 |
| gtaactatcg | tcttgagtcc | aacccggtaa | gacacgactt | atcgccactg | gcagcagcca | 14160 |
| ctggtaacag | gattagcaga | gcgaggtatg | taggcggtgc | tacagagttc | ttgaagtggg | 14220 |
| ggcctaacta | cggctacact | agaaggacag | gtgcttgggg | ggcaagtcgg | gctggcgacg | 14280 |
| cggaataggc | cattgatagc | agaactcagg | ttgggccatt | ctgtgctgaa | tagcgggtgac | 14340 |
| cgctgctcgg | gaccattgtc | ctaactgtct | cgctccatac | atccgccacg | atgtctcaag | 14400 |
| aacttcacca | ccgattgat | gccgatgtga | tcttctgtc | tatttggtat | ctgcgctctg | 14460 |
| ctgaagccag | ttacctcgg | aaaaagagtt | gtagctctt | gatccggcaa | acaaccacc | 14520 |
| gctggtagcg | gtggtttttt | tgtttgcaag | cagcagatta | cgcgagaaa | aaaaggatct | 14580 |
| caagaagatc | ctttgatcct | ttctacgggg | tctgacgctc | agtggaacga | ataaacata | 14640 |
| gacgcgagac | gacttcggtc | aatggaagcc | ttttctcaa | ccatcgagaa | ctaggccggt | 14700 |
| tgtttggtgg | cgaccatcgc | caccaaaaa | acaacgctt | gtcgtctaat | gcgctcttt | 14760 |
| ttttcctaga | gttcttctag | gaaactagaa | aagatcccc | agactgcgag | tcaccttgct | 14820 |
| aaactcacgt | taagggattt | tggtcatgag | attatcaaaa | aggatcttca | cctagatcct | 14880 |
| tttaaattaa | aaatgaagtt | ttaaataaat | ctaaagtata | tatgagtaaa | cttggctctga | 14940 |
| cagttaccaa | tgcttaatca | gtgaggcacc | tatctcagcg | atctgtctat | ttcgttcatc | 15000 |
| catagttgcc | tttgagtgca | attccctaaa | accagtactc | taatagtttt | tcttagaagt | 15060 |
| ggatctagga | aaatttaatt | tttacttcaa | aatttagtta | gatttcatat | atactcattt | 15120 |
| gaaccagact | gtcaatgggt | acgaattagt | cactccgtgg | atagagtcgc | tagacagata | 15180 |
| aagcaagtag | gtatcaacgg | tgactccccg | tcgtgtagat | aactacgata | cgggagggct | 15240 |
| taccatctgg | ccccagtget | gcaatgatac | cgcgagaccc | acgtcaccg | gctccagatt | 15300 |
| tatcagcaat | aaaccagcca | gccggaagg | ccgagcgag | aagtgtcct | gcaactttat | 15360 |
| ccgctccat | ccagtctatt | aattgttgcc | actgaggggc | agcacatcta | ttgatgctat | 15420 |
| gccctcccga | atggtagacc | ggggtcacga | cgttactatg | gcgctctggg | tgcgagtggc | 15480 |

| | | | | | | |
|------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|-------|
| cgaggtctaa | atagtcgta | tttggtcggt | cggccttccc | ggctcgcgtc | ttcaccagga | 15540 |
| cgttgaaata | ggcggaggta | ggtcagataa | ttaacaacgg | gggaagctag | agtaagtagt | 15600 |
| tcgccagtta | atagtttgcg | caacgttggt | gccattgcta | caggcatcgt | ggtgtcacgc | 15660 |
| tcgtcgtttg | gtatggcttc | attcagctcc | ggttcccaac | gatcaaggcg | agttacatga | 15720 |
| tcccccatgt | tgtgcaaaaa | agcggttagc | tccttcggtc | ctccgatcgt | cccttcgadc | 15780 |
| tcattcatca | agcgggtcaat | tatcaaacgc | gttgaacaa | cggtaacgat | gtccgtagca | 15840 |
| ccacagtgcg | agcagcaaac | cataccgaag | taagtcgagg | ccaagggttg | ctagttccgc | 15900 |
| tcaatgtact | aggggttaca | acacgttttt | tcgccaatcg | aggaagccag | gaggctagca | 15960 |
| tgtcagaagt | aagttggccg | cagtgttata | actcatggtt | atggcagcac | tgcataattc | 16020 |
| tcttactgtc | atgcatcccg | taagatgctt | ttctgtgact | ggtgagtact | caaccaagtc | 16080 |
| attctgagaa | tagtgtatgc | ggcgaccgag | ttgctcttgc | ccggcgtaa | tacgggataa | 16140 |
| taccgcgcca | acagtcttca | ttcaaccggc | gtcacaatag | tgagtaccaa | taccgtcgtg | 16200 |
| acgtattaag | agaatgacag | tacggtaggc | attctacgaa | aagacactga | ccactcatga | 16260 |
| gttggttcag | taagactctt | atcacatacg | ccgctggctc | aacgagaacg | ggccgcagtt | 16320 |
| atgccctatt | atggcgcggt | catagcagaa | ctttaaaggt | gctcatcatt | ggaaaacgtt | 16380 |
| cttcggggcg | aaaactctca | aggatcttac | cgctgttgag | atccagttcg | atgtaacca | 16440 |
| ctcgtgcacc | caactgatct | tcagcatctt | ttactttcac | cagcgtttct | gggtgagcaa | 16500 |
| aaacaggaag | gcaaaatgcc | gcaaaaaagg | gtatcgtctt | gaaatcttca | cgagtagtaa | 16560 |
| ccctttgcaa | gaagccccgc | ttttgagagt | tcctagaatg | gcgacaactc | taggtcaagc | 16620 |
| tacattgggt | gagcacgtgg | gttgactaga | agtcgtagaa | aatgaaagtg | gtcgcaaaga | 16680 |
| cccactcgtt | tttgtccttc | cgttttacgg | cgttttttcc | gaataagggc | gacacggaaa | 16740 |
| tgttgaatac | tcatactctt | ctttttcaa | tattattgaa | gcatttatca | gggttattgt | 16800 |
| ctcatgagcg | gatacatatt | tgaatgtatt | tagaaaaata | aacaaatagg | ggttccgcgc | 16860 |
| acatttcccc | gaaaagtgcc | acctgacgcg | ccctgtagcg | gcgattaag | cttattcccc | 16920 |
| ctgtgccttt | acaacttatg | agtatgagaa | ggaaaaagtt | ataataactt | cgtaaatagt | 16980 |
| cccaataaca | gagtactcgc | ctatgtataa | acttacataa | atctttttat | ttgtttatcc | 17040 |
| ccaaggcgcg | tgtaaagggg | cttttcacgg | tggactgcgc | gggacatcgc | cgcgtaattc | 17100 |
| cgcggcgggt | gtggtggta | cgcgcagcgt | gaccgctaca | cttgccagcg | ccctagcgcc | 17160 |
| cgctcctttc | gctttcttcc | cttcctttct | cgccacgttc | gccggctttc | cccgtcaagc | 17220 |
| tctaaatcgg | gggtccctt | tagggttccg | athtagtget | ttacggcacc | tcgaccccaa | 17280 |
| aaaacttgat | gcgccgcca | caccaccaat | gcgcgtcgca | ctggcgatgt | gaacggtcgc | 17340 |
| gggatcgcgg | gcgaggaaaag | cgaagaagg | gaaggaaaga | gcggtgcaag | cggccgaaaag | 17400 |
| gggcagttcg | agatttagcc | cccgagggaa | atcccaaggc | taaatcacga | aatgccgtgg | 17460 |
| agctgggggt | ttttgaaacta | taggggtgatg | gttcacgtag | tgggccatcg | ccctgataga | 17520 |
| cggtttttcg | ccctttgacg | ttggagtcca | cgttctttaa | tagtggactc | ttgttccaaa | 17580 |
| ctggaacaac | actcaaccct | atctcggctc | attcttttga | tttataaggg | atctttgccga | 17640 |
| tttcggccta | ttggttaaaa | aatgagetga | atcccactac | caagtgcac | accggtagc | 17700 |
| gggactatct | gcaaaaaagc | gggaaactgc | aacctcaggt | gcaagaaatt | atcacctgag | 17760 |
| aacaaggttt | gacctgtgtg | tgagttggga | tagagccaga | taagaaaact | aatatttccc | 17820 |


```

taaacggct aaagccgat aaccaat ttttactcgact ttttaacaaaa atttaacgcg 17880
aattttaaca aatatataac gcttacaatt tccattcgcc attcaggctg cgcaactggt 17940
gggaagggcg atcgggtgcbg gcctcttcgc tattacgcc a gctggcgaaa ggggatgtg 18000
ctgaaattgt ttttaaattg cgcttaaaat tgttttataa ttgcgaatgt taaagtaag 18060
cggtaagtcc gacgcgttga caacccttcc cgctagccac gcccggagaa gcgataatgc 18120
ggtcgaccgc tttcccccta cacgac 18146
<210> 2
<211> 526
<212> PRT
<213> 智人
<400> 2
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1          5          10          15
Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
          20          25          30
Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
          35          40          45
His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
          50          55          60
Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65          70          75          80
Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
          85          90          95
Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
          100          105          110
Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
          115          120          125
Ser Trp Gly Cys Cys Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala
          130          135          140
Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly
145          150          155          160
Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His
          165          170          175
Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys
          180          185          190
Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro
          195          200          205
Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro
210          215          220

```

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

<210> 3

| | | |
|-------------|------------|--|
| <211> | 9109 | |
| <212> | DNA | |
| <213> | 智人 | |
| <400> | 3 | |
| caaggcgatt | aagttgggta | acgccagggt tttcccagtc acgacgttgt aaaacgacgg 60 |
| ccagtgagcg | cgcgtaatac | gactcactat agggcgaatt ggagctcgga tccctataca 120 |
| gttgaagtcg | gaagtttaca | tacacttaag ttggagtcat taaaactcgt ttttcaacta 180 |
| ctccacaaat | ttcttgtaa | caaacaatag ttttggcaag tcagttagga catctacttt 240 |
| gtgcatgaca | caagtcattt | ttccaacaat tgtttacaga cagattattt cacttataat 300 |
| tcaactgtatc | acaattccag | tgggtcagaa gtttacatac actaagttga ctgtgccttt 360 |
| aaacagcttg | gaaaattcca | gaaaatgatg tcatggcttt agaagctaga tctagagtcg 420 |
| acattgatta | ttgactagtt | attaatagta atcaattacg gggtcattag ttcatagccc 480 |
| atatatggag | ttccgcgta | cataacttac ggtaaattggc ccgcctggct gaccgcccac 540 |
| cgacccccgc | ccattgacgt | caataatgac gtatgttccc atagtaacgc caatagggac 600 |
| tttcattga | cgtaaatggg | tggagtattt acggtaaact gccacttg cagtacatca 660 |
| agtgtatcat | atgccaagta | cgccccctat tgacgtcaat gacggtaa at ggcccgcctg 720 |
| gcattatgcc | cagtacatga | ccttatggga ctttctact tggcagtaca tctacgtatt 780 |
| agtcatcgct | attaccatgg | tcgaggtgag cccacgttc tgcttctctc tccccatctc 840 |
| ccccccctcc | ccacccccaa | ttttgtattt atttattttt taattatttt gtgcagcgat 900 |
| gggggcgggg | gggggggggg | ggcgcgcgcc aggcggggcg gggcggggcg aggggcgggg 960 |
| cggggcgagg | cggagaggtg | cggcggcagc caatcagagc ggccgcctcc gaaagtttcc 1020 |
| ttttatggcg | aggcggcggc | ggcggcggcc ctataaaaag cgaagcgcgc ggcgggcggg 1080 |
| gagtcgctgc | gacgctgcct | tcgccccgtg ccccgctccg ccgccgcctc gcgccgcccg 1140 |
| ccccggctct | gactgaccgc | gttactcca caggtgagcg ggcgggacgg cccttctctc 1200 |
| ccgggctgta | attagcgctt | ggtttaatga cggcttgttt cttttctgtg gctgcgtgaa 1260 |
| agccttgagg | ggctccggga | gggccctttg tgcgggggga gcggctcggg ggggtcgtgc 1320 |
| gtgtgtgtgt | gcgtggggag | cgccgcgtgc ggctccgcgc tgcccggcgg ctgtgagcgc 1380 |
| tgcgggcgcg | gcgcggggct | ttgtgcgtc cgcagtgtgc gcgaggggag cgcggccggg 1440 |
| ggcggtgccc | cgcggtgcgg | ggggggctgc gagggaaca aaggctgcgt gcgggggtgtg 1500 |
| tgcgtggggg | ggtgagcagg | gggtgtgggc gcgtcggtcg ggctgcaacc ccccctgcac 1560 |
| ccccctcccc | gagttgctga | gcacggcccc gcttcgggtg cggggctccg tacggggcgt 1620 |
| ggcgcggggc | tcgccgtgcc | gggcgggggg tggcggcagg tgggggtgcc gggcggggcg 1680 |
| gggccgcctc | gggccgggga | gggctcgggg gaggggcgcg gcggcccccg gagcgcgggc 1740 |
| ggctgtcgag | gcgcggcgag | ccgcagccat tgctttttat ggtaatcgtg cgagagggcg 1800 |
| cagggacttc | ctttgtccca | aatctgtgcg gagccgaaat ctgggaggcg ccgccgcacc 1860 |
| ccctctagcg | ggcgcggggc | gaagcgggtc ggcccgcca ggaaggaaat gggcggggag 1920 |
| ggccttcgtg | cgtcgccgcg | ccgccgtccc cttctccctc tccagcctcg gggctgtccg 1980 |
| cggggggacg | gctgccttcg | ggggggacgg ggcagggcgg ggttcggctt ctggcgtgtg 2040 |
| accggcggct | ctagagcctc | tgctaaccat gttcatgcct tcttcttttt cctacagctc 2100 |

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|------|
| ctgggcaacg | tgctggttat | tgtgctgtct | catcattttg | gcaaagaatt | ctgcagtcga | 2160 |
| cggtaccgcg | ggcccgggat | ccgccacat | gtacgccctg | tttctgctgg | ccagcctgct | 2220 |
| gggcgccgct | ctggctggac | ctgttctggg | actgaaggag | tgaccaggg | gcagcgccgt | 2280 |
| gtggtgtcag | aacgtgaaga | ccgccagcga | ttgcggcgcc | gtgaagcact | gcctgcagac | 2340 |
| agtgtggaac | aagcctacag | tgaagagcct | gccttgtgat | atctgcaagg | atgtggtgac | 2400 |
| cgccgccgga | gatatgctga | aggacaacgc | caccgaggag | gagatcctgg | tgtacctgga | 2460 |
| gaagacctgc | gattggctgc | ctaagcctaa | tatgagcgcc | agctgcaagg | agatcgtgga | 2520 |
| cagctacctg | cccgtgatcc | tggacatcat | caaggcgag | atgtccagac | ctggcgaggt | 2580 |
| gtgcagcgcc | ctgaacctgt | gtgagagcct | gcagaagcac | ctggccgagc | tgaatcacca | 2640 |
| gaagcagctg | gagagcaaca | agatccctga | gctggacatg | accgaggtgg | tggccccctt | 2700 |
| tatggccaac | atccctctgc | tgetgtacce | tcaggatggc | cctaggagca | agcctcagcc | 2760 |
| caaggacaat | ggcgatgtgt | gtcaggactg | catccagatg | gtgacagata | tccagacagc | 2820 |
| cgtgaggacc | aatagcacct | tcgtgcaggc | cctggtggag | cacgtgaagg | aggagtgtga | 2880 |
| taggctgggc | cccggcatgg | ccgacatctg | taagaattac | atcagccagt | acagcgagat | 2940 |
| cgccatccag | atgatgatgc | acatgcagcc | taaggagatc | tgcgccctgg | tgggcttttg | 3000 |
| cgatgaggtg | aaggagatgc | ccatgcagac | cctggtgcc | gccaaggtgg | cctctaagaa | 3060 |
| cgtgatcccc | gccctggagc | tgggtggagc | tatcaagaag | cacgaggtgc | ctgccaagtc | 3120 |
| cgacgtgtac | tgtgaggtgt | gcgagttcct | ggtgaaggag | gtgaccaagc | tgatcgacaa | 3180 |
| taataagacc | gagaaggaga | tcctggacgc | ctttgacaag | atgtgctcca | agctgccc aa | 3240 |
| gtccctgagc | gaggagtgcc | aggaggtggt | ggatacctac | ggctccagca | tcctgtccat | 3300 |
| cctgctggag | gaggtgagcc | ctgagctggt | gtgctccatg | ctgcacctgt | gtagcggcac | 3360 |
| cagactgcct | gccctgacag | tgcacgtgac | ccagcctaag | gacggcggct | tttgtgaggt | 3420 |
| gtgtaagaag | ctggtgggct | acctggatag | gaatctggag | aagaactcca | ccaagcagga | 3480 |
| gatcctggcc | gccctggaga | agggtgcag | ctttctgccc | gatccttacc | agaagcagtg | 3540 |
| tgatcagttc | gtggccgagt | acgagcctgt | gctgatcgag | atcctggtcg | aggtcatgga | 3600 |
| cccttccttt | gtgtgcctga | agatcggcgc | ctgcccttc | gcccacaagc | ctctgctggg | 3660 |
| cacagagaag | tgcatctggg | gccccagcta | ctggtgccag | aacaccgaga | cagccgccca | 3720 |
| gtgtaatgcc | gtggagcact | gcaagaggca | cgtgtggaac | tgatgactcg | agtctagagg | 3780 |
| gcccgtttaa | acccgctgat | cagcctcgac | tgtgccttct | agttgccagc | catctgtttg | 3840 |
| ttgccctcc | cccgtgcctt | ccttgacct | ggaaggtgcc | actcccactg | tcctttccta | 3900 |
| ataaaatgag | gaaattgcat | cgcattgtct | gagtaggtgt | cattctattc | tggggggtgg | 3960 |
| ggtggggcag | gacagcaagg | gggaggattg | ggaagacaat | agcaggcatg | ctggggatgc | 4020 |
| ggtgggctct | atggcttctg | aggcggaaag | aaccagaatt | ctgtggaatg | tgtgtcagtt | 4080 |
| agggtgtgga | aagtccccag | gctccccagg | caggcagaag | tatgcaaagc | atgcatctca | 4140 |
| attagtcagc | aaccaggtgt | ggaaagtccc | caggctcccc | agcaggcaga | agtatgcaaa | 4200 |
| gcatgcatct | caattagtca | gcaacctag | ccccgccct | aactccgcc | atcccgcctc | 4260 |
| taactccgcc | cagttccgcc | cattctccgc | cccatggctg | actaattttt | tttattttatg | 4320 |
| cagaggccga | ggccgcctct | gcctctgagc | tattccagaa | gtagtgagga | ggcttttttg | 4380 |
| gaggcctagg | cttttgcaaa | aagctcccgg | gagcttgtat | atccattttc | ggatctgatc | 4440 |

| | | | | | | |
|------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|------|
| agcacgtggt | gacaattaat | catcggcata | gtatatecgc | atagtataat | acgacaaggt | 4500 |
| gaggaactaa | accatgaaaa | agcctgaact | caccgcgacg | tctgtcgaga | agtttctgat | 4560 |
| cgaaaagttc | gacagcgtct | ccgacctgat | gcagctctcg | gagggcgaag | aatctcgtgc | 4620 |
| tttcagcttc | gatgtaggag | ggcgtggata | tgtcctgcgg | gtaaatactg | gcgccgatgg | 4680 |
| tttctacaaa | gatcgttatg | tttatcggca | ctttgcatcg | gccgcgctcc | cgattccgga | 4740 |
| agtgcttgac | attggggaat | tcagcgagag | cctgacctat | tgcatctccc | gccgtgcaca | 4800 |
| gggtgtcacg | ttgcaagacc | tgctgaaac | cgaactgccc | gctgttctgc | agccggctgc | 4860 |
| ggaggcaatg | gatgcgattg | ctgcggccga | tcttagccag | acgagcgggt | tcggcccatt | 4920 |
| cggaccgcaa | ggaatcggtc | aatacactac | atggcgtgat | ttcatatgcg | cgattgctga | 4980 |
| tccccatgtg | tatcactggc | aaactgtgat | ggacgacacc | gtcagtgctg | ccgtcgcgca | 5040 |
| ggctctcgat | gagctgatgc | tttgggcccga | ggactgcccc | gaagtccggc | acctcgtgca | 5100 |
| cgcggatttc | ggctccaaca | atgtcctgac | ggacaatggc | cgcataacag | cggtcattga | 5160 |
| ctggagcgag | gcgatgttcg | gggattccca | atacgagtc | gccaacatct | tcttctggag | 5220 |
| gccgtggttg | gcttgtatgg | agcagcagac | gcgctacttc | gagcggaggc | atccggagct | 5280 |
| tgcaggatcg | ccgcggctcc | ggcgtatat | gtcccgctt | ggtcttgacc | aactctatca | 5340 |
| gagcttggtt | gacggcaatt | tcgatgatgc | agcttgggcg | cagggtcgat | gcgacgcaat | 5400 |
| cgtccgatcc | ggagccggga | ctgtcgggcg | tacacaaatc | gcccgcagaa | gcgcggccgt | 5460 |
| ctggaccgat | ggctgtgtag | aagtactcgc | cgatagtgga | aaccgacgcc | ccagcactcg | 5520 |
| tggggatcgg | gagatggggg | aggctaactg | agcgggactc | tggggttcga | aatgaccgac | 5580 |
| caagcgacgc | ccaacctgcc | atcacgagat | ttcgattcca | ccgccgcctt | ctatgaaagg | 5640 |
| ttgggcttcg | gaatcgtttt | ccgggacgcc | ggctggatga | tctccagcg | cggggatctc | 5700 |
| atgctggagt | tcttcgcca | ccccacttg | tttattgcag | cttataatgg | ttacaaataa | 5760 |
| agcaatagca | tcacaaatth | cacaaataaa | gcattttttt | caactgcttc | tagttgtggt | 5820 |
| ttgtccaaac | tcatcaatgt | atcttatcat | gtctgtagat | ccgcgtatgg | tgactctca | 5880 |
| gtacaatctg | ctctgatgcc | gcatagttaa | gccagccccg | acaccgcca | acaccgctg | 5940 |
| acgcgccctg | acgggcttgt | ctgctcccgg | catccgctta | cagacaagct | gtgaccgtct | 6000 |
| ccgggaatca | agcttgtgga | aggctactcg | aatgtttga | ccaagttaa | acaatttaaa | 6060 |
| ggcaatgcta | ccaaatacta | attgagtgta | tgtaaacttc | tgaccactg | ggaatgtgat | 6120 |
| gaaagaaata | aaagctgaaa | tgaatcattc | tctctactat | tattctgata | tttcacattc | 6180 |
| ttaaaataaa | gtggtgatcc | taactgacct | aagacaggga | atthtttacta | ggattaaatg | 6240 |
| tcaggaattg | tgaaaaagtg | agthttaaag | tatttgctga | aggtgtatgt | aaacttccga | 6300 |
| cttcaactgt | atagggatcc | tctagctaga | gtcgacctcg | agggggggcc | cggtaccag | 6360 |
| cttttgttcc | ctttagttag | ggthtaattc | gagcttggcg | taatcatggt | catagctgth | 6420 |
| tctgtgtgta | aattgttata | cgtcacaat | tccacacaac | atacgagccg | gaagcataaa | 6480 |
| gtgtaaagcc | tggggtgcct | aatgagttag | ctaactcaca | ttaattgcgt | tgctctcact | 6540 |
| gcccgtttc | cagtcgggaa | acctgtcgtg | ccagctgcat | taatgaatcg | gccaacgcgc | 6600 |
| ggggagaggc | ggtttgcgta | ttgggcgctc | ttccgcttcc | tcgctcactg | actcgtcgcg | 6660 |
| ctcggtcgth | cggctcggcg | gagcggatc | agctcactca | aaggcggtaa | tacgthtata | 6720 |
| cacagaatca | ggggataacg | caggaaagaa | catgtgagca | aaaggccagc | aaaaggccag | 6780 |

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|-------------|------|
| gaaccgtaaa | aaggccgcgt | tgctggcggt | tttccatagg | ctccgcccc | ctgacgagca | 6840 |
| tcacaaaaat | cgacgctcaa | gtcagaggtg | gcgaaacccg | acaggactat | aaagatacca | 6900 |
| ggcgtttccc | cctggaagct | ccctcgtgcg | ctctcctggt | ccgaccctgc | cgcttaccgg | 6960 |
| atacctgtcc | gcctttctcc | cttcgggaag | cgtggcgctt | tctcatagct | cacgctgtag | 7020 |
| gtatctcagt | tcggtgtagg | tcgttcgctc | caagctgggc | tgtgtgcacg | aacccccgt | 7080 |
| tcagccccgac | cgctgcgcct | tatccggtaa | ctatcgtctt | gagtccaacc | cggtaaagaca | 7140 |
| cgacttatcg | ccactggcag | cagccactgg | taacaggatt | agcagagcga | ggtatgtagg | 7200 |
| cggtgctaca | gagttcttga | agtgggtggc | taactacggc | tacactagaa | ggacagtatt | 7260 |
| tggtatctgc | gctctgctga | agccagttac | cttcggaaaa | agagttggta | gctcttgatc | 7320 |
| cggcaaaaaa | accaccgctg | gtagcgggtg | ttttttgtt | tgcaagcagc | agattacgcg | 7380 |
| cagaaaaaaaa | ggatctcaag | aagatccttt | gatcttttct | acggggtctg | acgctcagtg | 7440 |
| gaacgaaaaa | tcacgttaag | ggattttgg | catgagatta | tcaaaaagga | tcttcaccta | 7500 |
| gatcctttta | aattaaat | gaagttttaa | atcaatctaa | agtatatatg | agtaaacttg | 7560 |
| gtctgacagt | taccaatgct | taatcagtga | ggcacctatc | tcagcgatct | gtctatttctg | 7620 |
| ttcatccata | gttgectgac | tccccgtcgt | gtagataact | acgatacggg | agggcttacc | 7680 |
| atctggcccc | agtgctgcaa | tgataccgcg | agaccacgc | tcaccggctc | cagatttatc | 7740 |
| agcaataaac | cagccagccg | gaagggccga | gcgcagaagt | ggtcctgcaa | ctttatccgc | 7800 |
| ctccatccag | tctattaatt | gttgccggga | agctagagta | agtagttcgc | cagttaatag | 7860 |
| tttgcgcaac | gttggtgcca | ttgctacagg | catcgtgggt | tcacgctcgt | cgtttggtat | 7920 |
| ggcttcattc | agctccggtt | cccaacgatc | aaggcgagtt | acatgatccc | ccatgttgtg | 7980 |
| caaaaaagcg | gttagctcct | tcggctctcc | gatcgttgte | agaagtaagt | tggccgcagt | 8040 |
| gttatcactc | atggttatgg | cagcactgca | taattctctt | actgtcatgc | catccgtaag | 8100 |
| atgcttttct | gtgactgggt | agtactcaac | caagtcattc | tgagaatagt | gtatgcggcg | 8160 |
| accgagttgc | tcttgcccgg | cgtcaatacg | ggataatacc | gcgccacata | gcagaacttt | 8220 |
| aaaagtgctc | atcattggaa | aacgttcttc | ggggcgaaaa | ctctcaagga | tcttaccgct | 8280 |
| gttgagatcc | agttcgatgt | aaccactcgt | tgacaccaac | tgatcttcag | catcttttac | 8340 |
| tttcaccagc | gtttctgggt | gagcaaaaac | aggaaggcaa | aatgccgcaa | aaaagggaa | 8400 |
| aagggcgaca | cggaaatggt | gaatactcat | actcttcctt | tttcaatatt | attgaagcat | 8460 |
| ttatcagggt | tattgtctca | tgagcggata | catatttgaa | tgtatttaga | aaaataaaca | 8520 |
| aataggggtt | ccgcgcacat | ttccccgaaa | agtgccacct | gacgcgcctt | gtagcggcgc | 8580 |
| attaagcgcg | gcgggtgtgg | tggttacgcg | cagcgtgacc | gctacacttg | ccagcgcctt | 8640 |
| agcgcgccgt | cctttegctt | tcttcccttc | ctttctcgcc | acgttcgccc | gctttccccg | 8700 |
| tcaagctcta | aatcgggggc | tccctttagg | gttccgattt | agtgctttac | ggcacctcga | 8760 |
| ccccaaaaaa | cttgattagg | gtgatggttc | acgtagtggg | ccatcgccct | gatagacggt | 8820 |
| ttttcgccct | ttgacgttgg | agtccacgtt | ctttaatagt | ggactcttgt | tccaaactgg | 8880 |
| aacaacactc | aaccctatct | cggctctatc | ttttgattta | taagggattt | tgccgatttc | 8940 |
| ggcctattgg | ttaaaaaatg | agctgattta | acaaaaattt | aacgcgaatt | ttaacaaaat | 9000 |
| attaacgctt | acaatttcca | ttcgccattc | aggctgcgca | actgttggga | agggcgatcg | 9060 |
| gtgcgggcct | cttcgctatt | acgccagctg | gcgaaagggg | gatgtgctg | | 9109 |

<210> 4
 <211> 524
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 4
 Met Tyr Ala Leu Phe Leu Leu Ala Ser Leu Leu Gly Ala Ala Leu Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Leu Gly Leu Lys Glu Cys Thr Arg Gly Ser Ala Val Trp
 20 25 30
 Cys Gln Asn Val Lys Thr Ala Ser Asp Cys Gly Ala Val Lys His Cys
 35 40 45
 Leu Gln Thr Val Trp Asn Lys Pro Thr Val Lys Ser Leu Pro Cys Asp
 50 55 60
 Ile Cys Lys Asp Val Val Thr Ala Ala Gly Asp Met Leu Lys Asp Asn
 65 70 75 80
 Ala Thr Glu Glu Glu Ile Leu Val Tyr Leu Glu Lys Thr Cys Asp Trp
 85 90 95
 Leu Pro Lys Pro Asn Met Ser Ala Ser Cys Lys Glu Ile Val Asp Ser
 100 105 110
 Tyr Leu Pro Val Ile Leu Asp Ile Ile Lys Gly Glu Met Ser Arg Pro
 115 120 125
 Gly Glu Val Cys Ser Ala Leu Asn Leu Cys Glu Ser Leu Gln Lys His
 130 135 140
 Leu Ala Glu Leu Asn His Gln Lys Gln Leu Glu Ser Asn Lys Ile Pro
 145 150 155 160
 Glu Leu Asp Met Thr Glu Val Val Ala Pro Phe Met Ala Asn Ile Pro
 165 170 175
 Leu Leu Leu Tyr Pro Gln Asp Gly Pro Arg Ser Lys Pro Gln Pro Lys
 180 185 190
 Asp Asn Gly Asp Val Cys Gln Asp Cys Ile Gln Met Val Thr Asp Ile
 195 200 205
 Gln Thr Ala Val Arg Thr Asn Ser Thr Phe Val Gln Ala Leu Val Glu
 210 215 220
 His Val Lys Glu Glu Cys Asp Arg Leu Gly Pro Gly Met Ala Asp Ile
 225 230 235 240
 Cys Lys Asn Tyr Ile Ser Gln Tyr Ser Glu Ile Ala Ile Gln Met Met
 245 250 255
 Met His Met Gln Pro Lys Glu Ile Cys Ala Leu Val Gly Phe Cys Asp
 260 265 270

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

<210> 5

<211> 8869

<212> DNA

<213> 智人

<400> 5

caaggcgatt aagttgggta acgccagggt tttcccagtc acgacgttgt aaaacgacgg 60

ccagtgagcg cgcgtaatac gactcactat agggcgaatt ggagctcgga tcctataca 120

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|-------------|------|
| gttgaagtcg | gaagtttaca | tacacttaag | ttggagtcac | taaaactcgt | ttttcaacta | 180 |
| ctccacaaat | ttcttgtaa | caaacaatag | ttttggcaag | tcagttagga | catctacttt | 240 |
| gtgcatgaca | caagtcattt | ttccaacaat | tgtttacaga | cagattattt | cacttataat | 300 |
| tcaactgtatc | acaattccag | tgggtcagaa | gtttacatac | actaagttga | ctgtgccttt | 360 |
| aaacagcttg | gaaaattcca | gaaaatgatg | tcatggcttt | agaagctaga | tctagagtcg | 420 |
| acattgatta | ttgactagtt | attaatagta | atcaattacg | gggtcattag | ttcatagccc | 480 |
| atatatggag | ttccgcgta | cataacttac | gtaaatggc | ccgcctggct | gaccgcccac | 540 |
| cgacccccgc | ccattgacgt | caataatgac | gtatgttccc | atagtaacgc | caatagggac | 600 |
| tttccattga | cgtaaatggg | tggagtattt | acggtaaact | gcccacttgg | cagtacatca | 660 |
| agtgtatcat | atgccaagta | cgccccctat | tgacgtcaat | gacggtaa | ggccccctg | 720 |
| gcattatgcc | cagtacatga | ccttatggga | ctttectact | tggcagtaca | tctacgtatt | 780 |
| agtcacgct | attaccatgg | tcgaggtgag | ccccacgttc | tgcttcaact | tccccatctc | 840 |
| ccccccctcc | ccacccccaa | ttttgtattt | atatttttt | taatttttt | gtgcagcgat | 900 |
| gggggcgggg | gggggggggg | ggcgcgcgcc | aggcggggcg | gggcggggcg | aggggcgggg | 960 |
| cggggcgagg | cggagaggtg | cggcggcagc | caatcagagc | ggcgcgctcc | gaaagtttcc | 1020 |
| ttttatggcg | aggcggcggc | ggcggcggcc | ctataaaaag | cgaagcgcgc | ggcgggcggg | 1080 |
| gagtcgctgc | gacgctgcct | tcgccccgtg | ccccgctccg | ccgccgcctc | gcgccccccg | 1140 |
| ccccggctct | gactgaccgc | gttactccca | caggtgagcg | ggcgggacgg | cccttctctc | 1200 |
| ccgggctgta | attagcgctt | ggtttaatga | cggttgtttt | cttttctgtg | gctgcgtgaa | 1260 |
| agccttgagg | ggctccggga | gggccctttg | tgcgggggga | gcggctcggg | gggtgcgtgc | 1320 |
| gtgtgtgtgt | gcgtggggag | cgccgcgtgc | ggctccgcgc | tgcccggcgg | ctgtgagcgc | 1380 |
| tgcgggcgcg | gcgcggggct | ttgtgcgctc | cgcagtgtgc | gcgaggggag | cgcgccgggg | 1440 |
| ggcggtgccc | cgcggtgcgg | ggggggctgc | gaggggaaca | aaggctgcgt | gcgggggtgtg | 1500 |
| tgcgtggggg | ggtgagcagg | gggtgtgggc | gcgtcggtcg | ggctgcaacc | ccccctgcac | 1560 |
| ccccctcccc | gagttgctga | gcacggcccc | gcttcgggtg | cggggctccg | tacggggcgt | 1620 |
| ggcgcggggc | tcgccgtgcc | gggcgggggg | tggcggcagg | tgggggtgcc | ggcggggcg | 1680 |
| ggcccgcctc | ggccggggga | gggctcgggg | gaggggcgcg | gcggcccccg | gagcgcgggc | 1740 |
| ggctgtcgag | gcgcggcgag | ccgcagccat | tgcttttat | gtaaatcgtg | cgagagggag | 1800 |
| cagggacttc | ctttgtccca | aatctgtgcg | gagccgaaat | ctgggaggcg | ccgccgcacc | 1860 |
| ccctctagcg | ggcgcggggc | gaagcgggtg | ggcgcggca | ggaaggaaat | ggcgggggag | 1920 |
| ggccttcgtg | cgctgccgcg | ccgccgtccc | cttctcctc | tccagcctcg | gggctgtccg | 1980 |
| cggggggacg | gctgccttcg | ggggggacgg | ggcagggcgg | ggttcggctt | ctggcgtgtg | 2040 |
| accggcggt | ctagagcctc | tgtaaccat | gttcatgctt | tcttcttttt | cctacagctc | 2100 |
| ctgggcaacg | tgctggttat | tgtgtgtgt | catcattttg | gcaaagaatt | ctgcagtcga | 2160 |
| cggtaccgcg | ggccccggat | ccgccaccat | gtacgcctg | tttctgctgg | ccagcctgct | 2220 |
| gggcgccgct | ctggctggac | ctgttctggg | actgaaggag | tgcaccaggg | gcagcgcctg | 2280 |
| gtgggtgtcag | aacgtgaaga | ccgccagcga | ttgcggcgc | gtgaagcact | gcctgcagac | 2340 |
| agtgtggaac | aagcctacag | tgaagagcct | gccttgtgat | atctgcaagg | atgtggtgac | 2400 |
| cgccgccgga | gatatgctga | aggacaacgc | caccgaggag | gagatcctgg | tgtacctgga | 2460 |

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| gaagacctgc | gattggctgc | ctaagcctaa | tatgagcgcc | agctgcaagg | agatcgtgga | 2520 |
| cagctacctg | cccgtgatcc | tggacatcat | caaggcgag | atgtccagac | ctggcgaggt | 2580 |
| gtgcagcgcc | ctgaacctgt | gtgagagcct | gcagaagcac | ctggccgagc | tgaatcacca | 2640 |
| gaagcagctg | gagagcaaca | agatccctga | gctggacatg | accgaggtgg | tggccccttt | 2700 |
| tatggccaac | atccctctgc | tgctgtacc | tcaggatggc | cctaggagca | agcctcagcc | 2760 |
| caaggacaat | ggcgatgtgt | gtcaggactg | catccagatg | gtgacagata | tccagacagc | 2820 |
| cgtgaggacc | aatagcacct | tcgtgcaggc | cctggtggag | cacgtgaagg | aggagtgtga | 2880 |
| taggctgggc | cccggcatgg | ccgacatctg | taagaattac | atcagccagt | acagcgagat | 2940 |
| cgccatccag | atgatgatgc | acatgcagcc | taaggagatc | tgccctgg | tggccttttg | 3000 |
| cgatgaggtg | aaggagatgc | ccatgcagac | cctggtgccc | gccaaggtgg | cctctaagaa | 3060 |
| cgtgatcccc | gccctggagc | tggtggagcc | tatcaagaag | cacgaggtgc | ctgccaagtc | 3120 |
| cgacgtgtac | tgtgaggtgt | gcgagttcct | ggtgaaggag | gtgaccaagc | tgatcgacaa | 3180 |
| taataagacc | gagaaggaga | tcttggacgc | ctttgacaag | atgtgctcca | agctgccc | 3240 |
| gtccctgagc | gaggagtgcc | aggaggtggt | ggatacctac | ggctccagca | tctgtccat | 3300 |
| cctgctggag | gaggtgagcc | ctgagctggt | gtgctccatg | ctgcacctgt | gtagcggcac | 3360 |
| cagactgcct | gccctgacag | tgcacgtgac | ccagcctaag | gacggcggct | tttgtgaggt | 3420 |
| gtgtaagaag | ctggtgggct | acctggatag | gaatctggag | aagaactcca | ccaagcagga | 3480 |
| gatcctggcc | gccctggaga | agggtgcag | ctttctgccc | gatccttacc | agaagcagtg | 3540 |
| tgatcagttc | gtggccgagt | acgagcctgt | gctgatcgag | atcctggtcg | aggtcatgga | 3600 |
| cccttccttt | gtgtgcctga | agatcggcgc | ctgcccttcc | gcccacaagc | ctctgctggg | 3660 |
| cacagagaag | tgcatctggg | gccccagcta | ctggtgccag | aacaccgaga | cagccgcccc | 3720 |
| gtgtaatgcc | gtggagcact | gcaagaggca | cgtgtggaac | tgatgactcg | agtctagagg | 3780 |
| gcccgtttaa | accctgat | cagcctgac | tgtgccttct | agttgccagc | catctgttgt | 3840 |
| ttgcccctcc | cccgtgcctt | ccttgaccct | ggaaggtgcc | actcccactg | tcctttccta | 3900 |
| ataaaatgag | gaaattgcat | cgcatgtct | gagtaggtgt | cattctattc | tggggggtgg | 3960 |
| ggtggggcag | gacagcaagg | gggaggattg | ggaagacaat | agcaggcatg | ctggggatgc | 4020 |
| ggtgggctct | atggcttctg | aggcggaaag | aaccagaatt | ctgtggaatg | tgtgtcagtt | 4080 |
| agggtgtgga | aagtccccag | gctccccagg | caggcagaag | tatgcaaagc | atgcatctca | 4140 |
| attagtcagc | aaccaggtgt | ggaaagtccc | caggtcccc | agcaggcaga | agtatgcaaa | 4200 |
| gcatgcatct | caattagtca | gcaaccatag | tcccgccct | aactccgcc | atcccgc | 4260 |
| taactccgcc | cagttccgcc | cattctccgc | ccatggctg | actaattttt | tttatttatg | 4320 |
| cagaggccga | ggccgcctct | gcctctgagc | tattccagaa | gtagtgagga | ggcttttttg | 4380 |
| gaggcctagg | cttttgcaaa | aagctcccgg | gagcttgtat | atccattttc | ggatctgac | 4440 |
| agcacgtgtt | gacaattaat | catcggcata | gtatatcggc | atagtataat | acgacaaggt | 4500 |
| gaggaactaa | accatggtga | ttgaacaaga | tggattgcac | gcaggttctc | cgccgccttg | 4560 |
| ggtggagagg | ctattcggt | atgactgggc | acaacagaca | atcggtgct | ctgatgccgc | 4620 |
| cgtgttccgg | ctgtcagcgc | aggggcgcc | ggttcttttt | gtcaagaccg | acctgtccgg | 4680 |
| tgccctgaat | gaactgcagg | acgaggcagc | gcggtatcg | tggctggcca | cgacgggcgt | 4740 |
| tccttgcgca | gctgtgctcg | acgttgtcac | tgaagcggga | agggactggc | tgctattggg | 4800 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| cgaagtgccg | gggcaggatc | tcctgtcatc | tcaccttgct | cctgccgaga | aagtatccat | 4860 |
| catggctgat | gcaatgcggc | ggctgcatac | gcttgatccg | gctacctgcc | cattcgacca | 4920 |
| ccaagcgaaa | catcgcacg | agcgagcacg | tactcggatg | gaagccggtc | ttgtcgatca | 4980 |
| ggatgatctg | gacgaagagc | atcaggggct | cgcgccagcc | gaactgttcg | ccaggctcaa | 5040 |
| ggcgcgcatg | cccgcggcg | aggatctcgt | cgtgacccat | ggcgatgcct | gcttgccgaa | 5100 |
| tatcatgggtg | gaaaatggcc | gcttttctgg | attcatcgac | tgtggccggc | tgggtgtggc | 5160 |
| ggaccgctat | caggacatag | cgttggctac | ccgtgatatt | gctgaagagc | ttggcggcga | 5220 |
| atgggctgac | cgcttccctg | tgctttacgg | tatcgccgct | cccgattcgc | agcgcacgc | 5280 |
| cttctatcgc | cttcttgacg | agttctctg | agcgggactc | tggggttcga | aatgaccgac | 5340 |
| caagcgacgc | ccaacctgcc | atcacgagat | ttcgattcca | ccgccgcctt | ctatgaaagg | 5400 |
| ttgggcttcg | gaatcgtttt | ccgggacgcc | ggctggatga | tectccagcg | cggggatctc | 5460 |
| atgctggagt | tcttcgcca | cccccaactg | tttattgcag | cttataatgg | ttacaaataa | 5520 |
| agcaatagca | tcacaaattt | cacaaataaa | gcattttttt | cactgcattc | tagttgtggt | 5580 |
| ttgtccaaac | tcatcaatgt | atcttatcat | gtctgtagat | ccgcgatgg | tgcactctca | 5640 |
| gtacaatctg | ctctgatgcc | gcatagttaa | gccagccccg | acaccgcca | acaccgctg | 5700 |
| acgcgccctg | acgggcttgt | ctgctcccgg | catccgctta | cagacaagct | gtgaccgtct | 5760 |
| ccgggaatca | agcttgtgga | aggctactcg | aatgtttga | cccaagttaa | acaatttaaa | 5820 |
| ggcaatgcta | ccaaatacta | attgagtgta | tgtaaacttc | tgaccactg | ggaatgtgat | 5880 |
| gaaagaaata | aaagctgaaa | tgaatcattc | tctctactat | tattctgata | tttcacattc | 5940 |
| ttaaaataaa | gtggtgatcc | taactgacct | aagacagga | atthttacta | ggattaatg | 6000 |
| tcaggaattg | tgaaaaagtg | agtttaaatg | tatttggtca | aggtgatgt | aaacttccga | 6060 |
| cttcaactgt | atagggatcc | tctagctaga | gtcgacctg | agggggggcc | cggtaccag | 6120 |
| cttttgttcc | cttttagtgag | ggtaatttc | gagcttggec | taatcatggt | catagctggt | 6180 |
| tcctgtgtga | aattgttatc | cgctcacaat | tccacacaac | atacgagccg | gaagcataaa | 6240 |
| gtgtaaagcc | tggggtgcct | aatgagttag | ctaactcaca | ttaattgcgt | tgcgctcact | 6300 |
| gcccgccttc | cagtcgggaa | acctgtcgtg | ccagctgcat | taatgaatcg | gccaacgcgc | 6360 |
| ggggagaggc | ggtttgcgta | ttgggcgctc | ttccgcttcc | tcgctcactg | actcgctgcg | 6420 |
| ctcggtcggt | cggtcgcggc | gagcggatc | agctcactca | aaggcggtaa | tacggttatc | 6480 |
| cacagaatca | ggggataacg | caggaaagaa | catgtgagca | aaaggccagc | aaaaggccag | 6540 |
| gaaccgtaaa | aaggccgcgt | tgctggcggt | tttccatagg | ctccgcccc | ctgacgagca | 6600 |
| tcacaaaaat | cgacgctcaa | gtcagagggtg | gcgaaaccg | acaggactat | aaagatacca | 6660 |
| ggcgtttccc | cctggaagct | ccctcgtgcg | ctctctggtt | ccgacctgc | cgcttaccgg | 6720 |
| atacctgtcc | gcctttctcc | cttcgggaag | cgtggcgctt | tctcatagct | cacgctgtag | 6780 |
| gtatctcagt | tcgggttagg | tcgttcgctc | caagctgggc | tgtgtgcacg | aacccccgt | 6840 |
| tcagcccagc | cgctgcgcct | tatccggtaa | ctatcgtctt | gagtccaacc | cggtatgtag | 6900 |
| cgacttatcg | ccactggcag | cagccactgg | taacaggatt | agcagagcga | ggtatgtagg | 6960 |
| cggtgctaca | gagttcttga | agtgggtggc | taactacggc | tacactagaa | ggacagtatt | 7020 |
| tggtatctgc | gctctgctga | agccagttac | cttcgaaaa | agagttggtg | gctcttgatc | 7080 |
| cggcaaacaa | accaccgctg | gtagcgggtg | ttttttgtt | tgcaagcagc | agattacgcg | 7140 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| cagaaaaaa | ggatctcaag | aagatccttt | gatcttttct | acggggtctg | acgctcagtg | 7200 |
| gaacgaaaac | tcacgttaag | ggatcttggg | catgagatta | tcaaaaagga | tcttcaccta | 7260 |
| gatcctttta | aattaaaaat | gaagttttaa | atcaatctaa | agtatatatg | agtaaacttg | 7320 |
| gtctgacagt | taccaatgct | taatcagtga | ggcacctatc | tcagcgatct | gtctatttcg | 7380 |
| ttcatccata | gttgccctgac | tccccgtcgt | gtagataact | acgatacggg | agggcttacc | 7440 |
| atctggcccc | agtgctgcaa | tgataccgcg | agaccacgc | tcaccggctc | cagatttatc | 7500 |
| agcaataaac | cagccagccg | gaagggccga | gcgcagaagt | ggtcctgcaa | ctttatccgc | 7560 |
| ctccatccag | tctattaatt | gttgccggga | agctagagta | agtagttcgc | cagttaatag | 7620 |
| tttgcgcaac | gttggttgcca | ttgctacagg | catcgtgggtg | tcacgctcgt | cgtttggtat | 7680 |
| ggcttcattc | agctccggtt | ccaacgatc | aaggcgagtt | acatgatccc | ccatgttggtg | 7740 |
| caaaaaagcg | gttagctcct | tcggctctcc | gatcgttgte | agaagtaagt | tggccgcagt | 7800 |
| gttatcactc | atggttatgg | cagcaactgca | taattctctt | actgtcatgc | catccgtaag | 7860 |
| atgcttttct | gtgactgggtg | agtactcaac | caagtcattc | tgagaatagt | gtatgcggcg | 7920 |
| accgagttgc | tcttgcccgg | cgtaatacag | ggataatacc | gcgccacata | gcagaacttt | 7980 |
| aaaagtgctc | atcattggaa | aacgttcttc | ggggcgaaaa | ctctcaagga | tcttaccgct | 8040 |
| gttgagatcc | agttcgatgt | aaccactcgc | tgcaccaac | tgatcttcag | catcttttac | 8100 |
| tttcaccagc | gtttctgggtg | gagcaaaaac | aggaaggcaa | aatgccgcaa | aaaagggaat | 8160 |
| aagggcgaca | cggaaatggt | gaatactcat | actcttcctt | tttcaatatt | attgaagcat | 8220 |
| ttatcagggt | tattgtctca | tgagcggata | catatttgaa | tgtattttaga | aaaataaaca | 8280 |
| aataggggtt | ccgcgcacat | ttccccgaaa | agtgccacct | gacgcgccct | gtagcggcgc | 8340 |
| attaagcgcg | gcgggtgtgg | tggttacgcg | cagcgtgacc | gctacacttg | ccagcgcctt | 8400 |
| agcgcgccgct | cctttcgctt | tcttcccttc | ctttctcgcc | acgttcgccg | gctttccccg | 8460 |
| tcaagctcta | aatcgggggc | tccctttagg | gttccgattt | agtgctttac | ggcacctcga | 8520 |
| ccccaaaaaa | cttgattagg | gtgatggttc | acgtagtggg | ccatcgccct | gatagacggt | 8580 |
| ttttcgccct | ttgacgttgg | agtccacggt | ctttaatagt | ggactcttgt | tccaaactgg | 8640 |
| aacaacactc | aaccctatct | cggtctattc | ttttgattta | taaggatttt | tgccgatttc | 8700 |
| ggcctattgg | ttaaaaaatg | agctgattta | acaaaaatth | aacgcgaatt | ttaacaaaat | 8760 |
| attaacgctt | acaatttcca | ttcgccattc | aggctgcgca | actgttgga | aggcgatcgc | 8820 |
| gtgcgggcct | cttcgctatt | acgccagctg | gcgaaagggg | gatgtgctg | | 8869 |
| <210> | 6 | | | | | |
| <211> | 8974 | | | | | |
| <212> | DNA | | | | | |
| <213> | 智人 | | | | | |
| <400> | 6 | | | | | |
| caaggcgatt | aagttgggta | acgccagggt | tttcccagtc | acgacgttgt | aaaacgacgg | 60 |
| ccagtgagcg | cgcgtaatac | gactcaactat | agggcgaatt | ggagctcgga | tcctataca | 120 |
| gttgaagtcg | gaagtttaca | tacacttaag | ttggagtcat | taaaactcgt | ttttcaacta | 180 |
| ctccacaaat | ttcttgtaa | caaacaatag | ttttggcaag | tcagtttagga | catctacttt | 240 |
| gtgcatgaca | caagtcattt | ttccaacaat | tgtttacaga | cagattattt | cacttataat | 300 |

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|-------------|------------|------------|------|
| tcaactgtatc | acaattccag | tgggtcagaa | gtttacatac | actaagttga | ctgtgccttt | 360 |
| aaacagcttg | gaaaattcca | gaaaatgatg | tcatggcttt | agaagctaga | tctagagtcg | 420 |
| acattgatta | ttgactagtt | attaatagta | atcaattacg | gggtcattag | ttcatagccc | 480 |
| atatatggag | ttccgcgta | cataacttac | ggtaaattggc | ccgcctggct | gaccgccc | 540 |
| cgacccccgc | ccattgacgt | caataatgac | gtatgttccc | atagtaacgc | caatagggac | 600 |
| tttccattga | cgtaaatggg | tggagtattt | acggtaaact | gcccacttgg | cagtacatca | 660 |
| agtgtatcat | atgccaagta | cgccccctat | tgacgtcaat | gacggtaa | ggccccctg | 720 |
| gcattatgcc | cagtacatga | ccttatggga | ctttcctact | tggcagtaca | tctacgtatt | 780 |
| agtcacgct | attaccatgg | tcgaggtgag | ccccacgttc | tgcttcactc | tccccatctc | 840 |
| ccccccctcc | ccacccccaa | ttttgtattt | atatttttt | taattatttt | gtgcagcgat | 900 |
| gggggcgggg | gggggggggg | ggcgcgcgcc | aggcggggcg | gggcggggcg | aggggcgggg | 960 |
| cggggcgagg | cggagaggtg | cggcggcagc | caatcagagc | ggcgcgctcc | gaaagtttcc | 1020 |
| ttttatggcg | aggcggcggc | ggcggcggcc | ctataaaaag | cgaagcgcgc | ggcgggcggg | 1080 |
| gagtcgctgc | gacgctgcct | tcgccccgtg | ccccgctccg | ccgccgctc | gcgccgccc | 1140 |
| ccccggctct | gactgaccgc | gttactccca | caggtgagcg | ggcgggacgg | cccttctct | 1200 |
| ccgggctgta | attagcgctt | ggtttaatga | cggcttgttt | cttttctgtg | gctgcgtgaa | 1260 |
| agccttgagg | ggctccggga | gggccctttg | tgcgggggga | gcggctcggg | gggtgcgtgc | 1320 |
| gtgtgtgtgt | gcgtggggag | cgccgcgtgc | ggctccgcgc | tgcccggcgg | ctgtgagcgc | 1380 |
| tgcgggcgcg | gcgcggggct | ttgtgcgctc | cgcagtgctc | gcgaggggag | cgcgccggg | 1440 |
| ggcggtgccc | cgcggtgcgg | ggggggctgc | gaggggaaca | aaggctgcgt | gcggggtgtg | 1500 |
| tgcgtggggg | ggtgagcagg | gggtgtgggc | gcgtcggtcg | ggctgcaacc | ccccctgcac | 1560 |
| ccccctcccc | gagttgctga | gcacggcccc | gcttcgggtg | cggggctccg | tacggggcgt | 1620 |
| ggcgcggggc | tcgccgtgcc | gggcgggggg | tggcggcagg | tgggggtgcc | gggcggggcg | 1680 |
| gggccgcctc | gggccgggga | gggctcgggg | gaggggcgcg | gcggcccccg | gagcgcggc | 1740 |
| ggctgtcgag | gcgcggcgag | ccgcagccat | tgctttttat | ggtaatcgtg | cgagagggcg | 1800 |
| cagggacttc | ctttgtccca | aatctgtgcg | gagccgaaat | ctgggaggcg | ccgccgcacc | 1860 |
| ccctctagcg | ggcgcggggc | gaagcgggtc | ggcgcgggca | ggaaggaaat | ggcgggggag | 1920 |
| ggccttcgtg | cgtcgccgcg | ccgccgtccc | cttctccctc | tccagcctcg | gggctgtccg | 1980 |
| cggggggacg | gctgccttcg | ggggggacgg | ggcagggcgg | ggttcggctt | ctggcgtgtg | 2040 |
| accggcggtc | ctagagcctc | tgtaaccat | gttcatgctt | tcttcttttt | cctacagctc | 2100 |
| ctgggcaacg | tgctggttat | tgtgctgtct | catcattttg | gcaaagaatt | ctgcagtcga | 2160 |
| cggtaccgcg | ggccccggat | ccgccaccat | gcccgtgctg | ctactgctgc | ccctgctgtg | 2220 |
| ggcaggggcg | ctagctgaag | tgcagctgct | cgagtccgga | ggaggactgg | tgcaaccg | 2280 |
| cggaaacctc | agactgagct | gcgccgcttc | cgcttttacc | ttcagcagct | acgccatgag | 2340 |
| ctgggtcaga | caagcccccg | gcaaaggact | ggagtgggtc | agctccattt | atggcagcgg | 2400 |
| cggatacaca | tcctacgctg | attccgtcaa | aggaagattc | accatcagca | gagacaactc | 2460 |
| caagaacacc | ctctatctcc | agatgaactc | tctgagagcc | gaagacaccg | ctgtctacta | 2520 |
| ttgcgccaga | acctacggag | gcagattcga | ctactgggga | caaggcacc | tcgtcacctg | 2580 |
| ctccagcggg | ggaggaggaa | gcggaggcgg | aggatccgga | ggcggcgga | gcgacattca | 2640 |

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| gatgaccag | agccctagct | ccctctccgc | ttccgtggga | gacagagtga | ccatcacatg | 2700 |
| cagagcctcc | caatccatca | gctcctatct | caactggtac | cagcaaaagc | ccggcaaagc | 2760 |
| tcctaagctc | ctcatctatg | ctgcttcctc | tctgcagagc | ggcgtgccta | gcagattttc | 2820 |
| cggctccggc | tccggaaccg | atttcacact | gacaatcagc | tctctgcagc | ccgaggactt | 2880 |
| cgccacctac | tactgccaac | agtataccta | cccccccaca | ttcggccaag | gaaccaagct | 2940 |
| cgagatcaag | ggaggaggcg | gcagcaaacc | ttgtatttgc | accggaagcg | aggtgtcctc | 3000 |
| cgtctttatc | ttccctccta | agcccaagga | cgtcctcacc | attaccctca | cacccaaggt | 3060 |
| gacatgctg | gtggtcgata | ttagccaaga | cgaccccag | gtgcacttca | gctggttcgt | 3120 |
| ggatgacgtc | gaagtgcaca | ccgcccagac | aagaccccc | gaggagcagt | tcaacagcac | 3180 |
| cttcagaagc | gtgtccgagc | tccccattct | gcaccaagac | tggtcfaatg | gaagaacctt | 3240 |
| taggtgcaag | gtcacctccg | ccgcctttcc | ctccccatc | gagaagacia | tcagcaagcc | 3300 |
| cgagggcaga | acccaagtgc | ctcacgtgta | cacaatgagc | cccaccaagg | aggagatgac | 3360 |
| acagaacgaa | gtgtccatca | catgcatggt | gaagggttc | tacccccccg | atatctatgt | 3420 |
| ggagtggcag | atgaacggcc | agcctcaaga | gaactacaaa | aacaccccc | ctaccatgga | 3480 |
| caccgacggc | agctattttc | tgtacagcaa | gctgaatgtg | aagaaagaga | aatggcaaca | 3540 |
| aggcaacacc | ttcacatgca | gcgtgctgca | cgagggcctc | cacaatcacc | acaccgaaaa | 3600 |
| gtctctgtcc | cacagccccg | gcaagtgatg | actcgagtct | agagggcccc | tttaaaccgg | 3660 |
| ctgatcagcc | tcgactgtgc | cttctagttg | ccagccatct | gttgtttgcc | cctccccctg | 3720 |
| gccttccttg | accctggaag | gtgccactcc | cactgtcctt | tcctaataaa | atgaggaaat | 3780 |
| tgcattcgc | tgtctgagta | ggtgtcattc | tattctgggg | ggtggggtgg | ggcaggacag | 3840 |
| caagggggag | gattgggaag | acaatagcag | gcatgctggg | gatgctggtg | gctctatggc | 3900 |
| ttctgaggcg | gaaagaacca | gaattctgtg | gaatgtgtgt | cagttagggt | gtggaaagtc | 3960 |
| cccaggctcc | ccaggcaggc | agaagtatgc | aaagcatgca | tctcaattag | tcagcaacca | 4020 |
| ggtgtggaaa | gtccccaggc | tccccagcag | gcagaagtat | gcaaagcatg | catctcaatt | 4080 |
| agtcagcaac | catagtccc | cccctaactc | cgcccatccc | gcccctaact | ccgcccagtt | 4140 |
| ccgcccattc | tccgccccat | ggctgactaa | ttttttttat | ttatgcagag | gccgaggccg | 4200 |
| cctctgcctc | tgagctattc | cagaagtagt | gaggaggctt | ttttggaggc | ctaggctttt | 4260 |
| gcaaaaagct | cccgggagct | tgtatatcca | ttttcggatc | tgatcagcac | gtgttgacaa | 4320 |
| ttaatcatcg | gcatagtata | tcggcatagt | ataatacagc | aaggtgagga | actaaacat | 4380 |
| gaaaaagcct | gaactcaccg | cgacgtctgt | cgagaagttt | ctgatcgaaa | agttcgacag | 4440 |
| cgtctccgac | ctgatgcagc | tctcggaggg | cgaagaatct | cgtgctttca | gcttcgatgt | 4500 |
| aggagggcgt | ggatatgtcc | tgcgggtaaa | tagctgcgcc | gatggtttct | acaagatcg | 4560 |
| ttatgtttat | cggcactttg | catcgccgc | gctcccatt | ccggaagtgc | ttgacattgg | 4620 |
| ggaattcagc | gagagcctga | cctattgcat | ctcccgcctg | gcacagggtg | tcacgttgca | 4680 |
| agacctgcct | gaaaccgaac | tgcccgtgt | tctgcagccg | gtcgcggagg | caatggatgc | 4740 |
| gattgctgcg | gccgatctta | gccagacgag | cgggttcggc | ccattcggac | cgcaaggaat | 4800 |
| cggtaatac | actacatggc | gtgatttcat | atgcgcgatt | gctgatcccc | atgtgtatca | 4860 |
| ctggcaaac | gtgatggacg | acaccgtcag | tgcgtccgtc | gcgaggctc | tcgatgagct | 4920 |
| gatgctttgg | gccgaggact | gccccgaagt | ccggcacctc | gtgcacgcgg | atttcggctc | 4980 |

| | | | | | | |
|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| caacaatgtc | ctgacggaca | atggccgcat | aacagecgtc | attgactgga | gcgaggcgat | 5040 |
| gttcggggat | tcccaatacg | aggtcgcaa | catcttcttc | tggaggccgt | ggttggcttg | 5100 |
| tatggagcag | cagacgcgct | acttcgagcg | gaggcatccg | gagcttgacg | gatcgccgcg | 5160 |
| gctccgggcg | tatatgctcc | gcattggtct | tgaccaactc | tatcagagct | tggttgacgg | 5220 |
| caatttcgat | gatgcagctt | gggcgcaggg | tcgatgcgac | gcaatcgtcc | gatccggagc | 5280 |
| cgggactgtc | gggcgtacac | aaatcgcg | cagaagcgcg | gccgtctgga | ccgatggctg | 5340 |
| tgtagaagta | ctcgccgata | gtggaaaccg | acgccccagc | actcgtgggg | atcgggagat | 5400 |
| gggggaggct | aactgagcgg | gactctgggg | ttcgaatga | ccgaccaagc | gacgcccac | 5460 |
| ctgccatcac | gagatttcga | ttccaccgcc | gccttctatg | aaaggttggg | cttcggaatc | 5520 |
| gttttccggg | acgccggctg | gatgatcttc | cagcgcgggg | atctcatgct | ggagttcttc | 5580 |
| gccccccca | acttgtttat | tgcagcttat | aatggttaca | aataaagcaa | tagcatcaca | 5640 |
| aatttcacaa | ataaagcatt | tttttcaactg | cattctagtt | gtggtttgtc | caaactcatc | 5700 |
| aatgtatctt | atcatgtctg | tagatcccg | tatggtgcac | tctcagtaca | atctgctctg | 5760 |
| atgccgcata | gttaagccag | ccccgacacc | cgccaacacc | cgctgacgcg | ccctgacggg | 5820 |
| cttgtctgct | cccggcatcc | gettacagac | aagctgtgac | cgtctccggg | aatcaagctt | 5880 |
| gtggaaggct | actcgaatg | tttgacccaa | gttaaacaat | ttaaaggcaa | tgctaccaa | 5940 |
| tactaattga | gtgtatgtaa | acttctgacc | cactgggaat | gtgatgaaag | aaataaaagc | 6000 |
| tgaaatgaat | cattctctct | actattattc | tgatatttca | cattcttaaa | ataaagtgg | 6060 |
| gatcctaact | gacctaagac | aggaatttt | tactaggatt | aatgtcagg | aattgtgaaa | 6120 |
| aagtgagttt | aaatgatatt | ggctaagggtg | tatgtaaact | tccgacttca | actgtatagg | 6180 |
| gatcctctag | ctagagtcga | cctcgagggg | gggcccggta | cccagctttt | gttcccttta | 6240 |
| gtgagggtta | atttcgagct | tggcgtaatc | atggtcatag | ctgtttcctg | tgtgaaattg | 6300 |
| ttatccgctc | acaattccac | acaacatacg | agccggaagc | ataaagtgta | aagcctgggg | 6360 |
| tgccaatga | gtgagctaac | tcacattaat | tgcgttgcgc | tactgccc | ctttccagtc | 6420 |
| gggaaacctg | tcgtgccagc | tgcattaatg | aatcggccaa | cgcgcgggga | gaggcggttt | 6480 |
| gcgtattggg | cgctcttccg | cttctctgct | cactgactcg | ctgcgctcgg | tcgttcggct | 6540 |
| gcggcgagcg | gtatcagctc | actcaaaggc | ggtaatacgg | ttatccacag | aatcagggga | 6600 |
| taacgcagga | aagaacatgt | gagcaaaagg | ccagcaaaag | gccaggaacc | gtaaaaaggc | 6660 |
| cgcgttgctg | gcgtttttcc | ataggctccg | ccccctgac | gagcatcaca | aaaatcgacg | 6720 |
| ctcaagtcag | aggtggcgaa | accgacagc | actataaaga | taccaggcgt | ttccccctgg | 6780 |
| aagctccctc | gtgcgctctc | ctgttccgac | cctgccgctt | accggatacc | tgtccgcctt | 6840 |
| tctcccttcg | ggaagcgtgg | cgttttctca | tagctcagc | tgtaggtatc | tcagttcggt | 6900 |
| gtaggtcgtt | cgctccaagc | tgggctgtgt | gcacgaacc | cccgttcagc | ccgaccgctg | 6960 |
| cgcttatcc | ggtaactatc | gtcttgagtc | caaccggta | agacacgact | tatcgccact | 7020 |
| ggcagcagcc | actggtaaca | ggattagcag | agcgaggtat | gtaggcggtg | ctacagagtt | 7080 |
| cttgaagtgg | tggcctaact | acggetacac | tagaaggaca | gtatttggtg | tctgcgctct | 7140 |
| gctgaagcca | gttaccttcg | gaaaaagagt | tggtagctct | tgatccggca | aacaaccac | 7200 |
| cgctggtagc | ggtggttttt | ttgtttgcaa | gcagcagatt | acgcgcagaa | aaaaggatc | 7260 |
| tcaagaagat | cctttgatct | tttctacggg | gtctgacgct | cagtggaacg | aaaactcacg | 7320 |

ttaagggatt ttggtcatga gattatcaaa aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta 7380
 aaaatgaagt tttaaatcaa tctaaagtat atatgagtaa acttggctctg acagttacca 7440
 atgcttaatc agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc 7500
 ctgactcccc gtcgtgtaga taactacgat acgggagggc ttaccatctg gccccagtgc 7560
 tgcaatgata ccgcgagacc cacgctcacc ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc 7620
 agccggaagg gccgagcgca gaagtggctc tgcaacttta tccgcctcca tccagtctat 7680
 taattgttgc cgggaagcta gagtaagtag ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt 7740
 tgccattgct acaggcacgc tgggtgcaag ctcgctgctt ggtatggctt cattcagctc 7800
 cggttcccaa cgatcaaggc gagttacatg atccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag 7860
 ctccctcggc cctccgatcg ttgtcagaag taagttggcc gcagtgttat cactcatggt 7920
 tatggcagca ctgcataatt ctcttactgt catgceatcc gtaagatgct tttctgtgac 7980
 tggtgagtac tcaaccaagt cattctgaga atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg 8040
 cccggcgtca atacgggata ataccgccc acatagcaga actttaaaag tgctcatcat 8100
 tggaaaacgt tcttcggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgttga gatccagttc 8160
 gatgtaacc actcgtgcac ccaactgatc ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc 8220
 tgggtgagca aaaacaggaa ggcaaaatgc cgcaaaaaag ggaataaggc cgacacggaa 8280
 atgttgaata ctcatactct tcctttttca atattattga agcatttatc aggtttattg 8340
 tctcatgagc ggatacatat ttgaatgtat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg 8400
 cacatttccc cgaaaagtgc cacctgacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg 8460
 tgtgggtggt acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt 8520
 cgctttcttc ccttccttc tcgccacgtt cgccgcttt ccccgtaag ctctaaatcg 8580
 ggggctccct ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgaccca aaaaacttga 8640
 ttagggatgat gggtcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gcccttgac 8700
 gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttcaa actggaacaa cactcaacc 8760
 tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggcct attggttaaa 8820
 aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgcttacaat 8880
 ttccattcgc cattcaggct gcgcaactgt tgggaagggc gatcggtgcg gccctcttcg 8940
 ctattacgcc agctggcgaa aggggatgt gctg 8974

<210> 7

<211> 479

<212> PRT

<213> 智人

<400> 7

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

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

| | | |
|---|-----|-----|
| 355 | 360 | 365 |
| Ser Lys Pro Glu Gly Arg Thr Gln Val Pro His Val Tyr Thr Met Ser | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Pro Thr Lys Glu Glu Met Thr Gln Asn Glu Val Ser Ile Thr Cys Met | | |
| 385 | 390 | 395 |
| Val Lys Gly Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Tyr Val Glu Trp Gln Met Asn | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Gly Gln Pro Gln Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Thr Met Asp Thr | | |
| 420 | 425 | 430 |
| Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Asn Val Lys Lys Glu Lys | | |
| 435 | 440 | 445 |
| Trp Gln Gln Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu | | |
| 450 | 455 | 460 |
| His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys | | |
| 465 | 470 | 475 |

<210> 8

<211> 8980

<212> DNA

<213> 智人

<400> 8

```

caaggcgatt aagttgggta acgccagggt tttcccagtc acgacgttgt aaaacgacgg      60
ccagtgagcg cgcgtaatac gactcactat agggcgaatt ggagctcgga tccctataca      120
gttgaagtcg gaagtttaca tacacttaag ttggagtcac taaaactcgt ttttcaacta      180
ctccacaaat ttcttgtaa caacaatag ttttggcaag tcagttagga catctacttt      240
gtgcatgaca caagtcattt ttccaacaat tgtttacaga cagattattt cacttataat      300
tactgtatc acaattccag tgggtcagaa gtttacatac actaagttga ctgtgccttt      360
aaacagcttg gaaaattcca gaaaatgatg tcatggcttt agaagctaga tctagagtcg      420
acattgatta ttgactagtt attaatagta atcaattacg gggtcattag ttcatagccc      480
atatatggag ttccgcgta cataacttac ggtaaatggc cgcctggct gaccgcccaa      540
cgacccccgc ccattgacgt caataatgac gtatgttccc atagtaacgc caatagggac      600
tttccattga cgtcaatggg tggagtattt acggtaaact gccacttg cagtacatca      660
agtgtatcat atgccaagta cgccccctat tgacgtcaat gacggtaaat ggccccgctg      720
gcattatgcc cagtacatga cttatggga ctttctact tggcagtaca tctacgtatt      780
agtcatcgct attaccatgg tcgaggtgag ccccacgttc tgcttctc tccccatctc      840
ccccccctcc ccacccccaa ttttgtattt atttattttt taattatttt gtgcagcgat      900
gggggcgggg gggggggggg ggcgcgcgcc aggcggggcg gggcggggag agggcgggg      960
cggggcgagg cggagaggtg cggcggcagc caatcagagc ggcgcgctcc gaaagtttcc     1020
ttttatggcg aggcggcggc ggcgggcgcc ctataaaaag cgaagcgcgc ggcgggcggg     1080
gagtcgctgc gacgctgcct tcgccccgtg ccccgtccg ccgccgctc gcgccgccc     1140

```

| | | | | | | |
|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| ccccggctct | gactgaccgc | gttactccca | caggtgagcg | ggcgggacgg | cccttctcct | 1200 |
| ccgggctgta | attagcgctt | ggtttaatga | cggettgttt | cttttctgtg | gctgcgtgaa | 1260 |
| agccttgagg | ggctccggga | gggccctttg | tgcgggggga | gcggctcggg | gggtgcgtgc | 1320 |
| gtgtgtgtgt | gcgtggggag | cgccgcgtgc | ggctccgcgc | tgcccggcgg | ctgtgagcgc | 1380 |
| tgcgggcgcg | gcgcggggct | ttgtgcgtc | cgcagtgtgc | gcgaggggag | cgcgccggg | 1440 |
| ggcggtgccc | cgcggtgcgg | ggggggctgc | gaggggaaca | aaggctgcgt | gcggggtgtg | 1500 |
| tgcgtggggg | ggtgagcagg | gggtgtgggc | gcgtcggtcg | ggctgcaacc | ccccctgcac | 1560 |
| ccccctcccc | gagttgctga | gcacggcccc | gcttcgggtg | cggggctccg | tacggggcgt | 1620 |
| ggcgcggggc | tcgccgtgcc | gggcgggggg | tggcggcagg | tgggggtgcc | ggcggggcg | 1680 |
| gggccgcctc | gggccgggga | gggctcgggg | gaggggcgcg | gcggcccccg | gagcgcggc | 1740 |
| ggctgtcgag | gcgcggcgag | ccgcagccat | tgctttttat | ggtaatcgtg | cgagaggggc | 1800 |
| cagggacttc | ctttgtccca | aatctgtgcg | gagccgaaat | ctgggaggcg | ccgccgcacc | 1860 |
| ccctctagcg | ggcgcggggc | gaagcgggtc | ggcgcggca | ggaaggaaat | ggcgggggag | 1920 |
| ggccttcgtg | cgtcgccgcg | ccgccgtccc | cttctcctc | tccagcctcg | gggctgtccg | 1980 |
| cggggggacg | gctgccttcg | ggggggacgg | ggcagggcgg | ggttcggctt | ctggcgtgtg | 2040 |
| accggcggtc | ctagagcctc | tgtaaccat | gttcatgcct | tcttcttttt | cctacagctc | 2100 |
| ctgggcaacg | tgctggttat | tgtgctgtct | catcattttg | gcaaagaatt | ctgcagtcga | 2160 |
| cggtaccgcg | ggcccgggat | ccgccacat | gccgctgctg | ctactgctgc | ccctgctgtg | 2220 |
| ggcaggggcg | ctagctgaag | tgcagctgct | ggagagcggc | ggaggactgg | tgcaaccggg | 2280 |
| cggaagcctc | agactgagct | gcgccgcctc | cggattcaca | ttctacggca | gcggcatgag | 2340 |
| ctgggtcaga | caagccccg | gaaagggact | cgaatgggtg | tccggcatca | gcagctacgg | 2400 |
| aggcagcaca | tattacgccg | acagcgtgaa | gggaagattc | accatctcta | gagacaactc | 2460 |
| caagaacacc | ctctatctgc | agatgaattc | tctgagggcc | gaggacaccg | ccgtgtatta | 2520 |
| ttgcgctagg | gccaactact | ggcactccag | cctcgattat | tggggccaag | gcacactggt | 2580 |
| gacagtgagc | tccggcggag | gaggaagcgg | aggaggagga | tccggcggcg | gaggcagcga | 2640 |
| tatccagatg | acacaaagcc | ccagcagcct | ctccgcttcc | gtgggagata | gggtgaccat | 2700 |
| tacatgcaga | gcttcccaga | gcattctctc | ctacctcaac | tggtatcagc | agaaaccggg | 2760 |
| caaggctccc | aagctgctga | tctatgctgc | cagctctctg | cagagcggag | tgcttagcag | 2820 |
| attctccggc | tccggaagcg | gaaccgactt | cacactgaca | atcagctccc | tccagcccga | 2880 |
| ggacttcgcc | acctattact | gtcagcagag | cgctggactg | ctgaccttcg | gccaaaggc | 2940 |
| caagctggag | atcaagggag | gcggcggctc | caagccttgc | atctgcaccg | gaagcgaggt | 3000 |
| gagcagcgtg | ttcattttcc | ctcccgaagc | caaggacgtg | ctcaccatca | cactcacacc | 3060 |
| caaagtgaca | tgcgtggtgg | tggatatctc | ccaagacgac | cccaggtg | acttcagctg | 3120 |
| gttcgtggac | gacgtggaag | tgcatacagc | tcagacaaga | cctcccagg | agcagttcaa | 3180 |
| ctccaccttt | aggtccgtca | gcgaactccc | tatcttccat | caagactggc | tgaatggaag | 3240 |
| aacatttaga | tgcaaggtga | ccagcgcgcg | cttcccttcc | cccacgaga | agacaatcag | 3300 |
| caagcccag | ggaaggacc | aagtgcctca | cgtctacaca | atgagcccc | ccaaggagga | 3360 |
| gatgacacag | aacgaggtga | gcattcacatg | catggtcaag | ggcttctatc | ctcccgatat | 3420 |
| ctacgtcgaa | tggcagatga | acggccagcc | ccaagaaaac | tacaagaata | ccccccccc | 3480 |

| | | | | | | |
|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| catggacaca | gacggcagct | actttctgta | cagcaaactg | aacgtgaaga | aagagaagtg | 3540 |
| gcagcaaggc | aacacattca | catgctccgt | gctgcacgaa | ggactgcaca | accaccatac | 3600 |
| cgagaagtcc | ctcagccata | gccccggcaa | gtgatgactc | gagtctagag | ggccccgtta | 3660 |
| aacccgctga | tcagcctcga | ctgtgccttc | tagttgccag | ccatctgttg | tttgcccctc | 3720 |
| ccccgtgcct | tccttgacc | tggaaggtgc | cactcccact | gtcctttcct | aataaaatga | 3780 |
| ggaaattgca | tcgcattgtc | tgagtaggtg | tcattctatt | ctggggggtg | gggtggggca | 3840 |
| ggacagcaag | ggggaggatt | gggaagacaa | tagcaggcat | gctggggatg | cggtgggctc | 3900 |
| tatggcttct | gaggcgaaa | gaaccagaat | tctgtggaat | gtgtgtcagt | taggggtgtg | 3960 |
| aaagtcccca | ggctccccag | gcaggcagaa | gtatgcaaag | catgcatctc | aattagtcag | 4020 |
| caaccagggtg | tggaaagtcc | ccaggctccc | cagcaggcag | aagtatgcaa | agcatgcatc | 4080 |
| tcaattagtc | agcaaccata | gtcccgcgcc | taactccgcc | catcccgcgc | ctaactccgc | 4140 |
| ccagttccgc | ccattctccg | ccccatggct | gactaatttt | ttttatttat | gcagaggccg | 4200 |
| aggccgcctc | tgctctgag | ctattccaga | agtagtgagg | aggctttttt | ggaggcctag | 4260 |
| gcttttgcaa | aaagctcccg | ggagcttgta | tatccatttt | cggatctgat | cagcacgtgt | 4320 |
| tgacaattaa | tcacggcat | agtatatcgg | catagtataa | tacgacaagg | tgaggaacta | 4380 |
| aacatgaaa | aagcctgaac | tcaccgcgac | gtctgtcgag | aagtttctga | tcgaaaagtt | 4440 |
| cgacagcgtc | tccgacctga | tgcagctctc | ggagggcgaa | gaatctcgtg | ctttcagctt | 4500 |
| cgatgtagga | ggcggtgat | atgtcctgcg | ggtaaatagc | tgcgccgatg | gtttctacaa | 4560 |
| agatcgttat | gtttatcggc | actttgcatc | ggccgcgctc | ccgattccgg | aagtgtttga | 4620 |
| cattggggaa | ttcagcgaga | gcctgacct | ttgcatctcc | cgccgtgcac | agggtgtcac | 4680 |
| gttgcaagac | ctgcctgaaa | ccgaactgcc | cgctgttctg | cagccggctg | cggaggcaat | 4740 |
| ggatgcgatt | gctgcggccg | atcttagcca | gacgagcggg | ttcggcccat | tcggaccgca | 4800 |
| aggaatcggg | caatacacta | catggcgtga | tttcatatgc | gcgattgctg | atccccatgt | 4860 |
| gtatcactgg | caactgtga | tggacgacac | cgtagtgcg | tccgtcgcgc | aggctctcga | 4920 |
| tgagctgatg | ctttgggccg | aggactgcc | cgaagtccgg | cacctcgtgc | acgcggattt | 4980 |
| cggctccaac | aatgtcctga | cggacaatgg | ccgcataaca | gcggtcattg | actggagcga | 5040 |
| ggcgatgttc | ggggattccc | aatacagaggt | cgccaacatc | ttcttctgga | ggccgtggtt | 5100 |
| ggcttgatg | gagcagcaga | cgcgctactt | cgagcggagg | catccggagc | ttgcaggatc | 5160 |
| gccgcggctc | cgggcgtata | tgctccgcat | tggtcttgac | caactctatc | agagcttggg | 5220 |
| tgacggcaat | ttcgatgatg | cagcttgggc | gcagggtcga | tgcgacgcaa | tcgtccgatc | 5280 |
| cggagccggg | actgtcgggc | gtacacaaat | cgcccgcaga | agcgcggccg | tctggaccga | 5340 |
| tggtgtgta | gaagtactcg | ccgatagtgg | aaaccgacgc | cccagcactc | gtggggatcg | 5400 |
| ggagatgggg | gaggctaact | gagcgggact | ctggggttcg | aatgaccga | ccaagcgacg | 5460 |
| cccaacctgc | catcacgaga | tttcgattcc | accgccgctt | tctatgaaag | gttgggcttc | 5520 |
| ggaatcgttt | tccgggacgc | cggttgatg | atctccagc | gcggggatct | catgctggag | 5580 |
| ttcttcgcc | accccaactt | gtttattgca | gcttataatg | gttacaataa | aagcaatagc | 5640 |
| atcacaaatt | tcacaaataa | agcatttttt | tactgcatt | ctagttgtgg | tttgtccaaa | 5700 |
| ctcatcaatg | tatcttata | tgtctgtaga | tccgcgatg | gtgcactctc | agtacaatct | 5760 |
| gctctgatgc | cgcatagtta | agccagcccc | gacaccgcgc | aacaccgct | gacgcgcctt | 5820 |

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|------|
| gacgggcttg | tctgctcccg | gcatccgctt | acagacaagc | tgtgaccgtc | tccgggaatc | 5880 |
| aagcttgtgg | aaggctactc | gaaatgtttg | acccaagtta | aacaatttaa | aggcaatgct | 5940 |
| accaaatact | aattgagtgt | atgtaaactt | ctgaccact | gggaatgtga | tгааагаааа | 6000 |
| aaaagctgaa | atgaatcatt | ctcttacta | ttattctgat | atttcacatt | cttaaааааа | 6060 |
| agtggtgatc | ctaactgacc | taagacagg | aatttttact | aggattaaat | gtcaggaatt | 6120 |
| gtgaaaaagt | gagtttaaat | gtatttggct | aagggtgatg | taaacttccg | acttcaactg | 6180 |
| tatagggatc | ctctagctag | agtcgacctc | gagggggggc | ccggtacca | gcttttgttc | 6240 |
| ccttttagtga | gggttaattt | cgagcttggc | gtaatcatgg | tcatagctgt | ttcctgtgtg | 6300 |
| aaattgttat | ccgctcacia | ttccacacia | catacgagcc | ggaagcataa | agtgtaaagc | 6360 |
| ctggggtgcc | taatgagtga | gctaaactac | attaattgcg | ttgcgctcac | tgcccgcttt | 6420 |
| ccagtcggga | aacctgtcgt | gccagctgca | ttaatgaate | ggccaacgcg | cggggagagg | 6480 |
| cggtttgctg | attgggcgct | cttccgcttc | ctcgcctact | gactcgcctg | gctcggctgt | 6540 |
| tcggctgcgg | cgagcgggat | cagctcactc | aaaggcggtg | atacggttat | ccacagaatc | 6600 |
| aggggataac | gcaggaaaga | acatgtgagc | aaaaggccag | caaaaggcca | ggaaccgtaa | 6660 |
| aaaggccgcg | ttgctggcgt | ttttccatag | gctccgcccc | cctgacgagc | atcaciaaaaa | 6720 |
| tcgacgctca | agtcagaggt | ggcgaacc | gacaggacta | taaagatacc | aggcgtttcc | 6780 |
| ccctggaagc | tccctcgtgc | gctctcctgt | tccgaccctg | ccgcttaccg | gatacctgtc | 6840 |
| cgcttttctc | ccttcgggaa | gcgtggcgct | ttctcatagc | tcacgctgta | ggtatctcag | 6900 |
| ttcgggtgtag | gtcgttcgct | ccaagctggg | ctgtgtgcac | gaaccccccg | ttcagcccga | 6960 |
| ccgctgcgcc | ttatccggta | actatcgtct | tgagtccaac | ccggtaaagc | acgacttatac | 7020 |
| gccactggca | gcagccactg | gtaacaggat | tagcagagcg | aggtatgtag | gcggtgtctac | 7080 |
| agagtctctg | aagtgggtgc | ctaactacgg | ctacactaga | aggacagtat | ttggtatctg | 7140 |
| cgctctgctg | aagccagtta | ccttcggaaa | aagagttggt | agctcttgat | ccggcaaaaca | 7200 |
| aaccaccgct | ggtagcgggt | gtttttttgt | ttgcaagcag | cagattacgc | gcagaaaaaaa | 7260 |
| aggatctcaa | gaagatcctt | tgatcttttc | tacggggtct | gacgctcagt | ggaacgaaaaa | 7320 |
| ctcacgttaa | gggatttttg | tcatgagatt | atcaaaaagg | atcttcacct | agatcctttt | 7380 |
| aaattaaaaa | tgaagtttta | aatcaatcta | aagtatata | gagtaaactt | ggtctgacag | 7440 |
| ttaccaatgc | ttaatcagtg | aggcacctat | ctcagcgatc | tgtctatttc | gttcatccat | 7500 |
| agttgcctga | ctccccgtcg | tgtagataac | tacgatacgg | gagggttac | catctggccc | 7560 |
| cagtgcctga | atgataccgc | gagaccacg | ctaccggt | ccagatttat | cagcaataaa | 7620 |
| ccagccagcc | ggaaggccg | agcgcagaag | tggtcctgca | actttatccg | cctccatcca | 7680 |
| gtctattaat | tgttgccggg | aagctagagt | aagtagttcg | ccagtttaata | gtttgcgcaa | 7740 |
| cgttgttgcc | attgctacag | gcatcgtggt | gtcacgctcg | tcgtttggta | tggcttcatt | 7800 |
| cagctccggt | tcccaacgat | caaggcgagt | tacatgatcc | cccatgttgt | gcaaaaaagc | 7860 |
| ggttagctcc | ttcggctctc | cgatcgttgt | cagaagtaag | ttggccgcag | tgttatcact | 7920 |
| catggttatg | gcagcactgc | ataattctct | tactgtcatg | ccatccgtaa | gatgcttttc | 7980 |
| tgtgactggt | gagtactcaa | ccaagtcatt | ctgagaatag | tgtatgcggc | gaccgagttg | 8040 |
| ctcttgcccc | gcgtcaatac | gggataatac | cgcgccacat | agcagaactt | taaaagtgtc | 8100 |
| catcattgga | aaacgttctt | cggggcgaaa | actctcaagg | atcttaccgc | tgttgagatc | 8160 |

cagttcgatg taaccactc gtgcaccaa ctgatcttca gcattcttta ctttcaccag 8220
 cgtttctggg tgagcaaaaa caggaaggca aaatgccgca aaaaaggga taaggcgac 8280
 acggaaatgt tgaatactca tactcttct tttcaatat tattgaagca tttatcaggg 8340
 ttattgtctc atgagcggat acatatttga atgtatttag aaaaataaac aaatagggggt 8400
 tccgcgcaca tttccccgaa aagtgccacc tgacgcgccc thtagcggcg cattaagcgc 8460
 ggcgggtgtg gtggttacgc gcagcgtgac cgctacactt gccagcggcc tagcggccgc 8520
 tcctttcgct ttcttccctt cttttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct 8580
 aaatcggggg ctccctttag gtttccgatt tagtgettta cggcacctcg acccaaaaa 8640
 acttgattag ggtgatggtt cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc 8700
 tttgacgttg gagtccacgt tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact 8760
 caaccctatc tcggtctatt cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg 8820
 gttaaaaaat gagctgattt aacaaaaatt taacgcgaat tttacaanaa tattaacgct 8880
 tacaatttcc attcgccatt caggetgcgc aactgttggg aaggcgatc ggtgcggggc 8940
 tcttcgctat tacgccagct ggcgaaaggg ggatgtgctg 8980

<210> 9

<211> 481

<212> PRT

<213> 智人

<400> 9

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

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 165 170 175
 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 180 185 190
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
 195 200 205
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 210 215 220
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 225 230 235 240
 Ser Ala Gly Leu Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 245 250 255
 Gly Gly Gly Gly Ser Lys Pro Cys Ile Cys Thr Gly Ser Glu Val Ser
 260 265 270
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr
 275 280 285
 Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Gln Asp Asp
 290 295 300
 Pro Glu Val His Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr
 305 310 315 320
 Ala Gln Thr Arg Pro Pro Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser
 325 330 335
 Val Ser Glu Leu Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Arg Thr
 340 345 350
 Phe Arg Cys Lys Val Thr Ser Ala Ala Phe Pro Ser Pro Ile Glu Lys
 355 360 365
 Thr Ile Ser Lys Pro Glu Gly Arg Thr Gln Val Pro His Val Tyr Thr
 370 375 380
 Met Ser Pro Thr Lys Glu Glu Met Thr Gln Asn Glu Val Ser Ile Thr
 385 390 395 400
 Cys Met Val Lys Gly Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Tyr Val Glu Trp Gln
 405 410 415
 Met Asn Gly Gln Pro Gln Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Thr Met
 420 425 430
 Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Asn Val Lys Lys
 435 440 445
 Glu Lys Trp Gln Gln Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu
 450 455 460
 Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly

| 465 | 470 | 475 | 480 | | | |
|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|------|
| Lys | | | | | | |
| <210> 10 | | | | | | |
| <211> 8974 | | | | | | |
| <212> DNA | | | | | | |
| <213> 智人 | | | | | | |
| <400> 10 | | | | | | |
| caaggcgatt | aagttgggta | acgccagggt | tttcccagtc | acgacgttgt | aaaacgacgg | 60 |
| ccagtgagcg | cgcgtaatac | gactcaactat | agggcgaatt | ggagctcgga | tcctataca | 120 |
| gttgaagtcg | gaagtttaca | tacacttaag | ttggagtcac | taaaactcgt | ttttcaacta | 180 |
| ctccacaaat | ttcttgtaa | caaacaatag | ttttggcaag | tcagttagga | catctacttt | 240 |
| gtgcatgaca | caagtcattt | ttccaacaat | tgtttacaga | cagattattt | cacttataat | 300 |
| tcaactgtatc | acaattccag | tgggtcagaa | gtttacatac | actaagttga | ctgtgccttt | 360 |
| aaacagcttg | gaaaattcca | gaaaatgatg | tcatggcttt | agaagctaga | tctagagtcg | 420 |
| acattgatta | ttgactagtt | attaatagta | atcaattacg | gggtcattag | ttcatagccc | 480 |
| atatatggag | ttccgcgta | cataacttac | ggtaaattggc | ccgcctggct | gaccgcccac | 540 |
| cgacccccgc | ccattgacgt | caataatgac | gtatgttccc | atagtaacgc | caatagggac | 600 |
| tttccattga | cgtaaatggg | tggagtattt | acggtaaact | gcccacttgg | cagtacatca | 660 |
| agtgtatcat | atgccaagta | cgccccctat | tgacgtcaat | gacggtaa | ggccccctg | 720 |
| gcattatgcc | cagtacatga | ccttatggga | ctttcctact | tggcagtaca | tctacgtatt | 780 |
| agtcacgcct | attaccatgg | tcgaggtgag | ccccacgttc | tgettcactc | tccccatctc | 840 |
| ccccccctcc | ccacccccaa | ttttgtattt | atttattttt | taattatttt | gtgcagcgat | 900 |
| gggggcgggg | gggggggggg | ggcgcgcgcc | aggcggggcg | gggcggggcg | aggggcgggg | 960 |
| cggggcgagg | cggagaggtg | cggcggcagc | caatcagagc | ggcgcgctcc | gaaagtttcc | 1020 |
| ttttatggcg | aggcggcggc | ggcggcggcc | ctataaaaag | cgaagcgcgc | ggcgggcggg | 1080 |
| gagtcgctgc | gacgctgcct | tcgccccgtg | ccccgctccg | ccgccgcctc | gcgcccccgc | 1140 |
| ccccggctct | gactgaccgc | gttactcca | caggtgagcg | ggcgggacgg | cccttctcct | 1200 |
| ccgggctgta | attagcgctt | ggtttaatga | cggcttggtt | cttttctgtg | gctgcgtgaa | 1260 |
| agccttgagg | ggctccggga | gggccctttg | tgcgggggga | gcggctcggg | gggtgcgtgc | 1320 |
| gtgtgtgtgt | gcgtggggag | cgccgcgtgc | ggctccgcgc | tgcccggcgg | ctgtgagcgc | 1380 |
| tgcgggcgcg | gcgcggggct | ttgtgcgctc | cgcagtgtgc | gcgaggggag | cgcgccggg | 1440 |
| ggcggtgccc | cgcggtgcgg | ggggggctgc | gaggggaaca | aaggctgcgt | gcgggggtgtg | 1500 |
| tgcgtggggg | ggtgagcagg | gggtgtgggc | gcgtcggctg | ggctgcaacc | ccccctgcac | 1560 |
| ccccctcccc | gagttgctga | gcacggcccc | gcttcgggtg | cggggctccg | tacggggcgt | 1620 |
| ggcgcggggc | tcgccgtgcc | gggcgggggg | tggcggcagg | tgggggtgcc | gggcggggcg | 1680 |
| gggccgcctc | gggccgggga | gggctcgggg | gaggggcgcg | gcggcccccg | gagcgcgggc | 1740 |
| ggctgtcgag | gcgcggcgag | ccgcagccat | tgctttttat | ggtaatcgtg | cgagagggcg | 1800 |
| cagggacttc | ctttgtccca | aatctgtgcg | gagccgaaat | ctgggaggcg | ccgccgcacc | 1860 |
| ccctctagcg | ggcgcggggc | gaagcgggtg | ggcgcgggca | ggaaggaaat | gggcggggag | 1920 |

| | | | | | | |
|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------|
| ggccttcgtg | cgtcgccg | ccgccgtccc | cttctccctc | tccagcctcg | gggctgtccg | 1980 |
| cggggggacg | gctgccttcg | ggggggacgg | ggcagggcgg | ggttcggctt | ctggcgtgtg | 2040 |
| accggcggct | ctagagcctc | tgctaaccat | gttcatgcct | tcttcttttt | cctacagctc | 2100 |
| ctgggcaacg | tgctggttat | tgtgctgtct | catcattttg | gcaaagaatt | ctgcagtcga | 2160 |
| cggtaccgcg | ggcccgggat | ccgccaccat | gccgctgctg | ctactgctgc | ccctgctgtg | 2220 |
| ggcaggggcg | ctagctgaag | tccagctgct | ggagtccgga | ggaggactgg | tgcaaccg | 2280 |
| cggatctctg | agactcagct | gcgccgccag | cggttcaca | tttagcagct | acgccatgag | 2340 |
| ctgggtgaga | caagccccg | gaaaaggact | ggagtgggtg | agcgccattt | ccggaagcgg | 2400 |
| cggatccaca | tattacgccg | acagcgtcaa | aggaagattt | accatctcca | gagacaactc | 2460 |
| caaaaacaca | ctgtatctgc | agatgaactc | cctcagagcc | gaggacaccg | ccgtgtacta | 2520 |
| ctgcgccaga | agctatagcg | ccttcgacta | ttggggccaa | ggcacactgg | tgacagtgag | 2580 |
| cagcggagga | ggcggaaagc | gaggaggagg | atccggaggc | ggaggaagcg | atatccaaat | 2640 |
| gacacagagc | cctagctccc | tcagcgettc | cgtgggcgat | agggtcacia | tcacatgtag | 2700 |
| ggctagccag | tccatctcct | cctatctgaa | ctggtaccag | cagaagcccc | gcaaagcccc | 2760 |
| caagctgctg | atctacgctg | ctagctctct | gcaaagcggc | gtgccctcca | gattctccgg | 2820 |
| cagcggatcc | ggcaccgact | tcacactgac | aatcagctcc | ctccagcccc | aggactttgc | 2880 |
| cacatactac | tgccagcaga | tcaccggeta | cctcttcacc | tttgccaag | gcacaaagct | 2940 |
| cgagattaag | ggaggcggcg | gcagcaagcc | ttgcatctgt | accggcagcg | aggtgagcag | 3000 |
| cgtgttcatt | ttccctccta | agcccaagga | cgtgctgaca | atcacactga | cacctaaggt | 3060 |
| cacatgcgtg | gtcgtggaca | tctccaaga | cgatcccga | gtgcacttca | gctggttcgt | 3120 |
| cgatgacgtc | gaggtccata | ccgccagac | aagaccccc | gaggagcagt | tcaacagcac | 3180 |
| cttcagaagc | gtgtccgagc | tcccattct | gcaccaagac | tggtcaatg | gaagaacctt | 3240 |
| taggtgcaag | gtcacctccg | ctgcctccc | ttccccatc | gagaagacia | tcagcaagcc | 3300 |
| cgagggcaga | acccaagtgc | cccatgtgta | tacatgagc | cccaccaagg | aggagatgac | 3360 |
| ccagaacgag | gtctccatca | catgcatggt | gaagggttc | tacctcccc | atatctacgt | 3420 |
| ggaatggcag | atgaacggcc | aacctcaaga | gaactacaag | aacaccccc | ccacaatgga | 3480 |
| taccgatggc | agctactttc | tgtactccaa | gctcaactg | aagaaggaga | agtggcagca | 3540 |
| aggcaacacc | ttcacatgct | ccgtgctgca | cgagggactg | cataatcacc | acaccgagaa | 3600 |
| gtctctgagc | cactcccccg | gcaaatgatg | actcgagtct | agagggcccc | tttaaaccgg | 3660 |
| ctgatcagcc | tcgactgtgc | cttctagttg | ccagccatct | gttgtttgcc | cctccccctg | 3720 |
| gccttccttg | accctggaag | gtgccactcc | cactgtcctt | tcctaataaa | atgaggaaat | 3780 |
| tgcatcgc | tgctctgagta | ggtgtcattc | tattctgggg | ggtggggtgg | ggcaggacag | 3840 |
| caagggggag | gattgggaag | acaatagcag | gcatgctggg | gatgcgggtg | gctctatggc | 3900 |
| ttctgaggcg | gaaagaacca | gaattctgtg | gaatgtgtgt | cagttagggt | gtggaaagtc | 3960 |
| cccaggctcc | ccaggcaggc | agaagtatgc | aaagcatgca | tctcaattag | tcagcaacca | 4020 |
| ggtgtggaaa | gtccccaggc | tccccagcag | gcagaagtat | gcaaagcatg | catctcaatt | 4080 |
| agtcagcaac | catagtcccc | cccctaactc | cgcccatccc | gcccctaact | ccgcccagtt | 4140 |
| ccgccattc | tccgccccat | ggctgactaa | ttttttttat | ttatgcagag | gccgaggccc | 4200 |
| cctctgcctc | tgagctattc | cagaagtagt | gaggaggctt | ttttggaggc | ctaggctttt | 4260 |

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|------|
| gcaaaaagct | cccgggagct | tgtatatcca | ttttcggatc | tgatcagcac | gtgttgacaa | 4320 |
| ttaatcatcg | gcatagtata | tcggcatagt | ataatacgac | aaggtgagga | actaaacat | 4380 |
| gaaaaagcct | gaactcaccg | cgacgtctgt | cgagaagttt | ctgatcgaaa | agttcgacag | 4440 |
| cgtctccgac | ctgatgcagc | tctcggaggg | cgaagaatct | cgtgctttca | gcttcgatgt | 4500 |
| aggagggcgt | ggatatgtcc | tgcgggtaaa | tagctgcgcc | gatggtttct | acaagatcg | 4560 |
| ttatgtttat | cggcactttg | catcggccgc | gctcccatt | ccggaagtgc | ttgacattgg | 4620 |
| ggaattcagc | gagagcctga | cctattgcat | ctcccgcgt | gcacagggtg | tcacgttgca | 4680 |
| agacctgcct | gaaaccgaac | tgcccgtgt | tctgcagccg | gtcgcggagg | caatggatgc | 4740 |
| gattgctgcg | gccgatctta | gccagacgag | cggttcggc | ccattcggac | cgcaaggaat | 4800 |
| cggtaatac | actacatggc | gtgatttcat | atgcgcgatt | gctgatcccc | atgtgtatca | 4860 |
| ctggcaaac | gtgatggacg | acaccgtcag | tgcgtccgct | gcgaggctc | tcgatgagct | 4920 |
| gatgctttgg | gccgaggact | gccccgaagt | ccggcacctc | gtgcacgagg | atttcggctc | 4980 |
| caacaatgtc | ctgacggaca | atggccgcat | aacagcggct | attgactgga | gcgaggcgat | 5040 |
| gttcggggat | tccaataacg | aggtcgccaa | catcttcttc | tggaggccgt | ggttgcttg | 5100 |
| tatggagcag | cagacgcgct | acttcgagcg | gagcatccg | gagcttgacg | gatcgccgcg | 5160 |
| gctccgggcg | tatatgctcc | gcattggtct | tgaccaactc | tatcagagct | tggttgacgg | 5220 |
| caatttcgat | gatgcagctt | gggcgcaggg | tcgatgcgac | gcaatcgtcc | gatccggagc | 5280 |
| cgggactgtc | ggcgtacac | aaatcgcccg | cagaagcgcg | gccgtctgga | ccgatggctg | 5340 |
| tgtagaagta | ctcgccgata | gtggaaaccg | acgccccagc | actcgtgggg | atcgggagat | 5400 |
| gggggaggct | aactgagcgg | gactctgggg | ttcgaaatga | ccgaccaagc | gacgcccac | 5460 |
| ctgccatcac | gagatttcca | ttccaccgcc | gccttctatg | aaaggttggg | cttcggaatc | 5520 |
| gttttccggg | acgccggctg | gatgatcctc | cagcgcgggg | atctcatgct | ggagtcttct | 5580 |
| gccccccca | acttgtttat | tgcagcttat | aatggttaca | aataaagcaa | tagcatcaca | 5640 |
| aatttcacaa | ataaagcatt | ttttcactg | cattctagtt | gtggtttgct | caaactcatc | 5700 |
| aatgtatctt | atcatgtctg | tagatccgcg | tatggtgcac | tctcagtaca | atctgctctg | 5760 |
| atgccgcata | gttaagccag | ccccgacacc | cgccaacacc | cgctgacgcg | ccctgacggg | 5820 |
| cttgtctgct | cccggcatcc | gcttacagac | aagctgtgac | cgtctccggg | aatcaagctt | 5880 |
| gtggaaggct | actcgaaatg | tttgacccaa | gttaaacaat | ttaaaggcaa | tgctaccaa | 5940 |
| tactaattga | gtgtatgtaa | acttctgacc | cactgggaat | gtgatgaaag | aaataaaagc | 6000 |
| tgaaatgaat | cattctctct | actattatc | tgatatttca | cattcttaa | ataaagtgg | 6060 |
| gatcctaact | gacctaaagc | agggaatctt | tactaggatt | aatgtcagg | aattgtgaaa | 6120 |
| aagtgagttt | aaatgtatct | ggctaagggt | tatgtaaact | tccgacttca | actgtatagg | 6180 |
| gatcctctag | ctagagtcga | cctcaggggg | gggcccggta | cccagctttt | gttcccttta | 6240 |
| gtgagggtta | atttcgagct | tggcgtaatc | atggctatag | ctgtttctctg | tgtgaaattg | 6300 |
| ttatccgctc | acaattccac | acaacatacg | agccggaagc | ataaagtgt | aagcctgggg | 6360 |
| tgccaatga | gtgagctaac | tcacattaat | tgcgttgccg | tactgcccg | ctttccagtc | 6420 |
| gggaaacctg | tcgtgccagc | tgcattaatg | aatcgcccaa | cgcgcgggga | gaggcggttt | 6480 |
| gcgtattggg | cgctcttccg | cttctctgct | cactgactcg | ctgcgctcgg | tcgttcggct | 6540 |
| gcggcgagcg | gtatcagctc | actcaaagcg | ggtaatacgg | ttatccacag | aatcagggga | 6600 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|------------|-------------|------------|------|
| taacgcagga | aagaacatgt | gagcaaaagg | ccagcaaaag | gccaggaacc | gtaaaaaggc | 6660 |
| cgcggttgctg | gcgtttttcc | ataggctccg | ccccctgac | gagcatcaca | aaaatcgacg | 6720 |
| ctcaagtcag | aggtggcgaa | acccgacagg | actataaaga | taccaggcgt | ttccccctgg | 6780 |
| aagctccctc | gtgcgctctc | ctgttccgac | cctgccgctt | accggatacc | tgtccgcctt | 6840 |
| tctcccttcg | ggaagcgtgg | cgctttctca | tagctcacgc | tgtaggtatc | tcagttcggg | 6900 |
| gtaggtcggt | cgctccaagc | tgggctgtgt | gcacgaacc | cccgttcagc | ccgaccgctg | 6960 |
| cgcccttatcc | ggtaactatc | gtcttgagtc | caaccggta | agacacgact | tatcgccact | 7020 |
| ggcagcagcc | actggttaaca | ggattagcag | agcgaggtat | gtaggcgggtg | ctacagagtt | 7080 |
| cttgaagtgg | tggcctaact | acggctacac | tagaaggaca | gtatttggtg | tctgcgctct | 7140 |
| gctgaagcca | gttaccttcg | gaaaaagagt | tggtagctct | tgatccggca | aacaaaccac | 7200 |
| cgctggtagc | gggtggtttt | ttgtttgcaa | gcagcagatt | acgcgcagaa | aaaaaggatc | 7260 |
| tcaagaagat | cctttgatct | tttctacggg | gtctgacgct | cagtggaacg | aaaactcacg | 7320 |
| ttaagggatt | ttggatcatga | gattatcaaa | aaggatcttc | acctagatcc | ttttaatta | 7380 |
| aaaatgaagt | tttaaatcaa | tctaaagtat | atatgagtaa | acttggctctg | acagttacca | 7440 |
| atgcttaatc | agtgaggcac | ctatctcagc | gatctgtcta | tttcgttcat | ccatagttgc | 7500 |
| ctgactcccc | gtcgtgtaga | taactacgat | acgggagggc | ttaccatctg | gccccagtgc | 7560 |
| tgcaatgata | ccgcgagacc | cacgctcacc | ggctccagat | ttatcagcaa | taaaccagcc | 7620 |
| agccggaagg | gccgagcgca | gaagtggctc | tgcaacttta | tccgcctcca | tccagtctat | 7680 |
| taattgttgc | cggaagcta | gagtaagtag | ttcggcagtt | aatagtttgc | gcaacgttgt | 7740 |
| tgccattgct | acaggcatcg | tgggtgcacg | ctcgtcgttt | ggtatggctt | cattcagctc | 7800 |
| cggttcccaa | cgatcaaggc | gagttacatg | atccccatg | ttgtgcaaaa | aagcggttag | 7860 |
| ctccttcggt | cctccgatcg | ttgtcagaag | taagttggcc | gcagtgttat | cactcatggt | 7920 |
| tatggcagca | ctgcataatt | ctcttactgt | catgccatcc | gtaagatgct | tttctgtgac | 7980 |
| tgggtgagtac | tcaaccaagt | cattctgaga | atagtgtatg | cggcgaccga | gttgccttg | 8040 |
| cccggcgtea | atacgggata | ataccgcgcc | acatagcaga | actttaaaag | tgctcatcat | 8100 |
| tggaaaacgt | tcttcggggc | gaaaactctc | aaggatctta | ccgctgttga | gatccagttc | 8160 |
| gatgtaacc | actcgtgcac | ccaactgatc | ttcagcatct | tttactttca | ccagcgtttc | 8220 |
| tgggtgagca | aaaacaggaa | ggcaaaatgc | cgcaaaaaag | ggaataaggg | cgacacggaa | 8280 |
| atgttgaata | ctcactactct | tctttttca | atattattga | agcatttatc | agggttattg | 8340 |
| tctcatgagc | ggatacatat | ttgaatgtat | ttagaaaaat | aaacaaatag | gggttccgcg | 8400 |
| cacatttccc | cgaaaagtgc | cacctgacgc | gcctgtagc | ggcgcattaa | gcgcggcggg | 8460 |
| tgtggtggtt | acgcgcagcg | tgaccgctac | acttgccagc | gccctagcgc | ccgctccttt | 8520 |
| cgctttcttc | ccttccttc | tcgccagtt | cgccggcttt | ccccgtcaag | ctctaaatcg | 8580 |
| ggggtccct | ttagggttcc | gatttagtgc | tttacggcac | ctcgaccca | aaaaacttga | 8640 |
| ttagggatgat | ggttcacgta | gtgggccaac | gcctgatag | acggtttttc | gccctttgac | 8700 |
| gttggagtcc | acgttcttta | atagtggact | cttgttccaa | actggaacaa | cactcaacc | 8760 |
| tatctcggtc | tattcttttg | atataaagg | gattttgccg | atctcgccct | attggttaaa | 8820 |
| aatgagctg | atttaacaaa | aatttaacgc | gaattttaac | aaaatattaa | cgcttacaat | 8880 |
| ttccattcgc | cattcaggct | gcgcaactgt | tgggaagggc | gatcgggtgcg | ggcctcttcg | 8940 |

ctattacgcc agctggcgaa aggggatgt gctg 8974

<210> 11

<211> 479

<212> PRT

<213> 智人

<400> 11

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
 1 5 10 15

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 20 25 30

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 35 40 45

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 50 55 60

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 65 70 75 80

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 85 90 95

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 100 105 110

Ala Arg Ser Tyr Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 115 120 125

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 130 135 140

Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
 145 150 155 160

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
 165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 180 185 190

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
 195 200 205

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 210 215 220

Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Thr Gly
 225 230 235 240

Tyr Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly
 245 250 255

Gly Gly Ser Lys Pro Cys Ile Cys Thr Gly Ser Glu Val Ser Ser Val

| | | |
|---|-----|-----|
| 260 | 265 | 270 |
| Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr | | |
| 275 | 280 | 285 |
| Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Gln Asp Asp Pro Glu | | |
| 290 | 295 | 300 |
| Val His Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln | | |
| 305 | 310 | 315 |
| Thr Arg Pro Pro Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser | | |
| 325 | 330 | 335 |
| Glu Leu Pro Ile Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Arg Thr Phe Arg | | |
| 340 | 345 | 350 |
| Cys Lys Val Thr Ser Ala Ala Phe Pro Ser Pro Ile Glu Lys Thr Ile | | |
| 355 | 360 | 365 |
| Ser Lys Pro Glu Gly Arg Thr Gln Val Pro His Val Tyr Thr Met Ser | | |
| 370 | 375 | 380 |
| Pro Thr Lys Glu Glu Met Thr Gln Asn Glu Val Ser Ile Thr Cys Met | | |
| 385 | 390 | 395 |
| Val Lys Gly Phe Tyr Pro Pro Asp Ile Tyr Val Glu Trp Gln Met Asn | | |
| 405 | 410 | 415 |
| Gly Gln Pro Gln Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Thr Met Asp Thr | | |
| 420 | 425 | 430 |
| Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Asn Val Lys Lys Glu Lys | | |
| 435 | 440 | 445 |
| Trp Gln Gln Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu | | |
| 450 | 455 | 460 |
| His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys | | |
| 465 | 470 | 475 |

<210> 12

<211> 8200

<212> DNA

<213> 智人

<400> 12

| | |
|--|-----|
| caaggcgatt aagttgggta acgccagggt tttcccagtc acgacgttgt aaaacgacgg | 60 |
| ccagtgagcg cgcgtaatac gactcactat agggcgaatt ggagctcgga tcctataca | 120 |
| gttgaagtcg gaagtttaca tacacttaag ttggagtcat taaaactcgt ttttcaacta | 180 |
| ctccacaaat ttcttgtaa caaacaatag ttttgcaag tcagttagga catctacttt | 240 |
| gtgcatgaca caagtcattt ttccaacaat tgtttacaga cagattattt cacttataat | 300 |
| tcaactgtatc acaattccag tgggtcagaa gtttacatac actaagttga ctgtgccttt | 360 |
| aaacagcttg gaaaattcca gaaaatgatg tcatggcttt agaagctaga tctagagtcg | 420 |

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| acattgatta | ttgactagtt | attaatagta | atcaattacg | gggtcattag | ttcatagccc | 480 |
| atatatggag | ttccgcgta | cataacttac | gtaaatggc | ccgcctggct | gaccgccc | 540 |
| cgacccccgc | ccattgacgt | caataatgac | gatatgtccc | atagtaacgc | caatagggac | 600 |
| tttccattga | cgtcaatggg | tggagtattt | acggtaaact | gcccacttgg | cagtacatca | 660 |
| agtgtatcat | atgccaagta | cgccccctat | tgacgtcaat | gacggtaa | ggccccctg | 720 |
| gcattatgcc | cagtacatga | ccttatggga | ctttcctact | tggcagtaca | tctacgtatt | 780 |
| agtcacgcct | attaccatgg | tcgaggtgag | ccccacgttc | tgcttcactc | tccccatctc | 840 |
| ccccccctcc | ccacccccaa | ttttgtattt | atatttttt | taattatttt | gtgcagcgat | 900 |
| gggggcgggg | gggggggggg | ggcgcgcgcc | aggcggggcg | gggcggggcg | aggggcgggg | 960 |
| cggggcgagg | cggagaggtg | cggcggcagc | caatcagagc | ggcgcgctcc | gaaagtttcc | 1020 |
| ttttatggcg | aggcggcggc | ggcggcggcc | ctataaaaag | cgaagcgcgc | ggcgggcggg | 1080 |
| gagtcgctgc | gacgctgcct | tcgccccgtg | ccccgctccg | ccgccgctc | gcgccgccc | 1140 |
| ccccggctct | gactgaccgc | gttactccca | caggtgagcg | ggcgggacgg | cccttctct | 1200 |
| ccgggctgta | attagcgctt | ggtttaatga | cggcttgttt | cttttctgtg | gctgcgtgaa | 1260 |
| agccttgagg | ggctccggga | gggccctttg | tgcgggggga | gcggctcggg | gggtgcgtgc | 1320 |
| gtgtgtgtgt | gcgtggggag | cgccgcgtgc | ggctccgcgc | tgcccggcgg | ctgtgagcgc | 1380 |
| tgcgggcgcg | gcgcggggct | ttgtgcgctc | cgcagtgctc | gcgaggggag | cgcggccggg | 1440 |
| ggcggtgccc | cgcggtgcgg | ggggggctgc | gaggggaaca | aaggctgcgt | gcggggtgtg | 1500 |
| tgcgtggggg | ggtgagcagg | gggtgtgggc | gcgtcgctcg | ggctgcaacc | ccccctgcac | 1560 |
| ccccctccc | gagttgctga | gcacggcccc | gcttcgggtg | cggggctccg | tacggggcgt | 1620 |
| ggcgcggggc | tcgccgtgcc | gggcgggggg | tggcggcagg | tgggggtgcc | gggcggggcg | 1680 |
| gggccgcctc | gggccgggga | gggctcgggg | gaggggcgcg | gcggcccccg | gagcgcgggc | 1740 |
| ggctgtcgag | gcgcggcgag | ccgcagccat | tgctttttat | ggtaatcgtg | cgagagggcg | 1800 |
| cagggacttc | ctttgtccca | aatctgtgcg | gagccgaaat | ctgggaggcg | ccgccgcacc | 1860 |
| ccctctagcg | ggcgcggggc | gaagcgggtg | ggcgcgggca | ggaaggaaat | gggcggggag | 1920 |
| ggccttcgtg | cgctgccgcg | ccgccgtccc | cttctccctc | tccagcctcg | gggctgtccg | 1980 |
| cggggggacg | gctgccttcg | ggggggacgg | ggcagggcgg | ggttcggctt | ctggcgtgtg | 2040 |
| accggcggct | ctagagcctc | tgctaaccat | gttcatgcct | tcttcttttt | cctacagctc | 2100 |
| ctgggcaacg | tgctggttat | tgtgctgtct | catcattttg | gcaaagaatt | ctgcagtcga | 2160 |
| cggtaccgcg | ggccccggat | ccgccaccat | gggcatectg | ccttcccccg | gcatgcctgc | 2220 |
| cctgctgagc | ctggtgagcc | tgctgagcgt | gctgctgatg | ggctgcgtgg | ccctgcctga | 2280 |
| ggtgcagctg | ctggagagcg | gcggcggact | ggtgcagcca | ggaggatccc | tgagactgag | 2340 |
| ctgtgccgcc | tccggttta | ccttcagcag | ctacgccatg | tctgggtga | ggcaggcccc | 2400 |
| cggaaagggc | ctggagtggg | tgagcgcct | cagcggcagc | ggcggatcca | cctactacgc | 2460 |
| cgacagcgtg | aagggcaggt | tcacaatctc | cagggacaat | tccaagaaca | ccctgtacct | 2520 |
| gcagatgaat | agcctgaggg | ccgaggacac | cgccgtgtac | tactgtgcca | ggagctacag | 2580 |
| cgcccttgac | tactggggcc | agggcaccct | ggtgaccgtg | agctccggcg | gagcgggatc | 2640 |
| cggaggagga | ggatccggcg | gaggaggcag | cgatatccag | atgaccagct | ccccttctc | 2700 |
| cctgagcgcc | tccgtggggc | acagggtgac | catcacctgc | agagccagcc | agtccatcag | 2760 |

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------|
| ctcctacctg | aactggtacc | agcagaagcc | tggcaaggcc | ccaagctgc | tgatctacgc | 2820 |
| cgccagctcc | ctgcagagcg | gcgtgcctag | caggttttcc | ggcagcggct | ccggcaccga | 2880 |
| ttttactactg | acaatcagct | ccctgcaacc | cgaggatttt | gccacatact | actgtcagca | 2940 |
| gatcaccggc | tacctgttca | ccttcggcca | gggcacaaag | ctggagatca | agaggacaga | 3000 |
| ctacaaggat | cacgacggcg | attacaagga | tcatgacatc | gactacaagg | acgatgacga | 3060 |
| taaggccgcc | gcccaccacc | accaccatca | ctgatgactc | gagtctagag | ggcccgttta | 3120 |
| aacccgctga | tcagcctcga | ctgtgccttc | tagttgccag | ccatctgttg | tttggccctc | 3180 |
| ccccgtgcct | tccttgacc | tggaaggtgc | cactcccact | gtcctttcct | aataaaatga | 3240 |
| ggaaattgca | tcgattgtc | tgagtaggtg | tcattctatt | ctggggggtg | gggtggggca | 3300 |
| ggacagcaag | ggggaggatt | gggaagacaa | tagcaggcat | gctggggatg | cggtgggctc | 3360 |
| tatggcttct | gaggcggaaa | gaaccagaat | tctgtggaat | gtgtgtcagt | tagggtgtgg | 3420 |
| aaagtcccca | ggctccccag | gcaggcagaa | gtatgcaaag | catgcatctc | aattagtcag | 3480 |
| caaccaggtg | tggaaagtcc | ccaggetccc | cagcaggcag | aagtatgcaa | agcatgcatc | 3540 |
| tcaattagtc | agcaaccata | gtcccgeccc | taactccgcc | catcccgecc | ctaactccgc | 3600 |
| ccagttccgc | ccattctccg | ccccatggct | gactaatttt | ttttatttat | gcagaggccg | 3660 |
| aggccgcctc | tgctctgag | ctattccaga | agtagtgagg | aggctttttt | ggaggcctag | 3720 |
| gcttttgcaa | aaagctcccg | ggagcttgta | tatccatttt | cggatctgat | cagcacgtgt | 3780 |
| tgacaattaa | tcatcggcat | agtatatcgg | catagtataa | tacgacaagg | tgaggaacta | 3840 |
| aaccatgggtg | attgaacaag | atggattgca | cgcaggttct | ccggccgctt | gggtggagag | 3900 |
| gctattcggc | tatgactggg | cacaacagac | aatcggctgc | tctgatgccg | ccgtgttccg | 3960 |
| gctgtcagcg | caggggggcc | cggttctttt | tgtcaagacc | gacctgtccg | gtgccctgaa | 4020 |
| tgaactgcag | gacgaggcag | cgcggctatc | gtggctggcc | acgacgggcg | ttccttgccg | 4080 |
| agctgtgctc | gacgttgctc | ctgaagcggg | aaggactggg | ctgctattgg | gcgaagtgcc | 4140 |
| ggggcaggat | ctcctgtcat | ctcaccttgc | tctgcccag | aaagtatcca | tcatggctga | 4200 |
| tgcaatgcgg | cggctgcata | cgcttgatcc | ggctacctgc | ccattcgacc | accaagcgaa | 4260 |
| acatcgcac | gagcgagcac | gtactcggat | ggaagccggt | cttgtcgatc | aggatgatct | 4320 |
| ggacgaagag | catcaggggc | tcgcgccagc | cgaactgttc | gccaggctca | aggcgcgcat | 4380 |
| gcccagcggc | gaggatctcg | tcgtgacca | tggcgatgcc | tgcttgccga | atatcatggt | 4440 |
| ggaaaatggc | cgcttttctg | gattcatcga | ctgtggccgg | ctgggtgtgg | cggaccgcta | 4500 |
| tcaggacata | gcgttggtca | cccgtgatat | tgctgaagag | cttggcggcg | aatgggctga | 4560 |
| ccgcttcctc | gtgctttacg | gtatcgcgc | tcccgatctg | cagcgcacgc | ccttctatcg | 4620 |
| ccttcttgac | gagttcttct | gagcgggact | ctggggttcg | aatgaccga | ccaagcgacg | 4680 |
| cccaacctgc | catcacgaga | tttcgattec | accgccgctt | tctatgaaag | gttgggcttc | 4740 |
| ggaatcgttt | tccgggacgc | cggttgatg | atctccagc | gcggggatct | catgctggag | 4800 |
| ttcttcgccc | accccaactt | gtttattgca | gcttataatg | gttacaata | aagcaatagc | 4860 |
| atcacaat | tcacaaataa | agcatttttt | tactgcatt | ctagttgtgg | tttgtccaaa | 4920 |
| ctcatcaatg | tatcttatca | tgtctgtaga | tccgcgatg | gtgcactctc | agtacaatct | 4980 |
| gctctgatgc | cgcatagtta | agccagcccc | gacaccgcc | aacaccgct | gacgcgcct | 5040 |
| gacgggcttg | tctgctcccg | gcatccgctt | acagacaagc | tgtgaccgct | tccgggaatc | 5100 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------|
| aagcttgtgg | aaggctactc | gaaatgtttg | accaagtta | aacaatttaa | aggcaatgct | 5160 |
| accaaatact | aattgagtg | atgtaaactt | ctgaccact | gggaatgtga | tgaagaaat | 5220 |
| aaaagctgaa | atgaatcatt | ctcttacta | ttattctgat | atttcacatt | cttaaaataa | 5280 |
| agtggtgatc | ctaactgacc | taagacaggg | aatTTTTact | aggattaaat | gtcaggaatt | 5340 |
| gtgaaaaagt | gagtttaa | gtatttggct | aagggtgatg | taaacttccg | acttcaactg | 5400 |
| tatagggatc | ctctagctag | agtcgacctc | gagggggggc | ccggtacca | gcttttgttc | 5460 |
| ccttttagtga | gggttaattt | cgagcttggc | gtaatcatgg | tcatagctgt | ttcctgtgtg | 5520 |
| aaattgttat | ccgctcacia | ttccacacia | catacgagcc | ggaagcataa | agtgtaaagc | 5580 |
| ctgggggtgcc | taatgagtga | gctaaactcac | attaattgcg | ttgcgctcac | tgcccgtttt | 5640 |
| ccagtcggga | aacctgtcgt | gccagctgca | ttaatgaatc | ggccaacgcg | cggggagagg | 5700 |
| cggtttgctg | attgggcgct | cttccgcttc | ctcgcctact | gactcgcctgc | gctcggctcgt | 5760 |
| tcggctgcgg | cgagcggtat | cagctcactc | aaaggcggtg | atacggttat | ccacagaatc | 5820 |
| aggggataac | gcaggaaaga | acatgtgagc | aaaaggccag | caaaaggcca | ggaaccgtaa | 5880 |
| aaaggccgcg | ttgctggcgt | ttttccatag | gctccgcccc | cctgacgagc | atcacaaaaa | 5940 |
| tcgacgtca | agtcagaggt | ggcgaaaccc | gacaggacta | taaagatacc | aggcgtttcc | 6000 |
| ccctggaagc | tccctcgtgc | gctctcctgt | tccgacctg | ccgcttaccg | gatacctgtc | 6060 |
| cgcttttctc | ccttcgggaa | gcgtggcgct | ttctcatagc | tcacgctgta | ggtatctcag | 6120 |
| ttcgggtgtag | gtcgttcgct | ccaagctggg | ctgtgtgcac | gaaccccccg | ttcagcccga | 6180 |
| ccgctgcgcc | ttatccggtg | actatcgtct | tgagtccaac | ccggtaaagc | acgacttatac | 6240 |
| gccactggca | gcagccactg | gtaacaggat | tagcagagcg | aggtatgtag | gcggtgctac | 6300 |
| agagttcttg | aagtgggtgg | ctaactacgg | ctacactaga | aggacagtat | ttggtatctg | 6360 |
| cgctctgctg | aagccagtta | ccttcggaaa | aagagttggt | agctcttgat | ccggcaaaca | 6420 |
| aaccaccgct | ggtagcggtg | gtttttttgt | ttgcaagcag | cagattacgc | gcagaaaaaa | 6480 |
| aggatctcaa | gaagatcctt | tgatcttttc | tacggggtct | gacgctcagt | ggaacgaaaa | 6540 |
| ctcacgttaa | gggatTTTTg | tcatgagatt | atcaaaaagg | atcttcacct | agatcTTTTt | 6600 |
| aaattaaaaa | tgaagtttta | aatcaatcta | aagtatatat | gagtaaactt | ggtctgacag | 6660 |
| ttaccaatgc | ttaatcagtg | aggcacctat | ctcagcgatc | tgtctatttc | gttcatccat | 6720 |
| agttgcctga | ctccccgtcg | tgtagataac | tacgatacgg | gagggcttac | catctggccc | 6780 |
| cagtgctgca | atgataccgc | gagaccacag | ctaccggct | ccagatttat | cagcaataaa | 6840 |
| ccagccagcc | ggaaggccg | agcgcagaag | tggtcctgca | actttatccg | cctccatcca | 6900 |
| gtctattaat | tgttgccggg | aagctagagt | aagtagttcg | ccagttaata | gtttgcgcaa | 6960 |
| cgttgttgcc | attgctacag | gcacgtgggt | gtcacgctcg | tcgtttggta | tggcttcatt | 7020 |
| cagctccggt | tcccaacgat | caaggcgagt | tacatgatec | cccatgttgt | gcaaaaaagc | 7080 |
| ggttagctcc | ttcggctcctc | cgatcgttgt | cagaagtaag | ttggccgcag | tgttatcact | 7140 |
| catggttatg | gcagcactgc | ataattctct | tactgtcatg | ccatccgtaa | gatgcttttc | 7200 |
| tgtgactggg | gagtactcaa | ccaagtcatt | ctgagaatag | tgtatgcggc | gaccgagttg | 7260 |
| ctcttgcccc | gcgtcaatac | gggataatac | cgccccacat | agcagaactt | taaaagtgct | 7320 |
| catcattgga | aaacgttctt | cggggcgaaa | actctcaagg | atcttaccgc | tgttgagatc | 7380 |
| cagttcgatg | taaccactc | gtgcacccaa | ctgatcttca | gcacTTTTta | ctttcaccag | 7440 |

cgtttctggg tgagcaaaaa caggaaggca aaatgccgca aaaaaggaa taaggcgac 7500
 acggaaatgt tgaatactca tactcttct tttcaatat tattgaagca tttatcaggg 7560
 ttattgtctc atgagcggat acatatttga atgtatttag aaaaataaac aaatagggtt 7620
 tccgcgcaca tttccccgaa aagtgccacc tgacgcgccc tgtagcggcg cattaagcgc 7680
 ggcgggtgtg gtggttacgc gcagcgtgac cgctacactt gccagcggcc tagcggccgc 7740
 tcctttcgtc ttcttccctt cttttctcgc cacgttcgcc ggctttcccc gtcaagctct 7800
 aaatcggggg ctcccttttag ggttccgatt tagtgcttta cggcacctcg accccaaaaa 7860
 acttgattag ggtgatggtt cacgtagtgg gccatcgccc tgatagacgg tttttcgccc 7920
 tttgacgttg gagtccacgt tctttaatag tggactcttg ttccaaactg gaacaacact 7980
 caaccctatc tcggtctatt cttttgattt ataagggtt ttgccgattt cggcctattg 8040
 gttaaaaaat gagctgattt aacaaaaatt taacgcgaat ttttaacaaa tattaacgt 8100
 tacaatttcc attcgccatt caggetgcgc aactgttggg aaggcgatc ggtgcccccc 8160
 tcttcgctat tacgccagct ggcgaaaggg ggatgtgctg 8200

<210> 13

<211> 301

<212> PRT

<213> 智人

<400> 13

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

| | | | | | |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 165 | | 170 | | 175 |
| Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser | | | | | |
| | 180 | | 185 | | 190 |
| Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu | | | | | |
| | 195 | | 200 | | 205 |
| Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser | | | | | |
| | 210 | | 215 | | 220 |
| Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln | | | | | |
| 225 | | 230 | | 235 | 240 |
| Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Thr Gly Tyr Leu | | | | | |
| | 245 | | 250 | | 255 |
| Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Asp Tyr | | | | | |
| | 260 | | 265 | | 270 |
| Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp | | | | | |
| | 275 | | 280 | | 285 |
| Asp Asp Asp Lys Ala Ala Ala His His His His His His | | | | | |
| | 290 | | 295 | | 300 |

<210> 14

<211> 8127

<212> DNA

<213> 智人

<400> 14

| | |
|--|------|
| caaggcgatt aagttgggta acgccagggt tttcccagtc acgacgttgt aaaacgacgg | 60 |
| ccagtgagcg cgcgtaatac gactcactat agggcgaatt ggagctcgga tccctataca | 120 |
| gttgaagtcg gaagtttaca tacacttaag ttggagtcac taaaactcgt ttttcaacta | 180 |
| ctccacaaat ttcttgtaa caacaatag ttttggcaag tcagttagga catctacttt | 240 |
| gtgcatgaca caagtcattt ttccaacaat tgtttacaga cagattattt cacttataat | 300 |
| tcaactgtatc acaattccag tgggtcagaa gtttacatac actaagttga ctgtgccttt | 360 |
| aaacagcttg gaaaattcca gaaaatgatg tcatggcttt agaagctaga tctagagtcg | 420 |
| acattgatta ttgactagtt attaatagta atcaattacg gggtcattag ttcatagccc | 480 |
| atatatggag ttccgcgta cataacttac ggtaaaggc cgcctggct gaccgccc | 540 |
| cgacccccgc ccattgacgt caataatgac gtatgttccc atagtaacgc caatagggac | 600 |
| tttccattga cgtcaatggg tggagtattt acggtaaact gcccacttgg cagtacatca | 660 |
| agtgtatcat atgccaagta cgccccctat tgacgtcaat gacggtaa | 720 |
| gcattatgcc cagtacatga ccttatggga ctttctact tggcagtaca tctacgtatt | 780 |
| agtcatcgct attaccatgg tcgaggtgag ccccacgttc tgcttcactc tccccatctc | 840 |
| ccccccctcc ccacccccaa ttttgtattt atttatttt taattatttt gtgcagcgat | 900 |
| gggggcgggg gggggggggg ggcgcgcgcc aggcggggcg gggcgggggc agggcgggg | 960 |
| cggggcgagg cggagaggtg cggcggcagc caatcagagc ggcgcgctcc gaaagtttcc | 1020 |

| | | | | | | |
|-------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| ttttatggcg | aggcggcggc | ggcggcggcc | ctataaaaag | cgaagcgcgc | ggcgggcggg | 1080 |
| gagtcgctgc | gacgctgcct | tcgccccgtg | ccccgctccg | ccgccgcctc | gcgccgcccc | 1140 |
| ccccggctct | gactgaccgc | gttactccca | caggtgagcg | ggcgggacgg | cccttctcct | 1200 |
| ccgggctgta | attagcgctt | ggtttaatga | cggcttgttt | cttttctgtg | gctgcgtgaa | 1260 |
| agccttgagg | ggctccggga | gggccctttg | tgcgggggga | gcggctcggg | gggtgcgtgc | 1320 |
| gtgtgtgtgt | gcgtggggag | cgccgcgtgc | ggctccgcgc | tgcccggcgg | ctgtgagcgc | 1380 |
| tgcgggcgcg | gcgcggggct | ttgtgcgctc | cgcagtgtgc | gcgaggggag | cgcgccggg | 1440 |
| ggcggtgccc | cgcggtgcgg | ggggggctgc | gaggggaaca | aaggctgcgt | gcggggtgtg | 1500 |
| tgcgtggggg | ggtgagcagg | gggtgtgggc | gcgtcggtcg | ggctgcaacc | ccccctgcac | 1560 |
| ccccctcccc | gagttgctga | gcacggcccc | gcttcgggtg | cggggctccg | tacggggcgt | 1620 |
| ggcgcggggc | tcgccgtgcc | gggcgggggg | tggcggcagg | tgggggtgcc | gggcggggcg | 1680 |
| gggccgcctc | gggccgggga | gggctcgggg | gaggggcgcg | gcggcccccg | gagcgcgggc | 1740 |
| ggctgtcgag | gcgcggcgag | ccgcagccat | tgctttttat | ggtaatcgtg | cgagagggcg | 1800 |
| cagggacttc | ctttgtccca | aatctgtgcg | gagccgaaat | ctgggaggcg | ccgccgcacc | 1860 |
| ccctctagcg | ggcgcggggc | gaagcgggtc | ggcgcgggca | ggaaggaaat | gggcggggag | 1920 |
| ggccttcgtg | cgtcgccgcg | ccgccgtccc | cttctccctc | tccagcctcg | gggctgtccg | 1980 |
| cgggggggacg | gctgccttcg | gggggggacgg | ggcagggcgg | ggttcggctt | ctggcgtgtg | 2040 |
| accggcggct | ctagagcctc | tgctaaccat | gttcatgcct | tcttcttttt | cctacagctc | 2100 |
| ctgggcaacg | tgctggttat | tgtgctgtct | catcattttg | gcaaagaatt | ctgcagtcga | 2160 |
| cggtaccgcg | ggcccgggat | ccgccacat | gggcatcctg | cccagccctg | gcatgcccgc | 2220 |
| tctgctgagc | ctggtgagcc | tgctgagcgt | gctgctgatg | ggctgcgtgg | ccctgcccga | 2280 |
| ggtgcagctg | ctggagagcg | gcggaggcct | ggtgcagcca | ggaggatccc | tgaggctgag | 2340 |
| ctgcgccgcc | agcggattca | cattcagctc | ctacgccatg | agctgggtga | gacaggcccc | 2400 |
| cggcaagggc | ctggagtggg | ttcctccat | ctacggctcc | ggcggctaca | cctcctacgc | 2460 |
| cgactccgtg | aagggcaggt | ttaccatcag | cagggataat | agcaagaata | cactgtacct | 2520 |
| gcagatgaat | tccctgagag | ccgaggatac | cgccgtgtac | tactgcgcca | ggacctacgg | 2580 |
| cggcaggttc | gattactggg | gccagggcac | actggtgaca | gtgtcctccg | gcggcggcgg | 2640 |
| atccggagga | ggaggatctg | gcggcggcgg | ttccgatatc | cagatgacct | agtccccttc | 2700 |
| ctcccctgagc | gcctccgtgg | gcgatagagt | gaccatcaca | tgtagagcct | cccagagcat | 2760 |
| cagctcctac | ctgaactggt | accagcagaa | gcccggaag | gcccccaagc | tgctgatcta | 2820 |
| cgccgcctcc | tccctgcagt | ccggcgtgcc | ttccaggttc | tccggctccg | gctccggaac | 2880 |
| agatttttaca | ctgaccatct | cctccctgca | acccgaggac | tttgccacat | actactgtca | 2940 |
| gcagtacacc | taccctccta | cctttggcca | gggcaccaag | ctggagatca | agaggacaga | 3000 |
| ttacaaggac | cacgatggcg | actacaagga | tcacgacatc | gactacaagg | acgatgacga | 3060 |
| caaggccgcc | gcccaccacc | accaccatca | ctgatgactc | gagtctagag | ggcccgttta | 3120 |
| aaccgcgtga | tcagcctcga | ctgtgccttc | tagttgccag | ccatctgttg | tttgcccctc | 3180 |
| ccccgtgcct | tccttgacc | tggaaggtgc | cactcccact | gtcctttcct | aataaaatga | 3240 |
| ggaaattgca | tcgattgtc | tgagtaggtg | tcattctatt | ctggggggtg | gggtggggca | 3300 |
| ggacagcaag | ggggaggatt | gggaagacaa | tagcaggcat | gctggggatg | cggtgggctc | 3360 |

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|------|
| tatggcttct | gaggcggaaa | gaaccagaat | tctgtggaat | gtgtgtcagt | tagggtgtgg | 3420 |
| aaagtcccca | ggctccccag | caggcagaag | tatgcaaagc | atgcatctca | attagtcagc | 3480 |
| aaccatagtc | ccgcccctaa | ctccgccc | cccgccccta | actccgccc | gttccgccc | 3540 |
| ttctccgccc | catggctgac | taattttttt | tatttatgca | gaggccgagg | ccgctctgc | 3600 |
| ctctgagcta | ttccagaagt | agtgaggagg | cttttttggg | ggcctaggct | tttgcaaaaa | 3660 |
| gctcccggga | gcttgtatat | ccattttcgg | atctgatcag | cacgtgttga | caattaatca | 3720 |
| tcggcatagt | atctcgcat | agtataatac | gacaaggatg | ggaactaac | catggtgatt | 3780 |
| gaacaagatg | gattgcacgc | aggttctccg | gccgcttggg | tggagaggct | attcggtat | 3840 |
| gactgggcac | aacagacaat | cggctgctct | gatgccggc | tgttccggct | gtcagcgcag | 3900 |
| ggcgccccg | ttctttttgt | caagaccgac | ctgtccgggt | ccctgaatga | actgcaggac | 3960 |
| gaggcagcgc | ggctatcgtg | gctggccacg | acgggcgttc | cttgccgac | tgtgctcgac | 4020 |
| gttgtcactg | aagcgggaag | ggactggctg | ctattgggcg | aagtgccggg | gcaggatctc | 4080 |
| ctgtcatctc | accttgcctc | tgccgagaaa | gtatccatca | tggctgatgc | aatgccggcg | 4140 |
| ctgcatacgc | ttgatccggc | tacctgccc | ttcgaccacc | aagcgaaca | tcgcatcgag | 4200 |
| cgagcacgta | ctcggatgga | agccggtctt | gtcgatcagg | atgatctgga | cgaagagcat | 4260 |
| caggggctcg | cgccagccga | actgttcgcc | aggctcaagg | cgcgcatgcc | cgacggcgag | 4320 |
| gatctcgtcg | tgacctatgg | cgatgcctgc | ttgccgaata | tcatggtgga | aaatggccgc | 4380 |
| ttttctggat | tcatcgactg | tggccggctg | ggtgtggcgg | accgctatca | ggacatagcg | 4440 |
| ttggctacc | gtgatattgc | tgaagagctt | ggcggcgaat | gggctgaccg | cttctcgtg | 4500 |
| ctttacggta | tcgccgctcc | cgattcgag | cgcatcgctt | tctatcgctt | tcttgacgag | 4560 |
| ttcttctgag | cgggactctg | gggttcgaaa | tgaccgacca | agcgacgccc | aacctgccat | 4620 |
| cacgagattt | cgattccacc | gccgccttct | atgaaagggt | gggcttcgga | atcgttttcc | 4680 |
| gggacgccgg | ctggatgatc | ctccagcgcg | gggatctcat | gctggagttc | ttcgcccacc | 4740 |
| ccaacttggt | tattgcagct | tataatggtt | acaataaag | caatagcatc | acaatttca | 4800 |
| caaataaagc | atttttttca | ctgcattcta | gttgtgggtt | gtccaaactc | atcaatgtat | 4860 |
| cttatcatgt | ctgtagatcc | gcgtatggtg | caactctcagt | acaatctgct | ctgatccgc | 4920 |
| atagttaagc | cagccccgac | accgccaac | accgctgac | gcgccctgac | gggcttgtct | 4980 |
| gctcccggca | tccgcttaca | gacaagctgt | gaccgtctcc | gggaatcaag | cttgtggaag | 5040 |
| gctactcgaa | atgtttgacc | caagttaaac | aatttaaagg | caatgctacc | aaataactaat | 5100 |
| tgagtgtatg | taaacttctg | accactggg | aatgtgatga | aagaaataaa | agctgaaatg | 5160 |
| aatcattctc | tctactatta | ttctgatatt | tcacattctt | aaaataaagt | ggtgatccta | 5220 |
| actgacctaa | gacaggaat | ttttactagg | attaaatgtc | aggaattgtg | aaaaagtgag | 5280 |
| tttaaagtga | tttggttaag | gtgtatgtaa | acttccgact | tcaactgtat | agggatcctc | 5340 |
| tagctagagt | cgacctgag | ggggggcccc | gtaccagct | ttgttccct | ttagtgagg | 5400 |
| ttaatttcga | gcttggcgta | atcatggtca | tagctgtttc | ctgtgtgaaa | ttgttatccg | 5460 |
| ctcacaattc | cacacaacat | acgagccgga | agcataaagt | gtaaagcctg | gggtgcctaa | 5520 |
| tgagtgagct | aactcacatt | aattgcgttg | cgctcactgc | ccgctttcca | gtcgggaaac | 5580 |
| ctgtcgtgcc | agctgcatta | atgaatcggc | caacgcgcgg | ggagaggcgg | tttgcgtatt | 5640 |
| gggcgctctt | ccgcttcctc | gctcactgac | tcgctgcgct | cggtcgttcg | gctgcggcga | 5700 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------|
| gcggtatcag | ctcactcaaa | ggcggtaata | cggttatcca | cagaatcagg | ggataacgca | 5760 |
| ggaaagaaca | tgtgagcaaa | aggccagcaa | aaggccagga | accgtaaaaa | ggccgcgttg | 5820 |
| ctggcgtttt | tccataggct | ccgccccct | gacgagcatc | acaaaaatcg | acgctcaagt | 5880 |
| cagaggtggc | gaaacccgac | aggactataa | agataccagg | cgtttcccc | tggaagctcc | 5940 |
| ctcgtgcgct | ctcctgttcc | gaccctgccg | cttaccggat | acctgtccgc | ctttctcctt | 6000 |
| tcgggaagcg | tggcgctttc | tcatagctca | cgctgtaggt | atctcagttc | ggtgtaggtc | 6060 |
| gttcgctcca | agctgggctg | tgtgcacgaa | cccccgttc | agcccgaccg | ctgcgcctta | 6120 |
| tccggtaact | atcgtcttga | gtccaacccg | gtaagacacg | acttatcgcc | actggcagca | 6180 |
| gccactggta | acaggattag | cagagcgagg | tatgtaggcg | gtgctacaga | gttcttgaag | 6240 |
| tggtggccta | actacggcta | cactagaagg | acagtatttg | gtatctgcgc | tctgctgaag | 6300 |
| ccagttacct | tcggaaaaag | agttggtagc | tcttgatccg | gcaaacaac | caccgctggt | 6360 |
| agcggtggtt | tttttgtttg | caagcagcag | attacgcgca | gaaaaaaagg | atctcaagaa | 6420 |
| gatcctttga | tcttttctac | ggggtctgac | gctcagtgga | acgaaaactc | acgttaaggg | 6480 |
| attttggtea | tgagattatc | aaaaaggatc | ttcacctaga | tccttttaa | ttaaaaatga | 6540 |
| agttttaaat | caatctaaag | tatatatgag | taaacttggg | ctgacagtta | ccaatgctta | 6600 |
| atcagtgagg | cacctatctc | agcgatctgt | ctatttcggt | catccatagt | tgctgactc | 6660 |
| cccgtcgtgt | agataactac | gatacgggag | ggcttaccat | ctggccccag | tgctgcaatg | 6720 |
| ataccgcgag | accacgctc | accggctcca | gatttatcag | caataacca | gccagccgga | 6780 |
| agggccgagc | gcagaagtgg | tcctgcaact | ttatccgctt | ccatccagtc | tattaattgt | 6840 |
| tgccgggaag | ctagagtaag | tagttcgcca | gttaatagtt | tgcgcaacgt | tgttgccatt | 6900 |
| gctacaggca | tcgtgggtgc | acgctcgtcg | tttggtatgg | cttcattcag | ctccggttcc | 6960 |
| caacgatcaa | ggcgagttac | atgatcccc | atgttgtgca | aaaaagcggg | tagctccttc | 7020 |
| ggtcctccga | tcgttgtcag | aagtaagttg | gccgcagtgt | tatcactcat | ggttatggca | 7080 |
| gcaactgcata | attctcttac | tgtcatgcca | tccgtaagat | gcttttctgt | gactggtgag | 7140 |
| tactcaacca | agtcattctg | agaatagtgt | atgcggcgac | cgagttgctc | ttgcccggcg | 7200 |
| tcaatacggg | ataataccgc | gccacatagc | agaactttaa | aagtgctcat | cattggaaaa | 7260 |
| cgttcttcgg | ggcgaaaact | ctcaaggatc | ttaccgctgt | tgagatccag | ttcgatgtaa | 7320 |
| cccactcgtg | cacccaactg | atcttcagca | tcttttactt | tcaccagcgt | ttctgggtga | 7380 |
| gcaaaaacag | gaaggcaaaa | tgccgcaaaa | aagggaataa | ggcgacacg | gaaatgttga | 7440 |
| atactcatac | tcttctttt | tcaatattat | tgaagcattt | atcagggtta | ttgtctcatg | 7500 |
| agcggataca | tatttgaatg | tatttagaaa | aataaaciaa | taggggttcc | gcgcacattt | 7560 |
| ccccgaaaag | tgccacctga | cgcgcctgt | agcggcgcat | taagcgcggc | gggtgtggtg | 7620 |
| gttacgcgca | gcgtgaccgc | tacacttgcc | agcgcctag | cgcccgtcc | tttcgctttc | 7680 |
| ttcccttctt | ttctcgccac | gttcgcccgc | tttcccgcgc | aagctctaaa | tcgggggctc | 7740 |
| cctttagggt | tccgatttag | tgetttacgg | cacctcgacc | ccaaaaaact | tgattagggt | 7800 |
| gatggttcac | gtagtgggccc | atcgccctga | tagacggttt | ttcgcccttt | gacgttggag | 7860 |
| tccacgttct | ttaatagtgg | actcttgttc | caaactggaa | caaacctcaa | ccctatctcg | 7920 |
| gtctattctt | ttgatttata | agggattttg | ccgatttcgg | cctattggtt | aaaaaatgag | 7980 |
| ctgatttaac | aaaaatttaa | cgcgaatttt | aacaaaatat | taacgcttac | aatttccatt | 8040 |

cgccattcag gctgcgcaac tgttggaag ggcgatcggg gcgggcctct tcgctattac 8100
gccagctggc gaaaggggga tgtgctg 8127
<210> 15
<211> 301
<212> PRT
<213> 智人
<400> 15
Met Gly Ile Leu Pro Ser Pro Gly Met Pro Ala Leu Leu Ser Leu Val
1 5 10 15
Ser Leu Leu Ser Val Leu Leu Met Gly Cys Val Ala Leu Pro Glu Val
20 25 30
Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
35 40 45
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met
50 55 60
Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
65 70 75 80
Ile Tyr Gly Ser Gly Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
85 90 95
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
100 105 110
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
115 120 125
Thr Tyr Gly Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
130 135 140
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
165 170 175
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
180 185 190
Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
195 200 205
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
225 230 235 240
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Thr Tyr Pro
245 250 255

| | |
|--|------|
| Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Asp Tyr | |
| 260 | 265 |
| Lys Asp His Asp Gly Asp Tyr Lys Asp His Asp Ile Asp Tyr Lys Asp | |
| 275 | 280 |
| Asp Asp Asp Lys Ala Ala Ala His His His His His His | |
| 290 | 295 |
| 300 | |
| <210> 16 | |
| <211> 8206 | |
| <212> DNA | |
| <213> 智人 | |
| <400> 16 | |
| caaggcgatt aagttgggta acgccagggt tttcccagtc acgacgttgt aaaacgacgg | 60 |
| ccagtgagcg cgcgtaatac gactcactat agggcgaatt ggagctcgga tcctataca | 120 |
| gttgaagtcg gaagtttaca tacacttaag ttggagtcat taaaactcgt ttttcaacta | 180 |
| ctccacaaat ttcttgtaa caaacaatag ttttggcaag tcagttagga catctacttt | 240 |
| gtgcatgaca caagtcattt ttccaacaat tgtttacaga cagattattt cacttataat | 300 |
| tcaactgtatc acaattccag tgggtcagaa gtttacatac actaagttga ctgtgccttt | 360 |
| aaacagcttg gaaaattcca gaaaatgatg tcatggcttt agaagctaga tctagagtcg | 420 |
| acattgatta ttgactagtt attaatagta atcaattacg gggtcattag ttcatagccc | 480 |
| atatatggag ttccgcgta cataacttac ggtaaattggc ccgcctggct gaccgccc | 540 |
| cgacccccgc ccatgacgt caataatgac gtatgttccc atagtaacgc caatagggac | 600 |
| tttccattga cgtcaatggg tggagtattt acggtaaact gccacttgg cagtacatca | 660 |
| agtgtatcat atgccaagta cgccccctat tgacgtcaat gacggtaa | 720 |
| gcattatgcc cagtacatga ccttatggga ctttctact tggcagtaca tctacgtatt | 780 |
| agtcacgcct attaccatgg tcgaggtgag cccacgttc tgcttactc tccccatctc | 840 |
| ccccccctcc ccacccccaa ttttgtattt atttattttt taattatttt gtgcagcgat | 900 |
| gggggcgggg gggggggggg ggcgcgcgcc aggcggggcg gggcggggcg aggggcgggg | 960 |
| cggggcgagg cggagaggtg cggcggcagc caatcagagc ggcgcgctcc gaaagtttcc | 1020 |
| ttttatggcg aggcggcggc ggcggcggcc ctataaaaag cgaagcgcgc ggcgggcggg | 1080 |
| gagtcgctgc gacgtgcct tcgccccgtg ccccgctccg ccgccgcctc gcgccccccg | 1140 |
| ccccggctct gactgaccgc gttactcca caggtgagcg ggcgggacgg cccttctcct | 1200 |
| ccgggctgta attagcgtt ggtttaatga cggttggtt cttttctgtg gctgcgtgaa | 1260 |
| agccttgagg ggctccggga gggccctttg tgcgggggga gcggctcggg ggggtgcgtgc | 1320 |
| gtgtgtgtgt gcgtggggag cgccgcgtgc ggctccgcgc tgcccggcgg ctgtgagcgc | 1380 |
| tgcgggcgcg gcgcggggct ttgtgcgctc cgcagtgtgc gcgaggggag cgcggccggg | 1440 |
| ggcggtgccc cgcggtgcgg ggggggctgc gaggggaaca aaggctgcgt gcgggggtgtg | 1500 |
| tgcgtggggg ggtgagcagg ggggtgtggc gcgtcggtcg ggctgcaacc ccccctgcac | 1560 |
| ccccctccc gagttgctga gcacggcccc gcttcgggtg cggggctccg tacggggcgt | 1620 |
| ggcgcggggc tcgccgtgcc gggcgggggg tggcggcagg tgggggtgcc gggcggggcg | 1680 |

| | | | | | | |
|-------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------|
| gggccgcctc | gggccgggga | gggctcgggg | gaggggcgcg | gcggcccccg | gagcgccggc | 1740 |
| ggctgtcgag | gcgcggcgag | ccgcagccat | tgctttttat | ggtaatctg | cgagagggcg | 1800 |
| cagggacttc | ctttgtccca | aatctgtgcg | gagccgaaat | ctgggaggcg | ccgccgcacc | 1860 |
| ccctctagcg | ggcgcggggc | gaagcgggtc | ggcgcgggca | ggaaggaaat | ggcgggggag | 1920 |
| ggccttcgtg | cgctgccgcg | ccgccgtccc | cttctccctc | tccagcctcg | gggctgtccg | 1980 |
| cggggggacg | gctgccttcg | ggggggacgg | ggcagggcgg | ggttcggctt | ctggcgtgtg | 2040 |
| accggcggct | ctagagcctc | tgctaaccat | gttcatgcct | tcttcttttt | cctacagctc | 2100 |
| ctgggcaacg | tgctggttat | tgtgctgtct | catcattttg | gcaaagaatt | ctgcagtcga | 2160 |
| cggtaccgcg | ggcccgggat | ccgccaccat | gggcatectg | cctagccccc | gcatgcccg | 2220 |
| tctgctgtcc | ctggtgagcc | tgctgtccgt | gctgctgatg | ggctgcgtgg | ccctgcctga | 2280 |
| ggtgcagctg | ctggagagcg | gcggcggact | ggtgcagcct | ggaggaagcc | tgaggctgtc | 2340 |
| ctgcgccgcc | agcggattca | cattttacgg | ctccggcatg | tctgggtga | gacaggcccc | 2400 |
| tggcaagggc | ctggagtggg | tgagcggcat | cagctcctac | ggcggctcca | cctactacgc | 2460 |
| cgactccgtg | aagggcagat | tcactatctc | cagggataat | tccaagaata | ccctgtacct | 2520 |
| gcagatgaac | tccctgaggg | ccgaggacac | agccgtgtac | tactgcgcca | gagccaacta | 2580 |
| ctggcacagc | agcctggact | actggggcca | gggcaccctg | gtgaccgtga | gcagcggcgg | 2640 |
| aggcgggaagc | ggaggaggag | gatccggcgg | aggcggtagc | gatatccaga | tgaccagag | 2700 |
| ccctagctcc | ctgagcgcca | gcgtgggcca | tagagtgaca | atcacctgca | gagcctccca | 2760 |
| gagcatcagc | agctacctga | actggtacca | gcagaagcct | ggcaaggccc | ccaagctgct | 2820 |
| gatctacgcc | gccagcagcc | tgcaagcgcg | cgtgccttcc | aggttttccg | gcagcggcag | 2880 |
| cggcaccgat | ttcacactga | ccatcagctc | cctgcagcct | gaggatttcg | ccacatacta | 2940 |
| ctgccagcag | agcggccgcc | tgctgacctt | cggccaggga | accaagctgg | agatcaagag | 3000 |
| aacagactac | aaggatcacg | acggcgacta | caaggaccac | gatatcgatt | acaaggatga | 3060 |
| tgacgacaag | gccggccccc | accaccacca | ccatcactga | tgactcgagt | ctagagggcc | 3120 |
| cgtttaaacc | cgctgatcag | cctcgactgt | gccttctagt | tgccagccat | ctgttgtttg | 3180 |
| cccctcccc | gtgccttctc | tgaccctgga | aggtgccact | cccactgtcc | tttctaata | 3240 |
| aaatgaggaa | attgcatcgc | attgtctgag | taggtgtcat | tctattctgg | ggggtggggt | 3300 |
| ggggcaggac | agcaaggggg | aggattggga | agacaatagc | aggcatgctg | gggatgcggt | 3360 |
| gggctctatg | gcttctgagg | cggaaagaac | cagaattctg | tggaatgtgt | gtcagttagg | 3420 |
| gtgtgaaaag | tccccagctc | ccccaggcag | gcagaagtat | gcaaagcatg | catctcaatt | 3480 |
| agtcaagcaac | caggtgtgga | aagtccccag | gctccccagc | aggcagaagt | atgcaaagca | 3540 |
| tgcatctcaa | ttagtcagca | accatagtec | cgcccctaac | tccgcccata | ccgcccctaa | 3600 |
| ctccgcccag | ttccgcccac | tctccgcccc | atggctgact | aatTTTTTTT | atTTatgcag | 3660 |
| aggccgaggc | cgctctgccc | tctgagctat | tccagaagta | gtgaggaggc | TTTTTTggag | 3720 |
| gcctaggctt | ttgcaaaaag | ctcccgggag | cttgatatatc | catttttcgga | tctgatcagc | 3780 |
| acgtgttgac | aattaatcat | cggcatagta | tatcggcata | gtataatacg | acaaggtgag | 3840 |
| gaactaaacc | atggtgattg | aacaagatgg | attgcacgca | ggttctccgg | ccgcttgggt | 3900 |
| ggagaggcta | ttcggctatg | actgggcaca | acagacaatc | ggctgctctg | atgccgccgt | 3960 |
| gttccggctg | tcagcgcagg | ggcggccggt | tctTTTTgtc | aagaccgacc | tgtccggtgc | 4020 |

| | | | | | | |
|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|
| cctgaatgaa | ctgcaggacg | aggcagcgcg | gctatcgtgg | ctggccacga | cgggcgttcc | 4080 |
| ttgcgcagct | gtgctcgacg | ttgtcactga | agcgggaagg | gactggctgc | tattgggcca | 4140 |
| agtgccgggg | caggatctcc | tgtcatctca | ccttgctcct | gccgagaaag | tatccatcat | 4200 |
| ggctgatgca | atgcggcggc | tgcatacgct | tgatccggct | acctgccccat | tcgaccacca | 4260 |
| agcgaaacat | cgcatcgagc | gagcacgtac | tcggatggaa | gccggctcttg | tcgatcagga | 4320 |
| tgatctggac | gaagagcatc | aggggctcgc | gccagccgaa | ctgttcgcca | ggctcaaggc | 4380 |
| gcgcatgccc | gacggcgagg | atctcgtcgt | gacctatggc | gatgcctgct | tgccgaatat | 4440 |
| catggtggaa | aatggccgct | tttctggatt | catcgactgt | ggccggctgg | gtgtggcgga | 4500 |
| ccgctatcag | gacatagcgt | tggctaccgg | tgatattgct | gaagagcttg | gcggcgaatg | 4560 |
| ggctgaccgc | ttcctcgtgc | tttacgggat | cgccgctccc | gattcgcagc | gcatcgcctt | 4620 |
| ctatcgcctt | cttgacgagt | tcttctgagc | gggactctgg | ggttcgaaat | gaccgacca | 4680 |
| gcgacgccc | acctgccatc | acgagatttc | gattccaccg | ccgccttcta | tgaaaggttg | 4740 |
| ggcttcggaa | tcgttttccg | ggacgccggc | tggatgatcc | tccagcgcgg | ggatctcatg | 4800 |
| ctggagttct | tcgcccaccc | caacttgttt | attgcagctt | ataatggtta | caaataaagc | 4860 |
| aatagcatca | caaatttcac | aaataaagca | tttttttcac | tgcattctag | ttgtggtttg | 4920 |
| tccaaactca | tcaatgtatc | ttatcatgtc | tgtagatccg | cgtatggtgc | actctcagta | 4980 |
| caatctgctc | tgatgccgca | tagttaagcc | agccccgaca | cccgccaaca | cccgtgacg | 5040 |
| cgccctgacg | ggcttgtctg | ctcccggcat | ccgcttacag | acaagctgtg | accgtctccg | 5100 |
| ggaatcaagc | ttgtggaagg | ctactcgaaa | tgtttgacc | aagttaaaca | atntaaaggc | 5160 |
| aatgctacca | aataactaatt | gagtgtatgt | aaacttctga | cccactggga | atgtgatgaa | 5220 |
| agaaataaaa | gctgaaatga | atcattctct | ctactattat | tctgatattt | cacattctta | 5280 |
| aaataaagtg | gtgatcctaa | ctgacctaa | acaggggaatt | tttactagga | ttaaagtca | 5340 |
| ggaattgtga | aaaagtgagt | ttaaagtat | ttggctaagg | tgtatgtaaa | cttccgactt | 5400 |
| caactgtata | gggatcctct | agctagagtc | gacctcgagg | gggggcccgg | taccagctt | 5460 |
| ttgttccctt | tagtgagggt | taatttcgag | cttggcgtaa | tcatggtcat | agctgtttcc | 5520 |
| tgtgtgaaat | tgttatccgc | tcacaattcc | acacaacata | cgagccggaa | gcataaagtg | 5580 |
| taaagcctgg | ggtgccta | gagtgagcta | actcacatta | attgcgttgc | gctcactgcc | 5640 |
| cgctttccag | tcgggaacc | tgtcgtgcca | gctgcattaa | tgaatcggcc | aacgcgcggg | 5700 |
| gagaggcgg | ttgcgtattg | ggcgtcttc | cgcttctcgc | ctcactgact | cgctgcgctc | 5760 |
| ggctgctcgg | ctgcggcgag | cggtatcagc | tcactcaaag | gcggtaatac | ggttatccac | 5820 |
| agaatcaggg | gataacgcag | gaaagaacat | gtgagcaaaa | ggccagcaaa | aggccaggaa | 5880 |
| ccgtaaaaaag | gccgcgttgc | tggcgttttt | ccataggctc | cgccccctg | acgagcatca | 5940 |
| caaaaaatcga | cgctcaagtc | agaggtggcg | aaaccgcaca | ggactataaa | gataaccaggc | 6000 |
| gtttccccct | ggaagctccc | tcgtgcgctc | tctgttccg | accctgccgc | ttaccggata | 6060 |
| cctgtccgcc | tttctccctt | cggaagcgt | ggcgtttct | catagctcac | gctgtaggta | 6120 |
| tctcagttcg | gtgtaggtcg | ttcgtcccaa | gctgggctgt | gtgcacgaac | ccccgttca | 6180 |
| gcccgaccgc | tgcccttat | ccgtaacta | tcgtcttgag | tccaaccgg | taagacacga | 6240 |
| cttatcgcca | ctggcagcag | ccactggtaa | caggattagc | agagcgaggt | atgtaggcgg | 6300 |
| tgctacagag | ttcttgaagt | ggtggcctaa | ctacggctac | actagaagga | cagtatttgg | 6360 |

| | | | | | | |
|------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------|
| tatctgcgct | ctgctgaagc | cagttacctt | cggaaaaaga | gttggtagct | cttgatccgg | 6420 |
| caaacaaacc | accgctggta | gcggtggttt | ttttgtttgc | aagcagcaga | ttacgcgcag | 6480 |
| aaaaaaagga | tctcaagaag | atcctttgat | cttttctacg | gggtctgacg | ctcagtggaa | 6540 |
| cgaaaactca | cgtaagggga | ttttggtcat | gagattatca | aaaaggatct | tcacctagat | 6600 |
| cctttttaa | taaaaatgaa | gttttaaate | aatctaaagt | atatatgagt | aaacttggtc | 6660 |
| tgacagttac | caatgcttaa | tcagtgaggc | acctatctca | gcgatctgtc | tatttcgttc | 6720 |
| atccatagtt | gcctgactcc | ccgtcgtgta | gataactacg | atacgggagg | gcttaccatc | 6780 |
| tggccccagt | gctgcaatga | taccgcgaga | cccacgetca | ccggctccag | atztatcagc | 6840 |
| aataaaccag | ccagccggaa | gggccgagcg | cagaagtggg | cctgcaactt | tatccgcctc | 6900 |
| catccagtct | attaattggt | gccgggaagc | tagagtaagt | agttcgccag | ttaatagttt | 6960 |
| gcgcaacggt | ggtgccattg | ctacaggcat | cgtgggtgta | cgctcgtcgt | ttggtatggc | 7020 |
| ttcattcagc | tccggttccc | aacgatcaag | gcgagttaca | tgatcecca | tgttgtgcaa | 7080 |
| aaaagcggtt | agctccttcg | gtcctccgat | cgttgtcaga | agtaagttgg | ccgcagtgtt | 7140 |
| atcactcatg | ggtatggcag | cactgcataa | ttctcttact | gtcatgcat | ccgtaagatg | 7200 |
| cttttctgtg | actggtgagt | actcaaccaa | gtcattctga | gaatagtgtg | tgcggcgacc | 7260 |
| gagttgctct | tgccccgctt | caatacggga | taataccgcg | ccacatagca | gaactttaa | 7320 |
| agtgtcatc | attgaaaaac | gttcttcggg | gcgaaaactc | tcaaggatct | taccgctgtt | 7380 |
| gagatccagt | tcgatgtaac | ccactcgtgc | acccaactga | tcttcagcat | cttttacttt | 7440 |
| caccagcgtt | tctgggtgag | caaaaacagg | aaggcaaaat | gccgcaaaa | agggataaag | 7500 |
| ggcgacacgg | aaatggtgaa | tactcatact | cttccttttt | caatattatt | gaagcattta | 7560 |
| tcagggttat | tgtctcatga | gcggatacat | atgtgaatgt | atthagaaaa | ataaacaat | 7620 |
| aggggttccg | cgcacatttc | ccgaaaagt | gccacctgac | gcgccctgta | gcggcgcatt | 7680 |
| aagcgcggcg | ggtgtgggtg | ttacgcgcag | cgtgaccgct | acacttgcca | gcgccctagc | 7740 |
| gccccgtcct | ttcgctttct | tcccttcctt | tctcgccacg | ttcgccggct | ttccccgtca | 7800 |
| agctctaaat | cgggggctcc | ctttaggggt | ccgatttagt | gctttacggc | acctcgacce | 7860 |
| caaaaaactt | gattaggggtg | atggttcacg | tagtgggcca | tcgccctgat | agacggtttt | 7920 |
| tcgccctttg | acgttggagt | ccacgttctt | taatagtgga | ctcttgttcc | aaactggaac | 7980 |
| aacactcaac | cctatctcgg | tctattcttt | tgattataa | gggattttgc | cgatttcggc | 8040 |
| ctattggtta | aaaaatgagc | tgatttaaca | aaaatttaac | gcgaatttta | acaaaatatt | 8100 |
| aacgcttaca | atitccattc | gccattcagg | ctgcgcaact | gttgggaagg | gcgatcgggtg | 8160 |
| cgggcctctt | cgctattacg | ccagctggcg | aaagggggat | gtgctg | | 8206 |

<210> 17

<211> 303

<212> PRT

<213> 智人

<400> 17

Met Gly Ile Leu Pro Ser Pro Gly Met Pro Ala Leu Leu Ser Leu Val

1 5 10 15

Ser Leu Leu Ser Val Leu Leu Met Gly Cys Val Ala Leu Pro Glu Val

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

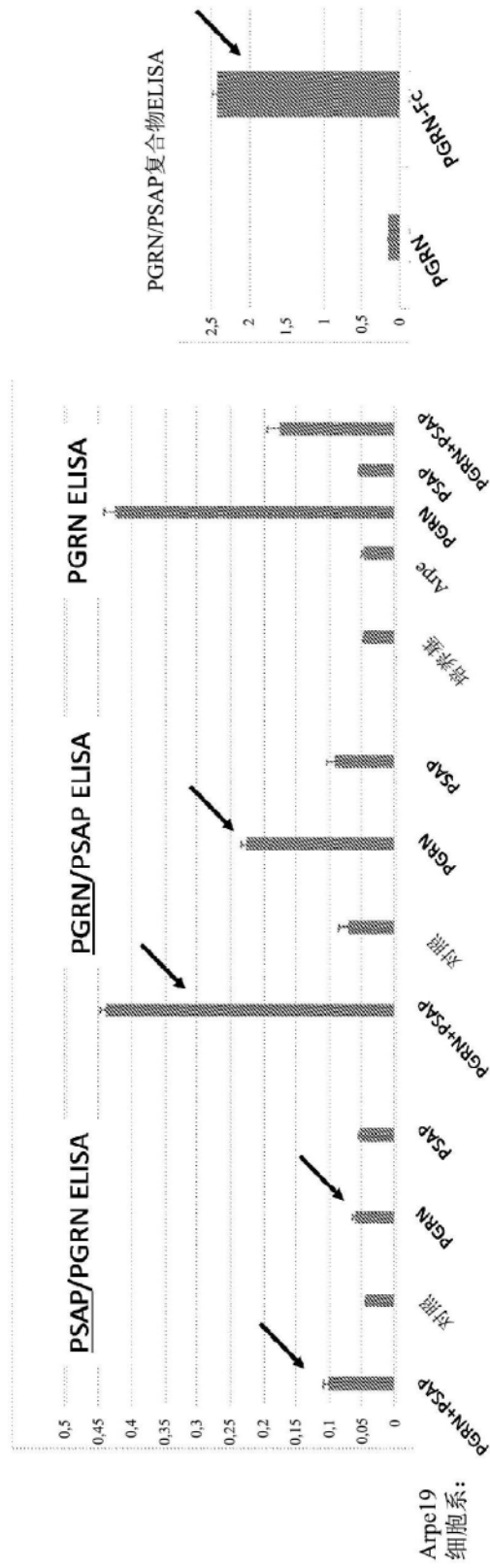


图1

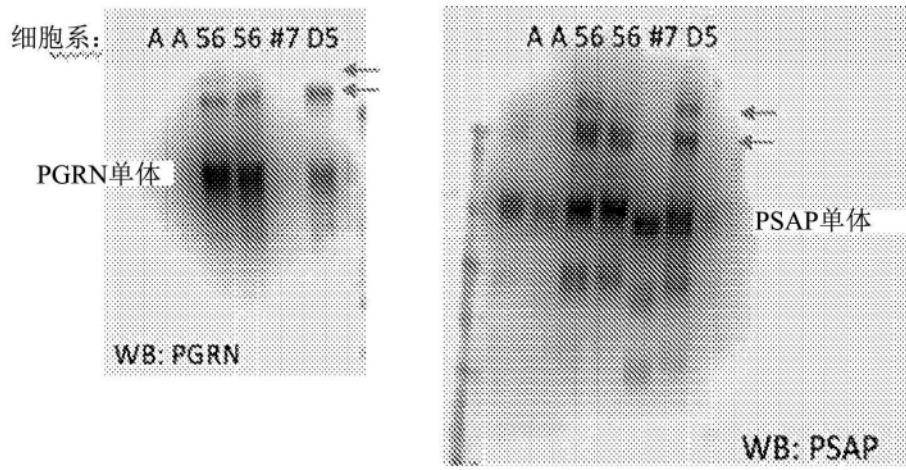


图2

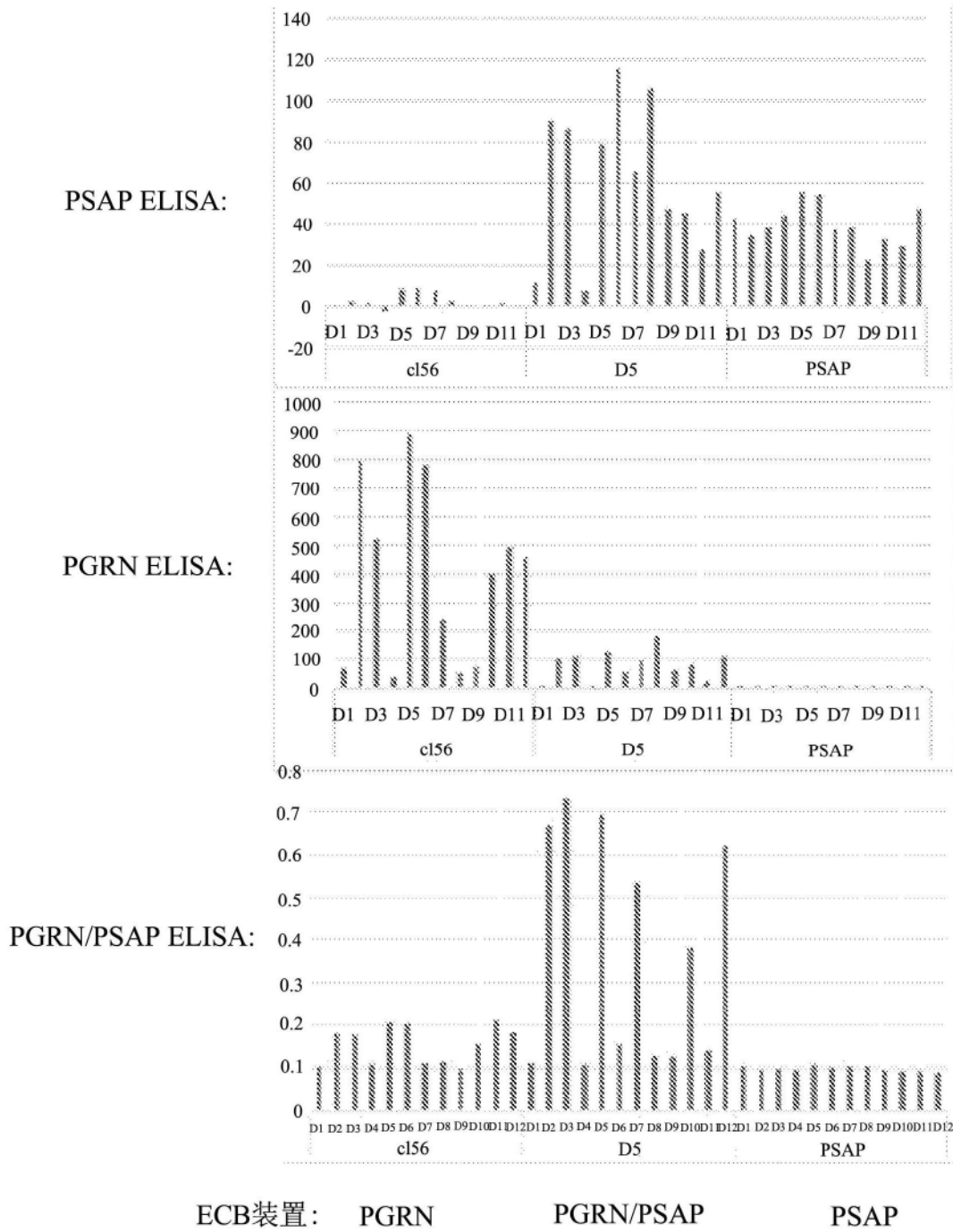


图3

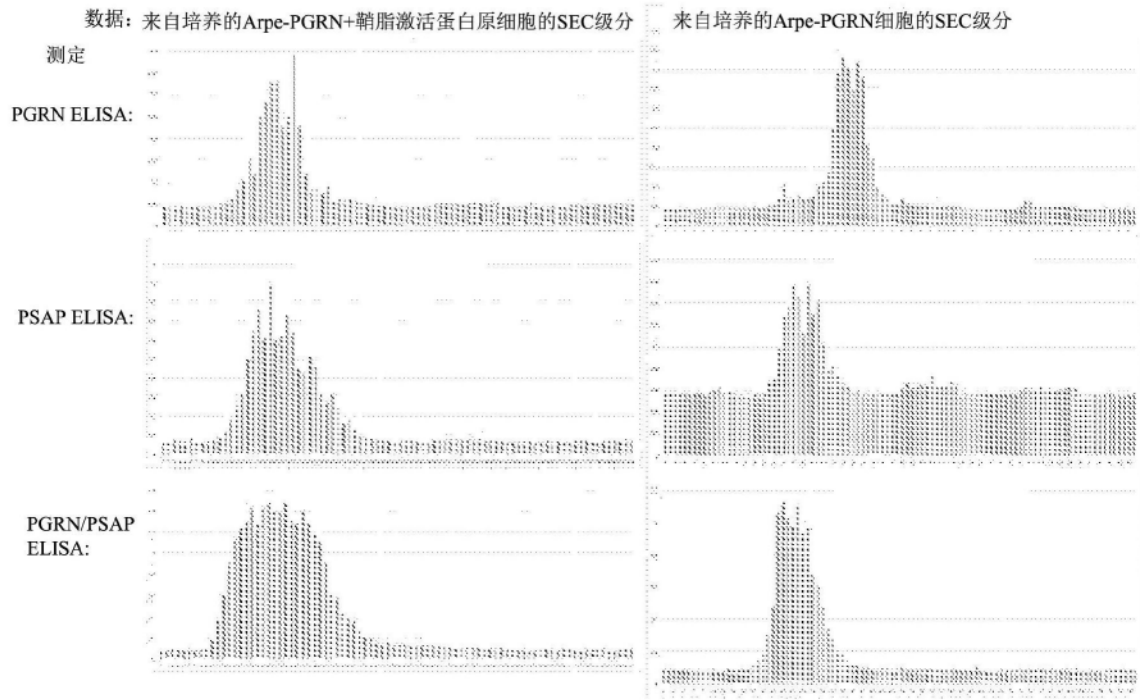


图 4A

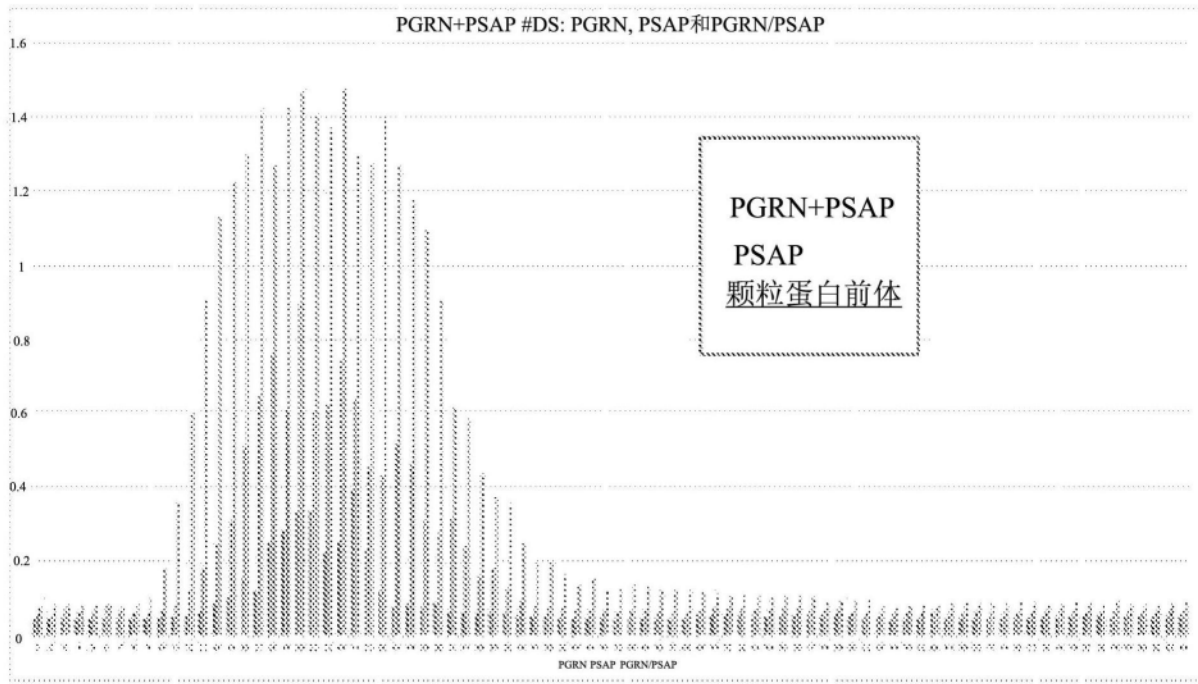


图 4B

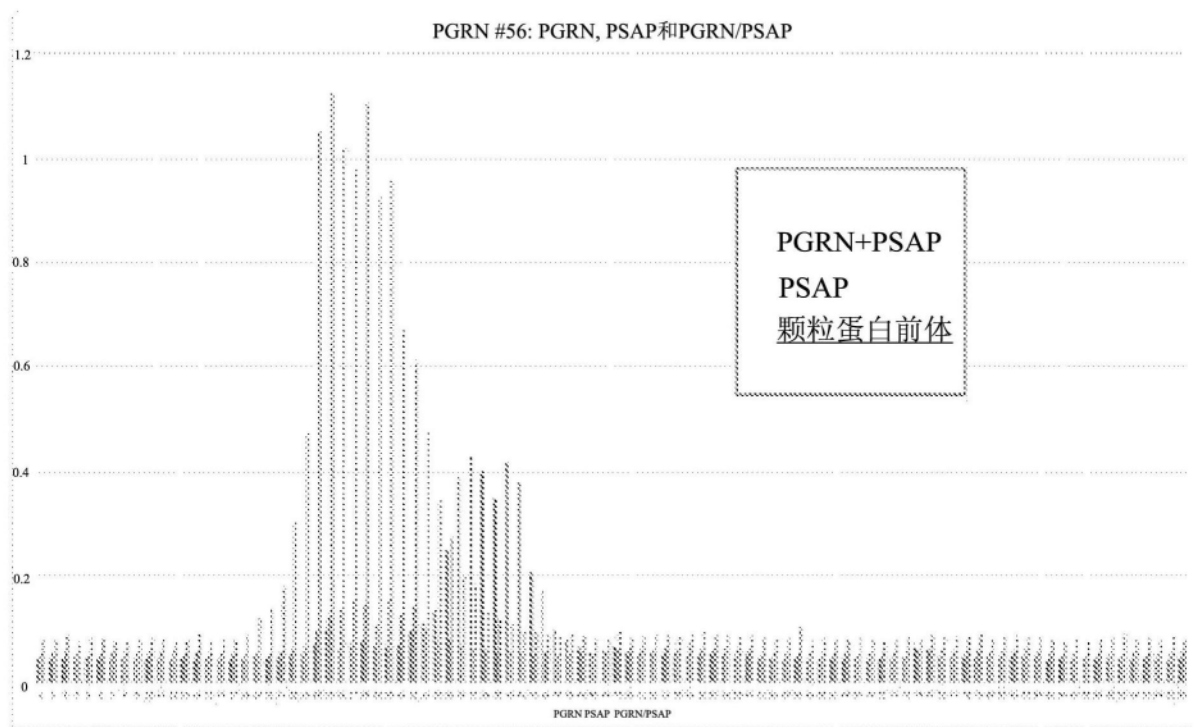


图 4C

图4

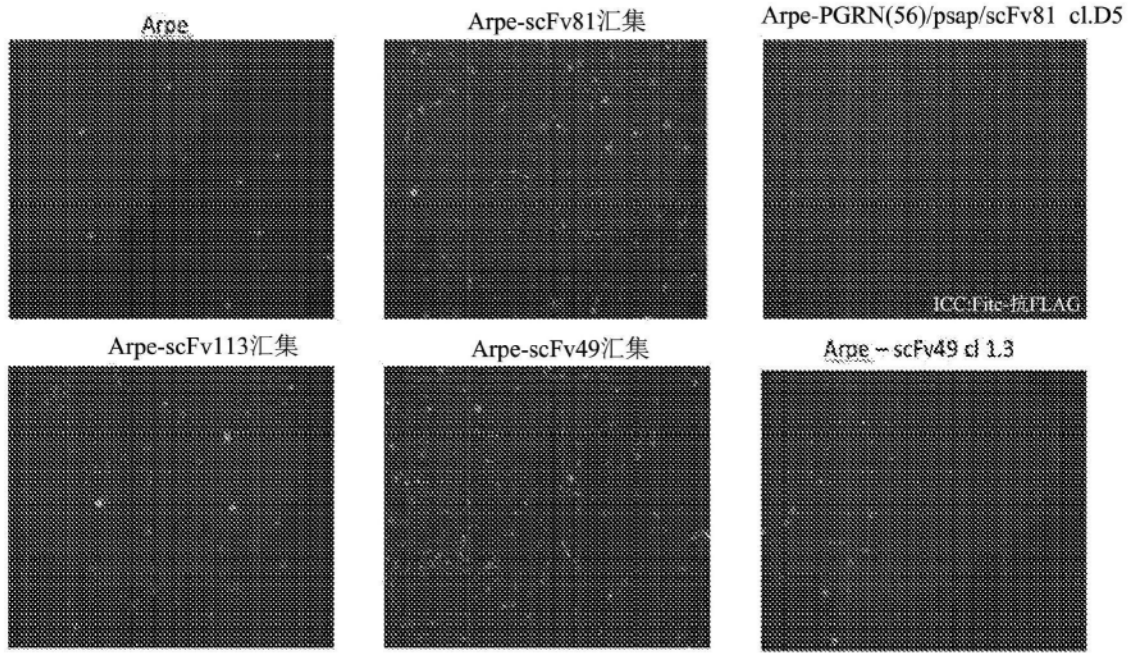


图5

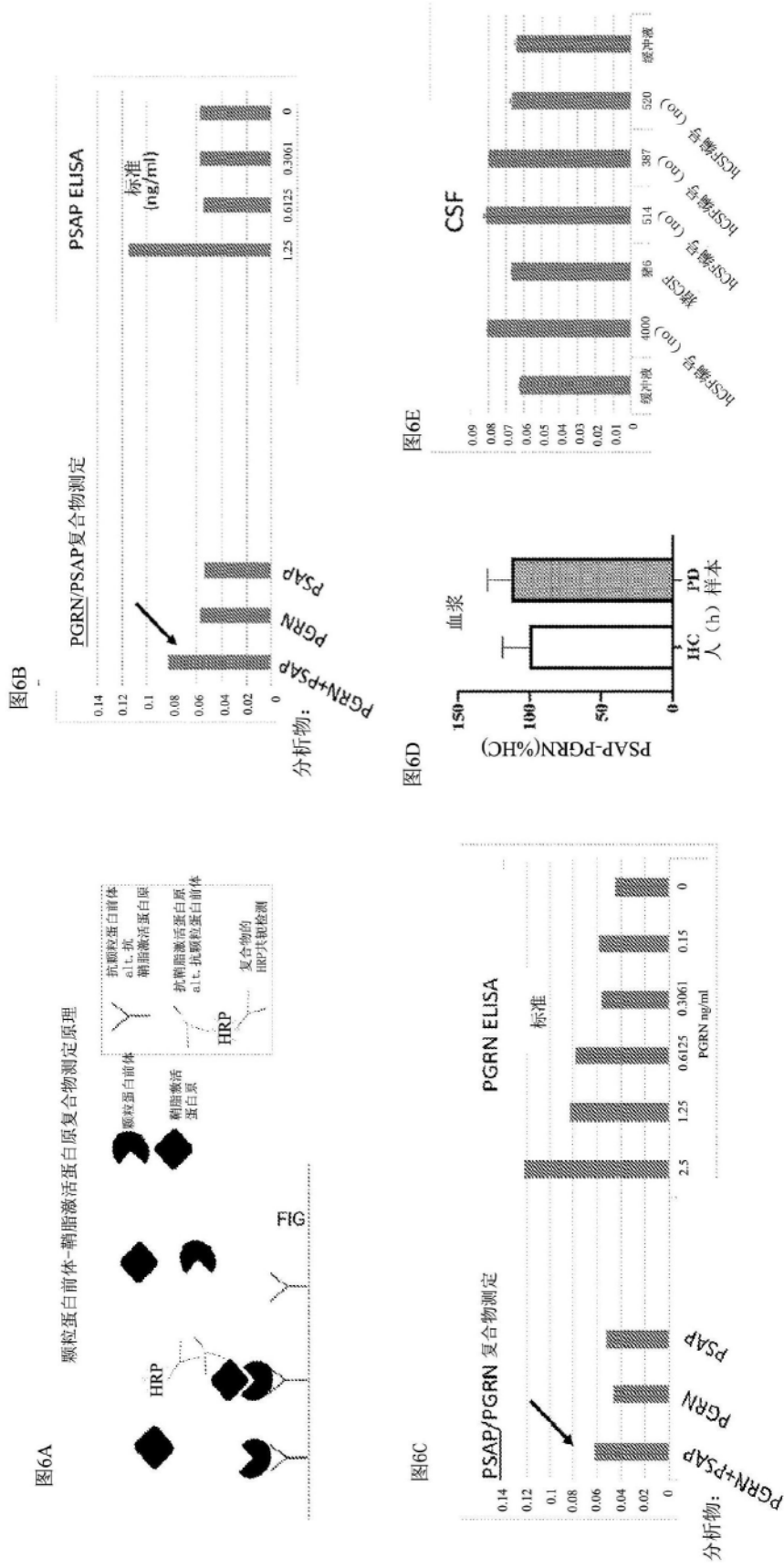


图6

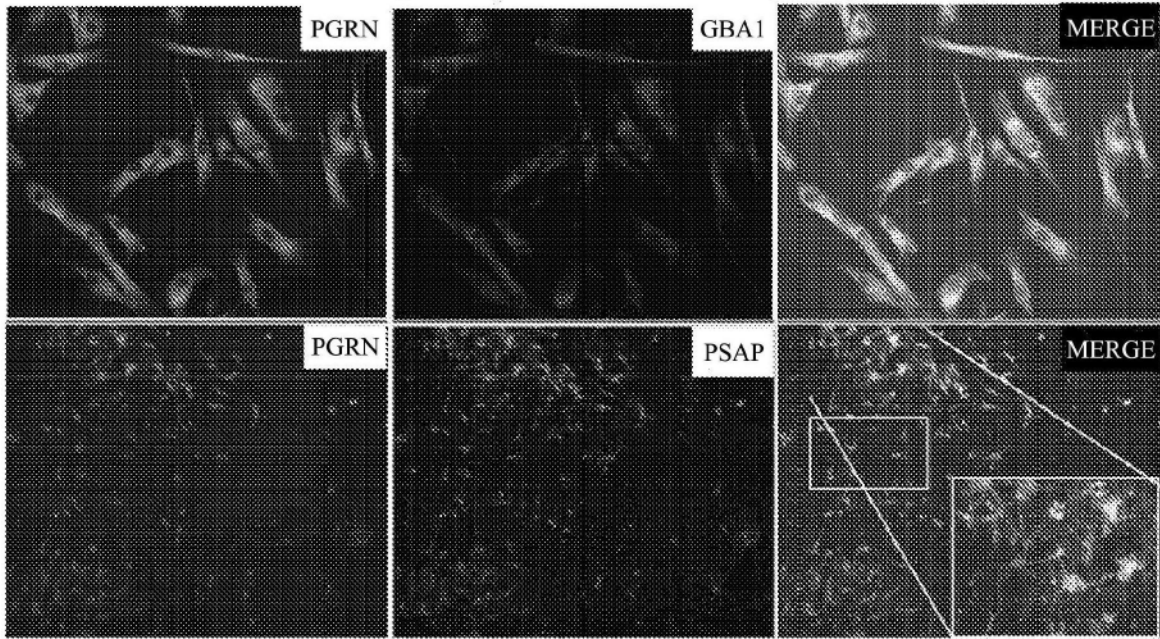


图7

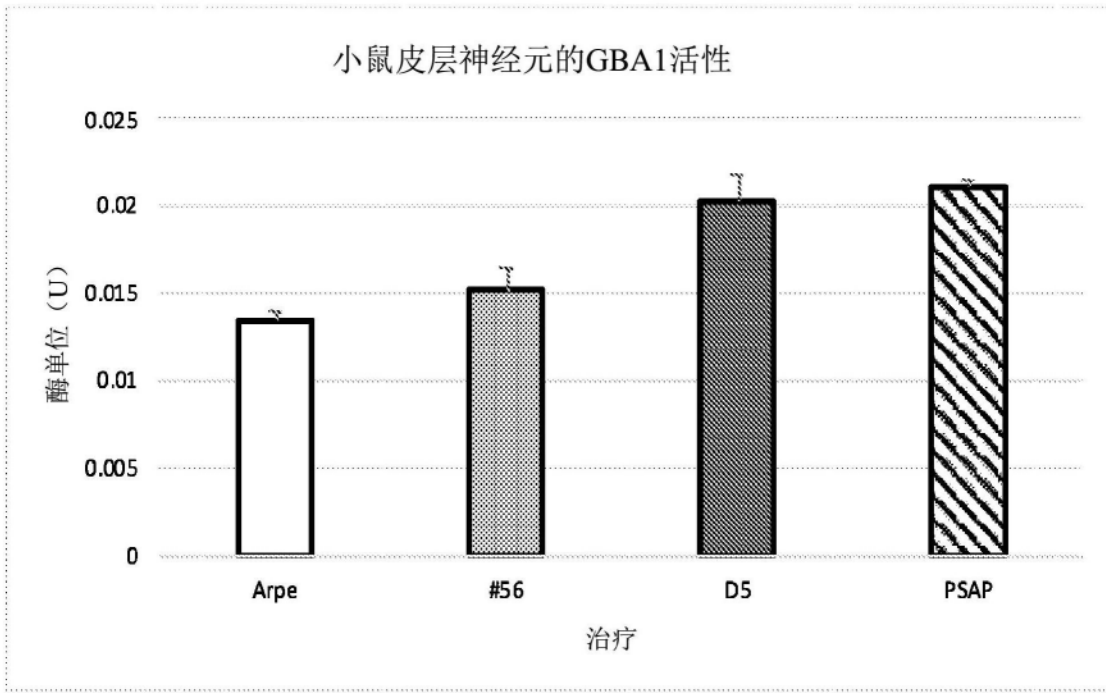


图 8A

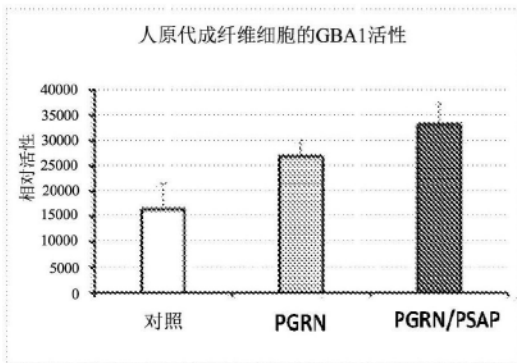


图 8B

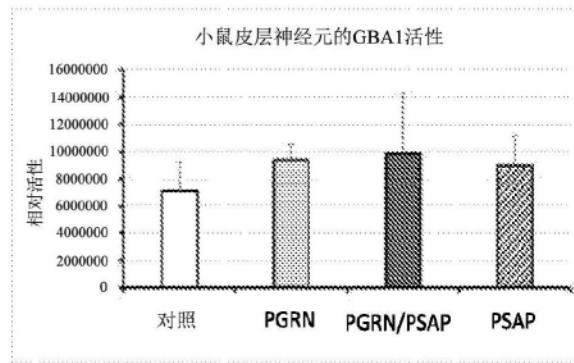


图 8C

图8

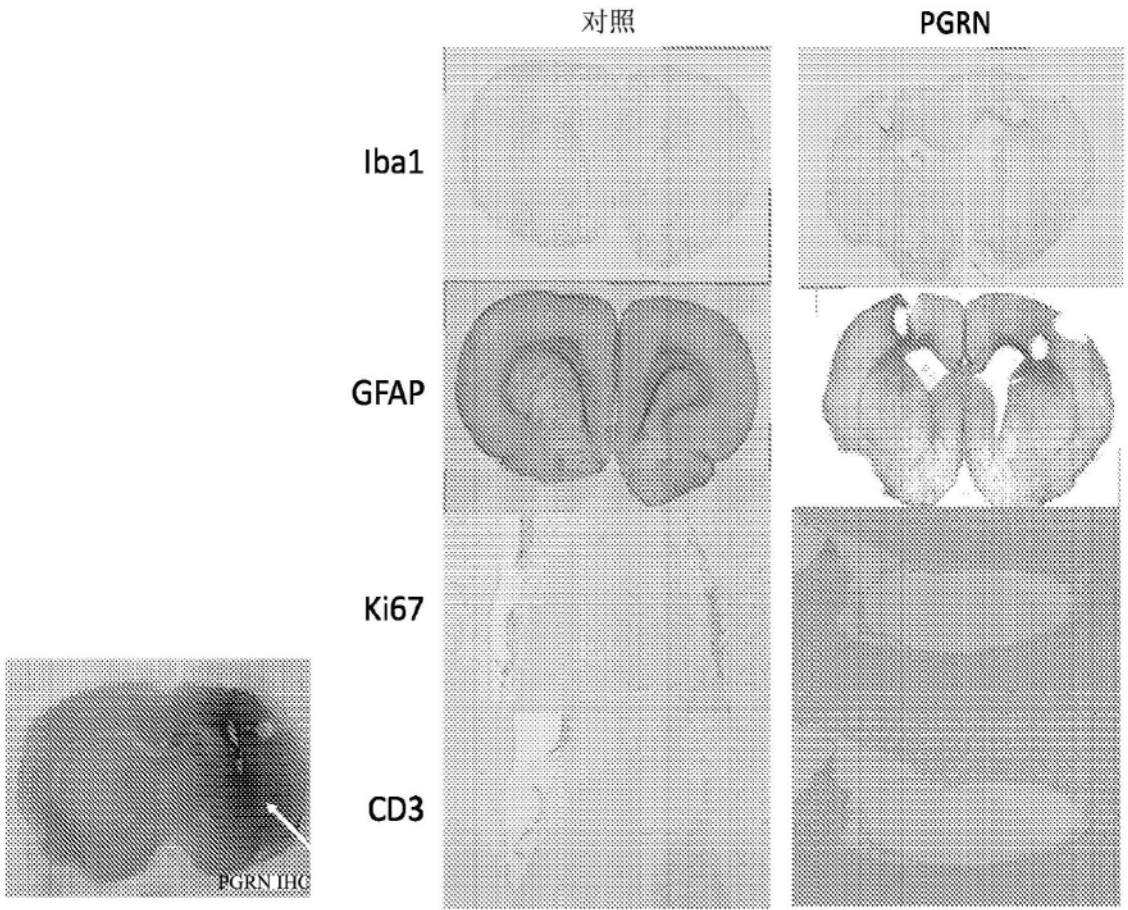


图 9A

图 9B

图9

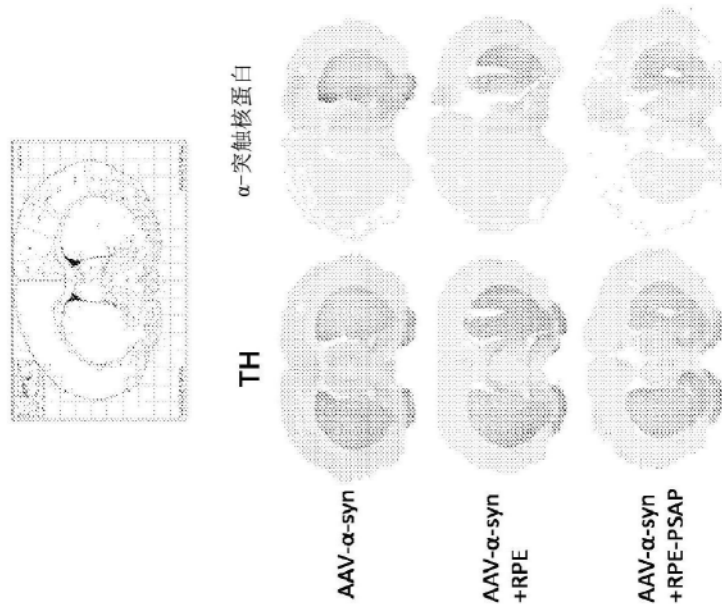


图 10B

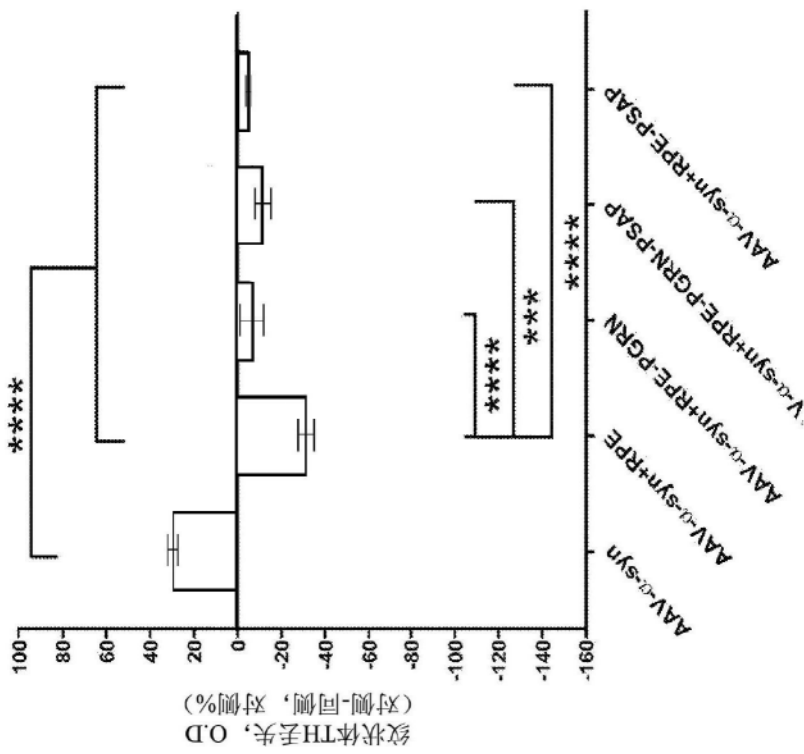


图 10A

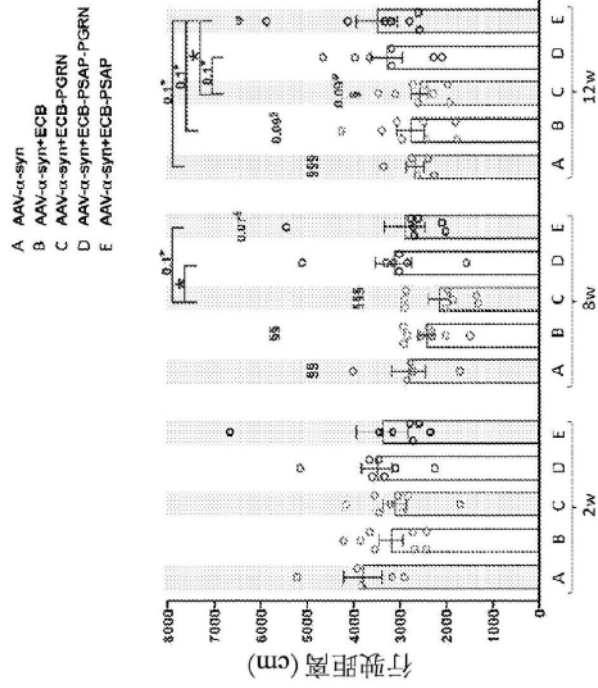


图 10D

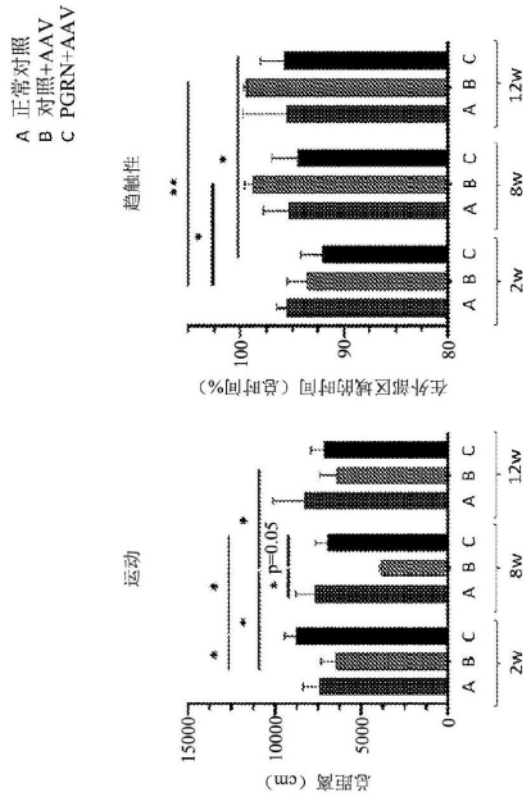


图 10C

图10

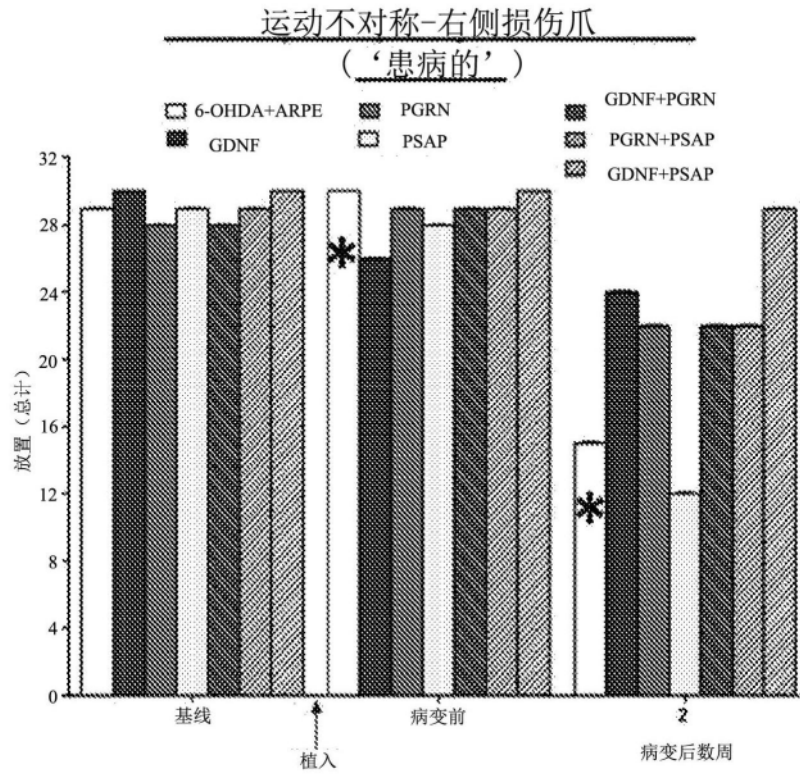


图11

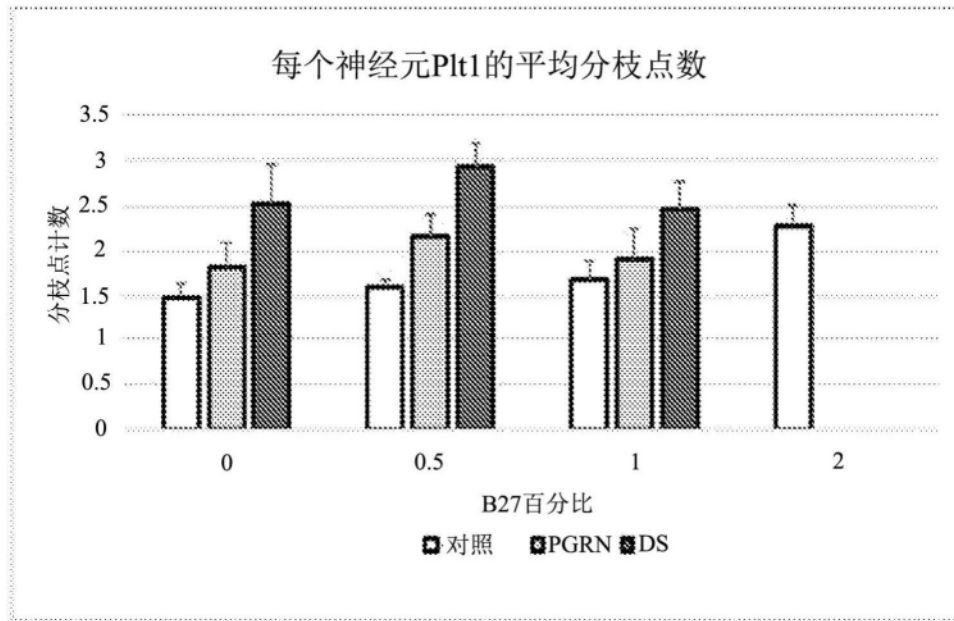


图 12A

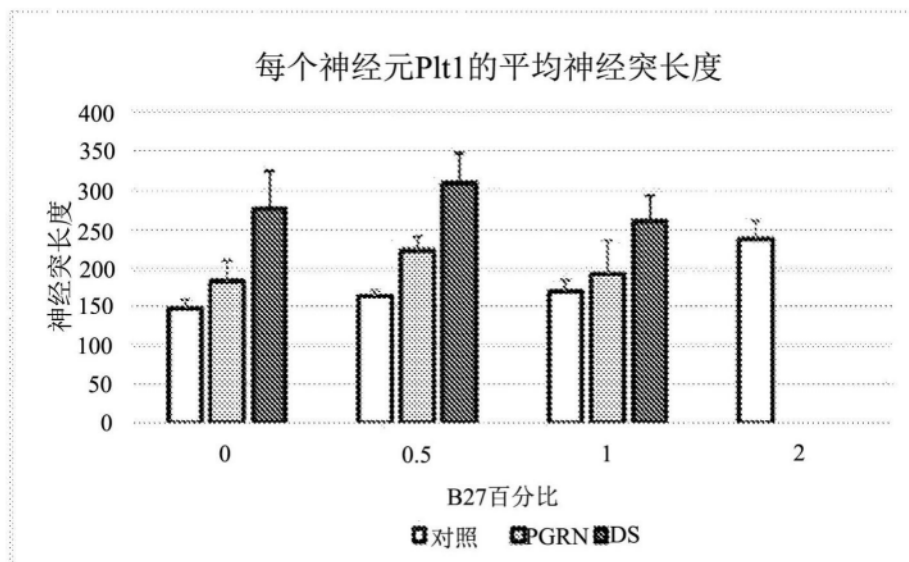


图 12B

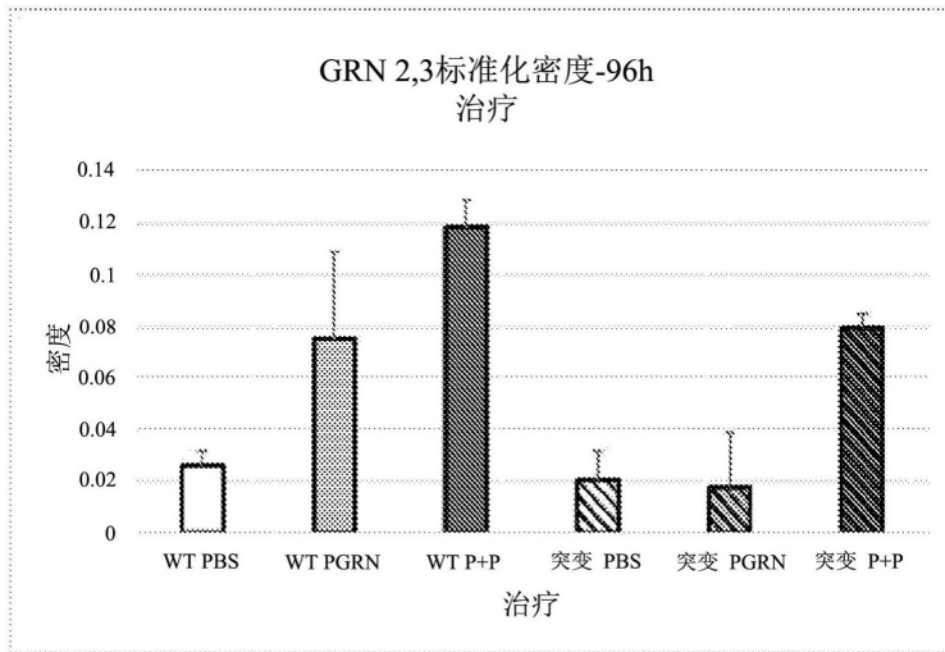


图 12C

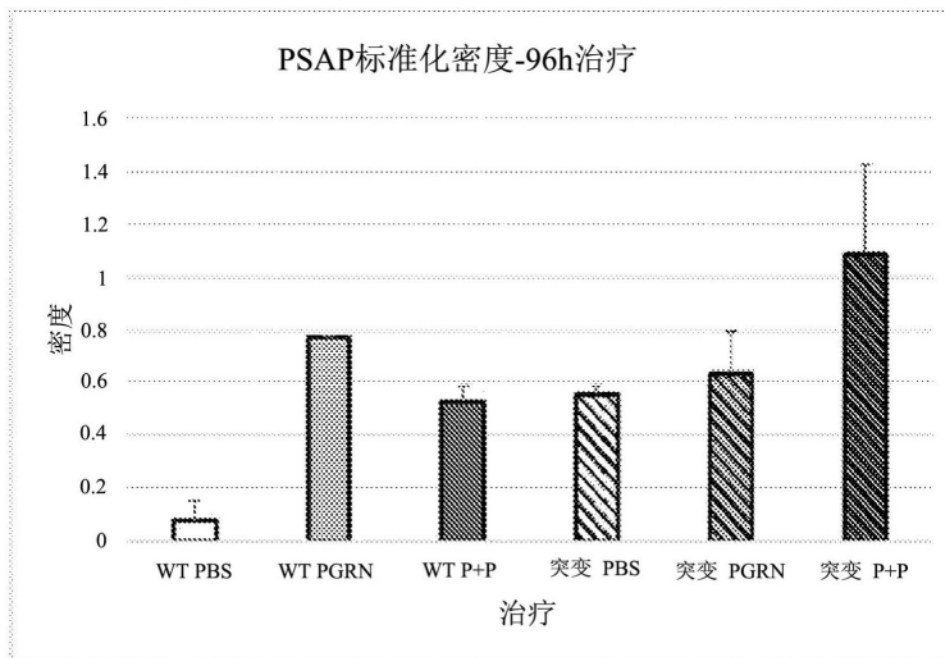


图 12D

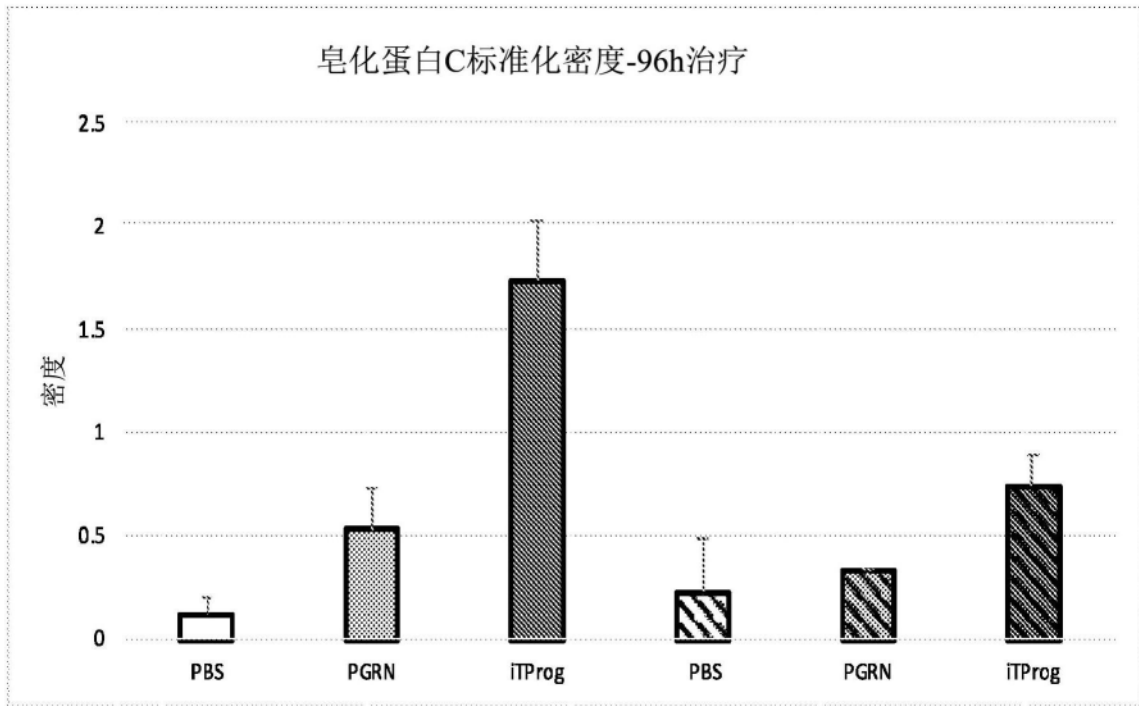


图 12E

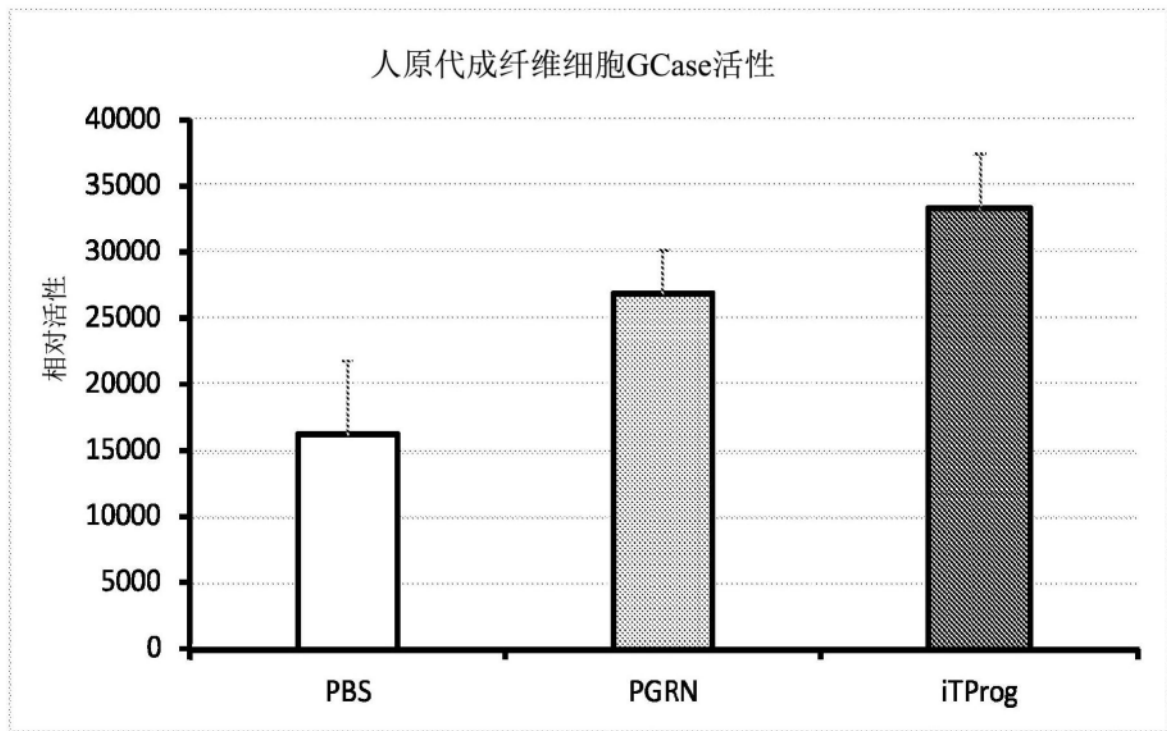


图 12F

图12

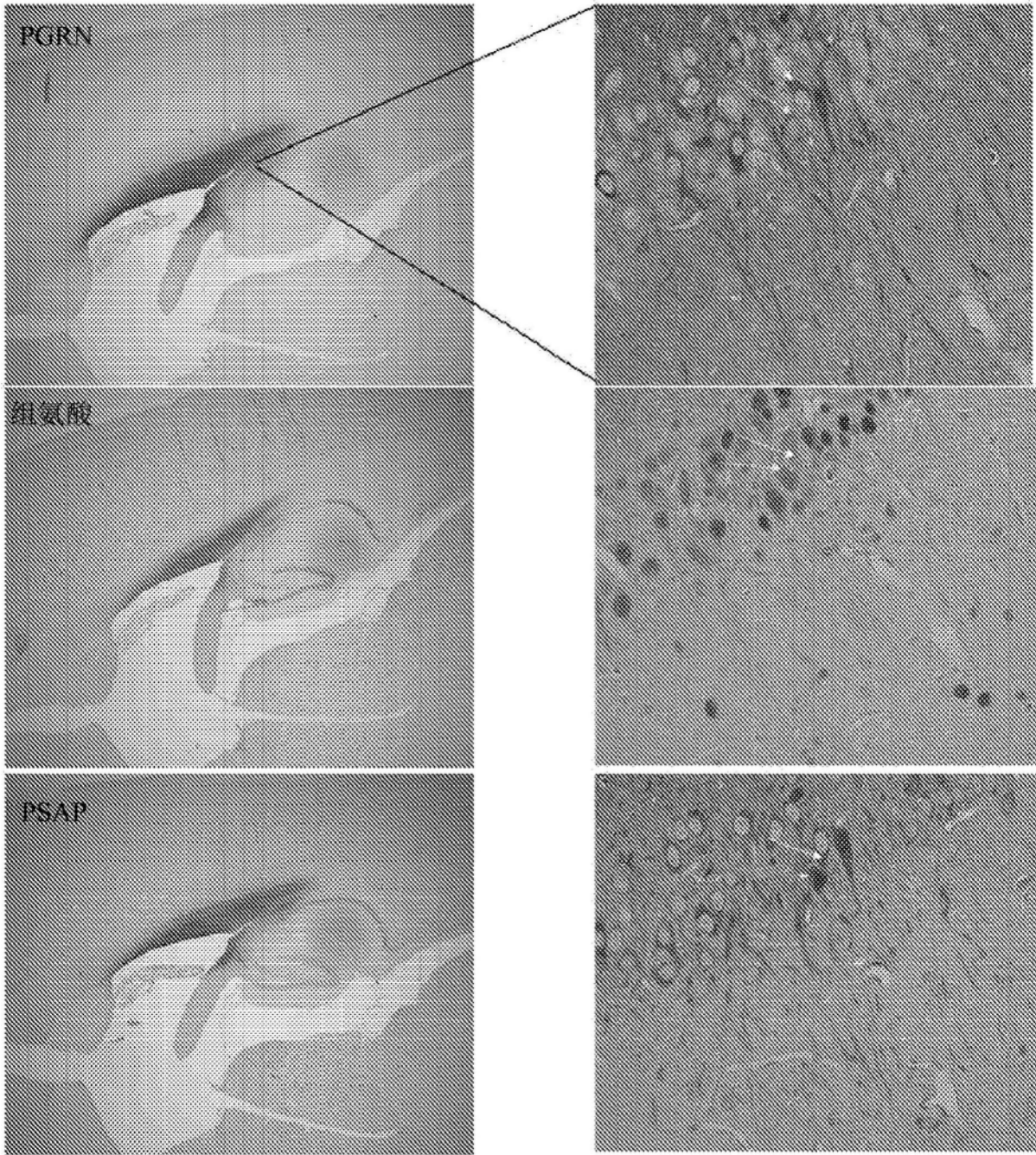


图13

图14B

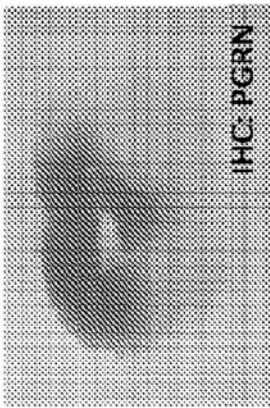


图14D

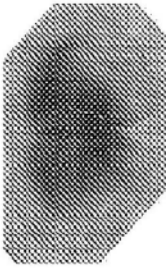


图14E



图14C

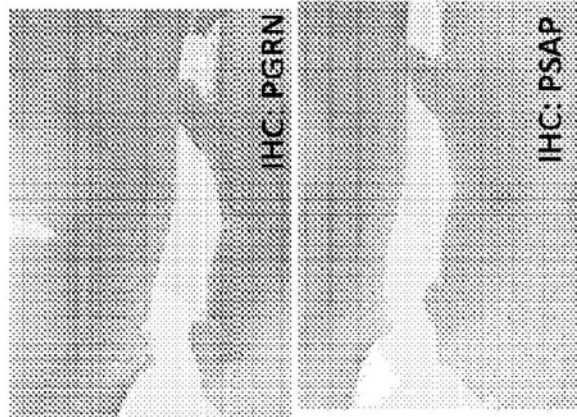
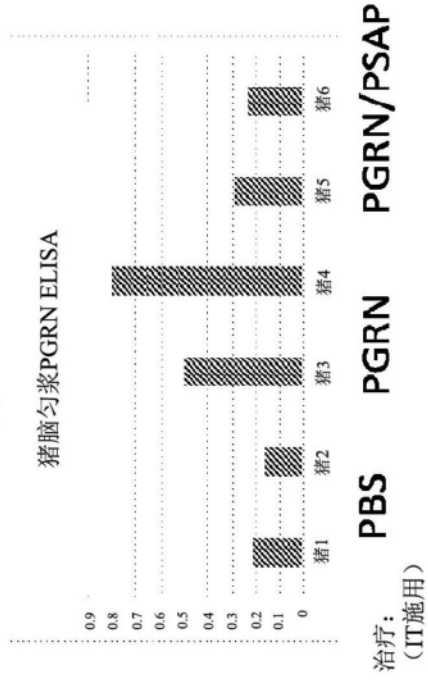


图14F



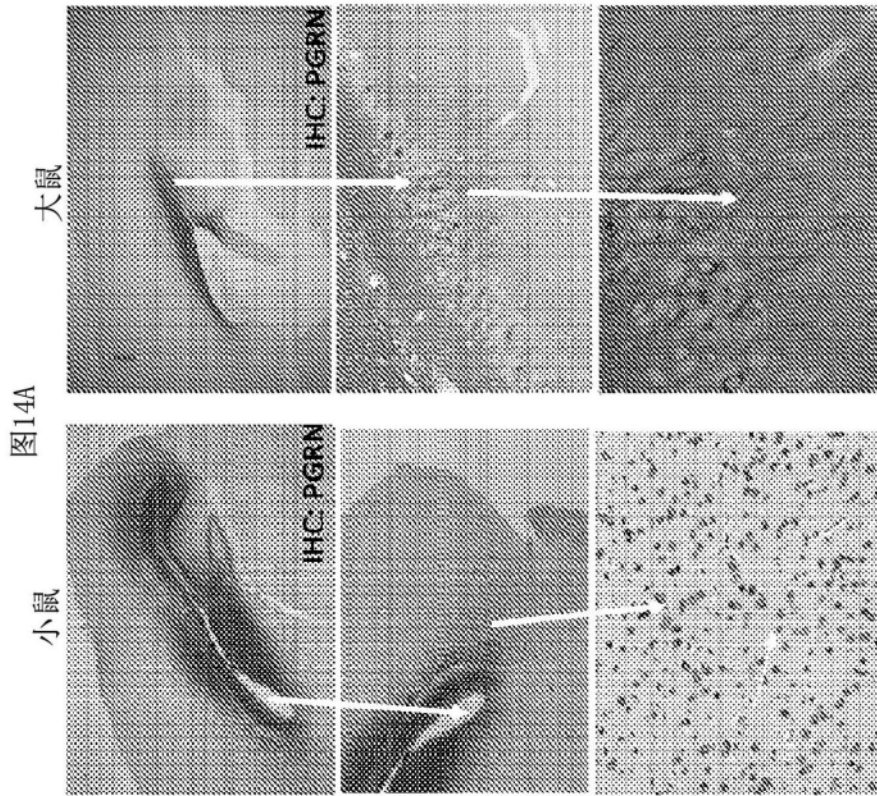


图14

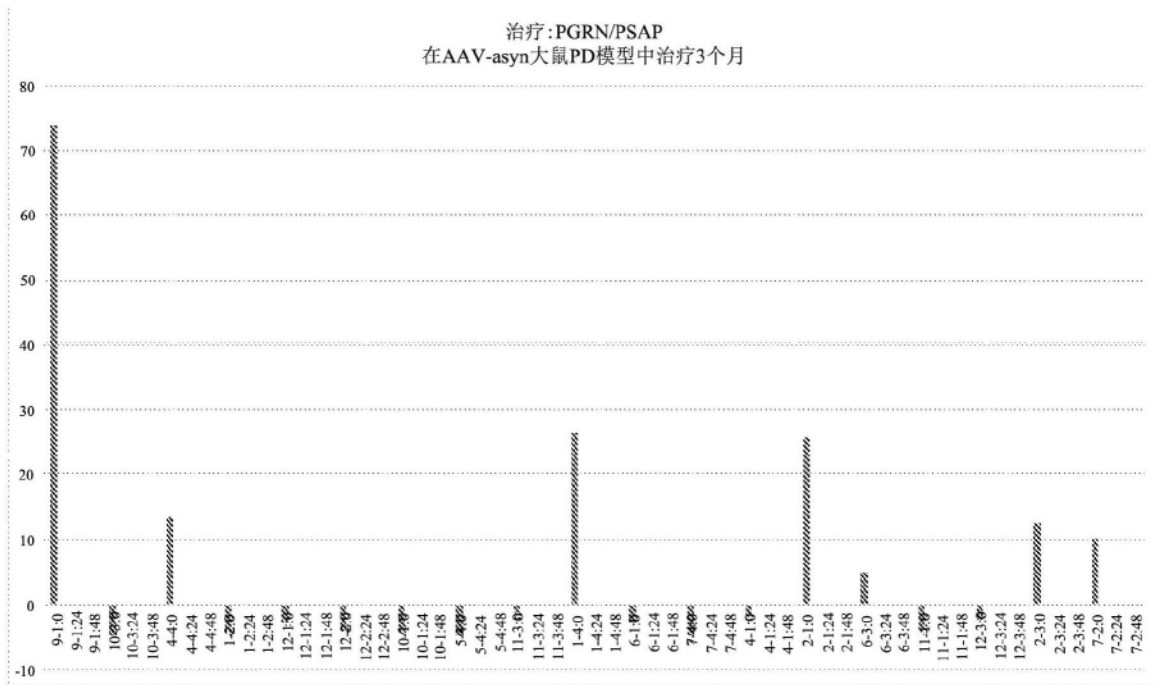


图 15C

图15

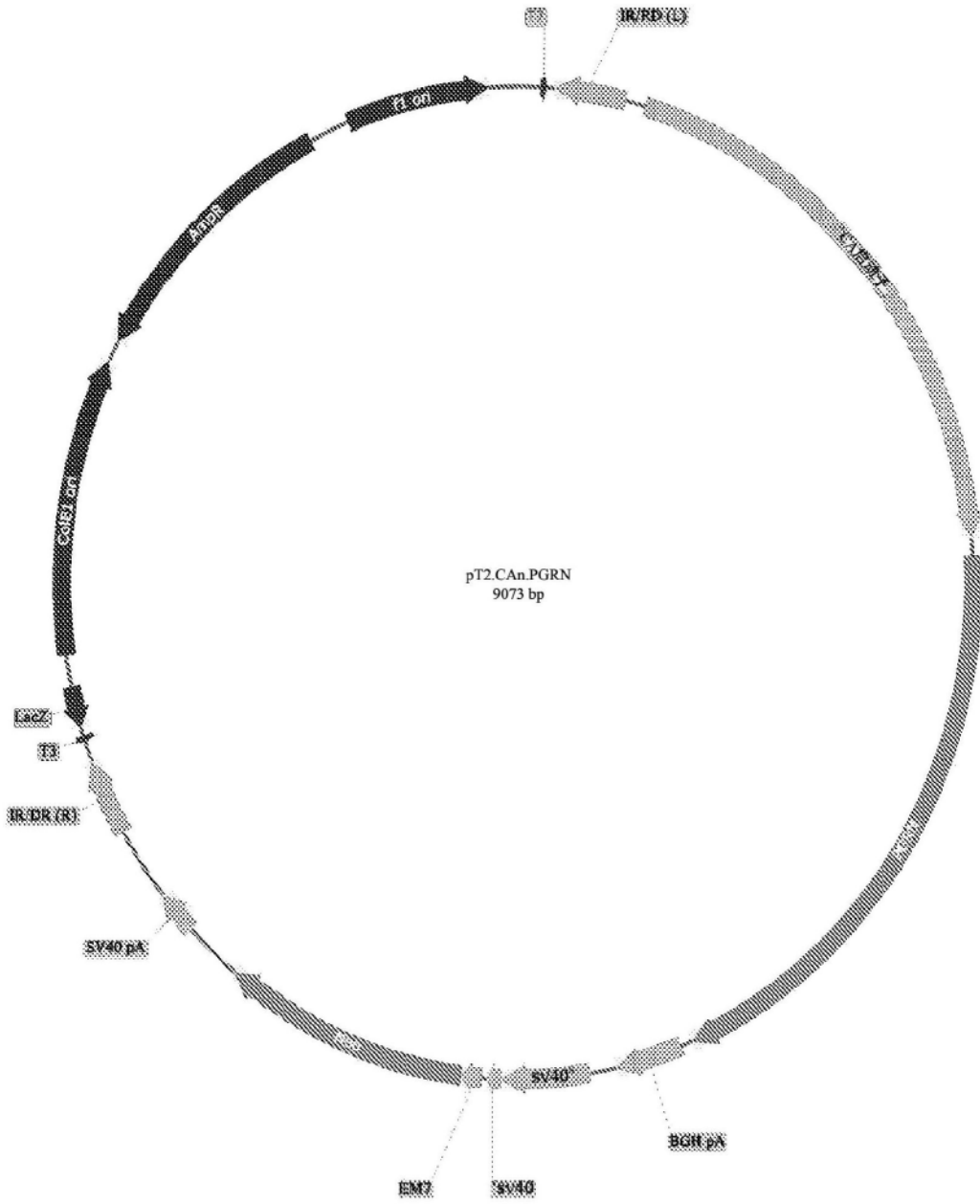


图16