(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108271364 A
(43)申请公布日 2018.07.10

(21)申请号 201680044063.4

(22)申请日 2016.05.27

(30)优先权数据
62/168,309 2015.05.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.01.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/034751 2016.05.27

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/196328 EN 2016.12.08

(71)申请人 宾夕法尼亚大学理事会
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 杨小鲁 郭骊骊

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
代理人 张英 沈敬亭

(51)Int.Cl.
A61P 11/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
G01N 33/566(2006.01)
G01N 33/68(2006.01)

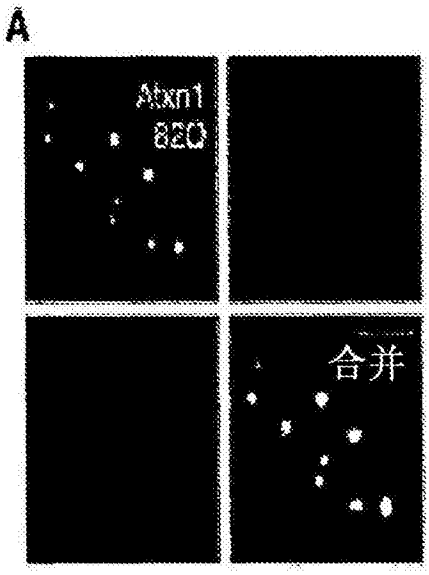
权利要求书3页 说明书77页
序列表230页 附图97页

(54)发明名称

用于降解错误折叠的蛋白质的组合物和方法

(57)摘要

本发明涉及用于促进错误折叠的蛋白质和蛋白质聚集体的降解的组合物和方法。该组合物和方法可以用于治疗与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的病症。在某些情况下，该组合物和方法涉及一种或多种TRIM蛋白或者一种或多种STUbL的调节剂。



CN 108271364 A

1.一种用于治疗或预防与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的组合物，所述组合物包含一种或多种TRIM蛋白的调节剂。

2.根据权利要求1所述的组合物，其中，所述调节剂增加所述一种或多种TRIM蛋白的表达或活性。

3.根据权利要求1所述的组合物，其中，所述调节剂为由化学化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化学化合物、核酸、载体和反义核酸组成的组中的至少一种。

4.根据权利要求1所述的组合物，其中，所述调节剂增加选自由以下组成的组中的至少一种的表达或活性：人TRIM3、TRIM4、TRIM5、TRIM6、TRIM7、TRIM9、TRIM11、TRIM13、TRIM14、TRIM15、TRIM16、TRIM17、TRIM19(在本文中还称为“PML”)、TRIM20、TRIM21、TRIM24、TRIM25、TRIM27、TRIM28、TRIM29、TRIM32、TRIM34、TRIM39、TRIM43、TRIM44、TRIM45、TRIM46、TRIM49、TRIM50、TRIM52、TRIM58、TRIM59、TRIM65、TRIM67、TRIM69、TRIM70、TRIM74和TRIM75；和小鼠TRIM30。

5.根据权利要求1所述的组合物，其中，所述组合物包含含有一种或多种TRIM蛋白的分离的肽。

6.根据权利要求5所述的组合物，其中，所述分离的肽还包含细胞穿透肽(CPP)以允许所述分离的肽进入细胞。

7.根据权利要求6所述的组合物，其中，所述CPP包含HIV tat的蛋白转导域。

8.根据权利要求1所述的组合物，其中，所述组合物包含编码一种或多种TRIM蛋白的分离的核酸分子。

9.根据权利要求1所述的组合物，其中，所述疾病或病症为polyQ病症。

10.根据权利要求1所述的组合物，其中，所述疾病或病症是神经退行性疾病或病症，选自由脊髓小脑性共济失调(SCA)1型(SCA1)、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17、亨廷顿舞蹈病、齿状核红核苍白球路易体萎缩症(DRPLA)、阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、传染性海绵状脑病(朊病毒疾病)、滔蛋白病变和额颞叶脑退行性病变(FTLD)组成的组。

11.根据权利要求1所述的组合物，其中，所述疾病或病症选自由AL淀粉样变性、AA淀粉样变性、家族性地中海热、老年系统性淀粉样变性、家族性淀粉样多神经病、透析相关的淀粉样变性、ApoAI淀粉样变性、ApoAII淀粉样变性、ApoAIV淀粉样变性、芬兰型遗传性淀粉样变性、溶菌酶淀粉样变性、纤维蛋白原淀粉样变性、冰岛型遗传性脑淀粉样血管病、II型糖尿病、甲状腺髓样癌、心房性淀粉样变性、遗传性脑出血伴淀粉样变性、垂体泌乳素瘤、注射局部化淀粉样变性、主动脉内侧淀粉样变性、遗传性格子状角膜变性、与倒睫相关的角膜淀粉样变性、白内障、牙源性钙化上皮肿瘤、肺泡蛋白沉积症、包涵体肌炎和苔藓型皮肤淀粉样变性组成的组。

12.根据权利要求1所述的组合物，其中，所述疾病或病症是与p53突变聚集体有关的癌症。

13.一种用于治疗或预防对其有需要的受试者的与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的方法，其中，所述方法包括给予所述受试者包含一种或多种TRIM蛋白的调节剂的组合物。

14.根据权利要求13所述的方法，其中，所述调节剂增加所述一种或多种TRIM蛋白的表

达或活性。

15.根据权利要求13所述的方法，其中，所述调节剂为选自由化学化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化学化合物、核酸、载体和反义核酸组成的组中的至少一种。

16.根据权利要求13所述的方法，其中，所述调节剂增加选自由以下组成的组中的至少一种的表达或活性：人TRIM3、TRIM4、TRIM5、TRIM6、TRIM7、TRIM9、TRIM11、TRIM13、TRIM14、TRIM15、TRIM16、TRIM17、TRIM19(在本文中还称为“PML”)、TRIM20、TRIM21、TRIM24、TRIM25、TRIM27、TRIM28、TRIM29、TRIM32、TRIM34、TRIM39、TRIM43、TRIM44、TRIM45、TRIM46、TRIM49、TRIM50、TRIM52、TRIM58、TRIM59、TRIM65、TRIM67、TRIM69、TRIM70、TRIM74和TRIM75；和小鼠TRIM30。

17.根据权利要求13所述的方法，其中，所述组合物包含含有一种或多种TRIM蛋白的分离的肽。

18.根据权利要求17所述的方法，其中，所述分离的肽还包含细胞穿透肽(CPP)以允许所述分离的肽进入细胞。

19.根据权利要求18所述的方法，其中，所述CPP包含HIV tat的蛋白转导域。

20.根据权利要求13所述的方法，其中，所述组合物包含编码一种或多种TRIM蛋白的分离的核酸分子。

21.根据权利要求13所述的方法，其中，所述病症为polyQ病症。

22.根据权利要求13所述的方法，其中，所述疾病或病症是神经退行性病症，选自由脊髓小脑性共济失调(SCA)1型(SCA1)、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17、亨廷顿舞蹈病、齿状核红核苍白球路易体萎缩症(DRPLA)、阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、传染性海绵状脑病(朊病毒疾病)、滔蛋白病变和额颞叶脑退行性病变(FTLD)组成的组。

23.根据权利要求13所述的方法，其中，所述疾病或病症选自由AL淀粉样变性、AA淀粉样变性、家族性地中海热、老年系统性淀粉样变性、家族性淀粉样多神经病、透析相关的淀粉样变性、ApoAI淀粉样变性、ApoAII淀粉样变性、ApoAIV淀粉样变性、芬兰型遗传性淀粉样变性、溶菌酶淀粉样变性、纤维蛋白原淀粉样变性、冰岛型遗传性脑淀粉样血管病、II型糖尿病、甲状腺髓样癌、心房性淀粉样变性、遗传性脑出血伴淀粉样变性、垂体泌乳素瘤、注射局部化淀粉样变性、主动脉内侧淀粉样变性、遗传性格子状角膜变性、与倒睫相关的角膜淀粉样变性、白内障、牙源性钙化上皮肿瘤、肺泡蛋白沉积症、包涵体肌炎和苔藓型皮肤淀粉样变性组成的组。

24.根据权利要求13所述的方法，其中，所述疾病或病症是与p53突变聚集体有关的癌症。

25.根据权利要求13所述的方法，其中，所述方法包括向所述受试者的至少一种神经细胞给予所述组合物。

26.一种用于治疗或预防与功能性突变蛋白的降解有关的疾病或病症的组合物，所述组合物包含一种或多种TRIM蛋白的调节剂。

27.根据权利要求26所述的组合物，其中，所述调节剂增加所述一种或多种TRIM蛋白的表达或活性。

28.根据权利要求26所述的组合物，其中，所述调节剂为由化学化合物、蛋白质、肽、拟

肽、抗体、核糖酶、小分子化学化合物、核酸、载体和反义核酸组成的组中的至少一种。

29.根据权利要求26所述的组合物，其中，所述疾病或病症是囊性纤维化。

30.一种用于治疗或预防对其有需要的受试者的与功能性突变蛋白的降解有关的疾病或病症的方法，所述方法包括给予所述受试者包含一种或多种TRIM蛋白的调节剂的组合物。

31.根据权利要求30所述的方法，其中，所述调节剂增加所述一种或多种TRIM蛋白的表达或活性。

32.根据权利要求30所述的方法，其中，所述调节剂为选自由化学化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化学化合物、核酸、载体和反义核酸组成的组中的至少一种。

33.根据权利要求30所述的方法，其中，所述疾病或病症是囊性纤维化。

34.一种用于治疗或预防与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的组合物，所述组合物包含一种或多种SUMO靶向的泛素连接酶(STUb1)的调节剂。

35.根据权利要求34所述的组合物，其中，所述调节剂增加一种或多种STUbL的表达或活性。

36.根据权利要求34所述的组合物，其中，所述调节剂为由化学化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化学化合物、核酸、载体和反义核酸组成的组中的至少一种。

37.根据权利要求34所述的组合物，其中，所述调节剂增加RNF4的表达或活性。

38.一种用于治疗或预防对其有需要的受试者的与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的方法，所述方法包括给予所述受试者包含一种或多种STUbL的调节剂的组合物。

39.根据权利要求38所述的方法，其中，所述调节剂增加所述一种或多种STUbL的表达或活性。

40.根据权利要求38所述的方法，其中，所述调节剂为由化学化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化学化合物、核酸、载体和反义核酸组成的组中的至少一种。

41.根据权利要求38所述的方法，其中，所述调节剂增加RNF4的表达或活性。

42.一种用于产生重组蛋白的方法，包括向修饰为表达重组蛋白的细胞给予一种或多种TRIM蛋白的调节剂。

43.根据权利要求42所述的方法，其中，所述调节剂包含含有一种或多种所述TRIM蛋白的分离的肽。

44.根据权利要求42所述的方法，其中，所述调节剂包含编码一种或多种TRIM蛋白的分离的核酸分子。

用于降解错误折叠的蛋白质的组合物和方法

[0001] 相关申请的引证

[0002] 本申请要求享有2015年5月29日提交的美国临时专利申请号62/168,309的优先权,其内容通过引证以其全部并入本文。

[0003] 有关联邦政府资助的研究或开发的声明

[0004] 本发明是伴随国立卫生研究院授予的CA088868、GM060911、CA182675、CA184867和P30AI045008下的政府支持做出的。政府对本发明具有一定的权利。

背景技术

[0005] 蛋白质是细胞的最丰富的大分子并且对几乎所有生理学过程是重要的。为了发挥它们的生物学功能,大部分蛋白质需要折叠成并维持它们的天然构象。尽管通过其氨基酸序列确定了蛋白质的天然构象,但是折叠过程异常复杂并且高度易于出错,并且在遗传突变、生物来源的错误和翻译后损伤等情况下可以进一步限制其应用(Dobson,2003,Nature,426:884-890;Goldberg,2003,Nature,426:895-899)。采取异常构象的蛋白质和由它们所形成的聚集体对细胞活力和功能具有持续的威胁。无法消除这些蛋白质与各种衰竭性人类疾病的病理发生密切相关(Selkoe,2003,Nature,426:900-904;Taylor et al.,2002,Science,296:1991-1995)。

[0006] 为了对抗蛋白质错误折叠,细胞采用两套广泛的蛋白质质量控制(PQC)系统:辅助蛋白质实现它们天然构象的系统,和一旦形成错误折叠的蛋白质,消除它们的系统。前者主要由大量的分子伴侣和它们的协同分子伴侣组成,其以ATP依赖性的方式保护处于它们的非天然状态的蛋白质并减少错误折叠和聚集体。著名的实例包括(1)热休克蛋白70(Hsp70),其辅助各种蛋白质的折叠;(2)Hsp60/伴侣蛋白,其形成大分子笼以包封相对小的蛋白质用于不间断的折叠;和(3)HSP90,其最通常作用于参与细胞信号传导和转录的蛋白(Hartl et al.,2011,Nature,475:324-332)。

[0007] 去除错误折叠的蛋白质的系统包括蛋白质解聚酶。例如,原核细胞或低等真核细胞中的Hsp100蛋白(例如,细菌中的ClpB和酵母中的Hsp104)可以再溶解蛋白质聚集体,从而与Hsp70及其协同分子伴侣Hsp40共同作用(Glover and Linquist,1998,Cell,94:73-82)。尽管如此,考虑到蛋白质错误折叠是不可避免的并且由于突变、生物来源的错误或不可修复的损伤而通常无法逆转,因此细胞最终依赖于降解系统来维持蛋白质量。然而,对这些系统的理解仍较差。尽管泛素-蛋白酶体途径以及自噬一定是这些系统的重要部分,但是它们如何选择性识别错误折叠的蛋白质并靶向它们来降解的关键问题仍是难以理解的(Goldberg,2003,Nature,426:895-899;Tyedmers et al.,2010,Nat Rev Mol Cell Biol,11:777-788)。

[0008] 此外,与其它细胞隔室,如内质网相比(Buchberger et al.,2010,Mol Cell,40:238-252),细胞核中的PQC系统是非常不清楚的。细胞核中的错误折叠的蛋白质对分裂期后的哺乳动物细胞(例如,神经元和心肌细胞)可以是特别有害的,不能在有丝分裂期间通过破环核膜来除去这些蛋白。通过神经元包涵体的形成强调了理解该细胞隔室中PQC的重要

性，神经元包涵体的形成与多种显性遗传的神经退行性疾病，包括亨廷顿舞蹈病(HD)和几种类型的脊髓小脑性共济失调(SCA)有关。这些疾病是由编码polyQ的CAG重复的相关基因内的扩增引起的。它们在polyQ延伸超过疾病特异的阈值长度时出现，并且随其长度增加而逐渐变得更加严重(Orr and Zoghbi,2007,Annu Rev Neurosci,30:575-621)。

[0009] 因此，本领域存在对于消除错误折叠的蛋白质的组合物和方法的需要。本发明满足了该尚未满足的需要。

发明内容

[0010] 在一个方面，本发明提供了用于治疗或预防与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的组合物，其中组合物包含一种或多种TRIM蛋白的调节剂。在一个实施方式中，调节剂增加一种或多种TRIM蛋白的表达或活性。在一个实施方式中，调节剂为以下中的至少一种：化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化合物、核酸、载体和反义核酸。

[0011] 在一个实施方式中，调节剂增加人TRIM3、TRIM4、TRIM5、TRIM6、TRIM7、TRIM9、TRIM11、TRIM13、TRIM14、TRIM15、TRIM16、TRIM17、TRIM19(在本文中还称为“PML”)、TRIM20、TRIM21、TRIM24、TRIM25、TRIM27、TRIM28、TRIM29、TRIM32、TRIM34、TRIM39、TRIM43、TRIM44、TRIM45、TRIM46、TRIM49、TRIM50、TRIM52、TRIM58、TRIM59、TRIM65、TRIM67、TRIM69、TRIM70、TRIM74和TRIM75；和小鼠TRIM30中至少一种的表达或活性。

[0012] 在一个实施方式中，组合物包含含有一种或多种TRIM蛋白的分离的肽。在一个实施方式中，分离的肽还包含细胞穿透肽(CPP)以使得分离的肽进入细胞。在一个实施方式中，CPP包含HIV tat的蛋白转导域。

[0013] 在一个实施方式中，组合物包含编码一种或多种TRIM蛋白的分离的核酸分子。

[0014] 在一个实施方式中，疾病或病症为polyQ病症。在一个实施方式中，疾病或病症是神经退行性疾病或病症，其选自由脊髓小脑性共济失调(SCA)1型(SCA1)、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17、亨廷顿舞蹈病、齿状核红核苍白球路易体萎缩症(DRPLA)、阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、传染性海绵状脑病(朊病毒疾病)、滔蛋白病变和额颞叶脑退行性病变(FTLD)。在一个实施方式中，疾病或病症选自AL淀粉样变性、AA淀粉样变性、家族性地中海热、老年系统性淀粉样变性、家族性淀粉样多神经病、透析相关性淀粉样变性、ApoAI淀粉样变性、ApoAII淀粉样变性、ApoAIV淀粉样变性、芬兰型遗传性淀粉样变性、溶菌酶淀粉样变性、纤维蛋白原淀粉样变性、冰岛型遗传性脑淀粉样血管病、II型糖尿病、甲状腺髓样癌、心房性淀粉样变性、遗传性脑出血伴淀粉样变性、垂体泌乳素瘤、注射定位的淀粉样变性、主动脉内侧淀粉样变性、遗传性格子状角膜变性、与倒睫相关的角膜淀粉样变性、白内障、牙源性钙化上皮肿瘤、肺泡蛋白沉积症、包涵体肌炎和苔藓型皮肤淀粉样变性。在一个实施方式中，疾病或病症是与p53突变聚集体有关的癌症。

[0015] 在一个方面，本发明提供了治疗或预防对其有需要的受试者的与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的方法，其中方法包括向受试者给予包含一种或多种TRIM蛋白的调节剂的组合物。在一个实施方式中，调节剂增加一种或多种TRIM蛋白的表达或活性。在一个实施方式中，调节剂为以下中的至少一种：化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化合物、核酸、载体和反义核酸。

[0016] 在一个实施方式中，调节剂增加人TRIM3、TRIM4、TRIM5、TRIM6、TRIM7、TRIM9、TRIM11、TRIM13、TRIM14、TRIM15、TRIM16、TRIM17、TRIM19(在本文中还称为“PML”)、TRIM20、TRIM21、TRIM24、TRIM25、TRIM27、TRIM28、TRIM29、TRIM32、TRIM34、TRIM39、TRIM43、TRIM44、TRIM45、TRIM46、TRIM49、TRIM50、TRIM52、TRIM58、TRIM59、TRIM65、TRIM67、TRIM69、TRIM70、TRIM74和TRIM75；和小鼠TRIM30中至少一种的表达或活性。

[0017] 在一个实施方式中，组合物包含含有一种或多种TRIM蛋白的分离的肽。在一个实施方式中，分离的肽还包含细胞穿透肽(CPP)以使得分离的肽进入细胞。在一个实施方式中，CPP包含HIV tat的蛋白转导域。

[0018] 在一个实施方式中，组合物包含编码一种或多种TRIM蛋白的分离的核酸分子。

[0019] 在一个实施方式中，疾病或病症为polyQ病症。在一个实施方式中，疾病或病症是神经退行性疾病或病症，其选自脊髓小脑性共济失调(SCA)1型(SCA1)、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17、亨廷顿舞蹈病、齿状核红核苍白球路易体萎缩症(DRPLA)、阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、传染性海绵状脑病(朊病毒疾病)、滔蛋白病变和额颞叶脑退行性病变(FTLD)。在一个实施方式中，疾病或病症选自AL淀粉样变性、AA淀粉样变性、家族性地中海热、老年系统性淀粉样变性、家族性淀粉样多神经病、透析相关的淀粉样变性、ApoAI淀粉样变性、ApoAII淀粉样变性、ApoAIV淀粉样变性、芬兰型遗传性淀粉样变性、溶菌酶淀粉样变性、纤维蛋白原淀粉样变性、冰岛型遗传性脑淀粉样血管病、II型糖尿病、甲状腺髓样癌、心房性淀粉样变性、遗传性脑出血伴淀粉样变性、垂体泌乳素瘤、注射定位的淀粉样变性、主动脉内侧淀粉样变性、遗传性格子状角膜变性、与倒睫相关的角膜淀粉样变性、白内障、牙源性钙化上皮肿瘤、肺泡蛋白沉积症、包涵体肌炎和苔藓型皮肤淀粉样变性。在一个实施方式中，疾病或病症是与p53突变聚集体有关的癌症。

[0020] 在一个实施方式中，方法包括向受试者的至少一种神经细胞给予组合物。

[0021] 在一个方面，本发明提供了用于治疗或预防与功能突变蛋白的降解有关的疾病或病症的组合物，其中组合物包含一种或多种TRIM蛋白的调节剂。在一个实施方式中，调节剂增加一种或多种TRIM蛋白的表达或活性。在一个实施方式中，调节剂为以下中的至少一种：化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化合物、核酸、载体和反义核酸。在一个实施方式中，疾病或病症为囊性纤维化。

[0022] 在一个方面，本发明提供了用于治疗或预防对其有需要的受试者中与功能突变蛋白的降解有关的疾病或病症的方法，其中方法包括向受试者给予包含一种或多种TRIM蛋白的调节剂的组合物。在一个实施方式中，调节剂增加一种或多种TRIM蛋白的表达或活性。在一个实施方式中，调节剂为以下中的至少一种：化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化合物、核酸、载体和反义核酸。在一个实施方式中，疾病或病症为囊性纤维化。

[0023] 在一个方面，本发明提供了治疗或预防与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的组合物，其中组合物包含一种或多种SUMO靶向的泛素连接酶(STUb1)的调节剂。在一个实施方式中，调节剂增加一种或多种STUbL的表达或活性。在一个实施方式中，调节剂为以下中的至少一种：化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化合物、核酸、载体和反义核酸。在一个实施方式中，调节剂增加RNF4的表达或活性。

[0024] 在一个方面，本发明提供了治疗或预防对其有需要的受试者中与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的方法，其中方法包括向受试者给予包含一种或多

种STUbL的调节剂的组合物。在一个实施方式中，调节剂增加一种或多种STUbL的表达或活性。在一个实施方式中，调节剂为以下中的至少一种：化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化合物、核酸、载体和反义核酸。在一个实施方式中，调节剂增加RNF4的表达或活性。

[0025] 在一个方面，本发明提供了用于产生重组蛋白的方法，其中方法包括向修饰以表达重组蛋白的细胞给予一种或多种TRIM蛋白的调节剂。在一个实施方式中，调节剂包含含有一种或多种TRIM蛋白的分离的肽。在一个实施方式中，调节剂包含编码一种或多种TRIM蛋白的分离的核酸分子。

附图说明

[0026] 当结合附图阅读时，将更好地理解本发明优选实施方案的下列详细说明。出于说明本发明的目的，在附图中显示了本发明优选的实施方式。然而，应理解本发明不限于附图中所示实施方式的特定布置和方法。

[0027] 图1包含图1A至图1L，其显示了表明PML促进Atxn1 82Q及其它细胞核错误折叠的蛋白质的降解的实例实验结果。(图1A)用抗PML抗体(红色)和DAPI(蓝色)对Atxn1 82Q-GFP转染的HeLa细胞染色。显示了单个和合并的图像。比例尺10μm。(图1B)在HeLa细胞中单独或与PML一起表达Atxn1 82Q-GFP。左图，细胞的代表性荧光图像。比例尺20μm。右图，基于Atxn1 82Q-GFP包涵体尺寸的细胞定量。(图1C)在HeLa细胞中单独或与PML一起表达Atxn1 82Q-GFP(左图)，或者在先前用对照(-)或PML siRNA处理的HeLa细胞中单独表达Atxn182Q-GFP。通过过滤器阻滞测定(对于SR部分)或免疫印迹分析(WB；对于其它部分)，分析细胞裂解液部分(当指明时)和全细胞裂解液(WCL)。指出了分子量标准(以kDa计)和SS或SR Atxn1相对于肌动蛋白的相对比率。(图1D)通过WB分析，当在HeLa细胞中单独或与PML一起表达时(左图)，或者在用对照或PML siRNA处理的HeLa细胞中单独表达时(右图)，FLAG-Atxn1 82Q或30Q的稳态水平。(图1E)通过脉冲追踪测定和放射自显影分析，PML对总FLAG-Atxn1 82Q蛋白稳定性的影响。显示了^{35}S标记的Atxn1 82Q的相对量。(图1F和图1G)通过CHX处理和WB分析，PML过表达(图1F)和降低(图1G)对Atxn1 82Q-GFP稳定性的影响。(图1H)在不存在或存在MG132的情况下，PML对Atxn182Q-GFP水平的影响。(图1I)顶部图，在不存在或存在PML的情况下，具有细胞质(左图)和细胞核(右图)包涵体的表达Httex1p 97QP细胞的相对百分比(平均值+SD，n＝3)。底部图，用抗Htt抗体免疫染色的转染细胞的代表性荧光图像。箭头表示Httex1p 97QP聚集体。(图1J和图1K)在有和没有PML过表达的细胞中，HA-Httex1p 97QP和HA-Httex1p 97QP(KR)(图1J)和GFP-TDP-43(图1K)的水平。几乎所有Htt聚集体处于SR部分中。(图1L)通过CHX处理和WB分析，对照和PML-耗尽的细胞中nFucDM-GFP的稳定性。

[0028] 图2包含图2A至图2E，显示了实例实验的结果，其表明了PML对错误折叠的蛋白质的识别。(图2A)通过体外牵出试验，然后通过WB(顶部和底部图)和丽春红S染色(中间图)分析，GST-Htt 25Q和GST-Htt 103Q对固定的FLAG-PML和FLAG-GFP(阴性对照)的结合。*IgG重链。(图2B)如(图2A)中分析的，GST-PML(右图所示)和对照GST蛋白对固定在Ni-NTA珠上的天然(N)和脲变性的(D)荧光素酶(luc)的结合。*结合至对照珠的来自BL21细菌裂解液的非特异性蛋白质。(图2C)通过WB(顶部和中间图)和考马斯亮蓝染色(底部图)分析，所指示的GST-Htt融合蛋白对缀合在抗Flag M2珠或对照珠上的FLAG-PML CC的结合。(图2D)PML

F12/SRS2(右图所示)对来源于荧光素酶的肽文库的结合。显示了每行中斑点印迹的第一个肽的N末端氨基酸和最后一个肽的数目。(图2E)相对于其在荧光素酶肽阵列中的出现,PML SRS2-结合肽中每个氨基酸的出现。

[0029] 图3包含图3A至图3F,显示了表明SUMO2/3参与泛素化和PML介导的Atxn1 82Q降解的实例实验结果。(图3A)不使用或使用MG132处理的HeLa细胞中Atxn1 82Q的SUMO1和SUMO2/3修饰。为了更好地比较修饰的Atxn1 82Q,通过WB分析具有类似的未修饰的Atxn1 82Q水平的变性免疫沉淀(d-IP)产物。*非特异性条带。(图3B)使用或不使用MG132处理的表达GFP-SUMO2-或GFP-SUMO3的U2OS细胞中Atxn182Q的定位(通过抗FLAG抗体检测,红色)。比例尺,10μm。(图3C)通过d-IP,随后通过WB(顶部图)和丽春红S染色(底部图)分析的HeLa细胞中Atxn1 82Q和30Q的SUMO2/3修饰。(图3D)在先前用指明的siRNA转染的或者未转染的(-)HeLa细胞中,单独或者与SUMO1或HA-SUMO2KR一起表达Atxn1 82Q。细胞用或不用MG132处理。通过d-IP和WB分析FLAG-Atxn1 82Q的SUMO化和泛素化。(图3E)在用指出的siRNA预处理的HeLa细胞中单独或者与增加量的PML一起表达的Atxn1 82Q-GFP的水平。(图3F)在存在或不存在SUMO1或SUMO2KR的情况下,PML对Atxn1 82Q-GFP水平的影响。

[0030] 图4包含图4A至图4F,显示了表明PML促进Atxn1 82Q的SUMO化的实例实验的结果。(图4A)在不存在或存在HA-PML细胞并且不使用或使用MG132处理的情况下,HeLa细胞中FLAG-Atxn1 82Q的SUMO化。调节用于转染的Atxn1 82Q DNA的量以获得相当水平的未修饰的蛋白质。(图4B和图4C)在不使用或使用MG132处理的对照和PML siRNA转染的HeLa细胞中FLAG-Atxn1 82Q(图4B)和FLAG-nFlucDM-GFP(图4C)的SUMO化。(图4D和图4E)在存在如指出的重组FLAG-PML、FLAG-PML M6和SUMO2的情况下,进行纯化的HA-Atxn1 82Q-FLAG的SUMO化。在(图4D)中,调节不同d-IP产物的量以获得类似水平的未修饰的Atxn1 82Q(中间)。(图4F)在不存在或存在增加量的PML或PML M6的情况下,HeLa细胞中Atxn1 82Q-GFP的水平。

[0031] 图5包含图5A至图5I,显示了表明RNF4在Atxn1 82Q降解中的作用的实例实验结果。(图5A)不具有和具有RNF4过表达的HeLa细胞中Atxn1 82Q-GFP的水平。(图5B和图5C)通过CHX处理和WB分析,对照和消除PML的HeLa细胞中RNF4过表达对Atxn1 82Q-GFP稳定性的影响。(图5C)中显示了相对SS Atxn1 82Q/肌动蛋白比率。(图5D)用对照siRNA(-)或者三种RNF4siRNA的组合预处理的HeLa细胞中FLAG-Atxn1 82Q的水平。(图5E)对照和RNF4降低的HeLa细胞中Atxn182Q-GFP的代表性荧光图像。比例尺,20μm。(图5F)用载体(DMSO)或者MG132处理的HeLa细胞中Atxn1 82Q-GFP和内源RNF4的定位。比例尺,10μm。(图5G和图5H)在不具有和具有RNF4过表达的HeLa细胞中FLAG-Atxn1 82Q和FLAG-Atxn1 30Q(图5G)或者HA-Httex1p97QP和HA-Httex1p 97QP(KR)(图5H)的水平。(图5I)稳定表达shCtrl和shRNF4的HeLa细胞中nFlucDM-GFP的稳定性(左图)和这些细胞中RNF4的水平(右图)。

[0032] 图6包含图6A至图6I,显示了表明RNF4促进SUMO2/3-修饰的Atxn182Q的泛素化和降解的实例实验结果。(图6A和图6B)在使用或不使用MG132处理的HeLa细胞中,在不存在或存在RNF4的情况下,SUMO化的FLAG-Atxn1 82Q(图6A)和FLAG-nFlucDM-GFP(图6B)的水平。(图6C)如(图6A)中所分析,在用对照siRNA或RNF4siRNA的组合预处理的HeLa细胞中SUMO化的FLAG-Atxn1 82Q的水平。(图6D和图6E)在不存在或存在GST-RNF4的情况下,将结合在M2珠(+)上的未修饰和SUMO2-修饰的FLAG-Atxn1 82Q蛋白或者对照M2珠(-)与泛素化反应混合物一起温育。(图6D)实验设计的示意图。(图6E)FLAG-Atxn182Q(左图)和GST-RNF4(右图)

的WB分析。(图6F和图6G)HeLa中Atxn1 82Q-GFP和RNF4蛋白(通过抗FLAG抗体检测)的定位。比例尺,10μm。(图6H)HeLa细胞中指出的RNF4蛋白对Atxn1 82Q-GFP水平的影响。(图6I)用对照或RNF4siRNA预处理的HeLa细胞中PML过表达对Atxn1 82Q-GFP水平的影响。

[0033] 图7包含图7A至图7I,显示了表明PML缺陷加剧SCA1小鼠模型的行为和病理表型的实例实验结果。(图7A和图7B)在7(图7A)和11(图7B)周龄时,在加速转棒上的停留时间(平均值+SEM),括号中显示了动物的数目。(图7C和图7D)用苏木精染色的12周大动物的小脑切片。(图7C)分子层厚度的定量(平均值±SEM,n=3只小鼠/基因型)。(图7D)染色的代表性图像。比例尺,200μm。(图7E和图7F)用抗钙结合蛋白抗体染色的1岁大动物的小脑切片。(E)浦肯野细胞的定量,绘图为每1mm长度的体细胞平均数目(平均值±SEM,n=4只小鼠/基因型)。(F)染色的代表性图像。比例尺,200μm。(图7G和图7H)用抗泛素抗体染色并用苏木精复染的12周大小鼠的小脑皮层切片。(图7G)具有聚集体的浦肯野细胞的百分比(平均值±SEM,n=3只小鼠/基因型)。(图7H)免疫组织化学染色的代表性图像。箭头表示浦肯野细胞体中的泛素阳性的聚集体。比例尺,50μm。在无$Atxn1^{tg/-}$的小鼠中的浦肯野细胞中未观察到泛素阳性的聚集体(参见图14D)。(图7I)通过PML-RNF4系统的PQC的模型。PML通过SRS识别错误折叠的蛋白质并通过其SUMO E3连接酶活性将它们与聚SUMO2/3链结合(a)。RNF4使SUMO化-错误折叠的蛋白质泛素化(b)并将它们靶向蛋白酶体降解(c)。

[0034] 图8包含图8A至图8G,显示了表明PML与Atxn1 82Q聚集体共定位并且降低不溶性Atxn1 82Q的实例实验结果。(图8A)在PML缺乏的($PML^{-/-}$)小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)中与每种指出的PML同种型一起表达Atxn1 82Q-GFP。用抗PML抗体(红色)和DAPI(蓝色)对细胞染色。(图8B)用对照siRNA(-)、PML siRNA#4或PML siRNA#9处理的HeLa细胞中FLAG-Atxn1 82Q的水平。通过免疫印迹和过滤器阻滞测定分析细胞裂解液。显示了归一化至对照的SS部分中的Atxn1 82Q相对于肌动蛋白的比率。(图8C)用对照siRNA、PML siRNA#4(其靶向PMLmRNA的5'UTR)或PML siRNA#4加表达PML的开放阅读框的质粒转染HeLa细胞(因此耐受siRNA)。分析各个部分中Atxn1 82Q-GFP的水平。(图8D)用对照siRNA、PML siRNA#4和PML siRNA#9处理,然后用FLAG-Atxn1 82Q转染HeLa细胞。通过归一化至18S rRNA的水平的定量RT-PCR确定FLAG-Atxn1 82Q转录的水平。(图8E)在不存在或存在PML的情况下,在HeLa细胞中表达Atxn1 30Q-GFP。然后,用CHX将细胞处理指定的时间。(图8F)用nFlucDM-GFP和相应野生型荧光素酶(WT)蛋白转染HeLa细胞。通过抗PML抗体(红色)检测内源PML,通过DAPI(蓝色)检测DNA。比例尺:10μm。(图8G)PML降低导致不溶性突变体荧光素酶的积累。用对照或PML siRNA,然后用nFluc-GFP或nFlucDM-GFP转染HeLa细胞。SR部分含有极少量的nFlucDM-GFP。

[0035] 图9包含图9A至图9E,显示了表明PML与致病性Htt蛋白的相互作用的实例实验结果。(图9A)PML优先与致病性Htt相互作用。将表达FLAG-GFP或FLAG-PML的293T细胞的裂解液与固定在谷胱甘肽珠上的GST-Htt 25Q或者GST-Htt 103Q(泳道1-3和5-7)或者与对照谷胱甘肽珠(泳道4和8)温育。通过免疫印迹分析输入和拉下部分。(图9B)野生型PML同种型IV(aa 1-633)(在本发明中称为PML)和多个缺失片段(F1-F10)的示意图。标记了RING域(R)、B1盒、B2盒和卷曲螺旋区(CC)。由线指示底物识别位点SRS1和SRS2。显示了PML与致病性Htt蛋白(Htt 103Q或者52Q)以及变性荧光素酶的相互作用。ND:未进行。(图9C)全长PML和PML缺失突变体与Htt的相互作用。在存在[^{35}S]Met的情况下通过结合的体外转录/翻译产生PML

蛋白，并且将PML蛋白与纯化的GST-Htt 103Q、GST-Htt 25Q或固定在谷胱甘肽珠上的GST温育。通过放射自显影分析输入样品和拉下样品中[^{35}S]Met-标记的蛋白，并且通过考马斯亮蓝染色分析拉下样品中的GST蛋白。同时并且以相同方式(包括样品的量和放射自显影的暴露时间)分析了三个拉下样品组。将输入样品暴露较短的时间段。(图9D)Htt 52Q和CC-去稳定(cc-)突变体的序列。用红色显示了改变为Htt 52Q cc-中的Pro的Htt 52Q中的氨基酸。(图9E)如图2D所示，测定了纯化的PML CC区(在右侧显示)与纤维素-结合的荧光素酶肽扫描的相互作用。*TEV蛋白酶。

[0036] 图10包含图10A至图10C，显示了表明PML与变性的荧光素酶的相互作用的实例实验结果。(图10A)PML片段与变性的荧光素酶的相互作用。将体外翻译的[^{35}S]标记的全长FLAG-PML和FLAG-PML缺失突变体与固定在珠上的天然或变性的荧光素酶或与对照珠温育。通过放射自显影分析输入和与珠结合的PML蛋白，并通过考马斯亮蓝染色分析荧光素酶。*，非特异性条带。同时并且以相同方式(包括样品的量和放射自显影的暴露时间)分析了三个拉下样品组。将输入样品暴露较短的时间段。(图10B和图10C)PML上第二底物识别位点(SRS2)的确认。(图10B)涵盖C末端的氨基酸的PML缺失突变以及它们与变性的荧光素酶相互作用的总结。(图10C)如(图10A)中描述的，测试了体外翻译的[^{35}S]标记的PML片段的GST融合蛋白或者GST与荧光素酶的相互作用。

[0037] 图11包含图11A至图11G，显示了表明SUMO2/3对错误折叠的蛋白质的修饰的实例实验结果。(图11A)用FLAG-Atxn1 82Q或FLAG-Atxn182Q(5KR)转染并使用或不使用MG132处理HeLa细胞。通过d-IP分离FLAG-Atxn1 82Q和FLAG-Atxn1 82Q(5KR)，并且通过免疫印迹分析它们的SUMO2/3修饰。(图11B)不使用或使用GFP-TDP-43转染并使用载体(DMSO)(-)或MG132(+)处理HeLa细胞。使用抗GFP抗体或对照抗体进行d-IP。通过免疫印迹分析d-IP产物。(图11C)用nFluc-GFP、nFlucSM-GFP和nFlucSM-GFP(每个还使用FLAG表位N末端标签)转染并使用或不使用MG132处理HeLa细胞。通过d-IP分离nFluc蛋白。通过免疫印迹分析全细胞裂解液(WCL)和IP产物。注意WT荧光素酶相对于SM/DM荧光素酶(顶部图，泳道1-3)的SUMO2/3修饰之间的差异不是由于WCL中整体SUMO2/3结合中的改变造成的(底部图)。(图11D)在用对照(Ctrl)、SUMO2/3或SUMO1siRNA预处理的HeLa细胞中表达Atxn1 82Q-GFP。通过免疫印迹分析细胞裂解液。(图11E和图11F)用对照(Ctrl)siRNA、SUMO2/3siRNA或SUMO1siRNA(图11E)处理或者用这些siRNA处理并然后用GFP转染的HeLa细胞(图11F)。通过免疫印迹分析细胞裂解液。(图11G)将PML和PML M6蛋白用于体外SUMO化测定。在293T细胞中表达FLAG-PML和FLAG-PML M6并通过抗FLAG(M2)珠纯化。通过考马斯亮蓝染色以及BSA标准(左图)和通过免疫印迹(右图)分析蛋白质。基于免疫印迹(右图)和通过质谱分析，确定PML和PML M6泳道(左图)两者中存在的两条其它条带(箭头)是PML片段。在底部显示了M6突变体的示意图。*:在本文其它处描述了点突变。

[0038] 图12包含图12A至图12I，显示了表明RNF4促进错误折叠的蛋白质降解的实例实验结果。(图12A)单独或与RNF4一起表达Atxn1 82Q-GFP的HeLa细胞的代表性荧光图像。比例尺:20μm。图像来自与图1B中所示的相同的实验。(图12B)具有和不具有RNF4过表达的HeLa细胞中Atxn1 82Q-GFP的半衰期。样品来自与图1F中所示那些相同的实验。(图12C)用对照siRNA(-)、单独的RNF4siRNA或RNF4siRNA加siRNA-耐受性RNF4转染HeLa细胞。通过免疫印迹分析细胞裂解液。(图12D)在用对照siRNA和指出的RNF4siRNA预处理的HeLa细胞中表达

FLAG-Atxn1 82Q。用抗FLAG M2珠，通过d-IP分离FLAG-Atxn1 82Q。使用指出的抗体，通过免疫印迹分析WCL和IP产物。(图12E)用载体(DMSO)或MG132处理表达Atxn1 82Q-GFP和FLAG-RNF4两者的HeLa细胞。通过抗FLAG抗体检测外源(Exo)RNF4。在用DMSO处理的对照细胞中，外源RNF4显示出与Atxn1 82Q-GFP聚集体的部分共定位。在MG132处理时，在100％的细胞中观察到外源RNF4与Atxn1 82Q聚集体的完全共定位。比例尺：10μm。(图12F)单独或与增加量的RNF4一起使用GFP-TDP-43转染的HeLa细胞的免疫印迹分析。(图12G)在用对照siRNA(-)或指出的RNF4siRNA预处理的细胞中表达GFP-TDP-43。在每个实验中对500个细胞计数。显示了具有GFP-TDP-43灶点的细胞百分比。(图12H)用GFP-TDP-43转染用RNF4siRNA处理的HeLa细胞。用抗RNF4抗体(红色)和DAPI(蓝色)对细胞染色。注意在其中RNF4降低的细胞中TDP-43形成聚集体(实心箭头)，但是在对照细胞中扩散(空心箭头)。(图12I)用GFP-TDP-43转染并用MG132处理HeLa细胞。用抗RNF4抗体(红色)对内源RNF4免疫染色。注意RNF4还在没有TDP-43的细胞中形成细胞核灶点(图12E-图12H)。

[0039] 图13包含图13A至图13F，显示了表明SUMO2/3参与RNF4介导的Atxn1 82Q降解的实例实验结果。(图13A)在用对照siRNA、SUMO2/3siRNA和SUMO1siRNA预处理的HeLa细胞中表达Atxn1 82Q-GFP和/或RNF4。通过免疫印迹分析细胞裂解液。(图13B)首先用指出的RNF4siRNA或对照siRNA(-)，然后用FLAG-Atxn1 82Q转染稳定表达GFP-SUMO2的U2OS细胞。显示了具有GFP-SUMO2阳性的Atxn1 82Q聚集体的转染的细胞的百分比(平均+SD，n＝3)。在每个实验中，计数200个细胞。在右图中显示了转染的细胞的代表性图像。在无Atxn1 82Q表达的细胞中GFP-SUMO2不形成聚集结构。(图13C)野生型和突变体RNF4蛋白的示意图。显示了SUMO相互作用基序(SIM)1至4和RING域。*：在本文其它处描述了点突变。(图13D和图13E)将纯化的鼠(r)RNF4和RNF4CS1(图13D)或人RNF4和$RNF4SIM^{m}$(图13E)的重组GST融合蛋白与泛素E1、E2(UbcH5a)和指出的泛素(Ub)加上Mg^{2+}-ATP一起温育。使用抗GST抗体通过免疫印迹分析反应混合物。(图13F)Atxn182Q-GFP在用所指明的对照、PML和RNF4siRNA的所指明的组合处理的细胞中的表达。通过免疫印迹分析细胞裂解液。

[0040] 图14包含图14A至图14D，显示了表明PML缺乏降低浦肯野细胞树突的分枝但不导致在浦肯野细胞中的聚集体的实验结果。(图14A)用抗浦肯野细胞特异性蛋白质钙结合蛋白的抗体对12周大小鼠的中矢状面小脑切片染色。由前顶裂的矩形区绘制荧光强度图(对于$PML^{+/+}$，n＝2只小鼠，并且对于所有其它基因型，n＝3只小鼠)。与$PML^{+/+}$小鼠相比，$PML^{-/-}$小鼠显示出树突分枝的显著损失(ANOVA，p＝0.031)。(图14B)钙结合蛋白免疫荧光的代表性共聚焦成像。比例尺：100μm。(图14C)具有和不具有$Atxn1^{tg/-}$的12周的$PML^{+/+}$、$PML^{+/-}$和$PML^{-/-}$小鼠中浦肯野细胞密度的定量，作为每1mm长度的体细胞平均数目作图(平均值±SEM，n＝3只小鼠/基因型)。(图14D)来自不具有$Atxn1^{tg/-}$的12周大的$PML^{+/+}$和$PML^{-/-}$小鼠的小脑皮层切片的免疫组织化学染色。对切片用抗泛素抗体染色并用苏木精复染。比例尺：50μm。注意，在那些切片中未检测到泛素阳性聚集体。图7G显示了$PML^{+/+}$:$Atxn1^{tg/-}$和$PML^{-/-}$:$Atxn1^{tg/-}$小鼠的染色切片。

[0041] 图15包含图15A至图15D，显示了表明TRIM27、TRIM32和TRIM5δ与EGFP-Atxn1 82Q和Httex1p 97QP共定位的实施例实验结果。(图15A)在HeLa细胞中与指出的FLAG标签的TRIM蛋白一起表达Atxn182Q-GFP。用抗FLAG抗体(红色)和DAPI(蓝色)对细胞染色。比例尺：10μm。(图15B和图15C)在HeLa细胞中与FLAG标签的TRIM5δ、TRIM27(图15B)和TRIM32(图

15C)一起表达Httex1p 97QP。用抗亨廷顿蛋白(绿色)和抗FLAG(红色)抗体对细胞免疫染色。注意不考虑Httex1p 97QP的细胞定位,TRIM32与Httex1p 97QP共定位。(图15D)用Atxn1 82Q-GFP转染HeLa细胞。通过抗TRIM27抗体(红色)检测内源TRIM27。箭头表示与Atxn1 82Q聚集体共定位的内源TRIM27体。比例尺:10μm。

[0042] 图16包含图16A至图16D,显示了表明通过TRIM27、TRIM32和TRIM5δ降低聚集的Atxn1 82Q的实例实验结果。(图16A和图16B)当单独(-)或与指出的FLAG标签的TRIM蛋白一起在HeLa细胞中表达时Atxn1 82Q-GFP的水平。通过免疫印迹分析细胞裂解液。在(图16A)的左图中,提供了SS部分中的Atxn1 82Q相对于肌动蛋白的比率,并且可以在长时间暴露后检测到TRIM11的表达。(图16C)用对照(-)或TRIM27siRNA处理的HeLa细胞中Atxn1 82Q的表达水平。*,非特异性条带。(图16D)PIASy不抑制Atxn1 82Q蛋白的水平。使用指出的Atxn1 82Q-GFP、PIASy和PML转染的HeLa细胞的免疫印迹分析。

[0043] 图17包含图17A至图17C,显示了表明TRIM27和TRIM32不依赖PML降低聚集的Atxn1 82Q的实例实验结果。(图17A)TRIM27与PML的部分共定位。用抗FLAG(绿色)和抗PML(红色)抗体对用FLAG-TRIM27转染的HeLa细胞免疫染色。(图17B)TRIM27与$PML^{+/+}$和$PML^{-/-}$MEF中Atxn1 82Q-GFP聚集体的共定位。通过抗FLAG(红色)抗体对FLAG-TRIM 27染色。(图17C)单独或与$PML^{+/+}$和$PML^{-/-}$MEF中指示的TRIM蛋白一起表达Atxn1 82Q-GFP。通过过滤器阻滞测定分析提取物。为了更好地比较TRIM蛋白对聚集体的影响,在右图显示了较轻的暴露。

[0044] 图18包含图18A至图18G,显示了表明TRIM蛋白依赖于SUMO2/3和蛋白酶体来除去不溶性Atxn1 82Q的实例实验结果。(图18A-图18F)在不使用或使用MG132处理的细胞(图18A-图18C)或者在对照或SUMO2/3降低的细胞(图18D-图18F)中单独或与TRIM5δ、TRIM27和TRIM32一起表达Atxn1 82Q-GFP。通过免疫印迹分析细胞裂解液。(图18G)在存在指示的重组FLAG-TRIM11和SUMO2的情况下,进行纯化的HA-Atxn1 82Q-FLAG的SUMO化。使用变性免疫沉淀分离HA-Atxn182Q-FLAG。通过免疫印迹分析反应混合物和IP样品。

[0045] 图19包含图19A至图19F,显示了表明TRIM蛋白相对于Atxn1 82Q的定位的实例实验结果。在HeLa细胞中与指示的HA标签的TRIM蛋白一起表达Atxn1 82Q-GFP(绿色)。用抗HA抗体(红色)对细胞免疫染色。显示了每种TRIM蛋白的代表性定位模式。(图19A)TRIM1-TRIM16的代表性定位模式。(图19B)TRIM17-TRIM32的代表性定位模式。(图19C)TRIM33-TRIM41和TRIM44-TRIM 41的代表性定位模式。(图19D)TRIM52、TRIM54-TRIM58、TRIM62-TRIM66、TRIM73-TRIM74和TRIM76的代表性定位模式。用黄色表示在大多数细胞中显示与Atxn1 82Q-GFP共定位的TRIM蛋白。比例尺:10μm。

[0046] 图20包含图20A和图20B,显示了TRIM蛋白对Atxn1 82Q和Httex1p97QP的系统分析结果。Atxn1 82Q-GFP(图20A)或Httex1p 97QP(图20B)在HeLa细胞中与指出的TRIM蛋白共表达。通过免疫印迹分析细胞裂解液。TRIM蛋白标记的红色和绿色分别是降低和增加的polyQ蛋白水平的那些,而标记为黑色的TRIM蛋白没有可观察的影响。注意TRIM蛋白的影响可以受它们的表达水平的影响,如在本文其它地方描述的。

[0047] 图21包含图21A至图21C,显示了表明重组TAT-TRIM11降低错误折叠的蛋白质水平的实例实验结果。用Atxn1 82Q-GFP、Atxn1 30Q或Htt97Q-GFP转染HeLa细胞,并且随后与重组TRIM11或SUMO2蛋白一起温育。(图21A)用TRIM11处理HeLa细胞导致Atxn1 82Q水平强烈降低。(图21B)用TRIM11处理HeLa细胞也导致Htt 97Q水平强烈降低。(图21C)SUMO2对Atxn1

82Q水平的影响最小。

[0048] 图22显示了在实例实验中使用的Tat-TRIM11的氨基酸序列。

[0049] 图23包含图23A至图23F，显示了表明人脑样品的RNF4染色的实验结果。HD脑组织的抗RNF4(绿色)免疫染色。RNF4显示出扩散的细胞核定位(图23A-图23C)或形成的灶点(图23D-图23F)(通过箭头指示)。比例尺：10μm。

[0050] 图24包含图24A至图24H，显示了表明RNF4与SCA1患者的神经元包涵体共定位的实验结果。SCA1脑组织使用抗polyQ(1C2)和抗RNF4抗体的免疫染色。比例尺：10μm。

[0051] 图25包含图25A至图25L，显示了表明RNF4与SCA1患者的神经元包涵体共定位的实验结果。图25显示了HD脑组织使用抗Htt、抗泛素和两种单独的RNF4抗体的免疫染色。注意Htt和泛素形成了环状结构(图25A-图25H)或者均匀分布的包涵体(图25I-图25L)，其中RNF4信号位于中心。

[0052] 图26包含图26A至图26H，显示了表明RNF4与HD患者的神经元中的包涵体共定位的实验结果。显示了HD脑组织的Htt和RNF4免疫染色。使用了两种不同的RNF4抗体(#1和#2)。比例尺：10μm。

[0053] 图27包含图27A至图27D，显示了表明Atxn1 82Q、p53和α-突触核蛋白的SUMO化的实验结果。图27A显示了其中当TRIM11WT、TRIM11MUT或PML共表达时，分析Atxn1 82Q的SUMO化的实验。在溶胞前，加入10μM MG132 4小时。图27B显示了在存在E1、E2和SUMO2的情况下，与TRIM11WT或TRIM11MUT温育的纯化的Atxn1 82Q的体外SUMO化。图27C显示了在存在E1、E2和SUMO2的情况下，与TRIM11或PML温育的纯化的Flag-p53的体外SUMO化。图27D显示了在存在E1、E2和SUMO2的情况下，与TRIM11WT温育的α-突触核蛋白的体外SUMO化。

[0054] 图28包含图28A至图28G，显示了表明TRIM11补充至Atxn1 82Q聚集体的实验结果。图28A显示了293T细胞中转染的GFP-Hsp70的免疫荧光分析。图28B显示了293T细胞中转染的GFP-TRIM11的免疫荧光分析。图28C显示了免疫荧光分析，其示出可以将Hsp70补充到Atxn1 82Q的聚集体。图28D显示了免疫荧光分析，其示出可以将TRIM11补充到Atxn1 82Q的聚集体。图28E显示了用Atxn1 82Q、TRIM11或Hsp70转染的细胞的去污剂可溶性和不溶性部分的免疫印迹分析。在指示处加入10μM MG132 3小时。图28F显示了用Atxn1 82Q、TRIM11WT(野生型)或TRIM11MUT(突变)转染的细胞的去污剂可溶性和不溶性部分的免疫印迹分析。在指示处加入10μM MG132 3小时。图28G显示了其中用指示的质粒转染的HCT116细胞的免疫印迹。48小时后，将细胞裂解，然后用20μM硫黄素T(ThT)染色。

[0055] 图29包含图29A至图29C，显示了表明TRIM11结合至Atxn1 82Q的实验结果。图29A显示了其中固定在珠上的FLAG-Atxn1 82Q与GST或GST-TRIM11温育的纯化实验。图29B是其中显示固定在珠上的纯化的FLAG-Atxn1 82Q或Flag-Atxn1 30Q与GST或GST-TRIM11温育的实验。图29C显示了GST-TRIM11和GST蛋白与固定在Ni-NTA珠上的天然(N)和脲变性的(D)荧光素酶(luc)的结合。

[0056] 图30包含图30A至图30D，显示了表明TRIM11降低细胞聚集体的实验结果。图30A显示了其中使稳定表达GFP-Atxn1 82Q的HCT116细胞裂解，然后用20μM硫黄素T(ThT)染色的实验。图30B显示了用TRIM11转染的GFP-Atxn1 82Q-HCT116细胞的沉降分析。图30C显示了其中用TRIM11WT或TRIM11MUT转染稳定表达GFP-Atxn1 82Q的HCT116细胞的实验。48小时后，使细胞裂解并用20μM ThT染色。图30D显示了用TRIM11WT或TRIM11MUT转染GFP-Atxn1

82Q-HCT116的细胞的沉降分析。

[0057] 图31包含图31A至图31H，显示了表明TRIM11作用为分子伴侣以防止聚集体形成的实验结果。图31A显示了其中将荧光素酶(10nM)与200nM GST、200nM GST-TRIM11或者200nM Hsp70在45℃温育指定时间的实验。将天然荧光素酶活性设置为100％。N＝3。图31B显示了其中将GFP(0.45uM)与200nM GST、200nM GST-TRIM11或者200nM Hsp70在45℃温育指定时间的实验。将天然GFP荧光设置为100％。N＝3。图31C显示了在无热冲击的情况下作为对照测量的HCT116中转染的荧光素酶的活性。在45℃热冲击30分钟后或者在温育箱中恢复3小时后，将荧光素酶活性相对于对照表示。图31D显示了在无热冲击的情况下作为对照测量的HCT116中转染的荧光素酶的活性。在45℃热冲击60分钟后或者在温育箱中恢复1.5小时或3小时后，将荧光素酶活性相对于对照表示。图31E显示了稳定表达对照载体或Flag-TRIM11的HCT116细胞的免疫印迹分析。图31F显示了ThT分析，示出通过GST、TRIM11或Hsp70防止β-淀粉样蛋白原纤维形成。图31G显示了沉降测定，显示了通过溶菌酶、GST或TRIM11防止Atxn1 82Q聚集体形成。通过免疫印迹和点-印迹测定显示了结果。图31H显示了沉降测定，示出通过L TRIM11防止p53聚集体形成。在指示处应用E1、E2、SUMO2或ATP。通过免疫印迹和点-印迹测定显示了结果。

[0058] 图32包含图32A至图32G，显示了表明TRIM11转录的调节不需要HSF1的实验结果。图32A显示了其中用或不用热冲击(42℃)处理细胞1小时，然后恢复不同的时间的实验。使用指示的抗体对总细胞裂解液进行免疫印迹。图32B显示了其中用或不用热冲击(42℃)处理稳定表达Flag-TRIM11的HCT116细胞1小时，然后恢复不同时间的实验。使用指示的抗体对总细胞裂解液进行免疫印迹。图32C显示了其中用或不用热冲击(42℃)处理HeLa细胞1小时，然后恢复不同时间的实验。使用指示的抗体对总细胞裂解液进行免疫印迹。图32D显示了其中用或不用As_2O_3处理A549细胞30分钟，然后恢复不同时间的实验。使用指示的抗体对总细胞裂解液进行免疫印迹。图32E显示了其中用或不用H_2O_2处理A549细胞100分钟，然后恢复不同时间的实验。使用指示的抗体对总细胞裂解液进行免疫印迹。图32F显示了对热冲击响应的TRIM11、HSP70、HSP90和GAPDH的半定量PCR分析。图32G显示了其中用或不用热冲击处理稳定表达载体或HSF1的A549细胞并恢复3小时的实验。分析免疫印迹和半定量PCR。

[0059] 图33包含图33A至图33F，显示了表明p53是热冲击响应中上调TRIM11的因子的实验结果。图33A显示了用热冲击处理并恢复的HCT116p53野生型或无p53细胞的免疫印迹。图33B显示了用热冲击处理并恢复的HCT116p53野生型或无p53细胞中TRIM11mRNA水平的qPCR分析。图33C显示了用或不用热冲击处理并恢复3小时的稳定表达对照(Ctrl)或p53shRNA的A549细胞的免疫印迹和半定量PCR分析。图33D显示了用或不用热冲击处理并恢复3小时的Ctrl或p53siRNA转染的HCT116细胞的免疫印迹和半定量PCR分析。图33E显示了加热并恢复24小时的HCT116细胞的存活的结晶紫分析。在指示处加入KRIBB11。图33F显示了通过OD490分析的图33E中存在的相对细胞数目结果。

[0060] 图34包含图34A至图34G，显示了表明TRIM11作用为解聚酶以溶解预形成的聚集体的实验结果。图34A显示了使用提高浓度的溶菌酶、GST或GST-TRIM11的预形成的荧光素酶聚集体的解聚和再激活(n＝3)。图34B显示了沉降测定，示出通过GST或GST-TRIM11溶解的热聚集的荧光素酶。通过免疫印迹显示结果。图34C显示了使用增加浓度的溶菌酶、GST或GST-TRIM11预形成的GFP聚集体的解聚和再激活(n＝3)。图34D显示了沉降测定，示出通过

GST或GST-TRIM11溶解的热聚集的GFP。通过免疫印迹显示结果。图34E显示了沉降测定，示出通过溶菌酶、GST或TRIM11溶解的预形成的Atxn1 82Q聚集体。通过免疫印迹显示结果。图34F显示了沉降测定，示出通过1μM Hsp70和0.5μM Hsp40解聚的预形成的Atxn1 82Q聚集体(左图)和p53聚集体(右图)。图34G显示了沉降测定，示出通过0.5μM GST、0.5μM TRIM11、1μM Hsp70、0.5μM Hsp40或1μM Hsp104解聚的预形成的Atxn1 82Q聚集体。

[0061] 图35包含图35A至图35D，其显示了表明再折叠活性需要全长TRIM11的实验结果。图35A显示了TRIM11结构的示意图。图35B显示了使用增加浓度的指示的蛋白质对预形成的荧光素酶聚集体的解聚和再激活(n＝3)。图35C显示了沉降测定，示出通过GST、TRIM11、RBC或B30.2解聚的加热的荧光素酶聚集体。图35D显示了使用指示的蛋白对预形成的荧光素酶聚集体的解聚和再激活(n＝3)。

[0062] 图36包含图36A和图36B，其显示了表明TRIM11的解聚功能需要TRIM11结合至底物的实验结果。图36A显示固定在珠上的纯化的FLAG-Atxn1 82Q与GST、GST-TRIM11、GST-RBC或者GST-B30.2温育。图36B显示固定在珠上的纯化的FLAG-Atxn1 82Q与GST、GST-TRIM11或其它TRIM11片段温育。

[0063] 图37包含图37A至图37E，显示了表明TRIM11不依赖于其SUMO E3连接酶活性进行解聚的实验结果。图37A显示了其中将荧光素酶(10nM)与200nM GST、200nM GST-TRIM11WT或MUT在45℃下温育指定时间的实验。将天然荧光素酶活性设置为100％。N＝3。图37B显示了200nMGST、200nM GST-TRIM11WT或MUT对预形成的荧光素酶聚集体的解聚和再激活。图37C显示了GST、GST-TRIM11WT或MUT与固定在Ni-NTA珠上的天然的(N)和脲变性的(D)的荧光素酶(luc)的结合。图37D显示了293T细胞中转染的GFP-TRIM11MUT的免疫荧光分析。图37E显示了显示可以将TRIM11MUT补充至Atxn1 82Q聚集体的免疫荧光分析。

[0064] 图38包含图38A至图38E，显示了表明TRIM11还可以预形成α-突触核蛋白淀粉样蛋白原纤维形成并解聚预形成的α-突触核蛋白纤维的实验结果。图38A显示了ThT分析，示出通过GST、TRIM11、Hsp70、Hsp40或Hsp104防止α-Syn原纤维形成。图38B显示了ThT分析，示出TRIM11以剂量依赖性方式防止α-Syn原纤维形成。图38C显示了与GST或GST-TRIM11温育的α-Syn单体的纤维形成的EM图像。图38D显示了沉降测定，示出通过TRIM11和Hsp104A503S解聚的预形成的α-Syn纤维。图38E显示了ThT分析，示出GST、TRIM11或Hsp104对预先形成的α-Syn纤丝的解聚。

[0065] 图39包含图39A至图39D，显示了表明TRIM21具有与TRIM11类似的解聚功能的实验结果。图39A显示GST、GST-TRIM11WT或MUT与固定在Ni-NTA珠上的天然的(N)和脲变性的(D)荧光素酶(luc)的结合。图39B显示了沉降测定，示出通过GST或GST-TRIM21溶解的热-聚集的荧光素酶。图39C显示了使用增加浓度的GST或GST-TRIM21对预形成的荧光素酶聚集体的解聚和再激活(n＝3)。图39D显示了其中将荧光素酶(10nM)与200nM GST或200nM GST-TRIM21在45℃温育1分钟的荧光素酶测定。将天然荧光素酶活性设置为100％。N＝3。

[0066] 图40包含图40A至图40E，显示了表明PML和Atxn1 82Q解聚的实验结果。图40A显示了从293T细胞纯化的Flag-PML6的考马斯亮蓝染色。图40B显示了使用增加浓度的溶菌酶或Flag-PML6对预形成的GFP聚集体的解聚和再激活(n＝3)。图40C显示了使用溶菌酶、Flag-PML6或GST-TRIM11对预形成的GFP聚集体的解聚和再激活(n＝3)。图40D显示了从293T细胞纯化的Flag-PML4片段的考马斯亮蓝染色。图40E显示了使用不同的PML4片段对预形成的

GFP聚集体的解聚和再激活(n＝3)。

[0067] 图41包含图41A至图41B，显示了表明小鼠原代海马神经元中TRIM11的实验结果。图41A显示了MTT分析，示出GST或TRIM11温育的α-Syn诱导的细胞死亡。图41B显示了α-Syn纤维处理的海马神经元细胞中p-α-Syn或者p62的免疫荧光分析。

[0068] 图42包含图42A至图42C，其显示了表明在皮层和海马神经元中对热冲击响应上调TRIM11的实验结果。图42A显示了在42℃热冲击处理30分钟并恢复3小时的小鼠原代皮层神经元的免疫印迹。图42B显示了在42℃热冲击处理30分钟并恢复3小时的小鼠原代海马神经元的免疫印迹。图42C显示了海马神经元中对热冲击响应的TRIM11、HSP70、HSP90和GAPDH的半定量PCR分析。

具体实施方式

[0069] 本发明涉及对三结构域(TRIM)蛋白家族成员和SUMO依赖性泛素连接酶RNF4在错误折叠的蛋白质的识别和降解中的作用的发现，它们在多种神经退行性病症的病理中起作用。

[0070] 在一个方面，本发明提供了治疗或预防与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的组合物和方法。本文表明TRIM蛋白在作为伴侣蛋白靶向错误折叠的蛋白质用于蛋白酶体降解和在使蛋白质聚集体或包涵体解聚中起作用。因此，在某些方面，本发明可以用于消除胞内或胞外错误折叠的蛋白质、蛋白质聚集体或蛋白质包涵体。

[0071] 例如，在某些实施方式中，本发明提供了在对其有需要的受试者中治疗或预防神经退行性病症的组合物和方法。例如，在某些实施方式中，本发明提供了治疗或预防神经退行性病症的组合物和方法，神经退行性病症是多聚谷氨酰胺(polyQ)病症，其中CAG密码子的重复编码了具有多聚谷氨酰胺片段的蛋白质，其可以导致产生错误折叠的蛋白质聚集体。示例性的polyQ病症包括(但不限于)脊髓小脑性共济失调(SCA)1型(SCA1)、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17、亨廷顿舞蹈病和齿状核红核苍白球路易体萎缩症(DRPLA)。在某些实施方式中，本发明提供了治疗与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的神经退行性病症的组合物和方法，神经退行性病症包括(但不限于)阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、传染性海绵状脑病(朊病毒疾病)、滔蛋白病变和额颞叶脑退行性病变(FTLD)。然而，本发明不局限于神经退行性病症的治疗或预防。而是，本发明涵盖了与错误折叠的蛋白质或蛋白质聚集体有关的任何疾病或病症的治疗或预防。其它该类疾病和病症包括(但不限于)AL淀粉样变性、AA淀粉样变性、家族性地中海热、老年系统性淀粉样变性、家族性淀粉样多神经病、透析相关的淀粉样变性、ApoAI淀粉样变性、ApoAII淀粉样变性、ApoAIV淀粉样变性、芬兰型遗传性淀粉样变性、溶菌酶淀粉样变性、纤维蛋白原淀粉样变性、冰岛型遗传性脑淀粉样血管病、II型糖尿病、甲状腺髓样癌、心房性淀粉样变性、遗传性脑出血伴淀粉样变性、垂体泌乳素瘤、注射局部化淀粉样变性、主动脉内侧淀粉样变性、遗传性格子状角膜变性、与倒睫相关的角膜淀粉样变性、白内障、牙源性钙化上皮肿瘤、肺泡蛋白沉积症、包涵体肌炎和苔藓型皮肤淀粉样变性。在某些实施方式中，本发明涵盖了与p53突变聚集体有关的癌症的治疗或预防，其包括(但不限于)膀胱癌、星形细胞瘤、咽癌、淋巴瘤和腺癌。

[0072] 在一个方面，本发明涵盖了一种或多种TRIM蛋白稳定错误折叠的蛋白质的用途。

在某些方面，通过本文描述的一种或多种TRIM蛋白稳定化功能性错误折叠的蛋白质可以治疗或预防与错误折叠的蛋白质有关的疾病或病症。例如，在一个实施方式中，通过本文所述的一种或多种TRIM蛋白稳定化突变囊性纤维化跨膜传导调节剂(CFTR)将允许突变的CFTR发挥功能而不是被降解。设想使用TRIM蛋白稳定错误折叠的蛋白质可以用于治疗与部分功能蛋白降解有关的囊性纤维化及其它疾病。通过本文所述的一种或多种TRIM蛋白对蛋白质的稳定可以用于治疗与功能突变蛋白降解有关的任何疾病或病症，其包括(但不限于)囊性纤维化和溶酶体贮积症，如戈谢病和法布里病。

[0073] 在一个方面，本发明提供了增加TRIM蛋白的表达、活性或两者的组合物和方法。在某些实施方式中，组合物包含核酸分子、表达载体、蛋白质、肽、小分子等，其增加一种或多种TRIM蛋白的表达、活性或两者。

[0074] 在一个方面，本发明提供了增加一种或多种SUMO靶向的泛素连接酶(STUbL)的表达、活性或两者的组合物和方法。在某些实施方式中，组合物包含核酸分子、表达载体、蛋白质、肽、小分子等，其增加一种或多种STUbL的表达、活性或两者。

[0075] 定义

[0076] 除非另外定义，本文所使用的所有技术和科学名词的含义与本发明所属领域中技术人员通常理解的含义相同。尽管可以在本发明的实践或测试中使用与本文的那些类似或等价的任何方法和材料，但是描述了优选的方法和材料。

[0077] 如本文所使用的，下列术语中的每一个具有在本部分中与其相关的含义。

[0078] 本文所使用的冠词“一个”和“一种”表示一个或多于一个(即至少一个)冠词的语法对象。举例来说，“一个元素”表示一个元素或多于一个元素。

[0079] 如本文所使用的，当表示可测量的值，如量、时距等时，“约”表示涵盖了指定值的±20％、±10％、±5％、±1％或±0.1％的变化，这些改变适合实施所公开的方法。

[0080] 当在生物、组织、细胞或其组分的背景中使用时，术语“异常”是指那些生物、组织、细胞或其组分在至少一个可观察或可检测的特征(例如，年龄、治疗、当日时间等)中不同于显示“正常”(预期的)各个特征的那些生物、组织、细胞或其组分。对一种细胞或组织类型正常或预期的特征可以对不同的细胞或组织类型是异常的。

[0081] “疾病”是其中动物不能维持体内平衡并且其中如果疾病不能得到改善，那么动物的健康持续变差的动物健康状况。

[0082] 相反，在动物中“病症”是其中动物能够维持体内平衡，但是其中动物的健康状况相比没有病症时较差的健康状况。保持不治疗，病症不一定导致动物健康状况的进一步降低。

[0083] 如果疾病或病症的病征或症状的严重程度、患者经受这种病征或症状的频率或两者降低，则疾病或病症“减轻”。

[0084] 化合物的“有效量”或“治疗有效量”是足以对给予化合物的受试者提供有益作用的化合物的量。递送载体的“有效量”是足以有效结合或递送化合物的量。

[0085] 如本文所使用的，“说明材料”包括出版物、录像、图表或任何其它表达媒介，其可以用于传达试剂盒中本发明的化合物、组合物、载体或递送系统对于引起本文列举的多种疾病或病症的有效减轻的有用性。可选地或可替换地，说明材料可以描述减轻哺乳动物细胞或组织中疾病或病症的一种或多种方法。本发明的试剂盒的说明材料可以(例如)附在包

含本发明指示的化合物、组合物、载体或递送系统的盒上，或者与含有指示的化合物、组合物、载体或递送系统的盒一起提供。可替换地，说明材料可以与盒分开提供，旨在接受者协同使用说明材料和化合物。

[0086] 术语“患者”、“受试者”、“个体”等在本文中是可互换使用的并且表示无论体外或体内，受本文的方法作用的任何动物或其细胞。在某些非限制性实施方式中，患者、受试者或个体是人。

[0087] “治疗性”治疗是出于减轻或消除那些病征或症状的目的，给予于显示出疾病或病症的病征或症状的受试者的治疗。

[0088] 如本文所使用的，“治疗疾病或病症”表示降低患者经受的疾病或病症的病征或症状的严重程度和/或频率。

[0089] 如本文所使用的短语“生物样品”旨在包括包含其中存在或者可以检测到核酸的表达或多肽的细胞、组织或体液的任何样品。性质上为液体的样品在本文中称为“体液”。可以通过多种技术从患者获得生物样品，包括(例如)通过刮拭或擦拭受试者的区域或者通过使用针头获得体液。采集多种身体样品的方法在本领域中是熟知的。

[0090] 如本文所使用的，“免疫测定”是指使用能够特异性结合至靶标分子的抗体来检测和定量靶标分子的任何结合测定。

[0091] 如本文所使用的，相对于抗体，术语“特异性结合”是指识别特异性抗原，但是基本不识别或结合样品中其它分子的抗体。例如，特异性结合至来自一个物种的抗原的抗体还可以结合至来自一种或多种物种的抗原。但是，这种种间反应性本身不会改变抗体作为特异性的分类。在另一个实例中，特异性结合至抗原的抗体还可以结合至抗原的不同等位形式。然而，这种种间反应性本身不会改变抗体作为特异性的分类。

[0092] 在一些情况下，术语“特异性结合”可以涉及抗体、蛋白质或肽与第二化学物质的相互作用，用于表示相互作用取决于化学物质上特定结构(例如，抗原决定簇或表位)的存在；例如，抗体识别并结合至具体的蛋白结构，而不是一般地结合至蛋白质。如果抗体对表位“A”特异，则在含有标记的“A”和抗体的反应中，含有表位A(或者不含，未标记的A)的分子的存在将降低结合至抗体的标记的A的量。

[0093] 基因的“编码区”由基因的编码链的核苷酸残基和基因的非编码链的核苷酸组成，其分别与通过基因转录产生的mRNA分子的编码区同源或互补。

[0094] mRNA分子的“编码区”由与mRNA分子翻译期间的转运核糖核酸分子的反密码子区匹配或编码终止密码子的mRNA分子的核苷酸残基组成。因此，编码区可以包括包含在mRNA分子编码的成熟蛋白质中不存在的氨基酸残基(例如，蛋白质输出信号序列中的氨基酸残基)的密码子的核苷酸残基。

[0095] 如本文提及核酸时所使用的“互补”是指两条核酸链的区域之间或者相同核酸链的两个区域之间序列互补性的广泛概念。已知第一核酸区的腺嘌呤残基能够与和第一区反向平行的第二核酸区的残基(如果残基是胸腺嘧啶或尿嘧啶)形成特异性氢键(“碱基配对”)。类似地，已知第一核酸链的胞嘧啶残基能够与和第一链反向平行的第二核酸链的残基(如果残基是鸟嘌呤)碱基配对。如果当两个区域以反向平行方式布置时，第一区的至少一个核苷酸残基能够与第二区的残基碱基配对，则第一核酸区与具有相同或不同核酸的第二区互补。优选地，第一区包含第一部分并且第二区包含第二部分，其中当第一和第二部分

以反向平行方式布置时，至少约50％，并且优选地至少约75％，至少约90％或至少约95％的第一部分的核苷酸残基能够与第二部分的核苷酸残基碱基配对。更优选地，第一部分的所有核苷酸残基能够与第二部分中的核苷酸残基碱基配对。

[0096] “分离的”表示从天然状态改变或移除的。例如，在活的动物中在其正常背景中天然存在的核酸或肽不是“分离的”，但是与其天然背景中共存的材料部分或完全分离的相同核酸或肽是“分离的”。分离的核酸或蛋白质可以以基本纯化的形式存在，或者可以在非天然环境中存在，如(例如)宿主细胞。

[0097] “分离的核酸”是指与序列分离的核酸部分或片段，序列以天然存在的状态与其侧接，即从通常邻近于片段的序列中移除的DNA片段，即在其天然存在的基因组中邻近于片段的序列。该术语还适用于基本从天然伴随核酸的其它组分，即在细胞中天然伴随核酸的RNA或DNA或蛋白质中纯化的核酸。因此，该术语包括(例如)引入载体中、引入自主复制质粒或病毒或者引入原核生物或真核生物的基因组DNA，或者作为独立于其它序列的单独的分子(即，作为通过PCR或者限制酶消化产生的cDNA或者基因组或cDNA片段)存在的重组DNA。还包括作为编码其它多肽序列的杂合基因的一部分的重组DNA。

[0098] 在本发明的上下文中，使用了以下用于常见核酸碱基的缩写。“A”是指腺苷酸，“C”是指胞嘧啶，“G”是指鸟嘌呤，“T”是指胸腺嘧啶，并且“U”是指尿嘧啶。

[0099] 本文所使用的术语“多核苷酸”定义为核苷酸的链。此外，核酸是核苷酸的聚合物。因此，如本文所使用的核酸和多核苷酸是可互换的。本领域技术人员具有核酸是多核苷酸，并且其可以水解成单体“核苷酸”的一般知识。单体核苷酸可以水解成核苷。如本文所使用的多核苷酸包括(但不限于)通过本领域中可用的任何方式获得的所有核酸序列，该方式无限制地包括重组方式，即使用常规克隆技术和PCR等从重组文库或细胞基因组克隆核酸序列，和合成方式。

[0100] 如本文所使用的，术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”是可互换使用的，并且表示由通过肽键共价连接的氨基酸残基组成的化合物。蛋白质或肽必须含有至少两个氨基酸，并且对蛋白质或肽序列可以包含的最大氨基酸个数无限制。多肽包括包含通过肽键彼此连接在一起的两个或更多个氨基酸的任何肽或蛋白。如本文所使用的，该术语是指短链，其在本领域中还通常称为(例如)肽、寡肽和寡聚物，和长链，其在本领域中通常称为蛋白质，其存在多种类型。“多肽”包括(例如)生物学活性片段、基本上同源的多肽、寡肽、同型二聚体、异质二聚物、多肽变体、修饰的多肽、衍生物、类拟物、融合蛋白等。多肽包括天然肽、重组肽、合成肽或它们的组合。

[0101] 如本文所使用的，“结合的”是指一个分子与第二分子的共价连接。

[0102] 作为在本文中使用的术语“变体”是分别与参比核酸序列或肽序列在序列方面存在差异，但保留了参比分子的必需生物学性质的核酸序列或肽序列。核酸变体序列的变化可以不改变参比核酸所编码的肽的氨基酸序列，或者可以导致氨基酸取代、添加、缺失、融合和截短。肽变体序列的改变通常是有限或保守的，从而参比肽和变体的序列在整体上非常类似并且在多个区域中相同。变体和参比肽可以在氨基酸序列方面以任意组合相差一个或多个取代、添加、缺失。核酸或肽的变体可以是天然存在的，如等位变体，或者可以是未知或非天然存在的变体。可以通过突变技术或通过直接合成制备核酸和肽的非天然存在的变体。

[0103] 如本文所使用的，“一个或多个TRIM蛋白的调节剂”是与不存在调节剂的情况下的TRIM蛋白的表达、活性或生物学功能相比，改变TRIM蛋白的表达、活性或生物学功能的化合物。

[0104] 如本文所使用的，“RNF4的调节剂”是与不存在调节剂的情况下的RNF4的表达、活性或生物学功能相比，改变RNF4的表达、活性或生物学功能的化合物。

[0105] 范围：在本发明公开中，本发明的多个方面可以以范围形式存在。应理解以范围形式进行说明仅是为了方便和简洁，并不应将其视作对本发明范围刻板的限制。因此，范围的说明应认为具有具体公开的所有可能的子范围以及该范围内的单个数值。例如，范围的说明(如1至6)应认为具有具体公开的子范围，如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等，以及该范围内的单个数值，例如，1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。不考虑范围的宽度，这都是适用的。

[0106] 描述

[0107] 在一个方面，本发明提供了治疗或预防与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的组合物和方法。例如，本发明提供了增加错误折叠的蛋白质的识别和消除的组合物和方法。在某些实施方式中，本发明提供了错误折叠的蛋白质的SUMO介导的泛素化和最终的降解。在某些实施方式中，本发明提供了蛋白质聚集体或包涵体的解聚。因此，本发明可以用于胞内或胞外消除错误折叠的蛋白质、蛋白质聚集体或蛋白质包涵体。

[0108] 本发明涉及对三结构域(TRIM)蛋白家族成员和SUMO靶向的泛素连接酶(STUbL)RNF4在错误折叠的蛋白质的识别和降解中的作用的发现，它们在多种疾病和病症，包括多种神经退行性疾病和病症的病理中起作用。

[0109] 本文所提供的数据显示TRIM蛋白家族成员与错误折叠的蛋白质共定位并且介导错误折叠的蛋白质的降解。此外，本文中描述RNF4是泛素连接酶，其介导错误折叠的蛋白质的泛素化和降解。因此，本发明提供了增加一种或多种TRIM蛋白、一种或多种STUbL或它们的组合的表达、活性或两者的组合物。例如，证明编码TRIM蛋白和重组TRIM蛋白的核酸分子促进错误折叠的蛋白质的降解。

[0110] 在一个实施方式中，组合物包含一种或多种TRIM蛋白的表达或活性的调节剂。例如，在一个实施方式中，调节剂增加一种或多种TRIM蛋白的表达或活性。一种或多种TRIM蛋白包括TRIM蛋白家族的任何成员，包括哺乳动物和非哺乳动物成员。在某些实施方式中，调节剂增加以下中的一种或多种的表达或活性：人TRIM3、TRIM4、TRIM5、TRIM6、TRIM7、TRIM9、TRIM11、TRIM13、TRIM14、TRIM15、TRIM16、TRIM17、TRIM19(在本文中还称为“PML”)、TRIM20、TRIM21、TRIM24、TRIM25、TRIM27、TRIM28、TRIM29、TRIM32、TRIM34、TRIM39、TRIM43、TRIM44、TRIM45、TRIM46、TRIM49、TRIM50、TRIM52、TRIM58、TRIM59、TRIM65、TRIM67、TRIM69、TRIM70、TRIM74和TRIM75；和小鼠TRIM30。

[0111] 在一个实施方式中，组合物包含一种或多种STUbL的调节剂。例如，在一个实施方式中，调节剂增加一种或多种STUbL的表达或活性。示例性的STUbL包括(但不限于)RNF4和RNF111(也称为Arkadia)。

[0112] 在一个实施方式中，组合物包含一种或多种TRIM蛋白的调节剂和一种或多种STUbL的调节剂。

[0113] 本发明提供了治疗或预防对其有需要的受试者中与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的方法。在本文中发现增加TRIM蛋白或STUbL的表达或活性水

平可以促进错误折叠的蛋白质降解，由此治疗受试者中的疾病或病症。

[0114] 可以通过本发明的组合物和方法治疗或预防的神经退行性疾病或病症的实例包括(但不限于)polyQ病症，如SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17、亨廷顿舞蹈病、齿状核红核苍白球路易体萎缩症(DRPLA)、阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、传染性海绵状脑病(朊病毒疾病)、滔蛋白病变和额颞叶脑退行性病变(FTLD)。然而，本发明不局限于神经退行性病症的治疗或预防。而是，本发明涵盖了与错误折叠的蛋白质或蛋白质聚集体有关的任何疾病或病症的治疗或预防。其它该类疾病和病症包括(但不限于)AL淀粉样变性、AA淀粉样变性、家族性地中海热、老年系统性淀粉样变性、家族性淀粉样多神经病、透析相关的淀粉样变性、ApoAI淀粉样变性、ApoAII淀粉样变性、ApoAIV淀粉样变性、芬兰型遗传性淀粉样变性、溶菌酶淀粉样变性、纤维蛋白原淀粉样变性、冰岛型遗传性脑淀粉样血管病、II型糖尿病、甲状腺髓样癌、心房性淀粉样变性、遗传性脑出血伴淀粉样变性、垂体泌乳素瘤、注射局部化淀粉样变性、主动脉内侧淀粉样变性、遗传性格子状角膜变性、与倒睫相关的角膜淀粉样变性、白内障、牙源性钙化上皮肿瘤、肺泡蛋白沉积症、包涵体肌炎和苔藓型皮肤淀粉样变性。在某些实施方式中，本发明涵盖了与p53突变聚集体有关的癌症的治疗或预防，其包括(但不限于)膀胱癌、星形细胞瘤、咽癌、淋巴瘤和腺癌。

[0115] 在一个方面，本发明涵盖了一种或多种TRIM蛋白稳定错误折叠的蛋白质的用途。在某些方面，通过本文的一种或多种TRIM蛋白对功能性错误折叠的蛋白质的稳定化可以治疗或预防与错误折叠的蛋白质有关的疾病或病症，其包括(但不限于)囊性纤维化和溶酶体贮积症，如戈谢病和法布里病。

[0116] 在一个方面，本发明提供了诊断与错误折叠的蛋白质或蛋白质聚集体有关的疾病或病症的方法。例如，在一个实施方式中，将一种或多种TRIM蛋白或者一种或多种STUbL用作诊断标志物。

[0117] 在一个方面，本发明涉及生产所关心的重组蛋白的组合物和方法。例如，在某些实施方式中，一种或多种TRIM蛋白和一种或多种STUbL可以用于使感兴趣的重组蛋白的蛋白质聚集体解聚。

[0118] 组合物

[0119] 在各个实施方式中，本发明包括预防和治疗与错误折叠的蛋白质或者蛋白质聚集体有关的疾病或病症的调节剂组合物和方法。在各个实施方式中，本发明的预防或治疗的调节剂组合物和方法调节基因或基因产物的水平或活性。在一些实施方式中，本发明的调节剂组合物是增加基因或基因产物的水平或活性的激活因子。

[0120] 基于本文所提供的公开，本领域技术人员将理解调节基因或基因产物涵盖了调节基因或基因产物的水平或活性，其包括(但不限于)调节转录、翻译、拼接、降解、酶活力、结合活力或它们的组合。因此，调节基因或基因产物的水平或活性包括(但不限于)调节核酸的转录、翻译、降解、拼接或它们的组合；并且还包括调节多肽基因产物的任何活性。

[0121] 在一个实施方式中，调节剂通过增加基因或基因产物的产生，例如，通过调节基因的转录或者基因产物的翻译来增加基因或基因产物的表达或活性。在一个实施方式中，调节剂通过提供外源基因或基因产物增加基因或基因产物的表达或活性。例如，在某些实施方式中，调节剂包含编码一种或多种TRIM蛋白或者一种或多种STUbL的分离的核酸。在一个实施方式中，调节剂包含编码一种或多种TRIM蛋白和一种或多种STUbL的分离的核酸。在某

些实施方式中，调节剂包含含有一种或多种TRIM蛋白或者一种或多种STUbL的分离的肽。在一个实施方式中，调节剂包含含有一种或多种TRIM蛋白和一种或多种STUbL的分离的肽。在一个实施方式中，调节剂通过抑制基因或基因产物的降解来增加基因或基因产物的表达或活性。例如，在一个实施方式中，调节剂降低了一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的泛素化、蛋白酶体降解或蛋白水解。在一个实施方式中，调节剂增加基因产物的稳定性或半衰期。

[0122] 在各个实施方式中，调节的基因或基因产物是一种或多种TRIM蛋白。例如，本文描述了TRIM蛋白识别错误折叠的蛋白质并且介导错误折叠的蛋白质和蛋白质聚集体的降解。在一个实施方式中，基因或基因产物是一种或多种STUbL。例如，本文描述了STUb1蛋白质家族的成员RNF4介导错误折叠的蛋白质和蛋白质聚集体的降解。

[0123] 可以使用多种方法评估基因或基因产物的调节，其包括本文所公开的那些和本领域中已知的或者将来开发的方法。也就是说，基于本文所提供的公开，技术人员将理解可以使用评估编码基因产物的核酸(例如，mRNA)的水平、生物样品中存在的多肽基因产物的水平、生物样品中存在的多肽基因产物的活性或它们的组合的方法，容易地评估对基因或基因产物的水平或活性的调节。

[0124] 本发明的调节基因或基因产物的水平或活性的调节剂组合物和方法包括(但不应解释为限于)化合物、蛋白质、肽、拟肽、抗体、核糖酶、小分子化合物、核酸、载体、反义核酸分子(例如，siRNA、miRNA等)或它们的组合。基于本文所提供的公开，本领域技术人员将容易地理解调节剂组合物包含调节基因或基因产物的水平或活性的化合物。另外，调节剂组合物包含化学修饰的化合物和衍生物，如化学领域中技术人员所熟知的。

[0125] 在一个实施方式中，本发明的调节剂组合物是激动剂，其增加基因或基因产物的表达、活性或生物学功能。例如，在某些实施方式中，本发明的调节剂是一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的激动剂。

[0126] 此外，当与本公开和本文中举例说明的方法一起提供时，本领域技术人员将理解调节剂包括将来发现的那些调节剂，如可以通过药学领域中熟知的标准，如基因和基因产物调节的生理学结果，如本文中详细描述的和/或如本领域中已知的。因此，本发明不以任何方式受限于本文所举例说明或公开的任何特定调节剂组合物；而是，本发明包含了常规人员将理解在本领域中已知并且将来会发现有用的那些调节剂组合物。

[0127] 鉴别和产生调节剂组合物的其它方法是本领域那些技术人员熟知的。可替换地，可以化学合成调节剂。此外，基于本文所提供的教导，技术人员将理解调节剂组合物可以获得自重组生物。用于化学合成调节剂和用于从天然来源获得它们的组合物和方法在本领域中是熟知的并且在本领域已描述。

[0128] 本领域技术人员将理解可以作为小分子化合物、多肽、肽、抗体、编码蛋白的核酸构建体、反义核酸、编码反义核酸的核酸构建体或它们的组合给予调节剂。已知多种载体及其它组合物和方法用于将蛋白质或编码蛋白质的核酸构建体给予至细胞或组织来说。因此，本发明包括作为基因或基因产物的调节剂的肽或编码肽的核酸。例如，本发明包括包含一种或多种TRIM蛋白、一种或多种STUbL或它们的组合的肽或编码肽的核酸。(Sambrook et al.,2001,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,New York;Ausubel et al.,1997,Current Protocols in Molecular Biology,John

Wiley&Sons,New York)。

[0129] 肽

[0130] 在一个实施方式中，本发明的组合物包含一种或多种肽。例如，在一个实施方式中，组合物的肽包含一种或多种TRIM蛋白的氨基酸序列。例如，在一个实施方式中，肽包含TRIM5δ、TRIM 11、TRIM19、TRIM 21、TRIM27和TRIM32中的一种或多种。在某些实施方式中，肽包含一种或多种STUbL的氨基酸序列。例如，在一个实施方式中，肽包含RNF4和RNF111(Arkadia)中的一种或多种。

[0131] 下表1中提供了TRIM蛋白的示例性氨基酸序列和编码TRIM蛋白的cDNA核苷酸序列。

[0132]

表 1：TRIM 蛋白核苷酸和氨基酸序列

名称	核苷酸登录号	核苷酸序列	蛋白质登录号	氨基酸序列

[0133]

TRIM1	NM_012216.3	SEQ ID NO：1	NP_036348.2	SEQ ID NO：2
TRIM2	NM_015271.4	SEQ ID NO：3	NP_056086.2	SEQ ID NO：4
TRIM3	NM_006458.3	SEQ ID NO：5	NP_006449.2	SEQ ID NO：6
TRIM4	NM_033017.3	SEQ ID NO：7	NP_148977.2	SEQ ID NO：8
TRIM5	NM_033034.2	SEQ ID NO：9	NP_149023.2	SEQ ID NO：10
TRIM6	NM_001003818.2	SEQ ID NO：11	NP_001003818.1	SEQ ID NO：12
TRIM7	NM_033342.3	SEQ ID NO：13	NP_203128.1	SEQ ID NO：14
TRIM8	NM_030912.2	SEQ ID NO：15	NP_112174.2	SEQ ID NO：16
TRIM9	NM_015163.5	SEQ ID NO：17	NP_055978.4	SEQ ID NO：18
TRIM10	NM_006778.3	SEQ ID NO：19	NP_006769.2	SEQ ID NO：20
TRIM11	NM_145214.2	SEQ ID NO：21	NP_660215.1	SEQ ID NO：22
TRIM12	NM_023835.2	SEQ ID NO：23	NP_076324.2	SEQ ID NO：24
TRIM13	NM_005798.4	SEQ ID NO：25	NP_005789.2	SEQ ID NO：26
TRIM14	NM_014788.3	SEQ ID NO：27	NP_055603.2	SEQ ID NO：28
TRIM15	NM_033229.2	SEQ ID NO：29	NP_150232.2	SEQ ID NO：30
TRIM16	NM_006470.3	SEQ ID NO：31	NP_006461.3	SEQ ID NO：32
TRIM17	NM_016102.3	SEQ ID NO：33	NP_057186.1	SEQ ID NO：34
TRIM18	NM_000381.3	SEQ ID NO：35	NP_000372.1	SEQ ID NO：36
TRIM19	NM_033238.2	SEQ ID NO：37	NP_150241.2	SEQ ID NO：38
TRIM20	NM_000243.2	SEQ ID NO：39	NP_000234.1	SEQ ID NO：40
TRIM21	NM_003141.3	SEQ ID NO：41	NP_003132.2	SEQ ID NO：42
TRIM22	NM_006074.4	SEQ ID NO：43	NP_006065.2	SEQ ID NO：44
TRIM23	NM_001656.3	SEQ ID NO：45	NP_001647.1	SEQ ID NO：46
TRIM24	NM_015905.2	SEQ ID NO：47	NP_056989.2	SEQ ID NO：48
TRIM25	NM_005082.4	SEQ ID NO：49	NP_005073.2	SEQ ID NO：50
TRIM26	NM_003449.4	SEQ ID NO：51	NP_003440.1	SEQ ID NO：52
TRIM27	NM_006510.4	SEQ ID NO：53	NP_006501.1	SEQ ID NO：54
TRIM28	NM_005762.2	SEQ ID NO：55	NP_005753.1	SEQ ID NO：56
TRIM29	NM_012101.3	SEQ ID NO：57	NP_036233.2	SEQ ID NO：58
TRIM30	NM_009099.2	SEQ ID NO：59	NP_033125.2	SEQ ID NO：60
TRIM31	NM_007028.4	SEQ ID NO：61	NP_008959.3	SEQ ID NO：62
TRIM32	NM_012210.3	SEQ ID NO：63	NP_036342.2	SEQ ID NO：64
TRIM33	NM_015906.3	SEQ ID NO：65	NP_056990.3	SEQ ID NO：66
TRIM34	NM_021616.5	SEQ ID NO：67	NP_067629.2	SEQ ID NO：68
TRIM35	NM_171982.4	SEQ ID NO：69	NP_741983.2	SEQ ID NO：70
TRIM36	NM_018700.3	SEQ ID NO：71	NP_061170.2	SEQ ID NO：72
TRIM37	NM_015294.4	SEQ ID NO：73	NP_056109.1	SEQ ID NO：74
TRIM38	NM_006355.4	SEQ ID NO：75	NP_006346.1	SEQ ID NO：76
TRIM39	NM_021253.3	SEQ ID NO：77	NP_067076.2	SEQ ID NO：78
TRIM40	NM_001286633.1	SEQ ID NO：79	NP_001273562.1	SEQ ID NO：80
TRIM41	NM_033549.4	SEQ ID NO：81	NP_291027.3	SEQ ID NO：82
TRIM42	NM_152616.4	SEQ ID NO：83	NP_689829.3	SEQ ID NO：84
TRIM43	NM_138800.1	SEQ ID NO：85	NP_620155.1	SEQ ID NO：86
TRIM44	NM_017583.5	SEQ ID NO：87	NP_060053.2	SEQ ID NO：88

[0134]

TRIM45	NM_025188.3	SEQ ID NO：89	NP_079464.2	SEQ ID NO：90
TRIM46	NM_025058.4	SEQ ID NO：91	NP_079334.3	SEQ ID NO：92
TRIM47	NM_033452.2	SEQ ID NO：93	NP_258411.2	SEQ ID NO：94
TRIM48	NM_024114.3	SEQ ID NO：95	NP_077019.2	SEQ ID NO：96
TRIM49	NM_020358.2	SEQ ID NO：97	NP_065091.1	SEQ ID NO：98
TRIM50	NM_178125.3	SEQ ID NO：99	NP_835226.2	SEQ ID NO：100
TRIM51	NM_032681.3	SEQ ID NO：101	NP_116070.2	SEQ ID NO：102
TRIM52	NM_032765.2	SEQ ID NO：103	NP_116154.1	SEQ ID NO：104
TRIM54	NM_032546.3	SEQ ID NO：105	NP_115935.3	SEQ ID NO：106
TRIM55	NM_184085.1	SEQ ID NO：107	NP_908973.1	SEQ ID NO：108
TRIM56	NM_030961.2	SEQ ID NO：109	NP_112223.1	SEQ ID NO：110
TRIM58	NM_015431.3	SEQ ID NO：111	NP_056246.3	SEQ ID NO：112
TRIM59	NM_173084.2	SEQ ID NO：113	NP_775107.1	SEQ ID NO：114
TRIM60	NM_152620.2	SEQ ID NO：115	NP_689833.1	SEQ ID NO：116
TRIM61	NM_001012414.2	SEQ ID NO：117	NP_001012414.1	SEQ ID NO：118
TRIM62	NM_018207.2	SEQ ID NO：119	NP_060677.2	SEQ ID NO：120
TRIM63	NM_032588.3	SEQ ID NO：121	NP_115977.2	SEQ ID NO：122
TRIM64	NM_001136486.1	SEQ ID NO：123	NP_001129958.1	SEQ ID NO：124
TRIM65	NM_173547.3	SEQ ID NO：125	NP_775818.2	SEQ ID NO：126
TRIM66	NM_014818.1	SEQ ID NO：127	NP_055633.1	SEQ ID NO：128
TRIM67	NM_001004342.3	SEQ ID NO：129	NP_001004342.3	SEQ ID NO：130
TRIM68	NM_018073.7	SEQ ID NO：131	NP_060543.5	SEQ ID NO：132
TRIM69	NM_080745.4	SEQ ID NO：133	NP_542783.2	SEQ ID NO：134
TRIM70	NM_001037330.1	SEQ ID NO：135	NP_001032407.1	SEQ ID NO：136
TRIM71	NM_001039111.2	SEQ ID NO：137	NP_001034200.1	SEQ ID NO：138
TRIM72	NM_001008274.3	SEQ ID NO：139	NP_001008275.2	SEQ ID NO：140
TRIM73	NM_198924.3	SEQ ID NO：141	NP_944606.2	SEQ ID NO：142
TRIM74	NM_198853.2	SEQ ID NO：143	NP_942150.1	SEQ ID NO：144
TRIM75	NM_001033429.2	SEQ ID NO：145	NP_001028601.1	SEQ ID NO：146
TRIM76	NM_153610.4	SEQ ID NO：164	NP_705838.3	SEQ ID NO：165
TRIM77	NM_001146162.1	SEQ ID NO：166	NP_001139634.1	SEQ ID NO：167

[0135] 还应将本发明解释为包含与本文所公开的肽具有显著同源性的任何形式的肽。优选地，“显著同源的”肽与本文所公开的肽的氨基酸序列约50％同源、更优选地约70％同源、更优选地约80％同源、更优选地约90％同源、更优选地约95％同源、并且更优选地约99％同源。

[0136] 在一个实施方式中，本发明的组合物包含肽、肽的片段、本文描述的肽的同源物、变体、衍生物或盐。例如，在某些实施方式中，组合物包含含有一种或多种TRIM蛋白、一种或多种TRIM蛋白的片段、一种或多种TRIM蛋白的同源物、一种或多种TRIM蛋白的变体、一种或多种TRIM蛋白的衍生物或一种或多种TRIM蛋白的盐的肽。在某些实施方式中，组合物包含含有一种或多种STUbL、一种或多种STUbL的片段、一种或多种STUbL的同源物、一种或多种STUbL的变体、一种或多种STUbL的衍生物或一种或多种STUbL的盐的肽。

[0137] 在一个实施方式中，组合物包含本文描述的肽的组合。例如，在某些实施方式中，组合物包含含有一种或多种TRIM蛋白的肽和含有一种或多种STUbL的肽。在一个实施方式

中，组合物包含含有一种或多种TRIM蛋白和一种或多种STUbL的肽。

[0138] 在某些实施方式中，肽包含靶向域，其将肽靶向期望的位置。例如，在某些实施方式中，靶向域结合至靶细胞、蛋白质或蛋白质聚集体，从而将治疗肽递送至期望的位置。例如，在一个实施方式中，导向靶向域以结合至与疾病或病症有关的蛋白质或蛋白质聚集体，其包括(但不限于)淀粉样蛋白-β、α-突触核蛋白、τ蛋白、朊病毒、SOD1、TDP-43、FUS、p53突变体的蛋白质和蛋白质聚集体以及与多聚谷氨酰胺重复有关的蛋白质，如亨廷顿蛋白、脊髓小脑共济失调蛋白。

[0139] 在某些实施方式中，靶向域包含肽、核酸、小分子等，其具有结合至靶细胞、蛋白质或蛋白质聚集体的能力。例如，在一个实施方式中，靶向域包含结合至靶细胞、蛋白质或蛋白质聚集体的抗体或抗体片段。

[0140] 可以使用化学方法制备本发明的肽。例如，可以通过固相技术(Roberge J Y et al.(1995)Science 269:202-204)合成，从树脂剪切和通过制备型高效液相色谱法纯化肽。可以例如根据生产商所提供的说明书使用ABI 431A肽合成仪(Perkin Elmer)实现自动合成。

[0141] 可替换地，可以通过重组方式或通过从较长的多肽剪切来制备肽。可以通过氨基酸分析或测序确认肽的组成。

[0142] 根据本发明的肽的变体可以是(i)其中一个或多个氨基酸残基被保守或非保守氨基酸残基(优选保守氨基酸残基)取代的肽并且该取代的氨基酸残基可以或可以不是遗传密码所编码的，(ii)其中存在一个或多个修饰的氨基酸残基，例如，通过连接取代基团而修饰的残基的肽，(iii)其中肽是本发明的肽的替代性拼接变体的肽，(iv)肽的片段和/或(v)其中肽与另一种肽，如前导序列或分泌序列或用于纯化(例如，His标签)或检测(例如，Sv5表位标签)的序列融合的肽。片段包括通过原始序列的蛋白水解切割(包括多位点蛋白水解)所产生的肽。变体可以是翻译后或化学修饰的。根据本文的教导，这些变体被认为在本领域技术人员的范围内的。

[0143] 本发明的肽可以是翻译后修饰的。例如，本发明范围内的翻译后修饰包括信号肽切割、糖基化、乙酰化、异戊二烯化、蛋白水解、豆蔻酰化、蛋白质折叠和蛋白水解处理等。一些修饰或处理事件需要引入额外的生物机制。例如，通过将狗微粒体膜或者非洲蟾蜍卵提取物(美国专利号6,103,489)添加至标准翻译反应来检验处理事件，如信号肽切割和核心糖基化。

[0144] 本发明的肽可以包括通过翻译后修饰或通过在翻译期间引入非天然氨基酸所形成的非天然氨基酸。多种方法可用于在蛋白质翻译期间引入非天然氨基酸。举例来说，在定点非天然氨基酸替代(SNAAR)过程中，使用特殊的tRNA，如具有抑制剂性质的tRNA、抑制剂tRNA。在SNAAR中，在mRNA和抑制剂tRNA上需要唯一的密码子，其作用为在蛋白质合成期间将非天然氨基酸靶向唯一的位点(WO90/05785中描述)。然而，抑制剂tRNA必需是蛋白质翻译系统中存在的氨酰TRNA合成酶不可识别的。在某些情况下，可以在使用特异性修饰天然氨基酸并且不显著改变氨酰化tRNA的功能活性的化学反应使tRNA分子氨酰化后形成非天然氨基酸。这些反应被认为是氨酰化后修饰。例如，可以用胺特异性光亲和标记修饰与其同源tRNA(tRNALYS)连接的赖氨酸的ε-氨基。

[0145] 本发明的肽可以与其它分子，如蛋白质结合以制备融合蛋白。这可以通过例如N末

端或C末端融合蛋白的合成来完成，条件是得到的融合蛋白保留了本发明的肽的功能性。

[0146] 本发明的肽的环状衍生物也是本发明的一部分。环化可以使肽呈现出对于与其它分子结合更有利的构象。可以使用本领域中已知的技术实现环化。例如，可以在具有自由巯基基团的两个适当间隔的组分之间形成二硫键，或者可以在一个组分的氨基和另一个组分的羧基之间形成酰胺键。还可以使用含偶氮苯的氨基酸实现环化，如Ulysse,L.et al.,J.Am.Chem.Soc.1995,117,8466-8467描述的。形成键的组分可以是氨基酸的侧链、非氨基酸组分或两者的组合。在本发明的一个实施方式中，环状肽可以包含处于右侧位置的β-转角。可以通过在右侧位置添加氨基酸Pro-Gly将β-转角引入本发明的肽。

[0147] 可以期望产生比如上描述的含有肽键的环肽更柔性的环肽。可以通过在肽的右侧和左侧位置引入半胱氨酸并在两个半胱氨酸之间形成二硫键来制备更柔性的肽。两个半胱氨酸布置为不会使β-折叠和转角变形。由于β-折叠部分中二硫键的长度以及较少数目的氢键，肽更柔性。可以通过分子动力学模拟确定环肽的相对柔性。

[0148] 可以通过与无机酸，如盐酸、硫酸、氢溴酸、磷酸等，或有机酸，如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丁二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、水杨酸、苯磺酸和甲苯磺酸反应，将本发明的肽转化为药物盐。

[0149] 本发明的肽还可以具有修饰。修饰(其通常不改变一级序列)包括多肽的体内或体外化学衍生化，例如，乙酰化或羧化。还包括糖基化修饰，例如，在其合成和处理期间或在其它处理步骤中通过修饰多肽的糖基化型式所产生的那些；例如，通过将多肽暴露于影响糖基化的酶，例如，哺乳动物的糖基化或去糖基化酶。还包含具有磷酸化氨基酸残基，例如，磷酸酪氨酸、磷酸丝氨酸或磷酸苏氨酸的序列。

[0150] 还包括已使用常规分子生物技术修饰以改善它们对蛋白水解降解的耐受性或优化溶解度性质或使它们更适合用作治疗剂的肽。这些变体包括含有天然存在的L-氨基酸，例如，D-氨基酸或非天然存在的合成氨基酸以外的残基的那些。本发明的肽可以进一步结合至在它们的治疗应用中有用的非氨基酸部分。具体地，改善肽的稳定性、生物半衰期、水溶性和/或免疫学特征的部分是有用的。这种部分的非限制性实例是聚乙二醇(PEG)。

[0151] 生物学活性化合物与水溶性聚合物的共价连接是用于改变和控制这些化合物的生物分布、药物动力学并且通常地，毒性的一种方法(Duncan et al.,1984,Adv.Polym.Sci.57:53-101)。多种水溶性聚合物已用于实现这些作用，如聚(唾液酸)、葡聚糖、聚(N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺)(PHPMA)、聚(N-乙烯基吡咯烷酮)(PVP)、聚(乙烯醇)(PVA)、聚(乙二醇-共-丙二醇)、聚(N-丙烯酰基吗啉)(PAcM)和聚(乙二醇)(PEG)(Powell,1980,Polyethylene glycol.In R.L.Davidson(Ed.)Handbook of Water Soluble Gums and Resins.McGraw-Hill,New York,chapter 18)。PEG具有一组理想的性质：极低的毒性(Pang,1993,J.Am.Coll.Toxicol.12:429-456)、在水溶液中优异的溶解度(Powell,如上)、低免疫原性和抗原性(Dreborg et al.,1990,Crit.Rev.Ther.Drug Carrier Syst.6:315-365)。已在科学文献中描述了在蛋白质上含有单个或多个聚乙二醇链的PEG结合的或“PEG化的”蛋白质治疗剂(Clark et al.,1996,J.Biol.Chem.271:21969-21977;Hershfield,1997,Biochemistry and immunology of poly(ethylene glycol)-modified adenosine deaminase(PEG-ADA).In J.M.Harris and S.Zalipsky(Ed.)Poly(ethylene glycol):Chemistry and Biological Applications.American Chemical Society,Washington,

D.C.,p 145-154;Olson et al.,1997,Preparation and characterization of poly (ethylene glycol)ylated human growth hormone antagonist.In J.M.Harris and S.Zalipsky(Ed.)Poly(ethylene glycol):Chemistry and Biological Applications.American Chemical Society,Washington,D.C.,p 170-181)。

[0152] 本发明的肽可以通过常规方法合成。例如,可以使用固相肽合成通过化学合成来合成本发明的肽。这些方法使用了固相或液相合成法(参见,例如,对于固相合成技术,J.M.Stewart,and J.D.Young,Solid Phase Peptide Synthesis,2nd Ed,Pierce Chemical Co.,Rockford Ill.(1984)and G.Barany and R.B.Merrifield,The Peptides:Analysis Synthesis,Biology editors E.Gross and J.Meienhofer Vol.2Academic Press,New York,1980,pp.3-254;和对于经典溶液合成,M Bodansky,Principles of Peptide Synthesis,Springer-Verlag,Berlin 1984,and E.Gross and J.Meienhofer,Eds.,The Peptides:Analysis,Synthesis,Biology,suprs,Vol 1)。

[0153] 可以通过Merrifield型固相肽合成来化学合成肽。可以常规地实施该方法以获得长度至多达约60-70个残基的肽,并且在一些情况下该方法可以用于制备长达约100个氨基酸的肽。还可以通过片段缩聚或天然化学连接来合成产生较大的肽(Dawson et al.,2000,Ann.Rev.Biochem.69:923-960)。使用合成肽途径的优势在于能够产生大量的肽,甚至是天然很少存在的那些,同时具有相对高的纯度,即足以用于研究、诊断或治疗目的的纯度。

[0154] 以下文献中描述了固相肽合成:Stewart et al.,in Solid Phase Peptide Synthesis,2nd Edition,1984,Pierce Chemical Company,Rockford,Ill.;和Bodanszky and Bodanszky in The Practice of Peptide Synthesis,1984,Springer-Verlag,New York。开始,将适当保护的氨基酸残基通过羧基基团连接至不溶性聚合物载体,如交联的聚苯乙烯或聚酰胺树脂。“适当保护的”是指在氨基酸的α-氨基和任何侧链官能团上保护基团的存在。侧链保护基团通常对整个合成中使用的溶剂、试剂和反应条件稳定,并且是在不影响最终肽产物的条件下可除去的。寡肽的逐步合成通过从初始氨基酸除去N-保护基团并将其连接至期望的肽序列中下一个氨基酸的羧基端来进行。该氨基酸也是适当保护的。可以激活即将加入的氨基酸的羧基,从而通过形成反应基团,如形成碳二亚胺、对称酸酐或“活性酯”基团,如羟基苯并三唑或五氟苯基酯与载体-结合的氨基酸的N-末端反应。

[0155] 固相肽合成法的实例包括BOC法,其使用叔丁氧羰基作为α-氨基保护基团,和FMOC法,其使用9-芴甲氧羰基保护氨基酸残基的α-氨基,两种方法均是本领域技术人员熟知的。

[0156] 还可以使用固相肽合成法的常规流程实现N-和/或C-封端基团的并入。对于C端封端基团的并入,例如,通常使用化学修饰的载体树脂作为固相来进行所期望的肽的合成,从而树脂的剪切导致产生了具有期望的C末端封端基团的肽。为了提供其中C端具有伯氨基封端基团的肽,例如,使用对甲基二苯甲基胺(MBHA)树脂进行合成,从而当肽合成完成时,用氢氟酸的处理释放了期望的C端酰胺化的肽。类似地,使用N-甲基氨基乙基衍生化的DVB树脂实现了在C端处的N-甲胺封端基团的并入,其在HF处理时释放具有N-甲基酰胺化的C端的肽。还可以使用常规程序实现通过酯化对C端的封端。这需要使用允许侧链肽从树脂释放的树脂/封端基团组合,从而使其与所期望的醇进行后续反应以形成酯官能团。可以将FMOC保护基团与甲氧基烷氧基苄醇或等同的连接基衍生化的DVB树脂结合用于该目的,其中载体的剪切受二氯甲烷中TFA的影响。然后,可以通过加入期望的醇,然后去保护并分离酯化肽

产物来进行用(例如)DCC适当激活的羧基官能团的酯化。

[0157] 可以通过肽合成的标准化学或生物方式来制备本发明的肽。生物学方法无限制地包括宿主细胞或体外翻译系统中编码肽的核酸的表达。

[0158] 本发明包括编码本发明的肽的核酸序列。在一个实施方式中,本发明包括编码一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的氨基酸序列的核酸序列。因此,可以使用常规的对亚克隆基因片段的分子遗传操作来产生编码本发明的肽的核酸序列的亚克隆,如Sambrook et al.,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Springs Laboratory,Cold Springs Harbor,New York(2012)和Ausubel et al.(ed.),Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons(New York,NY)(1999以及之前版本)描述的,其各自通过引证以其全部内容并入本文。然后,在细菌细胞中体外或体内表达亚克隆以获得可以测试特定活性的较小的蛋白质或多肽。

[0159] 与特定制剂组合,这些肽可以是有效的胞内试剂。然而,为了增加这些肽的效力,本发明的一种或多种肽可以与促进“转胞吞作用”,例如通过细胞的肽的吸收的第二肽一起提供融合肽。例如,在一个实施方式中,肽可以包含细胞穿透域,例如,细胞穿透肽(CPP)以允许肽进入细胞。在一个实施方式中,CPP来源于HIV Tat。

[0160] 为了说明,可以将本发明的一种或多种肽作为具有可以促进转胞吞作用的HIV蛋白Tat的N端域的全部或片段,例如,Tat的残基1-72或其更小的片段的融合多肽的一部分提供。在一个实施方式中,肽包含HIV Tat的蛋白转导域(YGRKKRRQRRR;(SEQ ID NO:163))。在其它实施方式中,一种或多种肽可以提供为具有触角足蛋白III(antenopedia III protein)的全部或部分的融合多肽。调节肽的吸收的其它细胞穿膜域在本领域中是已知的,并且同样适合在本发明的融合肽中使用。

[0161] 核酸

[0162] 在一个实施方式中,本发明的组合物包含一种或多种分离的核酸。例如,在一个实施方式中,一种或多种分离的核酸编码一种或多种TRIM蛋白。例如,在一个实施方式中,一种或多种分离的核酸编码以下中的一种或多种:人TRIM3、TRIM4、TRIM5、TRIM6、TRIM7、TRIM9、TRIM11、TRIM13、TRIM14、TRIM15、TRIM16、TRIM17、TRIM19(在本文中还称为“PML”)、TRIM20、TRIM21、TRIM24、TRIM25、TRIM27、TRIM28、TRIM29、TRIM32、TRIM34、TRIM39、TRIM43、TRIM44、TRIM45、TRIM46、TRIM49、TRIM50、TRIM52、TRIM58、TRIM59、TRIM65、TRIM67、TRIM69、TRIM70、TRIM74和TRIM75;和鼠TRIM30。在某些实施方式中,一种或多种分离的核酸编码一种或多种STUbL。例如,在一个实施方式中,一种或多种分离的核酸编码RNF4和RNF111(Arkadia)中的一种或多种。

[0163] 表1中提供了编码TRIM蛋白的示例性核苷酸序列。

[0164] 在某些实施方式中,使用已知的技术在细胞中由一种或多种核酸体内或体外表达对应于一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的肽。

[0165] 分离的核酸的核苷酸序列包括转录为RNA的DNA序列和翻译成多肽的RNA序列两者。根据其它实施方式,从本发明的肽的氨基酸序列推定核苷酸序列。如本领域中已知的,由于冗余密码子,一些替代核苷酸序列是可能的,同时保留了翻译的肽的生物活性。

[0166] 此外,本发明涵盖了包含与编码本文公开的肽的核苷酸序列具有基本上的同源性的核苷酸序列的分离的核酸。优选地,分离的核酸的核苷酸序列是“基本同源的”,即与编码

本发明的肽的分离的核酸的核苷酸序列约60％同源、更优选地约70％同源、更优选地约80％同源、更优选地约90％同源、更优选地约95％同源、并且甚至更优选地约99％同源。

[0167] 在一个实施方式中，组合物包含本文描述的核酸分子的组合。例如，在某些实施方式中，组合物包含编码一种或多种TRIM蛋白的分离的核酸分子和编码一种或多种STUbL的分离的核酸分子。在一个实施方式中，组合物包含编码一种或多种TRIM蛋白和一种或多种STUbL的分离的核酸分子。

[0168] 因此，本发明涵盖了将外源DNA引入细胞并具有外源DNA在细胞中的伴随表达的表达载体和方法，如在例如Sambrook et al.(2012,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,New York)和Ausubel et al.(1997,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,New York)中描述的那些。

[0169] 可以将编码一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的期望的核酸克隆到多种类型的载体中。然而，本发明不应解释为受限于任何特定载体。相反，本发明应视为涵盖了易于获得和/或在本领域熟知的各种载体。例如，可以将期望的本发明的多核苷酸克隆到载体中，其包括(但不限于)质粒、噬菌粒、噬菌体衍生物、动物病毒和粘粒。特别感兴趣的载体包括表达载体、复制载体、探针产生载体和测序载体。

[0170] 在具体的实施方式中，表达载体选自由病毒载体、细菌载体和哺乳动物细胞载体组成的组。存在多种表达载体系统，其包含以上所讨论的组合物的至少一部分或全部。可以将基于原核生物载体和/或真核生物载体的系统用于本发明以产生多核苷酸或它们的同源多肽。多种这些系统是可用的并且是广泛获得的。

[0171] 此外，可以以病毒载体的形式向细胞提供表达载体。病毒载体技术在本领域中是熟知的并且在例如Sambrook et al.(2012)和在Ausubel et al.(1997)和在其它病毒学和分子生物学手册中描述。用作载体的病毒包括但不限于反转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒和慢病毒。通常，适合的载体含有在至少一种生物体中的复制功能的起点、启动子序列、方便的限制性核酸内切酶位点和一种或多种可选择的标志物。(参见，例如，WO 01/96584;WO 01/29058;和美国专利号6,326,193)。

[0172] 开发了一些基于病毒系统用于将基因转移至哺乳动物细胞。例如，反转录病毒提供了用于基因递送系统的方便的平台。可以使用本领域中已知的技术将选择的基因插入载体并装包在反转录病毒颗粒中。然后，可以将重组病毒分离并递送至体内或离体的受试者细胞。一些反转录病毒系统在本领域中是已知的。在一些实施方式中，使用了腺病毒载体。一些腺病毒载体在本领域中是已知的。在一个实施方式中，使用了慢病毒载体。

[0173] 例如，来源于反转录病毒，如慢病毒的载体是实现长期基因转移的适合工具，因为它们允许长期、稳定地整合转基因及其在子代细胞中的繁殖。与来源于其中它们可以转导非增殖细胞，如肝细胞的致癌反转录病毒，如鼠白血病毒相比，慢病毒载体具有额外的优势。它们还具有低免疫原性的额外优势。在优选的实施方式中，组合物包括来源于腺相关病毒(AAV)的载体。腺相关病毒(AAV)载体已成为治疗多种病症的强大基因递送工具。AAV载体具有使它们非常适合于基因疗法的一些特征，包括缺少病原性、极低的免疫原性和以稳定且有效的方式转导有丝分裂期后细胞的能力。通过选择AAV血清型、启动子和递送方法的适当组合，可以将包含在AAV载体内的特定基因的表达特异性靶向一种或多种类型的细胞

[0174] 在一个实施方式中，编码序列包含在AAV载体中。有超过30种天然存在的AAV血清

型可用。AAV衣壳中存在多种天然变体，允许鉴别和使用具有特别适合于骨骼肌的性质的AAV。可以使用常规分子生物学技术工程化AAV病毒，从而使得可以优化这些颗粒，用于核酸序列的细胞特异性递送、最大程度降低免疫原性、调节稳定性和颗粒寿命、有效降解、向核的准确递送等。

[0175] 因此，可以通过递送含有一种或多种编码序列的重组工程化的AAV或人工AAV实现一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的表达。由于其相对无毒，AAV的使用是DNA外源递送的常用模式，其提供了有效的基因转移并且可以对特定目的容易地优化。示例性的AAV血清型包括但不限于AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8和AAV9。

[0176] 对于组装为载体期望的AAV片段包括cap蛋白，其包括vp1、vp2、vp3和高变区、rep蛋白，其包括rep 78、rep 68、rep 52和rep 40，和编码这些蛋白的序列。这些片段可以在多种载体系统和宿主细胞中容易地使用。这些片段可以单独使用，结合其它AAV血清型序列或片段使用，或者结合来自其它AAV或非AAV病毒序列的元件使用。如本文所使用的，人工AAV血清型无限制地包括具有非天然存在的衣壳蛋白的AAV。使用所选的AAV序列(例如，vp1衣壳蛋白的片段)结合可以获得自不同的选择的AAV血清型、相同的AAV血清型的非邻接部分、获得自非AAV病毒来源或者获得自非病毒来源的异源序列，可以通过任何适合的技术产生这种人工衣壳。人工AAV血清型可以无限制地为嵌合AAV衣壳、重组AAV衣壳或“人源化的”AAV衣壳。因此，适合于一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的表达的示例性AAV或人工AAV包括AAV2/8(参见美国专利号7,282,199)、AAV2/5(获得自国立卫生研究院)、AAV2/9(国际专利公开号WO2005/033321)、AAV2/6(美国专利号6,156,303)和AAVrh8(国际专利公开号WO2003/042397)等。

[0177] 对于期望的多核苷酸的表达，每个启动子中的至少一个模块作用为定位RNA合成的起始位点。其最熟知的实例是TATA盒，但是在缺少TATA盒的一些启动子中，如哺乳动物末端脱氧核苷酰基转移酶基因的启动子和SV40基因的启动子，覆盖起始位点本身的独立元件帮助固定起始的位置。

[0178] 其它启动子元件，即增强子调节转录起始的频率。通常，这些位于起始位点上游30-110bp的区域，尽管最近显示一些启动子还含有起始位点下游的功能元件。启动子元件之间的距离通常是可变的，从而当元件相对彼此反转或移动时，保持启动子功能。在胸苷激酶(tk)启动子中，在活性开始降低之前，启动子元件之间的间距可以增加至相距50bp。基于启动子，似乎单个元件可以协同或独立起作用以激活转录。

[0179] 启动子可以是与基因或多核苷酸序列天然结合的，如可以通过分离位于编码段和/或外显子上游的5’非编码序列获得的。这种启动子可以称为“内源的”。类似地，增强子可以与位于该序列的下游或上游的多核苷酸序列天然结合。可替换地，通过定位受重组或异源启动子控制的编码多核苷酸段将获得某些优势，重组或异源启动子是指在其自然环境中通常不与多核苷酸序列结合的启动子。重组或异源增强子也表示在其自然环境中通常不与多核苷酸序列结合的增强子。这些启动子或增强子可以包括其它基因的启动子或增强子，和分离自任何其它原核细胞、病毒或真核细胞的启动子或增强子，和非“天然存在”的启动子或增强子，即含有不同转录调控区的不同元件和/或改变表达的突变。除通过合成产生启动子和增强子的核酸序列之外，可以使用重组克隆和/或核酸扩增技术，包括PCR™，结合本文所公开的组合物产生序列(美国专利4,683,202、美国专利5,928,906)。此外，考虑还可

以使用指导序列在非核细胞器，如线粒体、叶绿体等中转录和/或表达的控制序列。

[0180] 天然地，使用有效引导DNA片段在选择用于表达的细胞类型、细胞器和生物体中表达的启动子和/或增强子将是重要的。分子生物学领域技术人员通常知道如何使用启动子、增强子和细胞类型组合来用于蛋白质表达，例如，参见Sambrook et al.(2012)。所使用的启动子可以是组成型的、组织特异的、诱导型的和/或在引导引入的DNA片段的高水平表达的适当条件下有用的，如在重组蛋白和/或肽的大规模生产中是有利的。启动子可以是异源的或内源的。

[0181] 在一个实施方式中，启动子或增强子特异地引导一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL在神经组织中在肠上皮细胞中表达。例如，在某些实施方式中，启动子或增强子特异地引导一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL在神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞、浦肯野细胞、锥体细胞等中的表达。

[0182] 为了评估期望的多核苷酸的表达，待引入细胞的表达载体还可以含有可选择的标志物基因或报告基因或两者以有利于从试图转染或通过病毒载体感染的细胞群体中鉴别和选择表达细胞。在其它实施方式中，可选择的标志物可以位于单独的DNA片段上并在共转染程序中使用。可选择标志物和报告基因两者可以侧接适当的调控序列以使得能够在宿主细胞中表达。有用的可选择标志物在本领域中是已知的并且包括(例如)抗生素抗性基因，如neo等。

[0183] 报告基因用于鉴别潜在转染的细胞并用于评价调控序列的功能性。编码易于测定的蛋白质的报告基因在本领域中是熟知的。通常，报告基因是受体生物或组织中不存在或不表达并且编码通过一些易于检测的性质，例如，酶活力来显示其表达的蛋白质的基因。在DNA引入受体细胞后，在适合的时间测定报告基因的表达。

[0184] 适合的报告基因可以包括编码荧光素酶、β-半乳糖苷酶、氯霉素乙酰转移酶、分泌型碱性磷酸酶的基因或绿色荧光蛋白基因(参见，例如，Ui-Tei et al.，2000FEBS Lett.479:79-82)。适合的表达系统是熟知的并且可以使用熟知的技术制备或商购获得。可以使用唯一的内部限制位点或者通过非唯一限制位点的部分消化产生内部缺失的构建体。然后，可以将构建体转染到显示出高水平siRNA多核苷酸和/或多肽表达的细胞中。通常，将具有最小5'侧接区并显示出最高报告基因表达水平的构建体确定为启动子。这些启动子区可以连接至报告基因并用于评价试剂调节启动子驱动的转录的能力。

[0185] 在表达载体的背景中，可以通过本领域中的任何方法容易地将载体引入宿主细胞，例如，哺乳动物、细菌、酵母或昆虫细胞。例如，表达载体可以通过物理、化学或生物方式转移到宿主细胞中。

[0186] 将多核苷酸引入宿主细胞的物理方法包括磷酸钙沉淀、脂质转染、粒子轰击、微注射、电穿孔等。产生包含载体和/或外源核酸的细胞的方法在本领域中是熟知的。参见，例如，Sambrook et al.(2012,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,New York)和Ausubel et al.(1997,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,New York)。

[0187] 将感兴趣的多核苷酸引入宿主细胞的生物学方法包括DNA和RNA载体的使用。病毒载体，并且特别是反转录病毒载体已成为将基因插入哺乳动物，例如，人细胞的最广泛使用的方法。其它病毒载体可以来源于慢病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒I型、腺病毒和腺相关病毒

等。参见，例如，美国专利号5,350,674和5,585,362。

[0188] 将多核苷酸引入宿主细胞的化学方法包括胶体分散系统，如大分子复合物、纳米胶囊、微球、珠和基于脂质的系统，包括水包油乳化剂、胶束、混合胶束和脂质体。用作体外和体内递送载体的优选胶体系统是脂质体(即，人工膜囊泡)。这些系统的制备和使用在本领域中是熟知的。

[0189] 无论用于将外源核酸引入宿主细胞的方法，为了确认宿主细胞中重组DNA序列的存在，可以进行多种测定。这些测定包括例如本领域技术人员熟知的“分子生物学”测定，如DNA和RNA印迹、RT-PCR和PCR；“生物化学”测定，如检测特定肽是否存在，例如，通过免疫学方式(ELISA和免疫印迹)或者通过本文的测定以鉴别属于本发明范围的试剂。

[0190] 可以使用任何DNA载体或递送载体将期望的多核苷酸体外或体内递送至细胞。在其中使用非病毒递送系统的情况下，优选的递送载体是脂质体。因此，上述递送系统和流程可见于Gene Targeting Protocols,2ed,pp1-35(2002)和Gene Transfer and Expression Protocols,Vol.7,Murray ed.,pp81-89(1991)。

[0191] “脂质体”是涵盖了通过产生封闭的脂质双层或聚集体所形成的各种单层和多层脂质载体的一般术语。脂质体可以特征为具有囊泡结构，其具有磷脂双分子层膜和内部水性介质。多层脂质体具有通过水介质分开的多个脂质层。当将磷脂混悬在过量水溶液中时，它们自发形成。在形成封闭结构前，脂质组分经历自重排并在脂质双分子层之间捕获水和溶解的溶质。然而，本发明还涵盖了在溶液中具有与正常囊泡结构不同的结构的组合物。例如，脂质可以呈现出胶束结构或者仅作为脂质分子的非均一聚集体存在。还设想了脂质体-核酸复合物。

[0192] 在一个实施方式中，本发明的组合物包含编码一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的一种或多种组分的体外转录的(IVT)RNA。在一个实施方式中，可以将IVT RNA作为瞬时转染的形式引入细胞。使用通过合成产生的质粒DNA模板体外转录产生RNA。可以使用适当的引物和RNA聚合酶，通过PCR将来自任何来源的感兴趣的DNA直接转化为用于体外mRNA合成的模板。DNA的来源可以是例如基因组DNA、质粒DNA、噬菌体DNA、cDNA、合成DNA序列或任何其它适合来源的DNA。对于体外转录期望的模板是一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL。

[0193] 在一个实施方式中，用于PCR的DNA含有开放阅读框。DNA可以来自生物的基因组的天然存在的DNA序列。在一个实施方式中，DNA是感兴趣的全长基因或基因的一部分。基因可以包括5’和/或3’未翻译区(UTR)的一些或全部。基因可以包括外显子和内含子。在一个实施方式中，用于PCR的DNA是人基因。在另一个实施方式中，用于PCR的DNA是包含5’和3’UTR的人基因。可替换地，DNA可以是通常不在天然存在的生物中表达的人工DNA序列。示例性的人工DNA序列是含有连接在一起形成编码融合蛋白的开放阅读框的基因部分的DNA序列。连接在一起的DNA部分可以来自单一生物体或者来自多于一种生物体。

[0194] 在一个实施方式中，本发明的组合物包含编码本文描述的一种或多种TRIM蛋白或RNF4的修饰的核酸。例如，在一个实施方式中，组合物包含核苷修饰的RNA。在一个实施方式中，组合物包含核苷修饰的mRNA。与未修饰的mRNA相比，核苷修饰的mRNA具有特别的优势，包括例如增加的稳定性、低免疫原性和增强的翻译。在美国专利号8,278,036中进一步描述了在本发明中有用的核苷修饰的mRNA，以其全部内容通过引证并入本文。

[0195] 修饰的细胞

[0196] 本发明包括包含细胞的组合物，细胞包含一种或多种TRIM蛋白、一种或多种STUbL、编码一种或多种TRIM蛋白的核酸、编码一种或多种STUbL的核酸或它们的组合。在一个实施方式中，细胞遗传修饰以表达本发明的蛋白质和/或核酸。在某些实施方式中，遗传修饰的细胞与使用本发明的组合物治疗的受试者是自体同源的。可替换地，细胞相对于受试者可以是同种异体的、同基因的或异基因的。在某些实施方式中，细胞能够将所表达的蛋白质分泌或释放到细胞间隙中以将肽递送至一种或多种其它细胞。

[0197] 可以使用本领域中的标准技术，体内或离体修饰遗传修饰的细胞。可以使用表达载体或者使用裸露的分离的核酸构建体进行细胞的遗传修饰。

[0198] 在一个实施方式中，使用编码本文描述的一种或多种蛋白质的分离的核酸离体获得和修饰细胞。在一个实施方式中，细胞获得自受试者，遗传修饰以表达蛋白质和/或核酸并再次给予于受试者。在某些实施方式中，将细胞离体或体外扩增以产生细胞群体，其中将群体中的至少一部分给予于对其有需要的受试者。

[0199] 在一个实施方式中，将细胞遗传修饰以稳定表达蛋白质。在另一个实施方式中，将细胞遗传修饰以瞬时表达蛋白质。

[0200] 基底

[0201] 本发明提供了包含本发明的蛋白质、本发明的分离的核酸、表达本发明的蛋白质的细胞或它们的组合的支架或基底组合物。例如，在一个实施方式中，将本发明的蛋白质、本发明的分离的核酸、表达本发明的蛋白质的细胞或它们的组合并入支架内。在另一个实施方式中，将本发明的蛋白质、本发明的分离的核酸、表达本发明的蛋白质的细胞或它们的组合施加于支架表面。本发明的支架可以是本领域中已知的任何类型。这种支架的非限制性实例包括水凝胶、静电纺丝支架、泡沫、网丝、片材、贴片和海绵。

[0202] 治疗方法

[0203] 本发明还提供了用于与蛋白质错误折叠、蛋白质聚集体或它们的组合有关的疾病或病症的治疗方法。

[0204] 在各种实施方式中，通过本发明的方法可以治疗的疾病和病症包括但不限于：polyQ病症，如SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17、亨廷顿舞蹈病、齿状核红核苍白球路易体萎缩症(DRPLA)、阿尔茨海默氏病、帕金森氏症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、传染性海绵状脑病(朊病毒疾病)、滔蛋白病变和额颞叶脑退行性病变(FTLD)、AL淀粉样变性、AA淀粉样变性、家族性地中海热、老年系统性淀粉样变性、家族性淀粉样多神经病、透析相关的淀粉样变性、ApoAI淀粉样变性、ApoAII淀粉样变性、ApoAIV淀粉样变性、芬兰型遗传性淀粉样变性、溶菌酶淀粉样变性、纤维蛋白原淀粉样变性、冰岛型遗传性脑淀粉样血管病、II型糖尿病、甲状腺髓样癌、心房性淀粉样变性、遗传性脑出血伴淀粉样变性、垂体泌乳素瘤、注射局部淀粉样变性、主动脉内侧淀粉样变性、遗传性格子状角膜变性、与倒睫相关的角膜淀粉样变性、白内障、牙源性钙化上皮肿瘤、肺泡蛋白沉积症、包涵体肌炎和苔藓型皮肤淀粉样变性。在某些实施方式中，方法包括与p53突变聚集体有关的癌症的治疗或预防，其包括但不限于膀胱癌、星形细胞瘤、咽癌、淋巴瘤和腺癌。

[0205] 当提供有包括本文详细描述的方法的本公开时，本领域技术人员将理解本发明不局限于已建立的与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的疾病的治疗。具体地，疾病或病

症不需要显示出达到损害受试者的程度;事实上,在给予治疗前,不需要在受试者中检测疾病或病症。也就是说,在本发明可以提供益处前,不必发生疾病或病症的明显病征或症状。因此,本发明包括预防与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的疾病或病症的方法,其中如以上在本文其它处所讨论的,可以在疾病或病症发生前将调节剂组合物给予于受试者,由此预防疾病或病症。

[0206] 当提供有本文中的公开时,本领域技术人员将理解与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的疾病的预防涵盖了作为对与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的疾病的发展或进展的预防措施向受试者给予调节剂组合物。如本文中其它处更充分讨论的,调节基因或基因产物的水平或活性的方法涵盖了不但用于调节多肽基因产物的水平和活性,而且还用于调节核酸表达,包括转录、翻译或两者的多种技术。

[0207] 另外,如本文中其它处所公开的,一旦提供有本文所提供的教导,本领域技术人员将理解本发明涵盖了治疗或预防与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的多种疾病的方法,其中调节基因或基因产物的水平或活性治疗或预防疾病。评价疾病是否与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的多种方法在本领域中是已知的。此外,本发明涵盖了未来将发现的这类疾病的治疗或预防。

[0208] 在一个方面,方法包括使用一种或多种TRIM蛋白稳定化错误折叠的蛋白质。在某些方面,通过本文描述的一种或多种TRIM蛋白稳定化功能性错误折叠的蛋白质可以治疗或预防与错误折叠的蛋白质有关的疾病或病症。例如,在一个实施方式中,通过本文描述的一种或多种TRIM蛋白对突变囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)的稳定化将允许突变CFTR发挥功能而不是被降解。设想使用TRIM蛋白稳定化错误折叠的蛋白质可以用于治疗与部分功能蛋白降解有关的囊性纤维化及其它疾病。通过本文描述的一种或多种TRIM蛋白对蛋白质的稳定化可以用于治疗与功能突变蛋白降解有关的任何疾病或病症,其包括但不限于囊性纤维化和溶酶体贮积症,如戈谢病和法布里病。

[0209] 本发明涵盖了基因或基因产物的调节剂的给予。为了实践本发明的方法,基于本文所提供的公开,技术人员将理解如何配制和给予适当的调节剂组合物至受试者。本发明不局限于任何具体给予方法或治疗方案。

[0210] 在一个实施方式中,方法包括向对其有需要的受试者给予有效量的增加一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的表达或活性的组合物。

[0211] 例如,在一个实施方式中,方法包括向对其有需要的受试者给予有效量的组合物,组合物增加以下中的一种或多种的表达或活性:人TRIM3、TRIM4、TRIM5、TRIM6、TRIM7、TRIM9、TRIM11、TRIM13、TRIM14、TRIM15、TRIM16、TRIM17、TRIM19(在本文中还称为“PML”)、TRIM20、TRIM21、TRIM24、TRIM25、TRIM27、TRIM28、TRIM29、TRIM32、TRIM34、TRIM39、TRIM43、TRIM44、TRIM45、TRIM46、TRIM49、TRIM50、TRIM52、TRIM58、TRIM59、TRIM65、TRIM67、TRIM69、TRIM70、TRIM74和TRIM75;和鼠TRIM30。

[0212] 在一个实施方式中,方法包括向对其有需要的受试者给予有效量的增加RNF4和RNF111(Arkadia)中的一种或多种的表达或活性的组合物。

[0213] 在一个实施方式中,方法包括向受试者给予有效量的增加一种和多种TRIM蛋白和一种和多种STUbL的表达和活性的组合物。

[0214] 在一个实施方式中,方法包括在受试者的至少一种神经细胞中增加一种或多种

TRIM蛋白或一种或多种STUbL的表达或活性。例如，在某些实施方式中，方法包括在至少一种神经元、星形胶质细胞、少突神经胶质细胞、浦肯野细胞、锥体细胞等中增加一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的表达或活性。

[0215] 在一个实施方式中，方法包括将受试者的神经组织与有效量的增加一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的一种或多种组分的表达或活性的组合物接触。例如，在某些实施方式中，方法包括将受试者的神经元、星形胶质细胞、少突神经胶质细胞、浦肯野细胞、锥体细胞等与有效量的增加一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的表达或活性的组合物接触。

[0216] 本领域技术人员将理解本发明的调节剂可以单独或以任意组合给予。此外，本发明的调节剂可以在瞬时意义上单独或以任意组合给予，其中它们可以彼此同时或之前和/或之后给予。基于本文所提供的发明公开，本领域的技术人员将理解本发明的调节剂组合物可以用于预防或治疗与错误折叠的蛋白质或蛋白质聚集体有关的疾病或病症，并且调节剂组合物可以单独使用或与另一种调节剂以任意组合使用以引起预防或治疗结果。

[0217] 在多个实施方式中，本文的本发明的任何调节剂可以单独给予或者和与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的疾病相关的其它分子的其它调节剂组合给予。在多个实施方式中，本文的本发明的任何调节剂可以单独给予或者与其它治疗剂或预防剂组合给予，治疗剂或预防剂可以用于治疗或预防与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的疾病。可以与本发明的调节剂组合使用的示例性治疗剂包括(但不限于)抗淀粉样蛋白-β抗体和抗τ抗体。

[0218] 基因疗法

[0219] 将受试者中的细胞与编码增加一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的表达或活性的蛋白质的核酸组合物接触可以抑制或延缓与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的疾病或病症的一种或多种症状的发生。

[0220] 在一个实施方式中，本发明的核酸组合物编码一种或多种肽。例如，在一个实施方式中，核酸组合物可以编码包含一种或多种TRIM蛋白的氨基酸序列的肽。例如，在一个实施方式中，核酸组合物编码包含以下中的一种或多种的肽：人TRIM3、TRIM4、TRIM5、TRIM6、TRIM7、TRIM9、TRIM11、TRIM13、TRIM14、TRIM15、TRIM16、TRIM17、TRIM19(在本文中还称为“PML”)、TRIM20、TRIM21、TRIM24、TRIM25、TRIM27、TRIM28、TRIM29、TRIM32、TRIM34、TRIM39、TRIM43、TRIM44、TRIM45、TRIM46、TRIM49、TRIM50、TRIM52、TRIM58、TRIM59、TRIM65、TRIM67、TRIM69、TRIM70、TRIM74和TRIM75；和鼠TRIM30。在某些实施方式中，核酸组合物编码包含一种或多种STUbL的氨基酸序列的肽。例如，在一个实施方式中，核酸组合物编码包含RNF4和RNF111(Arkadia)中的一种或多种的肽。

[0221] 还应将本发明视为包含编码与本文所公开的肽具有显著同源性的肽的任何形式的核酸。优选地，“显著同源的”肽与本文所公开的肽的氨基酸序列约50％同源、更优选地约70％同源、更优选地约80％同源、更优选地约90％同源、更优选地约95％同源、并且更优选地约99％同源。

[0222] 在一个实施方式中，本发明的组合物包含编码肽、肽片段、本文的肽的同源物、变体、衍生物或盐的核酸。例如，在某些实施方式中，组合物包含编码肽的核酸，肽包含一种或多种TRIM蛋白、一种或多种TRIM蛋白的片段、一种或多种TRIM蛋白的同源物、一种或多种

TRIM蛋白的变体或一种或多种TRIM蛋白的衍生物。在某些实施方式中，组合物包含编码肽的核酸，肽包含一种或多种STUbL、一种或多种STUbL的片段、一种或多种STUbL的同源物、一种或多种STUbL的变体或一种或多种STUbL的衍生物。

[0223] 根据本发明，还提供了向细胞提供蛋白质的方法，细胞带有与一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的减弱或不足的活性有关的正常或突变的基因。向具有突变基因的细胞提供蛋白质应允许受体细胞正常作用。可以将编码肽的核酸在载体中引入细胞，从而使核酸保持在染色体外。在这种情况下，细胞将从染色体外的位置表达核酸。更优选的是其中将核酸或其部分以使得其整合至细胞的基因组或与细胞中存在的内源突变基因重组的方式引入细胞的情况。对于重组、对于整合和对于染色体外维持，用于基因引入的载体在本领域中是已知的，并且可以使用任何适合的载体。将DNA引入细胞的方法，如电穿孔、磷酸钙共沉淀和病毒转导在本领域中是已知的，并且方法的选择在开业医生的能力范围内。

[0224] 如以上一般地讨论的，在适用的情况下，核酸可以在基因疗法中采用以增加本发明的肽的水平或活性，甚至可以在其中野生型基因以“正常”水平表达，但基因产物功能不足的那些人中使用。

[0225] “基因疗法”包括其中通过单一治疗实现持久作用的常规基因疗法和包括一次或重复给予治疗有效的DNA或mRNA的基因治疗剂的给予两者。可以修饰寡核苷酸以增加它们的吸收，例如，通过不带电的基团取代它们带负电荷的磷酸二酯基团。可以使用基因疗法递送本发明的一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL，例如，在神经细胞或组织中局部递送或者全身递送(例如，通过选择性靶向特异性组织类型的载体，例如，组织特异性腺相关病毒载体)。在一些实施方式中，可以用编码本发明的任何肽的核酸离体转染从个体收获的原代细胞，并且然后将转染的细胞返回至个体的身体。

[0226] 基因疗法在本领域中是熟知的。参见，例如，WO96/07321，其公开了使用基因疗法产生胞内抗体。还成功在人患者中证实了基因疗法。参见，例如，Baumgartner et al., Circulation 97:12,1114-1123(1998)；Fatham,C.G.‘A gene therapy approach to treatment of autoimmune diseases’,Immun.Res.18:15-26(2007)；和美国专利号7,378089，两者通过引证并入本文。还参见Bainbridge JWB et al.,“Effect of gene therapy on visual function in Leber’s congenital Amaurosis”.N Engl J Med 358:2231-2239,2008；和Maguire AM et al.“Safety and efficacy of gene transfer for Leber’s Congenital Amaurosis”.N Engl J Med 358:2240-8,2008。

[0227] 存在两种将编码肽或蛋白质的核酸(可选地包含在载体中)体内和离体引入患者细胞的主要方法。对于体内递送，在某些情况下，将核酸直接注入患者，有时在最需要蛋白质的位点。对于离体治疗，取出患者细胞，将核酸引入这些分离的细胞并将修饰的细胞直接或例如包封在将植入患者的多孔膜内给予于患者(参见，例如，美国专利号4,892,538和5,283,187)。存在多种可用于将核酸引入活细胞的技术。取决于核酸是体外转移到培养的细胞中还是体内在预期宿主的细胞中，技术是不同的。适合于将核酸体外转移至哺乳动物细胞的技术包括脂质体、电穿孔、微注射、细胞融合、DEAE-葡聚糖、磷酸钙沉淀法等的使用。用于基因离体递送的常用载体是反转录病毒和慢病毒载体。

[0228] 将根据公认的方法进行基因疗法，例如，如通过Friedman et al.,1991,Cell 66:799-806或Culver,1996,Bone Marrow Transplant 3:S6-9;Culver,1996,Mol.Med.Today

2:234-236描述的。在一个实施方式中，首先通过本领域中已知的诊断方法分析来自患者的细胞以确定一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的表达或活性。制备含有与表达控制元件连接并且能够在细胞内部复制的基因的拷贝或其功能等价物的病毒或质粒载体。载体能够在细胞内部复制。可替换地，载体可以是复制缺陷型的并且在辅助细胞中复制以用于在基因疗法中使用。适合的载体是已知的，如在美国专利号5,252,479和PCT公开的专利申请WO 93/07282和美国专利号5,691,198;5,747,469;5,436,146和5,753,500中所公开的。然后，将载体注入患者。如果转染的基因不是永久引入到每个靶细胞的基因组，则可能必须定期重复治疗。

[0229] 本领域中已知的基因转移系统可以在本发明的基因疗法的实践中是有用的。这些包括病毒和非病毒转移方法。一些病毒已用作基因转移载体或者用作修复基因转移载体的基础，包括乳多空病毒(例如，SV40，Madzak et al.，1992，J.Gen.Virol.73:1533-1536)、腺病毒(Berkner，1992；Curr.Topics Microbiol.Immunol.158:39-66)、牛痘病毒(Moss，1992，Current Opin.Biotechnol.3:518-522；Moss，1996，PNAS 93:11341-11348)、腺相关病毒(Russell and Hirata，1998，Mol.Genetics 18:325-330)、疱疹病毒，包括HSV和EBV(Fink et al.，1996，Ann.Rev.Neurosci.19:265-287)、慢病毒(Naldini et al.，1996，PNAS 93:11382-11388)、辛德毕斯和生里基森林病毒(Berglund et al.，1993，Biotechnol.11:916-920)和鸟类(Petropoulos et al.，1992，J.Virol.66:3391-3397)、鼠(Miller，1992，Hum.Gene Ther.3:619-624)以及人来源的反转录病毒(Shimada et al.，1991；Helseth et al.，1990；Page et al.，1990；Buchschacher and Panganiban，1992，J.Virol.66:2731-2739)。大部分人基因疗法流程基于失去功能的鼠反转录病毒，尽管也在使用腺病毒和腺相关病毒。

[0230] 本领域中已知的非病毒基因转移法包括化学技术，如磷酸钙共沉淀；机械技术，例如，微注射；通过脂质体的膜融合介导的转移；以及直接DNA吸收和受体介导的DNA转移(Curiel et al.，1992，Am.J.Respir.Cell.Mol.Biol 6:247-252)。病毒介导的基因转移可以与使用脂质体递送的直接体外基因转移组合，使得将病毒载体导向肿瘤细胞而不是周围未分化的细胞。然后，生产细胞的注射将提供连续的载体颗粒源。该技术已批准用于具有不能手术的脑肿瘤的人。

[0231] 在组合了生物和物理基因转移方法的方法中，将任何尺寸的质粒DNA与对腺病毒六邻体蛋白特异的聚赖氨酸结合的抗体组合，并且将得到的复合物结合至腺病毒载体。然后，将三分子复合物用于感染细胞。在连接的DNA受损前，腺病毒载体允许内涵体有效结合、内化和降解。对于腺病毒基载体递送的其它技术，参见美国专利号5,691,198;5,747,469;5,436,146和5,753,500。

[0232] 已显示脂质体/DNA复合物能够介导直接的体内基因转移。尽管在标准脂质体制剂中，基因转移过程是非特异性的，但是例如，在直接原位给予后，在肿瘤种植处已报道了局部化的体内吸收和表达。

[0233] 基因疗法背景中的表达载体表示包括含有足以表达克隆到其中的多核苷酸的序列的那些构建体。在病毒表达载体中，构建体含有足以支持构建体的包装的病毒序列。如果多核苷酸编码蛋白质，则表达将产生蛋白质。如果多核苷酸编码反义多核苷酸或核糖酶，则表达将产生反义多核苷酸或核糖酶。因此，在该背景中，表达不要求合成蛋白产物。除克隆

到表达载体中的多核苷酸之外，载体还含有在真核细胞中起作用的启动子。克隆的多核苷酸序列受该启动子的控制。适合的真核启动子包括如上描述的那些。表达载体还可以包含序列，如可选择的标志物及本文的其它序列。

[0234] 在某些实施方式中，方法包括基因转移技术的使用，其将分离的核酸直接靶向神经组织。例如，受体介导的基因转移伴随着核酸分子(通常处于共价键封闭的超螺旋质粒形式)与蛋白配体通过聚赖氨酸的结合。根据靶细胞/组织类型的细胞表面上的相应配体受体的存在，选择配体。如果需要，可以将这些配体-DNA结合物直接注射到血液中，并导向在此发生受体结合和DNA-蛋白质复合物内化的靶组织。为了克服DNA胞内破坏的问题，可以包括使用腺病毒的共感染以破坏内涵体功能。

[0235] 药物组合物和制剂

[0236] 本发明还涵盖了本发明的药物组合物或其盐实践本发明的方法的用途。这种药物组合物可以包括处于适合于向受试者给予的形式的本发明的至少一种调节剂组合物或其盐，或者药物组合物可以包含本发明的至少一种调节剂组合物或其盐，和一种或多种药用载体、一种或多种其它成分或这些成分的一些组合。本发明的化合物或结合物可以以生理学上可接受的盐的形式(如与生理学上可接受的的阳离子或阴离子结合，如本领域中熟知的)存在于药物组合物中。

[0237] 在一个实施方式中，可以给予用于实践本发明方法的药物组合物以递送1ng/kg/天至100mg/kg/天的剂量。在另一个实施方式中，可以给予用于实践本发明的药物组合物以递送1ng/kg/天至500mg/kg/天的剂量。

[0238] 本发明的药物组合物中活性成分、药用载体和任何其它成分的相对量将根据待治疗的受试者的特征、身材和病况并且还根据组合物给予的途径而变化。举例来说，组合物可以包含0.1％至100％(w/w)的活性成分。

[0239] 可以适当地开发在本发明的方法中有用的药物组合物以用于口服、直肠、阴道、肠胃外、局部、肺、鼻内、口含、眼部给予途径或另一种给予途径。在本发明的方法内有用的组合物可以直接给予至哺乳动物的皮肤、阴道或任何其它组织。其它所考虑的制剂包括脂质体制剂、含有活性成分的重新包封的红细胞和基于免疫学的制剂。给予途径对于技术人员将是显而易见的，并且将基于多种因素，包括待治疗的疾病的类型和严重性、待治疗的动物或人受试者的类型和年龄等。

[0240] 可以通过任何已知的或此后在药学领域中发展出的方法制备本文的药物组合物的制剂。通常，这些制备方法包括以下步骤：使活性成分与载体或一种或多种其它辅助成分结合，然后，如有必要或期望，将产物成型或包装成所需的单剂量或多剂量单元。

[0241] 如本文所使用的，“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的单个的量。活性成分的量通常等于将给予于受试者的活性成分的剂量或该剂量的方便的分数，如例如该剂量的二分之一或三分之一。单位剂量形式可以用于单次每日给药或多次每日给药(例如，每天约1至4次或更多次)。当使用多次每日给药时，对于每次给药，单位剂量形式可以是相同或不同的。

[0242] 尽管对本文所提供的药物组合物的描述主要涉及在伦理上适合于向人给予的药物组合物，但本领域技术人员应理解这些组合物通常还适合于向所有种类的动物给予。改变适合于向人给予的药物组合物进行以使组合物适合于向多种动物给予的方法是众所周

知的，并且兽医药理学领域的普通技术人员可以仅通过常规实验(如果需要)来设计和做出这种改变。考虑对其给予本发明的药物组合物的受试者包括但不限于人及其它灵长类、哺乳动物，包括商业相关的哺乳动物，如牛、猪、马、绵羊、猫和狗。

[0243] 在一个实施方式中，使用一种或多种药用赋形剂或载体配制本发明的组合物。在一个实施方式中，本发明的药物组合物包含治疗有效量的本发明的化合物或结合物和药用载体。有用的药用载体包括但不限于甘油、水、盐水、乙醇及其它药用盐溶液，如磷酸盐和有机酸盐。在Remington's Pharmaceutical Sciences(1991,Mack Publication Co.,New Jersey)中描述了这些及其它药用载体的实例。

[0244] 载体可以是溶剂或分散介质，其含有例如水、乙醇、多元醇(例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、它们适合的混合物和植物油。可以通过例如使用覆层如卵磷脂，在分散体系的情况下通过保持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来保持合适的流动性。可以通过各种抗菌和抗真菌剂例如，尼泊金、氯代丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等防止微生物的作用。在许多情况下，优选在组合物中包括等渗剂，例如糖、氯化钠或多元醇，如甘露糖醇和山梨糖醇。可注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中包括使吸收延迟的试剂例如，单硬脂酸铝或明胶来实现。在一个实施方式中，药用载体不是单独的DMSO。

[0245] 可以与常规赋形剂，即本领域已知的适合于口服、阴道、肠胃外、鼻部、静脉内、皮下、肠内或任何其它适合的给予形式的药用有机或无机载体物质混合使用制剂。药物制剂可以灭菌，并且如果需要，可以与助剂，例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压缓冲的盐、着色剂、调味剂和/或芳香物等混合。需要时，它们还可以与其它活性剂，例如，其它止痛剂混合。

[0246] 如本文所使用的，“其它成分”包括但不限于以下中的一种或多种：赋形剂；表面活性剂；分散剂；惰性稀释剂；成粒剂和崩解剂；粘结剂；润滑剂；甜味剂；调味剂；着色剂；防腐剂；生理学可降解的组合物，如明胶；水性载体和溶剂；油性载体和溶剂；助悬剂；分散剂或润湿剂；乳化剂，镇痛剂；缓冲剂；盐；增稠剂；填充剂；乳化剂；抗氧化剂；抗生素；抗真菌剂；稳定剂；和药用聚合物或疏水性材料。可以包含在本发明的药物组合物中的其它“其它成分”是本领域已知的，并且在例如Genaro ed.(1985,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,PA)中描述，其通过引证并入本文。

[0247] 本发明的组合物可以包含按组合物总重量计约0.005％至2.0％的防腐剂。防腐剂用于在暴露于环境中的污染物的情况下防止腐败。根据本发明，有用的防腐剂的实例包括但不限于选自由苯甲醇、山梨酸、对羟苯甲酸、咪唑烷基脲及它们的组合组成的组。特别优选的防腐剂是约0.5％至2.0％的苯甲醇和0.05％至0.5％的山梨酸的组合。

[0248] 组合物优选地包含抑制化合物降解的抗氧化剂和螯合剂。对于一些化合物，优选的抗氧化剂是按组合物总重量计约0.01wt％至0.3wt％的优选范围内的BHT、BHA、α-生育酚和抗坏血酸，并且更优选地，0.03wt％至0.1wt％的范围内的BHT。优选地，螯合剂以按组合物总重量按重量计0.01％至0.5％的量存在。特别优选的螯合剂包括按组合物总重量计约0.01％至0.20％的重量范围内，并且更优选地，0.02％至0.10％的范围内的乙二胺四乙酸盐(例如，乙二胺四乙酸二钠)和柠檬酸。螯合剂对螯合组合物中对制剂寿命可能有害的金属离子是有用的。尽管对于一些化合物，BHT和乙二胺四乙酸二钠分别是特别优选的抗氧化剂和螯合剂，但是如本领域技术人员所知的，其它适合的和等价的抗氧化剂和螯合剂可以

被取代。

[0249] 可以使用常规方法制备液体混悬液以实现活性成分在水性或油性媒介中的混悬。水性载体包括例如水和等渗盐水。油性载体包括例如杏仁油、油酯、乙醇、植物油，如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分馏植物油，和矿物油，如液体石蜡。液体混悬剂还可以包含一种或多种其它成分，其包括但不限于助悬剂、分散剂或润湿剂、乳化剂、镇痛剂、防腐剂、缓冲剂、盐、调味剂、着色剂和甜味剂。油性混悬剂还可以包含增稠剂。已知的助悬剂包括但不限于葡萄糖醇糖浆、氢化可食用脂肪、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、黄芪胶、阿拉伯树胶和纤维素衍生物，如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素。已知的分散剂或润湿剂包括但不限于天然存在的磷脂，如卵磷脂、氧化烯烃与脂肪酸、与长链脂肪醇、与来源于脂肪酸和己糖醇的偏酯或者与来源于脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如，分别为聚氧化乙烯硬脂酸酯、十七乙烯氧基鲸蜡醇、聚氧乙烯单油酸山梨糖醇酯和聚氧乙烯单油酸脱水山梨糖醇酯)。已知的乳化剂包括但不限于卵磷脂和阿拉伯胶。已知的防腐剂包括但不限于对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、抗坏血酸和山梨酸。已知的甜味剂包括例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、蔗糖和糖精。已知用于油性混悬液的增稠剂包括例如蜂蜡、固体石蜡和鲸蜡醇。

[0250] 可以通过与液体混悬剂基本相同的方式在水性或油性溶剂中制备活性成分的液体溶液，其主要差别在于活性成分是溶解的，而不是在溶剂中悬浮的。如本文所使用的，“油性”液体是包含含碳液体分子并且显示出低于水的极性的液体。本发明的药物组合物的液体溶液可以包含液体混悬液的每种成分，应理解助悬剂不必需辅助活性成分在溶剂中的溶解。水性溶剂包括例如水和等渗盐水。油性溶剂包括例如杏仁油、油酯、乙醇、植物油，如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分馏植物油，和矿物油，如液体石蜡。

[0251] 可以使用已知的方法制备本发明的药物制剂的粉末和颗粒制剂。可以将这些制剂直接给予于受试者，或者将其用于例如形成片剂、填充胶囊或通过向其中添加水性或油性载体制备水性或油性混悬液。这些制剂中的每种还可以包含一种或多种分散剂或润湿剂、助悬剂和防腐剂。这些制剂中还可以包含其它赋形剂，如填充剂和甜味剂、调味剂或着色剂。

[0252] 还可以以水包油乳剂或油包水乳剂形式制备、包装或销售本发明的药物组合物。油相可以是植物油，如橄榄油或花生油、矿物油，如液体石蜡或者这些的组合。这些组合物还可以包含一种或多种乳化剂，如天然存在的胶，如阿拉伯胶或黄芪胶、天然存在的磷脂，如大豆磷脂或卵磷脂、来源于脂肪酸和己糖醇酐的组合的酯或偏酯，如单油酸脱水山梨糖醇酯，和这些偏酯与氧化乙烯的缩合产物，如聚氧化乙烯单油酸脱水山梨糖醇酯。这些乳剂还可以含有其它成分，包括例如甜味剂或调味剂。

[0253] 用化学组合物浸渍或涂覆材料的方法在本领域中是已知的，并且包括但不限于使用或不使用后续干燥，将化合组合物沉积或结合在表面上的方法，在材料(即，如使用生理学可降解材料)合成期间将化合组合物引入到材料结构中的方法，和将水性或油性溶液或混悬液吸附到吸附性材料中的方法。

[0254] 给予方案可以影响有效量的构成。可以在疾病诊断之前或之后，向受试者给予治疗制剂。另外，可以每天或顺序给予一些独立的剂量和错开的剂量，或者可以连续输注剂量，或者可以是弹丸注射。另外，可以根据治疗或预防情况的紧急需要的指示，按比例增加

或减少治疗制剂的剂量。

[0255] 可以使用已知的程序，以对疾病的预防或治疗有效的剂量和时间段进行对受试者，优选哺乳动物，更优选人的本发明的组合物的给予。可以根据以下因素改变实现治疗效果所必需的治疗化合物的有效量，如所使用的特定化合物的活性；给予时间；化合物外排速率；治疗持续时间；与化合物结合使用的其它药物、化合物或材料；待治疗受试者的疾病或病症状况、年龄、性别、体重、病况、一般健康状况和先前病史，以及医学领域中熟知的类似因素。可以调节给予方案以提供最佳的治疗反应。例如，可以每天给予一些单独的剂量，或者可以如治疗情况紧急需要所指示的，按比例降低剂量。本发明的治疗化合物的有效量范围的非限制性实例为约1至5000mg/kg体重/天。本领域的技术人员将能够研究相关因素并做出与治疗化合物的有效量有关的决定而无需过多实验。

[0256] 可以向受试者以频繁至每天几次的频率给予化合物，或者可以较不频繁地给予，如每天一次、每周一次、每两周一次、每月一次或甚至更不频繁，如每几个月一次或甚至每年一次或更少。应理解在非限制性实例中，可以每天、每隔一天、每2天、每3天、每4天或每5天给予每天剂量给予的化合物的量。例如，通过每隔一天给予，可以在周一开始5mg每天的剂量，并在周三给予第一次后续的5mg每天的剂量，在周五给予第二次后续的5mg每天的剂量。剂量的频率对于技术人员将是显而易见的，并且将基于多种因素，如但不限于待治疗疾病的类型和严重性、动物的类型和年龄等。

[0257] 可以改变本发明药物组合物中活性成分的真实剂量水平，从而对特定受试者、组合物和给予形式获得实现所需治疗反应有效的活性成分的量，而不会对受试者有毒。

[0258] 具有本领域常规技术的医生，例如，医师或兽医可以容易地确定并开具所需的药物组合物的有效量。例如，医师或兽医可以以低于实现所需治疗效果所需的水平开始在药物组合物中使用的本发明的化合物的剂量，并逐渐增加剂量直至实现所需效果。

[0259] 在具体的实施方式中，将化合物配制成给药单元的形式是尤其有利的，以便于给予和剂量均匀性。如本文所使用的给药单元的形式是指适用于待治疗受试者的单一剂量的物理上分离的单元；每个单元含有计算为产生与所需药物媒介相关的所需治疗效果的预定量的治疗化合物。本发明的给药单元的形式由(a)治疗化合物的独有特性和待实现的具体治疗效果，以及(b)制备/配置这种治疗化合物用于受试者中疾病的治疗的领域中固有的限制所决定，并且直接取决于它们。

[0260] 在一个实施方式中，将本发明的组合物以每天1至5次或以上的范围内的剂量给予于受试者。在另一个实施方式中，将本发明的组合物以以下剂量范围给予于受试者，包括但不限于每天一次、每两天一次、每三天一次至每周一次和每两周一次。对于本领域技术人员显而易见的是对于不同受试者，本发明组合物的各自组合的给予频率将是不同的，这取决于多种因素，包括但不限于年龄、待治疗的疾病或病症、性别、整体健康状况及其它因素。因此，本发明不应视为仅限于任何特定给药方案，并且给予任何受试者的精确剂量和组合物将由主治医生考虑受试者有关的所有其它因素来决定。

[0261] 用于给予的本发明的化合物可以在约1mg至约10000mg、约20mg至约9500mg、约40mg至约9000mg、约75mg至约8500mg、约150mg至约7500mg、约200mg至约7000mg、约3050mg至约6000mg、约500mg至约5000mg、约750mg至约4000mg、约mg至约3000mg、约10mg至约2500mg、约20mg至约2000mg、约25mg至约1500mg、约50mg至约1000mg、约75mg至约900mg、约

100mg至约800mg、约250mg至约750mg、约300mg至约600mg、约400mg至约500mg的范围内以及它们之间的任何或全部的全增量或偏增量。

[0262] 在一些实施方式中，本发明化合物的剂量为约1mg至约2500mg。在一些实施方式中，在本文的组合物中使用的本发明的化合物的剂量小于约10000mg、或小于约8000mg、或小于约6000mg、或小于约5000mg、或小于约3000mg、或小于约2000mg、或小于约1000mg、或小于约500mg、或小于约200mg、或小于约50mg。类似地，在一些实施方式中，如本文的第二化合物(即，用于治疗如本发明组合物所治疗的相同或另一种疾病的药物)的剂量小于约1000mg、或小于约800mg、或小于约600mg、或小于约500mg、或小于约400mg、或小于约300mg、或小于约200mg、或小于约100mg、或小于约50mg、或小于约40mg、或小于约30mg、或小于约25mg、或小于约20mg、或小于约15mg、或小于约10mg、或小于约5mg、或小于约2mg、或小于约1mg、或小于约0.5mg以及它们的任何或全部的全增量或偏增量。

[0263] 在一个实施方式中，本发明涉及包装的药物组合物，其包括容纳单独的或与第二药剂结合的治疗有效量的本发明的化合物或结合物的容器；和使用化合物或结合物治疗、预防或减轻受试者中一种或多种疾病症状的说明书。

[0264] 术语“容器”包括用于容纳药物组合物的任何容器。例如，在一个实施方式中，容器为含有药物组合物的包装。在其它实施方式中，容器不是含有药物组合物的包装，即容器是含有包装的药物组合物或未包装的药物组合物以及药物组合物的使用说明书的的容器，如盒或小瓶。此外，包装技术在本领域中是熟知的。应理解药物组合物的使用说明书可以包含在含有药物组合物的包装上，并且由此说明书与包装产品形成了增加的功能关系。然而，应理解说明书可以包含有关化合物发挥其预定功能的能力的信息，例如，治疗或预防受试者中的疾病或向受试者递送图像或诊断试剂。

[0265] 本发明的任何组合物的给予途径包括口服、鼻部、直肠、肠胃外、舌下、经皮、经粘膜(例如，舌下、舌、口含(透颊)、(经)尿道、阴道(例如，经阴道和阴道周)、鼻(内)和(经)直肠)、膀胱内、肺内、脑内、硬膜外、脑室内、十二指肠内、胃内、鞘内、皮下、肌内、皮内、动脉内、静脉内、支气管内、吸入和局部给予。

[0266] 适合的组合物和给药形式包括例如片剂、胶囊、囊片、丸剂、胶丸、锭剂、分散剂、混悬剂、溶液、糖浆、颗粒剂、球剂、透皮贴片、凝胶剂、粉剂、小粒、乳浆剂、糖锭、乳膏、糊剂、硬膏剂、洗剂、盘剂、栓剂、用于鼻部或口服给予的液体喷雾、用于吸入的干粉或气雾制剂、用于膀胱内给予的组合物和制剂等。应理解在本发明中有用的制剂和组合物不限于本文的具体制剂和组合物。

[0267] 诊断方法

[0268] 本发明提供了诊断受试者患有与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的疾病或病症或者有发展该疾病或病症的风险的方法。例如，在一个实施方式中，方法包括使用一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的表达或活性水平作为诊断标志物。在一个实施方式中，方法包括检测编码一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的核酸中基因突变的存在。

[0269] 在一个实施方式中，方法用于诊断受试者患有与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的疾病或病症。在一个实施方式中，方法用于诊断受试者有发展与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的疾病或病症的风险。在一个实施方式中，方法用于评价与蛋白质错误折叠或蛋白质聚集体有关的神经退行性疾病或病症的疗法的有效性。

[0270] 在一个实施方式中，方法包括从受试者采集生物样品。示例性的样品包括但不限于血液、尿、粪便、汗、胆汁、血清、血浆、组织活检等。例如，在一个实施方式中，样品包含神经组织的至少一种细胞。在一个实施方式中，样品包含神经元、星形胶质细胞、少突神经胶质细胞、浦肯野细胞、锥体细胞等。

[0271] 用于检测一种或多种TRIM蛋白或一种或多种STUbL的表达或活性降低的方法包括在核酸或蛋白水平上检测基因或其产物的任何方法。这些方法在本领域中是熟知的并且包括但不限于核酸杂交技术、核酸反转录方法和核酸扩增方法、免疫印迹、RNA印迹、DNA印迹、ELISA、免疫沉淀、免疫荧光、流式细胞术、免疫细胞化学。在具体的实施方式中，使用例如对特定蛋白的抗体在蛋白水平上检测破坏的基因转录。这些抗体可以用于多种方法，如免疫印迹、ELISA、免疫沉淀、流式细胞术或免疫细胞化学技术。

[0272] 制造重组蛋白的方法

[0273] 在某些实施方式中，本发明提供了在生产感兴趣的重组蛋白中使用一种或多种TRIM蛋白、一种或多种STUbL或它们的组合的方法。例如，一种或多种TRIM蛋白、一种或多种STUbL或它们的组合可以用于使感兴趣的重组蛋白的蛋白质聚集体解聚，从而允许生产并收集感兴趣的重组蛋白。

[0274] 在某些实施方式中，方法包括向细胞给予一种或多种TRIM蛋白、一种或多种STUbL、编码一种或多种TRIM蛋白的核酸分子、编码一种或多种STUbL的核酸分子或它们的组合。在某些实施方式中，修饰细胞以表达感兴趣的重组蛋白。细胞可以是任何表达系统，包括但不限于酵母表达系统、细菌表达系统、昆虫表达系统或哺乳动物表达系统。

[0275] 实验实施例

[0276] 通过参考以下实验实施例，进一步详细描述了本发明。这些实施例仅以说明的目的提供，并且除非另外说明，否则不旨在是限制性的。因此，本发明决不应视为受限于以下实施例，而应视为由于本文所提供的教导内容，涵盖了显而易见的任何和全部变化。

[0277] 无需进一步描述，据信使用以上说明以及以下说明性实施例，本领域的技术人员可以制备和使用本发明并实践所主张的方法。因此，以下工作实施例具体指出了本发明优选的实施方式，并且不应将其视为以任何方式限制本发明公开的其它内容。

[0278] 实施例1:降解错误折叠的蛋白质并且保护不受神经变性的细胞系统

[0279] 错误折叠的蛋白质损害细胞功能并导致疾病。尚未良好理解如何检测并降解这些蛋白质。本文所提供的实验显示PML(也称为TRIM19)和SUMO依赖性泛素连接酶RNF4一起作用以促进哺乳动物细胞核中错误折叠的蛋白质的降解。PML通过不同底物识别位点选择性地与错误折叠的蛋白质相互作用并通过其SUMO连接酶活性将这些蛋白质与小类泛素修饰因子(SUMO)结合。然后，通过RNF4识别并泛素化SUMO化的错误折叠的蛋白质，并且随后靶向错误折叠的蛋白质用于蛋白酶体降解。此外，本文表明PML缺陷加速了脊髓小脑性共济失调1型(SCA1)的小鼠模型中的多聚谷氨酰胺(polyQ)疾病。这些发现显示了通过顺序SUMO化和泛素化除去错误折叠的蛋白质的哺乳动物系统并且定义了它在保护抵抗蛋白质错误折叠疾病中的作用。

[0280] 早幼粒细胞性白血病蛋白质(PML;也称为TRIM19)是三结构域(TRIM)蛋白家族的成员，其含有N端TRIM/BRCC区，包括RING域、一个或两个B盒和螺旋卷曲(CC)基序，随后是可变C端区。PML主要是细胞核蛋白并且是PML核体的同名组件。其涉及多种细胞过程，包括细

胞凋亡、转录、DNA损伤信号传导和抗病毒反应(Bernardi and Pandolfi,2007,Nat Rev Mol Cell Biol,8:1006-1016)。值得注意地,PML还与通过与SCA有关的polyQ蛋白所形成的聚集体共定位(Skinner et al.,1997,Nature,389,971-974;Takahashi et al.,2003,Neurobiol Dis,13:230-237)并且,一旦过表达,促进它们中的至少一种(突变体脊髓小脑共济失调蛋白-7)的降解(Janer et al.,2006,J Cell Biol,174:65-76)。尽管这些观察结果具有潜在重要性,但PML在除去错误折叠的蛋白质中的作用尚未完全清楚。具体地,不清楚PML是否在细胞核错误折叠的蛋白质的除去中具有广泛作用。PML除去错误折叠的蛋白质的分子机制的关键问题尚未解决。此外,PML对错误折叠的蛋白质的影响的生理学相关性仍是未知的。

[0281] 现将描述在这些实验中使用的材料和方法。

[0282] 质粒

[0283] 除非另外说明,否则所有蛋白质是人源的。在哺乳动物细胞中表达以下蛋白质的质粒是通过PCR在pRK5中制备的,并且如以下所示,各自在NH2-或COOH-末端与HA、FLAG或6×His标签或者GST或GFP蛋白质融合:FLAG-PML突变体(除非另外说明,否则为同种型IV);GST-PML;Atxn1 82Q-GFP、HA-Atxn1 82Q-FLAG、FLAG-Atxn1 82Q;HA-Httex1p97QP和HA-Httex1p 97QP(KR);FLAG-nFluc-GFP、FLAG-nFlucSM-GFP和FLAG-nFlucDM-GFP;HA-RNF4、HA-RNF4SIM^{m}、HA-RNF4-FLAG和HA-RNF4SIM^{m}-FLAG;和HA-SUMO2KR。Atxn1 82Q质粒是基于H.Orr所提供的FLAG-Atxn1 82Q/pcDNA质粒所制备的(Riley et al.,2005,J Biol Chem,280:21942-21948);Httex1p 97QP和Httex1p 97QP(KR)(其中K6、K9和K15改变为Arg)基于Steffan et al.,2004,Science,304:100-104;并且nFluc质粒基于Gupta et al.,2011,Nat Methods,8:879-884。将每种nFluc蛋白在NH2-末端融合至SV40核定位信号(PKKKRKV)(SEQ ID NO:147)并在COOH-末端融合至GFP。在FlucDM中,R188和R261改变为Glu;在FlucSM中,R188改变为Glu(Gupta et al.,2011,Nat Methods,8:879-884)。RNF4的PCR扩增的模板购自Open Biosystems(基因登录号:NM002938)。在RNF4SIMm中,将SIM内的下列位点改变为Ala:I36、L38和V39(SIM1);I46、V47和L49(SIM2);V57、V58和V59(SIM3);和V67、V68、I69和V70(SIM4)。在SUMO2KR中,内部SUMO化共有位点Lys11突变为Arg。

[0284] 对于细菌表达,在pGEX-1ZT(具有额外的克隆位点的pGEX-1λT的衍生物)中构建Htt 25Q、Htt 103Q、Htt 52Q、Htt 52Q cc-、PML CC-FLAG、RNF4和RNF4SIMm的GST融合。Htt 25Q、Htt 52Q和Htt 103Q含有Htt氨基酸1-17,并且随后是指定长度的polyQ延伸(Krobitsch and Lindquist,2000,Proc Natl Acad Sci USA,97:1589-1594)。通过连接合成的寡核苷酸组装Htt 52Q和Htt 52Q cc-cDNAs。在pET28a中构建FLAG-PML F12(571-633)-6×His。通过DNA测序确认对本研究所产生的全部质粒。

[0285] 先前描述了以下质粒:FLAG-PML、FLAG-PML M6(其具有C57S、C60S、C129A、C132A、C189A和H194A突变)、6×His-SUMO1和6×His-SUMO2(Chu and Yang,2011,Oncogene,30:1108-1116);FLAG-Atxn182Q和FLAGAtxn1 30Q(Riley et al.,2005,J Biol Chem,280:21942-21948);荧光素酶-6×his(北美萤火虫(Photinus pyralis)荧光素酶变体)(Sharma et al.,2010,Nat Chem Biol,6:914-920);GST-rRNF4(其中“r”表示鼠来源,下同)、GSTrRNF4CS1(其中C136和C139改变为Ser)、FLAG-rRNF4和FLAGrRNF4CS(其中C136、C139、C177和C180改变为Ser)(Hakli et al.,2004,FEBS Lett,560:56-62);和PML同种型I、II、

III、IV和VI(图8A中所使用的)(Xu et al.,2005,Mol Cel,17:721-732)。

[0286] siRNA

[0287] PML和RNF4siRNA购自Qiagen,并且有义链序列为:PML#4,CTCCAAGATCTAAACCGAGAA(SEQ ID NO:148);PML#9,CACCCGCAAGACCAACAACAT(SEQ ID NO:149);RNF4#5,CCCTGTTTCCTAAGAACGAAA(SEQ ID NO:150);RNF4#6,TAGGCCGAGCTTTGCGGGAAA(SEQ ID NO:151);RNF4#8,AAGACTGTTTCGAAACCAACA(SEQ ID NO:152)。使用单独的siRNA或等摩尔比组合降低RNF4。SUMO1siRNA(Thermo Scientific,siGENOME SMARTpool M-016005-03-0005)是4种靶标特异性siRNA双螺旋的混合。有义链序列为:TCAAGAAACUCAAAGAATC(SEQ ID NO:153)、GACAGGGTGTTCCAATGAA(SEQ ID NO:154)、GGTTTCTCTTTGAGGGTCA(SEQ ID NO:155)和GAATAAATGGGCATGCCAA(SEQ ID NO:156)。SUMO2/3siRNA(Santa Cruz sc-37167)是三种不同的siRNA双螺旋的混合,并且有义链序列为CCCAUUCCUUUAUUGUACA(SEQ ID NO:157)、CAGAGAAUGACCACAUCAA(SEQ ID NO:158)和CAGUUAUGUUGUCGUGUAU(SEQ ID NO:159)。

[0288] 细胞培养和转染

[0289] 将HeLa细胞(来自ATCC)和表达GFP-SUMO2或者GFP-SUMO3的U2OS细胞(Mukhopadhyay et al.,2006,J Cell Biol,174:939-949)维持在标准培养条件下。使用Lipofectamine 2000将DNA质粒转染到细胞中。当PML和Atxn1共转染时,使用FLAG-PML加Atxn1 82Q/30Q-GFP或者HA-PML加FLAG-Atxn1 82Q/30Q。分别将HA-RNF4和HA-RNF4-FLAG质粒用于测试蛋白表达和细胞定位。

[0290] 根据生产商的说明,使用Lipofectamine 2000或RNAiMAX(Invitrogen)的siRNA。对于降低实验,连续两天进行两轮siRNA转染。当转染DNA和siRNA两者时,处理后4-6小时用组合的RNF4siRNA转染DNA,并且在处理后1天用其它siRNA转染。在上次转染后24小时,以7.5-10μM(最终浓度)加入MG132(Sigma)4-5小时。

[0291] RNF4shRNA稳定细胞系的产生

[0292] 克隆到pLKO.1的抗人RNF4的shRNA得自Thermo Scientific。shRNF4的反义序列为TGGCGTTTCTGGGAGTATGGG(SEQ ID NO:160)(TRCN0000017054)。对于慢病毒产生,用慢病毒载体、Gag辅助质粒、Rev辅助质粒和VSVG辅助质粒转染293T细胞。在48小时和72小时收集含有病毒的培养基并以100g离心5分钟。使用含有病毒的上清液通过聚凝胺转导HeLa细胞并通过嘌罗霉素进行选择。pLKO.1载体用于产生对照稳定细胞。

[0293] 细胞裂解液分级、过滤器阻滞测定和免疫印迹

[0294] 在含有NP-40的缓冲液中制备细胞裂解液并通过离心分级为上清液(NS)和颗粒。将两部分在含有2%SDS的缓冲液中煮沸并通过免疫印迹分析。对于SR物质,通过过滤器阻滞测定分析一部分颗粒。

[0295] 如描述的(有修改)制备样品(Janer et al.,2006,J Cell Biol,174:65-76)。收获细胞并在冰上在含有50mM Tris,pH 8.8、100mM NaCl、5mM $MgCl_2$、0.5%NP-40、2mM DTT、250IU/ml核酸酶(Sigma)、1mM PMSF、1×完全蛋白酶混合物(Roche)和20mM N-乙基马来酰亚胺(NEM;Sigma)的缓冲液中裂解30分钟。通过Bradford测定(Bio-Rad Labs)确定蛋白浓度。将全细胞裂解液以13,000rpm在4℃下离心15分钟。通过SDS-PAGE分析含有NP-40可溶(NS)蛋白的上清液。将颗粒在颗粒缓冲液(20mM Tris,pH 8.0、15mM $MgCl_2$、2mM DTT、250IU/ml核酸酶、1mM PMSF、1×完全蛋白酶混合物和20mM NEM)中再悬浮并在冰上温育30

分钟。将颗粒部分在2％SDS，50mM DTT中煮沸。通过SDS-PAGE溶解一部分煮沸的颗粒部分，并通过免疫印迹检测进入凝胶的蛋白(SDS-可溶的，SS)。如前所述，将另一部分施加于0.2μm孔径的膜过滤器(Wanker et al.，1999，Methods Enzymol，309:375-386)，并通过免疫印迹法分析保留在过滤器上的SDS-耐受性(SR)聚集体。

[0296] 将抗以下蛋白的第一抗体用于免疫印迹，其中指明了产品信息和稀释液：PML(兔，H-238，1:1，000和山羊，N-19，1:500)、泛素(小鼠，P4D1，1:10，000)和HA(兔，Y-11，1:500)Santa Cruz Biotechnology)；FLAG(小鼠，M2，1:7，500)，肌动蛋白(兔，1:10，000)和β-微管蛋白(小鼠，1:5，000)(Sigma)；GFP(小鼠，1:4，000)(Clonetech)；GST(山羊，1:1000，GEHealthcare Life Sciences)；SUMO1(小鼠，1:500，Invitrogen)；SUMO2/3(兔，1:250，Abgent)；HA(用于转染的HA-RNF4)(大鼠，3F10，辣根过氧化物酶或者HRP结合的，1:10，000)(Roche)；RNF4(小鼠，1:500，Abnova和使用抗原肽DLTHNDSVVI(SEQ ID NO:161)Abmart开发的小鼠单克隆抗体，1:1，000)。通过抗FLAG抗体检测转染的FLAG-PML，通过HA抗体检测转染的HA-PML和HA-RNF4。

[0297] 将第二抗体结合至HRP(Santa Cruz Biotechnology)，或用IRD Fluor 800或IRD Fluor 680(LI-COR，Inc.)标记。使用ECL试剂进行免疫印迹并使用ImageJ分析，或者使用Odyssey红外成像系统扫描并使用Image Studio Lite(LI-COR，Inc.)分析。

[0298] 培养的细胞的免疫荧光

[0299] 将在盖玻片上培养的细胞用4％多聚甲醛固定15分钟，用0.2％Triton X-100透性化15分钟，用1％BSA封闭并如所说明的用抗体温育。用含有DAPI(用于DNA检测)的培养基(Vector Labs)装载细胞，并用Nikon Eclipse E800或者Olympus IX81显微镜采集图像。以指明的产品信息和浓度使用以下第一抗体：PML(兔，H-238和小鼠，PG-M3，1:100)、RNF4(山羊，C-15，1:25)(Santa Cruz Biotechnology)和FLAG(用于转染的FLAG-PML和HA-RNF4-FLAG)(小鼠，M2，1:2，000)(Sigma)。第二抗体为FITC结合的抗小鼠、抗兔(Zymed)和抗山羊(Invitrogen)IgG；德克萨斯红结合的抗小鼠和抗兔IgG(Vector labs)；和罗丹明红-X结合的抗山羊(Jackson ImmunoResearch Labs)。

[0300] 对于Atxn1 82Q、Httex1p 97QP和SUMO2阳性Atxn1 82Q聚集体的定量，检验分别来自10个或更多随机选择区域的约400、500和200个细胞。使用ImageJ测量Atxn1 82Q包涵体的尺寸，并基于细胞中最大的包涵体对细胞归类。使用卡方检验计算存在和不存在PML时具有不同尺寸的聚集体的细胞比例的P值。对于用Httex1p 97QP转染的细胞，它们中约30％具有胞质或核聚集体。

[0301] 蛋白质半衰期的测定

[0302] 在补充有[^{35}S]Met和[^{35}S]Cys的不含Met-和Cys-的DMEM培养基中脉冲标记细胞，然后在常规DMEM中培养。可替换地，用CHX处理细胞。通过放射自显影或免疫印迹分析细胞裂解液中免疫沉淀的[^{35}S]Atxn1 82Q或未标记的Atxn1 82Q。

[0303] 对于脉冲追踪分析，单独或者与适量的PML一起用FLAG-Atxn1 82Q转染HeLa细胞。转染后17h，在不含Met和Cys的DMEM培养基中培养细胞30分钟，然后用[^{35}S]Met和[^{35}S]Cys(各100μCi/ml)脉冲标记30min。之后，用PBS漂洗细胞两次并在具有10％FBS的DMEM中追踪0-18h。在含有2％SDS和50mM DTT的IP-裂解缓冲液(50mM HEPES，pH 7.5、150mM NaCl、0.5％NP-40和2mM DTT)中裂解细胞，并在95℃下煮沸10分钟。将全细胞裂解液以13，000rpm

离心15分钟。将上清液在IP-裂解缓冲液中稀释20倍，并与抗FLAG M2珠在4℃下温育过夜。用具有另外的0、0.5M和1M KCl的IP裂解缓冲液依次清洗珠，并在2％SDS样品缓冲液中煮沸。通过SDS-PAGE分离样品并通过放射自显影分析。为了在不同条件下更好地比较Atxn1 82Q的半衰期，显示在0小时以类似的信号强度下的暴露。

[0304] 对于Atxn1 82Q转染的细胞的环已酰亚胺(CHX)处理，在转染后4-5h将150μg/mL CHX加入至细胞培养基。收获细胞，并在指定的时间点在干冰上快速冷冻、裂解和分级用于免疫印迹分析。对于nFlucDM转染的细胞的CHX处理，在转染后17小时将50μg/mL CHX加入至细胞培养基。在指定时间点收获细胞，并将全细胞裂解液用于免疫印迹分析。

[0305] 定量RT-PCR分析

[0306] 使用TRIzol(Invitrogen)提取总RNA。使用第一链cDNA合成试剂盒(Marligen Biosciences)通过总RNA的反转录进行cDNA合成。将使用人Atxn1(Hs00165656_m1)和18s rRNA(4333760F)引物/探针组的Taqman基因表达测定(Applied Biosystems)用于qPCR分析。

[0307] 蛋白质纯化

[0308] 如前描述的(Tang et al.,2006,Nat Cell Biol,8:855-862;Tang et al.,2004,J Biol Chem,279:20369-20377)(有修改)，在293T细胞中表达FLAG-PML、FLAG-PML M6和FLAG-Atxn1 82Q-HA并通过抗FLAG M2珠(Sigma)纯化。在补充有1mM PMSF和1×完全蛋白酶混合物的IP-裂解缓冲液(50mM Tris，pH 7.5、150mM NaCl、0.5％Triton X-100、0.5％NP-40和2mM DTT)中裂解细胞。对于PML纯化，IP-裂解缓冲液还补充有20μM $ZnCl_2$。将裂解液以13,000rpm离心15分钟。将上清液与抗-FLAG M2珠在4℃下温育4小时至过夜。用含有0、0.5和1M KCl的IP裂解缓冲液，并用洗脱缓冲液(50mM Tris，pH 7.5、150mM NaCl和2mM DTT)依次清洗M2珠。在含有0.1-0.3mg/ml 3×FLAG肽(Sigma)的洗脱缓冲液中洗脱结合的蛋白质。基于免疫印迹和质谱分析两者，在FLAG-PML和FLAG-PML M6制备物中观察到的主要的其它条带源自PML(图11G)。

[0309] 在293T细胞中表达PML的GST融合物，并通过与以上描述的类似的溶胞和清洗条件使用谷胱甘肽-Sepharose™ 4B珠(GE Healthcare Life Sciences)纯化。在大肠杆菌(Escherichia coli)BL21DE3或Rosetta 2(EMD Chemicals)中表达rRNF4、rRNF4CS1、RNF4和$RNF4SIM^m$的GST融合并如前描述的纯化(Hakli et al.,2001,J Biol Chem,276:23653-23660)。将细菌在37℃下生长至A 600nm＝0.6-0.8，并在30℃下用0.3mM IPTG诱导蛋白表达3小时。用谷胱甘肽珠纯化GST-标签的蛋白。除了将0.1mM IPTG用于诱导蛋白表达外，类似地纯化了Htt 25Q、Htt 103Q的GST和GST融合。在含有30mM谷胱甘肽(Sigma)的洗脱缓冲液中洗脱结合的蛋白质。

[0310] 如前所述，在BL21 DE3中表达荧光素酶-6xHis(Sharma et al.,2010,Nat Chem Biol,6:914-920)。为了产生固定化的天然荧光素酶，根据生产商的说明，将Luc(N)、Ni-NTA珠(Qiagen)与细菌裂解液温育并清洗。通过用8M脲处理固定化的Luc(N)5分钟产生了变性的荧光素酶，Luc(D)。荧光素酶活力测定显示在脲处理后仅保留0.2％的酶活力。对于对照珠，同时将来自不表达荧光素酶的细菌的裂解液与Ni-NTA珠温育。

[0311] 为了产生用于荧光素酶肽扫描的PML突变体，在室温下用0.1mM IPTG分别诱导3小时和1小时，在BL21DE细胞中表达FLAG-PML F12(571-633)-6xHis和GST-PML CC-FLAG。首先

用M2珠和FLAG肽洗脱纯化Flag-PML F12(571-633)-6xHis,然后根据生产商的说明,使用Ni-NTA珠进行第二纯化。为了产生PML CC域,在GST和PML CC之间引入TEV蛋白酶切割位点。根据生产商的说明,将GST-PML CC-FLAG结合的谷胱甘肽珠与TEV蛋白酶(Sigma)温育,从而从GST部分(和珠)释放PML CC-FLAG。如上所述,通过将纯化的PML CC-FLAG蛋白与M2珠温育并清洗,产生了用于拉下试验(Pull-down assay)的PML CC-FLAG

[0312] 拉下试验

[0313] 对于FLAG拉下试验,如上文描述的制备结合至抗FLAG M2珠的FLAG-PML、FLAG-GFP和PML CC-FLAG。将纯化的GST-Htt 25Q、GST-Htt 103Q、GST-Htt 52Q或GST-Htt 52Q cc以13,000rpm离心15分钟以除去任何聚集的蛋白。将摩尔浓度相当的FLAG-PML(2.5μg)或FLAG-GFP(1.1μg)在4℃下在最终体积200μl的测定缓冲液(50mM Tris,pH 7.5、150mM NaCl和2mM DTT、0.5%NP-40)中在不存在或存在Hsp70(2.5μg)和Hsp40(1.4μg)(EnzoLife Sciences)的情况下与GST-Htt 25Q或GST-Htt 103Q(分别为2.5μg)温育2小时。在小型反应柱(Affymetrix/USB)中用IP-裂解缓冲液清洗珠三次并在2%SDS样品缓冲液中煮沸。通过免疫印迹分析样品。除将含有1.6μg PML CC-FLAG的M2珠或对照M2珠与5μg GST或GST-Htt蛋白温育外,类似地进行PML CC拉下试验。

[0314] 对于GST拉下试验,将各自为2μg的结合至谷胱甘肽-Sepharose™ 4B珠的GST、GST-Htt 25Q和GST-Htt 103Q蛋白与来自表达FLAG-PML的293T细胞的400μg裂解液在4℃下温育4小时。在小型反应柱中用IP-裂解缓冲液清洗珠三次并在2%SDS样品缓冲液中煮沸。通过免疫印迹分析样品。对于PML突变体和Htt之间相互作用的检测,使用SP6连接的转录/翻译系统(Promega)产生[^{35}S]Met-标记的全长和突变体PML蛋白并与结合至珠的GST、GST-25Q和GST-Htt 103Q在4℃下在150μl IP-裂解缓冲液中温育过夜。如上所述清洗并煮沸珠。通过放射自显影和考马斯亮蓝染色分析输入样品和下拉样品。对于放射自显影,将在不同凝胶上分离的来自相同实验的下拉样品进行相同的曝露时间。

[0315] 对于荧光素酶拉下试验,将从等量细菌裂解液制备的3μg Luc(N)或Luc(D)结合的Ni-NTA珠或对照珠在不存在或存在Hsp70(3μg)和Hsp40(1.7μg)的情况下与纯化的GST(1μg)、GST-PML(3μg)或者与[^{35}S]Met标记的全长和突变PML蛋白在200μl的含有15mM咪唑、1mM DTT、0.5%Triton X-100和0.5%NP-40的PBS中在4℃下温育4小时。用含有20mM咪唑、1mM DTT、0.5%Triton X-100和0.5%NP-40的PBS清洗珠三次并煮沸。如上所述分析输入样品和下拉样品。

[0316] 筛选结合至PML域的纤维素结合的肽

[0317] 通过自动化的点合成(spot synthesis)(JPT peptide Technologies)制备了北美萤火虫荧光素酶的肽文库(重叠10个氨基酸的13聚体)。用纯化的PML SRS1和SRS2片段探针检测肽阵列膜。用Odyssey封闭缓冲液(LI-COR,Inc)封闭肽阵列膜,并将其与FLAG-PML F12(571-633)-Hisx6或者PML F4/CC-FLAG(分别为150nM)在TBS-T(50mM TRIS,pH 8.0、137mM NaCl、2.7mM KCl、0.05%Tween和1mM DTT)中在4℃下温育2小时。清洗膜并按照生产商的说明用小鼠抗Flag和抗小鼠-HRP抗体印迹。使用ECL试剂使印迹显像。即使长期暴露,单独用抗Flag和抗小鼠-HRP抗体印迹的背景信号最小。根据生产商的规程,再生肽阵列膜。

[0318] SUMO化和泛素化分析

[0319] 将细胞或体外反应混合物在含有2%SDS的缓冲液中煮沸,然后在无SDS的缓冲液

中稀释并通过Bio-Spin色谱柱以降低SDS浓度。将蛋白质免疫沉淀(变性IP或d-IP)并通过免疫印迹分析。

[0320] 体内SUMO化和泛素化测定

[0321] 如指示的,用FLAG-Atxn1、FLAG-nFluc-GFP及其它表达质粒转染细胞。对于图4A中所示的实验,还使用了SUMO2-表达质粒。转染后24小时,用7.5μM MG132或DMSO处理细胞5小时或者保持不处理,并在补充有2%SDS和50mM DTT的IP-裂解缓冲液中收获。对于变性免疫沉淀(d-IP),将细胞裂解液在95℃下煮沸10分钟。保存1等份用于免疫印迹分析。将剩余的裂解液在IP-裂解缓冲液中稀释20倍或通过用IP-裂解缓冲液平衡的Bio-Spin色谱柱(Bio-Rad)以降低SDS浓度。然后,将裂解液与抗FLAG(M2)珠在4℃下温育4小时或过夜。如描述的清洗珠用于FLAG-标签的蛋白纯化,并在2%SDS样品缓冲液中煮沸。如所指示的,通过与抗FLAG、抗SUMO2/3、抗SUMO1、抗泛素及其它抗体的免疫印迹分析来自珠的蛋白。为了更好地比较泛素化或SUMO化物质的水平,通常将含有类似水平的未修饰蛋白的d-IP产物用于免疫印迹分析。

[0322] 体外SUMO化测定

[0323] 用于体外泛素化和SUMO化反应的组分购自Boston Biochem。在30μl含有纯化的HA-Atxn1 82Q-FLAG(600ng/200nM)、FLAG-PML(对于图4D,50和200ng或22和90nM;对于图4E,100ng或45nM)或FLAG-PML M6(100ng或45nM)、SAE1/SAE2(125nM)、Ubc9(1μM)、His-SUMO2(25μM)、Hsp70(420ng/200nM)、Hsp40(240ng/200nM)和BSA(0.1μg/ml)的反应缓冲液(50mM Tris pH 7.5、5.0mM Mg^{2+}-ATP和2.5mMDTT)中,在37℃下进行体外SUMO化测定。通过加入30μl含有2%SDS和50mM DTT的IP-裂解缓冲液并在95℃下加热10分钟使反应混合物变性。保存1等份加热的反应混合物用于免疫印迹分析,并将其余部分在无SDS的IP-裂解缓冲液中稀释20倍。通过抗HA珠(Roche)使HA-Atxn1-FLAG免疫沉淀并使用抗SUMO2/3抗体分析SUMO2/3修饰。

[0324] 体外泛素化测定

[0325] 在10μl含有纯化的GST-RNF4蛋白(250ng/530nM)、UBE1(125nM)、UbcH5a(625nM)、泛素(2.5μg/30μM)和Mg^{2+}-ATP(2.5mM)的反应缓冲液(50mM Tris pH 7.5和2.5mM DTT)中,在37℃下进行RNF4自泛素化的体外测定。将反应混合物在95℃下加热10分钟并通过免疫印迹分析。

[0326] 对于SUMO化的Atxn1 82Q的体外泛素化,制备SUMO化且未修饰的Atxn1 82Q蛋白混合物作为泛素化反应底物。将与FLAG-Atxn1 82Q-HA(1.5μg/300nM)结合的M2珠和对照M2珠与总体积50μl的含有5mM ATP的Mg2+-ATP-能量再生溶液(Boston Biochem)中的0.75μM SAE1/SAE2、12.5μM Ubc9、125μM His-SUMO2和2.5mM DTT混合。为了实现足够的Atxn1 82Q SUMO化,在37℃下反应24小时,并在12小时后更换反应缓冲液。然后,用具有另外的0、0.5和1M KCl的IP-裂解缓冲液和泛素化反应缓冲液(50mM Tris pH 7.5和150mM NaCl)依次清洗珠(Tang et al.,2006,Nat Cell Biol,8:855-862)。

[0327] 然后,将Atxn1 82Q珠和对照珠在37℃下与处于反应缓冲液(50mMTris-HCl pH 7.5,150mM NaCl和2.5mM DTT)中的20μl体积的含有GST-rRNF4(0、40、160和500ng或0、43、170和530nM)、UBE1(100nM)、UbcH5a(500nM)、泛素(5μg/30μM)和Mg^{2+}-ATP(2.5mM)的泛素化反应混合物温育1小时。然后,将珠与上清液分离并用IP-裂解缓冲液清洗。通过加入含有

2％SDS和50mM DTT的IP-裂解缓冲液并在95℃下加热10分钟使Atxn1 82Q变性并释放。稀释后，用M2珠使Atxn182Q免疫沉淀。通过免疫印迹分析来自反应的IP产物和上清液。

[0328] 小鼠育种和基因型分型

[0329] 提供了内含通过浦肯野细胞特异性启动子元件驱动的具有82个CAG重复的人SCA1编码区的杂合B05转基因小鼠(Atxn1$^{tg/-}$)(Burright et al.,1995,Cell,82:937-948)。提供了PML$^{-/-}$小鼠(Wang et al.,1998,Science,279:1547-1551)。使Atxn1$^{tg/-}$小鼠(在FVB背景上)与PML$^{-/-}$(在129Sv背景上)交配。使来自F1代的PML$^{+/-}$:Atxn1$^{tg/-}$小鼠与PML$^{-/-}$或PML$^{+/+}$交配以产生用于转棒测试和病理的小鼠。交配方案不影响PML+或PML$^{+/-}$:Atxn1$^{tg/-}$小鼠F2代的转棒表现、聚集体形成、分子层厚度或树突分枝。如描述的(Burright et al.,1995,Cell,82:937-948)(对于Atxn1)或者根据NCI Mouse Repository的建议(对于PML)通过PCR确定小鼠基因型。

[0330] 加速转棒测试

[0331] 使用加速转棒装置(47600,Ugo Basile,Italy)来测量运动协调性和平衡。仅使用未进行过实验的动物。每只动物每天测试三次，连续进行4天，每次试验之间休息1小时。对于每次试验，将小鼠置于4-80rpm的加速转棒上10分钟。记录它们从转棒上摔下的等待时间(以秒为单位)。

[0332] 小鼠小脑的免疫染色和病理学分析

[0333] 用指明的抗体对石蜡包埋的小脑中矢状面切片染色并使用Leica SP5II激光扫描共聚焦显微镜显象，或者使用苏木精染色并使用Olympus BX51显微镜显象。

[0334] 如前所述(有修改)进行免疫组织化学和免疫荧光(Duda et al.,2000,J Neuropathol Exp Neurol,59:830-841;Emmer et al.,2011,J Biol Chem 286:35104-35118)。将石蜡包埋的小脑切成10-μm切片。对于分子层测量，每只小鼠分析间隔100μm的三个苏木精染色的中矢状面切片。将每个切片在原裂处的20个测量取平均值。

[0335] 为了定量浦肯野细胞树突分枝，用抗浦肯野细胞-特异性蛋白质钙结合蛋白的抗体对小脑的中矢状面切片染色(小鼠，CB-955，1:250;Sigma)。用Leica SP5II激光扫描共聚焦显微镜将20个0.5μm的光学切片累加。将最亮的连续12个切片(6μm)投影用于最大强度。使用ImageJ绘制来自前顶裂的相同区域的荧光强度谱。

[0336] 为了定量浦肯野细胞，用抗钙结合蛋白抗体对中矢状面切片染色并将相当的区域用于细胞计数。通过使用ImageJ沿浦肯野细胞体细胞中心绘制分割线来测量浦肯野细胞层的长度。对于每只小鼠，测量沿约30mm的350-900个神经元。通过将细胞数目除以浦肯野细胞层的长度确定浦肯野细胞密度。

[0337] 为了确定具有聚集体的浦肯野细胞的数目，用抗泛素(小鼠，Ubi-1，MAB1510，1:2,000;Millipore)抗体对中矢状面切片染色。对每只小鼠来自相同脑区域的300个或以上的细胞计数。使用安装有DP71Olympus数码相机的Olympus BX51显微镜采集图像。

[0338] 将每个基因型的四只小鼠用于1岁小鼠的浦肯野细胞计数，将每个基因型的两只PML$^{+/+}$小鼠用于树突分枝的定量，并且将每个基因型的三只小鼠用于其它研究。

[0339] 统计分析

[0340] 当适用时，通过卡方检验和学生t检验分析具有聚集体的细胞数目。通过具有重复测量的双因素ANOVA和学生t检验分析行为得分和小脑病理。使用Prism5软件或Microsoft

Excel 2008分析所有数据。

[0341] 现将描述实验结果。

[0342] PML促进致病Ataxin-1蛋白的蛋白酶体降解

[0343] SCA1是以进行性共济失调和神经元丧失,特别是小脑浦肯野细胞丧失为特征的致死性神经障碍。其是由SCA1基因产物Ataxin-1(Atxn1)中polyQ延伸的扩增所造成的(Orr and Zoghbi,2007,Annu Rev Neurosci,30:575-621)。为了研究PML在消除细胞核错误折叠的蛋白质中的作用,产生细胞培养模型,其中在HeLa细胞中表达C端融合至增强的绿色荧光蛋白的具有82个邻接谷氨酰胺的致病性Atxn1蛋白Atxn1 82Q-GFP。与人SCA1患者和小鼠SCA1转基因模型中的致病性Atxn1蛋白类似(Skinner et al.,1997,Nature,389:971-974),Atxn1 82Q-GFP定位至细胞核,并且在显微镜可见的包涵体中显示出具有显著更高浓度的扩散定位模式(图1A和图1B)。Atxn1 82Q-GFP还在细胞裂解液中获得了NP-40可溶(可溶性的或NS)和NP-40不溶的(聚集体)物质两者。后者可以进一步分为SDS可溶(SS)和SDS耐受(SR)物质(图1C)。

[0344] 与先前报道一致(Skinner et al.,1997,Nature,389:971-974),内源PML与Atxn1 82Q-GFP包涵体共定位,在邻近于它们的体内积累并且还在其中分布(图1A)。PML以几种同种型表达(Nisole et al.,2013,Front Oncol,3:125)。检验了5种主要的PML同种型(I、II、III、IV和VI)并且发现所有5种均与Atxn1-GFP包涵体共定位(图8A)。对于后续分析,选择常用的同种型IV(此后除非另作说明,否则将其称为PML)。

[0345] 当与Atxn1 82Q共表达时,PML显著降低了Atxn1 82Q-GFP核包涵体的尺寸(图1B)。其还降低了Atxn1 82Q-GFP蛋白的稳态水平,特别是聚集的SS和SR物质(图1C,左图)。为了评价内源PML(所有同种型)的影响,使用两个独立的小干扰RNA(siRNA)将其降低。这显著增加Atxn1 82Q-GFP的水平,特别是聚集的物质(图1C,右图)。沉默的PML还增加FLAG标签的Atxn1 82Q蛋白的稳态水平(图8B)。可以通过PML的siRNA抗型逆转PML siRNA对Atxn1 82Q的影响(图8C),从而排除siRNA的脱靶效应。

[0346] 为了评价PML是否特异性降低致病性Atxn1蛋白,使用了非致病的Ataxin-1蛋白Atxn1 30Q。PML的强制表达不会降低Atxn1 30Q-GFP的丰度,而PML的降低也不会使其显著增加(图1D),强调了PML对致病性Atxn1蛋白的选择性影响。

[0347] PML不会抑制Atxn1 82Q基因的转录(图8D)。为了确定PML是否促进Atxn1 82Q蛋白的降解,进行了脉冲追踪测定。在没有共转染的PML的情况下,总[^{35}S]标记的Atxn1 82Q蛋白相当稳定,并且在18小时中,其水平仅降低～20%。通过对比,在存在PML的情况下,总[^{35}S]Atxn1 82Q蛋白不稳定,并且在相同时间段内,其水平降低～80%(图1E)。

[0348] 使用环己酰亚胺(CHX)进行实验以阻断蛋白质合成并研究预先存在的Atxn1 82Q蛋白的降解。PML的强制表达加速了聚集的Atxn1 82Q的降解,将其半衰期从8小时降至2小时,同时对可溶性Atxn1 82Q具有极小的影响(图1F)。相反,沉默的PML延长了聚集的Atxn1 82Q的半衰期,并且对可溶性Atxn1 82Q的半衰期影响程度较小(图1G)。蛋白酶体抑制剂MG132显著降低了PML除去聚集的Atxn1 82Q的能力(图1H)。相反,PML不会改变Atxn1 30Q的半衰期(图8E)。总的来说,这些结果表明PML靶向致病性Atxn1蛋白,但不靶向正常Atxn1蛋白来进行蛋白酶体降解。

[0349] PML在降解核错误折叠的蛋白质中的一般作用

[0350] 为了评价PML是否在降解核中错误折叠的蛋白质中起广泛作用，测试了与神经变性有关的两种其它蛋白：(1)HD基因的第一外显子编码的亨廷顿蛋白(Htt)的致病片段Httex1p 97QP(Steffan et al.,2004,Science,304:100-104)；和(2)TAR DNA结合蛋白43(TDP-43)，其与肌萎缩性侧索硬化(ALS，也称为鲁盖瑞氏症)和具有泛素化包涵体的额颞叶脑退行性病变(FTLD-U)两者有关(Chen-Plotkin et al.,2010,Nat Rev Neurosci,6:211-220)。Httex1p 97QP在细胞核和细胞质两者中形成显微镜可见的包涵体(图1I)，而TDP-43主要在细胞核中形成包涵体。PML降低细胞核，但不降低细胞质Httex1p 97QP包涵体(图1I)，并且减少聚集的Httex1p97QP的量(图1J，泳道1和2)。PML还降低聚集的，但不降低可溶的TDP-43的量(图1K)。

[0351] 为了扩展这些分析，使用了模型分子伴侣底物萤火虫荧光素酶(FlucDM)的结构不稳定的突变体，其作为细胞PQC系统能力探针开发(Gupta et al.,2011,Nat Methods,8:879-884)。内源PML与FlucDM的核形式(nFlucDM-GFP)部分共定位，其形成包涵体，但不与野生型对应物(nFlucWT-GFP)共定位，其显示出扩散的定位(图8F)。沉默的PML显著增加聚集的nFlucDM-GFP的水平(图8G)并且延长了总nFlucDM-GFP蛋白的半衰期(图1L)。总的来说，这些结果表明PML有利于除去哺乳动物细胞核中的多个错误折叠的蛋白质。

[0352] 通过PML上的不同位点识别错误折叠的蛋白质

[0353] 为了研究PML降解错误折叠的蛋白质的机制，首先检验了PML是否能够直接识别这些蛋白质。对于这些实验，使用了致病(103Q)和非致病(25Q)的Htt片段，各自均融合至谷胱甘肽S-转移酶(GST)。在使用纯化的重组蛋白的体外测定中，固定化FLAG-PML，而非对照蛋白FLAG-GFP拉下GST-Htt 103Q(图2A)，表明PML和Htt 103Q之间特异性和直接的相互作用。FLAG-PML也拉下GST-Htt 25Q。然而，这种相互作用显著弱于PML-Htt 103Q相互作用(图2A)。在交换实验中，固定化GST-Htt 103Q蛋白与FLAG-PML的相互作用比固定化GST-Htt 25Q要更强烈(图9A)。识别广泛的错误折叠的蛋白质的Hsp70和Hsp40不增加PML-Htt 103Q的相互作用(图2A)。这些结果表明PML可以直接与polyQ蛋白结合并优先与致病形式结合。

[0354] 还检验了PML是否选择性结合至变性的荧光素酶。使固定在Ni-NTA珠上的6xHis标签的荧光素酶用脲变性或者保持天然形式。变性的而非天然的荧光素酶与GST-PML特异性相互作用，并且Hsp70/Hsp40系统不会增强这种相互作用(图2B)。因此，PML可以直接识别错误折叠的荧光素酶，但不能识别天然荧光素酶。

[0355] 为了理解PML与错误折叠的蛋白质之间相互作用的分子基础，设法确定PML的底物识别位点(SRS)以及这些SRS识别的底物上的结构特征。先前已显示以依赖于其长度的方式，polyQ和侧接区域形成了CC结构，其有利于polyQ蛋白组装为寡聚或聚集状态，并且还介导了polyQ蛋白与含有CC的蛋白质的相互作用(Fiumara et al.,2010,Cell,143:1121-1135)。因此，假设PML通过其在TRIM/RBCC基序内的CC区域与致病性polyQ蛋白相互作用。构建了一组PML片段(F1-F5)，其中每个片段含有或缺少CC区域(图9B)。含有CC区域的片段(F1)与Htt103Q相互作用，而缺少该区域的两个片段(F2和F3)不会(图9B和图9C)。此外，CC区域单独(F4)结合至Htt 103Q，而从整个PML蛋白删除该区域(F5或ΔCC)大大降低了这种结合。因此，PML几乎只通过CC区域识别Htt 103Q。与全长PML类似，PML CC对致病性Htt 103Q显示出明显优先于不致病Htt 25Q的结合(图2C)。PML CC还与另一种致病性Htt构建体Htt 52Q强相互作用(图2C)。因此，PML CC可能构成SRS(称为SRS1)。

[0356] 为了测试PML CC是否识别Htt蛋白中的同源CC结构，将预测参与CC形成的Htt 52Q中的残基突变，得到Htt 52Q cc-(图9D)。先前显示类似的突变降低了Htt 72Q中CC结构的形成(Fiumara et al.,2010,Cell,143:1121-1135)。事实上，与Htt 52Q相比，Htt 52Q cc-显示出显著降低的形成聚集体的倾向和与PML CC显著更弱的相互作用(图2C)。因此，PML CC/SRS1可能与致病性Htt蛋白上的CC结构相互作用。

[0357] 如果PML也促进非polyQ蛋白，如荧光素酶和TDP-43的降解(图1和图8)，这是因为PML可能含有可以识别错误折叠的蛋白质上的非CC结构特征的至少另一种SRS。为了测试这种可能性，检验了一组PML片段与变性荧光素酶的相互作用。尽管单独的CC区域可以与变性荧光素酶相互作用，但是在缺少该区域但含有C端(aa 361-633)的两个片段(F2和F5)中也观察到了显著的相互作用水平(图9B和图10A)。使用其它C端内缺失构建体(F6-F18，图9B和图10B)，发现63个氨基酸的延伸(aa571-633)对结合至变性荧光素酶是足够的。该延伸的NH_2-或COOH-末端缺失消除了结合(图10)。因此，PML的最后63个氨基酸可能构成另一种SRS(称为SRS2)。

[0358] 为了研究PML SRS2可以识别的荧光素酶中的线性序列，将纯化的PML SRS2用于筛选代表荧光素酶完整序列的纤维素结合的肽文库。该文库由180个肽组成，每个肽含有与相邻的肽重叠10个氨基酸的13个氨基酸残基。与分子伴侣，如Hsp70和ClpB(Rudiger et al.,1997,EMBO J,16:1501-1507;Schlieker et al.,2004,Nat Struct Mol Biol,11:607-615)类似，PML SRS2仅结合至这些肽的亚型(图2D)，表明其识别具有不同氨基酸组成的肽的能力。相对于该文库中全部的肽，PML SRS2-相互作用肽中所有20个氨基酸的相对出现分析显示PML SRS2强烈倾向于芳香族(Phe、Trp和Tyr)和带正电荷的(Arg和Lys)残基，并且不倾向于带负电荷的残基(Asp和Glu)(图2E)。除SRS2对Leu和His具有额外的优先性(ClpB不倾向于它们)外，这种氨基酸优先性类似于ClpB(Schlieker et al.,2004,Nat Struct Mol Biol,11:607-615)。

[0359] 为了比较，测试了PML CC/SRS1与该肽文库的结合。与该区域识别更高级结构而不是线性序列的倾向一致，PML CC/SRS1微弱结合至少量肽(图9E)。基于这些结果，推断PML含有可以识别错误折叠的蛋白质的至少两个区域：TRIM/RBCC基序内的CC区域(SRS1)和其C端的63个氨基酸延伸(SRS2)，其可以识别CC结构以及分别在芳香族和碱性氨基酸两者中富含的暴露的肽。

[0360] Atxn1 82Q降解中SUMO化的参与

[0361] 进行实验以研究在识别时，PML如何促进错误折叠的蛋白质的降解。通常通过SUMO修饰与神经变性有关的错误折叠的蛋白质，尽管这种修饰的作用仍不清楚(Martin et al.,2007,Nat Rev Neurosci,8:948-959)。哺乳动物细胞表达三种主要的SUMO蛋白，SUMO1-SUMO3。SUMO2和SUMO3在它们的序列中几乎彼此相同(统称为SUMO2/3)并且与SUMO1约50％相同(Wilkinson and Henley,2010,Biochem J,428:133-145)。研究了这些SUMO蛋白对Atxn1 82Q的修饰以及它们在Atxn1 82Q降解中的作用。

[0362] 通过外源(Riley et al.,2005,J Biol Chem,280:21942-21948)和内源(图3A，左图)SUMO1两者修饰Atxn1 82Q，并且这种修饰弱于对Atxn1 30Q的修饰(Riley et al.,2005,J Biol Chem,280:21942-21948)。还通过内源SUMO2/3修饰Atxn1 82Q(图3A，右图)，并且在细胞核中与GFP-SUMO2/3共定位(图3B)。Atxn1 82Q中与SUMO1和SUMO2/3结合的位点

可以是不同的，因为具有受损的SUMO1结合的突变Atxn1 82Q，Atxn1 82Q(5KR)(Riley et al.,2005,J Biol Chem,280:21942-21948)，显示在SUMO2/3结合中无缺陷(图11A)。

[0363] 值得注意的，与Atxn1 30Q相比，内源SUMO2/3对Atxn1 82Q的修饰更强(图3C)，将这些Atxn1蛋白的不同响应与PML介导的降解相关联(图1和图8)。类似地，通过内源SUMO2/3修饰TDP-43(图11B)。SUMO 2/3还修饰FlucDM以及另一种结构不稳定的荧光素酶突变体FlucSM(Gupta et al.,2011,Nat Methods,8:879-884)。这些荧光素酶突变体的SUMO2/3修饰比野生型荧光素酶的更强(图11C)。

[0364] 此外，蛋白酶体抑制增强Atxn1 82Q与GFP-SUMO2/3的共定位(图3B)。其还增加SUMO2/3修饰的Atxn1 82Q以及泛素化Atxn1 82Q，但不会增加SUMO1修饰的Atxn1 82Q(图3A和图3D，泳道2和3)。同样地，蛋白酶体抑制增加SUMO2/3修饰的TDP-43和荧光素酶突变体(图11B和图11C)。

[0365] 为了评价SUMO蛋白在Atxn1 82Q的泛素化和蛋白酶体降解中的作用，使用siRNA分别使SUMO2/3和SUMO1沉默。沉默的SUMO2/3而非SUMO1有效降低了Atxn1 82Q的泛素化(图3D，泳道4-7)。沉默的SUMO2/3还增加Atxn1 82Q的水平，特别是聚集的形式，但是不能增加对照蛋白GFP的水平(图11D-图11F)，并且其减弱了PML除去聚集的Atxn1 82Q的能力(图3E)。

[0366] SUMO2和SUMO3含有使得能够形成聚合链的内部SUMO化共有位点。SUMO1不含该位点，并且当结合至SUMO2/3链时，其可以终止链延伸(Wilkinson and Henley,2010,Biochem J,428:133-145)。因此，将两种其它策略用于抑制SUMO2/3对Atxn1 82Q的修饰。首先，使SUMO1过表达。这强烈降低了Atxn1 82Q与SUMO2/3的结合，并且同时降低了Atxn182Q与泛素的受损的结合(图3D，泳道8和9)和其通过PML的降解(图3F，左图)。第二，使用在链形成中有缺陷的SUMO2突变体SUMO2KR。SUMO2KR的过表达有效降低了SUMO2/3修饰的Atxn1 82Q物质的量，特别是具有高分子量的那些。其还降低了泛素修饰的Atxn1 82Q物质(图3D，泳道12和13)并且减弱了PML降解Atxn1 82Q的能力(图3F，右图)。此外，使用了SUMO化-缺陷型Htt突变体Httex1p 97QP(KR)(Steffan et al.,2004,Science,304:100-104)，并且发现其耐受PML介导的降解(图1J)。总的来说，这些结果显示Atxn1 82Q以及可能的其它错误折叠的蛋白的泛素化和降解取决于SUMO2/3对它们的修饰。

[0367] PML作为Atxn1 82Q的SUMO E3连接酶

[0368] 先前显示PML具有增强SUMO化效率和特异性的SUMO E3连接酶活性(Chu and Yang,2011,Oncogene,30:1108-1116)。因此，检验了PML是否促进Atxn1 82Q的SUMO化。当在细胞中与Atxn1 82Q共表达时，在不存在和存在蛋白酶体抑制剂MG132的情况下，PML强烈增加Atxn182Q的SUMO2/3修饰(图4A)。相反，在这些条件下，沉默的PML显著降低SUMO2/3修饰的Atxn1 82Q(图4B)。类似地，沉默的PML降低nFlucDM的SUMO2/3修饰(图4C)。

[0369] 为了确认PML对Atxn1 82Q的SUMO E3活性，使用纯化的重组蛋白进行体外SUMO化测定。在不存在PML的情况下，SUMO2微弱修饰Atxn182Q(图4D和图4E)，这与可以在没有SUMO E3连接酶的情况下体外进行SUMO化的先前观察结果一致(Wilkinson and Henley,2010,Biochem J,428:133-145)。值得注意的，PML以剂量依赖性的式增加Atxn1 82Q SUMO化(图4D和图4E)。相反，SUMO E3缺陷型突变体PML M6(Chu and Yang,2011,Oncogene,30:1108-1116)则不能(图4E和图11G)；PML M6在减少聚集的Atxn1 82Q方面也是无效的(图4F)。这些

结果表明PML是Atxn182Q的SUMO E3连接酶，并且该活性参与了Atxn1 82Q降解。

[0370] RNF4在降解错误折叠的蛋白质中的作用

[0371] RNF4是具有四个串联的SUMO相互作用基序(SIM)的RING域泛素连接酶，其可以识别并泛素化与聚-SUMO2/3链结合的蛋白(Sun et al.,2007,EMBO J,26:4102-4112)。然而，RNF4在降解错误折叠的蛋白质方面的作用仍不明确。发现强制的RNF4表达强烈降低细胞裂解液中聚集的Atxn1 82Q的稳态水平以及细胞核中Atxn1 82Q包涵体的数目(图12A)。RNF4还缩短了聚集但不可溶的Atxn1 82Q的半衰期(图5B，泳道1-12；图5C和图12B)。相反，单独或组合使用三种siRNA降低内源RNF4增加了细胞裂解液中总的和聚集的Atxn1 82Q蛋白以及细胞核中Atxn1 82Q包涵体(图5E)。RNF4的siRNA耐受形式可以逆转RNF4降低的影响(图12C)，表明siRNA的特异性。

[0372] 此外，内源和外源RNF4蛋白两者通常显示出扩散的细胞核分布模式，并且与Atxn1 82Q包涵体具有极小或中等的共定位。然而，在蛋白酶体阻断时，RNF4在Atxn1 82Q包涵体中高度富集(图5F和图12E)，可能反映了RNF4在清除Atxn1 82Q中的降低作用。与其对Atxn1 82Q的作用相反，RNF4不会降低Atxn1 30Q的水平(图5G)。总的来说，这些结果表明了RNF4在消除致病性Atxn1蛋白中的作用。

[0373] 为了评估RNF4对错误折叠的蛋白质的一般作用，对Httex1p 97QP、TDP-43和nFlucDM进行测试。RNF4的强制表达显著降低了Httex1p97QP，特别是聚集的形式，同时对Httex1p 97QP(KR)的具有弱的多的作用(图5H)。类似地，RNF4的强制表达降低了TDP-43的水平(图12F)，而沉默的RNF4增加具有核包涵体的TDP-43表达细胞的百分比(图12G和图12H)。在蛋白酶体抑制后，内源RNF4在TDP-43包涵体中变得高度浓缩(图12I)，这类似于在相同条件下其在Atxn1 82Q包涵体中的积累(图5F)。此外，沉默的RNF4延长了nFlucDM的半衰期(图5I)。总的来说，这些观察结果表明RNF4在多种错误折叠的蛋白质的降解中起重要作用。

[0374] RNF4介导SUMO2/3修饰的Atxn1 82Q的泛素化和降解

[0375] 与PML类似，RNF4消除错误折叠的蛋白质的能力取决于SUMO2/3，因为这种能力在缺少SUMO2/3的细胞中受损，但在缺少SUMO1的细胞中不受损(图13A)。值得注意的，相对于未修饰的蛋白，RNF4的强制表达优选地降低SUMO2/3修饰的Atxn1 82Q和nFlucDM(图6A和图6B)。相反地，沉默的RNF4增加SUMO2/3修饰的Atxn1 82Q(图6C)并且增加GFP-SUMO2与Atxn1 82Q包涵体的定位(图13B)。这些结果表明RNF4靶向SUMO2/3修饰的错误折叠的蛋白质用于降解。

[0376] 为了确认RNF4使SUMO2/3结合的错误折叠的蛋白质泛素化，使用未修饰的和SUMO2修饰的Atxn1 82Q蛋白的混合物进行体外泛素化测定(图6D)。在存在增加剂量的RNF4的情况下，具有相对低分子量的SUMO2修饰的Atxn1 82Q蛋白(图6E，泳道1、6和9)逐渐转化为同样被泛素修饰的高分子量物质(泳道2-4、7-9和12-14)。相反，未修饰的Atxn1 82Q蛋白未泛素化(泳道1-4)。因此，RNF4是SUMO2/3修饰的Atxn1 82Q蛋白的泛素连接酶，但对于未修饰的Atxn1 82Q蛋白不是。

[0377] RNF4具有泛素连接酶和SUMO结合活性(Sun et al.,2007,EMBO J,26:4102-4112)。为了确定这些活性在降解Atxn1 82Q中的参与，产生泛素连接酶(CS和CS1)或SUMO结合(SIM^m)活性缺陷的RNF4突变体(图13C)。虽然丧失了它们的泛素E3活性(图13D)，但是CS

和CS1仍能与Atxn1 82Q包涵体共定位(图6F)。另一方面,SIM^{m}保留了显著水平的泛素连接酶活性(图13E),但是不能与Atxn1 82Q包涵体共定位(图6G)。RNF4突变体种类均不能除去聚集的Atxn1 82Q(图6H)。总的来说,这些结果表明RNF4通过其SIM区域结合至SUMO2/3修饰的错误折叠的蛋白质并且通过其连接酶活性使这些蛋白泛素化。

[0378] 尽管PML的强制表达导致对照细胞内聚集的Atxn1 82Q的有效清除,但是这种能力在RNF4缺失的细胞中大大减弱(图6I)。相互地,RNF4的强制表达尽管在加速对照细胞中Atxn1 82Q的降解中非常有效,但是在PML缺失的细胞中不能(图5B,泳道19-24相对于泳道7-12;和图5C)。此外,在显示出高Atxn1 82Q水平的PML缺失的细胞中,沉默的RNF4不会进一步增加Atxn1 82Q的水平(图13F)。这些结果表明PML和RNF4在Atxn1 82Q降解中的相互依赖性。

[0379] SCA1的小鼠模型中PML缺陷加剧了行为和病理表型

[0380] 上述结果显示了通过顺序的PML介导的SUMO化和RNF4介导的泛素化降解Atxn1 82Q和可能的其它核错误折叠的蛋白质的PQC系统。为了研究该系统的生理学作用,使用了SCA1(B05)小鼠模型,其在小脑浦肯野细胞中表达Atxn1 82Q转基因(Atxn1$^{tg/-}$)。与人SCA1患者类似,B05小鼠随年龄增长发展出共济失调和神经学异常(Burright et al.,1995,Cell,82:937-948)。小鼠中RNF4的丧失导致了胚胎致死(Hu et al.,2010,Proc Natl Acad Sci,107:15087-15092),从而使得无法分析其对B05小鼠的影响。然而,PML敲除的(PML$^{-/-}$)小鼠是活的并且看起来发育正常(Wang et al.,1998,Science,279:1547-1551)。将B05小鼠与PML$^{-/-}$和PML-野生型(PML$^{+/+}$)小鼠杂交,并且对所有基因型(PML$^{+/+}$、PML$^{+/-}$和PML$^{-/-}$、PML$^{+/+}$:Atxn1$^{tg/-}$、PML$^{+/-}$:Atxn1$^{tg/-}$和PML$^{-/-}$Atxn1$^{tg/-}$)的同窝小鼠比较运动表现和神经病理学。

[0381] 使用逐渐加速的速度的转棒装置评价运动表现,包括平衡、调协和耐力。为了确定任何潜在的行为缺陷是否是由于逐渐降低的能力所造成的,与发育损害相反,检验不同年龄的小鼠。为了排除长期运动记忆的影响,仅使用未进行过实验的动物,每只动物连续测试4天。

[0382] 在7周龄时,所有小鼠在转棒上的表现类似(图7A)。尽管在不同基因型的小鼠中观察到了一些差异,但是它们不是统计学显著的(ANOVAp=0.53),表明PML$^{-/-}$小鼠在它们的运动功能中不具有预先存在的损害。在11周龄时,所有缺少Atxn1 82Q转基因的小鼠(PML$^{+/+}$、PML$^{+/-}$,和PML$^{-/-}$)仍未在它们的表现中显示出统计学差异(ANOVA p=0.33)(图7B)并且PML$^{+/+}$和PML$^{+/+}$:Atxn1$^{tg/-}$表现也类似。这些观察结果表明在该年龄单独的PML缺陷或Atxn1 82Q转基因表达不足以导致运动缺陷。感兴趣地,与PML$^{+/+}$:Atxn1$^{tg/-}$或PML$^{-/-}$小鼠相比,PML$^{-/-}$:Atxn1$^{tg/-}$在转棒表现中显示出严重的损害。尽管这三组动物在连续4天测试开始时相当,但是不同于另外两组,PML$^{-/-}$:Atxn1$^{tg/-}$小鼠随时间显示出最低的改善。PML$^{-/-}$:Atxn1$^{tg/-}$小鼠在转棒上缺乏改善使得联想到晚期的Atxn1$^{tg/-}$小鼠(Clark et al.,1997,J Neurosci,17:7385-7395)。PML杂合的对应部分(PML$^{+/-}$:Atxn1$^{tg/-}$小鼠)在转棒上显示出中等的损害(对于三个Atxn1$^{tg/-}$组,ANOVA p=0.0004)(图7B)。因此,PML缺陷加剧了Atxn1$^{tg/-}$小鼠的运动缺陷。

[0383] Atxn1$^{tg/-}$小鼠的主要神经病理学表型是浦肯野细胞,小脑皮层顶层(分子层)的成分的退化。这种退化开始表现为分子层收缩和浦肯野细胞树突萎缩,并且随后表现为浦肯野细胞体丧失(Burright et al.,1995,Cell,82:937-948;Clark et al.,1997,J

Neurosci,17:7385-7395)。12周龄时,与$PML^{+/+}$小鼠相比,$PML^{+/-}$和$PML^{-/-}$小鼠仅显示出微小且统计学不显著的分子层收缩,而$PML^{+/+}$:$Atxn1^{tg/-}$小鼠显示出明显的收缩(图7C和图7D)。由于$PML^{+/+}$:$Atxn1^{tg/-}$小鼠在转棒上的表现与$PML^{+/+}$小鼠类似(图7B),因此$PML^{+/+}$:$Atxn1^{tg/-}$小鼠中的神经变性可能未达到临界阈值。先前已观察到了SCA1转基因模型的行为和病理表型之间的这种非线性相关性(Gehrking et al.,2011,Hum Mol Genet,20:2204-2212)。重要地,与$PML^{+/+}$:$Atxn1^{tg/-}$小鼠相比,$PML^{+/-}$:$Atxn1^{tg/-}$和$PML^{-/-}$:$Atxn1^{tg/-}$小鼠在分子层厚度方面分别显示出中等和强烈的进一步减小(图7C和图7D)。这与这些动物在转棒上表现变差有关(图7B)。因此,PML缺陷加剧了$Atxn1^{tg/-}$小鼠中分子层的收缩。

[0384] 还通过用抗浦肯野细胞特异性蛋白钙结合蛋白的抗体的免疫荧光染色检验了浦肯野细胞的树突分枝。12周龄时,含有Atxn1 82Q转基因的所有组中浦肯野细胞树突的荧光强度降低至使得无法准确比较的极低水平(图14A和图14B)。值得注意的,与$PML^{+/+}$同窝小鼠相比,$PML^{-/-}$小鼠显示出浦肯野细胞树突分枝的强烈减少,而$PML^{+/-}$小鼠显示出中等减少(图14A和图14B)。这些结果表明PML本身在保护抵抗神经变性中具有作用。

[0385] 尽管与PML缺陷有关的分子层变薄和浦肯野细胞树突丧失,但是在不同基因型的12周大动物中未观察到浦肯野细胞群体的显著性差异(图14C)。1岁时,与$PML^{+/+}$小鼠相比,$PML^{-/-}$小鼠在浦肯野细胞数目方面仅显示出轻度(11.0%)且统计学不显著($p=0.107$)的减少,但是$PML^{+/+}$:$Atxn1^{tg/-}$小鼠显示出显著减少(图7E和图7F)。值得注意的,与$PML^{+/+}$:$Atxn1^{tg/-}$小鼠相比,$PML^{-/-}$:$Atxn1^{tg/-}$小鼠在浦肯野细胞密度方面显示出显著的进一步减少,并且$PML^{+/-}$:$Atxn1^{tg/-}$小鼠显示出中等细胞损失(图7E和图7F)。此外,这些结果表明PML缺陷使Atxn1 82Q转基因所引起的神经病理学缺陷恶化。

[0386] B05小鼠的神经变性伴随有浦肯野细胞中泛素阳性的Atxn1 82Q包涵体的形成(Clark et al.,1997,J Neurosci,17:7385-7395)。为了确定PML对Atxn1 82Q核包涵体的影响,在12周龄的小鼠中定量具有这些包涵体的浦肯野细胞。单独的PML缺陷不会导致聚集体的形成(图14D),但是其显著增加Atxn1 82Q转基因小鼠中含有聚集体的浦肯野细胞的数目(图7G和图7H)。总的来说,这些结果表明内源PML在防止SCA1动物中错误折叠的蛋白质积累和抑制这种神经退行性疾病发展方面起作用。

[0387] 降解错误折叠的蛋白质的PQC系统

[0388] 本文提供了哺乳动物细胞核中降解错误折叠的蛋白质的PQC系统的证据。该系统包括识别分枝PML,其选择性结合至错误折叠的蛋白质并用聚SUMO2/3链标记这些蛋白,和效应因子分枝RNF4,其使SUMO化的错误折叠的蛋白质泛素化并靶向它们用于蛋白酶体降解。这种中继系统可能提供了哺乳动物细胞中错误折叠的蛋白质和蛋白酶体之间的关键连接,并且其可以在保护不受神经退行性及其它蛋白质构象病中起到重要作用(图7I)。

[0389] PML对错误折叠的蛋白质的选择性识别

[0390] 这种系统灵敏的选择性在于含有至少两个SRS的PML。SRS1由TRIM/RBCC基序内的CC区域组成,其有利于致病性polyQ蛋白以及可能的其它错误折叠的蛋白质上的CC结构。SRS2由C端63个氨基酸组成,其识别富含芳香族(Phe、Trp和Tyr)和带正电荷的(Arg和Lys)氨基酸的短肽。SRS2类似于细菌的Hsp100ClpB(Schlieker et al.,2004,Nat Struct Mol Biol,11:607-615),除了SRS2还有利于含Leu(经常在错误折叠的蛋白质中暴露并且通过Hsp70接合的残基)的肽(Rudiger et al.,1997,EMBO J,16:1501-1507)。因此,SRS2显示出

ClpB和Hsp70的混合底物特异性。这些观察结果表明PML可以识别通常存在于错误折叠的蛋白质中的结构或区域。

[0391] SUMO化在降解错误折叠的蛋白质中的作用

[0392] 与SUMO结合是主要的翻译后修饰，其发生在多种蛋白质上并且是大部分真核生命所必需的。然而，除了其改变蛋白质-蛋白质相互作用的一般性外，SUMO化的生理功能仍是难以捉摸的(Wilkinson and Henley,2010,Biochem J,428:133-145)。PML-RNF4系统的主要特征是在泛素化之前SUMO2/3修饰的参与(图3、图4和图11)。先前观察到通过蛋白质-变性应激显著增加SUMO2/3与细胞蛋白质的结合(Saitoh and Hinchey,2000,J Biol Chem,275:6252-6258)。当前研究中所显示的证据提供了对这种观察结果的解释，并且表明SUMO2/3修饰的主要生理功能可能是与泛素化一致作用以有利于错误折叠的蛋白质的降解。

[0393] SUMO结合增加蛋白溶解度(Panavas et al.,2009,Methods Mol Biol,497:303-317)。由于聚集的蛋白质不能被蛋白酶体有效降解(Verhoef et al.,2002,Hum Mol Genet,11:2689-2700)，因此增加蛋白溶解度可以是泛素化之前PML所赋予的有益作用。此外，SUMO化程度可以使得能够对是否选择给定的错误折叠的蛋白质用于再折叠或降解进行“分类决策”。与这种设想一致，与单一的SUMO结合似乎足以增加蛋白质溶解度(Panavas et al.,2009,Methods Mol Biol,497:303-317)，并因此可以有利于再折叠。相反，对于用于泛素化和降解的通过RNF4上四个串联的SIM的有效识别，需要与SUMO2/3链结合(Tatham et al.,2008,Nat Cell Biol,10:538-546)。在不成功的再折叠尝试后，可以形成这些链。

[0394] 已报道错误折叠的蛋白质的SUMO化促进或抑制神经退行性疾病(Martin et al.,2007,Nat Rev Neurosci,8:948-959)。通过SUMO1和SUMO2/3在错误折叠的蛋白质去除中的不同功能(图3)以及通过SUMO化功能之间的二分性：增加异常蛋白质的溶解度(可以增加其毒性)和促进其降解，这些表面上对立的观察结果可以统一。因此，SUMO化增加的结局可能取决于它是否可以通过细胞降解能力匹配。

[0395] 潜在的主要PQC系统

[0396] 细胞核中的蛋白质可以内含突变或者承受急性和慢性损害，如其他处的蛋白质一样。细胞核高度拥挤的环境可能使得维持蛋白质量特别有挑战性。预期泛素-蛋白酶体途径是细胞核中主要的降解系统，其中自体吞噬已知不运行。先前的研究显示几种泛素连接酶，如酵母San1和Doa10以及哺乳动物UHRF-2和E6-AP参与细胞核错误折叠的蛋白质的降解(Cummings,1999,Neuron,24:879-892;Deng and Hochstrasser,2006,Nature,443:827-831;Gardner et al.,2005,Cell,120:803-815;Iwata et al.,2009,J Biol Chem,284:9796-9803)。尽管如此，PML的主要细胞核定位以及PML和RNF4对不同错误折叠的核蛋白的有效作用表明PML-RNF4系统可能是哺乳动物细胞核中主要的PQC系统。

[0397] TRIM蛋白家族是多细胞动物中共有的，从秀丽隐杆线虫(C.elegans)中的约20个成员至小鼠和人中的超过70个(Ozato et al.,2008,Nat Rev Immunol,8:849-860)。先前表明至少一些其它的TRIM蛋白也具有SUMO E3活性(Chu and Yang,2011,Oncogene,30:1108-116)。考虑到除细胞核之外，它们定位至细胞质(Ozato et al.,2008,Nat Rev Immunol,8:849-860)，推测TRIM蛋白也参与细胞质中的PQC。在进化过程中TRIM蛋白的快速扩增可能部分是对长寿命动物细胞中蛋白质量管理复杂性增加的响应。

[0398] RNF4在脊椎动物中是保守的(Sun et al.,2007,EMBO J,26:4102-4112)。SUMO依赖性泛素连接酶也存在于低等真核物种中(Sun et al.,2007,EMBO J,26:4102-4112),并且参与至少一种突变酵母转录因子的降解(Wang and Prelich,2009,Mol Cell Biol,29:1694-1706)。因此,还可能的是类似于PML-RNF4系统的系统可能在维持这些生物中的蛋白质量中起作用。

[0399] PML-RNF4系统和神经变性

[0400] $PML^{-/-}$小鼠的广泛特征为多种表型,包括致瘤作用(Wang et al.,1998,Science,279:1547-1551)。本研究表明了PML在保护免受神经变性中的作用(图7和图14)。包括SCA和HD在内的神经退行性病症通常是迟发性疾病。积累的证据表明衰老期间PQC中的进行性衰退(Balch et al.,2008,Science,319:916-919)。PML-RNF4对与SCA1、HD和ALS有关的致病性蛋白以及PML缺陷对SCA1小鼠模型进展的强烈影响,以及患有多种神经退行性疾病的患者中神经元包涵体中PML的积累(Skinner et al.,1997,Nature,389,971-974;Takahashi et al.,2003,Neurobiol Dis,13:230-237)表明PML-RNF4系统的缺陷或功能障碍可以在这些疾病中起作用。因此,PML-RNF4系统和类似系统将在它们的治疗中成为有价值的靶标。

[0401] 实施例2:TRIM蛋白可以识别错误折叠的蛋白质并促进它们的降解

[0402] 含三结构域(TRIM)的家族由多细胞动物细胞中大量的蛋白质组成,其范围从秀丽隐杆线虫中的约20个至小鼠和人中的超过70个。这些蛋白质在它们的N端共有特征性的TRIM或RBCC基序,其由RING域、一个或两个B盒(与RING域类似,通过锌离子配位)和卷曲螺旋区组成。在这之后是在TRIM蛋白中更加可变的C端区域并且含有不同的基序(Hatakeyama,2011,Nat Rev Cancer,11:792-804;Ozato et al.,2008,Nat Rev Immunol,8:849-860)。TRIM蛋白调节一系列细胞过程,包括保护免受癌症和病毒感染的那些。生物化学上,一些TRIM蛋白显示出泛素E3连接酶活性,这归因于TRIM/RBCC区域内的RING域。另外,至少一些TRIM蛋白具有E3连接酶用于蛋白与SUMO(小类泛素修饰因子)结合。然而,关于SUMO E3的TRIM家族的底物仍存在未解决的问题。

[0403] 如上所述,据证实PML(早幼粒细胞性白血病蛋白质;也称为TRIM19)在错误折叠的蛋白质的除去中起到重要作用。PML开始鉴别为参与与大部分急性早幼粒细胞白血病有关的t(15;17)染色体翻译的基因产物。其是PML核体的主要结构和同名组分。已表明PML能够特异性结合至并促进一系列错误折叠的蛋白质的降解。通过不同的区域,PML可以识别错误折叠的蛋白质中存在的共同特征,包括富含芳香族氨基酸残基和卷曲螺旋结构的肽。然后,PML用聚-SUMO2/3链通过其SUMO E3活性标记错误折叠的蛋白质。这允许SUMO靶向的泛素连接酶(STUbL)RNF4识别修饰的错误折叠的蛋白,RNF4使错误折叠的蛋白质泛素化并靶向它们以用于蛋白酶体中的后续降解。PML在蛋白质量控制中的作用对于保护抵抗神经退行性疾病是重要的,因为PML缺陷加剧了脊髓小脑性共济失调1型(SCA1)(由ataxin-1中多聚谷氨酰胺(polyQ)延伸的扩增引起的进行性和致死性疾病)小鼠模型的行为和神经病理学表型。考虑到存在大量TRIM蛋白,使用PML获得的结果引起了其它TRIM蛋白,如PML是否能够识别并降解错误折叠的蛋白质的重要问题。在本文所提供的实验中,分析了一组TRIM蛋白并且据观察在TRIM蛋白中识别和降解错误折叠的蛋白质的能力是普遍的,表明在后生动物细胞中该家族在蛋白质量控制中的重要作用。

[0404] 现将描述在这些实验中使用的材料和方法。

[0405] 质粒

[0406] 通过PCR在pRK5中制备FLAG-TRIM27、FLAG-TRIM32和FLAG-TRIM5δ。PCR扩增的模板购自Open Biosystems，并且相应的基因登录号分别为BC013580、BC003154和CV029096。所有三种基因是人源的。先前描述了以下质粒：FLAG-PML(同种型IV)(Chu and Yang,2011,Oncogene,30:1108-116)；Atxn1 82Q-GFP、FLAG-Atxn1 82Q和HA-Httex1p97QP(Guo et al.,2014,Mol Cell,55(1):15-30)；FLAG-TRIM11(Ishikawa et al.,2006,FEBS Lett,580:4784-4792)；FLAG-TRIM22(长形式)(Barr et al.,2008)；HA-TRIM39(Lee et al.,2009,Exp Cell Res,315:1313-1325)；HA-标签的TRIM1、2、3、4、5、6、8、9、10、11、12、13、14、18、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31和32(Reymond et al.,2001,EMBO J,20:2140-2151;Uchil et al.,2008,2008,PLoS Pathog,4:e16)；和其余的TRIM表达质粒，其表达具有N端HA标签或C端V5标签的蛋白(Versteeg et al.,2013,Immunity,38:384-398)。为了分析TRIM蛋白对Atxn1 82Q和Httex1p 97QP水平的影响，将Trim11(NM_145214.2)、Trim15(NM_033229.2)、Trim28(NM_005762.2)、Trim34(NM_021616.5)、Trim39(NM_021253.3)、Trim42(NM_152616.4)、Trim43(NM_138800.1)、Trim65(NM_173547.3)、Trim67(NM_001004342.3)、Trim70(NM_001037330.1)、Trim71(NM_001039111.2)和Trim75(NM_001033429.2)构建到含有5'-HA标签的pcDNA 3.1(-)载体中。获得所有其它Trim质粒(Versteeg et al.,2013,Immunity,38:384-398)。

[0407] siRNA

[0408] SUMO2/3siRNA(Santa Cruz sc-37167)是三种不同的siRNA双螺旋的混合，具有有义链序列5'-CCCAUUCCUUUAUUGUACA-3'(SEQ ID NO:157)、5'-CAGAGAAUGACCACAUCAA-3'(SEQ ID NO:158)和5'-CAGUUAUGUUGUCGUGUAU-3'(SEQ ID NO:159)。

[0409] TRIM27siRNA购自Qiagen，其有义链序列为5'-AACTCTTAGGCCTAACCCAGA-3'(SEQ ID NO:162)。

[0410] 细胞培养和转染

[0411] HeLa细胞得自ATCC。$PML^{+/+}$和$PML^{-/-}$MEF细胞来源于具有相应基因型的小鼠胚胎。将细胞保持在标准培养条件下。根据生产商的说明，使用Lipofectamine 2000将DNA质粒转染至细胞，并且使用Lipofectamine 2000或RNAiMAX(Invitrogen)在连续两天在两轮中将siRNA转染到细胞中。当转染DNA和siRNA两者时，在第二轮siRNA转染后1天转染DNA。在上次转染后24小时，以7.5-10μM(最终浓度)加入MG132(Sigma)4-5小时。

[0412] 免疫荧光

[0413] 将在盖玻片上培养的细胞用4％多聚甲醛固定15分钟，用0.2％Triton X-100透性化15分钟，依次与第一和第二抗体温育。第一抗体为抗HA、抗FLAG(小鼠mAb M2,1:2,000)(Sigma)和抗TRIM27抗体。第二抗体为FITC结合的抗鼠、抗兔(Zymed)和抗山羊(Invitrogen)IgG；德克萨斯红结合的抗鼠和抗兔IgG(Vector labs)；和罗丹明红-X结合的抗山羊抗体(Jackson ImmunoResearch Labs)。之后，用含有DAPI(Vector Labs)的培养基装载细胞，并用Nikon Eclipse E800或者Olympus IX81显微镜采集图像。

[0414] 细胞裂解液分级、免疫印迹和过滤器阻滞测定

[0415] 如描述的制备样品(Guo et al.,2014,Mol Cell,55(1):15-30)。简要地，将细胞在冰上在补充有250IU/ml核酸酶(Sigma)、1mM PMSF、1×完全蛋白酶混合物(Roche)和20mM

N-乙基马来酰亚胺(NEM;Sigma)的NP-40裂解缓冲液(50mM Tris,pH 8.8、100mM NaCl、5mM $MgCl_2$、0.5%NP-40、2mM DTT)中裂解。将细胞裂解液以13,000rpm在4℃下离心15分钟。通过SDS-PAGE和免疫印迹分析含有NP-40可溶(NS)蛋白的上清液。将颗粒在补充有250IU/ml核酸酶、1mM PMSF、1×完全蛋白酶混合物和20mM NEM的颗粒缓冲液(20mM Tris,pH 8.0、15mM $MgCl_2$、2mM DTT)中再悬浮。将颗粒部分在2%SDS加50mM DTT中煮沸并通过SDS-PAGE溶解。通过免疫印迹检测进入凝胶(SDS可溶的,SS)的蛋白质。对于过滤器阻滞(点印迹)测定,将一部分煮沸的颗粒施加于孔径0.2μm的膜过滤器,并且通过免疫印迹法分析保留在过滤器上的SDS-耐受性(SR)聚集体。第一抗体为:抗HA(兔,Y-11,1:500)(Santa Cruz Biotechnology);抗FLAG(小鼠,M2,1:7,500)和抗肌动蛋白(兔,1:10,000)(Sigma);抗GFP(小鼠,1:4,000)(Clonetech);和SUMO2/3(兔,1:250,Abgent)。第二抗体结合至HRP(Santa Cruz Biotechnology),或用IRD Fluor 800或IRD Fluor 680(LI-COR,Inc.)标记。使用ECL试剂进行免疫印迹并使用ImageJ分析,或者使用Odyssey红外成像系统扫描并使用Image Studio Lite(LI-COR,Inc.)分析。

[0416] 蛋白质纯化和体外SUMO化测定

[0417] 如前描述的(Tang et al.,2006,Nat Cell Biol,8:855-862;Tang et al.,2004,J Biol Chem,279:20369-20377)(有修改),在293T细胞中表达FLAG-TRIM27和HA-Atxn1 82Q-FLAG并通过抗-FLAG M2珠(Sigma)纯化。将细胞在补充有1mM PMSF和1×完全蛋白酶混合物的IP-裂解缓冲液(50mM Tris,pH 7.5、150mM NaCl、0.5%Triton X-100、0.5%NP-40和2mM DTT)中裂解。对于TRIM27纯化,IP-裂解缓冲液还补充有20μM $ZnCl_2$。将裂解液与抗FLAG M2珠在4℃下温育4小时至过夜。用含有0、0.5和1M KCl的IP-裂解缓冲液以及用洗脱缓冲液(50mM Tris,pH 7.5、150mM NaCl和2mM DTT)清洗M2珠。在含有0.1-0.3mg/ml 3×FLAG肽(Sigma)的洗脱缓冲液中洗脱结合的蛋白质。

[0418] 用于体外SUMO化反应的其它组分购自Boston Biochem。在30μl含有纯化的HA-Atxn1 82Q-FLAG(600ng/200nM)、FLAG-TRIM27、SAE1/SAE2(125nM)、Ubc9(1μM)、His-SUMO2(25μM)和BSA(0.1μg/ml)的反应缓冲液(50mM Tris pH 7.5、5.0mM Mg^{2+}-ATP和2.5mM DTT)中,在37℃下进行体外SUMO化测定1.5小时。通过加入30μl含有2%SDS和50mM DTT的IP-裂解缓冲液并在95℃下加热10分钟使反应混合物变性。保存1等份加热的反应混合物用于免疫印迹分析,并将其余部分在无SDS的IP-裂解缓冲液中稀释20倍。通过抗HA珠(Roche)使HA-Atxn1 82Q-FLAG免疫沉淀并使用抗-SUMO2/3抗体分析SUMO2/3修饰。

[0419] 现将描述实验结果。

[0420] TRIM27、TRIM32和TRIM5δ与致病性Ataxin-1和亨廷顿蛋白的共定位

[0421] 先前显示PML/TRIM19可以识别并促进多种细胞核错误折叠的蛋白质的降解,包括Atxn1 82Q,与脊髓小脑性共济失调1型(SCA1)有关的具有82个谷氨酰胺延伸的致病性ataxin 1蛋白(Guo et al.,2014,Mol Cell,55(1):15-30)。人和小鼠中TRIM蛋白家族由基于保守TRIM/RBCC基序的C端区域的结构特征可以辨别的超过70个成员组成(Ozato et al.,2008,Nat Rev Immunol,8:849-860)。大部分TRIM蛋白在该区域中包含一个或多个保守域,其中最常见的包括PRY-SPRY域(在~40种TRIM蛋白中存在)和多个NHL域(在4种TRIM蛋白中存在)。另外,一些TRIM蛋白在C端区域中不包含可识别的基序。为了检验其它人TRIM蛋白,如PML是否能够识别错误折叠的蛋白质,首先选择了TRIM27(具有PRY-SPRY域)、

TRIM32(具有多个NHL域)和TRIM5δ(无已知的域的TRIM5的短拼接变体)。当在HeLa细胞中表达时,这三种TRIM蛋白显示重叠但不同的细胞定位模式:TRIM27和TRIM32定位在细胞质和细胞核中,而TRIM5δ仅定位在细胞质中。尽管如此,所有三种蛋白在它们各自的隔室内在斑点体(speckled body)中浓缩(图15A)。

[0422] 进行实验以检验TRIM27、TRIM32和TRIM5δ与Atxn1 82Q以及与和HD有关的含有97个谷氨酰胺的延伸的亨廷顿蛋白(Htt)片段(Httex1p97Q)的共定位。作为增强的绿色荧光蛋白(GFP)的融合蛋白表达的Atxn182Q仅在核中形成包涵体,而HA标签的httex1p 97QP在细胞核和细胞质两者中形成包涵体(Guo et al.,2014,Mol Cell,55(1):15-30)(图15A和图15B)。外源TRIM27和TRIM32与Atxn1 82Q-GFP包涵体在细胞核中共定位(图15A),而与HA-Httex1p 97QP包涵体在细胞核和细胞质两者中共定位(图15B和图15C)。此外,内源TRIM27也与Atxn1 82QGFP包涵体共定位(图15D)。外源TRIM5δ仅与细胞质HA-Httex1p 97QP包涵体共定位(图15B和图15C)。因此,即使在它们的C端序列中存在差异,但是TRIM27、TRIM32和TRIM5δ能够识别在它们各自细胞隔室中形成的错误折叠的蛋白质。

[0423] TRIM27、TRIM32和TRIM5δ降低了不溶性和可溶性Atxn1 82Q蛋白的水平

[0424] 为了检验这些TRIM蛋白是否能够降低错误折叠的蛋白质的水平,将它们中的每一种与FLAG标签的Atxn1 82Q在HeLa细胞中表达。分析细胞裂解液中NP40可溶(可溶或NS)和NP-40不溶,但SDS-可溶(聚集体或SS)的FLAG-Atxn1 82Q的水平。值得注意的,每种TRIM蛋白都能够降低可溶性和聚集的Atxn1 82Q蛋白的水平(图16A和图16B)。TRIM27和TRIM32还降低了耐受NB-40和SDS(SR)两者的Atxn1 82Q蛋白的水平,其通过过滤器阻滞测定检测并且可能代表了β-淀粉样蛋白结构(见下文)。

[0425] 当以类似水平表达时,所有三种TRIM蛋白,特别是TRIM32在降低可溶性Atxn1 82Q水平方面显示出强于PML的活性(图16A)。此外,尽管TRIM27和TRIM5δ的活性多少弱于PML,但是TRIM32在减少聚集的Atxn1 82Q方面的活性与PML相当(图16A和图16B)。选择TRIM27用于进一步分析。使用siRNA降低内源TRIM27的表达,这导致可溶性和聚集的Atnx1 82Q蛋白的水平显著升高(图16C)。总的来说,这些结果表明与PML类似,TRIM27、TRIM32和TRIM5δ能够除去错误折叠的蛋白质。与这些TRIM蛋白相反,作为SUMO E3的PIAS家族成员的PIASy不能降低可溶性或聚集的Atxn1 82Q的水平(图16D)。

[0426] TRIM27和TRIM32对Atxn1 82Q的影响与PML无关

[0427] TRIM27在PML核体中部分共定位(Cao et al.,1998,J Cell Sci,111(Pt10):1319-1329)(图17A)。为了检验TRIM27和另一种核定位的TRIM蛋白TRIM32是否依赖PML来降解错误折叠的蛋白质,使用了PML野生型($PML^{+/+}$)和PML缺陷型($PML^{-/-}$)小鼠胚胎成纤维细胞(MEF)。尽管TRIM27与PML核体共定位,但是即使在不存在PML的情况下,TRIM27也存在于Atxn1 82Q聚集体中(图17B)。与$PML^{+/+}$MEF相比,$PML^{-/-}$中的SDS不溶性Atxn1 82Q聚集体的水平显著更高,这与PML在除去Atxn182Q中的作用一致(Guo et al.,2014,Mol Cell,55(1):15-30)。重新引入PML降低了聚集体Atxn1 82Q的水平。值得注意的,在$PML^{+/+}$和$PML^{-/-}$细胞两者中,对于减少聚集的Atxn1 82Q,TRIM27和TRIM32与PML一样有效(图17C)。总的来说,这些结果表明TRIM27和TRIM32可以不依赖PML而消除Atxn1 82Q。

[0428] TRIM27、TRIM32和TRIM5δ靶向Atxn1 82Q用于SUMO2/3依赖性方式的蛋白酶体降解

[0429] 先前发现PML通过其SUMO E3活性促进错误折叠的蛋白质的蛋白酶体降解(Guo et

al.,2014,Mol Cell,55(1):15-30)。当用蛋白酶体抑制剂MG132处理细胞时,TRIM27、TRIM32和TRIM5δ减少可溶性并且特别是不溶性Atxn1 82Q蛋白的能力显著受损,这表明这三种TRIM蛋白也靶向Atxn1 82Q用于蛋白酶体降解(图18A-图18C)。另外,当用siRNA降低内源SUMO2/3时,TRIM27、TRIM32和TRIM5δ不再能有效降低Atxn182Q的水平(图18D-图18F)。因此,这些TRIM蛋白在降解Atxn1 82Q中也依赖SUMO2/3。

[0430] 使用TRIM27举例,然后检验了PML以外的TRIM蛋白是否可以用作Atxn1 82Q的SUMO E3连接酶。当与SUMO化反应组分,包括SUMOE1(SAE1/SAE2)、E2(Ubc9)、SUMO2和ATP温育时,Atxn1 82Q极少结合至SUMO2。然而,Atxn1 82Q与SUMO2的结合以TRIM27剂量依赖性的方式增加(图18G),表明TRIM27是Atxn1 82Q的SUMO E3。

[0431] 与错误折叠的蛋白质共定位是TRIM蛋白的普遍性质

[0432] 这些观察结果提示,对其余TRIM蛋白测试了它们识别Atxn1 82Q的能力。除了存在于小鼠而不是人中的两种(TRIM12和TRIM30)之外,所有其它TRIM蛋白是人来源的。用HA、Flag或V5表位标记每种TRIM,并将其与Atxn1 82Q-EGFP在HeLa细胞中共表达。

[0433] 先前对TRIM蛋白亚型的调查显示这些蛋白质与细胞质和细胞核两者中的隔室有关(Reymond et al.,2001,EMBO J,20:2140-2151)。在本发明所测试的TRIM蛋白中,11种TRIM蛋白(TRIM42、43、53、59-61、67、70-72和75)通过免疫荧光无法检测。在剩余的63种TRIM蛋白中,它们中的五种(TRIM22、28、33、65和66)仅在细胞核中定位,其定位模式类似于PML。然而,不能排除在本发明中未测试的这些TRIM蛋白的某些同种型可以存在于细胞质中的可能性。例如,对于PML显示了这些胞质同种型。27种TRIM蛋白(TRIM1-5、7、9、10、13、18、20、24、25、29、34、36、37、39、45-47、50、54、63、69和76)主要或仅在细胞质中定位。27种TRIM蛋白(TRIM6、8、11、12、16、21、23、27、30-32、35、38、40、44、48、49、51、52、55、56、58、62、64、68、73和74)以显著的量存在于细胞核和细胞质两者中。一些TRIM蛋白在细胞核或细胞质中形成点状或丝状结构,而其它TRIM蛋白分散定位,并且它们中的一些显示出核周定位。通常,TRIM蛋白在相同或不同细胞中显示出这些定位模式的组合(图19和表2)。

[0434] 在大多数细胞中,14种TRIM蛋白(TRIM6、8、11、19、21、22、27、28、30、32、33、35、38和51),包括PML/TRIM19与细胞核Atxn182Q包涵体共定位(图19和表2),其占部分存在或仅存在于细胞核中的32种TRIM蛋白中的几乎43%。这些TRIM蛋白来自于具有不同C端序列的不同亚组。如TRIM27,6种蛋白质(TRIM6、11、21、22、35和38)是亚组IV的成员,其通常在PRY基序之前包含SPRY基序。如PML,TRIM8是组V的成员,其不包含已知的域。TRIM28和TRIM33是组VI的成员,其包含PHD-BR基序。TRIM32属于亚组VII,其具有五个NHL重复。TRIM51认为是类TRIM蛋白,其缺少两个B盒,但是含有RING域和卷曲螺旋区;如亚组IV成员一样,它还含有SPRY域。总的来说,这些结果显示即使在它们的C端存在差异,但是大量TRIM蛋白具有识别错误折叠的蛋白质的能力。

[0435] 通过其它TRIM蛋白介导的错误折叠的蛋白质的降解

[0436] 为了检验TRIM蛋白在蛋白质量控制中的作用,测试了除TRIM53(假基因)和TRIM57(与TRIM59相同)外所有的人TRIM蛋白以及TRIM12和TRIM30(小鼠来源)降解Atxn1 82Q的能力。35种人TRIM蛋白(TRIM3、4、5、6、7、9、11、13-17、19、20、21、24、25、28、29、34、39、43-46、49、50、52、58、59、65、67、70、74和75)和小鼠TRIM30能够不同程度降低Atxn1 82Q的NS和/或SS部分的水平(图20A和表2)。一些TRIM蛋白显示出强活性,包括TRIM4、5、9、11、16、17、20、

30、39、43、65、70、75(图20A和表2)，并且活性最强的似乎是TRIM11(图16A，图20A和表2)。值得注意的，在本测定中如上所示能够降低Atxn182Q的TRIM27和TRIM32未显示出效果。这种差异可能是由于表达水平所造成的。在上述实验中，将TRIM27和TRIM32克隆到质粒pRK5中。但是在本部分的实验中，将TRIM27和TRIM32克隆到pcDNA中。与来自pcDNA质粒的表达相比，一致观察到来自pRK5质粒的更强的表达。因此，即使对于未显示出降解Atxn1 82Q的活性的那些，当它们的表达水平升高时，它们可能会显示活性。因此，推断促进Atxn1 82Q降解的能力在TRIM蛋白中是普遍的。

[0437] 值得注意的，几种TRIM蛋白增加，而不是抑制Atxn1 82Q的表达，包括TRIM26、33、42、47、48、66、69和76。这表明不同TRIM蛋白对Atxn1 82Q不同的作用。

[0438] 同时，还检验了TRIM蛋白对Httex1p 97QP的作用(图20B)。仅有少数TRIM蛋白能够降低NS和/或SS部分中Httex1p 97QP的水平，包括TRIM3、11、30、68、74和75。大部分TRIM蛋白能够增加Httex1p 97QP的水平，包括TRIM1、4、6-10、12-15、21、23-28、32-39、41-47、49-51、54-56、58、60-67、69-73、76和77。不同于Atxn1 82Q，仅有一小部分表达Httex1p 97QP的细胞含有包涵体。一致地，与相同部分中Atxn1 82Q的份数相比，SS部分中Httex1p 97QP蛋白的份数极少。另外，在上述研究中，PML(在pRK5质粒中克隆)能够降低Httex1p 97QP的水平，而此处PML(在pcDNA中克隆)不能。因此，如它们对Atxn1 82Q的影响一样，TRIM蛋白对Httex1p 97QP的影响还可能受它们表达水平的影响。这些结果表明了TRIM蛋白对不同错误折叠的蛋白质的不同影响，其中它们可以受其表达水平的影响。

[0439] TRIM蛋白

[0440] 先前已显示PML能够消除哺乳动物细胞核中存在的一系列错误折叠的蛋白质。此处所提供的实验系统分析了几乎所有TRIM蛋白并且发现未预期地它们中大量的蛋白可以识别错误折叠的蛋白质。然而，该数字可能是低估的，因为主要使用了单一错误折叠的蛋白质Atxn1 82Q。在PML中已确定了至少两个底物识别位点(SRS)，RBCC基序内的卷曲螺旋区和包含最后60个氨基酸的区域。这些SRS分别可以识别存在于一些变性蛋白中的卷曲螺旋结构和富含芳香酸残基(Phe、Trp和Tyr)的肽。TRIM蛋白在它们的C端区域中差异最大(Hatakeyama,2011,Nat Rev Cancer,11:792-804;Ozato et al.,2008,Nat Rev Immunol,8:849-860)。可能的是其它TRIM蛋白可以具有识别具有不同结构特征的错误折叠的蛋白质的特异性能力。另外，可能的是多种TRIM蛋白可以识别细胞质中错误折叠的蛋白质。因此，本发明的观察结果强调了该大家族在蛋白质量控制中的关键重要性。

[0441] 值得注意的，不论其细胞质定位，TRIM5δ能够促进Atxn1 82Q降解。可能的是在引入细胞核之前，TRIM5δ可以识别细胞质中可溶性的错误折叠的Atxn1 82Q。另外，TRIM27和TRIM32显示出降解可溶性Atxn1 82Q的较强能力，而PML显示较低的活性。这可能与不同于PML，TRIM27和TRIM32部分定位至其中Atxn1 82Q蛋白(以及几乎所有其它蛋白)产生的细胞质的事实有关。因此，通过识别去往核的错误折叠的蛋白质，胞质TRIM蛋白可以在核的蛋白质量控制中起到重要作用。

[0442] PML以依赖于其SUMO E3活性的方式降解错误折叠的蛋白质(Guo et al.,2014,Mol Cell,55(1):15-30)。同样地，TRIM5δ、TRIM27和TRIM32依赖SUMO以除去Atxn1 82Q。体外测定还确认了TRIM27对Atxn1 82Q的SUMO E3活性。因此，TRIM蛋白可以使用类似的机制清除具有错误折叠的蛋白质的细胞。用于降解错误折叠的蛋白质的最相关的SUMO蛋白是

SUMO2/3。通过SUMO2/3形成的多聚链有利于通过RNF4上的多个SIM的识别(Tatham et al., 2008,Nat Cell Biol,10:538-546)。与在蛋白质量控制中的作用一致,非应激细胞中的SUMO2/3主要是非结合形式,但在蛋白损伤应激后结合至靶蛋白(Golebiowski et al., 2009,Sci Signal,2:ra24;Saitoh and Hinchey,2000,J Biol Chem,275:6252-6258)。尽管如此,考虑到TRIM蛋白的多样性以及与其中一些有关的泛素E3连接酶活性(Meroni and Diez-Roux,2005,Bioessays,27:1147-1157),仍可能的是一些TRIM蛋白可以主要作为泛素E3起作用以用于错误折叠的蛋白质。

[0443] 目前,不清楚一些TRIM蛋白,如Atxn1 82Q为何可以降解错误折叠的蛋白质,而其它的不可以。另外,在所测试的TRIM蛋白中,TRIM11具有明显更强的降低Atxn1 82Q的活性。仍需确定可能解释其活性的原因。一些TRIM蛋白可以增加Atxn1 82Q并且特别是Httex1p 97QP的表达水平。这进一步强调了这些蛋白的功能多样性。TRIM蛋白可以用作分子伴侣以防止蛋白错误折叠并且作为解聚酶以溶解先前形成的蛋白聚集体。这些活性可以部分解释TRIM蛋白稳定化Atxn1 82Q并且特别是Httex1p97QP的效果。这表明了在与错误折叠的蛋白质有关的疾病疗法中TRIM蛋白的另一种重要用途。一些人类疾病与具有部分功能的突变蛋白的降解紧密相关。显著的实例是囊性纤维化(CF),它是由基因囊性纤维化跨膜传导调节剂(CFTR)中的突变所引起的。这些突变在细胞质中降解。正在发展疗法以稳定突变的CFTR,允许突变的CFTR达到膜以实现其功能。设想使用TRIM蛋白可以在CF及与部分功能蛋白降解有关的其它疾病中实现该目标。

[0444]

表 2:TRIM 蛋白的细胞定位以及它们与 Atxn1 82Q 共定位的影响的总结

名称	其它常用名称	域	物种	本研究中使用的同种型	细胞定位	模式	Atxin1 82Q 聚集体共定位
TRIM1	MID2、FXY2、RNF60	**R B1 B2 CC COS FN3 SPRY**	h		C	扩散、灶点、丝状	-
TRIM2	CMT2R、RNF86	**R B2 CC FIL NHL**	h		C	扩散、灶点	-
TRIM3	BERP、HAC1、RNF22、RNF97	**R B2 CC FIL NHL**	h		C	扩散	-
TRIM4	RNF87	**R B2 CC SPRY**	h		C	灶点	-
TRIM5	RNF88	**R B2 CC SPRY(γ不具有SPRY)**	h		C	灶点	-
TRIM6	RNF89	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C、N	扩散	**
TRIM7	GNIP、RNF90	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C	灶点	-
TRIM8	GERP、RNF27	**R B1 B2 CC**	h		C、N	灶点	***
TRIM9	RNF91、SPRING	**R B1 B2 CC COS**	h		C	灶点、丝状	-

[0445]

		FN3 PRY SPRY					
TRIM10	RNF9、HERF1、RFB30	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C	灶点、丝状	-
TRIM11	BIA1、RNF92	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C、N	扩散	***
TRIM12	2310043C01Rik	**R B2 CC**	仅小鼠		C、N	扩散、灶点	-
TRIM13	CAR、LEU5、RFP2、DLEU5、RNF77	**R B2 CC TM**	h		核周	扩散、灶点	-
TRIM14		B2 CC PRY/SPRY	h		C、N	灶点	-
TRIM15	RNF93、ZNFB7、ZNF178	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C	灶点	-
TRIM16	EBBP	B2 CC PRY/SPRY	h		C、N、核周	扩散	-
TRIM17	TERF、RBCC、RNF16	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C	扩散	-
TRIM18	MID1、FXY. RNF59	**R B1 B2 CC COS FN3 PRY SPRY**	h		C	丝状	-
TRIM19	PML	**R B1 B2 CC**	h		N	灶点	***
TRIM20	PRYRIN、MEFV	**B2 CC PRY/SPRY**	h		C	扩散、灶点	-
TRIM21	Ro52、SSA1、SSA/Ro、RNF81	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C、N	扩散、灶点、丝状	***
TRIM22	STAF50、GPSTAF50、RNF94	**R B2 CC SPRY**	h	短和长	N	灶点	***
TRIM23	ARD1、ARFD1、RNF46	**R B1 B2 CC ARF**	h		C、N、核周	扩散、灶点	-
TRIM24	TIF1、TF1A、TIF1A、TIF1、PTC6、RNF82	**R B1 B2 CC PHD BR**	h		C、核周	灶点	-
TRIM25	EFP、Z147、RNF147、ZNF147	**R CC PRY SPRY**	h		C	扩散、灶点	-

[0446]

TRIM26	AFP、RNF95、ZNF173	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C	扩散、灶点	-
TRIM27	RFP、RNF76	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C、N	灶点	***
TRIM28	KAP、TIF1、TF1B、TIF1B、RNF96、PPP1R157	**R B1 B2 CC PHD BR**	h		N	扩散	***
TRIM29	ATDC	**B1 B2 CC**	h		C	丝状	-
TRIM30	RPT1、RGD1563970	R B2 CC PRY/SPRY	仅小鼠		C、N	扩散、灶点	***
TRIM31	RNF、HCG1、HCGI、C6orf13	**R B2 CC**	h		C、N	扩散、灶点	#
TRIM32	HT2A、BBS11、TATIP、LGMD2H	**R B2 CC NHL**	h		C、N	灶点	**
TRIM33	TIF1、TF1G、TIF1G、ECTO、PTC7、RFG7	**R B1 B2 CC PHD BR**	h		N	扩散、灶点	***
TRIM34	IFP1、RNF21	**R B2 CC SPRY**	h		C	灶点	-
TRIM35	HLS5、MAIR	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C、N	灶点	**
TRIM36	RNF98、HAPRIN、RBCC728	**R B1 B2 CC COS FN3 SPRY**	h		C	丝状	-
TRIM37	MUL、POB1、TEF3	**R B2 CC MATH**	h		C	灶点	-
TRIM38	RoRet、RNF15	**R B2 PRY SPRY**	h		C、N	灶点	***
TRIM39	TFP、RNF23	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C	灶点	-
TRIM40	RNF35	**R B2 CC**	h		C、N	扩散	#
TRIM41	RINCK	**R CC B2 CC PRY SPRY**（根据自然免疫学评述）	h		C	灶点	-
TRIM42	T4A1、PPP1R40	**R B1 B2 CC COS FN3**	h		N/A	N/A	N/A

[0447]

TRIM43		**R B2 CC SPRY**	h		N/A	N/A	N/A
TRIM44	DIPB 、MC7 、HSA249128	B2 CC	h		C、N	扩散	-
TRIM45	RNF99	**R B1 B2 CC FIL NHL**	h		C	灶点	-
TRIM46	TRIFIC、GENEY	**R B2 CC COS FN3 SPRY**	h		C	丝状	-
TRIM47	GOA 、RNF100	**R B2 CC PRY**	h		C	灶点	-
TRIM48	RNF101	**R B2 SPRY**	h		C、N	扩散	#
TRIM49	RNF18 、TRIM49A 、TRIM49L2	**R B2 SPRY**	h		C、N	扩散	-
TRIM50		**R B2 CC PRY SPRY**	h		C	灶点	-
TRIM51	SPRYD5A	R B2 SPRY	h		C、N	灶点	*
TRIM52	RNF102	**R B2**	h		C、N	扩散	#
TRIM53		**R SPRY（根据自然免疫学评述）**	h		N/A	N/A	N/A
TRIM54	MURF 、RNF30 、muRF3 、MURF-3	**R B2 CC COS**	h		C	丝状	-
TRIM55	MURF-2、RNF29 、muRF2	**R B2 CC COS**	h		C、N	灶点、丝状	***
TRIM56	RNF109	**R B2 CC**	h		C、N	扩散、灶点	-
TRIM58	BIA2	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C、N	扩散、灶点	-
TRIM59	TRIM57、MRF1 、TSBF1 、IFT80L 、RNF104	**R B2 CC TM**	h		N/A	N/A	N/A
TRIM60	RNF33 、RNF129	**R B2 CC PRY SPRY**	h		N/A	N/A	N/A
TRIM61	RNF35	**R B2 CC**	h		N/A	N/A	N/A
TRIM62	DEAR1	**R B2 CC PRY SPRY**	h		C、N	灶点	-
TRIM63	MURF1、RF1 、	**R B2 CC COS**	h		C	丝状	-

[0448]

	RNF28						
TRIM64	C11orf28	**R B2 CC SPRY**	h		C、N	扩散	***
TRIM65	4732463G12Rik	**R B2 CC SPRY**	h		N	扩散	***
TRIM66	TIF1 ,TIF1D 、C11orf29、	B1 B2 CC PHD BR	h		N	灶点、扩散	-
TRIM67	TNL	**R B1 B2 CC COS FN3 SPRY**	h		N/A	N/A	N/A
TRIM68	GC109 、RNF137、SS-56 、SS56	**R B2 PRY SPRY**	h		C、N	扩散	-
TRIM69	HSD-34、HSD34 、RNF36 、Trif	**R CC PRY SPRY**	h		C	丝状	-
TRIM70		CC PRY/SPRY	h		N/A	N/A	N/A
TRIM71	LIN-41 、LIN41	**R B1 B2 CC FIL NHL**	h		N/A	N/A	N/A
TRIM72	MG53	**R B2 CC PRY SPRY**	h		N/A	N/A	N/A
TRIM73	TRIM50B	**R B2 CC**	h		C、N	灶点	***
TRIM74	TRIM50C	**R B2 CC**	h		C、N	灶点、扩散	**
TRIM75		**R B2 CC PRY SPRY**	h		N/A	N/A	N/A
TRIM76	CMYA5、SPRYD2、C5orf10	B CC FN3、PRY/SPRY	h		C	扩散	-

- 无共定位
围绕聚集体模糊分布
* <5%细胞
** 5-20%细胞
*** >20%细胞

[0449]

表 3. TRIM 蛋白对 Atxn1 82Q 的影响的总结

	亚家族	可溶性 WB	IS WB	总流量	检测 WB	WB 部分 Trims
Trim1	I	-	-	-	正常	S/IS
Trim2	VII	-	-	-	正常	S
Trim3	VII	-	↓	-	正常	S/IS
Trim4	IV	-	↓↓		正常	S/IS

[0450]

Trim5	IV	-	↓↓		正常	S/IS
Trim6	IV	-	↓		无	
Trim7	IV	-	↓		无	
Trim8	V	-	-	-	正常	S/IS
Trim9	I	↓	↓↓	↓↓	低	S
Trim10	IV	-	-	↓		IS
Trim11	IV	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	无	
Trim12		-	-	-	低	IS
Trim13	XI	-	↓/-	-	正常	IS
Trim14	F IV	-	↓/-	↓	正常	IS
Trim15	IV	-	↓/-	↓	正常	IS
Trim16	F IV	↓	↓	↓	无	
Trim17	IV	↓	↓↓	↓	正常	S/IS
Trim18	I	-	-	-	正常	S
Trim19	V	↓	-	↓	正常	S/IS
Trim20	F IV	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	低	S
Trim21	IV	-	↓	↓	正常	S/IS
Trim22	IV	-	-	↓	正常	S/IS
Trim23	IX	-	-	↓	低	S/IS
Trim24	VI	-	↓	↓↓	无	
Trim25	IV	-	-	↓	无	
Trim26	IV	-	↑	↑	正常	IS
Trim27	IV	-	-	-	正常	IS
Trim28	VI	-	↓	-	正常	S
Trim29		-	↓	-	正常	IS
Trim30		-	↓↓	↓↓	低	IS
Trim31	V	-	-	↓	正常	S
Trim32	VII	-	-	-	正常	IS
Trim33	VI	↑	↑	-	无	
Trim34	IV	-	↓	↓	正常	IS
Trim35	IV	-	-	-	正常	IS
Trim36	I	-		↑	无	
Trim37	VIII	-		↑	无	
Trim38	IV	-		↑	低	S/IS
Trim39	IV	-		↓	正常	S/IS
Trim40	V	-		-	正常	S
Trim41	IV	-		-	正常	S/IS
Trim42	III	↑	↑	↑	正常	S/IS
Trim43	IV	-	↓↓	↓	正常	IS
Trim44		-	↓	-	正常	S/IS
Trim45	XI	-	↓	-	正常	IS
Trim46	I	-	↓	↓	正常	S/IS
Trim47	IV	-	↑	↓	正常	S/IS
Trim48	IV	-		↓	低	IS
Trim49	IV	↓	↓↓	↓	低	S/IS
Trim50	IV	-	↓↓	↓	正常	S/IS

[0451]

Trim51	F IV	-	-	-	无	
Trim52	V		↓	↓	正常	S
Trim54	II	-	-	-	无	
Trim55	II	-	-	↑	正常	S
Trim56	V	-	-	-	无	
Trim58	XI	-	-	↑	正常	S/IS
Trim59	XI	↓	↓	-	正常	S/IS
Trim60	IV	-	-	↑	无	
Trim61	V	-	-	↑	无	
Trim62	IV	-	-	-	无	
Trim63	II	-	-	↑	正常	
Trim64	IV	-	↑	-	正常	S/IS
Trim65	IV	↓	↓↓	↓	正常	S/IS
Trim66	F IV	-	↑	↑	无	
Trim67	I	-	↓	↓/-	正常	S/IS
Trim68	IV	-	-	↓	正常	S
Trim69	IV	↑	↑	↑	无	
Trim70	F IV	-	↓↓	↓↓	低	S/IS
Trim71	VII	-	-	-	无	
Trim72	IV	-	-	↑	正常	S/IS
Trim73	V	-	-	-	正常	
Trim74	V	-	↓	↓	正常	
Trim75	IV	-	↓↓	↓	正常	
Trim76		-	↑	↑	正常	S/IS
Trim77		-	-	↑		

-	无变化
↓	10-25%
↓↓	25-50%
↓↓↓	>50%
↓/-	变化<10%

[0452]

表 4. TRIM 蛋白对 Httex1p 97QP 的影响的总结

	亚家族	可溶性 WB	IS WB	总流量
Trim1	I	-	↑	-
Trim2	VII	-	-	-
Trim3	VII	-	↓	-
Trim4	IV	-	↑	-
Trim5	IV	-	-	-
Trim6	IV	-	↑	-
Trim7	IV	-	↑	-
Trim8	V	-	↑	-
Trim9	I	-	↑	-
Trim10	IV	-	↑	-

[0453]

Trim11	IV	↓	↓	↓↓↓
Trim12		-	↑	↑
Trim13	XI	-	↑	↑
Trim14	F IV	-	↑↑	↑
Trim15	IV	-	↑↑	-
Trim16	F IV	-	↑	↓
Trim17	IV	-	↑	-
Trim18	I	-	↑	-
Trim19	V	-	↑/-	↓
Trim20	F IV	-	↑/-	↓
Trim21	IV	-	↑	↑
Trim22	IV	-	-	-
Trim23	IX	-	↑	↑
Trim24	VI	-	↑	↓
Trim25	IV	-	↑	↑
Trim26	IV	-	↑	↑
Trim27	IV	-	↑	↑
Trim28	VI	-	↑	↑
Trim29		-	-	↓
Trim30		-	↓	↓↓
Trim31	V	-	-	-
Trim32	VII	-	↑	↑
Trim33	VI	-	↑	↑
Trim34	IV	-	↑	↑
Trim35	IV	-	↑	↑
Trim36	I	-	↑	↑
Trim37	VIII	-	↑	↑
Trim38	IV	-	↑	↑
Trim39	IV	-	↑	-
Trim40	V	-	-	↑
Trim41	IV	-	↑	↑

[0454] 实施例3:将重组TRIM11递送至哺乳动物细胞促进错误折叠的蛋白质降解

[0455] 如上所述,表明含有三结构域(TRIM)家族的成员在错误折叠的蛋白质的识别和降解中起重要作用。开始,使用PML/TRIM19作为实例,表明PML可以通过识别通常存在于错误折叠的蛋白质中的结构特征的不同区域来特异性结合至错误折叠的蛋白质。然后,PML使用其SUMO E3活性使用聚-SUMO2/3链标记错误折叠的蛋白质。这使得SUMO化-靶标泛素连接酶(STUbL)RNF4能够识别错误折叠的蛋白质,并对错误折叠的蛋白质进行后续泛素化和蛋白酶体降解。还显示这种PML-RNF4介导的顺序SUMO化和泛素化系统在保护抵抗神经退行性疾病中起重要作用。

[0456] 随后,研究了所有已知的人TRIM蛋白中的绝大部分并且发现它们中的大多数能够定位至错误折叠的蛋白质,如致病性ataxin 1(Atxn1 82Q)和亨廷顿蛋白(Htt 97Q)所形成的包涵体。通过测试代表性TRIM蛋白,显示多种TRIM蛋白还能够以SUMO依赖性方式降解错误折叠的蛋白质。值得注意的,在所测试的TRIM蛋白中,一种TRIM蛋白TRIM11显示出特别强

的降低错误折叠的蛋白质的活性。

[0457] 在本文所提供的实验中，作为降解与神经变性有关的胞内错误折叠的蛋白质的试剂，设法开发了重组TRIM11。对于此，使用HIV Tat来源的肽，其能够将蛋白质递送到哺乳动物细胞中(图22)。将TRIM11与Tat来源的肽融合，在细菌中表达融合蛋白，并使用亲合树脂，然后通过凝胶过滤柱将蛋白纯化至均一。为了比较，同时还纯化了Tat-肽融合的SUMO2蛋白。

[0458] 用Atxn1 82Q-GFP、Atxn1 30Q或Htt 97Q-GFP转染HeLa细胞，并且随后与重组TRIM11或SUMO2蛋白一起温育。如图21A所示，用TRIM11处理HeLa细胞导致Atxn1 82Q水平强烈降低。其还导致Htt 97Q水平强烈降低(图21B)。相反，SUMO2对Atxn1 82Q水平的影响极小(图21C)。这些数据表明将TRIM11递送到哺乳动物细胞会降低错误折叠的蛋白质的水平，从而提供了将TRIM-RNF4系统靶向神经退行性及其它蛋白质错误折叠疾病的疗法的证明或概念证据。

[0459] 实施例4:SCA1和HD患者中RNF4向神经元包涵体的定位

[0460] 小鼠中的RNF4缺陷导致胚胎死亡(Hu et al.,2010,PNAS107:15087-92)，使得无法分析其缺陷对小鼠神经变性模型的影响。先前研究显示PML与SUMO和泛素一起与多聚谷氨酰胺疾病患者中的神经元包涵体共定位(Dorval and Fraser;2006,J BIol Chem 281:9919-24;Martin et al.,2007,Nat Rev Neurosci 8:948-59;Skinner et al.,1997,Nature 389:971-4;Takahasi et al.,2003,Neurobiol Dis 13:230-70)，表明PML参与这些疾病。本文所提供的数据分析了人SCA1和HD患者死后脑组织中RNF4的定位。

[0461] 现将描述在这些实验中使用的材料和方法。

[0462] 由哈佛大学脑组织资源中心(Harvard Brain Tissue Resource Center)提供HD患者组织(苍白球)：获得AN06564、AN12127和AN12029(观察到聚集体)和AN09048、AN19685、AN14942、AN13612和AN17467(未观察到聚集体)；从国家共济失调基金会(National Ataxia Foundation)获得了SCA1患者组织(基础点)。如前描述的(有修改)进行免疫组织化学和免疫荧光(Duda et al.,2000,J Neuropathol Exp Neurol 59:830-41;Emmer et al.,2011,J Biol Chem 286:35104-18)。将HD和SCA1患者脑在石蜡中包埋并切成6μm切片。将切片对所指示的抗RNF4(#1:兔，11-25，1:300，Sigma;#2:山羊，C15，1:25，Santa Cruz)、抗亨廷顿蛋白(小鼠，MAB5374，1:500;Millipore)、抗泛素(小鼠，Ubi-1，MAB1510，1:2,000;Millipore)和抗polyQ(小鼠MAB1574，1C2，1:1,000;Millipore)染色。对照兔抗体用于确认抗RNF4染色的特异性。

[0463] 现将描述实验结果。

[0464] 当在无包涵体的患者神经元中检测时，RNF4倾向于在整个细胞核中扩散分布或形成细胞核灶点(图23)。在检验的SCA1的两种情况下，细胞核包涵体对抗polyQ抗体(1C2)存在反应性。RNF4分别存在于16个1C2-反应性细胞核包涵体中的5个以及17个中的4个中(图24)。

[0465] 在HD患者中，在所检验的8个患者样品中的3个中，在苍白球区中存在对抗亨廷顿蛋白或抗泛素抗体反应性的细胞质包涵体。这与上述观察结果一致：细胞核包涵体在成年发病的HD病例中是少有的(DiFiglia et al.,1997,Science 277:1990-3)。尽管如此，基于使用两种单独抗RNF4抗体的结果，RNF4与约20％苍白球区中的包涵体共定位(图25和图

26)。含有RNF4的包涵体倾向于显示出被亨廷顿蛋白或泛素信号的环围绕的RNF4免疫反应性(图25和图26)。SCA1和HD患者中RNF4与polyQ聚集体的部分共定位使得联想到PML与polyQ聚集体的部分共定位(Skinner et al.,1997,Nature 389:971-4;Takahashi et al.,2003,Neurobiol Dis 13:230-7),并且其可以反映受疾病影响的神经元中PML/TRIM-RNF4系统的阻断。

[0466] 实施例5:TRIM蛋白的分子伴侣和蛋白解聚酶活性

[0467] 本文描述的数据表明TRIM11可以用作分子伴侣和解聚酶。在一个方面,TRIM11可以防止聚集体形成。另一方面,TRIM11不仅能使应激诱导的非淀粉样蛋白聚集体(荧光素酶和GFP聚集体)再折叠,而且还能够解聚淀粉样蛋白聚集体(Atxn1 82Q聚集体和α-突触核蛋白原纤维)。此外,本文还显示TRIM11还是可以SUMO化Atxin1 82Q并后续降解的SUMO E3连接酶。因此,TRIM11可以用作蛋白质解聚和降解之间的联系。

[0468] 现将描述在这些实验中使用的材料和方法。

[0469] siRNA转染

[0470] 小鼠TRIM11siRNA(sc-76735)购自Santa Cruz。在第一天,将海马神经元细胞(15000个细胞/孔)在具有平板培养基的96孔板中平板接种。在第二天(平板接种后约18小时),将平板培养基完全更换为神经元培养基。在第三天,通过Lipofectamine RNAiMAX将siRNA(1pmol)转染至细胞。根据生产商的说明进行转染方法。

[0471] 细胞培养物

[0472] 用Mccoy 5A培养基培养HCT16细胞。用RPMI 1640培养基培养A549细胞。用DMEM培养基培养HeLa和HEK293T细胞。

[0473] 这些培养基均含有10%胎牛血清(FBS)。获得原代神经元细胞。根据先前描述的方法培养神经元细胞。简要地,首先用平板培养基(组合神经基础培养基、B27、GlutaMAX、青霉素/链霉素和10%FBS,通过指定的稀释比)将细胞平板接种。18-24h后,将平板培养基完全更换为神经元培养基(组合神经基础培养基、B27、GlutaMAX和青霉素/链霉素,通过指定的稀释比)。除通知之外,将所有细胞保持在37℃下加湿的5%CO_2气氛中。

[0474] 免疫荧光

[0475] 将在盖玻片上铺板的细胞在室温下用4%多聚甲醛固定10分钟。将细胞在20℃下用甲醇进一步透性化10分钟。用PBS清洗细胞,然后通过2%牛血清白蛋白(BSA)在室温下封闭30分钟。将细胞与第一抗体在4℃温育过夜,然后与荧光第二抗体在室温下温育1小时。最后,用含有4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)(Vector Laboratories;H-1200)的封固剂将盖玻片封固至载玻片。对于抗体稀释,应用抗HA(1:100)、抗p-a-Syn(1:100)和抗p62(1:200)。

[0476] 抗体

[0477] 抗TRIM11(ABC926)抗体购自Millipore。单克隆抗Flag抗体、兔Flag抗体和抗Flag琼脂糖珠购自Sigma。抗HA亲合基质(克隆3F10,11815016001)购自Roche。抗HSF1(sc-9144)购自Santa Cruz。抗a-突触核蛋白磷酸-Ser129(825701)购自Biolegend。抗Hsp70(ADI-SPA-810-D)购自Enzo。抗a-突触核蛋白(2642)和抗Hsp90(4874)购自Cell signaling technology。

[0478] 蛋白质分级、过滤器阻滞测定和免疫印迹

[0479] 将细胞用裂解缓冲液(50mM Tris,pH 8.8、100mM NaCl、5mM $MgCl_2$、0.5%IGEPAL

CA-630、1mM DTT、250IU/ml核酸酶(Sigma)、1mM PMSF和1×完全蛋白酶混合物(Roche))在冰上裂解30分钟。通过在4℃下以13000rpm离心15-20分钟获得上清液。将颗粒在颗粒缓冲液(20mM Tris,pH 8.0、15mM $MgCl_2$、1mM DTT、250IU/ml核酸酶、1mM PMSF和1×完全蛋白酶混合物)中在冰上进一步再悬浮30分钟,然后与2%SDS缓冲液直接煮沸。通过Bradford测定(Bio-Rad Labs)测量蛋白浓度。通过SDS-PAGE对所有蛋白质样品进行免疫印迹。将上清液视为可溶性部分。将颗粒视为不溶性部分(SDS可溶)。对另一部分进行过滤器阻滞测定。简要地,使颗粒样品通过0.2μM孔径的膜过滤,从而通过免疫印迹分析保留在膜上的SDS耐受性聚集体。

[0480] 蛋白质纯化

[0481] 在293T细胞中转染Flag-Atxn1-82Q-HA并通过抗Flag M2珠纯化。为了获得高度纯化的蛋白,用增加浓度的NaCl彻底清洗珠。

[0482] 在纯化的BL21DE3细胞中表达His荧光素酶。为了产生固定化的天然或变性的荧光素酶,根据生产商的说明,首先从细菌细胞裂解液中纯化天然荧光素酶。然后,通过将天然荧光素酶与8M脲温育5分钟产生变性的荧光素酶。

[0483] 体内和体外SUMO化测定

[0484] 对于体内SUMO化测定,用指明的质粒转染细胞。48小时后,在补充有2%SDS和50mM DTT的裂解缓冲液(50mM Tris-Cl,pH 7.4、150mM NaCl、0.5%Trition、1mM DTT、1mM PMSF和1×完全蛋白酶混合物)中裂解细胞。将细胞裂解液在95℃下进一步煮沸10分钟。保存1等份用于输入。将其余的细胞裂解液在裂解缓冲液中稀释10倍,然后与抗HA珠在4℃下温育过夜。彻底清洗珠,并用指示的抗体通过免疫印迹法分析。对于体外SUMO化测定,His-SUMO-2(UL-753)、UbcH9(E2-465)和SUMO E1(E-315)购自Boston Biochem。

[0485] 质粒

[0486] 通过将KpnI/XbaI TRIM11cDNA插入到KpnI/XbaI消化的pcDNA3.1-Flag载体中来构建Flag-TRIM11。通过定点突变产生Flag-TRIM11突变(12/13EE至12/13AA)。通过将BglII/SalI TRIM11cDNA插入到BamHI/SalI消化的pGEX-1λT载体中来构建GST-TRIM11。通过将Hsp70和TRIM11cDNA插入到pEGFP-C1载体中来构建GFP-Hsp70和GFP-TRIM11。通过DNA测序验证所有构建体。

[0487] 荧光素酶再活化测定

[0488] 为了产生聚集体,将萤火虫荧光素酶(100nM)在荧光素酶再折叠缓冲液(LRB;25mM HEPES-KOH[pH 7.4],150mM KAOc,10mM MgAOc,10mM DTT)中在45℃下加热8-10分钟。将聚集的荧光素酶(10nM)与指定浓度的TRIM11或其它蛋白质在25℃下温育90分钟。对于Hsp104/Hsp70-Hsp40二分子伴侣系统,需要5mM ATP和ATP再生系统(1mM磷酸肌酸、0.5uM肌酸激酶)。对于体内荧光素酶再折叠测定,用野生型荧光素酶瞬时转染96孔板中的细胞。24小时后,将细胞在42℃或45℃下分别加热1小时或30分钟。在热冲击之前,向培养基中加入20μg/ml的环己酰亚胺。热冲击后,将细胞转移到37℃的温育箱中另外保持1.5或3小时。使用Promega荧光素酶系统测量荧光素酶活性。

[0489] GFP解聚测定

[0490] 为了产生聚集体,将GFP(4.5μM)在缓冲液A(20mM Tris-HCl,pH 7.5、100mM KCl、20mM $MgCl_2$、5mM DTT、0.1mM EDTA、10%(v/v)甘油)中在85℃下温育15分钟。将GFP聚集体

(0.45μM)与不同量的指定的蛋白在25℃下温育60分钟。通过在395nm激发时,在510nm处测量荧光来检测GFP聚集体的解聚(Infinite M200pro)。

[0491] 试剂

[0492] 荧光素酶(19506)、Mg-ATP(A9187)、磷酸肌酸(P1937)和肌酸激酶(C3755)购自Sigma。KRIBB11(385570)购自Millipore。β-淀粉样蛋白(1-42)(RP10017)购自GenScript。

[0493] 现将描述实验结果。

[0494] PML(TRIM19)使RNF4可以识别的错误折叠的蛋白质SUMO化以通过蛋白酶体降解。然而,TRIM11是否也是SUMO E3连接酶仍是未知的。根据TRIM的结构分析,对于其泛素E3连接酶活性,需要两种高度保守的TRIM25的谷氨酸盐(Glu9和Glu10)。因此,产生了缺少E3连接酶活性的突变的TRIM11(Glu12/Glu13至Ala12/Ala13)(图27A和图27B)。体内SUMO化测定显示通过野生型TRIM11以及PML使Atxn1 82Q有效SUMO化(图27A)。为了进一步确认,体外SUMO化测定显示通过TRIM11可以使纯化的Atxn1 82Q显著SUMO化。因此,TRIM11也是Atxn1 82Q的SUMO E3连接酶。在细胞中,如Hsp70一样,TRIM11主要定位在细胞质中(图28A和图28B)。感兴趣地,可以将TRIM11或Hsp70补充至Atxn1 82Q的聚集体(图28C和图28D),表明TRIM11和Atxn1 82Q之间可能存在相互作用。为了测试这点,拉下分析显示TRIM11选择性结合至Atxn1 82Q(图29A)。重要地,TRIM11优先与致病型Atxn1 82Q相互作用,而不是Atxn1 30Q(图29B)。因此,假设TRIM11具有选择性结合至错误折叠的蛋白质的潜力。为了研究该预测,进一步产生天然或变性荧光素酶珠,然后进行拉下试验。如图29C所示,与对照GST蛋白相反,TIRM11特异性结合至变性荧光素酶,这表示TRIM11能够结合错误折叠的蛋白质。

[0495] 已表明分子伴侣Hsp70可以抑制SCA1小鼠中病理相关的Atxn1 82Q的表达。另外,Hsp70降低了Atxn1 82Q的去污剂不溶性部分的蛋白水平,这与本文所提供的结果一致(图28E)。然后,研究对于聚集体形成,TRIM11和Hsp70之间是否存在相似性。为了研究这点,通过去污剂分级分析Atxn182Q的溶解特征。如图28E所示,如Hsp70一样,TRIM11降低了Atxn1 82Q的去污剂不溶性部分,表明TRIM11可以控制蛋白聚集。此外,MG132处理适当增加不溶性Atxn1 82Q部分(图28E),这与蛋白酶体是控制Atxn182Q聚集体形成所必需的先前报道一致。感兴趣地,当Atxn1 82Q与野生型TRIM11或突变体TRIM11共表达时,与野生型TRIM11相比,突变体TRIM11降低Atxn1 82Q的去污剂不溶性部分的能力较低(图28F),表明TRIM11的E3连接酶活性是Atxn1 82Q聚集体减少所需的。为了进一步测试TRIM11是否对细胞中淀粉样蛋白样聚集体有影响,将野生型或突变体TRIM11转染到细胞中并且ThT染色显示野生型和突变体TRIM11均可以下调淀粉样蛋白样聚集体的水平(图28G)。Atxn1 82Q的稳定过表达适当增加ThT染色(图30A)。类似地,TRIM11还可以降低稳定细胞中Atxn182Q的去污剂不溶性部分(图30B)。重要地,野生型TRIM11降低细胞聚集体的能力比突变体TRIM11更强(图30C和30D)。

[0496] 由于Hsp70和TRIM11的相似性,假设TRIM11可以用作控制蛋白质聚集的分子伴侣。通常,分子伴侣具有防止易于聚集的错误折叠的蛋白质的能力。这是控制蛋白聚集的最主要和有效的方法。因此,研究了TRIM11在聚集体形成中的预防功能。在没有分子伴侣的情况下,对热冲击响应,荧光素酶活性快速降低(图31A)。然而,TRIM11和Hsp70的温育可以有效保护荧光素酶免受热失活(图31A)。类似地,TRIM11还保护GFP蛋白抵抗热(图31C)。这些结果表明TRIM11可以用作如同Hsp70的分子伴侣。在细胞中,TRIM11的稳定过表达能够适当保

护荧光素酶抵抗热冲击(图31C和图31D)。此外,TRIM11还可以明显恢复荧光素酶的热失活(图31C和图31D),这进一步确认了TRIM11的类分子伴侣功能。重要地,TRIM11过表达不会改变Hsp70的蛋白水平(图31E)。然后,将阿尔茨海默病相关β-淀粉样蛋白(1-42)用作底物来研究TRIM11的预防功能。如图31F所示,通过ThT分析,TRIM11可以抑制淀粉样蛋白纤维形成。另外,纯化Atxn1 82Q以测试聚集体形成过程。对照蛋白GST不能防止Atxn1聚集体形成,而TRIM11有效阻断聚集体形成(图31G)。此外,TRIM11还可以防止Atxn1 82Q的淀粉样蛋白样聚集体(图31G)。已知p53易于体外形成聚集体。如图31H所示,TRIM11显著防止p53变性。有趣地,可以通过TRIM11使p53体外SUMO化(图27C)并且p53的SUMO化可以阻断淀粉样蛋白样聚集体,但促进寡聚物形成。总之,TRIM11可以用作分子伴侣蛋白以防止聚集体形成。

[0497] 为了确定TRIM11是否可以响应热冲击而上调,使用了HCT116细胞稳定表达载体或TRIM11。在对照稳定细胞中,在热冲击后的恢复期间TRIM11增加(图32A)。然而,在TRIM11表达细胞中,不能上调外源TRIM11蛋白(图32B),表明热诱导的TRIM11上调不是由于蛋白质稳定性变化所造成的。在HeLa细胞中进一步确认了热诱导的TRIM11上调(图32C)。由于多种应激可以诱导蛋白错误折叠,检验了是否可以通过其它应激来诱导TRIM11。如图30D和30E所示,TRIM11的蛋白水平响应于As_2O_3和H_2O_2处理而上调。可以响应于热冲击而诱导TRIM11的mRNA水平(图32F),这与Hsp70相似。为了研究热冲击诱导TRIM11的机制,产生了稳定表达HSF1的A549细胞,HSF1是控制热响应性蛋白的关键转录因子。出乎意料地,在有或没有热冲击处理的情况下,HSF1的过表达下调TRIM11的蛋白水平(图32G),表明对于TRIM11转录的调控,可能不需要HSF1。

[0498] 可以在热冲击响应期间激活另一种关键转录因子p53。p53还能够直接增加TRIM的转录,例如TRIM21和TRIM24。因此,研究了是否可以通过p53对热冲击响应而控制TRIM11。如图33A所示,在p53野生型中TRIM11响应于热冲击而增加,但是在无p53的HCT116细胞中不增加。因此,TRIM11的mRNA水平仅在p53野生型HCT116细胞中增强(图33B),表明p53有助于TRIM11转录。为了进一步确认p53的重要性,在稳定表达p53shRNA的A549细胞中,不能上调TRIM11的蛋白和mRNA水平(图33C)。在p53降低的HCT116细胞中再次确认了类似的现象(图33D)。总的来说,这些结果强烈表示p53可能是响应于热冲击而上调TRIM11的关键因素。HSF1被认为是热应激后对细胞存活的保护措施。化学抑制剂KRIBB11可以用于抑制HSF1活性。如图33E和图33F所示,通过KRIBB11处理,无p53的细胞对热冲击更敏感,这表示p53还有助于对热应激响应的细胞存活。

[0499] Hsp70可以促进某些种类的蛋白聚集体溶解。然后,研究TRIM11是否可以解聚蛋白聚集体。如预期的,TRIM11从不溶性聚集体再次溶解了热失活的荧光素酶(图34A)并且以剂量依赖性方式恢复荧光素酶活性(图34B)。另外,使用预形成的GFP聚集体作为底物进一步确认了TRIM11的溶解功能(图34C和图34D)。这些结果表明TRIM11可以解聚失调的聚集体。然后,使用Atxn1 82Q聚集体作为底物进行测定。如图34E所示,TRIM11可以有效地再溶解Atxn1 82Q聚集体。值得注意地,Hsp70/Hsp40二分子伴侣仅将Atxn1 82Q的淀粉样蛋白样结构解聚成颗粒(图34F),表明TRIM11可能以不同方式起作用。如预期的,TRIM11和Hsp104将淀粉样蛋白样结构显著恢复为上清液(图34G)。

[0500] 为了确定TRIM11的哪个功能域是TRIM11解聚活性所需要的,将加热的荧光素酶聚集体用作底物。如图35B所示,TRIM11可以有效恢复荧光素酶活性的热失活,但是TRIM11的

RBC或B30.2片段具有较弱的再激活能力。一致地，在沉降测定中，TRIM11再溶解预形成的荧光素酶聚集体的活性比其两个片段更强(图35C)。此外，与全长TRIM11相比，每个单独的域几乎丢失了再折叠活性(图35D)。此外，全长TRIM11与Atxn1 82Q的相互作用非常强烈，但是RBC或B30.2不结合至Atxn1 82Q(图36A)。类似地，TRIM11的单独的域不结合至Atxn1 82Q(图36B)。这些结果强烈表明TRIM11的解聚功能可能需要与底物结合。

[0501] 然后，研究了蛋白解聚是否需要SUMO E3连接酶活性。此处将突变体TRIM11用于测试其解聚活性。如图37A所示，如同野生型TRIM11，突变体TRIM11维持了防止荧光素酶热失活的能力。此外，突变体TRIM11还具有与野生型TRIM11类似的恢复变性荧光素酶活性的潜能(图37B)。突变体TRIM11仍能够选择性结合至变性荧光素酶(图37C)。所有这些结果表明TRIM11不依赖其E3活性在体外发挥其解聚功能。值得注意地，突变体TRIM11基本上定位在细胞核中(图37D)，这与野生型TRIM11不同。此外，突变体TRIM11还可以与Atxn1 82Q共定位。

[0502] 先前的研究显示多细胞动物蛋白解聚酶系统Hsp110、Hsp70和Hsp40不能有效解聚淀粉样蛋白。因此，研究了TRIM11是否可以解聚淀粉样蛋白纤维。此处作为应用α-突触核蛋白作为客体。首先，确定TRIM11是否还可以防止α-突触核蛋白纤维形成。如图38A所示，TRIM11以及Hsp70和Hsp104有效抑制α-突触核蛋白淀粉样蛋白纤维的形成(图38A)。另外，抑制是剂量依赖性的方式(图38B)。事实上，电子显微镜(EM)显示通过对照GST蛋白显示了α-突触核蛋白纤维，而通过TRIM11未观察到纤维(图38C)。然后，将α-突触核蛋白纤维用于研究TRIM11的解聚。如图38D所示，通过TRIM11或突变体Hsp104处理，α-突触核蛋白纤维的溶解以剂量依赖性方式增加。因此，使用TRIM11或Hsp104处理，通过ThT荧光，纤维解体是显而易见的(图38E)。

[0503] 存在超过70个具有共同N端和不同C端的TRIM家族成员。因此，随后研究了其它TRIM蛋白是否如同TRIM11具有类似的功能。因此，选择了TRIM21，因为其与TRIM11共有相同的域。体外拉下试验显示TRIM21也优先结合至变性荧光素酶(图39A)。类似地，TRIM21可以适当溶解加热的荧光素酶聚集体(图39B)并恢复荧光素酶的热失活(图39C)。TRIM21也能够保护荧光素酶抵抗热失活(图39D)。PML可以通过蛋白酶体降解Atxn1 82Q聚集体。因此，为了研究Atxn1聚集体的解聚和降解是否通过PML相联系，从293T细胞纯化PML(图40A)。如图40B所示，PML可以以剂量依赖性方式恢复GFP荧光的热失活。然而，恢复能力弱于TRIM11(图40C)。还从293T细胞纯化PML的一些片段(图40D)。感兴趣地，PML的一个片段(361-633)可能是加热的GFP聚集体再激活所必需的(图40E)。

[0504] 为了更好地理解TRIM11在控制α-突触核蛋白聚集体形成中的作用，将小鼠原代海马神经元用作模型。与GST或TRIM11一起体外产生α-突触核蛋白原纤维(PEF)(GST-PEF和TRIM11-PEF)。加入PEF后两周，通过PEF聚集体诱导约30％神经元的死亡(图41A)。然而，TRIM11-PEF对神经元具有较低的毒性(图41A)。事实上，免疫荧光显示存在概括了帕金森氏症脑中路易氏小体特征的显著的α-突触核蛋白聚集体，而在加入TRIM11-PEF后没有大的聚集体(图41B)，这进一步显示TRIM11具有防止α-突触核蛋白纤维形成的功能。值得注意地，在两类神经元(皮层和海马神经元)中，可以对热冲击响应上调TRIM11(图42A和图42B)。此外，在海马神经元中TRIM11的mRNA水平也得到增加(图42C)。有趣地，TRIM11可能参与控制神经退行性疾病。

[0505] 本文引用的每一个专利、专利申请和专利公开的公开以其全部内容通过引证并入本文。尽管已参考具体实施方式公开了本发明，但显而易见的是本领域技术人员在不背离本发明的真实精神和范围的情况下可以设计本发明的其它实施方式和变化。所附权利要求旨在视为包含所有这些实施方式和等价变化。

序列表

<110> 宾夕法尼亚大学理事会(The Trustees Of The University Of Pennsylvania)

杨小鲁(Yang, Xiaolu)

郭骊骊(Guo, Lili)

<120> 用于降解错误折叠蛋白的组合物和方法

<130> 046483-6149-00-WO.605285

<150> US 62/168,309

<151> 2015-05-29

<160> 169

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2208

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

atgggtgaaa gcccagcctc cgtggttctt aatgcctcag gaggactatt ttcactaaag 60
atggaaacac tggagtctga attgacctgt ccaatctgcc tagagttgtt tgaagacccc 120
cttctgctcc cttgtgctca cagcctctgc ttcagctgtg cccatcgcat tttggtatca 180
agctgcagct ctggtgaatc cattgaaccc attactgctt tccagtgtcc tacctgcagg 240
tatgttatct cgctgaacca ccggggcctg gatggcctca agaggaatgt gactctgcag 300
aacattattg atcgcttcca gaaggcttca gtcagtgggc ccaattcccc tagtgagagc 360
cgccgggaaa ggacttacag gcccaccact gccatgtcta gcgagcgaat tgcttgccaa 420
ttctgtgagc aggacccgcc aagggatgca gtaaaaacat gcatcacctg tgaggtctcc 480
tactgtgacc gttgcctgcg ggccacgcac cccaacaaga aacctttcac cagccaccgc 540
ctggtggaac cagtgccaga cacacatctt cgagggatca cctgcctgga ccatgagaat 600
gagaaagtga acatgtactg tgtatctgat gaccaattga tctgtgcctt atgcaaactg 660
gtgggtcgtc accgagacca tcaggtcgca tccctgaatg atcgatttga gaaactcaag 720
caaactctgg agatgaacct caccaacctg gttaagcgca acagcgaact agaaaatcaa 780
atggccaaac taatacagat ctgccagcag gttgaggtga atactgctat gcatgaggca 840
aaacttatgg aagaatgtga cgagttggta gagatcatcc agcagaggaa gcaaatgatc 900
gctgtcaaaa tcaaagagac aaaggttatg aaactgagaa agttggcaca gcaggttgct 960
aattgccgcc agtgtcttga acggtcaaca gtcctcatca accaagctga gcatatcctg 1020
aaagaaaatg accaggcacg gtttctacag tctgcaaaaa atattgctga gagggtcgct 1080
atggcaactg catcttctca agttctgatt ccagacatca attttaatga tgcctttgaa 1140
aactttgctt tagatttttc cagagaaaag aaactgctag aggggttaga ttatttaaca 1200
gccccaaacc caccatctat ccgagaagaa ctctgtactg cctcccatga caccattaca 1260
gtccactgga tctcggatga tgagttcagc atcagctcct atgagcttca gtacaccata 1320

ttcactggcc aggctaactt catcagtaag tcatggtgta gttggggcct gtggccagag 1380
ataaggaaat gtaaggaagc agtaagctgc tcaagattgg ccggggcgcc acgaggcctg 1440
tataattcag tagacagctg gatgattgtt cccaacatta aacagaacca ttacacagtg 1500
catggactcc agagcgggac tcgctacatc ttcatcgtta aagccataaa ccaagccggc 1560
agccggaaca gtgaacctac ccgactaaaa acaaacagcc aacccttaa attggatccc 1620
aaaatgactc acaagaagtt gaagatctcc aatgatggat tgcagatgga gaaggatgaa 1680
agctctctaa agaagagcca caccccagag aggtttagtg gcacagggtg ctatggggca 1740
gcaggaaata tattcattga cagtggctgc cactattggg aggtggtcat gggttcctca 1800
acatggtatg caattggcat tgcctacaaa tcagctccaa agaatgaatg gattggcaag 1860
aatgcctcct catgggtctt ctctcgctgc aatagtaact tcgtggtgag acacaacaac 1920
aaggaaatgc tggtggatgt gcccccacac ctgaagcgtc tgggtgtcct cctggattat 1980
gacaacaata tgctgtcttt ctatgaccca gctaactctc tccatcttca tacttttgat 2040
gtgaccttca ttcttccagt ttgtccaaca tttacaatct ggaacaaatc cctaatgatc 2100
ctgtctggct tgcctgcccc agattttatt gattaccctg agcggcagga atgcaactgc 2160
aggcctcaag aatcccctta tgtttctggg atgaaaacct gtcattaa 2208

<210> 2
<211> 735
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 2

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

145 150 155 160
Tyr Cys Asp Arg Cys Leu Arg Ala Thr His Pro Asn Lys Lys Pro Phe
165 170 175
Thr Ser His Arg Leu Val Glu Pro Val Pro Asp Thr His Leu Arg Gly
180 185 190
Ile Thr Cys Leu Asp His Glu Asn Glu Lys Val Asn Met Tyr Cys Val
195 200 205
Ser Asp Asp Gln Leu Ile Cys Ala Leu Cys Lys Leu Val Gly Arg His
210 215 220
Arg Asp His Gln Val Ala Ser Leu Asn Asp Arg Phe Glu Lys Leu Lys
225 230 235 240
Gln Thr Leu Glu Met Asn Leu Thr Asn Leu Val Lys Arg Asn Ser Glu
245 250 255
Leu Glu Asn Gln Met Ala Lys Leu Ile Gln Ile Cys Gln Gln Val Glu
260 265 270
Val Asn Thr Ala Met His Glu Ala Lys Leu Met Glu Glu Cys Asp Glu
275 280 285
Leu Val Glu Ile Ile Gln Gln Arg Lys Gln Met Ile Ala Val Lys Ile
290 295 300
Lys Glu Thr Lys Val Met Lys Leu Arg Lys Leu Ala Gln Gln Val Ala
305 310 315 320
Asn Cys Arg Gln Cys Leu Glu Arg Ser Thr Val Leu Ile Asn Gln Ala
325 330 335
Glu His Ile Leu Lys Glu Asn Asp Gln Ala Arg Phe Leu Gln Ser Ala
340 345 350
Lys Asn Ile Ala Glu Arg Val Ala Met Ala Thr Ala Ser Ser Gln Val
355 360 365
Leu Ile Pro Asp Ile Asn Phe Asn Asp Ala Phe Glu Asn Phe Ala Leu
370 375 380
Asp Phe Ser Arg Glu Lys Lys Leu Leu Glu Gly Leu Asp Tyr Leu Thr
385 390 395 400
Ala Pro Asn Pro Pro Ser Ile Arg Glu Glu Leu Cys Thr Ala Ser His
405 410 415
Asp Thr Ile Thr Val His Trp Ile Ser Asp Asp Glu Phe Ser Ile Ser
420 425 430
Ser Tyr Glu Leu Gln Tyr Thr Ile Phe Thr Gly Gln Ala Asn Phe Ile
435 440 445
Ser Lys Ser Trp Cys Ser Trp Gly Leu Trp Pro Glu Ile Arg Lys Cys
450 455 460

Lys Glu Ala Val Ser Cys Ser Arg Leu Ala Gly Ala Pro Arg Gly Leu
465 470 475 480
Tyr Asn Ser Val Asp Ser Trp Met Ile Val Pro Asn Ile Lys Gln Asn
485 490 495
His Tyr Thr Val His Gly Leu Gln Ser Gly Thr Arg Tyr Ile Phe Ile
500 505 510
Val Lys Ala Ile Asn Gln Ala Gly Ser Arg Asn Ser Glu Pro Thr Arg
515 520 525
Leu Lys Thr Asn Ser Gln Pro Phe Lys Leu Asp Pro Lys Met Thr His
530 535 540
Lys Lys Leu Lys Ile Ser Asn Asp Gly Leu Gln Met Glu Lys Asp Glu
545 550 555 560
Ser Ser Leu Lys Lys Ser His Thr Pro Glu Arg Phe Ser Gly Thr Gly
565 570 575
Cys Tyr Gly Ala Ala Gly Asn Ile Phe Ile Asp Ser Gly Cys His Tyr
580 585 590
Trp Glu Val Val Met Gly Ser Ser Thr Trp Tyr Ala Ile Gly Ile Ala
595 600 605
Tyr Lys Ser Ala Pro Lys Asn Glu Trp Ile Gly Lys Asn Ala Ser Ser
610 615 620
Trp Val Phe Ser Arg Cys Asn Ser Asn Phe Val Val Arg His Asn Asn
625 630 635 640
Lys Glu Met Leu Val Asp Val Pro Pro His Leu Lys Arg Leu Gly Val
645 650 655
Leu Leu Asp Tyr Asp Asn Asn Met Leu Ser Phe Tyr Asp Pro Ala Asn
660 665 670
Ser Leu His Leu His Thr Phe Asp Val Thr Phe Ile Leu Pro Val Cys
675 680 685
Pro Thr Phe Thr Ile Trp Asn Lys Ser Leu Met Ile Leu Ser Gly Leu
690 695 700
Pro Ala Pro Asp Phe Ile Asp Tyr Pro Glu Arg Gln Glu Cys Asn Cys
705 710 715 720
Arg Pro Gln Glu Ser Pro Tyr Val Ser Gly Met Lys Thr Cys His
725 730 735

<210> 3
<211> 2316
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 3

atgcacagga gtggccgtta tggaacgcag cagcagcgtg cagggtcaaa gacagccggc 60
cccccatgtc agtggtctag gatggccagt gaaggcacca acatcccaag tcctgtggtg 120
cgccagattg acaagcagtt tctgatttgc agtatatgcc tggaacggta caagaatccc 180
aaggttctcc cctgtctgca cactttctgc gagaggtgcc tgcagaacta cattcctgcc 240
cacagtttaa ccctctcctg cccagtgtgc cgccagacct ccatcctgcc cgagaaaggg 300
gtggccgcgc tccagaacaa tttcttcatc acaaacctga tggacgtgct gcagcgaact 360
ccaggcagca acgctgagga gtcttccatc ctggagacag tcactgctgt ggctgcggga 420
aagcctctct cttgcccaaa ccacgatggg aatgtgatgg aattttactg ccagtcctgt 480
gagactgcca tgtgtcggga gtgcacggag ggggagcacg cagagcaccc cacagttcca 540
ctcaaggatg tggtggaaca gcacaaggcc tcgctccagg tccagctgga tgctgtcaac 600
aaaaggctcc cagaaataga ttctgctctt cagttcatct ctgaaatcat tcatcagtta 660
accaaccaaa aggccagcat cgtggatgac attcattcca cctttgatga gctccagaag 720
actttaaatg tgcgcaagag tgtgctgctt atggaattgg aggtcaacta tggcctcaaa 780
cacaaagtcc tccagtcgca gctggatact ctgctccagg ggcaggagag cattaagagc 840
tgcagcaact tcacagcgca ggccctcaac catggcacgg agaccgaggt cctactggtg 900
aagaagcaga tgagcgagaa gctgaacgag ctggccgacc aggacttccc cttgcacccg 960
cgggagaacg accagctgga tttcatcgtg gaaaccgagg ggctgaagaa gtccatccac 1020
aacctcggga cgatcttaac caccaacgcc gttgcctcag agacagtggc cacgggcgag 1080
gggctgcggc agaccatcat cgggcagccc atgtccgtca ccatcaccac caaggacaaa 1140
gacggtgagc tgtgcaaaac cggcaacgcc tacctcaccg ccgaactgag caccccgac 1200
gggagcgtgg cagacgggga gatcctggac aacaagaacg gcacctatga gtttttgtac 1260
actgtccaga aggaagggga ctttaccctg tctctgagac tctatgacca gcacatccga 1320
ggcagcccgt ttaagctgaa agtgatccga tccgctgatg tgtctcccac cacagaaggc 1380
gtgaagaggc gcgttaagtc cccggggagc ggccacgtca agcagaaagc tgtgaaaaga 1440
cccgcaagca tgtacagcac tggaaaacga aaagagaatc ccatcgaaga cgatttgatc 1500
tttcgagtgg gtaccaaagg aagaaataaa ggagagttta caaatcttca gggggtagct 1560
gcatctacaa atggaaagat attaattgca gacagtaaca accaatgtgt gcagatattt 1620
tccaatgatg gccagttcaa aagtcgtttt ggcatacggg gacgctctcc ggggcagctg 1680
cagcggccca caggagtggc tgtacatccc agtggggaca taatcattgc cgattatgat 1740
aataaatggg tcagcatttt ctcctccgat gggaaattta agacaaaaat tggatcagga 1800
aagctgatgg gacccaaagg agtttctgtg gaccgcaatg ggcacattat tgttgtggac 1860
aacaaggcgt gctgcgtgtt tatcttccag ccaaacggga aaatagtcac caggtttggt 1920
agccgaggaa atggggacag gcagtttgca ggtccccatt ttgcagctgt aaatagcaat 1980
aatgagatta ttattacaga tttccataat cattctgtca aggtgtttaa tcaggaagga 2040
gaattcatgt tgaagtttgg ctcaaatgga gaaggaaatg ggcagtttaa tgctccaaca 2100
ggtgtagcag tggattcaaa tggaaacatc attgtggccg actggggaaa cagcaggatc 2160
caggtttttg atgggagtgg atcatttttg tcctacatta acacatctgc tgacccactc 2220
tatggccccc aaggcctggc cctaacttca gatggtcatg ttgtggttgc agactctgga 2280
aatcactgtt tcaaagtcta tcgatactta cagtaa 2316

<210> 4
<211> 771
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 4

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

Gln Gly Gln Glu Ser Ile Lys Ser Cys Ser Asn Phe Thr Ala Gln Ala
275 280 285
Leu Asn His Gly Thr Glu Thr Glu Val Leu Leu Val Lys Lys Gln Met
290 295 300
Ser Glu Lys Leu Asn Glu Leu Ala Asp Gln Asp Phe Pro Leu His Pro
305 310 315 320
Arg Glu Asn Asp Gln Leu Asp Phe Ile Val Glu Thr Glu Gly Leu Lys
325 330 335
Lys Ser Ile His Asn Leu Gly Thr Ile Leu Thr Thr Asn Ala Val Ala
340 345 350
Ser Glu Thr Val Ala Thr Gly Glu Gly Leu Arg Gln Thr Ile Ile Gly
355 360 365
Gln Pro Met Ser Val Thr Ile Thr Thr Lys Asp Lys Asp Gly Glu Leu
370 375 380
Cys Lys Thr Gly Asn Ala Tyr Leu Thr Ala Glu Leu Ser Thr Pro Asp
385 390 395 400
Gly Ser Val Ala Asp Gly Glu Ile Leu Asp Asn Lys Asn Gly Thr Tyr
405 410 415
Glu Phe Leu Tyr Thr Val Gln Lys Glu Gly Asp Phe Thr Leu Ser Leu
420 425 430
Arg Leu Tyr Asp Gln His Ile Arg Gly Ser Pro Phe Lys Leu Lys Val
435 440 445
Ile Arg Ser Ala Asp Val Ser Pro Thr Thr Glu Gly Val Lys Arg Arg
450 455 460
Val Lys Ser Pro Gly Ser Gly His Val Lys Gln Lys Ala Val Lys Arg
465 470 475 480
Pro Ala Ser Met Tyr Ser Thr Gly Lys Arg Lys Glu Asn Pro Ile Glu
485 490 495
Asp Asp Leu Ile Phe Arg Val Gly Thr Lys Gly Arg Asn Lys Gly Glu
500 505 510
Phe Thr Asn Leu Gln Gly Val Ala Ala Ser Thr Asn Gly Lys Ile Leu
515 520 525
Ile Ala Asp Ser Asn Asn Gln Cys Val Gln Ile Phe Ser Asn Asp Gly
530 535 540
Gln Phe Lys Ser Arg Phe Gly Ile Arg Gly Arg Ser Pro Gly Gln Leu
545 550 555 560
Gln Arg Pro Thr Gly Val Ala Val His Pro Ser Gly Asp Ile Ile Ile
565 570 575
Ala Asp Tyr Asp Asn Lys Trp Val Ser Ile Phe Ser Ser Asp Gly Lys

580 585 590

Phe Lys Thr Lys Ile Gly Ser Gly Lys Leu Met Gly Pro Lys Gly Val
595 600 605

Ser Val Asp Arg Asn Gly His Ile Ile Val Val Asp Asn Lys Ala Cys
610 615 620

Cys Val Phe Ile Phe Gln Pro Asn Gly Lys Ile Val Thr Arg Phe Gly
625 630 635 640

Ser Arg Gly Asn Gly Asp Arg Gln Phe Ala Gly Pro His Phe Ala Ala
645 650 655

Val Asn Ser Asn Asn Glu Ile Ile Ile Thr Asp Phe His Asn His Ser
660 665 670

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

Asn Gly Glu Gly Asn Gly Gln Phe Asn Ala Pro Thr Gly Val Ala Val
690 695 700

Asp Ser Asn Gly Asn Ile Ile Val Ala Asp Trp Gly Asn Ser Arg Ile
705 710 715 720

Gln Val Phe Asp Gly Ser Gly Ser Phe Leu Ser Tyr Ile Asn Thr Ser
725 730 735

Ala Asp Pro Leu Tyr Gly Pro Gln Gly Leu Ala Leu Thr Ser Asp Gly
740 745 750

His Val Val Val Ala Asp Ser Gly Asn His Cys Phe Lys Val Tyr Arg
755 760 765

Tyr Leu Gln
770

<210> 5
<211> 2235
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 5

atggcaaaga gggaggacag ccctggccca gaggtccagc caatggacaa gcagttcctg 60
gtatgcagca tctgcctgga tcggtaccag tgccccaagg ttcttccttg cctgcacacc 120
ttctgtgaga gatgtctcca aaactatatc cctgcccaga gcctgacgct atcctgtcca 180
gtatgccggc agacgtccat cctcccagag cagggcgtct cggcactgca gaacaacttc 240
ttcatcagca gcctcatgga ggcaatgcag caggcacctg atggggccca cgacccggag 300
gacccccacc ccctcagtgt agtggctggc cgccctctct cctgccccaa ccatgaaggc 360
aagacgatgg agttttactg tgaggcctgt gagacggcca tgtgtggtga gtgccgcgcc 420
ggggagcatc gtgagcatgg cacagtgctg ctgagggatg tggtggagca gcacaaggcg 480
gccctgcagc gccagctcga ggctgtgcgt ggccgattgc cacagctgtc cgcagcaatt 540

gccttagtcg ggggcatcag ccagcagctg caggagcgca aggcagaggc cctggcccag 600
atcagtgcag cgttcgagga cctggagcaa gcactgcagc agcgcaagca ggctctggtc 660
agcgacctgg agaccatttg tggggccaaa cagaaggtgt tgcaaagcca gctggacaca 720
ctgcgccagg gtcaggaaca catcggcagt agctgcagct ttgcagagca ggcactgcgc 780
ctgggctcgg ccccggaggt gttgctggtg cgcaagcaca tgcgagagcg gctggctgca 840
ttggcggcac aggccttccc ggagcggcca catgagaatg cacagctgga actggtcctt 900
gaggtggacg gtctgcggcg atcggtgctc aatctgggcg cactgctcac cacgagcgcc 960
actgcacacg aaacggtggc cacgggagag ggcctgcgcc aggcgctagt gggccagcct 1020
gcctcgctca ctgtcactac caaagacaag gacgggcggt tggtgcgcac aggcagcgct 1080
gagctgcgtg cagagatcac cggcccggac ggcacgcgcc ttccggtgcc agtggtggac 1140
cacaagaatg gcacatatga gctagtgtac acagcgcgca cggaaggcga gctgctcctc 1200
tcggtgctgc tctacggaca gccagtgcgc ggcagcccct tccgcgtgcg tgccctgcgt 1260
ccgggggacc tgccaccttc cccggacgat gtgaagcgcc gtgtcaagtc ccctggcggc 1320
cccggcagcc atgtgcgcca gaaggcagtg cgtaggccca gctccatgta cagcacaggc 1380
ggcaaacgaa aggacaaccc aattgaggat gagctcgtct tccgtgttgg cagtcgtgga 1440
agggagaaag gtgaattcac caatttacaa ggtgtgtccg cagccagcag cggccgcatc 1500
gtggtagcag acagcaacaa ccagtgtatt caggttttct ccaatgaggg ccagttcaag 1560
ttccgttttg gggtccgagg acgctcacct gggcagctgc agcgccccac aggtgtggca 1620
gtggacacca atggagacat aattgtggca gactatgaca accgttgggt cagcatcttc 1680
tcccctgagg gcaagttcaa gaccaagatt ggagctggcc gcctcatggg ccccaaggga 1740
gtggccgtag accggaatgg acatatcatt gtggtcgaca acaagtcttg ctgcgtcttt 1800
accttccagc ccaatggcaa actggttggc cgttttgggg gccgtggggc cactgaccgc 1860
cactttgcag ggccccattt tgtggctgtg aacaacaaga atgaaattgt agtaacggac 1920
ttccataacc attcagtgaa ggtgtacagt gccgatggag agttcctctt caagtttggc 1980
tcccatggcg agggcaatgg gcagttcaat gcccccacag gagtagctgt ggactccaat 2040
ggaaacatca ttgtggctga ctggggcaac agccgcatcc aggtattcga cagctctggc 2100
tccttcctgt cctatatcaa cacatctgca gaaccactgt atggtccaca gggcctggca 2160
ctgacctcgg atggccatgt ggtggtggct gatgctggca accactgctt taaagcctat 2220
cgctacctcc agtag 2235

<210> 6
<211> 744
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 6

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

35 40 45

Tyr Ile Pro Ala Gln Ser Leu Thr Leu Ser Cys Pro Val Cys Arg Gln
50 55 60

Thr Ser Ile Leu Pro Glu Gln Gly Val Ser Ala Leu Gln Asn Asn Phe
65 70 75 80

Phe Ile Ser Ser Leu Met Glu Ala Met Gln Gln Ala Pro Asp Gly Ala
85 90 95

His Asp Pro Glu Asp Pro His Pro Leu Ser Val Val Ala Gly Arg Pro
100 105 110

Leu Ser Cys Pro Asn His Glu Gly Lys Thr Met Glu Phe Tyr Cys Glu
115 120 125

Ala Cys Glu Thr Ala Met Cys Gly Glu Cys Arg Ala Gly Glu His Arg
130 135 140

Glu His Gly Thr Val Leu Leu Arg Asp Val Val Glu Gln His Lys Ala
145 150 155 160

Ala Leu Gln Arg Gln Leu Glu Ala Val Arg Gly Arg Leu Pro Gln Leu
165 170 175

Ser Ala Ala Ile Ala Leu Val Gly Gly Ile Ser Gln Gln Leu Gln Glu
180 185 190

Arg Lys Ala Glu Ala Leu Ala Gln Ile Ser Ala Ala Phe Glu Asp Leu
195 200 205

Glu Gln Ala Leu Gln Gln Arg Lys Gln Ala Leu Val Ser Asp Leu Glu
210 215 220

Thr Ile Cys Gly Ala Lys Gln Lys Val Leu Gln Ser Gln Leu Asp Thr
225 230 235 240

Leu Arg Gln Gly Gln Glu His Ile Gly Ser Ser Cys Ser Phe Ala Glu
245 250 255

Gln Ala Leu Arg Leu Gly Ser Ala Pro Glu Val Leu Leu Val Arg Lys
260 265 270

His Met Arg Glu Arg Leu Ala Ala Leu Ala Ala Gln Ala Phe Pro Glu
275 280 285

Arg Pro His Glu Asn Ala Gln Leu Glu Leu Val Leu Glu Val Asp Gly
290 295 300

Leu Arg Arg Ser Val Leu Asn Leu Gly Ala Leu Leu Thr Thr Ser Ala
305 310 315 320

Thr Ala His Glu Thr Val Ala Thr Gly Glu Gly Leu Arg Gln Ala Leu
325 330 335

Val Gly Gln Pro Ala Ser Leu Thr Val Thr Thr Lys Asp Lys Asp Gly
340 345 350

Arg Leu Val Arg Thr Gly Ser Ala Glu Leu Arg Ala Glu Ile Thr Gly
355 360 365
Pro Asp Gly Thr Arg Leu Pro Val Pro Val Val Asp His Lys Asn Gly
370 375 380
Thr Tyr Glu Leu Val Tyr Thr Ala Arg Thr Glu Gly Glu Leu Leu Leu
385 390 395 400
Ser Val Leu Leu Tyr Gly Gln Pro Val Arg Gly Ser Pro Phe Arg Val
405 410 415
Arg Ala Leu Arg Pro Gly Asp Leu Pro Pro Ser Pro Asp Asp Val Lys
420 425 430
Arg Arg Val Lys Ser Pro Gly Gly Pro Gly Ser His Val Arg Gln Lys
435 440 445
Ala Val Arg Arg Pro Ser Ser Met Tyr Ser Thr Gly Gly Lys Arg Lys
450 455 460
Asp Asn Pro Ile Glu Asp Glu Leu Val Phe Arg Val Gly Ser Arg Gly
465 470 475 480
Arg Glu Lys Gly Glu Phe Thr Asn Leu Gln Gly Val Ser Ala Ala Ser
485 490 495
Ser Gly Arg Ile Val Val Ala Asp Ser Asn Asn Gln Cys Ile Gln Val
500 505 510
Phe Ser Asn Glu Gly Gln Phe Lys Phe Arg Phe Gly Val Arg Gly Arg
515 520 525
Ser Pro Gly Gln Leu Gln Arg Pro Thr Gly Val Ala Val Asp Thr Asn
530 535 540
Gly Asp Ile Ile Val Ala Asp Tyr Asp Asn Arg Trp Val Ser Ile Phe
545 550 555 560
Ser Pro Glu Gly Lys Phe Lys Thr Lys Ile Gly Ala Gly Arg Leu Met
565 570 575
Gly Pro Lys Gly Val Ala Val Asp Arg Asn Gly His Ile Ile Val Val
580 585 590
Asp Asn Lys Ser Cys Cys Val Phe Thr Phe Gln Pro Asn Gly Lys Leu
595 600 605
Val Gly Arg Phe Gly Gly Arg Gly Ala Thr Asp Arg His Phe Ala Gly
610 615 620
Pro His Phe Val Ala Val Asn Asn Lys Asn Glu Ile Val Val Thr Asp
625 630 635 640
Phe His Asn His Ser Val Lys Val Tyr Ser Ala Asp Gly Glu Phe Leu
645 650 655
Phe Lys Phe Gly Ser His Gly Glu Gly Asn Gly Gln Phe Asn Ala Pro

660 665 670

Thr Gly Val Ala Val Asp Ser Asn Gly Asn Ile Ile Val Ala Asp Trp
675 680 685

Gly Asn Ser Arg Ile Gln Val Phe Asp Ser Ser Gly Ser Phe Leu Ser
690 695 700

Tyr Ile Asn Thr Ser Ala Glu Pro Leu Tyr Gly Pro Gln Gly Leu Ala
705 710 715 720

Leu Thr Ser Asp Gly His Val Val Val Ala Asp Ala Gly Asn His Cys
725 730 735

Phe Lys Ala Tyr Arg Tyr Leu Gln
740

<210> 7

<211> 1503

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 7

atggaagctg aggacatcca ggaggagttg acctgcccca tctgcctgga ctatttccag 60
gacccggtgt ccatcgagtg cggccacaac ttctgccgcg gctgcctgca ccgcaactgg 120
gcgccgggcg gcggcccgtt cccctgcccc gaatgtcggc acccatcggc gcccgccgcg 180
ctgcgaccca actgggccct ggccaggctg actgagaaga cgcagcgccg gcgcctgggc 240
cccgtgcccc cgggcctgtg cggccgccac tgggagccgc tgcggctctt ctgcgaggac 300
gaccagcggc cagtgtgcct ggtgtgcagg gagtcccagg agcaccagac tcacgccatg 360
gcacccatcg acgaggcctt cgagagctac cggacaggta actttgacat ccacgtggat 420
gaatggaaga gaagactaat taggctgctc ttgtaccatt ttaagcagga ggagaaactt 480
cttaagtctc agcgtaatct cgtggccaag atgaagaaag tcatgcattt acaggatgta 540
gaagtgaaga acgccacaca gtggaaggat aagataaaga gtcagcgaat gagaatcagc 600
acggagtttt caaagctgca caacttcctg gttgaagaag aggacctgtt tcttcagaga 660
ttgaacaaag aagaagaaga gacgaagaag aagctgaatg agaacacgtt aaaactcaat 720
caaactatcg cttcattgaa gaagctcatc ttagaggtgg gggagaagag ccaggctccc 780
accctggagc tgcttcagaa tccaaaagaa gtgttgacca ggagtgagat ccaggatgtg 840
aactattctc ttgaagctgt aaaggtgaag acagtgtgcc agataccatt gatgaaggaa 900
atgctaaagc gattccaagt ggctgtaaac ctagctgaag acacagctca tcccaaactc 960
gtcttctccc aggaagggag atacgtgaaa aatacagcat cagccagttc ttggccagtg 1020
ttttcttcag catggaacta ctttgctgga tggaggaatc ctcagaagac tgcttttgta 1080
gagagatttc agcacttacc ctgtgttctg ggaaaaaacg ttttcacctc agggaaacat 1140
tactgggaag ttgagagtag agatagtctg gaggttgctg ttggggtgtg tcgggaggac 1200
gtcatgggaa ttactgatcg ttcaaaaatg tccccagatg tgggcatctg ggcgatttat 1260
tggagtgctg ctggctattg gcccttgata ggcttccctg gaactcccac ccagcaagag 1320
ccagctctcc accgagtggg ggtttacctg gatcgtggga ctgggaatgt ctccttctac 1380

agcgctgtgg acggagtgca cctgcacacc ttttcttgtt cttctgtctc acgcctccgg 1440
ccatttttt ggttgagtcc attagcatct ttagtcattc caccagtgac tgataggaaa 1500
tga 1503

<210> 8

<211> 500

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 8

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

245 250 255

Ser Gln Ala Pro Thr Leu Glu Leu Leu Gln Asn Pro Lys Glu Val Leu
260 265 270

Thr Arg Ser Glu Ile Gln Asp Val Asn Tyr Ser Leu Glu Ala Val Lys
275 280 285

Val Lys Thr Val Cys Gln Ile Pro Leu Met Lys Glu Met Leu Lys Arg
290 295 300

Phe Gln Val Ala Val Asn Leu Ala Glu Asp Thr Ala His Pro Lys Leu
305 310 315 320

Val Phe Ser Gln Glu Gly Arg Tyr Val Lys Asn Thr Ala Ser Ala Ser
325 330 335

Ser Trp Pro Val Phe Ser Ser Ala Trp Asn Tyr Phe Ala Gly Trp Arg
340 345 350

Asn Pro Gln Lys Thr Ala Phe Val Glu Arg Phe Gln His Leu Pro Cys
355 360 365

Val Leu Gly Lys Asn Val Phe Thr Ser Gly Lys His Tyr Trp Glu Val
370 375 380

Glu Ser Arg Asp Ser Leu Glu Val Ala Val Gly Val Cys Arg Glu Asp
385 390 395 400

Val Met Gly Ile Thr Asp Arg Ser Lys Met Ser Pro Asp Val Gly Ile
405 410 415

Trp Ala Ile Tyr Trp Ser Ala Ala Gly Tyr Trp Pro Leu Ile Gly Phe
420 425 430

Pro Gly Thr Pro Thr Gln Gln Glu Pro Ala Leu His Arg Val Gly Val
435 440 445

Tyr Leu Asp Arg Gly Thr Gly Asn Val Ser Phe Tyr Ser Ala Val Asp
450 455 460

Gly Val His Leu His Thr Phe Ser Cys Ser Ser Val Ser Arg Leu Arg
465 470 475 480

Pro Phe Phe Trp Leu Ser Pro Leu Ala Ser Leu Val Ile Pro Pro Val
485 490 495

Thr Asp Arg Lys
500

<210> 9
<211> 1482
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 9
atggcttctg gaatcctggt taatgtaaag gaggaggtga cctgccccat ctgcctggaa 60

ctcctgacac aacccctgag cctggactgc ggccacagct tctgccaagc atgcctcact 120
gcaaaccaca agaagtccat gctagacaaa ggagagagta gctgccctgt gtgccggatc 180
agttaccagc ctgagaacat acggcctaat cggcatgtag ccaacatagt ggagaagctc 240
agggaggtca agttgagccc agaggggcag aaagttgatc attgtgcacg ccatggagag 300
aaacttctac tcttctgtca ggaggacggg aaggtcattt gctggctttg tgagcggtct 360
caggagcacc gtggtcacca cacgttcctc acagaggagg ttgcccggga gtaccaagtg 420
aagctccagg cagctctgga gatgctgagg cagaagcagc aggaagctga agagttagaa 480
gctgacatca gagaagagaa agcttcctgg aagactcaaa tacagtatga caaaaccaac 540
gtcttggcag attttgagca actgagagac atcctggact gggaggagag caatgagctg 600
caaaacctgg agaaggagga ggaagacatt ctgaaaagcc ttacgaactc tgaaactgag 660
atggtgcagc agacccagtc cctgagagag ctcatctcag atctggagca tcggctgcag 720
gggtcagtga tggagctgct tcagggtgtg gatggcgtca taaaaaggac ggagaacgtg 780
accttgaaga agccagaaac ttttccaaaa aatcaaagga gagtgtttcg agctcctgat 840
ctgaaaggaa tgctagaagt gtttagagag ctgacagatg tccgacgcta ctgggttgat 900
gtgacagtgg ctccaaacaa catttcatgt gctgtcattt ctgaagataa gagacaagtg 960
agctctccga aaccacagat aatatatggg gcacgaggga caagatacca gacatttgtg 1020
aatttcaatt attgtactgg catcctgggc tctcaaagta tcacatcagg gaaacattac 1080
tgggaggtag acgtgtccaa gaaaactgct tggatcctgg gggtatgtgc tggcttccaa 1140
cctgatgcaa tgtgtaatat tgaaaaaaat gaaaattatc aacctaaata cggctactgg 1200
gttatagggt tagaggaagg agttaaatgt agtgctttcc aggatagttc cttccatact 1260
ccttctgttc ctttcattgt gcccctctct gtgattattt gtcctgatcg tgttggagtt 1320
ttcctagact atgaggcttg cactgtctca ttcttcaata tcacaaacca tggatttctc 1380
atctataagt tttctcactg ttctttttct cagcctgtat ttccatattt aaatcctaga 1440
aaatgtggag tccccatgac tctgtgctca ccaagctctt ga 1482

<210> 10
<211> 493
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 10

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

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

385 390 395 400
Val Ile Gly Leu Glu Glu Gly Val Lys Cys Ser Ala Phe Gln Asp Ser
405 410 415
Ser Phe His Thr Pro Ser Val Pro Phe Ile Val Pro Leu Ser Val Ile
420 425 430
Ile Cys Pro Asp Arg Val Gly Val Phe Leu Asp Tyr Glu Ala Cys Thr
435 440 445
Val Ser Phe Phe Asn Ile Thr Asn His Gly Phe Leu Ile Tyr Lys Phe
450 455 460
Ser His Cys Ser Phe Ser Gln Pro Val Phe Pro Tyr Leu Asn Pro Arg
465 470 475 480
Lys Cys Gly Val Pro Met Thr Leu Cys Ser Pro Ser Ser
485 490

<210> 11
<211> 1551
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 11
atgtgcgggt cagagaggat tctacaggca ggaaacatct tagaaatcag ggttgggcag 60
gcaggagcca ggagagtagc tacaatgact tcaccagtac tggtggacat acgagaagag 120
gtgacctgcc ctatctgcct ggagctccta acagaacccc tgagcataga ctgtggccac 180
agcttctgcc aagcctgcat cacaccaaat ggcagggaat cagtgattgg tcaagaaggg 240
gaaagaagct gccctgtgtg ccagaccagc taccagccag ggaacctgcg gcctaatcgg 300
catctggcca acatagtgag gcggctcaga gaggtagtgt tgggccctgg gaagcagctg 360
aaagcagttc tttgtgcaga ccatggagaa aaactgcagc tcttctgtca ggaggatggg 420
aaggtcattt gctggctttg tgagcggtct caggagcacc gtggtcacca cacgttcctc 480
gtggaggagg ttgcccagga gtaccaggag aagtttcagg agtctctaaa gaagctgaag 540
aacgaggagc aggaagctga gaagctaaca gcttttatca gagagaagaa aacatcctgg 600
aagaatcaga tggagcctga gagatgcagg atccagacag agtttaatca gctgcgaaat 660
atcctagaca gagtggagca acgggagctg aaaaagctgg aacaggaaga gaagaagggg 720
ctacgaatta tagaagaggc tgagaatgat ctggtccacc agacccagtc gctgcgagag 780
ctcatctcgg atctggagcg tcgatgtcag gggtcaacaa tggagctgct gcaggatgtg 840
agtgatgtca cagaaaggag tgagttctgg accctgagga agccagaagc tctccctaca 900
aagctgagaa gtatgttccg agccccagat ctgaaaagga tgctgcgagt gtgtagagag 960
ctgacagatg tccaaagcta ctgggttgac gtgaccctga atccacacac agctaattta 1020
aatcttgtcc tggctaaaaa ccggagacaa gtgaggtttg tgggagctaa agtatctgga 1080
ccttcctgtc tggaaaagca ttatgactgt agtgtcctgg gctcccagca cttctcctct 1140
ggtaagcatt actgggaggt agatgtggcc aagaagactg cctggatcct gggggtatgc 1200
agcaattcac tgggacctac attctctttc aaccattttg ctcaaaatca cagtgcttac 1260

tccaggtatc agcctcagag tggatactgg gtgattgggt tacagcataa ccatgaatat 1320
agggcctatg aggattcttc cccttccctg cttctctcca tgacagtgcc ccctcgccgt 1380
gttggggttt tcttagatta tgaggctggt actgtctcct tttataatgt cacaaaccat 1440
ggcttcccca tctacacttt ctctaaatat tactttccca ctactctttg tccatatttt 1500
aatccttgca actgtgtaat tcctatgacc ctgcgtcgtc caagctcttg a 1551

<210> 12
<211> 516
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 12

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

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

<210> 13

<211> 666

<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 13
atggcggctg tgggaccgcg gaccggcccc ggaaccggcg ccgaggctct agcgctggcg 60
gcagagctgc agggcgaggc gacgtgctcc atctgcctag agctctttcg tgagccggtg 120
tccgtcgagt gcggccacag cttctgccgc gcctgcatag ggcgctgctg ggagcgcccg 180
ggcgcggggt ctgttggggc cgccacccgc gcgccccccct tcccactgcc ctgtccgcag 240
tgccgcgagc ccgcgcgccc cagtcagctg cggcccaacc ggcagctggc ggcagtggcc 300
acgctcctgc ggcgcttcag cctgcccgcg gctgccccgg gagagcacgg gtctcaggcg 360
gccgcggccc gggcagcggc tgcccgctgc gggcagcatg gcgaaccctt caagctctac 420
tgccaggacg acggacgcgc catctgcgtg gtgtgcgacc gcgcccgcga gcaccgcgag 480
cacgccgtgc tgccgctgga cgaggcggtg caggaggcca aggagctctt ggagtccagg 540
ctgagggtct tgaagaagga actggaggac tgtgaggtgt tccggtccac ggaaaagaag 600
gagagcaagg agctgctggt gagccaggca cccgcaggcc ccccgtggga cattacagag 660
gcctga 666
<210> 14
<211> 221
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 14
Met Ala Ala Val Gly Pro Arg Thr Gly Pro Gly Thr Gly Ala Glu Ala
1 5 10 15
Leu Ala Leu Ala Ala Glu Leu Gln Gly Glu Ala Thr Cys Ser Ile Cys
20 25 30
Leu Glu Leu Phe Arg Glu Pro Val Ser Val Glu Cys Gly His Ser Phe
35 40 45
Cys Arg Ala Cys Ile Gly Arg Cys Trp Glu Arg Pro Gly Ala Gly Ser
50 55 60
Val Gly Ala Ala Thr Arg Ala Pro Pro Phe Pro Leu Pro Cys Pro Gln
65 70 75 80
Cys Arg Glu Pro Ala Arg Pro Ser Gln Leu Arg Pro Asn Arg Gln Leu
85 90 95
Ala Ala Val Ala Thr Leu Leu Arg Arg Phe Ser Leu Pro Ala Ala Ala
100 105 110
Pro Gly Glu His Gly Ser Gln Ala Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala
115 120 125
Arg Cys Gly Gln His Gly Glu Pro Phe Lys Leu Tyr Cys Gln Asp Asp
130 135 140
Gly Arg Ala Ile Cys Val Val Cys Asp Arg Ala Arg Glu His Arg Glu

145 150 155 160

His Ala Val Leu Pro Leu Asp Glu Ala Val Gln Glu Ala Lys Glu Leu

165 170 175

Leu Glu Ser Arg Leu Arg Val Leu Lys Lys Glu Leu Glu Asp Cys Glu

180 185 190

Val Phe Arg Ser Thr Glu Lys Lys Glu Ser Lys Glu Leu Leu Val Ser

195 200 205

Gln Ala Pro Ala Gly Pro Pro Trp Asp Ile Thr Glu Ala

210 215 220

<210> 15

<211> 1656

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 15

atggcggaga attggaagaa ctgcttcgag gaggagctca tctgccctat ctgcctgcac 60

gttttcgtgg agccagtgca gctgccgtgc aaacacaact tctgccgggg ctgcatcggc 120

gaggcgtggg ccaaggacag cggcctcgta cgctgcccag agtgcaacca ggcctacaac 180

cagaagccgg gcctggagaa gaacctgaag ctcaccaaca tcgtggagaa gttcaatgcc 240

ctgcacgtgg agaagccgcc ggcggcgctg cactgcgtgt tctgccgccg cggcccccgg 300

ctgcccgcgc agaaggtctg cctgcgctgc gaggcgccct gctgccagtc ccacgtgcag 360

acgcacctgc agcagccctc caccgcccgc gggcacctcc tggtggaggc ggacgacgtg 420

cgggcctgga gctgcccgca gcacaacgcc taccgcctct accactgcga ggccgagcag 480

gtggccgtgt gccagtactg ctgctactac agcggcgcgc atcagggaca ctcggtgtgc 540

gacgtggaga tccgaaggaa tgaaatccgg aagatgctca tgaagcagca ggaccggctg 600

gaggagcgag agcaggacat tgaggaccag ctgtacaaac tcgagtcaga caagcgcctg 660

gtggaggaga aagtgaacca actgaaggag gaagttcggc tgcagtacga gaagctgcac 720

cagctgctgg acgaggacct gcggcagaca gtggaggtcc tagacaaggc ccaggccaag 780

ttctgcagcg agaacgcagc gcaggcgctg cacctcgggg agcgcatgca ggaggccaag 840

aagctgctgg gctccctgca gctgctcttt gataagacgg aggatgtcag cttcatgaag 900

aacaccaagt ctgtgaaaat cctgatggac aggacccaga cctgcacgag cagcagcctt 960

tcccccacta agatcggcca cctgaactcc aagctcttcc tgaacgaagt ggccaagaag 1020

gagaagcagc tgcggaaaat gctagaaggc cccttcagca cgccggtgcc cttcctgcag 1080

agtgtccccc tgtacccttg cggcgtgagc agctctgggg cggaaaagcg caagcactca 1140

acggccttcc cagaggccag tttcctagag acgtcgtcgg gccctgtggg cggccagtac 1200

ggggcggcgg gcacagccag cggtgagggc cagtctgggc agcccctggg gccctgcagc 1260

tccacgcagc acttggtggc cctgccgggc ggcgcccaac cagtgcactc aagccccgtg 1320

ttcccccccat cgcagtatcc caatggctcc gccgcccagc agcccatgct ccccccagtat 1380

ggcggccgca agattctcgt ctgttctgtg gacaactgtt actgttcttc cgtggccaac 1440

catggcggcc accagcccta cccccgctcc ggccactttc cctggacagt gccctcgcag 1500

gagtactcac acccgctccc gcccacaccc tccgtccccc agtcccttcc cagcctggcg 1560
gtcagagact ggcttgacgc ctcccagcag cccggccacc aggatttcta cagggtgtat 1620
gggcagccgt ccaccaaaca ctacgtgacg agctaa 1656

<210> 16
<211> 551
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 16

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

245 250 255
Ala Gln Ala Lys Phe Cys Ser Glu Asn Ala Ala Gln Ala Leu His Leu
260 265 270
Gly Glu Arg Met Gln Glu Ala Lys Lys Leu Leu Gly Ser Leu Gln Leu
275 280 285
Leu Phe Asp Lys Thr Glu Asp Val Ser Phe Met Lys Asn Thr Lys Ser
290 295 300
Val Lys Ile Leu Met Asp Arg Thr Gln Thr Cys Thr Ser Ser Ser Leu
305 310 315 320
Ser Pro Thr Lys Ile Gly His Leu Asn Ser Lys Leu Phe Leu Asn Glu
325 330 335
Val Ala Lys Lys Glu Lys Gln Leu Arg Lys Met Leu Glu Gly Pro Phe
340 345 350
Ser Thr Pro Val Pro Phe Leu Gln Ser Val Pro Leu Tyr Pro Cys Gly
355 360 365
Val Ser Ser Ser Gly Ala Glu Lys Arg Lys His Ser Thr Ala Phe Pro
370 375 380
Glu Ala Ser Phe Leu Glu Thr Ser Ser Gly Pro Val Gly Gly Gln Tyr
385 390 395 400
Gly Ala Ala Gly Thr Ala Ser Gly Glu Gly Gln Ser Gly Gln Pro Leu
405 410 415
Gly Pro Cys Ser Ser Thr Gln His Leu Val Ala Leu Pro Gly Gly Ala
420 425 430
Gln Pro Val His Ser Ser Pro Val Phe Pro Pro Ser Gln Tyr Pro Asn
435 440 445
Gly Ser Ala Ala Gln Gln Pro Met Leu Pro Gln Tyr Gly Gly Arg Lys
450 455 460
Ile Leu Val Cys Ser Val Asp Asn Cys Tyr Cys Ser Ser Val Ala Asn
465 470 475 480
His Gly Gly His Gln Pro Tyr Pro Arg Ser Gly His Phe Pro Trp Thr
485 490 495
Val Pro Ser Gln Glu Tyr Ser His Pro Leu Pro Pro Thr Pro Ser Val
500 505 510
Pro Gln Ser Leu Pro Ser Leu Ala Val Arg Asp Trp Leu Asp Ala Ser
515 520 525
Gln Gln Pro Gly His Gln Asp Phe Tyr Arg Val Tyr Gly Gln Pro Ser
530 535 540
Thr Lys His Tyr Val Thr Ser
545 550

<210> 17

<211> 2133

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 17

atggaggaga tggaagagga gttgaaatgc cccgtgtgcg gctccttcta tcgggagccc 60
atcatcctgc cctgctctca caatttgtgt caggcgtgcg cccgcaacat cctggtgcag 120
accccagagt ctgaatcccc ccagagccat cgggccgcgg gctccggggt ctccgactat 180
gactatctgg acctggacaa gatgagccta tacagcgagg cggacagcgg ctatggctcc 240
tacgggggt tcgccagcgc ccccactacc ccgtgccaga agtcccccaa cggcgtccgc 300
gtgtttcccc cggctatgcc gccaccggcc acccacttgt caccggccct ggccccggtg 360
ccccgcaact cctgtatcac ctgccccccag tgtcaccgca gcctcatcct ggatgaccgg 420
gggctccgcg gcttccccaa gaatcgcgta ctggaagggg taattgaccg ctaccagcag 480
agcaaagccg cggccctcaa gtgccagctc tgcgagaagg cgcccaagga agccaccgtc 540
atgtgcgaac agtgcgatgt cttctactgc gatccgtgcc gcctgcgctg ccacccgccc 600
cgggggcccc tagccaagca ccgcctggtg cccccggccc agggtcgtgt gagccggagg 660
ctgagcccac gcaaggtctc cacctgcaca gaccacgagc tggagaacca cagcatgtac 720
tgcgtgcaat gcaagatgcc cgtgtgctac cagtgcttgg aggagggcaa acactccagc 780
cacgaagtca aggctctggg ggccatgtgg aaactacata agagccagct ctcccaggcg 840
ctgaacggac tgtcagacag ggccaaagaa gccaaggagt ttctggtaca gctgcgcaac 900
atggtccagc agatccagga gaacagtgtg gagtttgaag cctgtctggt ggcccaatgt 960
gatgccctca tcgatgccct caacagaaga aaagcccagc tgctggcccg cgtcaacaag 1020
gagcatgagc acaagctgaa ggtggttcga gatcagatct ctcactgcac agtgaaattg 1080
cgccagacca caggtctcat ggagtactgc ttggaggtga ttaaggaaaa tgatcctagt 1140
ggtttttgc agatttctga cgccctcata agaagagtgc acctgactga ggatcagtgg 1200
ggtaaaggca cactcactcc aaggatgacc acggactttg acttgagtct ggacaacagc 1260
cctctgctgc aatccatcca ccagctggat ttcgtgcaag tgaaagcttc ctctccagtc 1320
ccagcaaccc ctatcctaca gctggaggaa tgttgtaccc acaacaacag cgctacgttg 1380
tcctggaaac agccacctct gtccacggtg cccgccgatg gatacattct ggagctggat 1440
gatggcaacg gtggtcaatt ccgggaggtg tatgtgggga aggagacaat gtgcactgtg 1500
gatggtcttc acttcaacag cacatacaac gctcgggtca aggccttcaa caaaacagga 1560
gtcagcccgt acagcaagac cctggtcctc caaacgtctg aggtggcctg gtttgctttc 1620
gaccctggct cggcgcactc ggacatcatc ctctccaatg acaacctgac agtgacctgt 1680
agtagctatg atgaccgggt ggtgctaggg aagactggct tctccaaggg catccactac 1740
tgggagctca cggtagatcg ctatgacaac caccctgatc ctgcctttgg tgtggctcgc 1800
atggacgtga tgaaggatgt gatgttagga aaagacgaca aagcttgggc aatgtatgtg 1860
gacaataacc ggagctggtt catgcacaac aactcgcaca ccaacagaac tgagggaggg 1920
atcacaaaag gggccacaat tggggtcctc ctcgacttaa atagaaaaaa cttgacattt 1980
tttatcaacg atgaacaaca aggtcccata gcatttgata acgtggaggg cctcttcttc 2040

cctgcggtca gcctgaacag gaacgtgcag gtcacgctgc acaccgggct cccagtcccc 2100
gacttctact ccagcagagc atcaatagcc taa 2133

<210> 18

<211> 710

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 18

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

Lys His Ser Ser His Glu Val Lys Ala Leu Gly Ala Met Trp Lys Leu
260 265 270
His Lys Ser Gln Leu Ser Gln Ala Leu Asn Gly Leu Ser Asp Arg Ala
275 280 285
Lys Glu Ala Lys Glu Phe Leu Val Gln Leu Arg Asn Met Val Gln Gln
290 295 300
Ile Gln Glu Asn Ser Val Glu Phe Glu Ala Cys Leu Val Ala Gln Cys
305 310 315 320
Asp Ala Leu Ile Asp Ala Leu Asn Arg Arg Lys Ala Gln Leu Leu Ala
325 330 335
Arg Val Asn Lys Glu His Glu His Lys Leu Lys Val Val Arg Asp Gln
340 345 350
Ile Ser His Cys Thr Val Lys Leu Arg Gln Thr Thr Gly Leu Met Glu
355 360 365
Tyr Cys Leu Glu Val Ile Lys Glu Asn Asp Pro Ser Gly Phe Leu Gln
370 375 380
Ile Ser Asp Ala Leu Ile Arg Arg Val His Leu Thr Glu Asp Gln Trp
385 390 395 400
Gly Lys Gly Thr Leu Thr Pro Arg Met Thr Thr Asp Phe Asp Leu Ser
405 410 415
Leu Asp Asn Ser Pro Leu Leu Gln Ser Ile His Gln Leu Asp Phe Val
420 425 430
Gln Val Lys Ala Ser Ser Pro Val Pro Ala Thr Pro Ile Leu Gln Leu
435 440 445
Glu Glu Cys Cys Thr His Asn Asn Ser Ala Thr Leu Ser Trp Lys Gln
450 455 460
Pro Pro Leu Ser Thr Val Pro Ala Asp Gly Tyr Ile Leu Glu Leu Asp
465 470 475 480
Asp Gly Asn Gly Gly Gln Phe Arg Glu Val Tyr Val Gly Lys Glu Thr
485 490 495
Met Cys Thr Val Asp Gly Leu His Phe Asn Ser Thr Tyr Asn Ala Arg
500 505 510
Val Lys Ala Phe Asn Lys Thr Gly Val Ser Pro Tyr Ser Lys Thr Leu
515 520 525
Val Leu Gln Thr Ser Glu Val Ala Trp Phe Ala Phe Asp Pro Gly Ser
530 535 540
Ala His Ser Asp Ile Ile Leu Ser Asn Asp Asn Leu Thr Val Thr Cys
545 550 555 560
Ser Ser Tyr Asp Asp Arg Val Val Leu Gly Lys Thr Gly Phe Ser Lys

565 570 575
Gly Ile His Tyr Trp Glu Leu Thr Val Asp Arg Tyr Asp Asn His Pro
580 585 590
Asp Pro Ala Phe Gly Val Ala Arg Met Asp Val Met Lys Asp Val Met
595 600 605
Leu Gly Lys Asp Asp Lys Ala Trp Ala Met Tyr Val Asp Asn Asn Arg
610 615 620
Ser Trp Phe Met His Asn Asn Ser His Thr Asn Arg Thr Glu Gly Gly
625 630 635 640
Ile Thr Lys Gly Ala Thr Ile Gly Val Leu Leu Asp Leu Asn Arg Lys
645 650 655
Asn Leu Thr Phe Phe Ile Asn Asp Glu Gln Gln Gly Pro Ile Ala Phe
660 665 670
Asp Asn Val Glu Gly Leu Phe Phe Pro Ala Val Ser Leu Asn Arg Asn
675 680 685
Val Gln Val Thr Leu His Thr Gly Leu Pro Val Pro Asp Phe Tyr Ser
690 695 700
Ser Arg Ala Ser Ile Ala
705 710

<210> 19
<211> 1446
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 19
atggcctctg ctgcctctgt gaccagcctg gcagatgaag tcaactgccc catctgtcag 60
ggtaccctga gggagccggt cactatcgac tgcggccaca acttctgccg ggcctgcctt 120
acccgctact gtgagatacc aggcccagac ctggaggagt cccctacttg cccactctgc 180
aaagaaccct tccgtcctgg gagcttccgg cccaactggc agctggctaa cgtggtggag 240
aacattgagc gcctccagct ggtgtccaca ctgggtttgg gagaggagga tgtctgccaa 300
gagcacggag agaagatcta cttcttctgt gaggatgatg agatgcagtt gtgcgtggtg 360
tgccgggagg ctggggagca cgctacccac accatgcgct tcctggagga tgcagcggct 420
ccctataggg aacaaatcca taagtgtctt aaatgtctaa gaaaagagag agaggagatt 480
caagaaatcc agtcaagaga aaataaaagg atgcaagtcc tcctgactca ggtgtccacc 540
aagagacaac aggtgatttc tgagttcgca cacctgagga agtttctaga ggaacagcag 600
agcatcctct tagcacaatt ggagagccag gatggggaca tcttgaggca acgggatgaa 660
tttgatttgc tggttgctgg ggagatctgc cggtttagtg ctcttattga agaactggag 720
gagaagaatg agaggccagc aagggagctc ctgacggaca tcagaagcac tctaataaga 780
tgtgaaacca gaaagtgccg gaaaccggtg gctgtgtcgc cagagctggg ccagaggatt 840
cgggactttc cccagcaggc cctcccgctg cagagggaga tgaagatgtt tctggaaaaa 900

ctatgctttg agttggacta tgagccagct cacatttctc tagaccctca gacttcccac 960
cccaagctcc tcttgtccga ggaccaccag cgagctcagt tctcctacaa atggcagaac 1020
tcaccagaca acccccaacg ttttgaccgg gccacctgtg ttctggccca cactggcatc 1080
acaggggga gacacacgtg ggtggtgagt atagacctgg cccatggggg cagctgcacc 1140
gtgggcgtgg tgagcgagga tgtgcagcgg aaggggggagc ttcggctgcg gccagaggag 1200
ggggtgtggg ctgtgaggct ggcttggggc ttcgtctcgg ctctgggctc cttccccaca 1260
cggctgaccc tgaaggagca gccccggcag gtgagggtgt ctcttgacta tgaggtgggc 1320
tgggtgacct tcaccaacgc tgtcacccga gagcccatct acaccttcac tgcctccttc 1380
actaggaagg tcattccctt ctttgggctc tggggccgag ggtccagttt ctccctgagc 1440
tcctga 1446

<210> 20
<211> 481
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 20

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

Arg Lys Phe Leu Glu Glu Gln Gln Ser Ile Leu Leu Ala Gln Leu Glu
195 200 205
Ser Gln Asp Gly Asp Ile Leu Arg Gln Arg Asp Glu Phe Asp Leu Leu
210 215 220
Val Ala Gly Glu Ile Cys Arg Phe Ser Ala Leu Ile Glu Glu Leu Glu
225 230 235 240
Glu Lys Asn Glu Arg Pro Ala Arg Glu Leu Leu Thr Asp Ile Arg Ser
245 250 255
Thr Leu Ile Arg Cys Glu Thr Arg Lys Cys Arg Lys Pro Val Ala Val
260 265 270
Ser Pro Glu Leu Gly Gln Arg Ile Arg Asp Phe Pro Gln Gln Ala Leu
275 280 285
Pro Leu Gln Arg Glu Met Lys Met Phe Leu Glu Lys Leu Cys Phe Glu
290 295 300
Leu Asp Tyr Glu Pro Ala His Ile Ser Leu Asp Pro Gln Thr Ser His
305 310 315 320
Pro Lys Leu Leu Leu Ser Glu Asp His Gln Arg Ala Gln Phe Ser Tyr
325 330 335
Lys Trp Gln Asn Ser Pro Asp Asn Pro Gln Arg Phe Asp Arg Ala Thr
340 345 350
Cys Val Leu Ala His Thr Gly Ile Thr Gly Gly Arg His Thr Trp Val
355 360 365
Val Ser Ile Asp Leu Ala His Gly Gly Ser Cys Thr Val Gly Val Val
370 375 380
Ser Glu Asp Val Gln Arg Lys Gly Glu Leu Arg Leu Arg Pro Glu Glu
385 390 395 400
Gly Val Trp Ala Val Arg Leu Ala Trp Gly Phe Val Ser Ala Leu Gly
405 410 415
Ser Phe Pro Thr Arg Leu Thr Leu Lys Glu Gln Pro Arg Gln Val Arg
420 425 430
Val Ser Leu Asp Tyr Glu Val Gly Trp Val Thr Phe Thr Asn Ala Val
435 440 445
Thr Arg Glu Pro Ile Tyr Thr Phe Thr Ala Ser Phe Thr Arg Lys Val
450 455 460
Ile Pro Phe Phe Gly Leu Trp Gly Arg Gly Ser Ser Phe Ser Leu Ser
465 470 475 480
Ser

<210> 21

<211> 1407

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 21

atggccgccc ccgacctgtc caccaacctc caggaggagg ccacctgcgc catctgcctc 60
gactacttca cggatccggt gatgaccgac tgcggccaca acttctgccg cgagtgcatc 120
cggcgctgct ggggccagcc cgagggcccg tacgcgtgcc ccgagtgccg cgagctgtcc 180
ccgcagagga acctgcggcc caaccgcccg cttgctaaga tggccgagat ggcgcggcgc 240
ctgcacccgc cgtcgccggt cccgcagggc gtgtgccccg cgcaccgcga gccactggcc 300
gccttctgtg gcgacgagct gcgcctcctg tgtgcggcct gcgagcgctc tggggagcac 360
tgggcgcacc gcgtgcggcc gctgcaggac gcggccgaag acctcaaggc gaagctggag 420
aagtcactgg agcatctccg gaagcagatg caggatgcgt tgctgttcca agcccaggcg 480
gatgagacct gcgtcttgtg gcagaagatg gtggagagcc agcggcagaa cgtgctgggt 540
gagttcgagc gtcttcgccg tttgctggca gaggaggagc agcagctgct gcagaggctg 600
gaggaggagg agctggaggt gctgccccgg ctgcgggagg gcgcagccca cctaggccag 660
cagagcgccc acctagctga gctcatcgcc gagctcgagg gccgctgcca gctgcctgct 720
ctggggctgc tgcaggacat caaggacgcc ctgcgcaggg tccaggatgt gaagctgcag 780
cccccagaag ttgtgcctat ggagctgagg accgtgtgca gggtcccggg actggtagag 840
acactgcgga ggtttcgagg ggacgtgacc ttggacccgg acaccgccaa ccctgagctg 900
atcctgtctg aagacaggcg gagcgtgcag cgggggggacc tacggcaggc cctgccggac 960
agcccagagc gctttgaccc cggcccctgc gtgctgggcc aggagcgctt cacctcaggc 1020
cgccactact gggaggtgga ggttggggac cgcaccagct gggccctggg ggtgtgcagg 1080
gagaacgtga acaggaagga gaagggcgag ctgtccgcgg gcaacggctt ctggatcctg 1140
gtcttcctgg ggagctatta caattcctcg gaacgggcct tggctccact ccgggaccca 1200
cccaggcgcg tggggatctt tctggactac gaggctggac atctctcttt ctacagtgcc 1260
accgatgggt cactgctatt catctttccc gagatcccct tctcggggac gctgcggccc 1320
ctcttctcac ccctgtccag cagcccgacc ccgatgacta tctgccggcc gaaaggtggg 1380
tccggggaca ccctggctcc ccagtga 1407

<210> 22

<211> 468

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 22

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

50 55 60

Leu Arg Pro Asn Arg Pro Leu Ala Lys Met Ala Glu Met Ala Arg Arg
65 70 75 80

Leu His Pro Pro Ser Pro Val Pro Gln Gly Val Cys Pro Ala His Arg
85 90 95

Glu Pro Leu Ala Ala Phe Cys Gly Asp Glu Leu Arg Leu Leu Cys Ala
100 105 110

Ala Cys Glu Arg Ser Gly Glu His Trp Ala His Arg Val Arg Pro Leu
115 120 125

Gln Asp Ala Ala Glu Asp Leu Lys Ala Lys Leu Glu Lys Ser Leu Glu
130 135 140

His Leu Arg Lys Gln Met Gln Asp Ala Leu Leu Phe Gln Ala Gln Ala
145 150 155 160

Asp Glu Thr Cys Val Leu Trp Gln Lys Met Val Glu Ser Gln Arg Gln
165 170 175

Asn Val Leu Gly Glu Phe Glu Arg Leu Arg Arg Leu Leu Ala Glu Glu
180 185 190

Glu Gln Gln Leu Leu Gln Arg Leu Glu Glu Glu Glu Leu Glu Val Leu
195 200 205

Pro Arg Leu Arg Glu Gly Ala Ala His Leu Gly Gln Gln Ser Ala His
210 215 220

Leu Ala Glu Leu Ile Ala Glu Leu Glu Gly Arg Cys Gln Leu Pro Ala
225 230 235 240

Leu Gly Leu Leu Gln Asp Ile Lys Asp Ala Leu Arg Arg Val Gln Asp
245 250 255

Val Lys Leu Gln Pro Pro Glu Val Val Pro Met Glu Leu Arg Thr Val
260 265 270

Cys Arg Val Pro Gly Leu Val Glu Thr Leu Arg Arg Phe Arg Gly Asp
275 280 285

Val Thr Leu Asp Pro Asp Thr Ala Asn Pro Glu Leu Ile Leu Ser Glu
290 295 300

Asp Arg Arg Ser Val Gln Arg Gly Asp Leu Arg Gln Ala Leu Pro Asp
305 310 315 320

Ser Pro Glu Arg Phe Asp Pro Gly Pro Cys Val Leu Gly Gln Glu Arg
325 330 335

Phe Thr Ser Gly Arg His Tyr Trp Glu Val Glu Val Gly Asp Arg Thr
340 345 350

Ser Trp Ala Leu Gly Val Cys Arg Glu Asn Val Asn Arg Lys Glu Lys
355 360 365

Gly Glu Leu Ser Ala Gly Asn Gly Phe Trp Ile Leu Val Phe Leu Gly
370 375 380
Ser Tyr Tyr Asn Ser Ser Glu Arg Ala Leu Ala Pro Leu Arg Asp Pro
385 390 395 400
Pro Arg Arg Val Gly Ile Phe Leu Asp Tyr Glu Ala Gly His Leu Ser
405 410 415
Phe Tyr Ser Ala Thr Asp Gly Ser Leu Leu Phe Ile Phe Pro Glu Ile
420 425 430
Pro Phe Ser Gly Thr Leu Arg Pro Leu Phe Ser Pro Leu Ser Ser Ser
435 440 445
Pro Thr Pro Met Thr Ile Cys Arg Pro Lys Gly Gly Ser Gly Asp Thr
450 455 460
Leu Ala Pro Gln
465

<210> 23
<211> 894
<212> DNA
<213> 小鼠(Mus musculus)
<400> 23
atggcttcac aattcatgaa gaatttaaag gaggaggtga cctgtcctgt ctgtctgaac 60
ctgatggtga aacctgtgag tgcagattgt ggtcacacct tctgccaagg ctgcatcacg 120
ttgtactttg aatccatcaa atgcgataag aaagtgttca tttgccctgt gtgccgaatt 180
agttaccagt ttagcaatct gaggcctaat cgaaatgtgg ccaacatagt agagaggctc 240
aaaatgttca agcccagccc agaagaggag cagaaagtgt ttaactgtgc aagacatgga 300
aagaaactcc agctcttctg taggaaggac atgatggcca tctgctggct ttgtgagcga 360
tctcaggagc accgtggtca caaaacagct ctcattgaag aggtggccca ggagtacaag 420
gagcagctgc aggtagttct gcaaaggctg atggcagata agaaaaaatt tgaaaactgg 480
aaagatgacc ttcagaagga tagaacttac tgggagaatc aaatacagaa agatgtgcag 540
aatgttcggt cagagtttaa acgaatgagg gatatcatgg actctgagga gaagaaggaa 600
ttgcagaagc tgaggcaaga gaaggaagac attctcaaca acctggcaga gtctgaaagt 660
gagcatgctc agcagagcaa gttgctagaa gacttcatct cagatgtgga acatcagtta 720
cagtgctcag acatagaaat actgcagggt gtggagaaca tcatagaacg gagtcatact 780
ttttcgatga agaagcccaa agccatcgcc agggaacaaa gaaagttccg agcccctgac 840
ctgcaaggca tgctgcaagt gctgcaagag gtcacagagg ctcatcgcta ctag 894

<210> 24
<211> 297
<212> PRT
<213> 小鼠(Mus musculus)
<400> 24

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

<210> 25

<211> 1224
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 25
atggagctgc ttgaagaaga tctcacatgc cctatttgtt gtagtctgtt tgatgatcca 60
cgggttttgc cttgctccca caacttctgc aaaaaatgct tagaaggtat cttagaaggg 120
agtgtgcgga attccttgtg gagaccagct ccattcaagt gtcctacatg ccgtaaggaa 180
acttcagcta ctggaattaa tagcctgcag gttaattact ccctgaaggg tattgtggaa 240
aagtataaca agatcaagat ctctcccaaa atgccagtat gcaaaggaca cttggggcag 300
cctctcaaca ttttctgcct gactgatatg cagctgattt gtgggatctg tgctactcgt 360
ggggagcaca ccaaacatgt cttctgttct attgaagatg cctatgctca ggaaaggggat 420
gcctttgagt ccctcttcca gagctttgag acctggcgtc ggggagatgc tctttctcgc 480
ttggatacct tggaaactag taagaggaaa tccctacagt tactgactaa agattcagat 540
aaagtgaagg aatttttga gaagttacaa cacacactgg atcaaaagaa gaatgaaatt 600
ctgtctgact ttgagaccat gaaacttgct gttatgcaag catatgaccc agagatcaac 660
aaactcaaca ccatcttgca ggagcaacgg atggccttta acattgctga ggctttcaaa 720
gatgtgtcag aacccattgt atttctgcaa cagatgcagg agtttagaga gaaaatcaaa 780
gtaatcaagg aaactccttt acctccctct aatttgcctg caagcccttt aatgaagaac 840
tttgatacca gtcagtggga agacataaaa ctagtcgatg tggataaact ttctttgcct 900
caagacactg gcacattcat tagcaagatt ccctggagct tttataagtt atttttgcta 960
atccttctgc ttggccttgt cattgtcttt ggtcctacca tgttcctaga atggtcatta 1020
tttgatgacc tggcaacttg gaaaggctgt ctttcaaact tcagttccta tctgactaaa 1080
acagccgatt tcatagaaca atcagttttt tactgggaac aggtgacaga tgggtttttc 1140
attttcaatg aaagattcaa gaattttact ttggtggtac tgaacaatgt ggcagaattt 1200
gtgtgcaaat ataaactatt ataa 1224
<210> 26
<211> 407
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 26
Met Glu Leu Leu Glu Glu Asp Leu Thr Cys Pro Ile Cys Cys Ser Leu
1 5 10 15
Phe Asp Asp Pro Arg Val Leu Pro Cys Ser His Asn Phe Cys Lys Lys
20 25 30
Cys Leu Glu Gly Ile Leu Glu Gly Ser Val Arg Asn Ser Leu Trp Arg
35 40 45
Pro Ala Pro Phe Lys Cys Pro Thr Cys Arg Lys Glu Thr Ser Ala Thr
50 55 60
Gly Ile Asn Ser Leu Gln Val Asn Tyr Ser Leu Lys Gly Ile Val Glu

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

Arg Phe Lys Asn Phe Thr Leu Val Val Leu Asn Asn Val Ala Glu Phe
385 390 395 400
Val Cys Lys Tyr Lys Leu Leu
405

<210> 27
<211> 1329
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 27
atggcgggcg cggcgaccgg gagccggacc cctgggaggt cggagcttgt cgagggatgc 60
ggctggcgct gcccggagca tggcgaccgc gtggctgagc tcttctgtcg ccgctgccgc 120
cgctgcgtgt gcgcgctttg cccggtgctg ggcgcgcacc gtggccaccc tgtgggcctg 180
gcgctggagg cagcggtgca cgtgcagaaa ctcagccaag aatgtttaaa gcagctggca 240
atcaagaagc agcagcacat tgacaacata acccagatag aagatgccac cgagaagctc 300
aaggctaatg cagagtcaag taaaacctgg ctgaagggga aattcactga actcagatta 360
ctacttgacg aagaggaagc gctggccaag aaattcattg ataaaaacac gcagcttacc 420
ctccaggtgt acagggaaca agctgactct tgcagagagc aacttgacat catgaatgat 480
ctctccaaca gggtctggag tatcagccag gagcccgatc ctgtccagag gcttcaggca 540
tacacggcca ccgagcagga gatgcagcag cagatgagcc tcggggagct gtgccatccc 600
gtgcccctct cctttgagcc cgtcaagagc ttctttaagg gcctcgtgga agccgtggag 660
agtacattac agacgccatt ggacattcgc cttaaggaaa gcataaactg ccagctctca 720
gacccttcca gcaccaagcc aggtaccttg ttgaaaacca gcccctcacc agagcgatcg 780
ctattgctga aatacgcgcg cacgcccacg ctggatcctg acacgatgca cgcgcgcctg 840
cgcctgtccg ccgatcgcct gacggtgcgc tgcggcctgc tgggcagcct ggggcccgtg 900
cccgtgctgc ggttcgacgc gctctggcaa gtgctggctc gtgactgctt cgccaccggc 960
cgccactact gggaggttga cgtgcaggag gcgggcgccg gctggtgggt gggcgcggcc 1020
tacgcctccc ttcggcgccg cggggcctcg gccgccgccc gcctgggctg caaccgccag 1080
tcctggtgcc tcaagcgcta cgaccttgag tactgggcct tccacgacgg ccagcgcagc 1140
cgcctgcggc cccgcgacga cctcgaccgg ctcggcgtct tcctggacta cgaggccggc 1200
gtcctcgcct tctacgacgt gacgggcggc atgagccacc tgcatacctt ccgcgccacg 1260
ttccaggagc cgctctaccc ggccctgcgg ctctgggagg gggccatcag catcccccgg 1320
ctgccctag 1329

<210> 28
<211> 442
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 28
Met Ala Gly Ala Ala Thr Gly Ser Arg Thr Pro Gly Arg Ser Glu Leu
1 5 10 15

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

325 330 335
Val Gly Ala Ala Tyr Ala Ser Leu Arg Arg Arg Gly Ala Ser Ala Ala
340 345 350
Ala Arg Leu Gly Cys Asn Arg Gln Ser Trp Cys Leu Lys Arg Tyr Asp
355 360 365
Leu Glu Tyr Trp Ala Phe His Asp Gly Gln Arg Ser Arg Leu Arg Pro
370 375 380
Arg Asp Asp Leu Asp Arg Leu Gly Val Phe Leu Asp Tyr Glu Ala Gly
385 390 395 400
Val Leu Ala Phe Tyr Asp Val Thr Gly Gly Met Ser His Leu His Thr
405 410 415
Phe Arg Ala Thr Phe Gln Glu Pro Leu Tyr Pro Ala Leu Arg Leu Trp
420 425 430
Glu Gly Ala Ile Ser Ile Pro Arg Leu Pro
435 440

<210> 29
<211> 1398
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 29

atgcccgcaa ccccgtccct gaaggtggtc catgagctgc ctgcctgtac cctctgtgcg 60
gggccgctgg aggatgcggt gaccattccc tgtggacaca ccttctgccg gctctgcctc 120
cccgcgctct cccagatggg ggcccaatcc tcgggcaaga tcctgctctg cccgctctgc 180
caagaggagg agcaggcaga gactcccatg gcccctgtgc ccctgggccc gctgggagaa 240
acttactgcg aggagcacgg cgagaagatc tacttcttct gcgagaacga tgccgagttc 300
ctctgtgtgt tctgcaggga gggtcccacg caccaggcgc acaccgtggg gttcctggac 360
gaggccattc agccctaccg ggatcgtctc aggagtcgac tggaagctct gagcacggag 420
agagatgaga ttgaggatgt aaagtgtcaa gaagaccaga agcttcaagt gctgctgact 480
cagatcgaaa gcaagaagca tcaggtggaa acagcttttg agaggctgca gcaggagctg 540
gagcagcagc gatgtctcct gctggccagg ctgagggagc tggagcagca gatttggaag 600
gagagggatg aatatatcac aaaggtctct gaggaagtca cccggcttgg agcccaggtc 660
aaggagctgg aggagaagtg tcagcagcca gcaagtgagc ttctacaaga tgtcagagtc 720
aaccagagca ggtgtgagat gaagactttt gtgagtcctg aggccatttc tcctgacctt 780
gtcaagaaga tccgtgattt ccacaggaaa atactcaccc tcccagagat gatgaggatg 840
ttctcagaaa acttggcgca tcatctggaa atagattcag gggtcatcac tctggaccct 900
cagaccgcca gccggagcct ggttctctcg gaagacagga agtcagtgag gtacacccgg 960
cagaagaaga gcctgccaga cagccccctg cgcttcgacg gcctcccggc ggttctgggc 1020
ttcccgggct tctcctccgg gcgccaccgc tggcaggttg acctgcagct gggcgacggc 1080
ggcggctgca cggtgggggt ggccggggag ggggtgagga ggaagggaga gatgggactc 1140

agcgccgagg acggcgtctg ggccgtgatc atctcgcacc agcagtgctg ggccagcacc 1200
tccccgggca ccgacctgcc gctgagcgag atcccgcgcg gcgtgagagt cgccctggac 1260
tacgaggcgg ggcaggtgac cctccacaac gcccagaccc aggagcccat cttcaccttc 1320
actgcctctt tctccggcaa agtcttccct ttctttgccg tctggaaaaa aggttcctgc 1380
cttacgctga aaggctga 1398

<210> 30
<211> 465
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 30

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

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

<210> 31
<211> 1695
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 31
atggctgagt tggatctaat ggctccaggg ccactgccca gggccactgc tcagccccca 60
gcccctctca gcccagactc tgggtcaccc agcccagatt ctgggtcagc cagcccagtg 120
gaagaagagg acgtgggctc ctcggagaag cttggcaggg agacggagga acaggacagc 180

gactctgcag agcaggggga tcctgctggt gaggggaaag aggtcctgtg tgacttctgc 240
cttgatgaca ccagaagagt gaaggcagtg aagtcctgtc taacctgcat ggtgaattac 300
tgtgaagagc acttgcagcc gcatcaggtg aacatcaaac tgcaaagcca cctgctgacc 360
gagccagtga aggaccacaa ctggcgatac tgccctgccc accacagccc actgtctgcc 420
ttctgctgcc ctgatcagca gtgcatctgc caggactgtt gccaggagca cagtggccac 480
accatagtct ccctggatgc agcccgcagg gacaaggagg ctgaactcca gtgcacccag 540
ttagacttgg agcggaaact caagttgaat gaaaatgcca tctccaggct ccaggctaac 600
caaaagtctg ttctggtgtc ggtgtcagag gtcaaagcgg tggctgaaat gcagtttggg 660
gaactccttg ctgctgtgag gaaggcccag gccaatgtga tgctcttctt agaggagaag 720
gagcaagctg cgctgagcca ggccaacggt atcaaggccc acctggagta caggagtgcc 780
gagatggaga agagcaagca ggagctggag aggatggcgg ccatcagcaa cactgtccag 840
ttcttggagg agtactgcaa gtttaagaac actgaagaca tcaccttccc tagtgtttac 900
gtagggctga aggataaact ctcgggcatc cgcaaagtta tcacggaatc cactgtacac 960
ttaatccagt tgctggagaa ctataagaaa aagctccagg agttttccaa ggaagaggag 1020
tatgacatca gaactcaagt gtctgccgtt gttcagcgca aatattggac ttccaaacct 1080
gagcccagca ccagggaaca gttcctccaa tatgcgtatg acatcacgtt tgacccggac 1140
acagcacaca agtatctccg gctgcaggag gagaaccgca aggtcaccaa caccacgccc 1200
tgggagcatc cctacccgga cctccccagc aggttcctgc actggcggca ggtgctgtcc 1260
cagcagagtc tgtacctgca caggtactat tttgaggtgg agatcttcgg ggcaggcacc 1320
tatgttggcc tgacctgcaa aggcatcgac cggaaagggg aggagcgcaa cagttgcatt 1380
tccggaaaca acttctcctg gagcctccaa tggaacggga aggagttcac ggcctggtac 1440
agtgacatgg agaccccact caaagctggc cctttccgga ggctcggggt ctatatcgac 1500
ttcccgggag ggatcctttc cttctatggc gtagagtatg ataccatgac tctggttcac 1560
aagtttgcct gcaaattttc agaaccagtc tatgctgcct tctggctttc caagaaggaa 1620
aacgccatcc ggattgtaga tctgggagag gaacccgaga agccagcacc gtccttggtg 1680
gggactgctc cctag 1695

<210> 32
<211> 564
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 32

Met Ala Glu Leu Asp Leu Met Ala Pro Gly Pro Leu Pro Arg Ala Thr
1 5 10 15
Ala Gln Pro Pro Ala Pro Leu Ser Pro Asp Ser Gly Ser Pro Ser Pro
20 25 30
Asp Ser Gly Ser Ala Ser Pro Val Glu Glu Glu Asp Val Gly Ser Ser
35 40 45
Glu Lys Leu Gly Arg Glu Thr Glu Glu Gln Asp Ser Asp Ser Ala Glu
50 55 60

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

370 375 380

Tyr Leu Arg Leu Gln Glu Glu Asn Arg Lys Val Thr Asn Thr Thr Pro
385 390 395 400
Trp Glu His Pro Tyr Pro Asp Leu Pro Ser Arg Phe Leu His Trp Arg
405 410 415
Gln Val Leu Ser Gln Gln Ser Leu Tyr Leu His Arg Tyr Tyr Phe Glu
420 425 430
Val Glu Ile Phe Gly Ala Gly Thr Tyr Val Gly Leu Thr Cys Lys Gly
435 440 445
Ile Asp Arg Lys Gly Glu Glu Arg Asn Ser Cys Ile Ser Gly Asn Asn
450 455 460
Phe Ser Trp Ser Leu Gln Trp Asn Gly Lys Glu Phe Thr Ala Trp Tyr
465 470 475 480
Ser Asp Met Glu Thr Pro Leu Lys Ala Gly Pro Phe Arg Arg Leu Gly
485 490 495
Val Tyr Ile Asp Phe Pro Gly Gly Ile Leu Ser Phe Tyr Gly Val Glu
500 505 510
Tyr Asp Thr Met Thr Leu Val His Lys Phe Ala Cys Lys Phe Ser Glu
515 520 525
Pro Val Tyr Ala Ala Phe Trp Leu Ser Lys Lys Glu Asn Ala Ile Arg
530 535 540
Ile Val Asp Leu Gly Glu Glu Pro Glu Lys Pro Ala Pro Ser Leu Val
545 550 555 560
Gly Thr Ala Pro

<210> 33
<211> 1434
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 33
atggaggctg tggaactcgc cagaaaactg caggaggaag ctacgtgctc catctgtctg 60
gattacttca cagaccctgt gatgaccacc tgtggccaca acttctgccg agcctgcatc 120
cagctgagct gggaaaaggc gaggggcaag aaggggaggc ggaagcggaa gggctccttc 180
ccctgccccg agtgcagaga gatgtccccg cagaggaacc tgctgcccaa ccggctgctg 240
accaaggtgg ccgagatggc gcagcagcat cctggtctgc agaagcaaga cctgtgccag 300
gagcaccacg agcccctcaa gcttttctgc cagaaggacc agagccccat ctgtgtggtg 360
tgcagggagt cccgggagca ccggctgcac agggtgctgc ccgccgagga ggcagtgcag 420
gggtacaagt tgaagctgga ggaggacatg gagtaccttc gggagcagat caccaggaca 480
gggaatctgc aggccaggga ggagcagagc ttagccgagt ggcagggcaa ggtgaaggag 540
cggagagaac gcattgtgct ggagtttgag aagatgaacc tctacctggt ggaagaagag 600

cagaggctcc tccaggctct ggagacggaa gaagaggaga ctgccagcag gctccgggag 660
agcgtggcct gcctggaccg gcagggtcac tctctggagc tgctgctgct gcagctggag 720
gagcggagca cacaggggcc cctccagatg ctgcaggaca tgaaggaacc cctgagcagg 780
aagaacaacg tgagtgtgca gtgcccagag gttgcccccc caaccagacc caggactgtg 840
tgcagagttc ccggacagat tgaagtgcta agaggctttc tagaggatgt ggtgcctgat 900
gccacctccg cgtaccccta cctcctcctg tatgagagcc gccagaggcg ctacctcggc 960
tcttcgccgg agggcagtgg gttctgcagc aaggaccgat ttgtggctta cccctgtgct 1020
gtgggccaga cggccttctc ctctgggagg cactactggg aggtgggcat gaacatcacc 1080
ggggacgcgt tgtgggccct gggtgtgtgc agggacaacg tgagccggaa agacagggtc 1140
cccaagtgcc ccgaaaacgg cttctgggtg gtgcagctgt ccaaggggac caagtactta 1200
tccaccttct ctgccctaac cccggtcatg ctgatggagc ctcccagcca catgggcatc 1260
ttcctggact tcgaagccgg ggaagtgtcc ttctacagtg taagcgatgg gtcccacctg 1320
cacacctact cccaggccac cttcccaggc cccctgcagc ctttcttctg cctgggggct 1380
ccgaagtctg gtcagatggt catctccaca gtgaccatgt gggtgaaagg atag 1434

<210> 34
<211> 477
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 34

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

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

465 470 475

<210> 35

<211> 1945

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 35

atggaaacac tggagtcaga actgacctgc cctatttgtc tggagctctt tgaggaccct 60
cttctactgc cctgcgcaca cagcctctgc ttcaactgcg cccaccgcat cctagtatca 120
cactgtgcca ccaacgagtc tgtggagtcc atcaccgcct tccagtgccc cacctgccgg 180
catgtcatca ccctcagcca gcgaggtcta gacgggctca agcgcaacgt caccctacag 240
aacatcatcg acaggttcca gaaagcatca gtgagcgggc ccaactctcc cagcgagacc 300
cgtcgggagc gggcctttga cgccaacacc atgacctccg ccgagaaggt cctctgccag 360
ttttgtgacc aggatcctgc ccaggacgct gtgaagacct gtgtcacttg tgaagtatcc 420
tactgtgacg agtgcctgaa agccactcac ccgaataaga agccctttac aggccatcgt 480
ctgattgagc caattccgga ctctcacatc cgggggctga tgtgcttgga gcatgaggat 540
gagaaggtga atatgtactg tgtgaccgat gaccagttaa tctgtgcctt gtgtaaactg 600
gttgggcggc accgcgatca tcaggtggca gctttgagtg agcgctatga caaattgaag 660
caaaacttag agagtaacct caccaacctt attaagagga acacagaact ggagaccctt 720
ttggctaaac tcatccaaac ctgtcaacat gttgaagtca atgcatcacg tcaagaagcc 780
aaattgacag aggagtgtga tcttctcatt gagatcattc agcaaagacg acagattatt 840
ggaaccaaga tcaaagaagg gaaggtgatg aggcttcgca aactggctca gcagattgca 900
aactgcaaac agtgcattga gcggtcagca tcactcatct cccaagcgga acactctctg 960
aaggagaatg atcatgcgcg tttcctacag actgctaaga atatcaccga gagagtctcc 1020
atggcaactg catcctccca ggttctaatt cctgaaatca acctcaatga cacatttgac 1080
acctttgcct tagatttttc ccgagagaag aaactgctag aatgtctgga ttaccttaca 1140
gctcccaacc ctcccacaat tagagaagag ctctgcacag cttcatatga caccatcact 1200
gtgcattgga cctccgatga tgagttcagc gtggtctcct acgagctcca gtacaccata 1260
ttcaccggac aagccaacgt cgttagtctg tgtaattcgg ctgatagctg gatgatagta 1320
cccaacatca agcagaacca ctacacggtg cacggtctgc agagcggcac caagtacatc 1380
ttcatggtca aggccatcaa ccaggcgggc agccgcagca gtgagcctgg gaagttgaag 1440
acaaacagcc aaccatttaa actggatccc aaatctgctc atcgaaaact gaaggtgtcc 1500
catgataact tgacagtaga acgtgatgag tcatcatcca agaagagtca cacacctgaa 1560
cgcttcacca gccaggggag ctatggagta gctggaaatg tgtttattga tagtggccgg 1620
cattattggg aagtggtcat aagtggaagc acatggtatg ccattggtct tgcttacaaa 1680
tcagccccga agcatgaatg gattgggaag aactctgctt cctgggcgct ctgccgctgc 1740
aacaataact gggtggtgag acacaatagc aaggaaatcc ccattgagcc tgcccccccac 1800
ctccggcgcg tgggcatcct gctggactat gataacggct ctatcgcctt ttatgatgct 1860
ttgaactcca tccacctcta caccttcgac gtcgcatttg cgcagcctgt ttgccccacc 1920
ttcaccgtgt ggaacaagtg tctga 1945

<210> 36
<211> 667
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 36

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

Ile Gln Gln Arg Arg Gln Ile Ile Gly Thr Lys Ile Lys Glu Gly Lys
275 280 285
Val Met Arg Leu Arg Lys Leu Ala Gln Gln Ile Ala Asn Cys Lys Gln
290 295 300
Cys Ile Glu Arg Ser Ala Ser Leu Ile Ser Gln Ala Glu His Ser Leu
305 310 315 320
Lys Glu Asn Asp His Ala Arg Phe Leu Gln Thr Ala Lys Asn Ile Thr
325 330 335
Glu Arg Val Ser Met Ala Thr Ala Ser Ser Gln Val Leu Ile Pro Glu
340 345 350
Ile Asn Leu Asn Asp Thr Phe Asp Thr Phe Ala Leu Asp Phe Ser Arg
355 360 365
Glu Lys Lys Leu Leu Glu Cys Leu Asp Tyr Leu Thr Ala Pro Asn Pro
370 375 380
Pro Thr Ile Arg Glu Glu Leu Cys Thr Ala Ser Tyr Asp Thr Ile Thr
385 390 395 400
Val His Trp Thr Ser Asp Asp Glu Phe Ser Val Val Ser Tyr Glu Leu
405 410 415
Gln Tyr Thr Ile Phe Thr Gly Gln Ala Asn Val Val Ser Leu Cys Asn
420 425 430
Ser Ala Asp Ser Trp Met Ile Val Pro Asn Ile Lys Gln Asn His Tyr
435 440 445
Thr Val His Gly Leu Gln Ser Gly Thr Lys Tyr Ile Phe Met Val Lys
450 455 460
Ala Ile Asn Gln Ala Gly Ser Arg Ser Ser Glu Pro Gly Lys Leu Lys
465 470 475 480
Thr Asn Ser Gln Pro Phe Lys Leu Asp Pro Lys Ser Ala His Arg Lys
485 490 495
Leu Lys Val Ser His Asp Asn Leu Thr Val Glu Arg Asp Glu Ser Ser
500 505 510
Ser Lys Lys Ser His Thr Pro Glu Arg Phe Thr Ser Gln Gly Ser Tyr
515 520 525
Gly Val Ala Gly Asn Val Phe Ile Asp Ser Gly Arg His Tyr Trp Glu
530 535 540
Val Val Ile Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Ala Ile Gly Leu Ala Tyr Lys
545 550 555 560
Ser Ala Pro Lys His Glu Trp Ile Gly Lys Asn Ser Ala Ser Trp Ala
565 570 575
Leu Cys Arg Cys Asn Asn Asn Trp Val Val Arg His Asn Ser Lys Glu

580 585 590

Ile Pro Ile Glu Pro Ala Pro His Leu Arg Arg Val Gly Ile Leu Leu

595 600 605

Asp Tyr Asp Asn Gly Ser Ile Ala Phe Tyr Asp Ala Leu Asn Ser Ile

610 615 620

His Leu Tyr Thr Phe Asp Val Ala Phe Ala Gln Pro Val Cys Pro Thr

625 630 635 640

Phe Thr Val Trp Asn Lys Cys Leu Thr Ile Ile Thr Gly Leu Pro Ile

645 650 655

Pro Asp His Leu Asp Cys Thr Glu Gln Leu Pro

660 665

<210> 37

<211> 2649

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 37

atggagcctg cacccgcccg atctccgagg ccccagcagg accccgcccg gccccaggag 60

cccaccatgc ctcccccccga gacccccctct gaaggccgcc agcccagccc cagccccagc 120

cctacagagc gagcccccgc ttcggaggag gagttccagt ttctgcgctg ccagcaatgc 180

caggcggaag ccaagtgccc gaagctgctg ccttgtctgc acacgctgtg ctcaggatgc 240

ctggaggcgt cgggcatgca gtgccccatc tgccaggcgc cctggcccct aggtgcagac 300

acacccgccc tggataacgt ctttttcgag agtctgcagc ggcgcctgtc ggtgtaccgg 360

cagattgtgg atgcgcaggc tgtgtgcacc cgctgcaaag agtcggccga cttctggtgc 420

tttgagtgcg agcagctcct ctgcgccaag tgcttcgagg cacaccagtg gttcctcaag 480

cacgaggccc ggcccctagc agagctgcgc aaccagtcgg tgcgtgagtt cctggacggc 540

acccgcaaga ccaacaacat cttctgctcc aaccccaacc accgcacccc tacgctgacc 600

agcatctact gccgaggatg ttccaagccg ctgtgctgct cgtgcgcgct ccttgacagc 660

agccacagtg agctcaagtg cgacatcagc gcagagatcc agcagcgaca ggaggagctg 720

gacgccatga cgcaggcgct gcaggagcag gatagtgcct ttggcgcggt tcacgcgcag 780

atgcacgcgg ccgtcggcca gctgggccgc gcgcgtgccg agaccgagga gctgatccgc 840

gagcgcgtgc gccaggtggt agctcacgtg cgggctcagg agcgcgagct gctggaggct 900

gtggacgcgc ggtaccagcg cgactacgag gagatggcca gtcggctggg ccgcctggat 960

gctgtgctgc agcgcatccg cacgggcagc gcgctggtgc agaggatgaa gtgctacgcc 1020

tcggaccagg aggtgctgga catgcacggt ttcctgcgcc aggcgctctg ccgcctgcgc 1080

caggaggagc cccagagcct gcaagctgcc gtgcgcaccg atggcttcga cgagttcaag 1140

gtgcgcctgc aggacctcag ctcttgcatc acccagggga aagatgcagc tgtatccaag 1200

aaagccagcc cagaggctgc cagcactccc agggacccta ttgacgttga cctgcccgag 1260

gaggcagaga gagtgaaggc ccaggttcag gccctggggc tggctgaagc ccagcctatg 1320

gctgtggtac agtcagtgcc cggggcacac cccgtgccag tgtacgcctt ctccatcaaa 1380

ggcccttcct atggagagga tgtctccaat acaacgacag cccagaagag gaagtgcagc 1440
cagacccagt gccccaggaa ggtcatcaag atggagtctg aggaggggaa ggaggcaagg 1500
ttggctcgga gctccccgga gcagcccagg cccagcacct ccaaggcagt ctcaccaccc 1560
cacctggatg gaccgcctag ccccaggagc cccgtcatag gaagtgaggt cttcctgccc 1620
aacagcaacc acgtggccag tggcgccggg gaggcagagg aacgcgttgt ggtgatcagc 1680
agctcggaag actcagatgc cgaaaactcg tcctcccgag agctggatga cagcagcagt 1740
gagtccagtg acctccagct ggaaggcccc agcaccctca gggtcctgga cgagaacctt 1800
gctgaccccc aagcagaaga cagacctctg gttttctttg acctcaagat tgacaatgaa 1860
acccagaaga ttagccagct ggctgcggtg aaccgggaaa gcaagttccg cgtggtcatc 1920
cagcctgaag ccttcttcag catctactcc aaggccgtgt ccctggaggt ggggctgcag 1980
cacttcctca gctttctgag ctccatgcgc cgccctatct tggcctgcta caagctgtgg 2040
gggcctggcc tcccaaactt cttccgggcc ctggaggaca ttaacaggct gtgggaattc 2100
caggaggcca tctcgggctt cctggctgcc ctgcctctca tccgggagcg tgtgcccggg 2160
gccagcagct tcaaactcaa gaacctggcc cagacctacc tggcgagaaa catgagcgag 2220
cgcagcgcca tggctgccgt gctggccatg cgtgacctgt gccgcctcct cgaggtctcc 2280
ccgggccccc agctggccca gcatgtctac cccttcagta gcctgcagtg ctttgcctcc 2340
ctgcagcccc tggtgcaggc agctgtgctg ccccgggctg aggcccgcct cctggcccta 2400
cacaacgtga gcttcatgga gctgctgagt gcacaccgcc gtgaccggca gggggggcctg 2460
aagaagtaca gccgctatct aagcctgcag accaccacgt tgccccctgc ccagcctgct 2520
ttcaacctgc aggctctggg cacctacttt gaaggcctgt tggagggtcc ggcgctggca 2580
cgggcagaag gagtctccac cccacttgct ggccgtggct tggcagagag ggcctcccag 2640
cagagctga 2649

<210> 38
<211> 882
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 38

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

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

405 410 415

Asp Leu Pro Glu Glu Ala Glu Arg Val Lys Ala Gln Val Gln Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

Ala His Pro Val Pro Val Tyr Ala Phe Ser Ile Lys Gly Pro Ser Tyr

450 455 460

Gly Glu Asp Val Ser Asn Thr Thr Thr Ala Gln Lys Arg Lys Cys Ser

465 470 475 480

Gln Thr Gln Cys Pro Arg Lys Val Ile Lys Met Glu Ser Glu Glu Gly

485 490 495

Lys Glu Ala Arg Leu Ala Arg Ser Ser Pro Glu Gln Pro Arg Pro Ser

500 505 510

Thr Ser Lys Ala Val Ser Pro Pro His Leu Asp Gly Pro Pro Ser Pro

515 520 525

Arg Ser Pro Val Ile Gly Ser Glu Val Phe Leu Pro Asn Ser Asn His

530 535 540

Val Ala Ser Gly Ala Gly Glu Ala Glu Glu Arg Val Val Val Ile Ser

545 550 555 560

Ser Ser Glu Asp Ser Asp Ala Glu Asn Ser Ser Ser Arg Glu Leu Asp

565 570 575

Asp Ser Ser Ser Glu Ser Ser Asp Leu Gln Leu Glu Gly Pro Ser Thr

580 585 590

Leu Arg Val Leu Asp Glu Asn Leu Ala Asp Pro Gln Ala Glu Asp Arg

595 600 605

Pro Leu Val Phe Phe Asp Leu Lys Ile Asp Asn Glu Thr Gln Lys Ile

610 615 620

Ser Gln Leu Ala Ala Val Asn Arg Glu Ser Lys Phe Arg Val Val Ile

625 630 635 640

Gln Pro Glu Ala Phe Phe Ser Ile Tyr Ser Lys Ala Val Ser Leu Glu

645 650 655

Val Gly Leu Gln His Phe Leu Ser Phe Leu Ser Ser Met Arg Arg Pro

660 665 670

Ile Leu Ala Cys Tyr Lys Leu Trp Gly Pro Gly Leu Pro Asn Phe Phe

675 680 685

Arg Ala Leu Glu Asp Ile Asn Arg Leu Trp Glu Phe Gln Glu Ala Ile

690 695 700

Ser Gly Phe Leu Ala Ala Leu Pro Leu Ile Arg Glu Arg Val Pro Gly

705 710 715 720

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

<210> 39
<211> 2346
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 39

atggctaaga cccctagtga ccatctgctg tccaccctgg aggagctggt gccctatgac 60
ttcgagaagt tcaagttcaa gctgcagaac accagtgtgc agaaggagca ctccaggatc 120
ccccggagcc agatccagag agccaggccg gtgaagatgg ccactctgct ggtcacctac 180
tatggggaag agtacgccgt gcagctcacc ctgcaggtcc tgcgggccat caaccagcgc 240
ctgctggccg aggagctcca cagggcagcc attcaggaat attccacaca agaaaacggc 300
acagatgatt ccgcagcgtc cagctccctg ggggagaaca agcccaggag cctgaagact 360
ccagaccacc ccgaggggaa cgaggggaac ggccctcggc cgtacggggg cggagctgcc 420
agcctgcggt gcagccagcc cgaggccggg agggggctgt cgaggaagcc cctgagcaaa 480
cgcagagaga aggcctcgga gggcctggac gcgcagggca agcctcggac ccggagcccg 540
gccctgccgg gcgggagaag ccccggcccc tgcagggcgc tagaggggg ccaggccgag 600
gtccggctgc gcagaaacgc cagctccgcg gggaggctgc aggggctggc ggggggcgcc 660
ccggggcaga aggagtgcag gcccttcgaa gtgtacctgc cctcgggaaa gatgcgacct 720
agaagccttg aggtcaccat ttctacaggg gagaaggcgc ccgcaaatcc agaaattctc 780

ctgactctag aggaaaagac agctgcgaat ctggactcgg caacagaacc ccgggcaagg 840
cccactccgg atggaggggc atctgcggac ctgaaggaag gccctggaaa tccagaacat 900
tcggtcaccg gaaggccacc agacacggct gcgagtcccc gctgccacgc ccaggaagga 960
gacccagttg acggtacctg tgtgcgtgat tcctgcagct tccccgaggc agtttctggg 1020
cacccccagg cctcaggcag ccgctcacct ggctgccccc ggtgccagga ctcccatgaa 1080
aggaagagcc cgggaagcct aagccccccag cccctgccac agtgtaagcg ccacctgaag 1140
caggtccagc tgctcttctg tgaggatcac gatgagccca tctgcctcat ctgcagtctg 1200
agtcaggagc accaaggcca ccgggtgcgc cccattgagg aggtcgccct ggaacacaag 1260
aagaaaattc agaagcagct ggagcatctg aagaagctga gaaaatcagg ggaggagcag 1320
cgatcctatg gggaggagaa ggcagtgagc tttctgaaac aaactgaagc gctgaagcag 1380
cgggtgcaga ggaagctgga gcaggtgtac tacttcctgg agcagcaaga gcatttcttt 1440
gtggcctcac tggaggacgt gggccagatg gttgggcaga tcaggaaggc atatgacacc 1500
cgcgtatccc aggacatcgc cctgctcgat gcgctgattg gggaactgga ggccaaggag 1560
tgccagtcag aatgggaact tctgcaggac attggagaca tcttgcacag ggctaagaca 1620
gtgcctgtcc ctgaaaagtg gaccactcct caagagataa aacaaaagat ccaactcctc 1680
caccagaagt cagagtttgt ggagaagagc acaaagtact tctcagaaac cctgcgttca 1740
gaaatggaaa tgttcaatgt tccagagctg attggcgctc aggcacatgc tgttaatgtg 1800
attctggatg cagaaaccgc ttaccccaac ctcatcttct ctgatgatct gaagagtgtt 1860
agacttggaa acaagtggga gaggctgcct gatggcccgc aaagatttga cagctgtatc 1920
attgttctgg gctctccgag tttcctctct ggccgccgtt actgggaggt ggaggttgga 1980
gacaagacag catggatcct gggagcctgc aagacatcca taagcaggaa agggaacatg 2040
actctgtcgc cagagaatgg ctactgggtg gtgataatga tgaaggaaaa tgagtaccag 2100
gcgtccagcg ttcccccgac ccgcctgcta ataaaggagc ctcccaagcg tgtgggcatc 2160
ttcgtggact acagagttgg aagcatctcc ttttacaatg tgacagccag atcccacatc 2220
tatacattcg ccagctgctc tttctctggg ccccttcaac ctatcttcag ccctgggaca 2280
cgtgatggag ggaagaacac agctcctctg actatctgtc cagtgggtgg tcaggggcct 2340
gactga 2346

<210> 40
<211> 781
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 40

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

50 55 60

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

Pro Gln Pro Leu Pro Gln Cys Lys Arg His Leu Lys Gln Val Gln Leu
370 375 380
Leu Phe Cys Glu Asp His Asp Glu Pro Ile Cys Leu Ile Cys Ser Leu
385 390 395 400
Ser Gln Glu His Gln Gly His Arg Val Arg Pro Ile Glu Glu Val Ala
405 410 415
Leu Glu His Lys Lys Lys Ile Gln Lys Gln Leu Glu His Leu Lys Lys
420 425 430
Leu Arg Lys Ser Gly Glu Glu Gln Arg Ser Tyr Gly Glu Glu Lys Ala
435 440 445
Val Ser Phe Leu Lys Gln Thr Glu Ala Leu Lys Gln Arg Val Gln Arg
450 455 460
Lys Leu Glu Gln Val Tyr Tyr Phe Leu Glu Gln Gln Glu His Phe Phe
465 470 475 480
Val Ala Ser Leu Glu Asp Val Gly Gln Met Val Gly Gln Ile Arg Lys
485 490 495
Ala Tyr Asp Thr Arg Val Ser Gln Asp Ile Ala Leu Leu Asp Ala Leu
500 505 510
Ile Gly Glu Leu Glu Ala Lys Glu Cys Gln Ser Glu Trp Glu Leu Leu
515 520 525
Gln Asp Ile Gly Asp Ile Leu His Arg Ala Lys Thr Val Pro Val Pro
530 535 540
Glu Lys Trp Thr Thr Pro Gln Glu Ile Lys Gln Lys Ile Gln Leu Leu
545 550 555 560
His Gln Lys Ser Glu Phe Val Glu Lys Ser Thr Lys Tyr Phe Ser Glu
565 570 575
Thr Leu Arg Ser Glu Met Glu Met Phe Asn Val Pro Glu Leu Ile Gly
580 585 590
Ala Gln Ala His Ala Val Asn Val Ile Leu Asp Ala Glu Thr Ala Tyr
595 600 605
Pro Asn Leu Ile Phe Ser Asp Asp Leu Lys Ser Val Arg Leu Gly Asn
610 615 620
Lys Trp Glu Arg Leu Pro Asp Gly Pro Gln Arg Phe Asp Ser Cys Ile
625 630 635 640
Ile Val Leu Gly Ser Pro Ser Phe Leu Ser Gly Arg Arg Tyr Trp Glu
645 650 655
Val Glu Val Gly Asp Lys Thr Ala Trp Ile Leu Gly Ala Cys Lys Thr
660 665 670
Ser Ile Ser Arg Lys Gly Asn Met Thr Leu Ser Pro Glu Asn Gly Tyr

675 680 685

Trp Val Val Ile Met Met Lys Glu Asn Glu Tyr Gln Ala Ser Ser Val

690 695 700

Pro Pro Thr Arg Leu Leu Ile Lys Glu Pro Pro Lys Arg Val Gly Ile

705 710 715 720

Phe Val Asp Tyr Arg Val Gly Ser Ile Ser Phe Tyr Asn Val Thr Ala

725 730 735

Arg Ser His Ile Tyr Thr Phe Ala Ser Cys Ser Phe Ser Gly Pro Leu

740 745 750

Gln Pro Ile Phe Ser Pro Gly Thr Arg Asp Gly Gly Lys Asn Thr Ala

755 760 765

Pro Leu Thr Ile Cys Pro Val Gly Gly Gln Gly Pro Asp

770 775 780

<210> 41

<211> 1428

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 41

atggcttcag cagcacgctt gacaatgatg tgggaggagg tcacatgccc tatctgcctg 60

gacccccttcg tggagcctgt gagcatcgag tgtggccaca gcttctgcca ggaatgcatc 120

tctcaggttg ggaaaggtgg gggcagcgtc tgtcctgtgt gccggcagcg ctttctgctc 180

aagaatctcc ggcccaatcg acagctagcc aacatggtga acaaccttaa agaaatcagc 240

caggaggcca gagagggcac acaggggaa cggtgtgcag tgcatggaga gagacttcac 300

ctgttctgtg agaaagatgg gaaggccctt tgctgggtat gtgcccagtc tcggaaacac 360

cgtgaccacg ccatggtccc tcttgaggag gctgcacagg agtaccagga gaagctccag 420

gtggcattag gggaactgag aagaaagcag gagttggctg agaagttgga agtggaaatt 480

gcaataaaga gagcagactg gaagaaaaca gtggaaacac agaaatctag gattcacgca 540

gagtttgtgc agcaaaaaaa cttcctggtt gaagaagaac agaggcagct gcaggagctg 600

gagaaggatg agagggagca gctgagaatc ctgggggaga aagaggccaa gctggcccag 660

cagagccagg ccctacagga gctcatctca gagctagatc gaaggtgcca cagctcagca 720

ctggaactgc tgcaggaggt gataattgtc ctggaaagga gtgagtcctg gaacctgaag 780

gacctggata ttacctctcc agaactcagg agtgtgtgcc atgtgccagg gctgaagaag 840

atgctgagga catgtgcagt ccacatcact ctggatccag acacagccaa tccgtggctg 900

atactttcag aagatcggag acaagtgagg cttggagaca cccagcagag catacctgga 960

aatgaagaga gatttgatag ttatcctatg gtcctgggtg cccagcactt tcactctgga 1020

aaacattact gggaggtaga tgtgacagga aaggaggcct gggacctggg tgtctgcaga 1080

gactctgtgc gcaggaaggg gcacttttg cttagttcca agagtggctt ctggacaatt 1140

tggttgtgga acaaacaaaa atatgaggct ggcacctacc cccagactcc cctccacctt 1200

caggtgcctc catgccaagt tgggattttc ctggactatg aggctggcat ggtctccttc 1260

tacaacatca ctgaccatgg ctccctcatc tactccttct ctgaatgtgc ctttacagga 1320
cctctgcggc ccttcttcag tcctggtttc aatgatggag gaaaaaacac agcccctcta 1380
accctctgtc cactgaatat tggatcacaa ggatccactg actattga 1428

<210> 42
<211> 475
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 42

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

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

<210> 43
<211> 1497
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 43
atggatttct cagtaaaggt agacatagag aaggaggtga cctgccccat ctgcctggag 60
ctcctgacag aacctctgag cctagattgt ggccacagct tctgccaagc ctgcatcact 120
gcaaagatca aggagtcagt gatcatctca agaggggaaa gcagctgtcc tgtgtgtcag 180
accagattcc agcctgggaa cctccgacct aatcggcatc tggccaacat agttgagaga 240
gtcaaagagg tcaagatgag cccacaggag gggcagaaga gagatgtctg tgagcaccat 300

ggaaaaaaac tccagatctt ctgtaaggag gatggaaaag tcatttgctg ggtttgtgaa 360
ctgtctcagg aacaccaagg tcaccaaaca ttccgcataa acgaggtggt caaggaatgt 420
caggaaaagc tgcaggtagc cctgcagagg ctgataaagg aggatcaaga ggctgagaag 480
ctggaagatg acatcagaca agagagaacc gcctggaaga attatatcca gatcgagaga 540
cagaagattc tgaaagggtt caatgaaatg agagtcatct tggacaatga ggagcagaga 600
gagctgcaaa agctggagga aggtgaggtg aatgtgctgg ataacctggc agcagctaca 660
gaccagctgg tccagcagag gcaggatgcc agcacgctca tctcagatct ccagcggagg 720
ttgaggggat cgtcagtaga gatgctgcag gatgtgattg acgtcatgaa aaggagtgaa 780
agctggacat tgaagaagcc aaaatctgtt tccaagaaac taaagagtgt attccgagta 840
ccagatctga gtgggatgct gcaagttctt aaagagctga cagatgtcca gtactactgg 900
gtggacgtga tgctgaatcc aggcagtgcc acttcgaatg ttgctatttc tgtggatcag 960
agacaagtga aaactgtacg cacctgcaca tttaagaatt caaatccatg tgatttttct 1020
gcttttggtg tcttcggctg ccaatatttc tcttcgggga aatattactg ggaagtagat 1080
gtgtctggaa agattgcctg gatcctgggc gtacacagta aaataagtag tctgaataaa 1140
aggaagagct ctgggtttgc ttttgatcca agtgtaaatt attcaaaagt ttactccaga 1200
tatagacctc aatatggcta ctgggttata ggattacaga atacatgtga atataatgct 1260
tttgaggact cctcctcttc tgatcccaag gttttgactc tctttatggc tgtgcctccc 1320
tgtcgtattg gggttttcct agactatgag gcaggcattg tctcattttt caatgtcaca 1380
aaccacggag cactcatcta caagttctct ggatgtcgct tttctcgacc tgcttatccg 1440
tatttcaatc cttggaactg cctagtcccc atgactgtgt gcccaccgag ctcctga 1497

<210> 44
<211> 498
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 44

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

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

420 425 430

Thr Leu Phe Met Ala Val Pro Pro Cys Arg Ile Gly Val Phe Leu Asp

435 440 445

Tyr Glu Ala Gly Ile Val Ser Phe Phe Asn Val Thr Asn His Gly Ala

450 455 460

Leu Ile Tyr Lys Phe Ser Gly Cys Arg Phe Ser Arg Pro Ala Tyr Pro

465 470 475 480

Tyr Phe Asn Pro Trp Asn Cys Leu Val Pro Met Thr Val Cys Pro Pro

485 490 495

Ser Ser

<210> 45

<211> 1725

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 45

atggctaccc tggttgtaaa caagctcgga gcgggagtag acagtggccg gcagggcagc 60

cgggggacag ctgtagtgaa ggtgctagag tgtggagttt gtgaagatgt cttttctttg 120

caaggagaca aagttccccg tcttttgctt tgtggccata ccgtctgtca tgactgtctc 180

actcgcctac ctcttcatgg aagagcaatc cgttgcccat ttgatcgaca agtaacagac 240

ctaggtgatt caggtgtctg gggattgaaa aaaaattttg ctttattgga gcttttggaa 300

cgactgcaga atgggcctat tggtcagtat ggagctgcag aagaatccat tgggatatct 360

ggagagagca tcattcgttg tgatgaagat gaagctcacc ttgcctctgt atattgcact 420

gtgtgtgcaa ctcatttgtg ctctgagtgt tctcaagtta ctcattctac aaagacatta 480

gcaaagcaca ggcgagttcc tctagctgat aaacctcatg agaaaactat gtgctctcag 540

caccaggtgc atgccattga gtttgtttgc ttggaagaag gttgtcaaac tagcccactc 600

atgtgctgtg tctgcaaaga atatggaaaa caccagggtc acaagcattc agtattggaa 660

ccagaagcta atcagatccg agcatcaatt ttagatatgg ctcactgcat acggaccttc 720

acagaggaaa tctcagatta ttccagaaaa ttagttggaa ttgtgcagca cattgaagga 780

ggagaacaaa tcgtggaaga tggaattgga atggctcaca cagaacatgt accagggact 840

gcagagaatg cccggtcatg tattcgagct tatttttatg atctacatga aactctgtgt 900

cgtcaagaag aaatggctct aagtgttgtt gatgctcatg ttcgtgaaaa attgatttgg 960

ctcaggcagc aacaagaaga tatgactatt ttgttgtcag aggtttctgc agcctgcctc 1020

cactgtgaaa agactttgca gcaggatgat tgtagagttg tcttggcaaa acaggaaatt 1080

acaaggttac tggaaacatt gcagaaacag cagcagcagt ttacagaagt tgcagatcac 1140

attcagttgg atgccagcat ccctgtcact tttacaaagg ataatcgagt tcacattgga 1200

ccaaaaatgg aaattcgggt cgttacgtta ggattggatg gtgctggaaa aactactatc 1260

ttgtttaagt taaaacagga tgaattcatg cagcccattc caacaattgg ttttaacgtg 1320

gaaactgtag aatataaaaa tctaaaattc actatttggg atgtaggtgg aaaacacaaa 1380

ttaagaccat tgtggaaaca ttattacctc aatactcaag ctgttgtgtt tgttgtagat 1440

agcagtcata gagacagaat tagtgaagca cacagcgaac ttgcaaagtt gttaacggaa 1500
aaagaactcc gagatgctct gctcctgatt tttgctaaca aacaggatgt tgctggagca 1560
ctgtcagtag aagaaatcac tgaactactc agtctccata aattatgctg tggccgtagc 1620
tggtatattc agggctgtga tgctcgaagt ggtatgggac tgtatgaagg gttggactgg 1680
ctctcacggc aacttgtagc tgctggagta ttggatgttg cttga 1725

<210> 46
<211> 574
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 46

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

225 230 235 240
Thr Glu Glu Ile Ser Asp Tyr Ser Arg Lys Leu Val Gly Ile Val Gln
245 250 255
His Ile Glu Gly Gly Glu Gln Ile Val Glu Asp Gly Ile Gly Met Ala
260 265 270
His Thr Glu His Val Pro Gly Thr Ala Glu Asn Ala Arg Ser Cys Ile
275 280 285
Arg Ala Tyr Phe Tyr Asp Leu His Glu Thr Leu Cys Arg Gln Glu Glu
290 295 300
Met Ala Leu Ser Val Val Asp Ala His Val Arg Glu Lys Leu Ile Trp
305 310 315 320
Leu Arg Gln Gln Gln Glu Asp Met Thr Ile Leu Leu Ser Glu Val Ser
325 330 335
Ala Ala Cys Leu His Cys Glu Lys Thr Leu Gln Gln Asp Asp Cys Arg
340 345 350
Val Val Leu Ala Lys Gln Glu Ile Thr Arg Leu Leu Glu Thr Leu Gln
355 360 365
Lys Gln Gln Gln Gln Phe Thr Glu Val Ala Asp His Ile Gln Leu Asp
370 375 380
Ala Ser Ile Pro Val Thr Phe Thr Lys Asp Asn Arg Val His Ile Gly
385 390 395 400
Pro Lys Met Glu Ile Arg Val Val Thr Leu Gly Leu Asp Gly Ala Gly
405 410 415
Lys Thr Thr Ile Leu Phe Lys Leu Lys Gln Asp Glu Phe Met Gln Pro
420 425 430
Ile Pro Thr Ile Gly Phe Asn Val Glu Thr Val Glu Tyr Lys Asn Leu
435 440 445
Lys Phe Thr Ile Trp Asp Val Gly Gly Lys His Lys Leu Arg Pro Leu
450 455 460
Trp Lys His Tyr Tyr Leu Asn Thr Gln Ala Val Val Phe Val Val Asp
465 470 475 480
Ser Ser His Arg Asp Arg Ile Ser Glu Ala His Ser Glu Leu Ala Lys
485 490 495
Leu Leu Thr Glu Lys Glu Leu Arg Asp Ala Leu Leu Leu Ile Phe Ala
500 505 510
Asn Lys Gln Asp Val Ala Gly Ala Leu Ser Val Glu Glu Ile Thr Glu
515 520 525
Leu Leu Ser Leu His Lys Leu Cys Cys Gly Arg Ser Trp Tyr Ile Gln
530 535 540

Gly Cys Asp Ala Arg Ser Gly Met Gly Leu Tyr Glu Gly Leu Asp Trp
545 550 555 560
Leu Ser Arg Gln Leu Val Ala Ala Gly Val Leu Asp Val Ala
565 570

<210> 47
<211> 3153
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 47

atggaggtgg cggtggagaa ggcggtggcg gcggcggcag cggcctcggc tgcggcctcc 60
gggggggccct cggcggcgcc gagcggggag aacgaggccg agagtcggca gggcccggac 120
tcggagcgcg gcggcgaggc ggcccggctc aacctgttgg acacttgcgc cgtgtgccac 180
cagaacatcc agagccgggc gcccaagctg ctgccctgcc tgcactcttt ctgccagcgc 240
tgcctgcccg cgccccagcg ctacctcatg ctgcccgcgc ccatgctggg ctcggccgag 300
accccgccac ccgtccctgc ccccggctcg ccggtcagcg gctcgtcgcc gttcgccacc 360
caagttggag tcattcgttg cccagtttgc agccaagaat gtgcagagag acacatcata 420
gataactttt ttgtgaagga cactactgag gttcccagca gtacagtaga aaagtcaaat 480
caggtatgta caagctgtga ggacaacgca gaagccaatg ggttttgtgt agagtgtgtt 540
gaatggctct gcaagacgtg tatcagagct catcagaggg taaagttcac aaaagaccac 600
actgtcagac agaaagagga agtatctcca gaggcagttg gtgtcaccag ccagcgacca 660
gtgttttgtc cttttcataa aaaggagcag ctgaagctgt actgtgagac atgtgacaaa 720
ctgacatgtc gagactgtca gttgttagaa cataaagagc atagatacca atttatagaa 780
gaagcttttc agaatcagaa agtgatcata gatacactaa tcaccaaact gatggaaaaa 840
acaaaataca taaaattcac aggaaatcag atccaaaaca gaattattga agtaaatcaa 900
aatcaaaagc aggtggaaca ggatattaaa gttgctatat ttacactgat ggtagaaata 960
aataaaaaag gaaaagctct actgcatcag ttagagagcc ttgcaaagga ccatcgcatg 1020
aaacttatgc aacaacaaca ggaagtggct ggactctcta aacaattgga gcatgtcatg 1080
catttttcta aatgggcagt ttccagtggc agcagtacag cattacttta tagcaaacga 1140
ctgattacat accggttacg gcacctcctt cgtgcaaggt gtgatgcatc cccagtgacc 1200
aacaacacca tccaatttca ctgtgatcct agtttctggg ctcaaaatat catcaactta 1260
ggttctttag taatcgagga taaagagagc cagccacaaa tgcctaagca gaatcctgtc 1320
gtggaacaga attcacagcc accaagtggt ttatcatcaa accagttatc caagttccca 1380
acacagatca gcctagctca attacggctc cagcatatgc agcaacaggt aatggctcag 1440
aggcaacagg tgcaacggag gccagcacct gtgggtttac caaaccctag aatgcagggg 1500
cccatccagc aaccttccat ctctcatcag caaccgcctc cacgtttgat aaactttcag 1560
aatcacagcc ccaaacccaa tggaccagtt cttcctcctc atcctcaaca actgagatat 1620
ccaccaaacc agaacatacc acgacaagca ataaagccaa acccccctaca gatggctttc 1680
ttggctcaac aagccataaa acagtggcag atcagcagtg gacagggaac cccatcaact 1740
accaacagca catcctctac tccttccagc cccacgatta ctagtgcagc aggatatgat 1800

ggaaaggctt ttggttcacc tatgatcgat ttgagctcac cagtgggagg gtcttataat 1860
cttccctctc ttccggatat tgactgttca agtactatta tgctggacaa tattgtgagg 1920
aaagatacta atatagatca tggccagcca agaccaccct caaacagaac ggtccagtca 1980
ccaaattcat cagtgccatc tccaggcctt gcaggacctg ttactatgac tagtgtacac 2040
cccccaatac gttcacctag tgcctccagc gttggaagcc gaggaagctc tggctcttcc 2100
agcaaaccag caggagctga ctctacacac aaagtcccag tggtcatgct ggagccaatt 2160
cgaataaaac aagaaaacag tggaccaccg gaaaattatg atttccctgt tgttatagtg 2220
aagcaagaat cagatgaaga atctaggcct caaaatgcca attatccaag aagcatactc 2280
acctccctgc tcttaaatag cagtcagagc tctacttctg aggagactgt gctaagatca 2340
gatgcccctg atagtacagg agatcaacct ggacttcacc aggacaattc ctcaaatgga 2400
aagtctgaat ggttggatcc ttcccagaag tcacctcttc atgttggaga gacaaggaaa 2460
gaggatgacc ccaatgagga ctggtgtgca gtttgtcaaa acggagggga actcctctgc 2520
tgtgaaaagt gccccaaagt attccatctt tcttgtcatg tgcccacatt gacaaatttt 2580
ccaagtggag agtggatttg cactttctgc cgagacttat ctaaaccaga agttgaatat 2640
gattgtgatg ctcccagtca caactcagaa aaaaagaaaa ctgaaggcct tgttaagtta 2700
acacctatag ataaaaggaa gtgtgagcgc ctacttttat ttctttactg ccatgaaatg 2760
agcctggctt ttcaagaccc tgttcctcta actgtgcctg attattacaa aataattaaa 2820
aatccaatgg atttgtcaac catcaagaaa agactacaag aagattattc catgtactca 2880
aaacctgaag attttgtagc tgattttaga ttgatctttc aaaactgtgc tgaattcaat 2940
gagcctgatt cagaagtagc caatgctggt ataaaacttg aaaattattt tgaagaactt 3000
ctaaagaacc tctatccaga aaaaaggttt cccaaaccag aattcaggaa tgaatcagaa 3060
gataataaat ttagtgatga ttcagatgat gactttgtac agccccggaa gaaacgcctc 3120
aaaagcattg aagaacgcca gttgcttaaa taa 3153

<210> 48
<211> 1050
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 48

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

85 90 95

Gly Ser Ala Glu Thr Pro Pro Pro Val Pro Ala Pro Gly Ser Pro Val
100 105 110

Ser Gly Ser Ser Pro Phe Ala Thr Gln Val Gly Val Ile Arg Cys Pro
115 120 125

Val Cys Ser Gln Glu Cys Ala Glu Arg His Ile Ile Asp Asn Phe Phe
130 135 140

Val Lys Asp Thr Thr Glu Val Pro Ser Ser Thr Val Glu Lys Ser Asn
145 150 155 160

Gln Val Cys Thr Ser Cys Glu Asp Asn Ala Glu Ala Asn Gly Phe Cys
165 170 175

Val Glu Cys Val Glu Trp Leu Cys Lys Thr Cys Ile Arg Ala His Gln
180 185 190

Arg Val Lys Phe Thr Lys Asp His Thr Val Arg Gln Lys Glu Glu Val
195 200 205

Ser Pro Glu Ala Val Gly Val Thr Ser Gln Arg Pro Val Phe Cys Pro
210 215 220

Phe His Lys Lys Glu Gln Leu Lys Leu Tyr Cys Glu Thr Cys Asp Lys
225 230 235 240

Leu Thr Cys Arg Asp Cys Gln Leu Leu Glu His Lys Glu His Arg Tyr
245 250 255

Gln Phe Ile Glu Glu Ala Phe Gln Asn Gln Lys Val Ile Ile Asp Thr
260 265 270

Leu Ile Thr Lys Leu Met Glu Lys Thr Lys Tyr Ile Lys Phe Thr Gly
275 280 285

Asn Gln Ile Gln Asn Arg Ile Ile Glu Val Asn Gln Asn Gln Lys Gln
290 295 300

Val Glu Gln Asp Ile Lys Val Ala Ile Phe Thr Leu Met Val Glu Ile
305 310 315 320

Asn Lys Lys Gly Lys Ala Leu Leu His Gln Leu Glu Ser Leu Ala Lys
325 330 335

Asp His Arg Met Lys Leu Met Gln Gln Gln Gln Glu Val Ala Gly Leu
340 345 350

Ser Lys Gln Leu Glu His Val Met His Phe Ser Lys Trp Ala Val Ser
355 360 365

Ser Gly Ser Ser Thr Ala Leu Leu Tyr Ser Lys Arg Leu Ile Thr Tyr
370 375 380

Arg Leu Arg His Leu Leu Arg Ala Arg Cys Asp Ala Ser Pro Val Thr
385 390 395 400

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

705 710 715 720
Arg Ile Lys Gln Glu Asn Ser Gly Pro Pro Glu Asn Tyr Asp Phe Pro
725 730 735
Val Val Ile Val Lys Gln Glu Ser Asp Glu Glu Ser Arg Pro Gln Asn
740 745 750
Ala Asn Tyr Pro Arg Ser Ile Leu Thr Ser Leu Leu Leu Asn Ser Ser
755 760 765
Gln Ser Ser Thr Ser Glu Glu Thr Val Leu Arg Ser Asp Ala Pro Asp
770 775 780
Ser Thr Gly Asp Gln Pro Gly Leu His Gln Asp Asn Ser Ser Asn Gly
785 790 795 800
Lys Ser Glu Trp Leu Asp Pro Ser Gln Lys Ser Pro Leu His Val Gly
805 810 815
Glu Thr Arg Lys Glu Asp Asp Pro Asn Glu Asp Trp Cys Ala Val Cys
820 825 830
Gln Asn Gly Gly Glu Leu Leu Cys Cys Glu Lys Cys Pro Lys Val Phe
835 840 845
His Leu Ser Cys His Val Pro Thr Leu Thr Asn Phe Pro Ser Gly Glu
850 855 860
Trp Ile Cys Thr Phe Cys Arg Asp Leu Ser Lys Pro Glu Val Glu Tyr
865 870 875 880
Asp Cys Asp Ala Pro Ser His Asn Ser Glu Lys Lys Lys Thr Glu Gly
885 890 895
Leu Val Lys Leu Thr Pro Ile Asp Lys Arg Lys Cys Glu Arg Leu Leu
900 905 910
Leu Phe Leu Tyr Cys His Glu Met Ser Leu Ala Phe Gln Asp Pro Val
915 920 925
Pro Leu Thr Val Pro Asp Tyr Tyr Lys Ile Ile Lys Asn Pro Met Asp
930 935 940
Leu Ser Thr Ile Lys Lys Arg Leu Gln Glu Asp Tyr Ser Met Tyr Ser
945 950 955 960
Lys Pro Glu Asp Phe Val Ala Asp Phe Arg Leu Ile Phe Gln Asn Cys
965 970 975
Ala Glu Phe Asn Glu Pro Asp Ser Glu Val Ala Asn Ala Gly Ile Lys
980 985 990
Leu Glu Asn Tyr Phe Glu Glu Leu Leu Lys Asn Leu Tyr Pro Glu Lys
995 1000 1005
Arg Phe Pro Lys Pro Glu Phe Arg Asn Glu Ser Glu Asp Asn Lys
1010 1015 1020

Phe Ser Asp Asp Ser Asp Asp Asp Phe Val Gln Pro Arg Lys Lys
1025 1030 1035
Arg Leu Lys Ser Ile Glu Glu Arg Gln Leu Leu Lys
1040 1045 1050

<210> 49
<211> 1893
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 49

atggcagagc tgtgcccct ggccgaggag ctgtcgtgct ccatctgcct ggagcccttc 60
aaggagccgg tcaccactcc gtgcggccac aacttctgcg ggtcgtgcct gaatgagacg 120
tgggcagtcc agggctcgcc atacctgtgc ccgcagtgcc gcgccgtcta ccaggcgcga 180
ccgcagctgc acaagaacac ggtgctgtgc aacgtggtgg agcagttcct gcaggccgac 240
ctggcccggg agccacccgc cgacgtctgg acgccgcccg cccgcgcctc tgcacccagc 300
ccgaatgccc aggtggcctg cgaccactgc ctgaaggagg ccgccgtgaa gacgtgcttg 360
gtgtgcatgg cctccttctg tcaggagcac ctgcagccgc acttcgacag ccccgccttc 420
caggaccacc cgctgcagcc gcccgttcgc gacctgttgc gccgcaaatg ttcccagcac 480
aatcggctgc gggaattttt ctgccccgag cacagcgagt gcatctgcca catctgcctg 540
gtggagcata agacctgctc tcccgcgtcc ctgagccagg ccagcgccga cctggaggcc 600
accctgaggc acaaactaac tgtcatgtac agtcagatca acggggcgtc gagagcactg 660
gatgatgtga gaaacaggca gcaggatgtg cggatgactg caaacagaaa ggtggagcag 720
ctacaacaag aatacacgga aatgaaggct ctcttggacg cctcagagac cacctcgaca 780
aggaagataa aggaagagga gaagagggtc aacagcaagt ttgacaccat ttatcagatt 840
ctcctcaaga agaagagtga gatccagacc ttgaaggagg agattgaaca gagcctgacc 900
aagagggatg agttcgagtt tctggagaaa gcatcaaaac tgcgaggaat ctcaacaaag 960
ccagtctaca tccccgaggt ggaactgaac cacaagctga taaaaggcat ccaccagagc 1020
accatagacc tcaaaaacga gctgaagcag tgcatcgggc ggctccagga gcccaccccc 1080
agttcaggtg accctggaga gcatgaccca gcgtccacac acaaatccac acgccctgtg 1140
aagaaggtct ccaaagagga aaagaaatcc aagaaacctc cccctgtccc tgccttaccc 1200
agcaagcttc ccacgtttgg agccccggaa cagttagtgg atttaaaaca agctggcttg 1260
gaggctgcag ccaaagccac cagctcacat ccgaactcaa catctctcaa ggccaaggtg 1320
ctggagacct tcctggccaa gtccagacct gagctcctgg agtattacat taaagtcatc 1380
ctggactaca acaccgccca caacaaagtg gctctgtcag agtgctatac agtagcttct 1440
gtggctgaga tgcctcagaa ctaccggccg catccccaga ggttcacata ctgctctcag 1500
gtgctgggcc tgcactgcta caagaagggg atccactact gggaggtgga gctgcagaag 1560
aacaacttct gtggggtagg catctgctac ggaagcatga accggcaggg cccagaaagc 1620
aggctcggcc gcaacagcgc ctcctggtgc gtggagtggt tcaacaccaa gatctctgcc 1680
tggcacaata acgtggagaa aaccctgccc tccaccaagg ccacgcgggt gggcgtgctt 1740
ctcaactgtg accacggctt tgtcatcttc ttcgctgttg ccgacaaggt ccacctgatg 1800

tataagttca gggtggactt tactgaggct ttgtacccgg ctttctgggt attttctgct 1860
ggtgccacac tctccatctg ctcccccaag tag 1893

<210> 50
<211> 630
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 50

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

Thr Thr Ser Thr Arg Lys Ile Lys Glu Glu Glu Lys Arg Val Asn Ser
260 265 270
Lys Phe Asp Thr Ile Tyr Gln Ile Leu Leu Lys Lys Lys Ser Glu Ile
275 280 285
Gln Thr Leu Lys Glu Glu Ile Glu Gln Ser Leu Thr Lys Arg Asp Glu
290 295 300
Phe Glu Phe Leu Glu Lys Ala Ser Lys Leu Arg Gly Ile Ser Thr Lys
305 310 315 320
Pro Val Tyr Ile Pro Glu Val Glu Leu Asn His Lys Leu Ile Lys Gly
325 330 335
Ile His Gln Ser Thr Ile Asp Leu Lys Asn Glu Leu Lys Gln Cys Ile
340 345 350
Gly Arg Leu Gln Glu Pro Thr Pro Ser Ser Gly Asp Pro Gly Glu His
355 360 365
Asp Pro Ala Ser Thr His Lys Ser Thr Arg Pro Val Lys Lys Val Ser
370 375 380
Lys Glu Glu Lys Lys Ser Lys Lys Pro Pro Pro Val Pro Ala Leu Pro
385 390 395 400
Ser Lys Leu Pro Thr Phe Gly Ala Pro Glu Gln Leu Val Asp Leu Lys
405 410 415
Gln Ala Gly Leu Glu Ala Ala Ala Lys Ala Thr Ser Ser His Pro Asn
420 425 430
Ser Thr Ser Leu Lys Ala Lys Val Leu Glu Thr Phe Leu Ala Lys Ser
435 440 445
Arg Pro Glu Leu Leu Glu Tyr Tyr Ile Lys Val Ile Leu Asp Tyr Asn
450 455 460
Thr Ala His Asn Lys Val Ala Leu Ser Glu Cys Tyr Thr Val Ala Ser
465 470 475 480
Val Ala Glu Met Pro Gln Asn Tyr Arg Pro His Pro Gln Arg Phe Thr
485 490 495
Tyr Cys Ser Gln Val Leu Gly Leu His Cys Tyr Lys Lys Gly Ile His
500 505 510
Tyr Trp Glu Val Glu Leu Gln Lys Asn Asn Phe Cys Gly Val Gly Ile
515 520 525
Cys Tyr Gly Ser Met Asn Arg Gln Gly Pro Glu Ser Arg Leu Gly Arg
530 535 540
Asn Ser Ala Ser Trp Cys Val Glu Trp Phe Asn Thr Lys Ile Ser Ala
545 550 555 560
Trp His Asn Asn Val Glu Lys Thr Leu Pro Ser Thr Lys Ala Thr Arg

565 570 575

Val Gly Val Leu Leu Asn Cys Asp His Gly Phe Val Ile Phe Phe Ala

580 585 590

Val Ala Asp Lys Val His Leu Met Tyr Lys Phe Arg Val Asp Phe Thr

595 600 605

Glu Ala Leu Tyr Pro Ala Phe Trp Val Phe Ser Ala Gly Ala Thr Leu

610 615 620

Ser Ile Cys Ser Pro Lys

625 630

<210> 51

<211> 1620

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 51

atggccacgt cagccccact acggagcctg gaagaggagg tgacctgctc catctgtctt 60

gattacctgc gggaccctgt gaccattgac tgtggccacg tcttctgccg cagctgcacc 120

acagacgtcc gccccatctc agggagccgc cccgtctgcc cactctgcaa gaagcctttt 180

aagaaggaga acatccgacc cgtgtggcaa ctggccagcc tggtggagaa cattgagcgg 240

ctgaaggtgg acaagggcag gcagccggga gaggtgaccc gggagcagca ggatgcaaag 300

ttgtgcgagc gacaccgaga gaagctgcac tactactgtg aggacgacgg gaagctgctg 360

tgcgtgatgt gccgggagtc ccgggagcac aggccccaca cggccgtcct catggagaag 420

gccgcccagc cccacaggga aaaaatcctg aaccacctga gtaccctaag gagggacaga 480

gacaaaattc agggcttcca ggcaaaggga gaagctgata tcctggccgc gctgaagaag 540

ctccaggacc agaggcagta cattgtggct gagtttgagc agggtcatca gttcctgagg 600

gagcgggagg aacacctgct ggaacagctg gcgaagctgg agcaggagct cacggagggc 660

agggagaagt tcaagagccg gggcgtcggg gagcttgccc ggctggccct ggtcatctcc 720

gaactggagg gcaaggcgca gcagccagct gcagagctca tgcaggacac gagagacttc 780

ctaaacaggt atccacggaa gaagttctgg gttgggaaac ccattgctcg agtggttaaa 840

aaaaagaccg gagaattctc agataaactc ctctctctgc aacgaggcct gagggaattc 900

caggggaagc tgctgagaga cttggaatat aagacagtga gcgtcaccct ggacccacag 960

tcggccagtg ggtacctgca gctgtcagag gactggaagt gcgtgaccta caccagcctg 1020

tacaagagtg cctacctgca cccccagcag tttgactgtg agcctggggt gctaggcagc 1080

aagggcttca cctggggcaa ggtctactgg gaagtggaag tggagaggga gggctggtct 1140

gaggatgaag aagaggggga tgaggaggaa gagggagaag aggaggagga ggaagaggag 1200

gccggctatg gggatggata tgacgactgg gaaacggacg aagatgagga atcgttgggc 1260

gatgaagagg aagaagagga ggaggaagag gaggaagttc tggaaagctg catggtgggg 1320

gtggctagag actctgtgaa gaggaaggga gacctctccc tgcggccaga ggatggcgtg 1380

tgggcgctgc gcctctcctc ctccggcatc tgggccaaca ccagccccga ggctgagctt 1440

ttcccagcac tgcggccccg gagagtgggc atcgccctgg attatgaagg gggcaccgtg 1500

actttcacca acgcagagtc acaggaactc atctacacct tcactgccac cttcacccgg 1560
cgcctggtcc ccttcctgtg gctcaagtgg ccaggaacac gcctcctgct aagaccctga 1620

<210> 52
<211> 539
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 52

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

Thr Arg Asp Phe Leu Asn Arg Tyr Pro Arg Lys Lys Phe Trp Val Gly
260 265 270
Lys Pro Ile Ala Arg Val Val Lys Lys Lys Thr Gly Glu Phe Ser Asp
275 280 285
Lys Leu Leu Ser Leu Gln Arg Gly Leu Arg Glu Phe Gln Gly Lys Leu
290 295 300
Leu Arg Asp Leu Glu Tyr Lys Thr Val Ser Val Thr Leu Asp Pro Gln
305 310 315 320
Ser Ala Ser Gly Tyr Leu Gln Leu Ser Glu Asp Trp Lys Cys Val Thr
325 330 335
Tyr Thr Ser Leu Tyr Lys Ser Ala Tyr Leu His Pro Gln Gln Phe Asp
340 345 350
Cys Glu Pro Gly Val Leu Gly Ser Lys Gly Phe Thr Trp Gly Lys Val
355 360 365
Tyr Trp Glu Val Glu Val Glu Arg Glu Gly Trp Ser Glu Asp Glu Glu
370 375 380
Glu Gly Asp Glu Glu Glu Glu Glu Gly Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
385 390 395 400
Ala Gly Tyr Gly Asp Gly Tyr Asp Asp Trp Glu Thr Asp Glu Asp Glu
405 410 415
Glu Ser Leu Gly Asp Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
420 425 430
Val Leu Glu Ser Cys Met Val Gly Val Ala Arg Asp Ser Val Lys Arg
435 440 445
Lys Gly Asp Leu Ser Leu Arg Pro Glu Asp Gly Val Trp Ala Leu Arg
450 455 460
Leu Ser Ser Ser Gly Ile Trp Ala Asn Thr Ser Pro Glu Ala Glu Leu
465 470 475 480
Phe Pro Ala Leu Arg Pro Arg Arg Val Gly Ile Ala Leu Asp Tyr Glu
485 490 495
Gly Gly Thr Val Thr Phe Thr Asn Ala Glu Ser Gln Glu Leu Ile Tyr
500 505 510
Thr Phe Thr Ala Thr Phe Thr Arg Arg Leu Val Pro Phe Leu Trp Leu
515 520 525
Lys Trp Pro Gly Thr Arg Leu Leu Leu Arg Pro
530 535

<210> 53

<211> 1542

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 53

atggcctccg ggagtgtggc cgagtgcctg cagcaggaga ccacctgccc cgtgtgcctg 60
cagtacttcg cagagcccat gatgctcgac tgcggccata acatctgttg cgcgtgcctc 120
gcccgctgct ggggcacggc agagactaac gtgtcgtgcc cgcagtgccg ggagaccttc 180
ccgcagaggc acatgcggcc caaccggcac ctggccaacg tgacccaact ggtaaagcag 240
ctgcgcaccg agcggccgtc ggggcccggc ggcgagatgg gcgtgtgcga gaagcaccgc 300
gagcccctga agctgtactg cgaggaggac cagatgccca tctgcgtggt gtgcgaccgc 360
tcccgcgagc accgcggcca cagcgtgctg ccgctcgagg aggcggtgga gggcttcaag 420
gagcaaatcc agaaccagct cgaccattta aaaagagtga aagatttaaa gaagagacgt 480
cgggcccagg gggaacaggc acgagctgaa ctcttgagcc taacccagat ggagagggag 540
aagattgttt gggagtttga gcagctgtat cactccttaa aggagcatga gtatcgcctc 600
ctggcccgcc ttgaggagct agacttggcc atctacaata gcatcaatgg tgccatcacc 660
cagttctctt gcaacatctc ccacctcagc agcctgatcg ctcagctaga agagaagcag 720
cagcagccca ccagggagct cctgcaggac attggggaca cattgagcag ggctgaaaga 780
atcaggattc ctgaaccttg gatcacacct ccagatttgc aagagaaaat ccacattttt 840
gcccaaaaat gtctattctt gacggagagt ctaaagcagt tcacagaaaa aatgcagtca 900
gatatggaga aaatccaaga attaagagag gctcagttat actcagtgga cgtgactctg 960
gacccagaca cggcctaccc cagcctgatc ctctctgata atctgcggca agtgcggtac 1020
agttacctcc aacaggacct gcctgacaac cccgagaggt tcaatctgtt tccctgtgtc 1080
ttgggctctc catgcttcat cgccgggaga cattattggg aggtagaggt gggagataaa 1140
gccaagtgga ccataggtgt ctgtgaagac tcagtgtgca gaaaaggtgg agtaacctca 1200
gccccccaga atggattctg ggcagtgtct ttgtggtatg ggaaagaata ttgggctctt 1260
acctccccaa tgactgccct acccctgcgg accccgctcc agcgggtggg gattttcttg 1320
gactatgatg ctggtgaggt ctccttctac aacgtgacag agaggtgtca caccttcact 1380
ttctctcatg ctacctttg tgggcctgtc cggccctact tcagtctgag ttactcggga 1440
gggaaaagtg cagctcctct gatcatctgc cccatgagtg ggatagatgg gttttctggc 1500
catgttggga atcatggtca ttccatggag acctcccctt ga 1542

<210> 54

<211> 513

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 54

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

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

355 360 365

Gly Arg His Tyr Trp Glu Val Glu Val Gly Asp Lys Ala Lys Trp Thr

370 375 380

Ile Gly Val Cys Glu Asp Ser Val Cys Arg Lys Gly Gly Val Thr Ser

385 390 395 400

Ala Pro Gln Asn Gly Phe Trp Ala Val Ser Leu Trp Tyr Gly Lys Glu

405 410 415

Tyr Trp Ala Leu Thr Ser Pro Met Thr Ala Leu Pro Leu Arg Thr Pro

420 425 430

Leu Gln Arg Val Gly Ile Phe Leu Asp Tyr Asp Ala Gly Glu Val Ser

435 440 445

Phe Tyr Asn Val Thr Glu Arg Cys His Thr Phe Thr Phe Ser His Ala

450 455 460

Thr Phe Cys Gly Pro Val Arg Pro Tyr Phe Ser Leu Ser Tyr Ser Gly

465 470 475 480

Gly Lys Ser Ala Ala Pro Leu Ile Ile Cys Pro Met Ser Gly Ile Asp

485 490 495

Gly Phe Ser Gly His Val Gly Asn His Gly His Ser Met Glu Thr Ser

500 505 510

Pro

<210> 55

<211> 2508

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 55

atggcggcct ccgcggcggc agcctcggca gcagcggcct cggccgcctc tggcagcccg 60

ggcccgggcg agggctccgc tggcggcgaa aagcgctcca ccgccccttc ggccgcagcc 120

tcggcctctg cctcagccgc ggcgtcgtcg cccgcggggg gcggcgccga ggcgctggag 180

ctgctggagc actgcggcgt gtgcagagag cgcctgcgac ccgagaggga gccccgcctg 240

ctgccctgtt tgcactcggc ctgtagtgcc tgcttagggc ccgcggcccc cgccgccgcc 300

aacagctcgg gggacggcgg ggcggcgggc gacggcaccg tggtggactg tcccgtgtgc 360

aagcaacagt gcttctccaa agacatcgtg gagaattatt tcatgcgtga tagtggcagc 420

aaggctgcca ccgacgccca ggatgcgaac cagtgctgca ctagctgtga ggataatgcc 480

ccagccacca gctactgtgt ggagtgctcg gagcctctgt gtgagacctg tgtagaggcg 540

caccagcggg tgaagtacac caaggaccat actgtgcgct ctactgggcc agccaagtct 600

cgggatggtg aacgtactgt ctattgcaac gtacacaagc atgaacccct tgtgctgttt 660

tgtgagagct gtgatactct cacctgccga gactgccagc tcaatgccca caaggaccac 720

cagtaccagt tcttagagga tgcagtgagg aaccagcgca agctcctggc ctcactggtg 780

aagcgccttg gggacaaaca tgcaacattg cagaagagca ccaaggaggt tcgcagctca 840

atccgccagg tgtctgacgt acagaagcgt gtgcaagtgg atgtcaagat ggccatcctg 900
cagatcatga aggagctgaa taagcggggc cgtgtgctgg tcaatgatgc ccagaaggtg 960
actgaggggc agcaggagcg cctggagcgg cagcactgga ccatgaccaa gatccagaag 1020
caccaggagc acattctgcg ctttgcctct tgggctctgg agagtgacaa caacacagcc 1080
cttttgcttt ctaagaagtt gatctacttc cagctgcacc gggccctcaa gatgattgtg 1140
gatcccgtgg agccacatgg cgagatgaag tttcagtggg acctcaatgc ctggaccaag 1200
agtgccgagg cctttggcaa gattgtggca gagcgtcctg gcactaactc aacaggccct 1260
gcacccatgg cccctccaag agccccaggg cccctgagca agcagggctc tggcagcagc 1320
cagcccatgg aggtgcagga aggctatggc tttgggtcag gagatgatcc ctactcaagt 1380
gcagagcccc atgtgtcagg tgtgaaacgg tcccgctcag gtgagggcga ggtgagcggc 1440
cttatgcgca aggtgccacg agtgagcctt gaacgcctgg acctggacct cacagctgac 1500
agccagccac ccgtcttcaa ggtcttccca ggcagtacca ctgaggacta caaccttatt 1560
gttattgaac gtggcgctgc cgctgcagct accggccagc cagggactgc gcctgcagga 1620
acccctggtg ccccaccct ggctggcatg gccattgtca aggaggagga gacggaggct 1680
gccattggag cccctcctac tgccactgag ggccctgaga ccaaacctgt gcttatggct 1740
cttgcggagg gtcctggtgc tgagggtccc cgcctggcct cacctagtgg cagcaccagc 1800
tcagggctgg aggtggtggc tcctgagggt acctcagccc caggtggtgg cccgggaacc 1860
ctggatgaca gtgccaccat ttgccgtgtc tgccagaagc caggcgatct ggttatgtgc 1920
aaccagtgtg agttttgttt ccacctggac tgtcacctgc cggccctgca ggatgtacca 1980
ggggaggagt ggagctgctc actctgccat gtgctccctg acctgaagga ggaggatggc 2040
agcctcagcc tggatggtgc agacagcact ggcgtggtgg ccaagctctc accagccaac 2100
cagcggaaat gtgagcgtgt actgctggcc ctattctgtc acgaaccctg ccgccccctg 2160
catcagctgg ctaccgactc caccttctcc ctggaccagc ccggtggcac cctggatctg 2220
accctgatcc gtgcccgcct ccaggagaag ttgtcacctc cctacagctc cccacaggag 2280
tttgcccagg atgtgggccg catgttcaag caattcaaca agttaactga ggacaaggca 2340
gacgtgcagt ccatcatcgg cctgcagcgc ttcttcgaga cgcgcatgaa cgaggccttc 2400
ggtgacacca agttctctgc tgtgctggtg gagcccccgc cgatgagcct gcctggtgct 2460
ggcctgagtt cccaggagct gtctggtggc cctggtgatg gcccctga 2508

<210> 56
<211> 835
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 56

Met Ala Ala Ser Ala Ala Ala Ala Ser Ala Ala Ala Ala Ser Ala Ala
1 5 10 15
Ser Gly Ser Pro Gly Pro Gly Glu Gly Ser Ala Gly Gly Glu Lys Arg
20 25 30
Ser Thr Ala Pro Ser Ala Ala Ala Ser Ala Ser Ala Ser Ala Ala Ala
35 40 45

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

355 360 365

Tyr Phe Gln Leu His Arg Ala Leu Lys Met Ile Val Asp Pro Val Glu

370 375 380

Pro His Gly Glu Met Lys Phe Gln Trp Asp Leu Asn Ala Trp Thr Lys

385 390 395 400

Ser Ala Glu Ala Phe Gly Lys Ile Val Ala Glu Arg Pro Gly Thr Asn

405 410 415

Ser Thr Gly Pro Ala Pro Met Ala Pro Pro Arg Ala Pro Gly Pro Leu

420 425 430

Ser Lys Gln Gly Ser Gly Ser Ser Gln Pro Met Glu Val Gln Glu Gly

435 440 445

Tyr Gly Phe Gly Ser Gly Asp Asp Pro Tyr Ser Ser Ala Glu Pro His

450 455 460

Val Ser Gly Val Lys Arg Ser Arg Ser Gly Glu Gly Glu Val Ser Gly

465 470 475 480

Leu Met Arg Lys Val Pro Arg Val Ser Leu Glu Arg Leu Asp Leu Asp

485 490 495

Leu Thr Ala Asp Ser Gln Pro Pro Val Phe Lys Val Phe Pro Gly Ser

500 505 510

Thr Thr Glu Asp Tyr Asn Leu Ile Val Ile Glu Arg Gly Ala Ala Ala

515 520 525

Ala Ala Thr Gly Gln Pro Gly Thr Ala Pro Ala Gly Thr Pro Gly Ala

530 535 540

Pro Pro Leu Ala Gly Met Ala Ile Val Lys Glu Glu Glu Thr Glu Ala

545 550 555 560

Ala Ile Gly Ala Pro Pro Thr Ala Thr Glu Gly Pro Glu Thr Lys Pro

565 570 575

Val Leu Met Ala Leu Ala Glu Gly Pro Gly Ala Glu Gly Pro Arg Leu

580 585 590

Ala Ser Pro Ser Gly Ser Thr Ser Ser Gly Leu Glu Val Val Ala Pro

595 600 605

Glu Gly Thr Ser Ala Pro Gly Gly Gly Pro Gly Thr Leu Asp Asp Ser

610 615 620

Ala Thr Ile Cys Arg Val Cys Gln Lys Pro Gly Asp Leu Val Met Cys

625 630 635 640

Asn Gln Cys Glu Phe Cys Phe His Leu Asp Cys His Leu Pro Ala Leu

645 650 655

Gln Asp Val Pro Gly Glu Glu Trp Ser Cys Ser Leu Cys His Val Leu

660 665 670

Pro Asp Leu Lys Glu Glu Asp Gly Ser Leu Ser Leu Asp Gly Ala Asp
675 680 685
Ser Thr Gly Val Val Ala Lys Leu Ser Pro Ala Asn Gln Arg Lys Cys
690 695 700
Glu Arg Val Leu Leu Ala Leu Phe Cys His Glu Pro Cys Arg Pro Leu
705 710 715 720
His Gln Leu Ala Thr Asp Ser Thr Phe Ser Leu Asp Gln Pro Gly Gly
725 730 735
Thr Leu Asp Leu Thr Leu Ile Arg Ala Arg Leu Gln Glu Lys Leu Ser
740 745 750
Pro Pro Tyr Ser Ser Pro Gln Glu Phe Ala Gln Asp Val Gly Arg Met
755 760 765
Phe Lys Gln Phe Asn Lys Leu Thr Glu Asp Lys Ala Asp Val Gln Ser
770 775 780
Ile Ile Gly Leu Gln Arg Phe Phe Glu Thr Arg Met Asn Glu Ala Phe
785 790 795 800
Gly Asp Thr Lys Phe Ser Ala Val Leu Val Glu Pro Pro Pro Met Ser
805 810 815
Leu Pro Gly Ala Gly Leu Ser Ser Gln Glu Leu Ser Gly Gly Pro Gly
820 825 830
Asp Gly Pro
835

<210> 57
<211> 1767
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 57

atggaagctg cagatgcctc caggagcaac gggtcgagcc cagaagccag ggatgcccgg 60
agcccgtcgg gccccagtgg cagcctggag aatggcacca aggctgacgg caaggatgcc 120
aagaccacca acgggcacgg cggggaggca gctgagggca agagcctggg cagcgccctg 180
aagccagggg aaggtaggag cgccctgttc gcgggcaatg agtggcggcg acccatcatc 240
cagtttgtcg agtccgggga cgacaagaac tccaactact tcagcatgga ctctatggaa 300
ggcaagaggt cgccgtacgc agggctccag ctgggggctg ccaagaagcc acccgttacc 360
tttgccgaaa agggcgagct gcgcaagtcc attttctcgg agtcccggaa gcccacggtg 420
tccatcatgg agcccgggga gacccggcgg aacagctacc cccgggccga cacgggcctt 480
ttttcacggt ccaagtccgg ctccgaggag gtgctgtgcg actcctgcat cggcaacaag 540
cagaaggcgg tcaagtcctg cctggtgtgc caggcctcct tctgcgagct gcatctcaag 600
ccccacctgg agggcgccgc cttccgagac caccagctgc tcgagcccat ccgggacttt 660
gaggcccgca agtgtcccgt gcatggcaag acgatggagc tcttctgcca gaccgaccag 720

acctgcatct gctacctttg catgttccag gagcacaaga atcatagcac cgtgacagtg 780
gaggaggcca aggccgagaa ggagacggag ctgtcattgc aaaaggagca gctgcagctc 840
aagatcattg agattgagga tgaagctgag aagtggcaga aggagaagga ccgcatcaag 900
agcttcacca ccaatgagaa ggccatcctg gagcagaact tccgggacct ggtgcgggac 960
ctggagaagc aaaaggagga agtgagggct gcgctggagc agcgggagca ggatgctgtg 1020
gaccaagtga aggtgatcat ggatgctctg gatgagagag ccaaggtgct gcatgaggac 1080
aagcagaccc gggagcagct gcatagcatc agcgactctg tgttgtttct gcaggaattt 1140
ggtgcattga tgagcaatta ctctctcccc ccacccctgc ccacctatca tgtcctgctg 1200
gaggggggagg gcctgggaca gtcactaggc aacttcaagg acgacctgct caatgtatgc 1260
atgcgccacg ttgagaagat gtgcaaggcg gacctgagcc gtaacttcat tgagaggaac 1320
cacatggaga acggtggtga ccatcgctat gtgaacaact acacgaacag cttcgggggt 1380
gagtggagtg caccggacac catgaagaga tactccatgt acctgacacc caaaggtggg 1440
gtccggacat cataccagcc ctcgtctcct ggccgcttca ccaaggagac cacccagaag 1500
aatttcaaca atctctatgg caccaaaggt aactacacct cccgggtctg ggagtactcc 1560
tccagcattc agaactctga caatgacctg cccgtcgtcc aaggcagctc ctccttctcc 1620
ctgaaaggct atccctccct catgcggagc caaagcccca aggcccagcc ccagacttgg 1680
aaatctggca agcagactat gctgtctcac taccggccat tctacgtcaa caaaggcaac 1740
gggattgggt ccaacgaagc cccatga 1767

<210> 58
<211> 588
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 58

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

Lys Ser Ile Phe Ser Glu Ser Arg Lys Pro Thr Val Ser Ile Met Glu
130 135 140
Pro Gly Glu Thr Arg Arg Asn Ser Tyr Pro Arg Ala Asp Thr Gly Leu
145 150 155 160
Phe Ser Arg Ser Lys Ser Gly Ser Glu Glu Val Leu Cys Asp Ser Cys
165 170 175
Ile Gly Asn Lys Gln Lys Ala Val Lys Ser Cys Leu Val Cys Gln Ala
180 185 190
Ser Phe Cys Glu Leu His Leu Lys Pro His Leu Glu Gly Ala Ala Phe
195 200 205
Arg Asp His Gln Leu Leu Glu Pro Ile Arg Asp Phe Glu Ala Arg Lys
210 215 220
Cys Pro Val His Gly Lys Thr Met Glu Leu Phe Cys Gln Thr Asp Gln
225 230 235 240
Thr Cys Ile Cys Tyr Leu Cys Met Phe Gln Glu His Lys Asn His Ser
245 250 255
Thr Val Thr Val Glu Glu Ala Lys Ala Glu Lys Glu Thr Glu Leu Ser
260 265 270
Leu Gln Lys Glu Gln Leu Gln Leu Lys Ile Ile Glu Ile Glu Asp Glu
275 280 285
Ala Glu Lys Trp Gln Lys Glu Lys Asp Arg Ile Lys Ser Phe Thr Thr
290 295 300
Asn Glu Lys Ala Ile Leu Glu Gln Asn Phe Arg Asp Leu Val Arg Asp
305 310 315 320
Leu Glu Lys Gln Lys Glu Glu Val Arg Ala Ala Leu Glu Gln Arg Glu
325 330 335
Gln Asp Ala Val Asp Gln Val Lys Val Ile Met Asp Ala Leu Asp Glu
340 345 350
Arg Ala Lys Val Leu His Glu Asp Lys Gln Thr Arg Glu Gln Leu His
355 360 365
Ser Ile Ser Asp Ser Val Leu Phe Leu Gln Glu Phe Gly Ala Leu Met
370 375 380
Ser Asn Tyr Ser Leu Pro Pro Pro Leu Pro Thr Tyr His Val Leu Leu
385 390 395 400
Glu Gly Glu Gly Leu Gly Gln Ser Leu Gly Asn Phe Lys Asp Asp Leu
405 410 415
Leu Asn Val Cys Met Arg His Val Glu Lys Met Cys Lys Ala Asp Leu
420 425 430
Ser Arg Asn Phe Ile Glu Arg Asn His Met Glu Asn Gly Gly Asp His

435 440 445

Arg Tyr Val Asn Asn Tyr Thr Asn Ser Phe Gly Gly Glu Trp Ser Ala
450 455 460

Pro Asp Thr Met Lys Arg Tyr Ser Met Tyr Leu Thr Pro Lys Gly Gly
465 470 475 480

Val Arg Thr Ser Tyr Gln Pro Ser Ser Pro Gly Arg Phe Thr Lys Glu
485 490 495

Thr Thr Gln Lys Asn Phe Asn Asn Leu Tyr Gly Thr Lys Gly Asn Tyr
500 505 510

Thr Ser Arg Val Trp Glu Tyr Ser Ser Ser Ile Gln Asn Ser Asp Asn
515 520 525

Asp Leu Pro Val Val Gln Gly Ser Ser Ser Phe Ser Leu Lys Gly Tyr
530 535 540

Pro Ser Leu Met Arg Ser Gln Ser Pro Lys Ala Gln Pro Gln Thr Trp
545 550 555 560

Lys Ser Gly Lys Gln Thr Met Leu Ser His Tyr Arg Pro Phe Tyr Val
565 570 575

Asn Lys Gly Asn Gly Ile Gly Ser Asn Glu Ala Pro
580 585

<210> 59

<211> 1491

<212> DNA

<213> 小鼠(Mus musculus)

<400> 59

atggcctcat cagtcctgga gatgataaag gaggaagtaa cctgtcctat ctgtttggag 60
ctcctgaagg aacctgtgag tgctgattgt aaccacagct tctgcagagc ctgcatcaca 120
ctgaattatg agtccaacag aaacacagac gggaagggca actgccctgt atgccgagtt 180
ccttacccat ttgggaatct gaggcctaat ctacatgtgg ccaacatagt agagaggctc 240
aagggattca agtccattcc agaggaggag cagaaggtga atatctgtgc acaacatgga 300
gagaaactcc ggctcttctg taggaaggac atgatggtca tctgctggct ttgtgagcga 360
tctcaggagc accgtggtca ccaaacagct ctcattgaag aggttgacca agaatacaag 420
gagaagctgc agggagctct gtggaagctg atgaaaaagg caaaaatatg tgatgaatgg 480
caggatgacc ttcaactgca gagagttgac tgggagaacc aaatacagat caatgtagaa 540
aatgttcaga gacagtttaa aggactaaga gacctcctgg actccaagga gaatgaggag 600
ctgcagaagc tgaagaaaga gaagaaagag gttatggaaa agctggaaga gtctgaaaat 660
gagctggagg atcagacaga gttggtgaga gacctcatct cagatgtgga acatcatttg 720
gagctctcaa ccttagaaat gctgcagggt gcaaattgtg tcctgagaag gagtcagtcc 780
ttaagcctgc aacagcccca aactgtcccc caaaagagaa aaagaacatt ccaagctcca 840
gatctgaaag gcatgctgca agtgtatcaa ggactcatgg atatccagca atactgggtt 900

catatgactc tacatgcaag gaacaatgca gtcattgcca ttaacaaaga aaaaagacaa 960
atacagtata gaagttacaa tacggttcca gtttctgaga tctaccattt gggtgtcctg 1020
ggatatccag ctctttcctc agggaagcat tactgggaag tagacatatc tagaagtgat 1080
gcctggctcc tcggattaaa tgacggaaag tgtgctcaac cccaacttca ctcaaaggaa 1140
gaaatgggca tcaaaaaaaa ccttcattct cagatcaaac aaaatgtatt gtttcagcct 1200
aaatgtggct actgggttat agggatgaag aatccgtctg tatacaaggc ctttgatgag 1260
tgttctatca cccacaattc cagtatcctg gtcatctctc tgcctgatcg tcccagtcgt 1320
gtcggagttt tcctggatcg gaaagctggc actctctcat tttatgatgt ttctaactgc 1380
ggtgctctca tctataggtt ctatgaccct gccttccctg ttgaagtcta tccatatttt 1440
aatcctatga aatgttcaga gccaatgact atatgcgggc caccctccta a 1491

<210> 60
<211> 496
<212> PRT
<213> 小鼠(Mus musculus)
<400> 60

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

Leu Asp Ser Lys Glu Asn Glu Glu Leu Gln Lys Leu Lys Lys Glu Lys
195 200 205
Lys Glu Val Met Glu Lys Leu Glu Glu Ser Glu Asn Glu Leu Glu Asp
210 215 220
Gln Thr Glu Leu Val Arg Asp Leu Ile Ser Asp Val Glu His His Leu
225 230 235 240
Glu Leu Ser Thr Leu Glu Met Leu Gln Gly Ala Asn Cys Val Leu Arg
245 250 255
Arg Ser Gln Ser Leu Ser Leu Gln Gln Pro Gln Thr Val Pro Gln Lys
260 265 270
Arg Lys Arg Thr Phe Gln Ala Pro Asp Leu Lys Gly Met Leu Gln Val
275 280 285
Tyr Gln Gly Leu Met Asp Ile Gln Gln Tyr Trp Val His Met Thr Leu
290 295 300
His Ala Arg Asn Asn Ala Val Ile Ala Ile Asn Lys Glu Lys Arg Gln
305 310 315 320
Ile Gln Tyr Arg Ser Tyr Asn Thr Val Pro Val Ser Glu Ile Tyr His
325 330 335
Leu Gly Val Leu Gly Tyr Pro Ala Leu Ser Ser Gly Lys His Tyr Trp
340 345 350
Glu Val Asp Ile Ser Arg Ser Asp Ala Trp Leu Leu Gly Leu Asn Asp
355 360 365
Gly Lys Cys Ala Gln Pro Gln Leu His Ser Lys Glu Glu Met Gly Ile
370 375 380
Lys Lys Asn Leu His Ser Gln Ile Lys Gln Asn Val Leu Phe Gln Pro
385 390 395 400
Lys Cys Gly Tyr Trp Val Ile Gly Met Lys Asn Pro Ser Val Tyr Lys
405 410 415
Ala Phe Asp Glu Cys Ser Ile Thr His Asn Ser Ser Ile Leu Val Ile
420 425 430
Ser Leu Pro Asp Arg Pro Ser Arg Val Gly Val Phe Leu Asp Arg Lys
435 440 445
Ala Gly Thr Leu Ser Phe Tyr Asp Val Ser Asn Cys Gly Ala Leu Ile
450 455 460
Tyr Arg Phe Tyr Asp Pro Ala Phe Pro Val Glu Val Tyr Pro Tyr Phe
465 470 475 480
Asn Pro Met Lys Cys Ser Glu Pro Met Thr Ile Cys Gly Pro Pro Ser
485 490 495

<210> 61

<211> 1278
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 61
atggccagtg ggcagtttgt gaacaaactg caagaggaag tgatctgccc catctgcctg 60
gacattctgc agaaacctgt caccatcgac tgtgggcaca atttctgcct caaatgcatc 120
actcagattg gggaaacatc atgtggattt ttcaaatgtc ccctctgcaa aacttccgta 180
aggaagaacg caatcaggtt caactcgctg ttgcggaatc tggtggagaa aatccaagct 240
ctacaagcct ctgaggtgca gtccaaaagg aaagaggcta catgcccgag gcaccaggag 300
atgttccact atttctgcga ggatgatggg aagttcctct gttttgtgtg tcgtgaatcc 360
aaggaccaca aatcccataa tgtcagcttg atcgaagaag ctgcccagaa ttatcagggg 420
cagattcaag agcagatcca agtcttgcag caaaaggaga aggagacagt acaagtgaag 480
gcacaaggtg tacacagggt cgatgtcttc acggaccagg tagaacatga gaagcaaagg 540
atcctcacag aatttgaact cctgcatcaa gtcctagagg aggagaagaa tttcctgcta 600
tcacggattt actggctggg tcatgaggga acggaagcgg ggaaacacta tgttgcctcc 660
actgagccac agttgaacga tctcaagaag ctcgttgatt ccctgaagac caagcagaac 720
atgccaccca ggcagctgct ggaggatatc aaagtcgtct tgtgcagaag tgaagagttt 780
cagtttctca acccaacccc tgttcctctg gaactggaga aaaaactcag tgaagcaaaa 840
tcaagacatg actccatcac agggagccta aaaaaattca aagaccaact ccaggctgat 900
aggaaaaaag atgaaaacag attcttcaaa agcatgaata aaaatgacat gaagagctgg 960
ggcttgttac agaaaaataa tcataaaatg aacaaaacct cagagcccgg gtcatcttct 1020
gcaggcggca gaactacatc ggggccacca aatcaccact cttcagcccc atcccactcc 1080
ctgtttcggg cctcgtctgc tgggaaagtc acttttccag tatgtctcct ggcctcttat 1140
gatgagattt ctggtcaagg agcgagctct caggatacga agacatttga cgttgcgctg 1200
tccgaggagc tccatgcggc actgagtgag tggctgacag cgatccgggc ttggttttgt 1260
gaggttcctt caagctaa 1278
<210> 62
<211> 425
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 62
Met Ala Ser Gly Gln Phe Val Asn Lys Leu Gln Glu Glu Val Ile Cys
1 5 10 15
Pro Ile Cys Leu Asp Ile Leu Gln Lys Pro Val Thr Ile Asp Cys Gly
20 25 30
His Asn Phe Cys Leu Lys Cys Ile Thr Gln Ile Gly Glu Thr Ser Cys
35 40 45
Gly Phe Phe Lys Cys Pro Leu Cys Lys Thr Ser Val Arg Lys Asn Ala
50 55 60

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

370 375 380

Gly Gln Gly Ala Ser Ser Gln Asp Thr Lys Thr Phe Asp Val Ala Leu
385 390 395 400

Ser Glu Glu Leu His Ala Ala Leu Ser Glu Trp Leu Thr Ala Ile Arg
405 410 415

Ala Trp Phe Cys Glu Val Pro Ser Ser
420 425

<210> 63

<211> 1962

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 63

atggctgcag cagcagcttc tcacctgaac ctggatgccc tccgggaagt gctagaatgc 60
cccatctgca tggagtcctt cacagaagag cagctgcgtc ccaagcttct gcactgtggc 120
cataccatct gccgccagtg cctggagaag ctattggcca gtagcatcaa tggtgtccgc 180
tgtccctttt gcagcaagat tacccgcata accagcttga cccagctgac agacaatctg 240
acagtgctaa agatcattga tacagctggg ctcagcgagg ctgtggggct gctcatgtgt 300
cggtcctgtg ggcggcgtct gccccggcaa ttctgccgga gctgtggttt ggtgttatgt 360
gagccctgcc gggaggcaga ccatcagcct cctggccact gtacactccc tgtcaaagaa 420
gcagctgagg agcggcgtcg ggactttgga gagaagttaa ctcgtctgcg ggaacttatg 480
ggggagctgc agcggcggaa ggcagccttg gaaggtgtct ccaaggacct tcaggcaagg 540
tataaagcag ttctccagga gtatgggcat gaggagcgca gggtccagga tgagctggct 600
cgctctcgga agttcttcac aggctctttg gctgaagttg agaagtccaa tagtcaagtg 660
gtagaggagc agagttacct gcttaacatt gcagaggtgc aggctgtgtc tcgctgtgac 720
tacttcctgg ccaagatcaa gcaggcagat gtagcactac tggaggagac agctgatgag 780
gaggagccag agctcactgc cagcttgcct cgggagctca ccctgcaaga tgtggagctc 840
cttaaggtag gtcatgttgg ccccctccaa attggacaag ctgttaagaa gccccggaca 900
gttaacgtgg aagattcctg ggccatggag gccacagcgt ctgctgcctc tacctctgtt 960
acttttagag agatggacat gagcccggag gaagtggttg ccagccctag ggcctcacct 1020
gctaaacagc ggggtcctga ggcagcctcc aatatccagc agtgcctctt tctcaagaag 1080
atgggggcca aaggcagcac tccaggaatg ttcaatcttc cagtcagtct ctacgtgacc 1140
agtcaaggtg aagtactagt cgctgaccgt ggtaactatc gtatacaagt ctttacccgc 1200
aaaggctttt tgaaggaaat ccgccgcagc cccagtggca ttgatagctt tgtgctaagc 1260
ttccttgggg cagatctacc caacctcact cctctctcag tggcaatgaa ctgccagggg 1320
ctgattggtg tgactgacag ctatgataac tccctcaagg tatatacctt ggatggccac 1380
tgcgtggcct gtcacaggag ccagctgagc aaaccatggg gtatcacagc cttgccatct 1440
ggccagtttg tagtaaccga tgtggaaggt ggaaagcttt ggtgtttcac agttgatcga 1500
ggatcagggg tggtcaaata cagctgccta tgtagtgctg tgcggcccaa atttgtcacc 1560
tgtgatgctg agggcaccgt ctacttcacc cagggcttag gcctcaatct ggagaatcgg 1620

cagaatgagc accacctgga gggtggcttt tccattggct ctgtaggccc tgatgggcag 1680
ctgggtcgcc agattagcca cttcttctcg gagaatgagg atttccgctg cattgctggc 1740
atgtgtgtgg atgctcgtgg tgatctcatc gtggctgaca gtagtcgcaa ggaaattctc 1800
cattttccta agggtggggg ctatagtgtc cttattcgag agggacttac ctgtccggtg 1860
ggcatagccc taactcctaa ggggcagctg ctggtcttgg actgttggga tcattgcatc 1920
aagatctaca gctaccatct gagaagatat tccaccccat ag 1962

<210> 64
<211> 653
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 64

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

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

530 535 540

His Leu Glu Gly Gly Phe Ser Ile Gly Ser Val Gly Pro Asp Gly Gln
545 550 555 560

Leu Gly Arg Gln Ile Ser His Phe Phe Ser Glu Asn Glu Asp Phe Arg
565 570 575

Cys Ile Ala Gly Met Cys Val Asp Ala Arg Gly Asp Leu Ile Val Ala
580 585 590

Asp Ser Ser Arg Lys Glu Ile Leu His Phe Pro Lys Gly Gly Gly Tyr
595 600 605

Ser Val Leu Ile Arg Glu Gly Leu Thr Cys Pro Val Gly Ile Ala Leu
610 615 620

Thr Pro Lys Gly Gln Leu Leu Val Leu Asp Cys Trp Asp His Cys Ile
625 630 635 640

Lys Ile Tyr Ser Tyr His Leu Arg Arg Tyr Ser Thr Pro
645 650

<210> 65

<211> 3384

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 65

atggcggaaa acaaaggcgg cggcgaggct gagagcggcg gcgggggcag cggcagcgcg 60
ccggtaactg ccggggccgc cgggcccgcc gcgcaggagg cggagccgcc tctcaccgcg 120
gtgctggtgg aggaggagga ggaggaaggc ggcagggccg gcgctgaggg cggcgcggcc 180
gggcccgacg acgggggggt ggccgcggcc tcctcgggct cggcccaggc tgcttcatct 240
cctgcggcct cagtgggcac tggagttgcc gggggcgcag tatcgacgcc ggctccagct 300
ccagcctcgg ctcccgctcc gggtccctcg gcagggccgc ctcctggacc gccagcctcg 360
ctcctggaca cctgcgccgt gtgtcagcag agcttgcaga gccggcgtga ggcggagccc 420
aagctgctgc cctgtcttca ctccttctgc ctgcgctgcc tgcccgagcc ggagcgccag 480
ctcagcgtgc ccatcccggg gggcagcaac ggcgacatcc agcaagttgg tgtaatacgg 540
tgcccagtat gccgccaaga atgcagacag atagaccttg tggataatta ttttgtgaaa 600
gacacatctg aagctcctag cagttctgat gaaaaatcag aacaggtatg tactagttgt 660
gaagacaatg caagtgcagt tggcttttgt gtagaatgtg gagagtggct atgtaagaca 720
tgtatcgaag cacatcaaag agtaaaattt actaaagatc acttgatcag gaagaaagaa 780
gatgtctcag agtctgttgg agcatctggt caacgccctg ttttctgccc tgtacacaaa 840
caagaacagt tgaaactttt ctgtgaaaca tgtgatagat tgacatgtag agactgtcag 900
ctattggaac acaaagaaca taggtatcag tttttggaag aagcttttca aaatcagaag 960
ggtgcaattg agaatctact ggcgaaactt cttgagaaga agaattatgt tcattttgca 1020
gctactcagg tgcagaatag gataaaagaa gtaaatgaga ctaacaaacg agtagaacag 1080
gaaattaaag tggccatttt cacccttatc aatgaaatta ataagaaagg aaaatctctc 1140

ttacaacagc tagagaatgt tacaaaggaa agacagatga agttactaca gcagcagaat 1200
gacatcacag gcctttcccg gcaggtgaag catgttatga acttcacaaa ttgggcaatt 1260
gcaagtggca gcagcacagc actactatac agcaagcgac tgattacttt ccagttgcgt 1320
catattttga aagcacggtg tgatcctgtc cctgctgcta atggagcaat acgtttccat 1380
tgtgatccca ccttctgggc aaagaatgta gtcaatttag gtaatctagt aatagagagt 1440
aaaccagctc ctggttatac tcctaatgtt gtagttgggc aagttcctcc agggacaaac 1500
cacattagta aaacccctgg acagattaac ttagcacagc ttcgactcca gcacatgcaa 1560
caacaagtat atgcacagaa acatcagcag ttgcaacaga tgaggatgca gcaaccacca 1620
gcacctgtac caactacaac aacaacaaca caacagcatc ctagacaagc agcccctcag 1680
atgttacaac aacagcctcc tcgattgatc agtgtgcaaa caatgcaaag aggcaacatg 1740
aactgtggag cttttcaagc ccatcagatg agactggctc agaatgctgc cagaatacca 1800
gggataccca ggcacagcgg ccctcaatat tccatgatgc agccacacct ccaaagacaa 1860
cactcaaacc cagggcatgc tggacccttt cccgtagtat cggtacacaa caccacaatc 1920
aacccaacga gccctactac agcaactatg gcaaatgcaa accgaggtcc caccagccca 1980
tctgttacag caatagagct aatcccctca gttaccaatc cagaaaacct tccatcgctg 2040
ccagatattc cacccataca gttggaagat gctggctcaa gtagtttaga taatctacta 2100
agtagataca tctcaggcag tcacctaccc ccacagccta caagcaccat gaatccttct 2160
ccaggtccct ctgccctttc tccgggatca tcaggtttat ccaattctca cacacctgtg 2220
agacccccaa gtacttctag tactggcagt cgaggcagct gtgggtcatc aggaagaact 2280
gctgagaaga caagtcttag tttcaaatct gatcaggtga aggtcaagca agaacctggg 2340
actgaagatg aaatatgtag cttttcagga ggtgtaaaac aagaaaaaac agaggatggc 2400
aggaggagtg cttgcatgtt gagcagtcct gagagtagct tgacaccacc tctctcaacc 2460
aacctgcatc tagaaagtga attggatgca ttggcaagcc tggaaaacca tgtgaaaatt 2520
gaacctgcag atatgaatga aagctgcaaa cagtcagggc tcagcagcct tgttaatgga 2580
aagtccccaa ttcgaagcct catgcacagg tcggcaagga ttggaggaga tggcaacaat 2640
aaagatgatg acccaaatga agactggtgt gctgtctgcc aaaacggagg agatctcttg 2700
tgctgcgaaa aatgtccaaa ggtctttcat ctaacttgtc atgttccaac actacttagc 2760
tttccaagtg gggactggat atgcacattt tgtagagata ttggaaagcc agaagttgaa 2820
tatgattgtg ataatttgca acatagtaag aaggggaaaa ctgcgcaggg gttaagcccc 2880
gtggaccaaa ggaaatgtga acgtcttctg ctttacctct attgccatga attaagtatt 2940
gaattccagg agcctgttcc tgcttcgata ccaaactact ataaaattat aaagaaacca 3000
atggatttat ccaccgtgaa aaagaagctt cagaaaaaac attcccaaca ctaccaaatc 3060
ccggatgact ttgtggccga tgtccgtttg atcttcaaga actgtgaaag gtttaatgaa 3120
atgatgaaag ttgttcaagt ttatgcagac acacaagaga ttaatttgaa ggctgattca 3180
gaagtagctc aggcagggaa agcagttgca ttgtactttg aagataaact cacagagatc 3240
tactcagaca ggaccttcgc acctttgcca gagtttgagc aggaagagga tgatggtgag 3300
gtaactgagg actctgatga agactttata cagccccgca gaaaacgcct aaagtcagat 3360
gagagaccag tacatataaa gtaa 3384

<210> 66

<211> 1127

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 66

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

275 280 285

Glu Thr Cys Asp Arg Leu Thr Cys Arg Asp Cys Gln Leu Leu Glu His

290 295 300

Lys Glu His Arg Tyr Gln Phe Leu Glu Glu Ala Phe Gln Asn Gln Lys

305 310 315 320

Gly Ala Ile Glu Asn Leu Leu Ala Lys Leu Leu Glu Lys Lys Asn Tyr

325 330 335

Val His Phe Ala Ala Thr Gln Val Gln Asn Arg Ile Lys Glu Val Asn

340 345 350

Glu Thr Asn Lys Arg Val Glu Gln Glu Ile Lys Val Ala Ile Phe Thr

355 360 365

Leu Ile Asn Glu Ile Asn Lys Lys Gly Lys Ser Leu Leu Gln Gln Leu

370 375 380

Glu Asn Val Thr Lys Glu Arg Gln Met Lys Leu Leu Gln Gln Gln Asn

385 390 395 400

Asp Ile Thr Gly Leu Ser Arg Gln Val Lys His Val Met Asn Phe Thr

405 410 415

Asn Trp Ala Ile Ala Ser Gly Ser Ser Thr Ala Leu Leu Tyr Ser Lys

420 425 430

Arg Leu Ile Thr Phe Gln Leu Arg His Ile Leu Lys Ala Arg Cys Asp

435 440 445

Pro Val Pro Ala Ala Asn Gly Ala Ile Arg Phe His Cys Asp Pro Thr

450 455 460

Phe Trp Ala Lys Asn Val Val Asn Leu Gly Asn Leu Val Ile Glu Ser

465 470 475 480

Lys Pro Ala Pro Gly Tyr Thr Pro Asn Val Val Val Gly Gln Val Pro

485 490 495

Pro Gly Thr Asn His Ile Ser Lys Thr Pro Gly Gln Ile Asn Leu Ala

500 505 510

Gln Leu Arg Leu Gln His Met Gln Gln Gln Val Tyr Ala Gln Lys His

515 520 525

Gln Gln Leu Gln Gln Met Arg Met Gln Gln Pro Pro Ala Pro Val Pro

530 535 540

Thr Thr Thr Thr Thr Thr Gln Gln His Pro Arg Gln Ala Ala Pro Gln

545 550 555 560

Met Leu Gln Gln Gln Pro Pro Arg Leu Ile Ser Val Gln Thr Met Gln

565 570 575

Arg Gly Asn Met Asn Cys Gly Ala Phe Gln Ala His Gln Met Arg Leu

580 585 590

Ala Gln Asn Ala Ala Arg Ile Pro Gly Ile Pro Arg His Ser Gly Pro
595 600 605
Gln Tyr Ser Met Met Gln Pro His Leu Gln Arg Gln His Ser Asn Pro
610 615 620
Gly His Ala Gly Pro Phe Pro Val Val Ser Val His Asn Thr Thr Ile
625 630 635 640
Asn Pro Thr Ser Pro Thr Thr Ala Thr Met Ala Asn Ala Asn Arg Gly
645 650 655
Pro Thr Ser Pro Ser Val Thr Ala Ile Glu Leu Ile Pro Ser Val Thr
660 665 670
Asn Pro Glu Asn Leu Pro Ser Leu Pro Asp Ile Pro Pro Ile Gln Leu
675 680 685
Glu Asp Ala Gly Ser Ser Ser Leu Asp Asn Leu Leu Ser Arg Tyr Ile
690 695 700
Ser Gly Ser His Leu Pro Pro Gln Pro Thr Ser Thr Met Asn Pro Ser
705 710 715 720
Pro Gly Pro Ser Ala Leu Ser Pro Gly Ser Ser Gly Leu Ser Asn Ser
725 730 735
His Thr Pro Val Arg Pro Pro Ser Thr Ser Ser Thr Gly Ser Arg Gly
740 745 750
Ser Cys Gly Ser Ser Gly Arg Thr Ala Glu Lys Thr Ser Leu Ser Phe
755 760 765
Lys Ser Asp Gln Val Lys Val Lys Gln Glu Pro Gly Thr Glu Asp Glu
770 775 780
Ile Cys Ser Phe Ser Gly Gly Val Lys Gln Glu Lys Thr Glu Asp Gly
785 790 795 800
Arg Arg Ser Ala Cys Met Leu Ser Ser Pro Glu Ser Ser Leu Thr Pro
805 810 815
Pro Leu Ser Thr Asn Leu His Leu Glu Ser Glu Leu Asp Ala Leu Ala
820 825 830
Ser Leu Glu Asn His Val Lys Ile Glu Pro Ala Asp Met Asn Glu Ser
835 840 845
Cys Lys Gln Ser Gly Leu Ser Ser Leu Val Asn Gly Lys Ser Pro Ile
850 855 860
Arg Ser Leu Met His Arg Ser Ala Arg Ile Gly Gly Asp Gly Asn Asn
865 870 875 880
Lys Asp Asp Asp Pro Asn Glu Asp Trp Cys Ala Val Cys Gln Asn Gly
885 890 895
Gly Asp Leu Leu Cys Cys Glu Lys Cys Pro Lys Val Phe His Leu Thr

900 905 910

Cys His Val Pro Thr Leu Leu Ser Phe Pro Ser Gly Asp Trp Ile Cys

915 920 925

Thr Phe Cys Arg Asp Ile Gly Lys Pro Glu Val Glu Tyr Asp Cys Asp

930 935 940

Asn Leu Gln His Ser Lys Lys Gly Lys Thr Ala Gln Gly Leu Ser Pro

945 950 955 960

Val Asp Gln Arg Lys Cys Glu Arg Leu Leu Leu Tyr Leu Tyr Cys His

965 970 975

Glu Leu Ser Ile Glu Phe Gln Glu Pro Val Pro Ala Ser Ile Pro Asn

980 985 990

Tyr Tyr Lys Ile Ile Lys Lys Pro Met Asp Leu Ser Thr Val Lys Lys

995 1000 1005

Lys Leu Gln Lys Lys His Ser Gln His Tyr Gln Ile Pro Asp Asp

1010 1015 1020

Phe Val Ala Asp Val Arg Leu Ile Phe Lys Asn Cys Glu Arg Phe

1025 1030 1035

Asn Glu Met Met Lys Val Val Gln Val Tyr Ala Asp Thr Gln Glu

1040 1045 1050

Ile Asn Leu Lys Ala Asp Ser Glu Val Ala Gln Ala Gly Lys Ala

1055 1060 1065

Val Ala Leu Tyr Phe Glu Asp Lys Leu Thr Glu Ile Tyr Ser Asp

1070 1075 1080

Arg Thr Phe Ala Pro Leu Pro Glu Phe Glu Gln Glu Glu Asp Asp

1085 1090 1095

Gly Glu Val Thr Glu Asp Ser Asp Glu Asp Phe Ile Gln Pro Arg

1100 1105 1110

Arg Lys Arg Leu Lys Ser Asp Glu Arg Pro Val His Ile Lys

1115 1120 1125

<210> 67

<211> 1467

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 67

atggcttcaa aaatcttgct taacgtacaa gaggaggtga cctgtcccat ctgcctggag 60

ctgttgacag aacccttgag tctagactgt ggccacagcc tctgccgagc ctgcatcact 120

gtgagcaaca aggaggcagt gaccagcatg ggaggaaaaa gcagctgtcc tgtgtgtggt 180

atcagttact catttgaaca tctacaggct aatcagcatc tggccaacat agtggagaga 240

ctcaaggagg tcaagttgag cccagacaat gggaagaaga gagatctctg tgatcatcat 300

ggagagaaac tcctactctt ctgtaaggag gataggaaag tcatttgctg gctttgtgag 360
cggtctcagg agcaccgtgg tcaccacaca gtcctcacgg aggaagtatt caaggaatgt 420
caggagaaac tccaggcagt cctcaagagg ctgaagaagg aagaggagga agctgagaag 480
ctggaagctg acatcagaga agagaaaact tcctggaagt atcaggtaca aactgagaga 540
caaaggatac aaacagaatt tgatcagctt agaagcatcc taaataatga ggagcagaga 600
gagctgcaaa gattggaaga agaagaaaag aagacgctgg ataagtttgc agaggctgag 660
gatgagctag ttcagcagaa gcagttggtg agagagctca tctcagatgt ggagtgtcgg 720
agtcagtggt caacaatgga gctgctgcag gacatgagtg gaatcatgaa atggagtgag 780
atctggaggc tgaaaaagcc aaaaatggtt tccaagaaac tgaagactgt attccatgct 840
ccagatctga gtaggatgct gcaaatgttt agagaactga cagctgtccg gtgctactgg 900
gtggatgtca cactgaattc agtcaaccta aatttgaatc ttgtcctttc agaagatcag 960
agacaagtga tatctgtgcc aatttggcct tttcagtgtt ataattatgg tgtcttggga 1020
tcccaatatt tctcctctgg gaaacattac tgggaagtgg acgtgtccaa gaaaactgcc 1080
tggatcctgg gggtatactg tagaacatat tcccgccata tgaagtatgt tgttagaaga 1140
tgtgcaaatc gtcaaaatct ttacaccaaa tacagacctc tatttggcta ctgggttata 1200
gggttacaga ataaatgtaa gtatggtgtc tttgaagagt ctttgtcctc tgatcccgag 1260
gttttgactc tctccatggc tgtgcctccc tgccgtgttg gggttttcct cgactatgaa 1320
gcaggcattg tctcattttt caatgtcaca agccatggct ccctcattta caagttctct 1380
aaatgttgct tttctcagcc tgtttatcca tatttcaatc cttggaactg tccagctccc 1440
atgactctat gcccaccaag ctcttga 1467

<210> 68
<211> 488
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 68

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

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

420 425 430

Val Gly Val Phe Leu Asp Tyr Glu Ala Gly Ile Val Ser Phe Phe Asn

435 440 445

Val Thr Ser His Gly Ser Leu Ile Tyr Lys Phe Ser Lys Cys Cys Phe

450 455 460

Ser Gln Pro Val Tyr Pro Tyr Phe Asn Pro Trp Asn Cys Pro Ala Pro

465 470 475 480

Met Thr Leu Cys Pro Pro Ser Ser

485

<210> 69

<211> 1482

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 69

atggagcgga gtcccgacgt gtcccccggg ccttcccgct ccttcaagga ggagttgctc 60

tgcgccgtct gctacgaccc cttccgcgac gcagtcactc tgcgctgcgg ccacaacttc 120

tgccgcgggt gcgtgagccg ctgctgggag gtgcaggtgt cgcccacctg cccagtgtgc 180

aaagaccgcg cgtcacccgc cgacctgcgc accaaccaca ccctcaacaa cctggtggag 240

aagctgctgc gcgaggaggc cgagggcgcg cgctggacca gctaccgctt ctcgcgtgtc 300

tgccgcctgc accgcggaca gctcagcctc ttctgcctcg aggacaagga gctgctgtgc 360

tgctcctgcc aggccgaccc ccgacaccag gggcaccgcg tgcagccggt gaaggacact 420

gcccacgact ttcgggccaa gtgcaggaac atggagcatg cactgcggga gaaggccaag 480

gccttctggg ccatgcggcg ctcctatgag gccatcgcca agcacaatca ggtggaggct 540

gcatggctgg aaggccggat ccggcaggag tttgataagc ttcgcgagtt cttgagagtg 600

gaggagcagg ccattctgga tgccatggcc gaggagacaa ggcagaagca acttctggcc 660

gacgagaaga tgaagcagct cacagaggag acggaggtgc tggcacatga gatcgagcgg 720

ctgcagatgg agatgaagga ggacgacgtt tcttttctca tgaaacacaa gagccgaaaa 780

cgccgactct tctgcaccat ggagccagag ccagtccagc ccggcatgct tatcgatgtc 840

tgcaagtacc tgggctccct gcagtaccgc gtctggaaga agatgcttgc atctgtggaa 900

tctgtaccct tcagctttga ccccaacacc gcagctggct ggctctccgt gtctgacgac 960

ctcaccagcg tcaccaacca tggctaccgc gtgcaggtgg agaacccgga acgcttctcc 1020

tcggcgccct gcctgctggg ctcccgtgtc ttctcacagg gctcgcacgc ctgggaggtg 1080

gcccttgggg ggctgcagag ctggagggtg ggcgtggtac gtgtgcgcca ggactcgggc 1140

gctgagggcc actcacacag ctgctaccac gacacacgct cgggcttctg gtatgtctgc 1200

cgcacgcagg gcgtggaggg ggaccactgc gtgacctcgg acccagccac gtcgcccctg 1260

gtcctggcca tcccacgccg cctgcgtgtg gagctggagt gtgaggaggg cgagctgtct 1320

ttctatgacg cggagcgcca ctgccacctg tacaccttcc acgcccgctt tggggaggtt 1380

cgcccctact tctacctggg gggtgcacgg ggcgccgggc ctccagagcc tttgcgcatc 1440

tgcccccttgc acatcagtgt caaggaagaa ctggatggct ga 1482

<210> 70
<211> 493
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 70

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

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

<210> 71
<211> 2187
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 71
atgtcggagt ctggggagat gagtgaattt ggctacatca tggaattgat agctaaaggc 60
aaggttacca ttaagaatat cgaaagggag ctcatttgcc cagcatgcaa ggagctgttt 120
acccacccat tgattctccc ttgccaacat agtatctgtc ataaatgtgt aaaagaactc 180
ctgctgactc tcgatgattc attcaacgat gtgggatcag acaactccaa tcaaagcagt 240
cctcgacttc ggctcccctc ccctagtatg gataaaattg accgaattaa cagaccaggc 300
tggaagcgca attcattgac cccgaggaca actgttttcc cttgccctgg ctgtgagcat 360

gatgtggatc ttggagaacg aggaatcaat ggtctgtttc gaaacttcac tttggaaact 420
attgtggaaa gatatcgtca agcagctagg gcagccacag ccattatgtg tgacctttgt 480
aaaccaccac ctcaagaatc cacaaaaagc tgcatggact gtagtgcaag ttactgcaat 540
gaatgcttca aaattcatca cccttggggt actataaaag ctcaacatga gtatgttggt 600
ccaactacta acttcagacc caagatttta atgtgcccag aacatgaaac agagagaata 660
aacatgtact gtgaattatg taggaggcca gtttgccatc tgtgtaagtt gggtggtaat 720
catgccaacc accgtgtaac cactatgagc agtgcctaca aaaccttaaa ggaaaagctt 780
tcaaaggata ttgattacct tattggtaag gaaagccagg tgaagagtca aatatctgaa 840
ctaaacttgt taatgaaaga aacagagtgt aatggagaga gggctaaaga agaagcaatt 900
acacattttg aaaagctctt tgaagttctg gaagagagga aatcatctgt tttgaaagca 960
attgactcct ctaagaaact aagattagac aaatttcaga ctcaaatgga agagtaccag 1020
ggacttctag agaacaatgg acttgtggga tatgctcaag aagtgctaaa ggagacagat 1080
cagtcttgct ttgtgcagac agcaaagcag ctccacctca gaatacagaa agccacagaa 1140
tctttgaaga gctttagacc tgcagctcag acttcttttg aagactatgt tgttaatacc 1200
tctaaacaaa cagaacttct tggagaatta tccttttttct ctagtggcat agacgtgcca 1260
gagatcaatg aggaacagag caaagtttat aacaatgcct tgataaattg gcaccatcca 1320
gaaaaggata aagctgatag ctatgttctt gaatatcgga aaatcaatag agatgatgaa 1380
atgtcatgga atgagataga agtgtgtgga acaagtaaaa taattcaaga cttggaaaac 1440
agtagtacct atgctttcag agtaagagct tacaagggtt caatctgtag tccttgcagc 1500
agagaattga ttcttcatac tcctccagct ccagttttca gcttcctctt tgatgaaaaa 1560
tgtggctata ataatgaaca cctcctgctg aacttgaaga gagaccgtgt agagagtaga 1620
gctggattta atcttctgct tgctgcagaa cgcatccaag tgggttatta cacaagctta 1680
gactacatca ttggagatac tggcattaca aaaggaaaac acttctgggc cttccgtgtg 1740
gaaccatatt catacctggt aaaagtggga gttgcttcta gcgataaact acaagaatgg 1800
ctccgttctc cccgggatgc agttagtcca agatatgagc aagacagtgg gcatgacagt 1860
ggaagtgagg atgcctgttt tgattcttca caaccattta ccttagttac tataggcatg 1920
cagaaatttt ttatacccaa gtcacctact tcttctaatg aacctgaaaa tagagttctc 1980
cctatgccaa caagtattgg gattttcctt gactgtgata aaggcaaagt agatttctat 2040
gatatggatc agatgaaatg cctttatgaa cgccaagtgg actgttcaca tacactgtat 2100
ccagcatttg cattaatggg cagtggagga attcagcttg aagaacccat cacagcaaaa 2160
tatctggaat accaagagga catgtag 2187

<210> 72
<211> 728
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 72

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

20 25 30

Cys Pro Ala Cys Lys Glu Leu Phe Thr His Pro Leu Ile Leu Pro Cys
35 40 45

Gln His Ser Ile Cys His Lys Cys Val Lys Glu Leu Leu Leu Thr Leu
50 55 60

Asp Asp Ser Phe Asn Asp Val Gly Ser Asp Asn Ser Asn Gln Ser Ser
65 70 75 80

Pro Arg Leu Arg Leu Pro Ser Pro Ser Met Asp Lys Ile Asp Arg Ile
85 90 95

Asn Arg Pro Gly Trp Lys Arg Asn Ser Leu Thr Pro Arg Thr Thr Val
100 105 110

Phe Pro Cys Pro Gly Cys Glu His Asp Val Asp Leu Gly Glu Arg Gly
115 120 125

Ile Asn Gly Leu Phe Arg Asn Phe Thr Leu Glu Thr Ile Val Glu Arg
130 135 140

Tyr Arg Gln Ala Ala Arg Ala Ala Thr Ala Ile Met Cys Asp Leu Cys
145 150 155 160

Lys Pro Pro Pro Gln Glu Ser Thr Lys Ser Cys Met Asp Cys Ser Ala
165 170 175

Ser Tyr Cys Asn Glu Cys Phe Lys Ile His His Pro Trp Gly Thr Ile
180 185 190

Lys Ala Gln His Glu Tyr Val Gly Pro Thr Thr Asn Phe Arg Pro Lys
195 200 205

Ile Leu Met Cys Pro Glu His Glu Thr Glu Arg Ile Asn Met Tyr Cys
210 215 220

Glu Leu Cys Arg Arg Pro Val Cys His Leu Cys Lys Leu Gly Gly Asn
225 230 235 240

His Ala Asn His Arg Val Thr Thr Met Ser Ser Ala Tyr Lys Thr Leu
245 250 255

Lys Glu Lys Leu Ser Lys Asp Ile Asp Tyr Leu Ile Gly Lys Glu Ser
260 265 270

Gln Val Lys Ser Gln Ile Ser Glu Leu Asn Leu Leu Met Lys Glu Thr
275 280 285

Glu Cys Asn Gly Glu Arg Ala Lys Glu Glu Ala Ile Thr His Phe Glu
290 295 300

Lys Leu Phe Glu Val Leu Glu Glu Arg Lys Ser Ser Val Leu Lys Ala
305 310 315 320

Ile Asp Ser Ser Lys Lys Leu Arg Leu Asp Lys Phe Gln Thr Gln Met
325 330 335

Glu Glu Tyr Gln Gly Leu Leu Glu Asn Asn Gly Leu Val Gly Tyr Ala
340 345 350
Gln Glu Val Leu Lys Glu Thr Asp Gln Ser Cys Phe Val Gln Thr Ala
355 360 365
Lys Gln Leu His Leu Arg Ile Gln Lys Ala Thr Glu Ser Leu Lys Ser
370 375 380
Phe Arg Pro Ala Ala Gln Thr Ser Phe Glu Asp Tyr Val Val Asn Thr
385 390 395 400
Ser Lys Gln Thr Glu Leu Leu Gly Glu Leu Ser Phe Phe Ser Ser Gly
405 410 415
Ile Asp Val Pro Glu Ile Asn Glu Glu Gln Ser Lys Val Tyr Asn Asn
420 425 430
Ala Leu Ile Asn Trp His His Pro Glu Lys Asp Lys Ala Asp Ser Tyr
435 440 445
Val Leu Glu Tyr Arg Lys Ile Asn Arg Asp Asp Glu Met Ser Trp Asn
450 455 460
Glu Ile Glu Val Cys Gly Thr Ser Lys Ile Ile Gln Asp Leu Glu Asn
465 470 475 480
Ser Ser Thr Tyr Ala Phe Arg Val Arg Ala Tyr Lys Gly Ser Ile Cys
485 490 495
Ser Pro Cys Ser Arg Glu Leu Ile Leu His Thr Pro Pro Ala Pro Val
500 505 510
Phe Ser Phe Leu Phe Asp Glu Lys Cys Gly Tyr Asn Asn Glu His Leu
515 520 525
Leu Leu Asn Leu Lys Arg Asp Arg Val Glu Ser Arg Ala Gly Phe Asn
530 535 540
Leu Leu Leu Ala Ala Glu Arg Ile Gln Val Gly Tyr Tyr Thr Ser Leu
545 550 555 560
Asp Tyr Ile Ile Gly Asp Thr Gly Ile Thr Lys Gly Lys His Phe Trp
565 570 575
Ala Phe Arg Val Glu Pro Tyr Ser Tyr Leu Val Lys Val Gly Val Ala
580 585 590
Ser Ser Asp Lys Leu Gln Glu Trp Leu Arg Ser Pro Arg Asp Ala Val
595 600 605
Ser Pro Arg Tyr Glu Gln Asp Ser Gly His Asp Ser Gly Ser Glu Asp
610 615 620
Ala Cys Phe Asp Ser Ser Gln Pro Phe Thr Leu Val Thr Ile Gly Met
625 630 635 640
Gln Lys Phe Phe Ile Pro Lys Ser Pro Thr Ser Ser Asn Glu Pro Glu

645 650 655

Asn Arg Val Leu Pro Met Pro Thr Ser Ile Gly Ile Phe Leu Asp Cys
660 665 670

Asp Lys Gly Lys Val Asp Phe Tyr Asp Met Asp Gln Met Lys Cys Leu
675 680 685

Tyr Glu Arg Gln Val Asp Cys Ser His Thr Leu Tyr Pro Ala Phe Ala
690 695 700

Leu Met Gly Ser Gly Gly Ile Gln Leu Glu Glu Pro Ile Thr Ala Lys
705 710 715 720

Tyr Leu Glu Tyr Gln Glu Asp Met
725

<210> 73

<211> 2895

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 73

atggatgaac agagcgtgga gagcattgct gaggttttcc gatgtttcat ttgtatggag 60
aaattgcggg atgcacgcct gtgtcctcat tgctccaaac tgtgttgttt cagctgtatt 120
aggcgctggc tgacagagca gagagctcaa tgtcctcatt gccgtgctcc actccagcta 180
cgagaactag taaattgtcg ttgggcagaa gaagtaacac aacagcttga tactcttcaa 240
ctctgcagtc tcaccaaaca tgaagaaaat gaaaaggaca aatgtgaaaa tcaccatgaa 300
aaacttagtg tattttgctg gacttgtaag aagtgtatct gccatcagtg tgcactttgg 360
ggaggaatgc atggcggaca tacctttaaa cctttggcag aaatttatga gcaacacgtc 420
actaaagtga atgaagaggt agccaaactt cgtcggcgtc tcatggaact gatcagctta 480
gttcaagaag tggaaaggaa tgtagaagct gtaagaaatg caaaagatga gcgtgttcgg 540
gaaattagga atgcagtgga gatgatgatt gcacggttag acacacagct gaagaataag 600
cttataacac tgatgggtca gaagacatct ctaacccaag aaacagagct tttggaatcc 660
ttacttcagg aggtggagca ccagttgcgg tcttgtagta agagtgagtt gatatctaag 720
agctcagaga tccttatgat gtttcagcaa gttcatcgga agcccatggc atcttttgtt 780
accactcctg ttccaccaga ctttaccagt gaattagtgc catcttacga ttcagctact 840
tttgttttag agaatttcag cactttgcgt cagagagcag atcctgttta cagtccacct 900
cttcaagttt caggactttg ctggaggtta aaagtttacc cagatggaaa tggagttgtg 960
cgaggttact acttatctgt gtttctggag ctctcagctg gcttgcctga aacttctaaa 1020
tatgaatatc gtgtagagat ggttcaccag tcctgtaatg atcctacaaa aaatatcatt 1080
cgagaatttg catctgactt tgaagttgga gaatgctggg gctataatag atttttccgt 1140
ttggacttac tcgcaaatga aggatacttg aatccacaaa atgatacagt gattttaagg 1200
tttcaggtac gttcaccaac tttctttcaa aaatcccggg accagcattg gtacattact 1260
cagttggaag ctgcacagac tagttatatc caacaaataa acaaccttaa agagagactt 1320
actattgagc tgtctcgaac tcagaagtca agagatttgt caccaccaga taaccatctt 1380

agcccccaaa atgatgatgc tctggagaca cgagctaaga agtctgcatg ctctgacatg 1440
cttctcgaag gtggtcctac tacagcttct gtaagagagg ccaaagagga tgaagaagat 1500
gaggagaaga ttcagaatga agattatcat cacgagcttt cagatggaga tctggatctg 1560
gatcttgttt atgaggatga agtaaatcag ctcgatggca gcagttcctc tgctagttcc 1620
acagcaacaa gtaatacaga agaaaatgat attgatgaag aaactatgtc tggagaaaat 1680
gatgtggaat ataacaacat ggaattagaa gagggagaac tcatggaaga tgcagctgct 1740
gcaggacccg caggtagtag ccatggttat gtgggttcca gtagtagaat atcaagaaga 1800
acacatttat gctccgctgc taccagtagt ttactagaca ttgatccatt aattttaata 1860
catttgttgg accttaagga ccggagcagt atagaaaatt tgtggggctt acagcctcgc 1920
ccacctgctt cacttctgca gcccacagca tcatattctc gaaaagataa agaccaaagg 1980
aagcaacagg caatgtggcg agtgccctct gatttaaaga tgctaaaaag actcaaaact 2040
caaatggccg aagttcgatg tatgaaaact gatgtaaaga atacactttc agaaataaaa 2100
agcagcagtg ctgcttctgg agacatgcag acaagccttt tttctgctga ccaggcagct 2160
ctggctgcat gtggaactga aaactctggc agattgcagg atttgggaat ggaactcctg 2220
gcaaagtcat cagttgccaa ttgttacata cgaaactcca caaataagaa gagtaattcg 2280
cccaagccag ctcgatccag tgtagcaggt agtctatcac ttcgaagagc agtggaccct 2340
ggagaaaata gtcgttcaaa gggagactgt cagactctgt ctgaaggctc cccaggaagc 2400
tctcagtctg ggagcaggca cagttctccc cgagccttga tacatggcag tatcggtgat 2460
attctgccaa aaactgaaga ccggcagtgt aaagctttgg attcagatgc tgttgtggtt 2520
gcagttttca gtggcttgcc tgcggttgag aaaaggagga aaatggtcac cttgggggct 2580
aatgctaaag gaggtcatct ggaaggactg cagatgactg atttggaaaa taattctgaa 2640
actggagagt tacagcctgt actacctgaa ggagcttcag ctgcccctga agaaggaatg 2700
agtagcgaca gtgacattga atgtgacact gagaatgagg agcaggaaga gcataccagt 2760
gtgggcgggt ttcacgactc cttcatggtc atgacacagc ccccggatga agatacacat 2820
tccagttttc ctgatggtga acaaataggc cctgaagatc tcagcttcaa tacagatgaa 2880
aatagtggaa ggtaa 2895

<210> 74
<211> 964
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 74

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

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

370 375 380

Ala Asn Glu Gly Tyr Leu Asn Pro Gln Asn Asp Thr Val Ile Leu Arg
385 390 395 400

Phe Gln Val Arg Ser Pro Thr Phe Phe Gln Lys Ser Arg Asp Gln His
405 410 415

Trp Tyr Ile Thr Gln Leu Glu Ala Ala Gln Thr Ser Tyr Ile Gln Gln
420 425 430

Ile Asn Asn Leu Lys Glu Arg Leu Thr Ile Glu Leu Ser Arg Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Arg Asp Leu Ser Pro Pro Asp Asn His Leu Ser Pro Gln Asn
450 455 460

Asp Asp Ala Leu Glu Thr Arg Ala Lys Lys Ser Ala Cys Ser Asp Met
465 470 475 480

Leu Leu Glu Gly Gly Pro Thr Thr Ala Ser Val Arg Glu Ala Lys Glu
485 490 495

Asp Glu Glu Asp Glu Glu Lys Ile Gln Asn Glu Asp Tyr His His Glu
500 505 510

Leu Ser Asp Gly Asp Leu Asp Leu Asp Leu Val Tyr Glu Asp Glu Val
515 520 525

Asn Gln Leu Asp Gly Ser Ser Ser Ser Ala Ser Ser Thr Ala Thr Ser
530 535 540

Asn Thr Glu Glu Asn Asp Ile Asp Glu Glu Thr Met Ser Gly Glu Asn
545 550 555 560

Asp Val Glu Tyr Asn Asn Met Glu Leu Glu Glu Gly Glu Leu Met Glu
565 570 575

Asp Ala Ala Ala Ala Gly Pro Ala Gly Ser Ser His Gly Tyr Val Gly
580 585 590

Ser Ser Ser Arg Ile Ser Arg Arg Thr His Leu Cys Ser Ala Ala Thr
595 600 605

Ser Ser Leu Leu Asp Ile Asp Pro Leu Ile Leu Ile His Leu Leu Asp
610 615 620

Leu Lys Asp Arg Ser Ser Ile Glu Asn Leu Trp Gly Leu Gln Pro Arg
625 630 635 640

Pro Pro Ala Ser Leu Leu Gln Pro Thr Ala Ser Tyr Ser Arg Lys Asp
645 650 655

Lys Asp Gln Arg Lys Gln Gln Ala Met Trp Arg Val Pro Ser Asp Leu
660 665 670

Lys Met Leu Lys Arg Leu Lys Thr Gln Met Ala Glu Val Arg Cys Met
675 680 685

Lys Thr Asp Val Lys Asn Thr Leu Ser Glu Ile Lys Ser Ser Ser Ala
690 695 700
Ala Ser Gly Asp Met Gln Thr Ser Leu Phe Ser Ala Asp Gln Ala Ala
705 710 715 720
Leu Ala Ala Cys Gly Thr Glu Asn Ser Gly Arg Leu Gln Asp Leu Gly
725 730 735
Met Glu Leu Leu Ala Lys Ser Ser Val Ala Asn Cys Tyr Ile Arg Asn
740 745 750
Ser Thr Asn Lys Lys Ser Asn Ser Pro Lys Pro Ala Arg Ser Ser Val
755 760 765
Ala Gly Ser Leu Ser Leu Arg Arg Ala Val Asp Pro Gly Glu Asn Ser
770 775 780
Arg Ser Lys Gly Asp Cys Gln Thr Leu Ser Glu Gly Ser Pro Gly Ser
785 790 795 800
Ser Gln Ser Gly Ser Arg His Ser Ser Pro Arg Ala Leu Ile His Gly
805 810 815
Ser Ile Gly Asp Ile Leu Pro Lys Thr Glu Asp Arg Gln Cys Lys Ala
820 825 830
Leu Asp Ser Asp Ala Val Val Val Ala Val Phe Ser Gly Leu Pro Ala
835 840 845
Val Glu Lys Arg Arg Lys Met Val Thr Leu Gly Ala Asn Ala Lys Gly
850 855 860
Gly His Leu Glu Gly Leu Gln Met Thr Asp Leu Glu Asn Asn Ser Glu
865 870 875 880
Thr Gly Glu Leu Gln Pro Val Leu Pro Glu Gly Ala Ser Ala Ala Pro
885 890 895
Glu Glu Gly Met Ser Ser Asp Ser Asp Ile Glu Cys Asp Thr Glu Asn
900 905 910
Glu Glu Gln Glu Glu His Thr Ser Val Gly Gly Phe His Asp Ser Phe
915 920 925
Met Val Met Thr Gln Pro Pro Asp Glu Asp Thr His Ser Ser Phe Pro
930 935 940
Asp Gly Glu Gln Ile Gly Pro Glu Asp Leu Ser Phe Asn Thr Asp Glu
945 950 955 960
Asn Ser Gly Arg

<210> 75
<211> 1398
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 75

atggcctcaa ccaccagcac caagaagatg atggaggaag ccacctgctc catctgcctg 60
agcctgatga cgaacccagt aagcatcaac tgtggacaca gctactgcca cttgtgtata 120
acagacttct ttaaaaaccc aagccaaaag caactgaggc aggagacatt ctgctgtccc 180
cagtgtcggg ctccatttca tatggatagc ctccgaccca acaagcagct gggaagcctc 240
attgaagccc tcaaagagac ggatcaagaa atgtcatgtg aggaacacgg agagcagttc 300
cacctgttct gcgaagacga ggggcagctc atctgctggc gctgtgagcg ggcaccacag 360
cacaaagggc acaccacagc tcttgttgaa gacgtatgcc agggctacaa ggaaaagctc 420
cagaaagctg tgacaaaact gaagcaactt gaagacagat gtacggagca gaagctgtcc 480
acagcaatgc gaataactaa atggaaagag aaggtacaga ttcagagaca aaaaatccgg 540
tctgacttta agaatctcca gtgtttccta catgaggaag agaagtctta tctctggagg 600
ctggagaaag aagaacaaca gactctgagt agactgaggg actatgaggc tggtctgggg 660
ctgaagagca atgaactcaa gagccacatc ctggaactgg aggaaaaatg tcagggctca 720
gcccagaaat tgctgcagaa tgtgaatgac actttgagca ggagttgggc tgtgaagctg 780
gaaacatcag aggctgtctc cttggaactt catactatgt gcaatgtttc caagctttac 840
ttcgatgtga agaaaatgtt aaggagtcat caagttagtg tgactctgga tccagataca 900
gctcatcacg aactaattct ctctgaggat cggagacaag tgactcgtgg atacacccag 960
gagaatcagg acacatcttc caggagattt actgccttcc cctgtgtctt gggttgtgaa 1020
ggcttcacct caggaagacg ttactttgaa gtggatgttg gcgaaggaac cggatgggat 1080
ttaggagttt gtatggaaaa tgtgcagagg ggcactggca tgaagcaaga gcctcagtct 1140
ggattctgga ccctcaggct gtgcaaaaag aaaggctatg tagcacttac ttctccccca 1200
acttcccttc atctgcatga gcagcccctg cttgtgggaa tttttctgga ctatgaggcc 1260
ggagttgtat ccttttataa cgggaatact ggctgccaca tctttacttt cccgaaggct 1320
tccttctctg atactctccg gccctatttc caggtttatc aatattctcc tttgtttctg 1380
cctcccccag gtgactaa 1398

<210> 76
<211> 465
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 76

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

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

Leu Arg Leu Cys Lys Lys Lys Gly Tyr Val Ala Leu Thr Ser Pro Pro
385 390 395 400
Thr Ser Leu His Leu His Glu Gln Pro Leu Leu Val Gly Ile Phe Leu
405 410 415
Asp Tyr Glu Ala Gly Val Val Ser Phe Tyr Asn Gly Asn Thr Gly Cys
420 425 430
His Ile Phe Thr Phe Pro Lys Ala Ser Phe Ser Asp Thr Leu Arg Pro
435 440 445
Tyr Phe Gln Val Tyr Gln Tyr Ser Pro Leu Phe Leu Pro Pro Pro Gly
450 455 460
Asp
465

<210> 77
<211> 1557
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 77

atggcagaga caagtctgtt agaggctggg gcctctgcag cctctacagc tgcggctttg 60
gagaacttac aggtggaggc gagctgctct gtgtgcctgg agtatctgaa ggaacctgtc 120
atcattgagt gtgggcacaa cttctgcaaa gcttgcatca cccgctggtg ggaggaccta 180
gagagggact tcccttgtcc tgtctgtcga aagacatccc gctaccgcag tctccgacct 240
aatcggcaac taggcagtat ggtggaaatt gccaagcagc tccaggccgt caagcggaag 300
atccgggatg agagcctctg cccccaacac catgaggccc tcagcctttt ctgttatgag 360
gaccaggagg ctgtatgctt gatatgtgca atttcccaca cccaccgggc ccacaccgtt 420
gtgccactgg acgatgctac acaggagtac aaggaaaaac tgcagaagtg tctggagccc 480
ctggaacaga agctgcagga gatcactcgc tgcaagtcct ctgaggagaa gaagcctggt 540
gagctcaaga gactagtgga aagtcgccga cagcagatct tgagggagtt tgaagagctt 600
cataggcggc tggatgaaga gcagcaggtg ttgctttcac gactggaaga agaggaacag 660
gacattctgc agcgactccg agaaaatgct gctcaccttg gggacaagcg ccgggacctg 720
gcccacttgg ctgccgaggt ggagggcaag tgcttacagt caggcttcga gatgcttaag 780
gatgtcaaaa gtaccctgga aaagaatatt cctagaaagt tcggaggctc actctcaacg 840
atctgtccac gggatcataa ggctctcctt ggattagtaa aagaaatcaa cagatgtgaa 900
aaggtgaaga ccatggaggt gacttcagta tccatagagc tggaaaagaa cttcagcaat 960
tttccccgac agtactttgc cctaaggaaa atccttaaac agctaattgc ggatgtgacc 1020
ctggaccctg agacagctca tcctaaccta gtcctgtcag aggatcgtaa gagcgtcaag 1080
ttcgtggaga caagactccg ggatctccct gacacaccaa ggcgtttcac cttctaccct 1140
tgcgtcctgg ctactgaggg tttcacctca ggtcgacact actgggaggt ggaggtgggc 1200
gacaagaccc actgggcagt gggtgtatgc cgggactccg tgagccgaaa gggcgagttg 1260
actccactcc ctgagactgg ctactggcgg gtgcggctat ggaatgggga caaatatgca 1320

gccaccacca caccttttac ccctttgcac atcaaggtga aacccaagcg ggtaggcata 1380
ttcctagact atgaggccgg cacactgtct ttctacaatg tcacagaccg ctctcatatc 1440
tacaccttca ctgatacttt tactgagaaa ctttggcccc tcttctaccc aggcatccgg 1500
gctggacgga agaatgctgc accacttacc atcaggcccc caacagattg ggagtga 1557

<210> 78
<211> 518
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 78

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

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

<210> 79
<211> 777
<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 79

atgatccctt tgcagaagga caaccaggag gagggtgtct gccccatctg ccaggagagc 60
ctgaaggagg ccgtgagcac caactgcgga catctcttct gtcgagtgtg cctgacacag 120
catgtggaga aggcctcagc ctctggggtc ttctgctgcc ccctctgccg gaagccctgt 180
tctgaggagg tgctagggac aggctatatc tgccccaacc accagaagag ggtgtgcagg 240
ttctgtgagg agagcagact tcttctatgt gtggaatgcc tggtgtcccc tgaacacatg 300
tctcatcatg aactgaccat tgaaaatgcc ctcagccact acaaggaacg actcaatcgc 360
cggagcagga agctcagaaa ggacattgca gaacttcagc ggctcaaggc tcagcaggag 420
aagaaactgc aggctctgca gtttcaggta gaccacggga accacaggct ggaggctggg 480
ccggagagcc agcaccaaac cagggaacag ctgggtgccc tccctcagca gtggctgggc 540
cagctggagc acatgccagc agaagcggcc agaatccttg acatctccag ggcagtaaca 600
cagctcagaa gcctggtcat tgatctggaa aggacggcca aggaattaga caccaacaca 660
ctgaagaatg ctggtgactt actgaacagg agtgctccac agaaattaga ggttatttat 720
ccccagttgg agaaaggagt cagtgaattg cttcttcagc cccctcagaa gctctga 777

<210> 80

<211> 258

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 80

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

145 150 155 160
Pro Glu Ser Gln His Gln Thr Arg Glu Gln Leu Gly Ala Leu Pro Gln
165 170 175
Gln Trp Leu Gly Gln Leu Glu His Met Pro Ala Glu Ala Ala Arg Ile
180 185 190
Leu Asp Ile Ser Arg Ala Val Thr Gln Leu Arg Ser Leu Val Ile Asp
195 200 205
Leu Glu Arg Thr Ala Lys Glu Leu Asp Thr Asn Thr Leu Lys Asn Ala
210 215 220
Gly Asp Leu Leu Asn Arg Ser Ala Pro Gln Lys Leu Glu Val Ile Tyr
225 230 235 240
Pro Gln Leu Glu Lys Gly Val Ser Glu Leu Leu Leu Gln Pro Pro Gln
245 250 255
Lys Leu

<210> 81
<211> 1893
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 81
atggctgccg ttgccatgac acccaaccct gtgcagaccc ttcaggagga ggcggtgtgc 60
gccatctgcc tcgattactt cacggacccc gtgtccatcg gctgcgggca caacttctgc 120
cgagtttgtg taacccagtt gtggggtggg gaggatgagg aggacagaga tgagttagat 180
cgggaggagg aggaggagga cggagaggag gaggaagtgg aggctgtggg ggctggcgcg 240
gggtgggaca cccccatgcg ggatgaagac tacgagggtg acatggagga ggaggtcgag 300
gaggaagaag agggtgtgtt ctggaccagt ggcatgagca ggtccagctg ggacaacatg 360
gactatgtgt gggaggagga ggacgaggag gaagacctgg actactactt gggggacatg 420
gaggaggagg acctgagggg ggaggatgag gaggacgagg aggaagtgct ggaggaggtt 480
gaggaagagg atctagaccc cgtcacccca ctgcccccgc ctccagcccc tcggaggtgc 540
ttcacatgcc ctcagtgccg aaagagcttt cctcggcgga gcttccgccc caacctgcag 600
ctggccaata tggtccaggt gattcggcag atgcacccaa cccctggtcg agggagccgc 660
gtgaccgatc agggcatctg tcccaaacac caagaagccc tgaagctctt ctgcgaggta 720
gacgaagagg ccatctgtgt ggtgtgccga gaatccagga gccacaaaca gcacagcgtg 780
gtgccattgg aggaggtggt gcaggagtac aaggccaaac tgcaggggca cgtggaacca 840
ctgaggaagc acctggaggc agtgcagaag atgaaagcca aggaggagag gcgagtgaca 900
gaactgaaga gccagatgaa gtcagagctg gcagcggtgg cctcggagtt tgggcgactg 960
acacggtttc tggctgaaga gcaggcaggg ctggaacggc gtctcagaga gatgcatgaa 1020
gcccagctgg ggcgtgcggg agccgcggct agtcgccttg cagaacaggc cgcccagctc 1080
agccgcctgc tggcagaggc ccaggagcgg agccagcagg ggggtctccg gctgctccag 1140
gacatcaagg agactttcaa taggtgtgaa gaggtacagc tgcagccccc agaggtctgg 1200

tcccctgacc cgtgccaacc ccatagccat gacttcctga cagatgccat cgtgaggaaa 1260
atgagccgga tgttctgtca ggctgcgaga gtggacctga cgctggaccc tgacacggct 1320
cacccggccc tgatgctgtc ccctgaccgc cgggggggtcc gcctggcaga gcggcggcag 1380
gaggttgctg accatcccaa gcgcttctcg gccgactgct gcgtactggg ggcccagggc 1440
ttccgctccg gccggcacta ctgggaggta gaggtgggcg ggcggcgggg ctgggcggtg 1500
ggtgctgccc gtgaatcaac ccatcataag gaaaaggtgg gccctggggg ttcctccgtg 1560
ggcagcgggg atgccagctc ctcgcgccat caccatcgcc gccgccggct ccacctgccc 1620
cagcagcccc tgctccagcg ggaagtgtgg tgcgtgggca ccaacggcaa acgctatcag 1680
gcccagagct ccacagaaca gacgctgctg agccccagtg agaaaccaag gcgctttggt 1740
gtgtacctgg actatgaagc tgggcgcctg ggcttctaca acgcagagac tctagcccac 1800
gtgcacacct tctcggctgc cttcctgggc gagcgtgtct ttcctttctt ccgggtgctc 1860
tccaagggca cccgcatcaa gctctgccct tga 1893

<210> 82
<211> 630
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 82

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

Pro Arg Arg Cys Phe Thr Cys Pro Gln Cys Arg Lys Ser Phe Pro Arg
180 185 190
Arg Ser Phe Arg Pro Asn Leu Gln Leu Ala Asn Met Val Gln Val Ile
195 200 205
Arg Gln Met His Pro Thr Pro Gly Arg Gly Ser Arg Val Thr Asp Gln
210 215 220
Gly Ile Cys Pro Lys His Gln Glu Ala Leu Lys Leu Phe Cys Glu Val
225 230 235 240
Asp Glu Glu Ala Ile Cys Val Val Cys Arg Glu Ser Arg Ser His Lys
245 250 255
Gln His Ser Val Val Pro Leu Glu Glu Val Val Gln Glu Tyr Lys Ala
260 265 270
Lys Leu Gln Gly His Val Glu Pro Leu Arg Lys His Leu Glu Ala Val
275 280 285
Gln Lys Met Lys Ala Lys Glu Glu Arg Arg Val Thr Glu Leu Lys Ser
290 295 300
Gln Met Lys Ser Glu Leu Ala Ala Val Ala Ser Glu Phe Gly Arg Leu
305 310 315 320
Thr Arg Phe Leu Ala Glu Glu Gln Ala Gly Leu Glu Arg Arg Leu Arg
325 330 335
Glu Met His Glu Ala Gln Leu Gly Arg Ala Gly Ala Ala Ala Ser Arg
340 345 350
Leu Ala Glu Gln Ala Ala Gln Leu Ser Arg Leu Leu Ala Glu Ala Gln
355 360 365
Glu Arg Ser Gln Gln Gly Gly Leu Arg Leu Leu Gln Asp Ile Lys Glu
370 375 380
Thr Phe Asn Arg Cys Glu Glu Val Gln Leu Gln Pro Pro Glu Val Trp
385 390 395 400
Ser Pro Asp Pro Cys Gln Pro His Ser His Asp Phe Leu Thr Asp Ala
405 410 415
Ile Val Arg Lys Met Ser Arg Met Phe Cys Gln Ala Ala Arg Val Asp
420 425 430
Leu Thr Leu Asp Pro Asp Thr Ala His Pro Ala Leu Met Leu Ser Pro
435 440 445
Asp Arg Arg Gly Val Arg Leu Ala Glu Arg Arg Gln Glu Val Ala Asp
450 455 460
His Pro Lys Arg Phe Ser Ala Asp Cys Cys Val Leu Gly Ala Gln Gly
465 470 475 480
Phe Arg Ser Gly Arg His Tyr Trp Glu Val Glu Val Gly Gly Arg Arg

485 490 495
Gly Trp Ala Val Gly Ala Ala Arg Glu Ser Thr His His Lys Glu Lys
500 505 510
Val Gly Pro Gly Gly Ser Ser Val Gly Ser Gly Asp Ala Ser Ser Ser
515 520 525
Arg His His His Arg Arg Arg Arg Leu His Leu Pro Gln Gln Pro Leu
530 535 540
Leu Gln Arg Glu Val Trp Cys Val Gly Thr Asn Gly Lys Arg Tyr Gln
545 550 555 560
Ala Gln Ser Ser Thr Glu Gln Thr Leu Leu Ser Pro Ser Glu Lys Pro
565 570 575
Arg Arg Phe Gly Val Tyr Leu Asp Tyr Glu Ala Gly Arg Leu Gly Phe
580 585 590
Tyr Asn Ala Glu Thr Leu Ala His Val His Thr Phe Ser Ala Ala Phe
595 600 605
Leu Gly Glu Arg Val Phe Pro Phe Phe Arg Val Leu Ser Lys Gly Thr
610 615 620
Arg Ile Lys Leu Cys Pro
625 630

<210> 83
<211> 2172
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 83
atggaaactg ctatgtgcgt ttgctgtcca tgttgtacat ggcagagatg ttgtcctcag 60
ttatgctcct gtctgtgctg caagttcatc ttcacctcag agcggaactg cacctgcttc 120
ccctgccctt acaaagatga gcggaactgc cagttctgcc actgcacctg ttctgagagc 180
cccaactgcc attggtgttg ctgctcttgg gccaatgatc ccaactgtaa gtgctgctgc 240
acagccagca gcaatctcaa ctgctactac tatgagagcc gctgctgccg caataccatc 300
atcactttcc acaagggccg cctcaggagc atccatacct cctccaagac tgccctgcgc 360
actgggagca gcgataccca ggtggatgaa gtaaagtcaa taccagccaa cagtcacctg 420
gtgaaccacc tcaattgccc catgtgcagc cggctgcgcc tgcactcatt catgctgccc 480
tgcaaccaca gcctgtgcga gaagtgcctg cggcagctgc agaagcacgc cgaggtcacc 540
gagaacttct tcatcctcat ctgcccagtg tgcgaccgct cgcactgcat gccctacagc 600
aacaagatgc agctgcccga gaactacctg cacgggcgtc tcaccaagcg ctacatgcag 660
gagcacggct acctcaagtg gcgctttgac cgctcctccg ggcccatcct ctgccaggtc 720
tgccgcaaca agcgcatcgc ttacaagcgc tgcatcacct gccgcctcaa cctgtgcaac 780
gactgcctca aggccttcca ctcggatgtg gccatgcaag accacgtctt tgtggacacc 840
agcgccgagg aacaggacga gaagatctgc atccaccacc catccagccg catcatcgag 900

tactgccgca atgacaacaa attgctctgc accttctgca agttctcttt ccacaatggc 960
cacgacacca ttagcctcat cgacgcctgc tccgagaggg ccgcctcact cttcagcgcc 1020
atcgccaagt tcaaagcagt ccgatatgaa attgataatg acctaatgga attcaacatc 1080
ttaaaaaaca gctttaaagc tgacaaggag gcaaagcgaa aagagatcag aaatggcttt 1140
ctcaagttgc gcagcattct tcaggagaaa gagaagatca tcatggagca gatagagaat 1200
ctagaagtgt ccaggcagaa ggaaattgaa aaatatgtgt atgttacaac catgaaagtg 1260
aacgagatgg atggtctgat cgcctactcc aaggaagccc tgaaggagac tggccaggtg 1320
gcattcctgc agtcagccaa gatcctggtg gaccagatcg aggacggcat ccagaccacc 1380
tacaggcctg acccacagct ccggctgcac tcaataaact acgtgccctt ggactttgtt 1440
gagctttcca gtgccatcca tgagctcttc cccacagggc ccaagaaggt acgctcctca 1500
ggggactccc tgccctcccc ctaccccgtg cactcagaaa caatgattgc caggaaggtc 1560
actttcagca cccacagcct cggcaaccag cacatatacc agcgaagctc ctccatgttg 1620
tccttcagca acactgacaa gaaggccaag gtgggtctgg aggcctgtgg gagagcccag 1680
tcagccaccc ccgccaaacc cacagacggc ctctacacct actggagtgc tggagcagac 1740
agccagtctg tacagaacag cagcagcttc cacaactggt actcattcaa cgatggctct 1800
gtgaagaccc caggcccaat tgttatctac cagactctgg tgtacccaag agctgccaag 1860
gtttactgga catgtccagc agaagacgtg gactcttttg agatggaatt ctatgaagtc 1920
attacttctc ctcctaacaa cgtacaaatg gagctctgtg gacaaattcg ggacataatg 1980
cagcaaaatc tggagctgca caacctgacc cccaacacag aatacgtgtt taaagttaga 2040
gccatcaatg ataatggtcc tgggcaatgg agtgatatct gcaaggtggt aacaccagat 2100
ggacatggga agaaccgagc taagtggggc ctgctgaaga atatccagtc tgccctccag 2160
aagcacttct ga 2172

<210> 84
<211> 723
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 84

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

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

405 410 415

Thr Met Lys Val Asn Glu Met Asp Gly Leu Ile Ala Tyr Ser Lys Glu

420 425 430

Ala Leu Lys Glu Thr Gly Gln Val Ala Phe Leu Gln Ser Ala Lys Ile

435 440 445

Leu Val Asp Gln Ile Glu Asp Gly Ile Gln Thr Thr Tyr Arg Pro Asp

450 455 460

Pro Gln Leu Arg Leu His Ser Ile Asn Tyr Val Pro Leu Asp Phe Val

465 470 475 480

Glu Leu Ser Ser Ala Ile His Glu Leu Phe Pro Thr Gly Pro Lys Lys

485 490 495

Val Arg Ser Ser Gly Asp Ser Leu Pro Ser Pro Tyr Pro Val His Ser

500 505 510

Glu Thr Met Ile Ala Arg Lys Val Thr Phe Ser Thr His Ser Leu Gly

515 520 525

Asn Gln His Ile Tyr Gln Arg Ser Ser Ser Met Leu Ser Phe Ser Asn

530 535 540

Thr Asp Lys Lys Ala Lys Val Gly Leu Glu Ala Cys Gly Arg Ala Gln

545 550 555 560

Ser Ala Thr Pro Ala Lys Pro Thr Asp Gly Leu Tyr Thr Tyr Trp Ser

565 570 575

Ala Gly Ala Asp Ser Gln Ser Val Gln Asn Ser Ser Ser Phe His Asn

580 585 590

Trp Tyr Ser Phe Asn Asp Gly Ser Val Lys Thr Pro Gly Pro Ile Val

595 600 605

Ile Tyr Gln Thr Leu Val Tyr Pro Arg Ala Ala Lys Val Tyr Trp Thr

610 615 620

Cys Pro Ala Glu Asp Val Asp Ser Phe Glu Met Glu Phe Tyr Glu Val

625 630 635 640

Ile Thr Ser Pro Pro Asn Asn Val Gln Met Glu Leu Cys Gly Gln Ile

645 650 655

Arg Asp Ile Met Gln Gln Asn Leu Glu Leu His Asn Leu Thr Pro Asn

660 665 670

Thr Glu Tyr Val Phe Lys Val Arg Ala Ile Asn Asp Asn Gly Pro Gly

675 680 685

Gln Trp Ser Asp Ile Cys Lys Val Val Thr Pro Asp Gly His Gly Lys

690 695 700

Asn Arg Ala Lys Trp Gly Leu Leu Lys Asn Ile Gln Ser Ala Leu Gln

705 710 715 720

Lys His Phe

<210> 85

<211> 1341

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 85

atggactcag acttctcaca tgccttccag aaggaactca cctgcgtcat ctgtttgaac 60
tacctggtag accctgtcac catctgctgt gggcacagct tctgtaggcc ctgtctctgc 120
ctttcgtggg aggaagccca aagtcctgca aactgccctg catgcaggga accatcaccg 180
aaaatggact tcaaaaccaa tattcttctg aagaatttag tgaccattgc cagaaaagcc 240
agtctctggc aattcctgag ctctgagaaa caaatatgtg ggacccatag gcaaacaaag 300
aagatgttct gtgacatgga caagagtctc ctctgcttgc tgtgctccaa ctctcaggag 360
cacggggctc acaaacacca tcccatcgaa gaggcagctg aggaacaccg ggagaaactc 420
ttaaagcaaa tgaggatttt atggaaaaag attcaagaaa atcagagaaa tctatatgag 480
gagggaagaa cagccttcct ctggaggggc aatgtggttt tacgggcaca gatgatcagg 540
aatgagtata ggaagctgca tccggttctc cataaggaag aaaaacaaca tttagagaga 600
ctgaacaagg aataccaaga gatttttcag caactccaga gaagttgggt caaaatggat 660
caaaagagta aacacttgaa agaaatgtat caggaactaa tggaaatgtg tcataaacca 720
gatgtggagc tgctccagga tttgggagac atcgtggcaa ggagtgagtc cgtgctgctg 780
cacatgcccc agcctgtgaa tccagagctc actgcaggac ccatcactgg actggtgtac 840
aggctcaacc gcttccgagt ggaaatttcc ttccattttg aagtaaccaa tcacaatatc 900
aggctctttg aggatgtgag aagttggatg tttagacgtg gacctttgaa ttctgacaga 960
tctgactatt ttgctgcatg gggagccagg gtcttctcct ttgggaaaca ctactgggag 1020
ctggatgtgg acaactcttg tgactgggct ctgggagtct gtaacaactc ctggataagg 1080
aagaatagca caatggttaa ctctgaggac atatttcttc ttttgtgtct gaaggtggat 1140
aatcatttca atctcttgac cacctcccca gtgtttcctc actacataga gaaacctctg 1200
ggccgggttg gtgtgtttct tgattttgaa agtggaagtg tgagtttttt gaatgtcacc 1260
aagagttccc tcatatggag ttacccagct ggctccttaa cttttcctgt caggcctttc 1320
ttttacactg gccacagatg a 1341

<210> 86

<211> 446

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 86

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

35 40 45

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

Val Cys Asn Asn Ser Trp Ile Arg Lys Asn Ser Thr Met Val Asn Ser
355 360 365
Glu Asp Ile Phe Leu Leu Leu Cys Leu Lys Val Asp Asn His Phe Asn
370 375 380
Leu Leu Thr Thr Ser Pro Val Phe Pro His Tyr Ile Glu Lys Pro Leu
385 390 395 400
Gly Arg Val Gly Val Phe Leu Asp Phe Glu Ser Gly Ser Val Ser Phe
405 410 415
Leu Asn Val Thr Lys Ser Ser Leu Ile Trp Ser Tyr Pro Ala Gly Ser
420 425 430
Leu Thr Phe Pro Val Arg Pro Phe Phe Tyr Thr Gly His Arg
435 440 445

<210> 87
<211> 1035
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 87
atggcctctg gagtgggcgc ggccttcgag gaactgcctc acgacggcac gtgtgacgag 60
tgcgagcccg acgaggctcc gggggccgag gaagtgtgcc gagaatgcgg cttctgctac 120
tgccgccgcc atgccgaggc gcacaggcag aagttcctca gtcaccatct ggccgaatac 180
gtccacggct cccaggcctg gaccccgcca gctgacggag agggggcggg gaaggaagaa 240
gcggaggtca aggtggagca ggagagggag atagaaagcg aggcagggga agagagtgag 300
tcggaggaag agagcgagtc agaggaagag agcgagacag aggaagagag tgaggatgag 360
agcgatgagg agagtgaaga agacagcgag gaagaaatgg aggatgagca agaaagcgag 420
gccgaagaag acaaccaaga agaaggggaa tccgaggcgg agggagaaac tgaggcagaa 480
agtgaatttg acccagaaat agaaatggaa gcagagagag tggccaagag gaagtgtccg 540
gaccatgggc ttgatttgag tacctattgc caggaagata ggcagctcat ctgtgtcctg 600
tgtccagtca ttggggctca ccagggccac caactctcca ccctagacga agcctttgaa 660
gaattaagaa gcaaagactc aggtggactg aaggccgcta tgatcgaatt ggtggaaagg 720
ttgaagttca agagctcaga ccctaaagta actcgggacc aaatgaagat gtttatacag 780
caggaattta agaaagttca gaaagtgatt gctgatgagg agcagaaggc ccttcatcta 840
gtggacatcc aagaggcaat ggccacagct catgtgactg agatactggc agacatccaa 900
tcccacatgg ataggttgat gactcagatg gcccaagcca aggaacaact tgatacctct 960
aatgaatcag ctgagccaaa ggcagagggc gatgaggaag gacccagtgg tgccagtgaa 1020
gaagaggaca catga 1035

<210> 88
<211> 344
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 88

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

Arg Leu Met Thr Gln Met Ala Gln Ala Lys Glu Gln Leu Asp Thr Ser
305 310 315 320
Asn Glu Ser Ala Glu Pro Lys Ala Glu Gly Asp Glu Glu Gly Pro Ser
325 330 335
Gly Ala Ser Glu Glu Glu Asp Thr
340

<210> 89
<211> 1743
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 89

atgtcagaaa acagaaaacc gctgctgggc tttgtaagca aactcactag tgggactgca 60
cttgggaact caggcaagac tcactgcccc ctgtgcttgg ggcttttcaa agcccccagg 120
ctcttgcctt gtttgcatac agtttgcacc acgtgtctgg agcagctgga gcccttctca 180
gtagtggaca tccgaggggg agactctgac acaagctctg aggggtcaat attccaggaa 240
ctcaagccac gaagtctgca gtcgcagatc ggcatccttt gtcctgtatg tgatgctcag 300
gtggacctgc ccatgggtgg agtgaaggct ttaaccatag accacctggc cgtgaatgat 360
gtgatgctgg agagcctacg tggggaaggc cagggcctgg tgtgtgacct gtgcaacgac 420
agggaagtag agaagaggtg tcagacctgc aaagccaacc tctgccactt ctgctgccag 480
gctcataggc ggcagaagaa aacgacttac cacaccatgg tggacctaaa agacttgaaa 540
ggctacagcc ggattgggaa gcccatcctg tgtcctgttc accctgcaga ggaactgagg 600
ctgttctgtg agttctgtga ccggcccgtg tgccaggatt gtgtggtggg ggagcatcgg 660
gaacaccccc gtgacttcac cagcaatgtc atccacaagc atggggactc tgtgtgggag 720
ctcctcaaag gtactcagcc ccacgtggag gccctggagg aagccctggc tcagatccac 780
ataataaaca gtgccctcca gaagcgagtg gaggcagtgg cagctgatgt ccggacattc 840
tcggagggct acattaaggc cattgaggag catcgggaca agctgctgaa gcagctggaa 900
gacatacggg cccagaagga aaattccctg cagctgcaga aggcccagct ggaacagtta 960
ctggcagaca tgcggactgg agtggagttc accgagcact tgctgaccag cggctcagac 1020
ttggagatcc tcatcaccaa gagggtggtg gtagaacggc tcaggaagct gaacaaagtt 1080
caatatagca cccgtcctgg agtaaatgat aagatacgct tctgtcctca ggagaaagca 1140
ggccagtgcc gtggctatga aatttatggt acgattaata ccaaagaggt tgatccagcc 1200
aaatgtgtcc tacaaggaga agacctccac agagcccggg agaaacagac ggcctctttc 1260
accctgcttt gtaaggatgc cgcaggagaa atcatgggca ggggaggaga caacgttcaa 1320
gttgccgttg tccctaaaga taagaaagac agcccagtca gaacaatggt ccaggataac 1380
aaggatggga catactacat ttcctacacc cccaaggaac ctggcgtcta tactgtgtgg 1440
gtctgcatca aagaacagca tgtgcagggc tcgccattca ctgtgatggt gaggagaaag 1500
caccgcccac actcaggcgt gtttcactgc tgcaccttct gctccagcgg gggccagaaa 1560
accgctcgct gcgcctgtgg aggcaccatg ccaggtgggt acctaggctg tggccatgga 1620
cacaaaggcc acccaggtca tccccactgg tcatgctgtg gaaaatttaa tgagaaatct 1680

gaatgcacat ggacaggtgg gcagagcgca ccgaggagtc tacttaggac tgtggctctc 1740
tga 1743

<210> 90

<211> 580

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 90

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

Ala Gln Ile His Ile Ile Asn Ser Ala Leu Gln Lys Arg Val Glu Ala
260 265 270
Val Ala Ala Asp Val Arg Thr Phe Ser Glu Gly Tyr Ile Lys Ala Ile
275 280 285
Glu Glu His Arg Asp Lys Leu Leu Lys Gln Leu Glu Asp Ile Arg Ala
290 295 300
Gln Lys Glu Asn Ser Leu Gln Leu Gln Lys Ala Gln Leu Glu Gln Leu
305 310 315 320
Leu Ala Asp Met Arg Thr Gly Val Glu Phe Thr Glu His Leu Leu Thr
325 330 335
Ser Gly Ser Asp Leu Glu Ile Leu Ile Thr Lys Arg Val Val Val Glu
340 345 350
Arg Leu Arg Lys Leu Asn Lys Val Gln Tyr Ser Thr Arg Pro Gly Val
355 360 365
Asn Asp Lys Ile Arg Phe Cys Pro Gln Glu Lys Ala Gly Gln Cys Arg
370 375 380
Gly Tyr Glu Ile Tyr Gly Thr Ile Asn Thr Lys Glu Val Asp Pro Ala
385 390 395 400
Lys Cys Val Leu Gln Gly Glu Asp Leu His Arg Ala Arg Glu Lys Gln
405 410 415
Thr Ala Ser Phe Thr Leu Leu Cys Lys Asp Ala Ala Gly Glu Ile Met
420 425 430
Gly Arg Gly Gly Asp Asn Val Gln Val Ala Val Val Pro Lys Asp Lys
435 440 445
Lys Asp Ser Pro Val Arg Thr Met Val Gln Asp Asn Lys Asp Gly Thr
450 455 460
Tyr Tyr Ile Ser Tyr Thr Pro Lys Glu Pro Gly Val Tyr Thr Val Trp
465 470 475 480
Val Cys Ile Lys Glu Gln His Val Gln Gly Ser Pro Phe Thr Val Met
485 490 495
Val Arg Arg Lys His Arg Pro His Ser Gly Val Phe His Cys Cys Thr
500 505 510
Phe Cys Ser Ser Gly Gly Gln Lys Thr Ala Arg Cys Ala Cys Gly Gly
515 520 525
Thr Met Pro Gly Gly Tyr Leu Gly Cys Gly His Gly His Lys Gly His
530 535 540
Pro Gly His Pro His Trp Ser Cys Cys Gly Lys Phe Asn Glu Lys Ser
545 550 555 560
Glu Cys Thr Trp Thr Gly Gly Gln Ser Ala Pro Arg Ser Leu Leu Arg

565 570 575

Thr Val Ala Leu
580

<210> 91
<211> 2280
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 91

atggcagagg gtgaggatat gcagaccttc acttccatca tggacgcact ggtccgcatc 60
agtaccagca tgaagaacat ggagaaggaa ctgctgtgcc cagtgtgtca agagatgtac 120
aagcagccac tggtgctgcc ctgtacccac aacgtgtgcc aggcctgtgc ccgagaggtc 180
ttgggccagc agggctacat aggacatggt ggggacccca gctccgagcc cacctctcct 240
gcctccaccc cttccacccg cagcccccgc ctctcccgca gaactctccc caagccagac 300
cgcctggacc ggctgcttaa gtcaggcttt gggacatacc ctgggaggaa gcgaggtgct 360
ttgcaccccc aagtgatcat gttcccgtgc ccagcctgcc aaggtgatgt ggagcttggg 420
gagcggggtc tggcagggct tttccggaac ctgaccctgg agcgtgtggt ggagcggtac 480
cgccagagtg tgagtgtggg aggtgccatc ctgtgccagt tgtgcaagcc cccaccacta 540
gaggccacca agggctgcac agagtgccgc gccaccttct gcaatgagtg cttcaagctc 600
ttccaccccct ggggcaccca gaaggcccag catgagccca ccctgcctac cctctccttc 660
cgacccaagg gccttatgtg cccagaccac aaggaagagg tgacccacta ctgcaagaca 720
tgccaacgcc tggtatgtca actctgccgg gtgcggcgca cccacagcgg gcacaagatc 780
acaccagtgc tcagtgccta ccaggccctc aaggacaagc tgacaaagag cctgacatac 840
atcctgggaa accaggacac ggtacagacc cagatctgtg agctggagga ggccgtgagg 900
cacaccgagg tgagtggtca gcaggccaag gaggaggtgt cgcagctggt gcgggggctg 960
ggggctgtgc tggaggagaa gcgggcatca ctgcttcagg ccattgaaga atgccagcag 1020
gagcggctgg cccgtctcag cgcccagatc caggagcacc ggagcctgct ggatggctca 1080
ggtctggtgg gctatgccca ggaagtactt aaggaaacag accagccttg ctttgtgcaa 1140
gccgccaagc agctgcacaa caggattgcc cgagccactg aagccctcca gacattccgg 1200
ccagctgcca gctcctcctt ccgccattgc cagctcgacg tgggacgtga gatgaagctg 1260
ctgacagagc ttaacttcct gcgagtgcct gaggcccccg tcattgacac ccagcgcacc 1320
tttgcctatg atcagatctt cctgtgctgg cggctgcccc cccattcacc acctgcctgg 1380
cactataccg ttgagttccg gcgcacggat gtgcctgctc agccaggccc cacccgctgg 1440
cagcggcggg aggaggtgag gggcaccagt gccctgcttg agaaccccga cacgggctct 1500
gtgtatgtgc tgcgtgtccg cggctgcaac aaggccggct acggcgaata cagtgaagat 1560
gtgcacctgc acacgccccc ggcacctgtc ctgcacttct tcctcgatag ccgctggggc 1620
gcaagccgag agcggctggc tatcagcaag gaccagcgag cagtacggag tgttccaggg 1680
ctgcccctgc tgctggctgc tgaccggctg ctgaccggct gccacctgag tgtggatgtg 1740
gtcctgggcg acgtggctgt gacccagggc cgcagctact gggcctgcgc cgtagaccca 1800
gcctcctact tggtcaaggt gggcgtcggg ctggagagca agcttcaaga aagtttccag 1860

ggtgcccccg atgtgatcag ccccaggtac gacccggaca gcgggcacga cagcggtgcc 1920
gaggatgcca cagtggaggc gtcgccaccc ttcgctttcc taaccattgg catgggcaag 1980
atcctgctgg ggtcgggggc aagctcaaac gcagggctga cagggaggga tggccccaca 2040
gccggctgca cagtgcccct gccaccccgc ctgggcatct gcctggacta tgagcggggc 2100
cgggtttcct tcctggatgc tgtttccttc cgtgggctct tggagtgccc cctggactgc 2160
tcagggcctg tgtgccctgc cttttgcttc atcgggggtg gcgcagtaca gctccaggag 2220
ccagtgggca ctaagcctga gaggaaagtc accattgggg gcttcgccaa gctggactga 2280

<210> 92
<211> 759
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 92

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

210 215 220

Leu Met Cys Pro Asp His Lys Glu Glu Val Thr His Tyr Cys Lys Thr
225 230 235 240

Cys Gln Arg Leu Val Cys Gln Leu Cys Arg Val Arg Arg Thr His Ser
245 250 255

Gly His Lys Ile Thr Pro Val Leu Ser Ala Tyr Gln Ala Leu Lys Asp
260 265 270

Lys Leu Thr Lys Ser Leu Thr Tyr Ile Leu Gly Asn Gln Asp Thr Val
275 280 285

Gln Thr Gln Ile Cys Glu Leu Glu Glu Ala Val Arg His Thr Glu Val
290 295 300

Ser Gly Gln Gln Ala Lys Glu Glu Val Ser Gln Leu Val Arg Gly Leu
305 310 315 320

Gly Ala Val Leu Glu Glu Lys Arg Ala Ser Leu Leu Gln Ala Ile Glu
325 330 335

Glu Cys Gln Gln Glu Arg Leu Ala Arg Leu Ser Ala Gln Ile Gln Glu
340 345 350

His Arg Ser Leu Leu Asp Gly Ser Gly Leu Val Gly Tyr Ala Gln Glu
355 360 365

Val Leu Lys Glu Thr Asp Gln Pro Cys Phe Val Gln Ala Ala Lys Gln
370 375 380

Leu His Asn Arg Ile Ala Arg Ala Thr Glu Ala Leu Gln Thr Phe Arg
385 390 395 400

Pro Ala Ala Ser Ser Ser Phe Arg His Cys Gln Leu Asp Val Gly Arg
405 410 415

Glu Met Lys Leu Leu Thr Glu Leu Asn Phe Leu Arg Val Pro Glu Ala
420 425 430

Pro Val Ile Asp Thr Gln Arg Thr Phe Ala Tyr Asp Gln Ile Phe Leu
435 440 445

Cys Trp Arg Leu Pro Pro His Ser Pro Pro Ala Trp His Tyr Thr Val
450 455 460

Glu Phe Arg Arg Thr Asp Val Pro Ala Gln Pro Gly Pro Thr Arg Trp
465 470 475 480

Gln Arg Arg Glu Glu Val Arg Gly Thr Ser Ala Leu Leu Glu Asn Pro
485 490 495

Asp Thr Gly Ser Val Tyr Val Leu Arg Val Arg Gly Cys Asn Lys Ala
500 505 510

Gly Tyr Gly Glu Tyr Ser Glu Asp Val His Leu His Thr Pro Pro Ala
515 520 525

Pro Val Leu His Phe Phe Leu Asp Ser Arg Trp Gly Ala Ser Arg Glu
530 535 540
Arg Leu Ala Ile Ser Lys Asp Gln Arg Ala Val Arg Ser Val Pro Gly
545 550 555 560
Leu Pro Leu Leu Leu Ala Ala Asp Arg Leu Leu Thr Gly Cys His Leu
565 570 575
Ser Val Asp Val Val Leu Gly Asp Val Ala Val Thr Gln Gly Arg Ser
580 585 590
Tyr Trp Ala Cys Ala Val Asp Pro Ala Ser Tyr Leu Val Lys Val Gly
595 600 605
Val Gly Leu Glu Ser Lys Leu Gln Glu Ser Phe Gln Gly Ala Pro Asp
610 615 620
Val Ile Ser Pro Arg Tyr Asp Pro Asp Ser Gly His Asp Ser Gly Ala
625 630 635 640
Glu Asp Ala Thr Val Glu Ala Ser Pro Pro Phe Ala Phe Leu Thr Ile
645 650 655
Gly Met Gly Lys Ile Leu Leu Gly Ser Gly Ala Ser Ser Asn Ala Gly
660 665 670
Leu Thr Gly Arg Asp Gly Pro Thr Ala Gly Cys Thr Val Pro Leu Pro
675 680 685
Pro Arg Leu Gly Ile Cys Leu Asp Tyr Glu Arg Gly Arg Val Ser Phe
690 695 700
Leu Asp Ala Val Ser Phe Arg Gly Leu Leu Glu Cys Pro Leu Asp Cys
705 710 715 720
Ser Gly Pro Val Cys Pro Ala Phe Cys Phe Ile Gly Gly Gly Ala Val
725 730 735
Gln Leu Gln Glu Pro Val Gly Thr Lys Pro Glu Arg Lys Val Thr Ile
740 745 750
Gly Gly Phe Ala Lys Leu Asp
755

<210> 93
<211> 1917
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 93
atggacggca gtggaccctt cagctgcccc atctgcctag agccactccg ggagccggtg 60
acgctgccct gcggccacaa cttctgtctc gcctgcctgg gcgcgctctg gccgcatcgt 120
ggcgcgagtg gagccggcgg acccggaggc gcggcccgct gcccgctgtg ccaggagccc 180
ttccccgacg gccttcagct ccgcaagaac cacacgctgt ccgagctgct gcagctccgc 240

cagggctcgg gccccgggtc cggccccggc ccggcccctg ccctggcccc ggagccctcg 300
gcacccagcg cgctgcccag tgtcccggag ccgtcggccc cctgcgctcc cgagccgtgg 360
cccgcgggcg aagagccagt gcgctgcgac gcgtgccccg agggcgcggc cctgcccgcc 420
gcgctgtcct gcctctcctg cctcgcctcc ttttgccccg cgcacctggg cccgcacgag 480
cgcagccccg ccctccgcgg acaccgcctg gtgccgccgc tgcgccggct agaggagagc 540
ctgtgcccgc gccacctacg gccgctcgag cgctactgcc gcgcggagcg cgtgtgtctg 600
tgcgaggcct gcgccgcaca ggagcaccgc ggccacgagc tggtgccgct ggagcaggag 660
cgcgcgcttc aggaggctga gcagtccaaa gtcctgagcg ccgtggagga ccgcatggac 720
gagctgggtg ctggcattgc acagtccagg cgcacagtgg ccctcatcaa gagtgcagcc 780
gtagcagagc gggagagggt gagccggctg tttgcagatg ctgcggccgc cctgcagggc 840
ttccagaccc aggtgctggg cttcatcgag gaggggaag ctgccatgct aggccgctcc 900
cagggtgacc tgcggcgaca ggaggaacag cgcagccgcc tgagccgagc ccgccagaat 960
ctcagccagg tccctgaagc tgactcagtc agcttcctgc aggagctgct ggcactaagg 1020
ctggccctgg aggatgggtg tggccctggg cctggacccc cgagggagct cagcttcacc 1080
aaatcatccc aagctgtccg tgcagtgaga gacatgctgg ccgtggcctg cgtcaaccag 1140
tgggagcagc tgaggggcc gggtggcaac gaggatgggc cacagaagct ggactcggaa 1200
gctgatgctg agccccaaga cctcgagagt acgaacctct tggagagtga agctcccagg 1260
gactatttcc tcaagtttgc ctatattgtg gatttggaca gcgacacagc agacaagttc 1320
ctgcagctgt ttggaaccaa aggtgtcaag agggtgctgt gtcctatcaa ctacccctg 1380
tcgcccaccc gcttcaccca ttgtgagcag gtgctgggcg agggtgccct ggaccgaggc 1440
acctactact gggaggtgga gattatcgag ggctgggtca gcatgggggt catggccgaa 1500
gacttctccc cacaagagcc ctacgaccgc ggccggctgg gccgcaacgc ccactcctgc 1560
tgcctgcagt ggaatggacg cagcttctcc gtctggtttc atgggctgga ggctcccctg 1620
ccccacccct tctcgcccac ggttggggtc tgcctggaat acgctgaccg tgccttggcc 1680
ttctatgctg tacgggacgg caagatgagc ctcctgcgga ggctgaaggc ctcccggccc 1740
cgccggggtg gcatcccggc ctcccccatt gacccttcc agagccgcct ggacagtcac 1800
tttgcggggc tcttcaccca cagactcaag cctgccttct tcctggagag tgtggacgcc 1860
cacttgcaga tcgggcccct caagaagtcc tgcatatccg tgctgaagag gaggtga 1917

<210> 94
<211> 638
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 94

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

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

355 360 365

Val Arg Asp Met Leu Ala Val Ala Cys Val Asn Gln Trp Glu Gln Leu

370 375 380

Arg Gly Pro Gly Gly Asn Glu Asp Gly Pro Gln Lys Leu Asp Ser Glu

385 390 395 400

Ala Asp Ala Glu Pro Gln Asp Leu Glu Ser Thr Asn Leu Leu Glu Ser

405 410 415

Glu Ala Pro Arg Asp Tyr Phe Leu Lys Phe Ala Tyr Ile Val Asp Leu

420 425 430

Asp Ser Asp Thr Ala Asp Lys Phe Leu Gln Leu Phe Gly Thr Lys Gly

435 440 445

Val Lys Arg Val Leu Cys Pro Ile Asn Tyr Pro Leu Ser Pro Thr Arg

450 455 460

Phe Thr His Cys Glu Gln Val Leu Gly Glu Gly Ala Leu Asp Arg Gly

465 470 475 480

Thr Tyr Tyr Trp Glu Val Glu Ile Ile Glu Gly Trp Val Ser Met Gly

485 490 495

Val Met Ala Glu Asp Phe Ser Pro Gln Glu Pro Tyr Asp Arg Gly Arg

500 505 510

Leu Gly Arg Asn Ala His Ser Cys Cys Leu Gln Trp Asn Gly Arg Ser

515 520 525

Phe Ser Val Trp Phe His Gly Leu Glu Ala Pro Leu Pro His Pro Phe

530 535 540

Ser Pro Thr Val Gly Val Cys Leu Glu Tyr Ala Asp Arg Ala Leu Ala

545 550 555 560

Phe Tyr Ala Val Arg Asp Gly Lys Met Ser Leu Leu Arg Arg Leu Lys

565 570 575

Ala Ser Arg Pro Arg Arg Gly Gly Ile Pro Ala Ser Pro Ile Asp Pro

580 585 590

Phe Gln Ser Arg Leu Asp Ser His Phe Ala Gly Leu Phe Thr His Arg

595 600 605

Leu Lys Pro Ala Phe Phe Leu Glu Ser Val Asp Ala His Leu Gln Ile

610 615 620

Gly Pro Leu Lys Lys Ser Cys Ile Ser Val Leu Lys Arg Arg

625 630 635

<210> 95

<211> 675

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 95

atgtctcgaa gaatcattgt gggaaccctt caaagaaccc agcgaaacat gaattctgga 60
atctcgcaag tcttccagag ggaactcacc tgccccatct gcatgaacta cttcatagac 120
ccggtcacca tagactgtgg gcacagcttt tgcaggccct gtttctacct caactggcaa 180
gacatcccaa ttcttactca gtgctttgaa tgcataaaga caatacagca gagaaacctc 240
aaaactaaca ttcgattgaa gaagatggct tcccttgcca gaaaagccag tctctggcta 300
ttcctgagct ctgaggagca aatgtgtggc attcacaggg agacaaagaa gatgttctgt 360
gaagtggaca ggagcctgct ctgtttgctg tgctccagct ctcaggagca ccggtatcac 420
agacactgtc ccgctgagtg ggctgctgag gaacactggg agaagctttt aaagaaaatg 480
cagtctttat gggaaaaagc ttgtgaaaat cagagaaacc tgaatgtgga aaccaccaga 540
atcagccact ggaaggcttt tggagacata ttatacagga gtgagtccgt gctgctgcac 600
atgccccagc ctctgaatct agcgctcagg gcagggccca tcactggact gagggacagg 660
ctcaaccaat tctga 675

<210> 96

<211> 224

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 96

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

165 170 175

Glu Thr Thr Arg Ile Ser His Trp Lys Ala Phe Gly Asp Ile Leu Tyr

180 185 190

Arg Ser Glu Ser Val Leu Leu His Met Pro Gln Pro Leu Asn Leu Ala

195 200 205

Leu Arg Ala Gly Pro Ile Thr Gly Leu Arg Asp Arg Leu Asn Gln Phe

210 215 220

<210> 97

<211> 1359

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 97

atgaattctg gaatcttaca ggtctttcag ggggaactca tctgcccccct gtgcatgaac 60

tacttcatag acccggtcac catagactgt gggcacagct tttgcaggcc ttgtttctac 120

ctcaactggc aagacatccc atttcttgtc cagtgctctg aatgcacaaa gtcaaccgag 180

cagataaacc tcaaaaccaa cattcatttg aagaagatgg cttctcttgc cagaaaagtc 240

agtctctggc tattcctgag ctctgaggag caaatgtgtg gcactcacag ggagacaaag 300

aagatattct gtgaagtgga caggagcctg ctctgtttgc tgtgctccag ctctcaggag 360

caccggtatc acagacaccg tcccattgag tgggctgctg aggaacaccg ggagaagctt 420

ttacagaaaa tgcagtcttt gtgggaaaaa gcttgtgaaa atcacagaaa cctgaatgtg 480

gaaaccacca gaaccagatg ctggaaggat tatgtgaatt taaggctaga agcaattaga 540

gctgagtatc agaagatgcc tgcatttcat catgaagaag aaaaacataa tttggagatg 600

ctgaaaaaga aggggaaaga aatttttcat cgacttcatt taagtaaagc caaaatggct 660

cataggatgg agattttaag aggaatgtat gaggagctga acgaaatgtg ccataaacca 720

gatgtggagc tacttcaggc ttttggagac atattacaca ggagtgagtc cgtgctgctg 780

cacatgcccc agcctctgaa tccagagctc agtgcagggc ccatcactgg actgagggac 840

aggctcaacc aattccgagt gcatattact ctgcatcatg aagaagccaa caatgatatc 900

tttctgtatg aaattttgag aagcatgtgt attggatgtg accatcaaga tgtaccctat 960

ttcactgcaa cacctagaag ttttcttgca tggggtgttc agactttcac ctcgggcaaa 1020

tattactggg aggtccatgt aggggactcc tggaattggg cttttggtgt ctgtaatatg 1080

tatcggaaag agaagaatca gaatgagaag atagatggaa aggcgggact ctttcttctt 1140

gggtgtgtta agaatgacat tcaatgcagt ctctttacca cctccccact tatgctgcaa 1200

tatatcccaa aacctaccag ccgagtagga ttattcctgg attgtgaggc taagactgtg 1260

agctttgttg atgttaatca aagctcccta atatacacca tccctaattg ctctttctca 1320

cctcctctca ggcctatctt ttgctgtatt cacttctga 1359

<210> 98

<211> 452

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 98

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

Ile Leu Arg Ser Met Cys Ile Gly Cys Asp His Gln Asp Val Pro Tyr
305 310 315 320
Phe Thr Ala Thr Pro Arg Ser Phe Leu Ala Trp Gly Val Gln Thr Phe
325 330 335
Thr Ser Gly Lys Tyr Tyr Trp Glu Val His Val Gly Asp Ser Trp Asn
340 345 350
Trp Ala Phe Gly Val Cys Asn Met Tyr Arg Lys Glu Lys Asn Gln Asn
355 360 365
Glu Lys Ile Asp Gly Lys Ala Gly Leu Phe Leu Leu Gly Cys Val Lys
370 375 380
Asn Asp Ile Gln Cys Ser Leu Phe Thr Thr Ser Pro Leu Met Leu Gln
385 390 395 400
Tyr Ile Pro Lys Pro Thr Ser Arg Val Gly Leu Phe Leu Asp Cys Glu
405 410 415
Ala Lys Thr Val Ser Phe Val Asp Val Asn Gln Ser Ser Leu Ile Tyr
420 425 430
Thr Ile Pro Asn Cys Ser Phe Ser Pro Pro Leu Arg Pro Ile Phe Cys
435 440 445
Cys Ile His Phe
450

<210> 99
<211> 1464
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 99
atggcttggc aggtgagcct gccagagctg gaggaccggc ttcagtgtcc catctgcctg 60
gaggtcttca aggagcccct gatgctgcag tgtggccact cttactgcaa gggctgcctg 120
gtttccctgt cctgccacct ggatgccgag ctgcgctgcc ccgtgtgccg gcaggcggtg 180
gacggcagca gctccctgcc caacgtctcc ctggccaggg tgatcgaagc cctgaggctc 240
cctggggacc cggagcccaa ggtctgcgtg caccaccgga acccgctcag ccttttctgc 300
gagaaggacc aggagctcat ctgtggcctc tgcggtctgc tgggctccca ccaacaccac 360
ccggtcacgc ccgtctccac cgtctacagc cgcatgaagg aggagctcgc agccctcatc 420
tctgagctga agcaggagca gaaaaaggtg gatgagctca tcgccaaact ggtgaacaac 480
cggacccgaa tcgtcaatga gtcggatgtc ttcagctggg tgatccgccg cgagttccag 540
gagctgcacc acctggtgga tgaggagaag gcccgctgcc tggaggggat aggggtcac 600
acccgtggcc tggtggcctc cctggacatg cagctggagc aggcccaggg aacccgggag 660
cggctggccc aagccgagtg tgtgctggaa cagttcggca atgaggacca ccacaagttc 720
atccggaagt tccactccat ggcctccaga gcagagatgc cgcaggcccg gcccttagaa 780
ggcgcattca gccccatctc cttcaagcca ggcctccacc aggctgacat caagctgacc 840

gtgtggaaaa ggctcttccg gaaagttttg ccagccccgg agcctctcaa gttggaccct 900
gccactgccc acccactcct ggagctctcc aagggcaaca cggtggtgca gtgcgggctt 960
ctggcccagc ggcgagccag ccagcctgag cgcttcgact acagcacctg cgtcctggcc 1020
agccgcggct tctcctgcgg ccgccactac tgggaggtgg tggtgggcag caagagcgac 1080
tggcgcctgg gggtcatcaa gggcacagcc agccgtaagg gcaagctgaa caggtccccc 1140
gagcacggcg tgtggctgat cggcctgaag gagggccggg tgtacgaagc ctttgcctgc 1200
ccccgggtac ccctgcccgt ggccggccac ccccaccgca tcgggctcta cctgcactat 1260
gagcagggcg aactcacctt cttcgatgcc gaccgccccg atgacctgcg gccgctctac 1320
accttccagg ccgacttcca gggcaagctc taccccatcc tggacacctg ctggcacgag 1380
aggggcagca actcgctgcc catggtgctg cccccgccca gcgggcctgg ccccctcagc 1440
cccgagcagc ccaccaagct gtag 1464

<210> 100
<211> 487
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 100

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

180 185 190

Cys Leu Glu Gly Ile Gly Gly His Thr Arg Gly Leu Val Ala Ser Leu
195 200 205

Asp Met Gln Leu Glu Gln Ala Gln Gly Thr Arg Glu Arg Leu Ala Gln
210 215 220

Ala Glu Cys Val Leu Glu Gln Phe Gly Asn Glu Asp His His Lys Phe
225 230 235 240

Ile Arg Lys Phe His Ser Met Ala Ser Arg Ala Glu Met Pro Gln Ala
245 250 255

Arg Pro Leu Glu Gly Ala Phe Ser Pro Ile Ser Phe Lys Pro Gly Leu
260 265 270

His Gln Ala Asp Ile Lys Leu Thr Val Trp Lys Arg Leu Phe Arg Lys
275 280 285

Val Leu Pro Ala Pro Glu Pro Leu Lys Leu Asp Pro Ala Thr Ala His
290 295 300

Pro Leu Leu Glu Leu Ser Lys Gly Asn Thr Val Val Gln Cys Gly Leu
305 310 315 320

Leu Ala Gln Arg Arg Ala Ser Gln Pro Glu Arg Phe Asp Tyr Ser Thr
325 330 335

Cys Val Leu Ala Ser Arg Gly Phe Ser Cys Gly Arg His Tyr Trp Glu
340 345 350

Val Val Val Gly Ser Lys Ser Asp Trp Arg Leu Gly Val Ile Lys Gly
355 360 365

Thr Ala Ser Arg Lys Gly Lys Leu Asn Arg Ser Pro Glu His Gly Val
370 375 380

Trp Leu Ile Gly Leu Lys Glu Gly Arg Val Tyr Glu Ala Phe Ala Cys
385 390 395 400

Pro Arg Val Pro Leu Pro Val Ala Gly His Pro His Arg Ile Gly Leu
405 410 415

Tyr Leu His Tyr Glu Gln Gly Glu Leu Thr Phe Phe Asp Ala Asp Arg
420 425 430

Pro Asp Asp Leu Arg Pro Leu Tyr Thr Phe Gln Ala Asp Phe Gln Gly
435 440 445

Lys Leu Tyr Pro Ile Leu Asp Thr Cys Trp His Glu Arg Gly Ser Asn
450 455 460

Ser Leu Pro Met Val Leu Pro Pro Pro Ser Gly Pro Gly Pro Leu Ser
465 470 475 480

Pro Glu Gln Pro Thr Lys Leu
485

<210> 101
<211> 1359
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 101
atgaattctg gaatcttgca agtcttccag agggcactca cctgtcccat ctgcatgaac 60
tacttcctag acccagtcac catagactgt gggcacagct tttgccggcc ctgtttgtac 120
ctcaactggc aagacacggc agttcttgct cagtgctctg aatgcaagaa gacaacgcgg 180
cagagaaacc tcaacactga catttgtttg aagaacatgg ctttcattgc cagaaaagcc 240
agcctccggc aattccttag ctctgaggag caaatatgtg ggatgcacag agagacaaag 300
aagatgttct gtgaagtgga caagagcctg ctctgtttgc cgtgctccaa ctctcaggag 360
caccggaatc acatacactg tcccattgag tgggctgctg aggaacgccg ggaggagctc 420
ctaaaaaaaa tgcagtcttt atgggaaaaa gcttgtgaaa atctcagaaa tctgaacatg 480
gaaaccacaa gaaccagatg ctggaaggat tatgtgagtt taaggataga agcaatcaga 540
gctgaatatc agaagatgcc tgcatttctc catgaagaag agcaacatca cttggaaagg 600
ctgcgaaagg agggcgagga catttttcag caactcaatg aaagcaaagc cagaatggaa 660
cattccaggg agcttttaag aggaatgtat gaggatctga agcaaatgtg ccataaagca 720
gatgtggagc tactccaggc ttttggagac atattacaca ggtatgagtc tctgctgctg 780
caagtgtctg agcctgtgaa tccagagctc agtgcagggc ccatcactgg actgctggac 840
agcctcagtg gattcagagt tgattttact ctgcagcctg aaagagccaa tagtcatatc 900
ttcctgtgtg gagatttgag aagcatgaat gttggatgtg accctcaaga tgatcccgat 960
atcactggaa aatctgaatg ttttcttgta tgggggggctc aggctttcac atctggcaaa 1020
tattattggg aggttcatat gggggactct tggaattggg cttttggtgt ctgtaacaat 1080
tattggaaag agaagagaca gaatgacaag atagatggag aggagggact ctttcttctt 1140
ggatgtgtta aggaggacac tcactgcagt ctctttacca cctccccact tgtggtgcaa 1200
tatgttccaa gacctaccag cacagtagga ttattcctgg attgtgaagg tagaaccgtg 1260
agctttgttg atgttgatca aagttccctg atatacacca tccccaattg ctccttctca 1320
cctcctctca ggcctatctt ttgctgtagt cacttctga 1359
<210> 102
<211> 452
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 102
Met Asn Ser Gly Ile Leu Gln Val Phe Gln Arg Ala Leu Thr Cys Pro
1 5 10 15
Ile Cys Met Asn Tyr Phe Leu Asp Pro Val Thr Ile Asp Cys Gly His
20 25 30
Ser Phe Cys Arg Pro Cys Leu Tyr Leu Asn Trp Gln Asp Thr Ala Val
35 40 45

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

355 360 365

Asp Lys Ile Asp Gly Glu Glu Gly Leu Phe Leu Leu Gly Cys Val Lys

370 375 380

Glu Asp Thr His Cys Ser Leu Phe Thr Thr Ser Pro Leu Val Val Gln

385 390 395 400

Tyr Val Pro Arg Pro Thr Ser Thr Val Gly Leu Phe Leu Asp Cys Glu

405 410 415

Gly Arg Thr Val Ser Phe Val Asp Val Asp Gln Ser Ser Leu Ile Tyr

420 425 430

Thr Ile Pro Asn Cys Ser Phe Ser Pro Pro Leu Arg Pro Ile Phe Cys

435 440 445

Cys Ser His Phe

450

<210> 103

<211> 894

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 103

atggctggtt atgccactac tcccagcccc atgcagaccc ttcaggagga agcggtgtgt 60

gccatctgct tggattactt caaggacccc gtgtccatca gctgtgggca caacttctgc 120

cgagggtgtg tgacccagct gtggagtaag gaggacgagg aggaccagaa cgaggaggaa 180

gatgaatggg aggaggagga ggacgaggaa gcggtggggg ccatggatgg atgggacggc 240

tccattcgag aggtgttgta tcgggggaat gctgacgaag agttgttcca agaccaagat 300

gacgatgaac tctggctcgg tgacagtggt ataactaatt gggacaacgt agactatatg 360

tgggacgagg aggaagaaga agaagaggaa gatcaggact attacctagg aggcttgaga 420

cctgacctga gaattgatgt ctaccgagaa gaagaaatac tggaagcata cgatgaggac 480

gaagatgaag agctgtatcc tgacatccac ccgcctcctt ccttgcccct tccagggcag 540

ttcacctgcc cccagtgccg aaagagcttt acacgtcgca gctttcgtcc caacttgcag 600

ctggccaaca tggtccagat aattcgccag atgtgcccca ctccttatcg gggaaaccgg 660

agtaatgatc agggcatgtg ctttaaacac caggaagccc tgaaactctt ctgtgaggtg 720

gacaaagagg ccatctgtgt ggtgtgccga gaatccagga gccacaaaca gcacagcgtg 780

ctgcctttgg aggaggtggt gcaggagtac caggaaataa agttggaaac aactctggtg 840

ggaatacttc agatagagca agaaagcatt cacagcaagg cctataatca gtaa 894

<210> 104

<211> 297

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 104

Met Ala Gly Tyr Ala Thr Thr Pro Ser Pro Met Gln Thr Leu Gln Glu

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

<210> 105

<211> 1203

<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 105
atgaacttca cagtgggttt caagccgctg ctaggggatg cacacagcat ggacaacctg 60
gagaagcagc tcatctgccc catctgcctg gagatgttct ccaaaccagt ggtgatcctg 120
ccctgccaac acaacctgtg ccgcaaatgt gccaacgacg tcttccaggc ctcgaatcct 180
ctatggcagt cccggggctc caccactgtg tcttcaggag gccgtttccg ctgcccatcg 240
tgcaggcatg aggttgtcct ggacagacac ggtgtctacg gcctgcagcg aaacctgcta 300
gtggagaaca ttatcgacat ttacaagcag gagtcatcca ggccgctgca ctccaaggct 360
gagcagcacc tcatgtgcga ggagcatgaa gaagagaaga tcaatattta ctgcctgagc 420
tgtgaggtgc ccacctgctc tctctgcaag gtcttcggtg cccacaagga ctgtgaggtg 480
gccccactgc ccaccattta caaacgccag aagaaacagg atctcactct gttgcccagg 540
ctggagtgca gtggcacaaa cacaacttac tgcagccttg atctcccgag ctcaagtgat 600
cctcccatct tagcctcgca gaacactaag attatagata gtgagctcag cgatggcatc 660
gcgatgctgg tggcaggcaa tgaccgcgtg caagcagtga tcacacagat ggaggaggtg 720
tgccagacta tcgaggacaa tagccggagg cagaagcagt tgttaaacca gaggtttgag 780
agcctgtgcg cagtgctgga ggagcgcaag ggtgagctgc tgcaggcgct ggcccgggag 840
caagaggaga agctgcagcg cgtccgcggc ctcatccgtc agtatggcga ccacctggag 900
gcctcctcta agctggtgga gtctgccatc cagtccatgg aagagccaca aatggcgctg 960
tatctccagc aggccaagga gctgatcaat aaggtcgggg ccatgtcgaa ggtggagctg 1020
gcagggcggc cggagccagg ctatgagagc atggagcaat tcaccgtaag ggtggagcac 1080
gtggccgaaa tgctgcggac catcgacttc cagccaggcg cttccgggga ggaagaggag 1140
gtggccccag acggagagga gggcagcgcg gggccggagg aagagcggcc ggatgggcct 1200
taa 1203
<210> 106
<211> 400
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 106
Met Asn Phe Thr Val Gly Phe Lys Pro Leu Leu Gly Asp Ala His Ser
1 5 10 15
Met Asp Asn Leu Glu Lys Gln Leu Ile Cys Pro Ile Cys Leu Glu Met
20 25 30
Phe Ser Lys Pro Val Val Ile Leu Pro Cys Gln His Asn Leu Cys Arg
35 40 45
Lys Cys Ala Asn Asp Val Phe Gln Ala Ser Asn Pro Leu Trp Gln Ser
50 55 60
Arg Gly Ser Thr Thr Val Ser Ser Gly Gly Arg Phe Arg Cys Pro Ser
65 70 75 80

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

385 390 395 400

<210> 107

<211> 1647

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 107

atgagcgcat ctctgaatta caaatctttt tccaaagagc agcagaccat ggataactta 60
gagaagcaac tcatctgtcc catctgctta gagatgttca cgaaacctgt ggtgattctc 120
ccttgtcagc acaacctgtg taggaaatgt gccagtgata ttttccaggc ctctaacccg 180
tatttgccca caagaggagg taccaccatg gcatcagggg gccgattccg ctgcccatcc 240
tgtagacatg aagtggtttt ggatagacat ggggtatatg gacttcagag gaacctgctg 300
gtggaaaata tcattgacat ctacaagcag gagtccacca ggccagaaaa gaaatccgac 360
cagcccatgt gcgaggaaca tgaagaggag cgcatcaaca tctactgtct gaactgcgaa 420
gtacccacct gctctctgtg caaggtgttt ggtgcacaca aagactgcca ggtggctccc 480
ctcactcatg tgttccagag acagaagtct gagctcagtg atggcatcgc catcctcgtg 540
ggcagcaacg atcgagtcca gggagtgatc agccagctgg aagacacctg caaaactatc 600
gaggaatgtt gcagaaaaca gaaacaagag ctttgtgaga agtttgatta cctgtatggc 660
attttggagg agaggaagaa tgaaatgacc caagtcatta cccgaaccca agaggagaaa 720
ctggaacatg tccgtgctct gatcaaaaag tattctgatc atttggagaa cgtctcaaag 780
ttggttgagt caggaattca gtttatggat gagccagaaa tggcagtgtt tctgcagaat 840
gccaaaaccc tgctaaaaaa aatctcggaa gcatcaaagg catttcagat ggagaaaata 900
gaacatggct atgagaacat gaaccacttc acagtcaacc tcaatagaga agaaaagata 960
atacgtgaaa ttgactttta cagagaagat gaagatgaag aagaagaaga aggcggagaa 1020
ggagaaaaag aaggagaagg agaagtggga ggagaagcag tagaagtgga agaggtagaa 1080
aatgttcaaa cagagtttcc aggagaagat gaaaacccag aaaaagcttc agagctctct 1140
caggtggagc tgcaggctgc ccctggggca cttccagttt cctctccaga gccacctcca 1200
gccctgccac ctgctgcgga tgcccctgtg acacaggggg aggttgtacc cactggctct 1260
gagcagacca cagagtctga aactccagtc cctgcagcag cagaaactgc ggatcccttg 1320
ttttacccta gttggtataa aggccaaacc cggaaagcca ccaccaaccc accttgcacc 1380
ccagggagcg aaggtctggg gcaaataggg cctccaggtt ctgaggattc gaatgtacgg 1440
aaggcagaag tggcagcagc cgcagcgagt gagagggcag ctgtgagtgg taaggaaact 1500
agtgcacctg cagctacttc tcagattgga tttgaggctc ctcccctcca gggacaggct 1560
gcagctccag cgagtggcag tggagctgat tctgagccag ctcgccatat cttctccttt 1620
tcctggttga actccctaaa tgaatga 1647

<210> 108

<211> 548

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 108

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

305 310 315 320
Ile Arg Glu Ile Asp Phe Tyr Arg Glu Asp Glu Asp Glu Glu Glu Glu
325 330 335
Glu Gly Gly Glu Gly Glu Lys Glu Gly Glu Gly Glu Val Gly Gly Glu
340 345 350
Ala Val Glu Val Glu Glu Val Glu Asn Val Gln Thr Glu Phe Pro Gly
355 360 365
Glu Asp Glu Asn Pro Glu Lys Ala Ser Glu Leu Ser Gln Val Glu Leu
370 375 380
Gln Ala Ala Pro Gly Ala Leu Pro Val Ser Ser Pro Glu Pro Pro Pro
385 390 395 400
Ala Leu Pro Pro Ala Ala Asp Ala Pro Val Thr Gln Gly Glu Val Val
405 410 415
Pro Thr Gly Ser Glu Gln Thr Thr Glu Ser Glu Thr Pro Val Pro Ala
420 425 430
Ala Ala Glu Thr Ala Asp Pro Leu Phe Tyr Pro Ser Trp Tyr Lys Gly
435 440 445
Gln Thr Arg Lys Ala Thr Thr Asn Pro Pro Cys Thr Pro Gly Ser Glu
450 455 460
Gly Leu Gly Gln Ile Gly Pro Pro Gly Ser Glu Asp Ser Asn Val Arg
465 470 475 480
Lys Ala Glu Val Ala Ala Ala Ala Ala Ser Glu Arg Ala Ala Val Ser
485 490 495
Gly Lys Glu Thr Ser Ala Pro Ala Ala Thr Ser Gln Ile Gly Phe Glu
500 505 510
Ala Pro Pro Leu Gln Gly Gln Ala Ala Ala Pro Ala Ser Gly Ser Gly
515 520 525
Ala Asp Ser Glu Pro Ala Arg His Ile Phe Ser Phe Ser Trp Leu Asn
530 535 540
Ser Leu Asn Glu
545

<210> 109
<211> 2225
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 109
atggtttccc acgggtcctc gccctccctc ctggaggccc tgagcagcga cttcctggcc 60
tgtaaaatct gcctggagca gctgcgggca cccaagacac tgccctgcct gcatacctac 120
tgccaagact gcctggcaca gctggcggat ggcggccgcg tccgctgccc cgagtgccgc 180

gagacagtgc ctgtgccgcc cgagggtgtg gcctccttca agaccaactt cttcgtcaat 240
gggctgctgg acctggtgaa ggcccgggcc tgtggagacc tgcgtgccgg gaagccagcc 300
tgtgccctgt gtcccctggt gggtggcacc agcaccgggg ggccggccac ggcccggtgc 360
ctggactgtg ccgatgactt gtgccaggcc tgtgccgacg ggcaccgctg cacccgccag 420
acccacaccc accgcgtggt ggacctggtg ggctacaggg ccgggtggta tgatgaggag 480
gcccgggagc gccaagcggc ccagtgtccc cagcaccccg gggaggcact gcgcttcctg 540
tgccagccct gctcacagtt gctgtgcaga gagtgccgcc tagaccccca cctggaccac 600
ccctgcctgc ctctggctga agctgtgcgt gcccggaggc cgggcctgga gggactgctg 660
gccggtgtgg acaataacct ggtggagctg gaggcagcgc ggagggtgga gaaggaggcg 720
ctagcccggc tgcgggagca ggcggcccgg gtggggactc aggtggagga ggcggctgag 780
ggcgtcctcc gggccctgct ggcccagaag caggaggtgc tggggcagct acgagcccac 840
gtggaggctg ccgaagaagc tgctcgggag aggctggcgg agcttgaggg ccgggagcag 900
gtggccaggg ccgcagccgc cttcgcccgc cgggtactca gcctggggcg agaggccgag 960
atcctctccc tggaaggggc gatcgcacag cggctcaggc agctgcaggg ctgcccctgg 1020
gcaccaggcc cggccccctg cctgctccca cagctggagc tccatcctgg gctcctggac 1080
aagaactgcc accttcttcg gctgtccttt gaggagcagc agccccagaa ggatggtggg 1140
aaagacggag ctggtaccca gggaggtgag gagagccaga gccggaggga ggatgagccg 1200
aagactgaga gacagggtgg agtccagccc caggctggag atggagccca gaccccaaaa 1260
gaggaaaaag cccagacaac ccgagaagag ggagcccaga ccttggagga ggacagggcc 1320
cagacacccc acgaggatgg aggaccccag ccccacaggg gtggcagacc caacaagaag 1380
aaaaagttca aaggcaggct caagtcaatt tcccgggagc ccagcccagc cctggggccg 1440
aatctggacg gctctggcct cctccccaga cccatctttt actgcagttt ccccacgcgg 1500
atgcctggag acaagcggtc cccccggatc accgggctct gtcccttcgg tccccgggag 1560
atcctggtgg cggatgagca gaaccgggca ctgaaacgct tctccctcaa cggcgactac 1620
aagggcaccg tgccggtccc tgagggctgc tcccccttgca gcgtggccgc cctgcagagc 1680
gcggtggcct tctccgctag cgcacggctc tatctcatca accccaacgg cgaagtgcag 1740
tggcgcaggg ccctgagcct ctcccaggcc agccacgcgg tggcggcact gcctagcggg 1800
gaccgcgtgg ctgtcagcgt ggcgggccac gtggaggtgt acaatatgga aggcagcctg 1860
gccacccggt tcattcctgg aggcaaggcc agccggggcc tgcgggcgct ggtgtttctg 1920
accaccagcc cccaggggca tttcgtgggg tcggactggc agcagaatag tgtggtaatc 1980
tgtgatgggc tgggccaggt ggttggggag tacaaggggc caggcctgca tggctgccag 2040
ccgggctccg tgtctgtgga taagaagggc tacatctttc tgaccttcg agaagtcaac 2100
aaggtggtga tcctggaccc gaaggggtcc ctccttggag acttcctgac agcctaccac 2160
ggcctggaaa agccccgggt taccaccatg gtggatggca ggtacctggt cgtgtccctc 2220
agtaa 2225

<210> 110
<211> 755
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 110

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

Ala Ala Ala Phe Ala Arg Arg Val Leu Ser Leu Gly Arg Glu Ala Glu
305 310 315 320
Ile Leu Ser Leu Glu Gly Ala Ile Ala Gln Arg Leu Arg Gln Leu Gln
325 330 335
Gly Cys Pro Trp Ala Pro Gly Pro Ala Pro Cys Leu Leu Pro Gln Leu
340 345 350
Glu Leu His Pro Gly Leu Leu Asp Lys Asn Cys His Leu Leu Arg Leu
355 360 365
Ser Phe Glu Glu Gln Gln Pro Gln Lys Asp Gly Gly Lys Asp Gly Ala
370 375 380
Gly Thr Gln Gly Gly Glu Glu Ser Gln Ser Arg Arg Glu Asp Glu Pro
385 390 395 400
Lys Thr Glu Arg Gln Gly Gly Val Gln Pro Gln Ala Gly Asp Gly Ala
405 410 415
Gln Thr Pro Lys Glu Glu Lys Ala Gln Thr Thr Arg Glu Glu Gly Ala
420 425 430
Gln Thr Leu Glu Glu Asp Arg Ala Gln Thr Pro His Glu Asp Gly Gly
435 440 445
Pro Gln Pro His Arg Gly Gly Arg Pro Asn Lys Lys Lys Lys Phe Lys
450 455 460
Gly Arg Leu Lys Ser Ile Ser Arg Glu Pro Ser Pro Ala Leu Gly Pro
465 470 475 480
Asn Leu Asp Gly Ser Gly Leu Leu Pro Arg Pro Ile Phe Tyr Cys Ser
485 490 495
Phe Pro Thr Arg Met Pro Gly Asp Lys Arg Ser Pro Arg Ile Thr Gly
500 505 510
Leu Cys Pro Phe Gly Pro Arg Glu Ile Leu Val Ala Asp Glu Gln Asn
515 520 525
Arg Ala Leu Lys Arg Phe Ser Leu Asn Gly Asp Tyr Lys Gly Thr Val
530 535 540
Pro Val Pro Glu Gly Cys Ser Pro Cys Ser Val Ala Ala Leu Gln Ser
545 550 555 560
Ala Val Ala Phe Ser Ala Ser Ala Arg Leu Tyr Leu Ile Asn Pro Asn
565 570 575
Gly Glu Val Gln Trp Arg Arg Ala Leu Ser Leu Ser Gln Ala Ser His
580 585 590
Ala Val Ala Ala Leu Pro Ser Gly Asp Arg Val Ala Val Ser Val Ala
595 600 605
Gly His Val Glu Val Tyr Asn Met Glu Gly Ser Leu Ala Thr Arg Phe

610 615 620

Ile Pro Gly Gly Lys Ala Ser Arg Gly Leu Arg Ala Leu Val Phe Leu
625 630 635 640

Thr Thr Ser Pro Gln Gly His Phe Val Gly Ser Asp Trp Gln Gln Asn
645 650 655

Ser Val Val Ile Cys Asp Gly Leu Gly Gln Val Val Gly Glu Tyr Lys
660 665 670

Gly Pro Gly Leu His Gly Cys Gln Pro Gly Ser Val Ser Val Asp Lys
675 680 685

Lys Gly Tyr Ile Phe Leu Thr Leu Arg Glu Val Asn Lys Val Val Ile
690 695 700

Leu Asp Pro Lys Gly Ser Leu Leu Gly Asp Phe Leu Thr Ala Tyr His
705 710 715 720

Gly Leu Glu Lys Pro Arg Val Thr Thr Met Val Asp Gly Arg Tyr Leu
725 730 735

Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Thr Ile His Ile Phe Arg Val Arg Ser
740 745 750

Pro Asp Ser
755

<210> 111

<211> 1461

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 111

atggcctggg cgccgcccgg ggagcggctg cgcgaggatg cgcggtgccc ggtgtgcctg 60
gatttcctgc aggagccggt cagcgtggac tgcggccaca gcttctgcct caggtgcatc 120
tccgagttct gcgagaagtc ggacggcgcg cagggcggcg tctacgcctg tccgcagtgc 180
cggggccccct tccggccctc gggctttcgc cccaaccggc agctggcggg cctggtggag 240
agcgtgcggc ggctggggtt gggcgcgggg cccggggcgc ggcgatgcgc gcggcacggc 300
gaggacctga gccgcttctg cgaggaggac gaggcggcgc tgtgctgggt gtgcgacgcc 360
ggccccgagc acaggacgca ccgcacggcg ccgctgcagg aggccgccgg cagctaccag 420
gtaaagctcc agatggctct ggaacttatg aggaaagagt tggaggacgc cttgactcag 480
gaggccaacg tggggaaaaa gactgtcatt tggaaggaga aagtggaaat gcagaggcag 540
cgcttcagat tggagtttga gaagcatcgt ggctttctgg cccaggagga gcaacggcag 600
ctgaggcggc tggaggcgga ggagcgagcg acgctgcaga gactgcggga gagcaagagc 660
cggctggtcc agcagagcaa ggccctgaag gagctggcgg atgagctgca ggagaggtgc 720
cagcgcccgg ccctgggtct gctggagggt gtgagaggag tcctgagcag aagtaaggct 780
gtcacaaggc tggaagcaga gaacatcccc atggaactga agacagcatg ctgcatccct 840
gggaggaggg agctcttaag gaagttccaa gtggatgtaa agctggatcc cgccacggcg 900

cacccgagtc tgctcttgac cgccgacctg cgcagtgtgc aggatggaga accatggagg 960
gatgtcccca acaaccctga gcgatttgac acatggccct gcatcctggg tttgcagagc 1020
ttctcatcag ggaggcatta ctgggaggtt ctggtgggag aaggagcaga gtggggttta 1080
ggggtctgtc aagacacact gccaagaaag ggggaaacca cgccatctcc tgagaatggg 1140
gtctgggccc tgtggctgct gaaagggaat gagtacatgg tccttgcctc cccatcagtg 1200
cctcttctcc aactggaaag tcctcgctgc attgggattt tcttggacta tgaagccggt 1260
gaaatttcat tctacaatgt cacagatgga tcttatatct acacattcaa ccaactcttc 1320
tctggtcttc ttcggcctta ctttttcatc tgtgatgcaa ctcctcttat cttgccaccc 1380
acaacaatag cagggtcagg aaattgggca tccagggatc atttagatcc tgcttctgat 1440
gtaagagatg atcatctcta a 1461

<210> 112
<211> 486
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 112

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

Leu Ala Gln Glu Glu Gln Arg Gln Leu Arg Arg Leu Glu Ala Glu Glu
195 200 205
Arg Ala Thr Leu Gln Arg Leu Arg Glu Ser Lys Ser Arg Leu Val Gln
210 215 220
Gln Ser Lys Ala Leu Lys Glu Leu Ala Asp Glu Leu Gln Glu Arg Cys
225 230 235 240
Gln Arg Pro Ala Leu Gly Leu Leu Glu Gly Val Arg Gly Val Leu Ser
245 250 255
Arg Ser Lys Ala Val Thr Arg Leu Glu Ala Glu Asn Ile Pro Met Glu
260 265 270
Leu Lys Thr Ala Cys Cys Ile Pro Gly Arg Arg Glu Leu Leu Arg Lys
275 280 285
Phe Gln Val Asp Val Lys Leu Asp Pro Ala Thr Ala His Pro Ser Leu
290 295 300
Leu Leu Thr Ala Asp Leu Arg Ser Val Gln Asp Gly Glu Pro Trp Arg
305 310 315 320
Asp Val Pro Asn Asn Pro Glu Arg Phe Asp Thr Trp Pro Cys Ile Leu
325 330 335
Gly Leu Gln Ser Phe Ser Ser Gly Arg His Tyr Trp Glu Val Leu Val
340 345 350
Gly Glu Gly Ala Glu Trp Gly Leu Gly Val Cys Gln Asp Thr Leu Pro
355 360 365
Arg Lys Gly Glu Thr Thr Pro Ser Pro Glu Asn Gly Val Trp Ala Leu
370 375 380
Trp Leu Leu Lys Gly Asn Glu Tyr Met Val Leu Ala Ser Pro Ser Val
385 390 395 400
Pro Leu Leu Gln Leu Glu Ser Pro Arg Cys Ile Gly Ile Phe Leu Asp
405 410 415
Tyr Glu Ala Gly Glu Ile Ser Phe Tyr Asn Val Thr Asp Gly Ser Tyr
420 425 430
Ile Tyr Thr Phe Asn Gln Leu Phe Ser Gly Leu Leu Arg Pro Tyr Phe
435 440 445
Phe Ile Cys Asp Ala Thr Pro Leu Ile Leu Pro Pro Thr Thr Ile Ala
450 455 460
Gly Ser Gly Asn Trp Ala Ser Arg Asp His Leu Asp Pro Ala Ser Asp
465 470 475 480
Val Arg Asp Asp His Leu
485

<210> 113

<211> 1212
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 113
atgcacaatt ttgaggaaga gttaacttgt cccatatgtt atagtatttt tgaagatcct 60
cgtgtactgc catgctctca tacattttgt agaaattgtt tggaaaacat tcttcaggca 120
tctggtaact tttatatatg gagaccttta cgaattccac tcaagtgccc taattgcaga 180
agtattactg aaattgctcc aactggcatt gaatctttac ctgttaattt tgcactaagg 240
gctattattg aaaagtacca gcaagaagac catccagata ttgtcacctg ccctgaacat 300
tacaggcaac cattaaatgt ttactgtcta ttagataaaa aattagtttg tggtcattgc 360
cttaccatag gtcaacatca tggtcatcct atagatgacc ttcaaagtgc ctatttgaaa 420
gaaaaggaca ctcctcaaaa actgcttgaa cagttgactg acacacactg gacagatctt 480
acccatctta ttgaaaagct gaaagaacaa aaatctcatt ctgagaaaat gatccaaggc 540
gataaggaag ctgttctcca gtattttaag gagcttaatg atacattaga acagaaaaaa 600
aaaagtttcc taacggctct ctgtgatgtt ggcaatctaa ttaatcaaga atatactcca 660
caaattgaaa gaatgaagga aatacgagag cagcagcttg aattaatggc actgacaata 720
tctttacaag aagagtctcc acttaaattt cttgaaaaag ttgatgatgt acgccagcat 780
gtacagatct tgaaacaaag accacttcct gaggttcaac ccgttgaaat ttatcctcga 840
gtaagcaaaa tattgaaaga agaatggagc agaacagaaa ttggacaaat taagaacgtt 900
ctcattccca aaatgaaaat ttctccaaaa aggatgtcat gttcctggcc tggtaaggat 960
gaaaaggaag ttgaattttt aaaaatttta aacattgttg tagttacatt aatttcagta 1020
atactgatgt cgatactctt tttcaaccaa cacatcataa ccttttaag tgaaatcact 1080
ttaatatggt tttctgaagc ctctctatct gtttaccaaa gtttatctaa cagtctgcat 1140
aaggtaaaga atatactgtg tcacattttc tatttgttga aggaatttgt gtggaaaata 1200
gtttcccatt ga 1212
<210> 114
<211> 403
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 114
Met His Asn Phe Glu Glu Glu Leu Thr Cys Pro Ile Cys Tyr Ser Ile
1 5 10 15
Phe Glu Asp Pro Arg Val Leu Pro Cys Ser His Thr Phe Cys Arg Asn
20 25 30
Cys Leu Glu Asn Ile Leu Gln Ala Ser Gly Asn Phe Tyr Ile Trp Arg
35 40 45
Pro Leu Arg Ile Pro Leu Lys Cys Pro Asn Cys Arg Ser Ile Thr Glu
50 55 60
Ile Ala Pro Thr Gly Ile Glu Ser Leu Pro Val Asn Phe Ala Leu Arg

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

Ile Leu Cys His Ile Phe Tyr Leu Leu Lys Glu Phe Val Trp Lys Ile
385 390 395 400

Val Ser His

<210> 115

<211> 1416

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 115

atggagtttg tgacagccct ggtgaacctc caagaggagt ctagctgtcc catctgtctg 60
gagtacttga aagacccagt gaccatcaac tgtgggcaca acttctgtcg ctcctgcctc 120
agtgtatcct ggaaggatct agatgatacc tttccctgtc ctgtctgccg tttttgcttt 180
ccatacaaga gcttcaggag gaacccccag ctccgtaatt tgactgaaat tgctaaacaa 240
ctccagatta ggaggagcaa gagaaagagg cagaaagaga atgccatgtg tgaaaaacac 300
aaccagtttc tgaccctctt ctgtgttaaa gatctagaga tcttatgtac acagtgcagt 360
ttctccacta aacaccagaa gcactacatt tgccctatta agaaagctgc ctcttatcac 420
agagaaattc tagaaggtag ccttgagccc ttgaggaata atatagaacg agttgaaaaa 480
gtgataattc tgcaaggcag caaatcagtg gagctgaaaa agaaggtaga atataagagg 540
gaagaaataa attctgagtt tgagcaaata agattgtttt tacagaatga acaagagatg 600
attcttaggc agatacaaga tgaagagatg aacattttag caaaactaaa tgaaaacctt 660
gtagaacttt cagattatgt ttccacatta aaacatctac tgagggaggt agagggcaag 720
tctgtgcagt caaacctgga attactgaca caagctaaga gtatgcacca caagtatcaa 780
aacctaaaat gccctgaact cttttcattt agattaacaa aatatggttt cagtcttcct 840
cctcaatatt ctggcttgga cagaattatc aagccatttc aagtagatgt gattctagat 900
ctcaacacag cacatcctca acttcttgtc tctgaggata gaaaagctgt gcgatatgaa 960
agaaaaaaac gaaacatttg ttatgaccca aggagatttt atgtctgccc tgctgtccta 1020
ggctctcaga gatttagttc tggccgacat tactgggaag tagaagtggg aaacaaacct 1080
aaatggatat tgggtgtgtg tcaagactgt cttcttagga actggcagga tcagccatca 1140
gttctgggcg gattctgggc aattgggcga tacatgaaga gtggttatgt tgcgtcaggt 1200
cctaagacaa cccagcttct gccagtagta aaacccagta aaattggtat ttttctggac 1260
tatgaattgg gtgatctttc cttttataat atgaatgata ggtctattct ctatactttt 1320
aacgattgtt tcacagaagc cgtttggcct tatttctata ctggaacaga ttccgaacct 1380
cttaaaatct gctcagtatc agattctgaa agataa 1416

<210> 116

<211> 471

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 116

Met Glu Phe Val Thr Ala Leu Val Asn Leu Gln Glu Glu Ser Ser Cys
1 5 10 15

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

325 330 335
Pro Ala Val Leu Gly Ser Gln Arg Phe Ser Ser Gly Arg His Tyr Trp
340 345 350
Glu Val Glu Val Gly Asn Lys Pro Lys Trp Ile Leu Gly Val Cys Gln
355 360 365
Asp Cys Leu Leu Arg Asn Trp Gln Asp Gln Pro Ser Val Leu Gly Gly
370 375 380
Phe Trp Ala Ile Gly Arg Tyr Met Lys Ser Gly Tyr Val Ala Ser Gly
385 390 395 400
Pro Lys Thr Thr Gln Leu Leu Pro Val Val Lys Pro Ser Lys Ile Gly
405 410 415
Ile Phe Leu Asp Tyr Glu Leu Gly Asp Leu Ser Phe Tyr Asn Met Asn
420 425 430
Asp Arg Ser Ile Leu Tyr Thr Phe Asn Asp Cys Phe Thr Glu Ala Val
435 440 445
Trp Pro Tyr Phe Tyr Thr Gly Thr Asp Ser Glu Pro Leu Lys Ile Cys
450 455 460
Ser Val Ser Asp Ser Glu Arg
465 470

<210> 117
<211> 630
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 117
atggaatttg ttacggccct ggctgacctc cgagcagagg ctagctgtcc catctgtctg 60
gactacttga aagacccagt gaccatcagc tgtgggcata acttctgtct ctcctgcatc 120
attatgtcct ggaaggatct acatgatagt ttcccctgcc ccttttgcca cttttgctgt 180
ccagaaagga aatttataag caatccccag ctgggtagtt tgactgaaat tgctaagcaa 240
ctccagataa gaagcaagaa gaggaagagg caggaagaga agcatgtgtg taagaagcat 300
aatcaggttt tgactttctt ctgtcagaaa gacctagagc ttttatgtcc aaggtgcagt 360
ttgtccactg atcaccagca tcactgtgtt tggcccataa agaaggctgc ctcctatcat 420
aggaaaaaac tggaggaata caatgcaccg tggaaggaga gagtggaact aattgaaaaa 480
gtcataacta tgcaaaccag gaaatcactg gaactgaaga aaaagatgga gtctccttct 540
gtcaccaggc tggagtgcag ttgcacgatc tcggctcact tcaacctccg cctcccggga 600
tcaagcgatt cttctgcctc tggctcctga 630

<210> 118
<211> 209
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 118

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

<210> 119

<211> 1428

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 119

atggcgtgca gcctcaagga cgagctgctg tgctccatct gcctgagcat ctaccaggac 60
ccggtgagcc tgggctgcga gcattacttc tgccgccgct gcatcacgga gcactgggtg 120
cggcaggagg cgcagggcgc ccgcgactgc cccgagtgcc ggcgcacgtt cgccgagccc 180
gcgctggcgc ccagcctcaa gctggccaac atcgtggagc gctacagctc cttcccgctg 240
gacgccatcc tcaacgcgcg ccgcgccgcg cgaccctgcc aggcgcacga caaggtcaag 300
ctcttctgcc tcacggaccg cgcgcttctc tgcttcttct gcgacgagcc tgcactgcac 360

gagcagcatc aggtcaccgg catcgacgac gccttcgacg agctgcagag ggagctgaag 420
gaccaacttc aggcccttca agacagcgag cgggaacaca ccgaagcgct gcagctgctc 480
aagcgacaac tggcggagac caagtcttcc accaagagcc tgcggaccac tatcggcgag 540
gccttcgagc ggctgcaccg gctgctgcgt gaacgccaga aggccatgct agaggagctg 600
gaggcggaca cggcccgcac gctgaccgac atcgagcaga aagtccagcg ctacagccag 660
cagctgcgca aggtccagga gggagcccag atcctgcagg agcggctggc tgaaaccgac 720
cggcacacct tcctggctgg ggtggcctca ctgtccgagc ggctcaaggg aaaaatccat 780
gagaccaacc tcacatatga agacttcccg acctccaagt acacaggccc cctgcagtac 840
accatctgga agtccctgtt ccaggacatc cacccagtgc cagccgccct aaccctggac 900
ccgggcacag cccaccagcg cctgatcctg tcggacgact gcaccattgt ggcttacggc 960
aacttgcacc cacagccact gcaggactcg ccaaagcgct tcgatgtgga ggtgtcggtg 1020
ctgggttctg aagccttcag tagtggcgtc cactactggg aggtggtggt ggcggagaag 1080
acccagtggg tgatcgggct ggcacacgaa gccgcaagcc gcaagggcag catccagatc 1140
cagcccagcc gcggcttcta ctgcatcgtg atgcacgatg gcaaccagta cagcgcctgc 1200
acggagccct ggacgcggct taacgtccgg gacaagcttg acaaggtggg tgtcttcctg 1260
gactatgacc aaggcttgct catcttctac aatgctgatg acatgtcctg gctctacacc 1320
ttccgcgaga agttccctgg caagctctgc tcttacttca gccctggcca gagccacgcc 1380
aatggcaaga acgttcagcc gctgcggatc aacaccgtcc gcatctag 1428

<210> 120
<211> 475
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 120

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

Asp Asp Ala Phe Asp Glu Leu Gln Arg Glu Leu Lys Asp Gln Leu Gln
130 135 140
Ala Leu Gln Asp Ser Glu Arg Glu His Thr Glu Ala Leu Gln Leu Leu
145 150 155 160
Lys Arg Gln Leu Ala Glu Thr Lys Ser Ser Thr Lys Ser Leu Arg Thr
165 170 175
Thr Ile Gly Glu Ala Phe Glu Arg Leu His Arg Leu Leu Arg Glu Arg
180 185 190
Gln Lys Ala Met Leu Glu Glu Leu Glu Ala Asp Thr Ala Arg Thr Leu
195 200 205
Thr Asp Ile Glu Gln Lys Val Gln Arg Tyr Ser Gln Gln Leu Arg Lys
210 215 220
Val Gln Glu Gly Ala Gln Ile Leu Gln Glu Arg Leu Ala Glu Thr Asp
225 230 235 240
Arg His Thr Phe Leu Ala Gly Val Ala Ser Leu Ser Glu Arg Leu Lys
245 250 255
Gly Lys Ile His Glu Thr Asn Leu Thr Tyr Glu Asp Phe Pro Thr Ser
260 265 270
Lys Tyr Thr Gly Pro Leu Gln Tyr Thr Ile Trp Lys Ser Leu Phe Gln
275 280 285
Asp Ile His Pro Val Pro Ala Ala Leu Thr Leu Asp Pro Gly Thr Ala
290 295 300
His Gln Arg Leu Ile Leu Ser Asp Asp Cys Thr Ile Val Ala Tyr Gly
305 310 315 320
Asn Leu His Pro Gln Pro Leu Gln Asp Ser Pro Lys Arg Phe Asp Val
325 330 335
Glu Val Ser Val Leu Gly Ser Glu Ala Phe Ser Ser Gly Val His Tyr
340 345 350
Trp Glu Val Val Val Ala Glu Lys Thr Gln Trp Val Ile Gly Leu Ala
355 360 365
His Glu Ala Ala Ser Arg Lys Gly Ser Ile Gln Ile Gln Pro Ser Arg
370 375 380
Gly Phe Tyr Cys Ile Val Met His Asp Gly Asn Gln Tyr Ser Ala Cys
385 390 395 400
Thr Glu Pro Trp Thr Arg Leu Asn Val Arg Asp Lys Leu Asp Lys Val
405 410 415
Gly Val Phe Leu Asp Tyr Asp Gln Gly Leu Leu Ile Phe Tyr Asn Ala
420 425 430
Asp Asp Met Ser Trp Leu Tyr Thr Phe Arg Glu Lys Phe Pro Gly Lys

435 440 445

Leu Cys Ser Tyr Phe Ser Pro Gly Gln Ser His Ala Asn Gly Lys Asn
450 455 460

Val Gln Pro Leu Arg Ile Asn Thr Val Arg Ile
465 470 475

<210> 121
<211> 1062
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 121

atggattata agtcgagcct gatccaggat gggaatccca tggagaactt ggagaagcag 60
ctgatctgcc ctatctgcct ggagatgttt accaagccag tggtcatctt gccgtgccag 120
cacaacctgt gccggaagtg tgccaatgac atcttccagg ctgcaaatcc ctactggacc 180
agccggggca gctcagtgtc catgtctgga ggccgtttcc gctgccccac ctgccgccac 240
gaggtgatca tggatcgtca cggagtgtac ggcctgcaga ggaacctgct ggtggagaac 300
atcatcgaca tctacaaaca ggagtgctcc agtcggccgc tgcagaaggg cagtcacccc 360
atgtgcaagg agcacgaaga tgagaaaatc aacatctact gtctcacgtg tgaggtgccc 420
acctgctcca tgtgcaaggt gtttgggatc cacaaggcct gcgaggtggc cccattgcag 480
agtgtcttcc agggacaaaa gactgaactg aataactgta tctccatgct ggtggcgggg 540
aatgaccgtg tgcagaccat catcactcag ctggaggatt cccgtcgagt gaccaaggag 600
aacagtcacc aggtaaagga agagctgagc cagaagtttg acacgttgta tgccatcctg 660
gatgagaaga aaagtgagtt gctgcagcgg atcacgcagg agcaggagaa aaagcttagc 720
ttcatcgagg ccctcatcca gcagtaccag gagcagctgg acaagtccac aaagctggtg 780
gaaactgcca tccagtccct ggacgagcct gggggagcca ccttcctctt gactgccaag 840
caactcatca aaagcattgt ggaagcttcc aagggctgcc agctggggaa gacagagcag 900
ggctttgaga acatggactt ctttactttg gatttagagc acatagcaga cgccctgaga 960
gccattgact ttgggacaga tgaggaagag gaagaattca ttgaagaaga agatcaggaa 1020
gaggaagagt ccacagaagg gaaggaagaa ggacaccagt aa 1062

<210> 122
<211> 353
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 122

Met Asp Tyr Lys Ser Ser Leu Ile Gln Asp Gly Asn Pro Met Glu Asn
1 5 10 15

Leu Glu Lys Gln Leu Ile Cys Pro Ile Cys Leu Glu Met Phe Thr Lys
20 25 30

Pro Val Val Ile Leu Pro Cys Gln His Asn Leu Cys Arg Lys Cys Ala
35 40 45

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

<210> 123
<211> 1350
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 123
atggattcag acgacctgca agtcttccag aatgagctca tttgctgcat ttgcgtgaac 60
tacttcatag atccggtcac cattgactgt gggcacagct tttgcaggcc ctgcctctgc 120
ctctgctcag aagaaggcag agcaccaatg cgctgccctt cgtgcagaaa aatctcagag 180
aagcccaact tcaacaccaa tgtggtactc aaaaagctgt cttccctagc cagacagacc 240
agacctcaga acatcaacag ctcagacaat atctgtgtgc tccatgagga gactaaggag 300
ctcttctgtg aggctgacaa gagattgctc tgtgggccct gctctgagtc accagagcac 360
atggctcaca gccacagccc aataggatgg gctgctgagg aatgcaggga gaaacttata 420
aaggaaatgg actatttatg ggaaatcaat caagagacaa gaaacaatct aaatcaggaa 480
actagaacat ttcattcgtt aaaggactat gtgtcagtaa ggaagaggat aatcactatt 540
caatatcaaa agatgcctat atttctcgat gaggaggagc aacggcatct gcaggcactg 600
gaaagagaag cagaagagct tttccaacaa ctacaagaca gtcaagtgag aatgacccaa 660
catttagaaa ggatgaaaga catgtacaga gagctgtggg agacatgcca cgtgcctgac 720
gtggagctgc tccaggatgt gagaaatgta tcagcaagga ctgatttggc acagatgcaa 780
aagccccagc cagtgaaccc agagctcact tcatggtgca taactggagt cctagacatg 840
ctcaacaact tcagagtgga tagtgctctg agcacggaaa tgattccttg ctatataagc 900
ctttctgagg atgtgagata tgtgatattt ggagatgacc atctcagtgc tcccacggat 960
ccccagggag tggacagctt tgctgtgtgg ggagcgcaag cattcacctc cggcaagcat 1020
tactgggagg tggatgtgac cctctcctcc aactggattc tgggagtctg tcaagattcc 1080
aggactgcag atgccaattt cgttattgat tctgatgaaa gatttttttt aatttcctca 1140
aagaggagca atcactatag tctctccacc aactctccac ctttaattca gtatgtgcaa 1200
aggcctctgg gtcaagttgg ggtgtttctg gattatgata atggatctgt gagttttttt 1260
gatgtttcta aaggttctct tatctatggt tttcctcctt cctccttctc ttcccctctg 1320
aggcctttct tttgctttgg ttgtacatga 1350
<210> 124
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 124
Met Asp Ser Asp Asp Leu Gln Val Phe Gln Asn Glu Leu Ile Cys Cys
1 5 10 15
Ile Cys Val Asn Tyr Phe Ile Asp Pro Val Thr Ile Asp Cys Gly His
20 25 30
Ser Phe Cys Arg Pro Cys Leu Cys Leu Cys Ser Glu Glu Gly Arg Ala
35 40 45

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

355 360 365

Ile Asp Ser Asp Glu Arg Phe Phe Leu Ile Ser Ser Lys Arg Ser Asn

370 375 380

His Tyr Ser Leu Ser Thr Asn Ser Pro Pro Leu Ile Gln Tyr Val Gln

385 390 395 400

Arg Pro Leu Gly Gln Val Gly Val Phe Leu Asp Tyr Asp Asn Gly Ser

405 410 415

Val Ser Phe Phe Asp Val Ser Lys Gly Ser Leu Ile Tyr Gly Phe Pro

420 425 430

Pro Ser Ser Phe Ser Ser Pro Leu Arg Pro Phe Phe Cys Phe Gly Cys

435 440 445

Thr

<210> 125

<211> 1554

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 125

atggccgcgc agctgctgga ggagaagctg acctgcgcca tctgcctggg gctctaccag 60

gacccagtga cgctgccctg cggccacaac ttctgcgggg cctgcatccg ggactggtgg 120

gaccgctgcg gaaaggcgtg ccccgagtgc cgggagccct ttcccgacgg cgccgagctg 180

cgccgcaacg tggccctcag cggcgtgctg gaggtggtgc gcgccgggcc cgcccgggat 240

cccggccccg atcccggccc cggccccgac cctgccgcgc gctgcccccg ccacgggcgg 300

ccgctggagc tcttctgccg gaccgagggc cgctgtgtgt gcagcgtgtg caccgtgcgc 360

gagtgtcgcc tccacgagcg ggcgctgctg gatgccgagc gcctcaagcg cgaggcccag 420

ctgagagcca gcctggaggt tacccagcag caggccaccc aggccgaagg ccagctacta 480

gagctgcgca agcaaagcag ccagatccag aactcggcct gcatcttggc ctcctgggtc 540

tccggcaagt tcagcagcct gctacaggcc ctggaaatac agcacacgac agcactgagg 600

agcatcgagg tggccaagac gcaggcgctg gcacaggctc gagacgagga gcagcggctg 660

cgggtccatt tggaggctgt ggctcgccat ggctgcagga tccgggagct cctggagcag 720

gtggatgagc agaccttcct gcaggaatcg cagctcctcc agcccccagg gcctcttggg 780

ccactgaccc ctctgcagtg ggatgaagac caacagctgg gtgacctgaa gcagttgcta 840

agccggctgt gtggcctcct cttggaagag gggagccacc ctggggcacc agccaagcct 900

gtggacttag cccccgtgga ggccccaggt cccctggcac cggtcccaag cacagtttgt 960

ccactgagga ggaaactctg gcagaattat cgcaatctga cctttgatcc agtcagcgcc 1020

aaccgtcact tctatctgtc gcgccaggac cagcaggtga agcactgtcg tcagtcccgg 1080

ggcccaggcg ggcccggcag ctttgagctc tggcaggtgc aatgtgccca gagcttccag 1140

gccgggcacc actactggga ggtgcgcgcg tcagaccact cggtgacact gggcgtctcc 1200

tacccgcaac tgccacggtg caggctgggg ccccacacag acaacattgg ccggggaccc 1260

tgctcctggg ggctctgcgt ccaggaggac agcctccagg cctggcacaa cggggaagcc 1320

cagcgcctcc caggggtgtc agggcggctc ctgggcatgg atttggacct ggcctcaggc 1380
tgcctcacct tctacagcct ggagccccag acccagcccc tgtacacctt ccatgccctc 1440
ttcaaccagc ccctcacccc cgtcttctgg ctcctcgagg gtaggaccct gaccctgtgc 1500
catcagccag gggctgtgtt ccctctgggg ccccaggaag aggtgctcag ctga 1554

<210> 126
<211> 517
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 126

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

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

<210> 127
<211> 3651
<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 127

atggccagga actgctctga gtgcaaggag aagagggcag cacatatcct ctgcacctac 60
tgcaatcgct ggctgtgcag ctcttgcaca gaggaacacc gacacagccc tgtccccggg 120
ggcccattct ttcctcgggc ccagaaggga tctccaggag tgaatggtgg tcccggagac 180
ttcaccttgt attgtcctct acacacacag gaagtactca agctattctg tgagacatgt 240
gatatgctca cttgccatag ctgcctagtg gtggaacaca aagaacacag gtgcagacat 300
gttgaagaag ttttgcaaaa ccagaggatg cttctggaag gtgtgactac acaggtggca 360
cataagaaat ccagtctaca gacatctgca aagcaaattg aggacaggat ttttgaagtg 420
aagcatcagc ataggaaggt ggaaaaccag atcaaaatgg ccaagatggt tctgatgaat 480
gagctgaaca aacaggccaa tgggctaata gaggaattag aggggattac taatgagaga 540
aagcggaagc tggaacagca gttacagagc atcatggttc tcaaccgtca gtttgagcat 600
gtgcagaatt tcatcaactg ggctgtctgc agcaaaacca gtgtcccttt tcttttcagc 660
aaagagctga ttgtgtttca gatgcagcga ttgctggaga caagttgtaa cacagatcct 720
ggctcccctt ggagtatcag attcacctgg gagcctaact tctggaccaa gcagctagct 780
tctcttggct gcataactac tgaaggtgga caaatgtcca gggcagatgc tcctgcttat 840
ggaggcttac aggggtcatc acccttttat caaagccacc agtctccagt ggctcagcaa 900
gaggctctta gccacccctc acacaagttc cagtctccag cagtgtgctc ctcatctgtg 960
tgctgctccc actgctcccc agtctcgcct tccctcaaag gccaggtccc cccacccagc 1020
atacacccag cccacagctt caggcagccc cctgagatgg tgccccagca gctggggtct 1080
ctgcagtgct ctgccctgct gcccagggag aaagagctgg cctgcagccc tcatccacca 1140
aagctgctgc agccctggct ggaaacccag ccccccgtgg agcaggagag cacatcccag 1200
cggctggggc agcagctgac ttcccagccc gtgtgcattg tccccccaca ggatgttcag 1260
caaggagccc atgcccagcc caccttacag acaccctcta tccaagtcca gtttggccac 1320
caccagaagc tgaagctcag tcactttcag cagcagccac agcagcagct accacctcca 1380
ccaccacccc tcccccatcc cccacctccc cttccccctc ccccacagca gccacaccca 1440
cctcttcctc catcccagca tctggcttct agtcagcacg agagccctcc tggccctgcc 1500
tgttctcaga acatggacat aatgcatcac aagtttgagc tggaggaaat gcagaaggac 1560
ttggagcttc ttctccaggc tcaacagccc agcctgcaac tgagtcagac caaatctcct 1620
cagcatcttc agcaaaccat tgtggggcag atcaactaca tcgtgaggca gccagcacct 1680
gtccagtccc agagccagga ggagaccctg caggctacag atgagccccc agcatctcag 1740
ggctcaaagc cggctctccc tcttgacaag aatactgctg ctgccttgcc ccaggcgtct 1800
ggggaagaaa cccctctcag tgtcccccca gtggacagca ccatccagca ctcctctcca 1860
aatgtggtga gaaagcactc cacctcgctg agcatcatgg gcttttccaa cactctggag 1920
atggagttgt catctaccag gttggagagg cccctagagc cacagatcca gagtgtgagc 1980
aacctgacag ctggtgcccc ccaggcagta ccaagcctgc tgagtgctcc ccccaaaatg 2040
gtgtccagcc tgacaagtgt tcaaaaccag gccatgccca gcctgacaac cagtcaccta 2100
cagactgtgc ccagccttgt gcatagcaca ttccagtcca tgcccaacct gataagtgac 2160
tcccctcagg ctatggcaag cctggcaagt gatcaccctc aggctgggcc cagcctaatg 2220

tctggtcaca cccaggctgt gccgagtctg gcaacttgtc ctctgcagag catccctcca 2280
gtttctgaca tgcagccaga aactgggtcc agctccagtt ctggccgaac ttcagggagc 2340
ctgtgtccca gagatggggc tgatccctcc ctggagaatg ctctgtgtaa ggtaaaactg 2400
gaggagccaa ttaacctctc tgtgaagaaa cctccactgg cgccagtggt cagcacgtct 2460
acagctctgc agcagtacca gaacccaaaa gagtgtgaga attttgaaca aggagcccta 2520
gagctggatg caaaagagaa ccagagcatc agagccttca atagtgagca taagattccc 2580
tatgtgcgac tggagcgact caagatctgt gctgcctcct caggagagat gcctgtgttc 2640
aaactgaagc cacagaagaa tgatcaggat gggagcttcc tgctgatcat cgagtgtggc 2700
actgagtcct ccagcatgtc cattaaggtc agccaggaca gactgtctga ggccacccag 2760
gccccaggtc tggagggaag aaaggtcact gtcacttctt tggctgggca gcggccacca 2820
gaagtggagg gcacatctcc tgaagaacac agactcattc ctcgaacccc aggagccaag 2880
aagggccccc cagccccaat agagaatgag gacttctgtg ctgtttgcct caatggcgga 2940
gagttactgt gctgtgaccg ctgccccaaa gtgttccacc tctcctgcca tgtgccagcc 3000
ttgctcagct tcccaggggg agagtgggtg tgtaccttgt gccgcagcct gacccagccc 3060
gagatggagt acgactgtga gaatgcctgc tataaccagc ctggaatgcg ggcatctcct 3120
ggcctaagca tgtatgacca gaagaagtgt gagaagctgg tattgtcctt gtgctgcaat 3180
aacctcagcc tgcccttcca tgaacctgtc agccccctgg cccggcatta ttaccagatt 3240
atcaagaggc ccatggacct gtcaatcatc cggaggaagc tgcaaaagaa ggacccagct 3300
cactatacca ccccagagga ggtggtatca gatgtgcgcc tcatgttctg gaactgtgct 3360
aagttcaatt atcctgactc cgaggttgca gaggctggcc gctgcctgga agtgttcttt 3420
gagggctggt tgaaggagat ctacccggag aaacggtttg cccagccaag gcaggaggac 3480
tcagactccg aggaggtgtc tagtgagagt ggatgttcca ctccccaggg cttcccgtgg 3540
cctccctaca tgcaggaggg catccaaccc aagaggcggc gacgacatat ggagaatgaa 3600
agagcaaaaa gaatgtcatt tcgcctggcc aacagcatct ctcaggtgtg a 3651

<210> 128
<211> 1216
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 128

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

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

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

Ser Leu Val His Ser Thr Phe Gln Ser Met Pro Asn Leu Ile Ser Asp
705 710 715 720
Ser Pro Gln Ala Met Ala Ser Leu Ala Ser Asp His Pro Gln Ala Gly
725 730 735
Pro Ser Leu Met Ser Gly His Thr Gln Ala Val Pro Ser Leu Ala Thr
740 745 750
Cys Pro Leu Gln Ser Ile Pro Pro Val Ser Asp Met Gln Pro Glu Thr
755 760 765
Gly Ser Ser Ser Ser Ser Gly Arg Thr Ser Gly Ser Leu Cys Pro Arg
770 775 780
Asp Gly Ala Asp Pro Ser Leu Glu Asn Ala Leu Cys Lys Val Lys Leu
785 790 795 800
Glu Glu Pro Ile Asn Leu Ser Val Lys Lys Pro Pro Leu Ala Pro Val
805 810 815
Val Ser Thr Ser Thr Ala Leu Gln Gln Tyr Gln Asn Pro Lys Glu Cys
820 825 830
Glu Asn Phe Glu Gln Gly Ala Leu Glu Leu Asp Ala Lys Glu Asn Gln
835 840 845
Ser Ile Arg Ala Phe Asn Ser Glu His Lys Ile Pro Tyr Val Arg Leu
850 855 860
Glu Arg Leu Lys Ile Cys Ala Ala Ser Ser Gly Glu Met Pro Val Phe
865 870 875 880
Lys Leu Lys Pro Gln Lys Asn Asp Gln Asp Gly Ser Phe Leu Leu Ile
885 890 895
Ile Glu Cys Gly Thr Glu Ser Ser Ser Met Ser Ile Lys Val Ser Gln
900 905 910
Asp Arg Leu Ser Glu Ala Thr Gln Ala Pro Gly Leu Glu Gly Arg Lys
915 920 925
Val Thr Val Thr Ser Leu Ala Gly Gln Arg Pro Pro Glu Val Glu Gly
930 935 940
Thr Ser Pro Glu Glu His Arg Leu Ile Pro Arg Thr Pro Gly Ala Lys
945 950 955 960
Lys Gly Pro Pro Ala Pro Ile Glu Asn Glu Asp Phe Cys Ala Val Cys
965 970 975
Leu Asn Gly Gly Glu Leu Leu Cys Cys Asp Arg Cys Pro Lys Val Phe
980 985 990
His Leu Ser Cys His Val Pro Ala Leu Leu Ser Phe Pro Gly Gly Glu
995 1000 1005
Trp Val Cys Thr Leu Cys Arg Ser Leu Thr Gln Pro Glu Met Glu

1010 1015 1020

Tyr Asp Cys Glu Asn Ala Cys Tyr Asn Gln Pro Gly Met Arg Ala
1025 1030 1035

Ser Pro Gly Leu Ser Met Tyr Asp Gln Lys Lys Cys Glu Lys Leu
1040 1045 1050

Val Leu Ser Leu Cys Cys Asn Asn Leu Ser Leu Pro Phe His Glu
1055 1060 1065

Pro Val Ser Pro Leu Ala Arg His Tyr Tyr Gln Ile Ile Lys Arg
1070 1075 1080

Pro Met Asp Leu Ser Ile Ile Arg Arg Lys Leu Gln Lys Lys Asp
1085 1090 1095

Pro Ala His Tyr Thr Thr Pro Glu Glu Val Val Ser Asp Val Arg
1100 1105 1110

Leu Met Phe Trp Asn Cys Ala Lys Phe Asn Tyr Pro Asp Ser Glu
1115 1120 1125

Val Ala Glu Ala Gly Arg Cys Leu Glu Val Phe Phe Glu Gly Trp
1130 1135 1140

Leu Lys Glu Ile Tyr Pro Glu Lys Arg Phe Ala Gln Pro Arg Gln
1145 1150 1155

Glu Asp Ser Asp Ser Glu Glu Val Ser Ser Glu Ser Gly Cys Ser
1160 1165 1170

Thr Pro Gln Gly Phe Pro Trp Pro Pro Tyr Met Gln Glu Gly Ile
1175 1180 1185

Gln Pro Lys Arg Arg Arg Arg His Met Glu Asn Glu Arg Ala Lys
1190 1195 1200

Arg Met Ser Phe Arg Leu Ala Asn Ser Ile Ser Gln Val
1205 1210 1215

<210> 129

<211> 2352

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 129

atggaggaag agctgaagtg tcccgtgtgc ggctctctgt ttcgggagcc tatcatcctg 60

ccctgttccc acaatgtctg cctgccttgc gctcgcacca tcgcggtgca gaccccggac 120

ggtgagcagc acctgcccca gccgctcctg ctttcccggg gatcggggct gcaggcgggc 180

gccgccgccg ctgcctctct ggagcacgac gctgcggctg gccccggcctg cggcggtgca 240

ggcgggagtg cagctggcgg cctcggcggc ggtgcgggag gtggcggaga ccacgcggac 300

aagctcagct tgtacagcga gacagacagc ggctacgggt cctacacccc gagcctcaag 360

tcccccaacg gggttcgcgt gctgcccatg gtgcccgcac cacccggctc ctcggctgcg 420

gcggctcggg gtgccgcctg ctcctcgctg tcctcgtctt cgagctccat cacgtgcccg 480
cagtgccacc gcagcgcatc cctggaccac cgcggcctgc gcggcttcca gcgcaaccgg 540
ctgctcgagg ccatcgtgca gcggtaccag cagggccgcg gggccgtgcc ggggacgtct 600
gcagccgcgg cggtggccat ctgccagctg tgcgaccgca ccccgccaga gccagcagcc 660
acgctctgcg agcagtgcga cgtcctctac tgctctgcct gccagctcaa gtgccatcca 720
tcccggggac ccttcgccaa gcatcgcctg gtgcagccgc cgccgccgcc gccgccgccc 780
gccgaggcag cctccgggcc cactggcacc gcccagggcg cccccagcgg aggcggcggc 840
tgcaagagcc cgggaggcgc gggggcgggg gcgactgggg gcagcacggc ccgcaagttc 900
cccacgtgtc ccgagcatga aatggagaac tacagcatgt actgcgtgag ctgtcgaacc 960
ccggtgtgtt atctgtgcct ggaggagggc cggcacgcca agcacgaggt gaagccgctg 1020
ggggccatgt ggaagcagca caaggcacaa ctatctcagg ccttaaatgg agtttcagat 1080
aaggcaaagg aagcaaagga gtttctggtt cagctaaaga acatattgca gcagatccag 1140
gaaaacggac tggactacga agcctgcctc gttgctcagt gtgatgccct tgtggatgct 1200
ttaactcgtc agaaagccaa gctgctcacc aaggtgacta aagagaggga acacaagttg 1260
aagatggttt gggaccagat caatcactgc acattgaagc tgcgtcagtc caccggactg 1320
atggagtact gcctggaggt gatcaaggag aacgacccct ccgggttctt acagatctca 1380
gatgctctga tcaagcgcgt ccaggtgtct caggagcagt gggtcaaagg cgccctggag 1440
ccgaaagtgt ctgcggagtt tgatctgact ttggacagcg agccgctgct gcaggccatc 1500
caccagctgg acttcattca gatgaaatgt agggtgccac ccgtcccct actgcagctg 1560
gagaaatgct gcacccgtaa caacagcgtc acgctggcct ggaggatgcc acccttcacc 1620
cacagccccg tggacggcta catcctggag ctggacgacg gtgccggggg acagttccgg 1680
gaagtgtacg tcggtaagga gactttgtgt accatcgacg gtcttcactt caacagcacc 1740
tacaacgccc gagtcaaagc tttcaactct tctggtgtcg ggccttacag taaaactgtc 1800
gtcctgcaga catccgatgt ggcctggttc acatttgacc ccaactctgg gcatcgggac 1860
atcattttat ccaatgacaa ccagacagcc acctgcagca gctatgacga ccgggtggtg 1920
ctgggcacag ctgcgttctc caagggcgtg cactactggg agctgcacgt ggaccggtac 1980
gacaaccacc cagaccccgc cttcggggtg gccagggcca gcgtggtcaa ggacatgatg 2040
ctgggcaagg atgacaaggc ctgggccatg tatgtggaca acaaccgcag ctggttcatg 2100
cactgcaact cccacaccaa caggacggaa ggtggcgtgt gcaaggggggc caccgtgggc 2160
gtgctgctgg acctgaataa gcacactctc accttcttca tcaacgggca gcagcagggc 2220
cccacagcct tcagccacgt ggacggggtc ttcatgccag ccctcagcct caaccgcaac 2280
gtgcaggtca ccctgcacac aggattggaa gtgccgacta acctggggcg gccaaagctg 2340
tcaggcaatt ag 2352

<210> 130
<211> 783
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 130
Met Glu Glu Glu Leu Lys Cys Pro Val Cys Gly Ser Leu Phe Arg Glu

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

Pro Val Cys Tyr Leu Cys Leu Glu Glu Gly Arg His Ala Lys His Glu
325 330 335
Val Lys Pro Leu Gly Ala Met Trp Lys Gln His Lys Ala Gln Leu Ser
340 345 350
Gln Ala Leu Asn Gly Val Ser Asp Lys Ala Lys Glu Ala Lys Glu Phe
355 360 365
Leu Val Gln Leu Lys Asn Ile Leu Gln Gln Ile Gln Glu Asn Gly Leu
370 375 380
Asp Tyr Glu Ala Cys Leu Val Ala Gln Cys Asp Ala Leu Val Asp Ala
385 390 395 400
Leu Thr Arg Gln Lys Ala Lys Leu Leu Thr Lys Val Thr Lys Glu Arg
405 410 415
Glu His Lys Leu Lys Met Val Trp Asp Gln Ile Asn His Cys Thr Leu
420 425 430
Lys Leu Arg Gln Ser Thr Gly Leu Met Glu Tyr Cys Leu Glu Val Ile
435 440 445
Lys Glu Asn Asp Pro Ser Gly Phe Leu Gln Ile Ser Asp Ala Leu Ile
450 455 460
Lys Arg Val Gln Val Ser Gln Glu Gln Trp Val Lys Gly Ala Leu Glu
465 470 475 480
Pro Lys Val Ser Ala Glu Phe Asp Leu Thr Leu Asp Ser Glu Pro Leu
485 490 495
Leu Gln Ala Ile His Gln Leu Asp Phe Ile Gln Met Lys Cys Arg Val
500 505 510
Pro Pro Val Pro Leu Leu Gln Leu Glu Lys Cys Cys Thr Arg Asn Asn
515 520 525
Ser Val Thr Leu Ala Trp Arg Met Pro Pro Phe Thr His Ser Pro Val
530 535 540
Asp Gly Tyr Ile Leu Glu Leu Asp Asp Gly Ala Gly Gly Gln Phe Arg
545 550 555 560
Glu Val Tyr Val Gly Lys Glu Thr Leu Cys Thr Ile Asp Gly Leu His
565 570 575
Phe Asn Ser Thr Tyr Asn Ala Arg Val Lys Ala Phe Asn Ser Ser Gly
580 585 590
Val Gly Pro Tyr Ser Lys Thr Val Val Leu Gln Thr Ser Asp Val Ala
595 600 605
Trp Phe Thr Phe Asp Pro Asn Ser Gly His Arg Asp Ile Ile Leu Ser
610 615 620
Asn Asp Asn Gln Thr Ala Thr Cys Ser Ser Tyr Asp Asp Arg Val Val

625 630 635 640
Leu Gly Thr Ala Ala Phe Ser Lys Gly Val His Tyr Trp Glu Leu His
645 650 655
Val Asp Arg Tyr Asp Asn His Pro Asp Pro Ala Phe Gly Val Ala Arg
660 665 670
Ala Ser Val Val Lys Asp Met Met Leu Gly Lys Asp Asp Lys Ala Trp
675 680 685
Ala Met Tyr Val Asp Asn Asn Arg Ser Trp Phe Met His Cys Asn Ser
690 695 700
His Thr Asn Arg Thr Glu Gly Gly Val Cys Lys Gly Ala Thr Val Gly
705 710 715 720
Val Leu Leu Asp Leu Asn Lys His Thr Leu Thr Phe Phe Ile Asn Gly
725 730 735
Gln Gln Gln Gly Pro Thr Ala Phe Ser His Val Asp Gly Val Phe Met
740 745 750
Pro Ala Leu Ser Leu Asn Arg Asn Val Gln Val Thr Leu His Thr Gly
755 760 765
Leu Glu Val Pro Thr Asn Leu Gly Arg Pro Lys Leu Ser Gly Asn
770 775 780

<210> 131
<211> 1458
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 131
atggatccca cagccttggt ggaagccatt gtggaagaag tggcctgtcc catctgtatg 60
accttcctga gggagcccat gagcattgac tgtggccaca gcttctgcca cagctgtctc 120
tctggactct gggagatccc aggagaatcc cagaactggg gttacacctg tcccctctgt 180
cgagctcctg tccagccaag gaacctgcgg cctaattggc agctggccaa tgttgtagaa 240
aaagtccgtc tgctaaggct acatccagga atggggctga agggtgacct gtgtgagcgc 300
catggggaaa agctgaagat gttctgcaaa gaggatgtct tgataatgtg tgaggcctgc 360
agccagtccc cagagcatga ggcccacagt gttgtgccaa tggaggatgt tgcctgggag 420
tacaagtggg aacttcatga ggccctcgaa catctgaaga aagagcaaga agaggcctgg 480
aagcttgaag ttggtgaaag gaaacgaact gccacctgga agatacaggt ggaaacccga 540
aaacagagta ttgtatggga gtttgaaaaa taccagcgat tactagagaa aaagcagcca 600
ccacatcggc agctgggggc agaggtagca gcagctctgg ccagcctaca gcgggaggca 660
gcggagacca tgcagaaact ggagttgaac catagcgagc tcatccagca gagccaggtc 720
ctgtggagga tgattgcaga gttgaaagag aggtcgcaga ggcctgtccg ctggatgttg 780
caggatattc aggaagtgtt aaacaggagc aaatcttgga gcttgcagca gccagaacca 840
atctccctgg agttgaagac agattgccgt gtgctggggc taagagagat cctgaagact 900

tatgcagctg atgtgcgctt ggatccagat actgcttact cccgtctcat cgtgtctgag 960
gacagaaaac gtgtgcacta tggagacacc aaccagaaac tgccagacaa tcctgagaga 1020
ttttaccgct ataatatcgt cctgggaagc cagtgcatct cctcaggccg gcactactgg 1080
gaggtggagg tgggagacag gtctgagtgg ggcctgggag tatgtaagca aaatgtagac 1140
cggaaggagg tggtctactt atccccccac tatggattct gggtgataag gctgaggaag 1200
ggaaatgagt accgagcagg caccgatgag tacccaatcc tgtccttgcc ggtccctcct 1260
cgccgggtgg gaatcttcgt ggattatgag gcccatgaca tttctttcta caatgtgact 1320
gactgtggct cccacatctt cactttcccc cgctatccct tccctgggcg cctcctgccc 1380
tattttagtc cttgctacag cattggaacc aacaacactg ctcctctggc catctgctcc 1440
ctggatgggg aggactaa 1458

<210> 132
<211> 485
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 132

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

Arg Leu Leu Glu Lys Lys Gln Pro Pro His Arg Gln Leu Gly Ala Glu
195 200 205
Val Ala Ala Ala Leu Ala Ser Leu Gln Arg Glu Ala Ala Glu Thr Met
210 215 220
Gln Lys Leu Glu Leu Asn His Ser Glu Leu Ile Gln Gln Ser Gln Val
225 230 235 240
Leu Trp Arg Met Ile Ala Glu Leu Lys Glu Arg Ser Gln Arg Pro Val
245 250 255
Arg Trp Met Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val Leu Asn Arg Ser Lys Ser
260 265 270
Trp Ser Leu Gln Gln Pro Glu Pro Ile Ser Leu Glu Leu Lys Thr Asp
275 280 285
Cys Arg Val Leu Gly Leu Arg Glu Ile Leu Lys Thr Tyr Ala Ala Asp
290 295 300
Val Arg Leu Asp Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Arg Leu Ile Val Ser Glu
305 310 315 320
Asp Arg Lys Arg Val His Tyr Gly Asp Thr Asn Gln Lys Leu Pro Asp
325 330 335
Asn Pro Glu Arg Phe Tyr Arg Tyr Asn Ile Val Leu Gly Ser Gln Cys
340 345 350
Ile Ser Ser Gly Arg His Tyr Trp Glu Val Glu Val Gly Asp Arg Ser
355 360 365
Glu Trp Gly Leu Gly Val Cys Lys Gln Asn Val Asp Arg Lys Glu Val
370 375 380
Val Tyr Leu Ser Pro His Tyr Gly Phe Trp Val Ile Arg Leu Arg Lys
385 390 395 400
Gly Asn Glu Tyr Arg Ala Gly Thr Asp Glu Tyr Pro Ile Leu Ser Leu
405 410 415
Pro Val Pro Pro Arg Arg Val Gly Ile Phe Val Asp Tyr Glu Ala His
420 425 430
Asp Ile Ser Phe Tyr Asn Val Thr Asp Cys Gly Ser His Ile Phe Thr
435 440 445
Phe Pro Arg Tyr Pro Phe Pro Gly Arg Leu Leu Pro Tyr Phe Ser Pro
450 455 460
Cys Tyr Ser Ile Gly Thr Asn Asn Thr Ala Pro Leu Ala Ile Cys Ser
465 470 475 480
Leu Asp Gly Glu Asp
485

<210> 133

<211> 1026
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 133
atggaggagg agcttgccat ccaacagggt caactggaga caactctgaa ggagcttcag 60
accctgagga acatgcagaa ggaagctatt gctgctcaca aggaaaacaa gctacatctg 120
cagcaacatg tgtccatgga gtttctaaag ctgcatcagt tcctgcacag caaagaaaag 180
gacattttaa ctgagctccg ggaagagggg aaagccttga atgaggagat ggagttgaat 240
ctgagccagc ttcaggagca atgtctctta gccaaggata tgttggtgag cattcaggca 300
aagacggaac aacagaactc cttcgacttt ctcaaagaca tcacaactct cttacatagc 360
ttggagcaag gaatgaaggt gctggcaacc agagagctta tttccagaaa gctgaacctg 420
ggccagtaca aaggtcctat ccagtacatg gtatggaggg aaatgcagga cactctctgc 480
ccaggcctgt ctccactaac tctggaccct aaaacagctc acccaaatct ggtgctctcc 540
aaaagccaaa ccagcgtctg gcatggtgac attaagaaga taatgcctga tgatcctgag 600
aggtttgact caagtgtggc tgtactgggc tcaagaggct tcacctctgg aaagtggtac 660
tgggaagtag aagtagcaaa gaagacaaaa tggacagttg gagttgtcag agaatccatc 720
attcggaagg gcagctgtcc tctaactcct gagcaaggat tctggctttt aagactaagg 780
aaccaaactg atctaaaggc tctggatttg ccttctttca gtctgacact gactaacaac 840
ctcgacaagg tgggcatata cctggattat gaaggaggac agttgtcctt ctacaatgct 900
aaaaccatga ctcacattta caccttcagt aacactttca tggagaaact ttatccctac 960
ttctgcccct gccttaatga tggtggagag aataaagaac cattgcacat cttacatcca 1020
cagtaa 1026
<210> 134
<211> 341
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 134
Met Glu Glu Glu Leu Ala Ile Gln Gln Gly Gln Leu Glu Thr Thr Leu
1 5 10 15
Lys Glu Leu Gln Thr Leu Arg Asn Met Gln Lys Glu Ala Ile Ala Ala
20 25 30
His Lys Glu Asn Lys Leu His Leu Gln Gln His Val Ser Met Glu Phe
35 40 45
Leu Lys Leu His Gln Phe Leu His Ser Lys Glu Lys Asp Ile Leu Thr
50 55 60
Glu Leu Arg Glu Glu Gly Lys Ala Leu Asn Glu Glu Met Glu Leu Asn
65 70 75 80
Leu Ser Gln Leu Gln Glu Gln Cys Leu Leu Ala Lys Asp Met Leu Val
85 90 95

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

<210> 135
<211> 1047
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 135
atgcagtttg gggaactcct tgctgctgtg aggaaggccc aggccaatgt gatgctcttc 60
ttagaggaga aggagcaagc tgcgctgagc caggccaacg gtatcaaggc ccacctggag 120

tacaggagtg ccgagatgga gaagagtaag caggagctgg agacgatggc ggccatcagc 180
aacactgtcc agttcttgga ggagtactgc aagtttaaga acactgaaga catcaccttc 240
cctagtgttt acatagggct gaaggataaa ctctcgggca tccgcaaagt tatcacggaa 300
tccactgtac acttaatcca gttgctggag aactataaga aaaagctcca ggagttttcc 360
aaggaagagg agtatgacat cagaactcaa gtgtctgcca ttgttcagcg caaatattgg 420
acttccaaac ctgagcccag caccagggaa cagttcctcc aatatgtgca tgacatcacg 480
ttcgacccgg acacagcaca caagtatctc cggctgcagg aggagaaccg caaggtcacc 540
aacaccacgc cctgggagca tccctacccg gacctcccca gcaggttcct gcactggcgg 600
caggtgctgt cccagcagag tctgtacctg cacaggtact attttgaggt ggagatcttc 660
ggggcaggca cctatgttgg cctgacctgc aaaggcatcg accagaaagg ggaggagcgc 720
agcagttgca tttccggaaa caacttctcc tggagcctcc aatggaacgg gaaggagttc 780
acggcctggt acagtgacat ggagacccca ctcaaagctg gcoctttctg gaggctcggg 840
gtctatattg acttcccagg agggatcctt tccttctatg gcgtagagta tgattccatg 900
actctggttc acaagtttgc ctgcaagttt tcagaaccag tctatgctgc cttctggctt 960
tccaagaagg aaaacgccat ccggattgta gatctgggag aggaacccga gaagccagca 1020
ccgtccttgg tggggactgc tccctag 1047

<210> 136
<211> 348
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 136

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

Glu Pro Ser Thr Arg Glu Gln Phe Leu Gln Tyr Val His Asp Ile Thr
145 150 155 160
Phe Asp Pro Asp Thr Ala His Lys Tyr Leu Arg Leu Gln Glu Glu Asn
165 170 175
Arg Lys Val Thr Asn Thr Thr Pro Trp Glu His Pro Tyr Pro Asp Leu
180 185 190
Pro Ser Arg Phe Leu His Trp Arg Gln Val Leu Ser Gln Gln Ser Leu
195 200 205
Tyr Leu His Arg Tyr Tyr Phe Glu Val Glu Ile Phe Gly Ala Gly Thr
210 215 220
Tyr Val Gly Leu Thr Cys Lys Gly Ile Asp Gln Lys Gly Glu Glu Arg
225 230 235 240
Ser Ser Cys Ile Ser Gly Asn Asn Phe Ser Trp Ser Leu Gln Trp Asn
245 250 255
Gly Lys Glu Phe Thr Ala Trp Tyr Ser Asp Met Glu Thr Pro Leu Lys
260 265 270
Ala Gly Pro Phe Trp Arg Leu Gly Val Tyr Ile Asp Phe Pro Gly Gly
275 280 285
Ile Leu Ser Phe Tyr Gly Val Glu Tyr Asp Ser Met Thr Leu Val His
290 295 300
Lys Phe Ala Cys Lys Phe Ser Glu Pro Val Tyr Ala Ala Phe Trp Leu
305 310 315 320
Ser Lys Lys Glu Asn Ala Ile Arg Ile Val Asp Leu Gly Glu Glu Pro
325 330 335
Glu Lys Pro Ala Pro Ser Leu Val Gly Thr Ala Pro
340 345

<210> 137
<211> 2607
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 137
atggcttcgt tccccgagac cgatttccag atctgcttgc tgtgcaagga gatgtgcggc 60
tcgccggcgc cgctctcctc caactcgtcc gcgtcgtcgt cctcctcgca gacgtccacg 120
tcgtcggggg gcggcggcgg gggccctggg gcggcggcgc gccgcctaca cgtcctgccc 180
tgcctgcacg ccttctgccg cccctgcctc gaggcgcacc ggctgccggc ggcgggcggc 240
ggcgcggcgg gagagccgct caagctgcgc tgccccgtgt gcgaccagaa agtagtgcta 300
gccgaggcgg cgggtatgga cgcgctgcct tcgtccgcct tcctgcttag caacctgctc 360
gacgcggtgg tggccactgc cgacgagccg ccgcccaaga acgggcgcgc cggcgctccg 420
gcgggagcgg gcggccacag caaccaccgg caccacgctc accacgcgca cccgcgcgcg 480

tccgcctccg cgccgccact cccgcaggcg ccgcagccgc ccgcgccttc ccgctcggca 540
cccggcggcc ctgccgcttc cccgtcggcg ctgctgctcc gccgtcctca cggctgcagc 600
tcgtgcgatg agggcaacgc agcttcttcg cgctgcctcg actgccagga gcacctgtgc 660
gacaactgcg tccgagcgca ccagcgcgtg cgcctcacca aggaccacta catcgagcgc 720
ggcccgccgg gtcccggtgc cgcagcagcg gcgcagcagc tcgggctcgg gccgcccttt 780
cccggcccgc ccttctccat cctctcagtg tttcccgagc gcctcggctt ctgccagcac 840
cacgacgacg aggtgctgca cctgtactgt gacacttgct ctgtacccat ctgtcgtgag 900
tgcacaatgg gccggcatgg gggccacagc ttcatctacc tccaggaggc actgcaggac 960
tcacgggcac tcaccatcca gctgctggca gatgcccagc agggacgaca ggcaatccag 1020
ctgagcatcg agcaggccca gacggtggcg gaacaggtgg agatgaaggc gaaggttgtg 1080
cagtcggagg tcaaagccgt gacggcgagg cataagaaag ccctggagga acgcgagtgt 1140
gagctgctgt ggaaggtaga aaagatccgc caggtgaaag ccaagtctct gtacctgcag 1200
gtggagaagc tgcggcaaaa cctcaacaag cttgagagca ccatcagtgc cgtgcagcag 1260
gtcctggagg agggtagagc gctagacatc ctactggccc gagaccggat gctggcccag 1320
gtgcaggagc tgaagaccgt gcggagcctc ctgcagcccc aggaagacga ccgagtcatg 1380
ttcacacccc ccgatcaggc actgtacctt gccatcaagt cttttggctt tgttagcagc 1440
ggggcctttg ccccactcac caaggccaca ggcgatggcc tcaagcgtgc cctccagggt 1500
aaggtggcct ccttcacagt cattggttat gaccacgatg gtgagccccg cctctcagga 1560
ggcgacctga tgtcggctgt ggtcctgggc cctgatggca acctgtttgg tgcagaggtg 1620
agtgatcagc agaatgggac atacgtggtg agttaccgac cccagctgga gggtgagcac 1680
ctggtatctg tgacactgtg caaccagcac attgagaaca gccctttcaa ggtggtggtc 1740
aagtcaggcc gcagctacgt gggcattggg ctcccgggcc tgagcttcgg cagtgagggt 1800
gacagcgatg gcaagctctg ccgcccttgg ggtgtgagtg tagacaagga gggctacatc 1860
attgtcgccg accgcagcaa caaccgcatc caggtgttca agccctgcgg cgccttccac 1920
cacaaattcg gcaccctggg ctcccggcct gggcagttcg accgaccagc cggcgtggcc 1980
tgtgacgcct cacgcaggat cgtggtggct gacaaggaca atcatcgcat ccagatcttc 2040
acgttcgagg gccagttcct cctcaagttt ggtgagaaag gaaccaagaa tgggcagttc 2100
aactaccctt gggatgtggc ggtgaattct gagggcaaga tcctggtctc agacacgagg 2160
aaccaccgga tccagctgtt tgggcctgat ggtgtcttcc taaacaagta tggcttcgag 2220
ggggctctct ggaagcactt tgactcccca cggggtgtgg ccttcaacca tgagggccac 2280
ttggtggtca ctgacttcaa caaccaccgg ctcctggtta ttcaccccga ctgccagtcg 2340
gcacgctttc tgggctcgga gggcacaggc aatgggcagt tcctgcgccc acaaggggta 2400
gctgtggacc aggaagggcg catcattgtg gcggattcca ggaaccatcg ggtacagatg 2460
tttgaatcca acggcagctt cctgtgcaag tttggtgctc aaggcagcgg ctttgggcag 2520
atggaccgcc cttccggcat cgccatcacc cccgacggaa tgatcgttgt ggtggacttt 2580
ggcaacaatc gaatcctcgt cttctaa 2607

<210> 138
<211> 868
<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 138

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

290 295 300

Arg His Gly Gly His Ser Phe Ile Tyr Leu Gln Glu Ala Leu Gln Asp
305 310 315 320
Ser Arg Ala Leu Thr Ile Gln Leu Leu Ala Asp Ala Gln Gln Gly Arg
325 330 335
Gln Ala Ile Gln Leu Ser Ile Glu Gln Ala Gln Thr Val Ala Glu Gln
340 345 350
Val Glu Met Lys Ala Lys Val Val Gln Ser Glu Val Lys Ala Val Thr
355 360 365
Ala Arg His Lys Lys Ala Leu Glu Glu Arg Glu Cys Glu Leu Leu Trp
370 375 380
Lys Val Glu Lys Ile Arg Gln Val Lys Ala Lys Ser Leu Tyr Leu Gln
385 390 395 400
Val Glu Lys Leu Arg Gln Asn Leu Asn Lys Leu Glu Ser Thr Ile Ser
405 410 415
Ala Val Gln Gln Val Leu Glu Glu Gly Arg Ala Leu Asp Ile Leu Leu
420 425 430
Ala Arg Asp Arg Met Leu Ala Gln Val Gln Glu Leu Lys Thr Val Arg
435 440 445
Ser Leu Leu Gln Pro Gln Glu Asp Asp Arg Val Met Phe Thr Pro Pro
450 455 460
Asp Gln Ala Leu Tyr Leu Ala Ile Lys Ser Phe Gly Phe Val Ser Ser
465 470 475 480
Gly Ala Phe Ala Pro Leu Thr Lys Ala Thr Gly Asp Gly Leu Lys Arg
485 490 495
Ala Leu Gln Gly Lys Val Ala Ser Phe Thr Val Ile Gly Tyr Asp His
500 505 510
Asp Gly Glu Pro Arg Leu Ser Gly Gly Asp Leu Met Ser Ala Val Val
515 520 525
Leu Gly Pro Asp Gly Asn Leu Phe Gly Ala Glu Val Ser Asp Gln Gln
530 535 540
Asn Gly Thr Tyr Val Val Ser Tyr Arg Pro Gln Leu Glu Gly Glu His
545 550 555 560
Leu Val Ser Val Thr Leu Cys Asn Gln His Ile Glu Asn Ser Pro Phe
565 570 575
Lys Val Val Val Lys Ser Gly Arg Ser Tyr Val Gly Ile Gly Leu Pro
580 585 590
Gly Leu Ser Phe Gly Ser Glu Gly Asp Ser Asp Gly Lys Leu Cys Arg
595 600 605

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

<210> 139
<211> 1434
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 139

atgtcggctg cgcccggcct cctgcaccag gagctgtcct gcccgctgtg cctgcagctg 60
ttcgacgcgc ccgtgacagc cgagtgcggc cacagtttct gccgcgcctg cctaggccgc 120
gtggccgggg agccggcggc ggatggcacc gttctctgcc cctgctgcca ggcccccacg 180
cggccgcagg cactcagcac caacctgcag ctggcgcgcc tggtggaggg gctggcccag 240
gtgccgcagg gccactgcga ggagcacctg gacccgctga gcatctactg cgagcaggac 300
cgcgcgctgg tgtgcggagt gtgcgcctca ctcggctcgc accgcggtca tcgcctcctg 360
cctgccgccg aggcccacgc acgcctcaag acacagctgc cacagcagaa actgcagctg 420
caggaggcat gcatgcgcaa ggagaagagt gtggctgtgc tggagcatca gctggtggag 480
gtggaggaga cagtgcgtca gttccggggg gccgtggggg agcagctggg caagatgcgg 540
gtgttcctgg ctgcactgga gggctccttg gaccgcgagg cagagcgtgt acggggtgag 600
gcaggggtcg ccttgcgccg ggagctgggg agcctgaact cttacctgga gcagctgcgg 660
cagatggaga aggtcctgga ggaggtggcg gacaagccgc agactgagtt cctcatgaaa 720
tactgcctgg tgaccagcag gctgcagaag atcctggcag agtctccccc acccgcccgt 780
ctggacatcc agctgccaat tatctcagat gacttcaaat tccaggtgtg gaggaagatg 840
ttccgggctc tgatgccagc gctggaggag ctgacctttg acccgagctc tgcgcacccg 900
agcctggtgg tgtcttcctc tggccgccgc gtggagtgct cggagcagaa ggcgccgccg 960
gccggggagg acccgcgcca gttcgacaag gcggtggcgg tggtggcgca ccagcagctc 1020
tccgagggcg agcactactg ggaggtggat gttggcgaca agccgcgctg ggcgctgggc 1080
gtgatcgcgg ccgaggcccc ccgccgcggg cgcctgcacg cggtgccctc gcagggcctg 1140
tggctgctgg ggctgcgcga gggcaagatc ctggaggcac acgtggaggc caaggagccg 1200
cgcgctctgc gcagccccga gaggcggccc acgcgcattg gcctttacct gagcttcggc 1260
gacggcgtcc tctccttcta cgatgccagc gacgccgacg cgctcgtgcc gctttttgcc 1320
ttccacgagc gcctgcccag gcccgtgtac cccttcttcg acgtgtgctg gcacgacaag 1380
ggcaagaatg cccagccgct gctgctcgtg ggtcccgaag gcgccgaggc ctga 1434

<210> 140
<211> 477
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 140

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

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

385 390 395 400
Arg Ala Leu Arg Ser Pro Glu Arg Arg Pro Thr Arg Ile Gly Leu Tyr
405 410 415
Leu Ser Phe Gly Asp Gly Val Leu Ser Phe Tyr Asp Ala Ser Asp Ala
420 425 430
Asp Ala Leu Val Pro Leu Phe Ala Phe His Glu Arg Leu Pro Arg Pro
435 440 445
Val Tyr Pro Phe Phe Asp Val Cys Trp His Asp Lys Gly Lys Asn Ala
450 455 460
Gln Pro Leu Leu Leu Val Gly Pro Glu Gly Ala Glu Ala
465 470 475

<210> 141
<211> 753
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 141
atggcttggc aggtgagcct gctggagctg gaggaccggc ttcagtgtcc catctgcctg 60
gaggtcttca aggagtccct aatgctacag tgcggccact cctactgcaa gggctgcctg 120
gtttccctgt cctaccacct ggacaccaag gtgcgctgcc ccatgtgctg gcaggtggtg 180
gacggcagca gctccttgcc caacgtctcc ctggcctggg tgatcgaagc cctgaggctc 240
cctggggacc cggagcccaa ggtctgcgtg caccaccgga acccgctcag ccttttctgc 300
gagaaggacc aggagctcat ctgtggcctc tgcggtctgc tgggctccca ccaacaccac 360
ccggtcacgc ccgtctccac cgtctgcagc cgcatgaagg aggagctcgc agccctcttc 420
tctgagctga agcaggagca gaagaaggtg gatgagctca tcgccaaact ggtgaaaaac 480
cggacccgaa tcgtcaatga gtcggatgtc ttcagctggg tgatccgccg cgagttccag 540
gagctgcgcc acccggtgga cgaggagaag gcccgctgcc tggaggggat agggggtcac 600
acccgtggcc tggtggcctc cctggacatg cagctggagc aggcccaggg aacccgggag 660
cggctggccc aagccgagtg tgtgctggaa cagttcggca atgaggacca ccatgagttc 720
atctggaagt tccactccat ggcctccagg taa 753

<210> 142
<211> 250
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 142
Met Ala Trp Gln Val Ser Leu Leu Glu Leu Glu Asp Arg Leu Gln Cys
1 5 10 15
Pro Ile Cys Leu Glu Val Phe Lys Glu Ser Leu Met Leu Gln Cys Gly
20 25 30
His Ser Tyr Cys Lys Gly Cys Leu Val Ser Leu Ser Tyr His Leu Asp

35 40 45

Thr Lys Val Arg Cys Pro Met Cys Trp Gln Val Val Asp Gly Ser Ser
50 55 60

Ser Leu Pro Asn Val Ser Leu Ala Trp Val Ile Glu Ala Leu Arg Leu
65 70 75 80

Pro Gly Asp Pro Glu Pro Lys Val Cys Val His His Arg Asn Pro Leu
85 90 95

Ser Leu Phe Cys Glu Lys Asp Gln Glu Leu Ile Cys Gly Leu Cys Gly
100 105 110

Leu Leu Gly Ser His Gln His His Pro Val Thr Pro Val Ser Thr Val
115 120 125

Cys Ser Arg Met Lys Glu Glu Leu Ala Ala Leu Phe Ser Glu Leu Lys
130 135 140

Gln Glu Gln Lys Lys Val Asp Glu Leu Ile Ala Lys Leu Val Lys Asn
145 150 155 160

Arg Thr Arg Ile Val Asn Glu Ser Asp Val Phe Ser Trp Val Ile Arg
165 170 175

Arg Glu Phe Gln Glu Leu Arg His Pro Val Asp Glu Glu Lys Ala Arg
180 185 190

Cys Leu Glu Gly Ile Gly Gly His Thr Arg Gly Leu Val Ala Ser Leu
195 200 205

Asp Met Gln Leu Glu Gln Ala Gln Gly Thr Arg Glu Arg Leu Ala Gln
210 215 220

Ala Glu Cys Val Leu Glu Gln Phe Gly Asn Glu Asp His His Glu Phe
225 230 235 240

Ile Trp Lys Phe His Ser Met Ala Ser Arg
245 250

<210> 143

<211> 753

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 143

atggcttggc aggtgagcct gctggagctg gaggactggc ttcagtgtcc catctgcctg 60
gaggtcttca aggagtccct aatgctacag tgcggccact cctactgcaa gggctgcctg 120
gtttccctgt cctaccacct ggacaccaag gtgcgctgcc ccatgtgctg gcaggtggtg 180
gacggcagca gctccttgcc caacgtctcc ctggcctggg tgatcgaagc cctgaggctc 240
cctggggacc cggagcccaa ggtctgcgtg caccaccgga acccgctcag ccttttctgc 300
gagaaggacc aggagctcat ctgtggcctc tgcggtctgc tgggctccca ccaacaccac 360
ccggtcacgc ccgtctccac cgtctgcagc cgcatgaagg aggagctcgc agccctcttc 420

tctgagctga agcaggagca gaagaaggtg gatgagctca tcgccaaact ggtgaaaaac 480
cggacccgaa tcgtcaatga gtcggatgtc ttcagctggg tgatccgccg cgagttccag 540
gagctgcgcc acccggtgga cgaggagaag gcccgctgcc tggaggggat agggggtcac 600
acccgtggcc tggtggcctc cctggacatg cagctggagc aggcccaggg aacccgggag 660
cggctggccc aagccgagtg tgtgctggaa cagttcggaa atgaggacca ccatgagttc 720
atctggaagt tccactccat ggcctccagg taa 753

<210> 144
<211> 250
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 144

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

Ala Glu Cys Val Leu Glu Gln Phe Gly Asn Glu Asp His His Glu Phe
225 230 235 240
Ile Trp Lys Phe His Ser Met Ala Ser Arg
245 250

<210> 145
<211> 1404
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 145
atggcacatg tcgaggtctt ggccagactc cagaaagaga ccaagtgccc catctgtttg 60
gacgatctga cagatcccgt caccgtcgag tgcggacaca acttctgtcg ttcctgcatc 120
aaagacttct gggcagggca gcaagccacg tcctcctgtc ctgtctgccg acaccagtgc 180
caacacagga acctcagaag caatgcccag ctgggaaaca tgattgaaac tgcccagctg 240
ctccaaggca tggagaacaa gaggcacgag agcagcacca gttgcgagag gcacaaccag 300
gccctgaccc tcttctgtga ggatgacctg cagttgctct gtgaccagtg cgtggagcct 360
gagagccacg ggcgccacca ggtgctgtcc attacagagg ctgcctctct ccacaggaaa 420
caccttcagg actatagcaa gctcctgaag tgggaagtga aagagattca agggctaatg 480
agcgcactaa acaaaagaac cgtgaccctg agggagcaag cagaggcaca gaggtcacag 540
ctaacctctg agtgtgagaa gctcatgcgg tttctagacc aggaagagcg ggcagctttc 600
tccaggttag aagacgagga gatgaggctc gagaagagac tgcttgataa catagcagca 660
ttagaacacc acggttccag cctcagagac ctcctgagac acttgatgct gaccggagag 720
ctctccgaag ccaagatgtt gtccacggtc aaggattttt acctgaattg taggcgtcag 780
ctcatcagcc caagcatttt cccagttcag ttgagaagag tggagtacag ctttcctctc 840
cagtattcgg ccctacagaa agttatacag cattttacag acaacgtcac tctagacctg 900
aagacagccc atccaaacct gctcatttct aaggatagaa cctgcgtaac atttacaaag 960
aaaagacaac gtattcctgg ttcttcaagt tttaccaaga gccctgttgt gttggggatt 1020
ccacatttta attctgggag acacttctgg gaggtgcagg taggaaagaa gccaaagtgg 1080
gctattggca tttgcaaagc tgattcctct atcggggaaa ggcagtcccc taacccctgg 1140
gggtactgga ggattgtttg gcagggggac agcttcaacg tctcaggagc tgatccagac 1200
tctcggctga aggccgcaag agctacaagc attggtgttt tcctggacta tgaactggga 1260
gaggtttctt tctatggcat gcctgagaaa tgtcacctct atactttcag ggacactttt 1320
tctggtcctg tctgcccttа tttctacata gggcctcagt cagaacctct tagactctgt 1380
tctgccactg attcagaatg ctaa 1404

<210> 146
<211> 467
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 146
Met Ala His Val Glu Val Leu Ala Arg Leu Gln Lys Glu Thr Lys Cys

1 5 10 15

Pro Ile Cys Leu Asp Asp Leu Thr Asp Pro Val Thr Val Glu Cys Gly
20 25 30

His Asn Phe Cys Arg Ser Cys Ile Lys Asp Phe Trp Ala Gly Gln Gln
35 40 45

Ala Thr Ser Ser Cys Pro Val Cys Arg His Gln Cys Gln His Arg Asn
50 55 60

Leu Arg Ser Asn Ala Gln Leu Gly Asn Met Ile Glu Thr Ala Gln Leu
65 70 75 80

Leu Gln Gly Met Glu Asn Lys Arg His Glu Ser Ser Thr Ser Cys Glu
85 90 95

Arg His Asn Gln Ala Leu Thr Leu Phe Cys Glu Asp Asp Leu Gln Leu
100 105 110

Leu Cys Asp Gln Cys Val Glu Pro Glu Ser His Gly Arg His Gln Val
115 120 125

Leu Ser Ile Thr Glu Ala Ala Ser Leu His Arg Lys His Leu Gln Asp
130 135 140

Tyr Ser Lys Leu Leu Lys Trp Glu Val Lys Glu Ile Gln Gly Leu Met
145 150 155 160

Ser Ala Leu Asn Lys Arg Thr Val Thr Leu Arg Glu Gln Ala Glu Ala
165 170 175

Gln Arg Ser Gln Leu Thr Ser Glu Cys Glu Lys Leu Met Arg Phe Leu
180 185 190

Asp Gln Glu Glu Arg Ala Ala Phe Ser Arg Leu Glu Asp Glu Glu Met
195 200 205

Arg Leu Glu Lys Arg Leu Leu Asp Asn Ile Ala Ala Leu Glu His His
210 215 220

Gly Ser Ser Leu Arg Asp Leu Leu Arg His Leu Met Leu Thr Gly Glu
225 230 235 240

Leu Ser Glu Ala Lys Met Leu Ser Thr Val Lys Asp Phe Tyr Leu Asn
245 250 255

Cys Arg Arg Gln Leu Ile Ser Pro Ser Ile Phe Pro Val Gln Leu Arg
260 265 270

Arg Val Glu Tyr Ser Phe Pro Leu Gln Tyr Ser Ala Leu Gln Lys Val
275 280 285

Ile Gln His Phe Thr Asp Asn Val Thr Leu Asp Leu Lys Thr Ala His
290 295 300

Pro Asn Leu Leu Ile Ser Lys Asp Arg Thr Cys Val Thr Phe Thr Lys
305 310 315 320

Lys Arg Gln Arg Ile Pro Gly Ser Ser Ser Phe Thr Lys Ser Pro Val
325 330 335
Val Leu Gly Ile Pro His Phe Asn Ser Gly Arg His Phe Trp Glu Val
340 345 350
Gln Val Gly Lys Lys Pro Lys Trp Ala Ile Gly Ile Cys Lys Ala Asp
355 360 365
Ser Ser Ile Gly Glu Arg Gln Ser Pro Asn Pro Trp Gly Tyr Trp Arg
370 375 380
Ile Val Trp Gln Gly Asp Ser Phe Asn Val Ser Gly Ala Asp Pro Asp
385 390 395 400
Ser Arg Leu Lys Ala Ala Arg Ala Thr Ser Ile Gly Val Phe Leu Asp
405 410 415
Tyr Glu Leu Gly Glu Val Ser Phe Tyr Gly Met Pro Glu Lys Cys His
420 425 430
Leu Tyr Thr Phe Arg Asp Thr Phe Ser Gly Pro Val Cys Pro Tyr Phe
435 440 445
Tyr Ile Gly Pro Gln Ser Glu Pro Leu Arg Leu Cys Ser Ala Thr Asp
450 455 460
Ser Glu Cys
465

<210> 147
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> SIGNAL
<223> SV40细胞核定位信号(SV40 nuclear localization signal)
<400> 147
Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1 5

<210> 148
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> attenuator
<223> PML#4
<400> 148
ctccaagatc taaaccgaga a 21

<210> 149
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> attenuator
<223> PML#9
<400> 149
cacccgcaag accaacaaca t 21
<210> 150
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> attenuator
<223> RNF4#5
<400> 150
ccctgtttcc taagaacgaa a 21
<210> 151
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> attenuator
<223> RNF4#6
<400> 151
taggccgagc tttgcgggaa a 21
<210> 152
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> attenuator
<223> RNF4#8
<400> 152
aagactgttt cgaaaccaac a 21
<210> 153
<211> 19
<212> DNA/RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> misc_feature
<223> SUMO1 siRNA集合有义链1(SUMO1 siRNA pooled sense strand 1)
<400> 153
tcaagaaacu caaagaatc 19
<210> 154
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> misc_RNA
<223> SUMO1 siRNA集合有义链2(SUMO1 siRNA pooled sense strand 2)
<400> 154
gacagggtgt tccaatgaa 19
<210> 155
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> misc_RNA
<223> SUMO1 siRNA集合有义链3(SUMO1 siRNA pooled sense strand 3)
<400> 155
ggtttctctt tgagggtca 19
<210> 156
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> misc_RNA
<223> SUMO1 siRNA集合有义链4(SUMO1 siRNA pooled sense strand 4)
<400> 156
gaataaatgg gcatgccaa 19
<210> 157
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> misc_RNA

<223> SUMO2/3 siRNA集合有义链1(SUMO2/3 siRNA pooled sense strand 1)
<400> 157
cccauuccuu uauuguaca 19
<210> 158
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> misc_RNA
<223> SUMO2/3 siRNA集合有义链2(SUMO2/3 siRNA pooled sense strand 2)
<400> 158
cagagaauga ccacaucaa 19
<210> 159
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> misc_RNA
<223> SUMO2/3 siRNA集合有义链3(SUMO2/3 siRNA pooled sense strand 3)
<400> 159
caguuauguu gucguguau 19
<210> 160
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> misc_RNA
<223> shRNF4的反义序列(antisense sequence of shRNF4)
<400> 160
tggcgtttct gggagtatgg g 21
<210> 161
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> PEPTIDE
<223> 抗原肽(antigen peptide)
<400> 161
Asp Leu Thr His Asn Asp Ser Val Val Ile

1 5 10

<210> 162

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> misc_RNA

<223> TRIM27 siRNA有义链(TRIM27 siRNA sense strand)

<400> 162

aactcttagg cctaacccag a 21

<210> 163

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> DOMAIN

<223> HIV Tat的蛋白转导域(protein transduction domain of HIV Tat)

<400> 163

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 164

<211> 12207

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 164

atggcgagcc gcgatagcaa ccacgctggc gagagctttc tcggctccga cggggacgag 60

gaggcgaccc gggagctgga gaccgaggag gagtcggagg gcgaggagga cgagacggcg 120

gcggagtcgg aggaggagcc ggactccagg ttatcagacc aggatgaaga gggaaagatc 180

aagcaggagt atatcatatc tgacccctcc ttttccatgg tgacagtcca aagggaagat 240

agtgggataa cctgggaaac caattcaagt agatcttcta ctccttgggc ttcagaagaa 300

agtcagactt ctggtgtgtg tagtcgggaa gggtcaactg tgaattctcc tcctggaaat 360

gtttccttta ttgtggatga agtgaaaaag gttcggaaaa ggactcataa gtcaaagcat 420

ggttcaccat cattacgccg gaaaggcaac agaaaaagaa attcttttga atcccaagat 480

gttccaacaa acaaaaaagg cagtccttta acttcagcaa gccaggtact aaccacggag 540

aaagagaagt catatactgg catttatgat aaagcaagaa aaaagaagac cacttcaaat 600

acacctccga ttactggggc aatatacaaa gaacacaagc cattagtgtt aagaccagtc 660

tacataggaa cagtacaata taaaattaag atgtttaatt cggttaaaga agaattaatt 720

cctctacaat tttatggaac attgccaaag ggttatgtaa ttaaagaaat acattatagg 780

aaagggaaag atgcatccat tagtctagag ccagatttgg acaatagtgg ttctaataca 840

gtgtccaaaa cacgcaaatt agtagcccaa agcatagagg ataaagtaaa agaggttttt 900
ccaccctgga gaggcgcact ctccaaagga tcagagtccc taaccttaat gttcagtcat 960
gaagatcaaa agaaaattta tgctgattct cccctaaatg ccacatctgc attggagcac 1020
acagttccct cttattcaag tagtggcaga gcagaacaag gaatacagct caggcattca 1080
cagtcagtgc cacaacagcc agaagatgaa gcaaaaccac atgaagtgga acctccatct 1140
gtgacacccg acacacctgc aactatgttc ctgagaacaa caaaggaaga atgtgagctt 1200
gcttcaccag gaactgcagc ttcagagaat gactcttcag tctcaccatc atttgctaat 1260
gaggtaaaga aggaagatgt gtattctgct caccattcca tttctctgga ggcagcgtca 1320
ccaggtctgg cagcatctac ccaggatggt ttggacccag accaagaaca gccggacctg 1380
acttcaatag aaagggcaga accagtctcc gcaaaactga cccctaccca tcccagtgtc 1440
aaaggagaga aggaggaaaa catgcttgag ccatccattt ctctttctga acctctaatg 1500
ttagaagaac cagagaaaga agaaatagaa acttccctac ccatagctat taccctgaa 1560
cctgaagatt ctaatttagt agaagaagag atcgtagaac ttgattaccc agaaagccca 1620
ttggtttccg agaagccctt cccaccacat atgtcccctg aagtggagca caaagaagaa 1680
gagcttattc taccattatt ggcagcatca tctcctgaac atgttgcttt gtctgaggaa 1740
gaaagagagg aaattgcatc tgtttctact ggttctgctt ttgtatcaga gtattcagta 1800
ccacaggatt tgaaccatga attacaggag caagaaggtg agccagttcc cccatccaat 1860
gtagaagcta tagctgaaca tgcagttttg tcagaagaag agaatgagga atttgaggct 1920
tattccccag ctgcagcccc tacatctgag agctctctct caccatccac aactgagaag 1980
acttcagaga accagtctcc actgttttca acagttacac cagaatacat ggtcctatca 2040
ggagacgagg cctcagaaag tgggtgttac acaccagact ccacatctgc ttctgaatat 2100
tcagttccat cactggcaac aaaagagtca ctgaagaaaa caattgaccg taagtccccg 2160
ttaatattga aaggtgtttc tgagtacatg attccatcag aagagaagga agacactgga 2220
tcgtttactc cagctgtggc ccctgcttct gagccctctc tctcaccatc cacaaccgaa 2280
aagacttctg aatgccagtc accactgcct tctactgcca catcagaaca cgtggtccca 2340
tcagaaggag aggacctagg aagtgaacgt ttcacaccgg attcaaagtt gatctccaaa 2400
tatgcagccc cactcaatgc aacacaggaa tctcaaaaga aaataatcaa tgaggcatcc 2460
caattcaaac caaaaggtat ttctgagcac acagttctgt cagtagacgg caaggaggtc 2520
attggaccat cttccccaga tttggttgtt gcatctgaac actctttccc accacacaca 2580
accgagatga cttctgaatg ccaggcccca ccactttcag ccaccccatc tgaatatgtt 2640
gttctatcag acgaagaggc agtcgagttg gaacgataca caccctcttc tacatctgct 2700
tctgaatttt cagtaccacc atatgcaaca ccggaggcac aggaggaaga aattgtccat 2760
agatctctaa atctaaaagg tgcatcctca cccatgaatt tatcagaaga agatcaagaa 2820
gacattggac ctttttctcc agattctgca tttgtgtcag aattctcatt tccaccgtat 2880
gcaacccagg aagcagagaa aagagaattt gagtgcgatt ctccaatatg tttaacatca 2940
ccatctgagc acactatttt gtcagatgaa gacactgaag aagcggaact gttctctcca 3000
gactcagcat cacaagtttc aatccctccc tttagaatct cagaaacaga gaaaaatgaa 3060
cttgagcctg attcactatt aactgcagtg tctgcttcag gttattcctg cttttcagaa 3120
gcagatgagg aagacattgg atccacagct gctacacctg tatctgagca gttcagttca 3180

tcacagaagc aaaaagctga aactttccct ttgatgtctc cgcttgaaga cttaagtctg 3240
ccgccttcaa cagataaatc agagaaagca gaaattaagc cagagattcc aacaacctca 3300
acatctgtat ctgaatatct cattttggca cagaagcaga aaactcaagc atatttagag 3360
cctgagtctg aagacttgat tccttcacat ttaaccagtg aagtggagaa gggagaaagg 3420
gaggcaagtt catcagtagc tgcaatacct gctgctttac ctgcacaatc atctatagta 3480
aaggaagaaa ccaaacctgc atctccacat tcagttttac ctgattcagt ccctgcaatc 3540
aagaaagaac aggaacccac agcagcactc actctaaaag ctgcagatga acagatggct 3600
ttgtcaaaag tcagaaagga agaaattgtg cctgattctc aagaagctac agcacatgta 3660
tcacaggatc aaaaaatgga gcctcagcct ccaaatgttc cagagtctga gatgaaatat 3720
tcagttttgc ctgacatggt agatgagcca aagaagggtg tcaagcccaa attagttcta 3780
aatgtgactt ctgaactaga acagagaaag ttgtccaaga atgagcctga agtaataaaa 3840
ccatattcac ctctaaagga aacatcttta tctggacctg aggctttatc agcagtgaaa 3900
atggagatga aacatgattc caaaataaca actacaccta tagtgcttca ttcagcttcc 3960
tcaggagtgg aaaagcaagt tgaacatggt ccacctgcac tagcattttc agctttgtca 4020
gaagaaatta aaaaagaaat tgaacccagt tcctcaacaa ctacagcatc tgtaactaag 4080
cttgattcaa acttaaccag agcagtaaaa gaagaaatcc caacagattc atctcttatc 4140
actcctgtag atcgtccagt cttaacaaaa gtaggaaagg gtgaattagg aagtggtttg 4200
ccaccactgg taacatctgc agatgaacat tcagttcttg cagaagaaga caaggtggca 4260
attaaaggtg cttctcccat tgaaacttca tccaaacatt tagcttggtc agaagcagag 4320
aaggaaatta aatttgattc acttccaagt gtctcctcta tagcagagca ttctgttttg 4380
tcagaagtag aagccaaaga agttaaagct gggttgccag taatcaaaac atcatcttct 4440
cagcattcag ataaatctga ggaagcaagg gtagaagaca aacaagatct tttattttct 4500
acagtctgtg actctgaacg tttggtttca tcacagaaga agagcttgat gtctacctca 4560
gaggtgttag agcctgaaca tgagcttcca ctcagcctat ggggtgagat aaagaagaaa 4620
gaaactgaac ttccttcatc acaaaatgtg tcacctgcat ccaaacatat aatcccaaaa 4680
ggcaaagatg aggaaacagc aagttcatct cctgagttgg aaaatttagc atcaggttta 4740
gccccaacat tactgctcct cagtgatgat aagaacaaac cggcagtgga ggtatcttct 4800
acagctcagg gagacttccc atcagaaaaa caagatgttg ctttggcaga gctgtctttg 4860
gaacctgaga agaaagacaa gccacaccaa ccgttggaat taccaaatgc tgggtcagaa 4920
ttttctagtg atttaggtag acaaagtgga tccataggta caaaacaagc aaagtctccc 4980
ataactgaaa cagaggattc tgttttagaa aaaggcccag ctgagcttag gagcagagaa 5040
ggaaaagaag aaaatagaga gctttgtgca tcttctacga tgcctgcaat ttcagagctt 5100
tcatcattgc ttagggagga atctcagaat gaagaaatta aacctttctc tcccaagatc 5160
atcagcctag agtcgaaaga accacctgcc tctgtagctg aaggaggcaa cccagaagaa 5220
tttcagccat ttacttttc tttaaaagga ttatcagagg aggttagcca tccagccgac 5280
tttaaaaagg gaggaaatca agaaataggc ccattaccac caactggaaa tttgaaggca 5340
caagtcatgg gagatatttt agataagcta agtgaagaaa caggccaccc aaattcatcc 5400
caggtactcc agagtataac agaaccatca aagattgctc cttctgacct ccttgtagaa 5460
caaaaaaaga cagaaaaagc acttcattca gatcaaactg ttaaattacc tgatgtaagc 5520

acctcttctg aagataaaca agatctgggt attaagcagt tttcacttat gagagagaat 5580
ttgcctttgg aacaatcaaa atcatttatg acaaccaagc ctgcggatgt caaagaaaca 5640
aaaatggaag aattctttat ttctccaaag gatgaaaact ggatgttggg aaagccagaa 5700
aatgtggcta gtcaacacga acagagaata gcaggatctg tgcagctgga ttcctctagc 5760
agcaatgagc tgaggccagg gcagctcaag gctgctgtgt ccagtaagga ccatacatgt 5820
gaagtgagaa agcaggtcct gccgcattct gctgaagaat ctcatttgtc atcacaagaa 5880
gcagtatctg ctcttgatac ttccagtggt aatacagaga ccttatcaag taaaagttac 5940
tcttctgaag aagtaaagct ggctgaagaa ccaaagtctt tagtcctagc tggaaatgta 6000
gagagaaaca tagcagaggg gaaggagatt cattctttga tggagagtga aagtttgcta 6060
ttggagaaag caaacacaga gctttcctgg ccttccaaag aagatagcca ggaaaaaatt 6120
aaactacctc ctgaaagatt cttccagaaa ccagtgtctg gcctatcagt ggaacaggtg 6180
aagtcagaaa caatctcctc ttctgtcaaa acagcccatt tcccggcaga aggtgtggaa 6240
cctgcattgg gcaatgaaaa agaagcacac aggagcacac ctccttttcc tgaagagaag 6300
ccattggaag aatcaaaaat ggttcagtca aaggttattg atgatgctga tgagggaaag 6360
aaaccatcac ctgaagtaaa aatacccaca caaagaaaac ccatctcctc aatccatgca 6420
agagagcctc aatccccaga gtcacctgag gtgacacaaa atccacctac acaaccaaag 6480
gtggctaagc cggaccttcc tgaggaaaag ggaaagaaag gaatttcatc tttcaaatcg 6540
tggatgtcca gcttgttttt tggatcgagc actccagata acaaagttgc tgaacaagaa 6600
gacttagaaa cacagccaag tccatccgta gaaaaagcag tgactgtgat agatcctgaa 6660
ggtacaattc ccaccaattt taatgtagct gagaaaccag ctgatcattc attatcagag 6720
gtaaaactta aaactgctga tgaacccaga ggtactttag taaaatctgg tgacggtcaa 6780
aacgttaaag aaaaatccat gattttatca aatgtagaag atttacaaca gccaaaattc 6840
atttctgagg tgtctaggga agattatgga aaaaaagaaa tctcaggcga ttcagaggaa 6900
atgaacataa actcagtagt tacttctgct gatggtgaga accttgaaat tcaatcttat 6960
tcactaatcg gtgagaaatt ggttatggaa gaagccaaaa ctattgttcc tcctcatgtt 7020
actgatagta aaagagtcca gaagccagca atcgctcctc catctaaatg gaatatttct 7080
atttttaagg aagagccaag aagtgatcaa aaacaaaaat cactcctttc atttgatgta 7140
gtagataagg tgccacaaca gccaaaatca gcttcctcca actttgcaag taaaaatatc 7200
acaaaggaat cagagaaacc agagtcaatt attttgccag tagaagaatc aaaaggcagt 7260
ttaattgatt tcagtgaaga cagactcaag aaagaaatgc aaaatcctac ttccttgaaa 7320
atttctgaag aggaaacaaa actcaggtct gttagtccaa ctgagaagaa agataatttg 7380
gaaaacagat catatacctt ggcagaaaag aaggtgctgg cagaaaaaca aaactctgtg 7440
gccccattag agcttagaga tagtaatgaa atagggaaga cacaaattac acttggatct 7500
agatctactg aactgaaaga atcaaaagcc gatgctatgc cacagcactt ctatcaaaat 7560
gaagactaca atgaaagacc caaaatcatt gttggttctg aaaaggagaa aggtgaagaa 7620
aaagaaaatc aggtatatgt gctttcagaa ggaaagaagc agcaggaaca tcagccttat 7680
tctgtgaatg tagccgagtc tatgagtaga gaatcagata tctctttagg tcattctttg 7740
ggtgaaactc aatcattttc attagttaaa gctacatcag ttactgaaaa atcagaagcc 7800
atgctcgcag aggctcaccc agaaatcaga gaagcaaagg cagtaggaac ccaaccacat 7860

cctttagaag aaagtaaagt tttggtggag aaaaccaaga ctttcctgcc ggtggctctt 7920
tcttgtcgtg atgaaataga gaaccactct ttatctcagg aaggaaatct agtattagaa 7980
aagtcaagca gagatatgcc agatcacagt gaagaaaaag aacagttcag agagtcagag 8040
ctatcgaaag gcggttcagt agatatcaca aaagaaactg tgaaacaagg atttcaagaa 8100
aaggcagtag gaacccaacc acgtccttta gaagaaagta aagttttggt ggagaaaact 8160
aagactttcc tgccagtggt tctttcttgt catgatgaaa tagagaacca ctctttgtct 8220
caggaaggaa atctagtgtt agaaaagtca agcagagata tgccagatca cagtgaagaa 8280
aaagaacagt tcaaagagtc agagctatgg aaaggtggtt cagtagatat cacaaaagaa 8340
agtatgaaag aaggatttcc atctaaagaa tccgaaagga ctttagctcg tccttttgat 8400
gaaactaaga gctcagaaac accgccatat ttgctgtcac ctgtaaaacc acaaactctt 8460
gcttcaggag cttctccaga aattaacgca gtgaagaaaa aagaaatgcc acgatcagaa 8520
ttgactccag aaaggcatac agttcatact attcagacat ctaaagatga cacatccgat 8580
gtgcctaaac aatctgttct tgtttcaaag caccacttgg aggctgcgga agatacccgt 8640
gtaaaggaac cactgtcttc agcaaaaagc aactatgctc aatttatatc taatacatca 8700
gcaagcaatg ctgataaaat ggtttctaat aaagaaatgc ccaaggaacc tgaagacaca 8760
tatgcaaaag gtgaagactt tacagtgact agtaagccag ccggactttc agaagatcag 8820
aagactgcct ttagtatcat ttctgaaggc tgtgagatat tgaatattca tgctccggcc 8880
tttatttctt caatcgatca ggaagaaagt gaacaaatgc aagataaatt agaatatttg 8940
gaagagaaag cctcatttaa aaccatacca ctccctgatg atagtgaaac agttgcttgt 9000
cataaaacat taaagagcag gttagaagat gaaaaagtta ccccattgaa agaaaataaa 9060
caaaaggaaa ctcataagac aaaagaagag atatccacag attcagaaac tgatttatca 9120
tttattcagc ccacaattcc cagtgaagag gattattttg aaaaatatac tttgattgat 9180
tataacatct ccccagaccc agaaaaacag aaagctccac agaaattaaa tgttgaagag 9240
aaactctcaa aggaagttac agaagaaact atctctttcc cagtaagttc agtggaaagt 9300
gcactagaac atgaatatga cttggtgaaa ttagatgaaa gtttttatgg accagaaaag 9360
ggccacaaca tattatctca tccagagacc caaagccaaa actcagctga caggaatgtt 9420
tcaaaggaca caaagagaga tgtggactca aagtcaccgg ggatgccttt atttgaagca 9480
gaggaaggag ttctatcacg aacccagata tttcctacca ctattaaagt cattgatcca 9540
gaatttctgg aggagccacc tgcacttgca tttttatata aggatctgta tgaagaagca 9600
gttggagaga aaaagaagga agaggagaca gcttctgaag gtgacagtgt gaattctgag 9660
gcatcatttc ccagcagaaa ttctgacact gatgatggaa caggaatata ttttgagaag 9720
tacatactca aagatgacat tctccatgac acatctctaa ctcaaaagga ccagggccaa 9780
ggtctggaag aaaaacgagt tggtaaggat gattcatacc aaccgatagc tgcagaaggg 9840
gaaatttggg gaaagtttgg aactatttgc agggagaaga gtctggaaga acagaaaggt 9900
gtttatgggg aaggagaatc agtagaccat gtggagaccg ttggtaacgt agcgatgcag 9960
aagaaagctc ccatcacaga ggacgtcaga gtggctaccc agaaaataag ttatgcggtt 10020
ccatttgaag acacccatca tgttctggag cgtgcagatg aagcaggcag tcacggtaat 10080
gaagtcggaa atgcaagtcc agaggtcaat ctgaatgtcc cagtacaagt gtccttcccg 10140
gaggaagaat ttgcatctgg tgcaactcat gttcaagaaa catcactaga agaacctaaa 10200

atcctggtcc cacctgagcc aagtgaagag aggctccgta atagccctgt tcaggatgag 10260
tatgaattta cagaatccct gcataatgaa gtggttcctc aagacatatt atcagaagaa 10320
ctgtcttcag aatccacacc tgaagatgtc ttatctcaag gaaaggaatc ctttgagcac 10380
atcagtgaaa atgaatttgc gagtgaggca gaacaaagta cacctgctga acaaaaagag 10440
ttgggcagcg agaggaaaga agaagaccaa ttatcatctg aggtagtaac tgaaaaggca 10500
caaaaagagc tgaaaaagtc ccagattgac acatactgtt acacctgcaa atgtccaatt 10560
tctgccactg acaaggtgtt tggcacccac aaagaccatg aagtttcaac gcttgacaca 10620
gctataagtg ctgtaaaggt tcaattagca gaatttctag aaaatttaca agaaaagtcc 10680
ttgaggattg aagcctttgt tagtgagata gaatcctttt ttaataccat tgaggaaaac 10740
tgtagtaaaa atgagaaaag gctagaagaa cagaatgagg aaatgatgaa gaaggtttta 10800
gcacagtatg atgagaaagc ccagagcttt gaggaagtga agaagaagaa gatggagttc 10860
ctgcatgagc agatggtcca ctttctgcag agcatggaca ctgccaaaga caccctggag 10920
accatcgtga gagaagcaga ggagcttgat gaggccgtct tcctgacttc gtttgaggaa 10980
atcaatgaaa ggttgctttc tgcaatggag agcactgctt ctttagagaa aatgcctgct 11040
gcgttttccc ttttcgaaca ttatgatgac agctcggcaa gaagtgacca gatgttaaaa 11100
caagtggctg ttccacagcc tcctagatta gaacctcagg aaccaaattc tgccaccagc 11160
acaacaattg cagtttactg gagcatgaac aaggaagatg tcattgattc atttcaggtt 11220
tactgcatgg aggagccaca agatgatcaa gaagtaaatg agttggtaga agaatacaga 11280
ctgacagtga aagaaagcta ctgcattttt gaagatctgg aacctgaccg atgctatcaa 11340
gtgtgggtga tggctgtgaa cttcactgga tgtagcctgc ccagtgaaag ggccatcttt 11400
aggacagcac cctccacccc tgtgatccgc gctgaggact gtactgtgtg ttggaacaca 11460
gccactatcc gatggcggcc caccacccca gaggccacgg agacctacac tctggagtac 11520
tgcagacagc actctcctga gggagagggc ctcagatctt tctctggaat caaaggactc 11580
cagctgaaag ttaacctcca acccaatgat aactactttt tctatgtgag ggccatcaat 11640
gcatttggga caagtgaaca gagtgaagct gctctcatct ccaccagagg aaccagattt 11700
ctcttgttga gagaaacagc tcatcctgct ctacacattt cctcaagtgg gacagtgatc 11760
agctttggtg agaggagacg gctgacggaa atcccgtcag tgctgggtga ggagctgcct 11820
tcctgtggcc agcattactg ggaaaccaca gtcacagact gcccagcata tcgactcggc 11880
atctgctcca gctcggctgt gcaggcaggt gccctaggac aaggggagac ctcatggtac 11940
atgcactgct ctgagccaca gagatacaca tttttctaca gtggtattgt gagtgatgtt 12000
catgtgactg agcgtccagc cagagtgggc atcctgctgg actacaacaa ccagagactt 12060
atcttcatca acgcagagag cgagcagttg ctcttcatca tcaggcacag gtttaatgag 12120
ggtgtccacc ctgcctttgc cctggagaaa cctggaaaat gtactttgca cctggggata 12180
gagcccccgg attctgtaag gcacaag 12207

<210> 165
<211> 4069
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 165

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

305 310 315 320
Glu Asp Gln Lys Lys Ile Tyr Ala Asp Ser Pro Leu Asn Ala Thr Ser
325 330 335
Ala Leu Glu His Thr Val Pro Ser Tyr Ser Ser Ser Gly Arg Ala Glu
340 345 350
Gln Gly Ile Gln Leu Arg His Ser Gln Ser Val Pro Gln Gln Pro Glu
355 360 365
Asp Glu Ala Lys Pro His Glu Val Glu Pro Pro Ser Val Thr Pro Asp
370 375 380
Thr Pro Ala Thr Met Phe Leu Arg Thr Thr Lys Glu Glu Cys Glu Leu
385 390 395 400
Ala Ser Pro Gly Thr Ala Ala Ser Glu Asn Asp Ser Ser Val Ser Pro
405 410 415
Ser Phe Ala Asn Glu Val Lys Lys Glu Asp Val Tyr Ser Ala His His
420 425 430
Ser Ile Ser Leu Glu Ala Ala Ser Pro Gly Leu Ala Ala Ser Thr Gln
435 440 445
Asp Gly Leu Asp Pro Asp Gln Glu Gln Pro Asp Leu Thr Ser Ile Glu
450 455 460
Arg Ala Glu Pro Val Ser Ala Lys Leu Thr Pro Thr His Pro Ser Val
465 470 475 480
Lys Gly Glu Lys Glu Glu Asn Met Leu Glu Pro Ser Ile Ser Leu Ser
485 490 495
Glu Pro Leu Met Leu Glu Glu Pro Glu Lys Glu Glu Ile Glu Thr Ser
500 505 510
Leu Pro Ile Ala Ile Thr Pro Glu Pro Glu Asp Ser Asn Leu Val Glu
515 520 525
Glu Glu Ile Val Glu Leu Asp Tyr Pro Glu Ser Pro Leu Val Ser Glu
530 535 540
Lys Pro Phe Pro Pro His Met Ser Pro Glu Val Glu His Lys Glu Glu
545 550 555 560
Glu Leu Ile Leu Pro Leu Leu Ala Ala Ser Ser Pro Glu His Val Ala
565 570 575
Leu Ser Glu Glu Glu Arg Glu Glu Ile Ala Ser Val Ser Thr Gly Ser
580 585 590
Ala Phe Val Ser Glu Tyr Ser Val Pro Gln Asp Leu Asn His Glu Leu
595 600 605
Gln Glu Gln Glu Gly Glu Pro Val Pro Pro Ser Asn Val Glu Ala Ile
610 615 620

Ala Glu His Ala Val Leu Ser Glu Glu Glu Asn Glu Glu Phe Glu Ala
625 630 635 640
Tyr Ser Pro Ala Ala Ala Pro Thr Ser Glu Ser Ser Leu Ser Pro Ser
645 650 655
Thr Thr Glu Lys Thr Ser Glu Asn Gln Ser Pro Leu Phe Ser Thr Val
660 665 670
Thr Pro Glu Tyr Met Val Leu Ser Gly Asp Glu Ala Ser Glu Ser Gly
675 680 685
Cys Tyr Thr Pro Asp Ser Thr Ser Ala Ser Glu Tyr Ser Val Pro Ser
690 695 700
Leu Ala Thr Lys Glu Ser Leu Lys Lys Thr Ile Asp Arg Lys Ser Pro
705 710 715 720
Leu Ile Leu Lys Gly Val Ser Glu Tyr Met Ile Pro Ser Glu Glu Lys
725 730 735
Glu Asp Thr Gly Ser Phe Thr Pro Ala Val Ala Pro Ala Ser Glu Pro
740 745 750
Ser Leu Ser Pro Ser Thr Thr Glu Lys Thr Ser Glu Cys Gln Ser Pro
755 760 765
Leu Pro Ser Thr Ala Thr Ser Glu His Val Val Pro Ser Glu Gly Glu
770 775 780
Asp Leu Gly Ser Glu Arg Phe Thr Pro Asp Ser Lys Leu Ile Ser Lys
785 790 795 800
Tyr Ala Ala Pro Leu Asn Ala Thr Gln Glu Ser Gln Lys Lys Ile Ile
805 810 815
Asn Glu Ala Ser Gln Phe Lys Pro Lys Gly Ile Ser Glu His Thr Val
820 825 830
Leu Ser Val Asp Gly Lys Glu Val Ile Gly Pro Ser Ser Pro Asp Leu
835 840 845
Val Val Ala Ser Glu His Ser Phe Pro Pro His Thr Thr Glu Met Thr
850 855 860
Ser Glu Cys Gln Ala Pro Pro Leu Ser Ala Thr Pro Ser Glu Tyr Val
865 870 875 880
Val Leu Ser Asp Glu Glu Ala Val Glu Leu Glu Arg Tyr Thr Pro Ser
885 890 895
Ser Thr Ser Ala Ser Glu Phe Ser Val Pro Pro Tyr Ala Thr Pro Glu
900 905 910
Ala Gln Glu Glu Glu Ile Val His Arg Ser Leu Asn Leu Lys Gly Ala
915 920 925
Ser Ser Pro Met Asn Leu Ser Glu Glu Asp Gln Glu Asp Ile Gly Pro

930 935 940

Phe Ser Pro Asp Ser Ala Phe Val Ser Glu Phe Ser Phe Pro Pro Tyr
945 950 955 960

Ala Thr Gln Glu Ala Glu Lys Arg Glu Phe Glu Cys Asp Ser Pro Ile
965 970 975

Cys Leu Thr Ser Pro Ser Glu His Thr Ile Leu Ser Asp Glu Asp Thr
980 985 990

Glu Glu Ala Glu Leu Phe Ser Pro Asp Ser Ala Ser Gln Val Ser Ile
995 1000 1005

Pro Pro Phe Arg Ile Ser Glu Thr Glu Lys Asn Glu Leu Glu Pro
1010 1015 1020

Asp Ser Leu Leu Thr Ala Val Ser Ala Ser Gly Tyr Ser Cys Phe
1025 1030 1035

Ser Glu Ala Asp Glu Glu Asp Ile Gly Ser Thr Ala Ala Thr Pro
1040 1045 1050

Val Ser Glu Gln Phe Ser Ser Ser Gln Lys Gln Lys Ala Glu Thr
1055 1060 1065

Phe Pro Leu Met Ser Pro Leu Glu Asp Leu Ser Leu Pro Pro Ser
1070 1075 1080

Thr Asp Lys Ser Glu Lys Ala Glu Ile Lys Pro Glu Ile Pro Thr
1085 1090 1095

Thr Ser Thr Ser Val Ser Glu Tyr Leu Ile Leu Ala Gln Lys Gln
1100 1105 1110

Lys Thr Gln Ala Tyr Leu Glu Pro Glu Ser Glu Asp Leu Ile Pro
1115 1120 1125

Ser His Leu Thr Ser Glu Val Glu Lys Gly Glu Arg Glu Ala Ser
1130 1135 1140

Ser Ser Val Ala Ala Ile Pro Ala Ala Leu Pro Ala Gln Ser Ser
1145 1150 1155

Ile Val Lys Glu Glu Thr Lys Pro Ala Ser Pro His Ser Val Leu
1160 1165 1170

Pro Asp Ser Val Pro Ala Ile Lys Lys Glu Gln Glu Pro Thr Ala
1175 1180 1185

Ala Leu Thr Leu Lys Ala Ala Asp Glu Gln Met Ala Leu Ser Lys
1190 1195 1200

Val Arg Lys Glu Glu Ile Val Pro Asp Ser Gln Glu Ala Thr Ala
1205 1210 1215

His Val Ser Gln Asp Gln Lys Met Glu Pro Gln Pro Pro Asn Val
1220 1225 1230

Pro Glu Ser Glu Met Lys Tyr Ser Val Leu Pro Asp Met Val Asp
1235 1240 1245
Glu Pro Lys Lys Gly Val Lys Pro Lys Leu Val Leu Asn Val Thr
1250 1255 1260
Ser Glu Leu Glu Gln Arg Lys Leu Ser Lys Asn Glu Pro Glu Val
1265 1270 1275
Ile Lys Pro Tyr Ser Pro Leu Lys Glu Thr Ser Leu Ser Gly Pro
1280 1285 1290
Glu Ala Leu Ser Ala Val Lys Met Glu Met Lys His Asp Ser Lys
1295 1300 1305
Ile Thr Thr Thr Pro Ile Val Leu His Ser Ala Ser Ser Gly Val
1310 1315 1320
Glu Lys Gln Val Glu His Gly Pro Pro Ala Leu Ala Phe Ser Ala
1325 1330 1335
Leu Ser Glu Glu Ile Lys Lys Glu Ile Glu Pro Ser Ser Ser Thr
1340 1345 1350
Thr Thr Ala Ser Val Thr Lys Leu Asp Ser Asn Leu Thr Arg Ala
1355 1360 1365
Val Lys Glu Glu Ile Pro Thr Asp Ser Ser Leu Ile Thr Pro Val
1370 1375 1380
Asp Arg Pro Val Leu Thr Lys Val Gly Lys Gly Glu Leu Gly Ser
1385 1390 1395
Gly Leu Pro Pro Leu Val Thr Ser Ala Asp Glu His Ser Val Leu
1400 1405 1410
Ala Glu Glu Asp Lys Val Ala Ile Lys Gly Ala Ser Pro Ile Glu
1415 1420 1425
Thr Ser Ser Lys His Leu Ala Trp Ser Glu Ala Glu Lys Glu Ile
1430 1435 1440
Lys Phe Asp Ser Leu Pro Ser Val Ser Ser Ile Ala Glu His Ser
1445 1450 1455
Val Leu Ser Glu Val Glu Ala Lys Glu Val Lys Ala Gly Leu Pro
1460 1465 1470
Val Ile Lys Thr Ser Ser Ser Gln His Ser Asp Lys Ser Glu Glu
1475 1480 1485
Ala Arg Val Glu Asp Lys Gln Asp Leu Leu Phe Ser Thr Val Cys
1490 1495 1500
Asp Ser Glu Arg Leu Val Ser Ser Gln Lys Lys Ser Leu Met Ser
1505 1510 1515
Thr Ser Glu Val Leu Glu Pro Glu His Glu Leu Pro Leu Ser Leu

1520 1525 1530

Trp Gly Glu Ile Lys Lys Lys Glu Thr Glu Leu Pro Ser Ser Gln

1535 1540 1545

Asn Val Ser Pro Ala Ser Lys His Ile Ile Pro Lys Gly Lys Asp

1550 1555 1560

Glu Glu Thr Ala Ser Ser Ser Pro Glu Leu Glu Asn Leu Ala Ser

1565 1570 1575

Gly Leu Ala Pro Thr Leu Leu Leu Leu Ser Asp Asp Lys Asn Lys

1580 1585 1590

Pro Ala Val Glu Val Ser Ser Thr Ala Gln Gly Asp Phe Pro Ser

1595 1600 1605

Glu Lys Gln Asp Val Ala Leu Ala Glu Leu Ser Leu Glu Pro Glu

1610 1615 1620

Lys Lys Asp Lys Pro His Gln Pro Leu Glu Leu Pro Asn Ala Gly

1625 1630 1635

Ser Glu Phe Ser Ser Asp Leu Gly Arg Gln Ser Gly Ser Ile Gly

1640 1645 1650

Thr Lys Gln Ala Lys Ser Pro Ile Thr Glu Thr Glu Asp Ser Val

1655 1660 1665

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

1670 1675 1680

Glu Asn Arg Glu Leu Cys Ala Ser Ser Thr Met Pro Ala Ile Ser

1685 1690 1695

Glu Leu Ser Ser Leu Leu Arg Glu Glu Ser Gln Asn Glu Glu Ile

1700 1705 1710

Lys Pro Phe Ser Pro Lys Ile Ile Ser Leu Glu Ser Lys Glu Pro

1715 1720 1725

Pro Ala Ser Val Ala Glu Gly Gly Asn Pro Glu Glu Phe Gln Pro

1730 1735 1740

Phe Thr Phe Ser Leu Lys Gly Leu Ser Glu Glu Val Ser His Pro

1745 1750 1755

Ala Asp Phe Lys Lys Gly Gly Asn Gln Glu Ile Gly Pro Leu Pro

1760 1765 1770

Pro Thr Gly Asn Leu Lys Ala Gln Val Met Gly Asp Ile Leu Asp

1775 1780 1785

Lys Leu Ser Glu Glu Thr Gly His Pro Asn Ser Ser Gln Val Leu

1790 1795 1800

Gln Ser Ile Thr Glu Pro Ser Lys Ile Ala Pro Ser Asp Leu Leu

1805 1810 1815

Val Glu Gln Lys Lys Thr Glu Lys Ala Leu His Ser Asp Gln Thr
1820 1825 1830
Val Lys Leu Pro Asp Val Ser Thr Ser Ser Glu Asp Lys Gln Asp
1835 1840 1845
Leu Gly Ile Lys Gln Phe Ser Leu Met Arg Glu Asn Leu Pro Leu
1850 1855 1860
Glu Gln Ser Lys Ser Phe Met Thr Thr Lys Pro Ala Asp Val Lys
1865 1870 1875
Glu Thr Lys Met Glu Glu Phe Phe Ile Ser Pro Lys Asp Glu Asn
1880 1885 1890
Trp Met Leu Gly Lys Pro Glu Asn Val Ala Ser Gln His Glu Gln
1895 1900 1905
Arg Ile Ala Gly Ser Val Gln Leu Asp Ser Ser Ser Ser Asn Glu
1910 1915 1920
Leu Arg Pro Gly Gln Leu Lys Ala Ala Val Ser Ser Lys Asp His
1925 1930 1935
Thr Cys Glu Val Arg Lys Gln Val Leu Pro His Ser Ala Glu Glu
1940 1945 1950
Ser His Leu Ser Ser Gln Glu Ala Val Ser Ala Leu Asp Thr Ser
1955 1960 1965
Ser Gly Asn Thr Glu Thr Leu Ser Ser Lys Ser Tyr Ser Ser Glu
1970 1975 1980
Glu Val Lys Leu Ala Glu Glu Pro Lys Ser Leu Val Leu Ala Gly
1985 1990 1995
Asn Val Glu Arg Asn Ile Ala Glu Gly Lys Glu Ile His Ser Leu
2000 2005 2010
Met Glu Ser Glu Ser Leu Leu Leu Glu Lys Ala Asn Thr Glu Leu
2015 2020 2025
Ser Trp Pro Ser Lys Glu Asp Ser Gln Glu Lys Ile Lys Leu Pro
2030 2035 2040
Pro Glu Arg Phe Phe Gln Lys Pro Val Ser Gly Leu Ser Val Glu
2045 2050 2055
Gln Val Lys Ser Glu Thr Ile Ser Ser Ser Val Lys Thr Ala His
2060 2065 2070
Phe Pro Ala Glu Gly Val Glu Pro Ala Leu Gly Asn Glu Lys Glu
2075 2080 2085
Ala His Arg Ser Thr Pro Pro Phe Pro Glu Glu Lys Pro Leu Glu
2090 2095 2100
Glu Ser Lys Met Val Gln Ser Lys Val Ile Asp Asp Ala Asp Glu

2105 2110 2115

Gly Lys Lys Pro Ser Pro Glu Val Lys Ile Pro Thr Gln Arg Lys
2120 2125 2130

Pro Ile Ser Ser Ile His Ala Arg Glu Pro Gln Ser Pro Glu Ser
2135 2140 2145

Pro Glu Val Thr Gln Asn Pro Pro Thr Gln Pro Lys Val Ala Lys
2150 2155 2160

Pro Asp Leu Pro Glu Glu Lys Gly Lys Lys Gly Ile Ser Ser Phe
2165 2170 2175

Lys Ser Trp Met Ser Ser Leu Phe Phe Gly Ser Ser Thr Pro Asp
2180 2185 2190

Asn Lys Val Ala Glu Gln Glu Asp Leu Glu Thr Gln Pro Ser Pro
2195 2200 2205

Ser Val Glu Lys Ala Val Thr Val Ile Asp Pro Glu Gly Thr Ile
2210 2215 2220

Pro Thr Asn Phe Asn Val Ala Glu Lys Pro Ala Asp His Ser Leu
2225 2230 2235

Ser Glu Val Lys Leu Lys Thr Ala Asp Glu Pro Arg Gly Thr Leu
2240 2245 2250

Val Lys Ser Gly Asp Gly Gln Asn Val Lys Glu Lys Ser Met Ile
2255 2260 2265

Leu Ser Asn Val Glu Asp Leu Gln Gln Pro Lys Phe Ile Ser Glu
2270 2275 2280

Val Ser Arg Glu Asp Tyr Gly Lys Lys Glu Ile Ser Gly Asp Ser
2285 2290 2295

Glu Glu Met Asn Ile Asn Ser Val Val Thr Ser Ala Asp Gly Glu
2300 2305 2310

Asn Leu Glu Ile Gln Ser Tyr Ser Leu Ile Gly Glu Lys Leu Val
2315 2320 2325

Met Glu Glu Ala Lys Thr Ile Val Pro Pro His Val Thr Asp Ser
2330 2335 2340

Lys Arg Val Gln Lys Pro Ala Ile Ala Pro Pro Ser Lys Trp Asn
2345 2350 2355

Ile Ser Ile Phe Lys Glu Glu Pro Arg Ser Asp Gln Lys Gln Lys
2360 2365 2370

Ser Leu Leu Ser Phe Asp Val Val Asp Lys Val Pro Gln Gln Pro
2375 2380 2385

Lys Ser Ala Ser Ser Asn Phe Ala Ser Lys Asn Ile Thr Lys Glu
2390 2395 2400

Ser Glu Lys Pro Glu Ser Ile Ile Leu Pro Val Glu Glu Ser Lys
2405 2410 2415
Gly Ser Leu Ile Asp Phe Ser Glu Asp Arg Leu Lys Lys Glu Met
2420 2425 2430
Gln Asn Pro Thr Ser Leu Lys Ile Ser Glu Glu Glu Thr Lys Leu
2435 2440 2445
Arg Ser Val Ser Pro Thr Glu Lys Lys Asp Asn Leu Glu Asn Arg
2450 2455 2460
Ser Tyr Thr Leu Ala Glu Lys Lys Val Leu Ala Glu Lys Gln Asn
2465 2470 2475
Ser Val Ala Pro Leu Glu Leu Arg Asp Ser Asn Glu Ile Gly Lys
2480 2485 2490
Thr Gln Ile Thr Leu Gly Ser Arg Ser Thr Glu Leu Lys Glu Ser
2495 2500 2505
Lys Ala Asp Ala Met Pro Gln His Phe Tyr Gln Asn Glu Asp Tyr
2510 2515 2520
Asn Glu Arg Pro Lys Ile Ile Val Gly Ser Glu Lys Glu Lys Gly
2525 2530 2535
Glu Glu Lys Glu Asn Gln Val Tyr Val Leu Ser Glu Gly Lys Lys
2540 2545 2550
Gln Gln Glu His Gln Pro Tyr Ser Val Asn Val Ala Glu Ser Met
2555 2560 2565
Ser Arg Glu Ser Asp Ile Ser Leu Gly His Ser Leu Gly Glu Thr
2570 2575 2580
Gln Ser Phe Ser Leu Val Lys Ala Thr Ser Val Thr Glu Lys Ser
2585 2590 2595
Glu Ala Met Leu Ala Glu Ala His Pro Glu Ile Arg Glu Ala Lys
2600 2605 2610
Ala Val Gly Thr Gln Pro His Pro Leu Glu Glu Ser Lys Val Leu
2615 2620 2625
Val Glu Lys Thr Lys Thr Phe Leu Pro Val Ala Leu Ser Cys Arg
2630 2635 2640
Asp Glu Ile Glu Asn His Ser Leu Ser Gln Glu Gly Asn Leu Val
2645 2650 2655
Leu Glu Lys Ser Ser Arg Asp Met Pro Asp His Ser Glu Glu Lys
2660 2665 2670
Glu Gln Phe Arg Glu Ser Glu Leu Ser Lys Gly Gly Ser Val Asp
2675 2680 2685
Ile Thr Lys Glu Thr Val Lys Gln Gly Phe Gln Glu Lys Ala Val

2690 2695 2700

Gly Thr Gln Pro Arg Pro Leu Glu Glu Ser Lys Val Leu Val Glu

2705 2710 2715

Lys Thr Lys Thr Phe Leu Pro Val Val Leu Ser Cys His Asp Glu

2720 2725 2730

Ile Glu Asn His Ser Leu Ser Gln Glu Gly Asn Leu Val Leu Glu

2735 2740 2745

Lys Ser Ser Arg Asp Met Pro Asp His Ser Glu Glu Lys Glu Gln

2750 2755 2760

Phe Lys Glu Ser Glu Leu Trp Lys Gly Gly Ser Val Asp Ile Thr

2765 2770 2775

Lys Glu Ser Met Lys Glu Gly Phe Pro Ser Lys Glu Ser Glu Arg

2780 2785 2790

Thr Leu Ala Arg Pro Phe Asp Glu Thr Lys Ser Ser Glu Thr Pro

2795 2800 2805

Pro Tyr Leu Leu Ser Pro Val Lys Pro Gln Thr Leu Ala Ser Gly

2810 2815 2820

Ala Ser Pro Glu Ile Asn Ala Val Lys Lys Lys Glu Met Pro Arg

2825 2830 2835

Ser Glu Leu Thr Pro Glu Arg His Thr Val His Thr Ile Gln Thr

2840 2845 2850

Ser Lys Asp Asp Thr Ser Asp Val Pro Lys Gln Ser Val Leu Val

2855 2860 2865

Ser Lys His His Leu Glu Ala Ala Glu Asp Thr Arg Val Lys Glu

2870 2875 2880

Pro Leu Ser Ser Ala Lys Ser Asn Tyr Ala Gln Phe Ile Ser Asn

2885 2890 2895

Thr Ser Ala Ser Asn Ala Asp Lys Met Val Ser Asn Lys Glu Met

2900 2905 2910

Pro Lys Glu Pro Glu Asp Thr Tyr Ala Lys Gly Glu Asp Phe Thr

2915 2920 2925

Val Thr Ser Lys Pro Ala Gly Leu Ser Glu Asp Gln Lys Thr Ala

2930 2935 2940

Phe Ser Ile Ile Ser Glu Gly Cys Glu Ile Leu Asn Ile His Ala

2945 2950 2955

Pro Ala Phe Ile Ser Ser Ile Asp Gln Glu Glu Ser Glu Gln Met

2960 2965 2970

Gln Asp Lys Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Ala Ser Phe Lys Thr

2975 2980 2985

Ile Pro Leu Pro Asp Asp Ser Glu Thr Val Ala Cys His Lys Thr
2990 2995 3000

Leu Lys Ser Arg Leu Glu Asp Glu Lys Val Thr Pro Leu Lys Glu
3005 3010 3015

Asn Lys Gln Lys Glu Thr His Lys Thr Lys Glu Glu Ile Ser Thr
3020 3025 3030

Asp Ser Glu Thr Asp Leu Ser Phe Ile Gln Pro Thr Ile Pro Ser
3035 3040 3045

Glu Glu Asp Tyr Phe Glu Lys Tyr Thr Leu Ile Asp Tyr Asn Ile
3050 3055 3060

Ser Pro Asp Pro Glu Lys Gln Lys Ala Pro Gln Lys Leu Asn Val
3065 3070 3075

Glu Glu Lys Leu Ser Lys Glu Val Thr Glu Glu Thr Ile Ser Phe
3080 3085 3090

Pro Val Ser Ser Val Glu Ser Ala Leu Glu His Glu Tyr Asp Leu
3095 3100 3105

Val Lys Leu Asp Glu Ser Phe Tyr Gly Pro Glu Lys Gly His Asn
3110 3115 3120

Ile Leu Ser His Pro Glu Thr Gln Ser Gln Asn Ser Ala Asp Arg
3125 3130 3135

Asn Val Ser Lys Asp Thr Lys Arg Asp Val Asp Ser Lys Ser Pro
3140 3145 3150

Gly Met Pro Leu Phe Glu Ala Glu Glu Gly Val Leu Ser Arg Thr
3155 3160 3165

Gln Ile Phe Pro Thr Thr Ile Lys Val Ile Asp Pro Glu Phe Leu
3170 3175 3180

Glu Glu Pro Pro Ala Leu Ala Phe Leu Tyr Lys Asp Leu Tyr Glu
3185 3190 3195

Glu Ala Val Gly Glu Lys Lys Lys Glu Glu Glu Thr Ala Ser Glu
3200 3205 3210

Gly Asp Ser Val Asn Ser Glu Ala Ser Phe Pro Ser Arg Asn Ser
3215 3220 3225

Asp Thr Asp Asp Gly Thr Gly Ile Tyr Phe Glu Lys Tyr Ile Leu
3230 3235 3240

Lys Asp Asp Ile Leu His Asp Thr Ser Leu Thr Gln Lys Asp Gln
3245 3250 3255

Gly Gln Gly Leu Glu Glu Lys Arg Val Gly Lys Asp Asp Ser Tyr
3260 3265 3270

Gln Pro Ile Ala Ala Glu Gly Glu Ile Trp Gly Lys Phe Gly Thr

3275 3280 3285

Ile Cys Arg Glu Lys Ser Leu Glu Glu Gln Lys Gly Val Tyr Gly

3290 3295 3300

Glu Gly Glu Ser Val Asp His Val Glu Thr Val Gly Asn Val Ala

3305 3310 3315

Met Gln Lys Lys Ala Pro Ile Thr Glu Asp Val Arg Val Ala Thr

3320 3325 3330

Gln Lys Ile Ser Tyr Ala Val Pro Phe Glu Asp Thr His His Val

3335 3340 3345

Leu Glu Arg Ala Asp Glu Ala Gly Ser His Gly Asn Glu Val Gly

3350 3355 3360

Asn Ala Ser Pro Glu Val Asn Leu Asn Val Pro Val Gln Val Ser

3365 3370 3375

Phe Pro Glu Glu Glu Phe Ala Ser Gly Ala Thr His Val Gln Glu

3380 3385 3390

Thr Ser Leu Glu Glu Pro Lys Ile Leu Val Pro Pro Glu Pro Ser

3395 3400 3405

Glu Glu Arg Leu Arg Asn Ser Pro Val Gln Asp Glu Tyr Glu Phe

3410 3415 3420

Thr Glu Ser Leu His Asn Glu Val Val Pro Gln Asp Ile Leu Ser

3425 3430 3435

Glu Glu Leu Ser Ser Glu Ser Thr Pro Glu Asp Val Leu Ser Gln

3440 3445 3450

Gly Lys Glu Ser Phe Glu His Ile Ser Glu Asn Glu Phe Ala Ser

3455 3460 3465

Glu Ala Glu Gln Ser Thr Pro Ala Glu Gln Lys Glu Leu Gly Ser

3470 3475 3480

Glu Arg Lys Glu Glu Asp Gln Leu Ser Ser Glu Val Val Thr Glu

3485 3490 3495

Lys Ala Gln Lys Glu Leu Lys Lys Ser Gln Ile Asp Thr Tyr Cys

3500 3505 3510

Tyr Thr Cys Lys Cys Pro Ile Ser Ala Thr Asp Lys Val Phe Gly

3515 3520 3525

Thr His Lys Asp His Glu Val Ser Thr Leu Asp Thr Ala Ile Ser

3530 3535 3540

Ala Val Lys Val Gln Leu Ala Glu Phe Leu Glu Asn Leu Gln Glu

3545 3550 3555

Lys Ser Leu Arg Ile Glu Ala Phe Val Ser Glu Ile Glu Ser Phe

3560 3565 3570

Phe Asn Thr Ile Glu Glu Asn Cys Ser Lys Asn Glu Lys Arg Leu
3575 3580 3585
Glu Glu Gln Asn Glu Glu Met Met Lys Lys Val Leu Ala Gln Tyr
3590 3595 3600
Asp Glu Lys Ala Gln Ser Phe Glu Glu Val Lys Lys Lys Lys Met
3605 3610 3615
Glu Phe Leu His Glu Gln Met Val His Phe Leu Gln Ser Met Asp
3620 3625 3630
Thr Ala Lys Asp Thr Leu Glu Thr Ile Val Arg Glu Ala Glu Glu
3635 3640 3645
Leu Asp Glu Ala Val Phe Leu Thr Ser Phe Glu Glu Ile Asn Glu
3650 3655 3660
Arg Leu Leu Ser Ala Met Glu Ser Thr Ala Ser Leu Glu Lys Met
3665 3670 3675
Pro Ala Ala Phe Ser Leu Phe Glu His Tyr Asp Asp Ser Ser Ala
3680 3685 3690
Arg Ser Asp Gln Met Leu Lys Gln Val Ala Val Pro Gln Pro Pro
3695 3700 3705
Arg Leu Glu Pro Gln Glu Pro Asn Ser Ala Thr Ser Thr Thr Ile
3710 3715 3720
Ala Val Tyr Trp Ser Met Asn Lys Glu Asp Val Ile Asp Ser Phe
3725 3730 3735
Gln Val Tyr Cys Met Glu Glu Pro Gln Asp Asp Gln Glu Val Asn
3740 3745 3750
Glu Leu Val Glu Glu Tyr Arg Leu Thr Val Lys Glu Ser Tyr Cys
3755 3760 3765
Ile Phe Glu Asp Leu Glu Pro Asp Arg Cys Tyr Gln Val Trp Val
3770 3775 3780
Met Ala Val Asn Phe Thr Gly Cys Ser Leu Pro Ser Glu Arg Ala
3785 3790 3795
Ile Phe Arg Thr Ala Pro Ser Thr Pro Val Ile Arg Ala Glu Asp
3800 3805 3810
Cys Thr Val Cys Trp Asn Thr Ala Thr Ile Arg Trp Arg Pro Thr
3815 3820 3825
Thr Pro Glu Ala Thr Glu Thr Tyr Thr Leu Glu Tyr Cys Arg Gln
3830 3835 3840
His Ser Pro Glu Gly Glu Gly Leu Arg Ser Phe Ser Gly Ile Lys
3845 3850 3855
Gly Leu Gln Leu Lys Val Asn Leu Gln Pro Asn Asp Asn Tyr Phe

3860 3865 3870

Phe Tyr Val Arg Ala Ile Asn Ala Phe Gly Thr Ser Glu Gln Ser

3875 3880 3885

Glu Ala Ala Leu Ile Ser Thr Arg Gly Thr Arg Phe Leu Leu Leu

3890 3895 3900

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

3905 3910 3915

Val Ile Ser Phe Gly Glu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Ile Pro Ser

3920 3925 3930

Val Leu Gly Glu Glu Leu Pro Ser Cys Gly Gln His Tyr Trp Glu

3935 3940 3945

Thr Thr Val Thr Asp Cys Pro Ala Tyr Arg Leu Gly Ile Cys Ser

3950 3955 3960

Ser Ser Ala Val Gln Ala Gly Ala Leu Gly Gln Gly Glu Thr Ser

3965 3970 3975

Trp Tyr Met His Cys Ser Glu Pro Gln Arg Tyr Thr Phe Phe Tyr

3980 3985 3990

Ser Gly Ile Val Ser Asp Val His Val Thr Glu Arg Pro Ala Arg

3995 4000 4005

Val Gly Ile Leu Leu Asp Tyr Asn Asn Gln Arg Leu Ile Phe Ile

4010 4015 4020

Asn Ala Glu Ser Glu Gln Leu Leu Phe Ile Ile Arg His Arg Phe

4025 4030 4035

Asn Glu Gly Val His Pro Ala Phe Ala Leu Glu Lys Pro Gly Lys

4040 4045 4050

Cys Thr Leu His Leu Gly Ile Glu Pro Pro Asp Ser Val Arg His

4055 4060 4065

Lys

<210> 166

<211> 1350

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 166

atggcttctg ctatcacgca gtgttctacc agtgagctca cctgctcgat ctgcacagac 60

tatttgacag accctgtcac catttgttgt gggcacagat tttgtagtcc ctgtctctgc 120

ctcttgtggg aagatacact aactcctaat tgctgccctg tgtgcaggga aatatcacag 180

caaatgtact tcaaacgcat tatttttgct gagaaacaag ttattcctac aagagaatca 240

gtcccctgcc agttatcaag ctctgccatg ctgatctgta ggagacacca ggaaatcaag 300

aacctcatct gtgaaactga taggagcctg ctgtgtttc tatgctctca atccccaagg 360

catgctactc acaaacacta tatgacaagg gaggctgatg aatactatag gaagaaactc 420
ctgattcaaa tgaagtccat ctggaaaaaa aaacagaaaa atcaaagaaa tctaaacaga 480
gagaccaaca taatcggaac atgggaagtt tttataaatt tgcggagcat gatgatcagt 540
gctgaatatc ctaaggtgtg tcaatacctc cgtgaagaag agcaaaagca cgtagagagc 600
ctggcaagag aaggcaggat aatttttcag caactcaaga gaagtcaaac tagaatggct 660
aagatgggta tactcctgag agaaatgtat gagaaactga aggaaatgag ctgtaaagca 720
gatgtgaacc tgcctcagga tttgggagac gtaatgaaaa ggaatgagtt tctgaggctg 780
gccatgcctc agcctgtgaa cccacagctc agtgcatgga ccatcactgg ggtgtcagaa 840
aggcttaact tcttcagagt gtatatcacc ttggatcgta agatatgcag taatcacaag 900
cttctgttcg aagacctaag gcatttgcag tgcagccttg atgatacaga catgtcctgt 960
aatccaacaa gtacacagta tacttcttca tggggagctc agatcctcag ctctggcaaa 1020
cattactggg aggtggatgt gaaagactct tgtaattggg ttataggact ttgcagagaa 1080
gcctggacaa agaggaatga catgcgactt gactctgagg gtatctttct actcctgtgt 1140
ctcaaagtgg atgaccattt cagtctcttc tctacctccc cactgttacc tcactatatt 1200
ccaaggcccc aaggctggct aggggtgttc ctggattatg aatgtgggat agtgagcttt 1260
gttaatgttg cccaaagttc cctcatttgt agtttcctct cacgcatctt ctattttcct 1320
ctcagacctt tcatttgcca cggatctaaa 1350

<210> 167
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 167

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

130 135 140

Lys Ser Ile Trp Lys Lys Lys Gln Lys Asn Gln Arg Asn Leu Asn Arg
145 150 155 160
Glu Thr Asn Ile Ile Gly Thr Trp Glu Val Phe Ile Asn Leu Arg Ser
165 170 175
Met Met Ile Ser Ala Glu Tyr Pro Lys Val Cys Gln Tyr Leu Arg Glu
180 185 190
Glu Glu Gln Lys His Val Glu Ser Leu Ala Arg Glu Gly Arg Ile Ile
195 200 205
Phe Gln Gln Leu Lys Arg Ser Gln Thr Arg Met Ala Lys Met Gly Ile
210 215 220
Leu Leu Arg Glu Met Tyr Glu Lys Leu Lys Glu Met Ser Cys Lys Ala
225 230 235 240
Asp Val Asn Leu Pro Gln Asp Leu Gly Asp Val Met Lys Arg Asn Glu
245 250 255
Phe Leu Arg Leu Ala Met Pro Gln Pro Val Asn Pro Gln Leu Ser Ala
260 265 270
Trp Thr Ile Thr Gly Val Ser Glu Arg Leu Asn Phe Phe Arg Val Tyr
275 280 285
Ile Thr Leu Asp Arg Lys Ile Cys Ser Asn His Lys Leu Leu Phe Glu
290 295 300
Asp Leu Arg His Leu Gln Cys Ser Leu Asp Asp Thr Asp Met Ser Cys
305 310 315 320
Asn Pro Thr Ser Thr Gln Tyr Thr Ser Ser Trp Gly Ala Gln Ile Leu
325 330 335
Ser Ser Gly Lys His Tyr Trp Glu Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Asn
340 345 350
Trp Val Ile Gly Leu Cys Arg Glu Ala Trp Thr Lys Arg Asn Asp Met
355 360 365
Arg Leu Asp Ser Glu Gly Ile Phe Leu Leu Leu Cys Leu Lys Val Asp
370 375 380
Asp His Phe Ser Leu Phe Ser Thr Ser Pro Leu Leu Pro His Tyr Ile
385 390 395 400
Pro Arg Pro Gln Gly Trp Leu Gly Val Phe Leu Asp Tyr Glu Cys Gly
405 410 415
Ile Val Ser Phe Val Asn Val Ala Gln Ser Ser Leu Ile Cys Ser Phe
420 425 430
Leu Ser Arg Ile Phe Tyr Phe Pro Leu Arg Pro Phe Ile Cys His Gly
435 440 445

Ser Lys
450

<210> 168
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> SIGNAL
<223> 前导序列(Leader Sequence)
<220>
<221> PHOSPHORYLATION
<222> (5)..(11)
<223> 6His标签(6His Tag)
<220>
<221> TRANSMEM
<222> (40)..(51)
<223> TAT肽(TAT peptide)
<220>
<221> PHOSPHORYLATION
<222> (58)..(67)
<223> HA标签(HA tag)
<400> 168

```
Met Arg Gly Ser His His His His His His Gly Met Ala Ser Met Thr
1               5                  10                  15
Gly Gly Gln Gln Met Gly Arg Asp Leu Tyr Asp Asp Asp Asp Lys Asp
            20                  25                  30
Arg Trp Gly Ser Lys Leu Gly Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg
        35                  40                  45
Arg Arg Gly Gly Ser Thr Met Ser Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp
    50                  55                  60
Tyr Ala Gly Ser
65
```

<210> 169
<211> 536
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<221> SIGNAL
<223> 前导序列和TRIM11(Leader sequence and TRIM11)

<400> 169

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

Gln Leu Pro Ala Leu Gly Leu Leu Gln Asp Ile Lys Asp Ala Leu Arg
305 310 315 320
Arg Val Gln Asp Val Lys Leu Gln Pro Pro Glu Val Val Pro Met Glu
325 330 335
Leu Arg Thr Val Cys Arg Val Pro Gly Leu Val Glu Thr Leu Arg Arg
340 345 350
Phe Arg Gly Asp Val Thr Leu Asp Pro Asp Thr Ala Asn Pro Glu Leu
355 360 365
Ile Leu Ser Glu Asp Arg Arg Ser Val Gln Arg Gly Asp Leu Arg Gln
370 375 380
Ala Leu Pro Asp Ser Pro Glu Arg Phe Asp Pro Gly Pro Cys Val Leu
385 390 395 400
Gly Gln Glu Arg Phe Thr Ser Gly Arg His Tyr Trp Glu Val Glu Val
405 410 415
Gly Asp Arg Thr Ser Trp Ala Leu Gly Val Cys Arg Glu Asn Val Asn
420 425 430
Arg Lys Glu Lys Gly Glu Leu Ser Ala Gly Asn Gly Phe Trp Ile Leu
435 440 445
Val Phe Leu Gly Ser Tyr Tyr Asn Ser Ser Glu Arg Ala Leu Ala Pro
450 455 460
Leu Arg Asp Pro Pro Arg Arg Val Gly Ile Phe Leu Asp Tyr Glu Ala
465 470 475 480
Gly His Leu Ser Phe Tyr Ser Ala Thr Asp Gly Ser Leu Leu Phe Ile
485 490 495
Phe Pro Glu Ile Pro Phe Ser Gly Thr Leu Arg Pro Leu Phe Ser Pro
500 505 510
Leu Ser Ser Ser Pro Thr Pro Met Thr Ile Cys Arg Pro Lys Gly Gly
515 520 525
Ser Gly Asp Thr Leu Ala Pro Gln
530 535

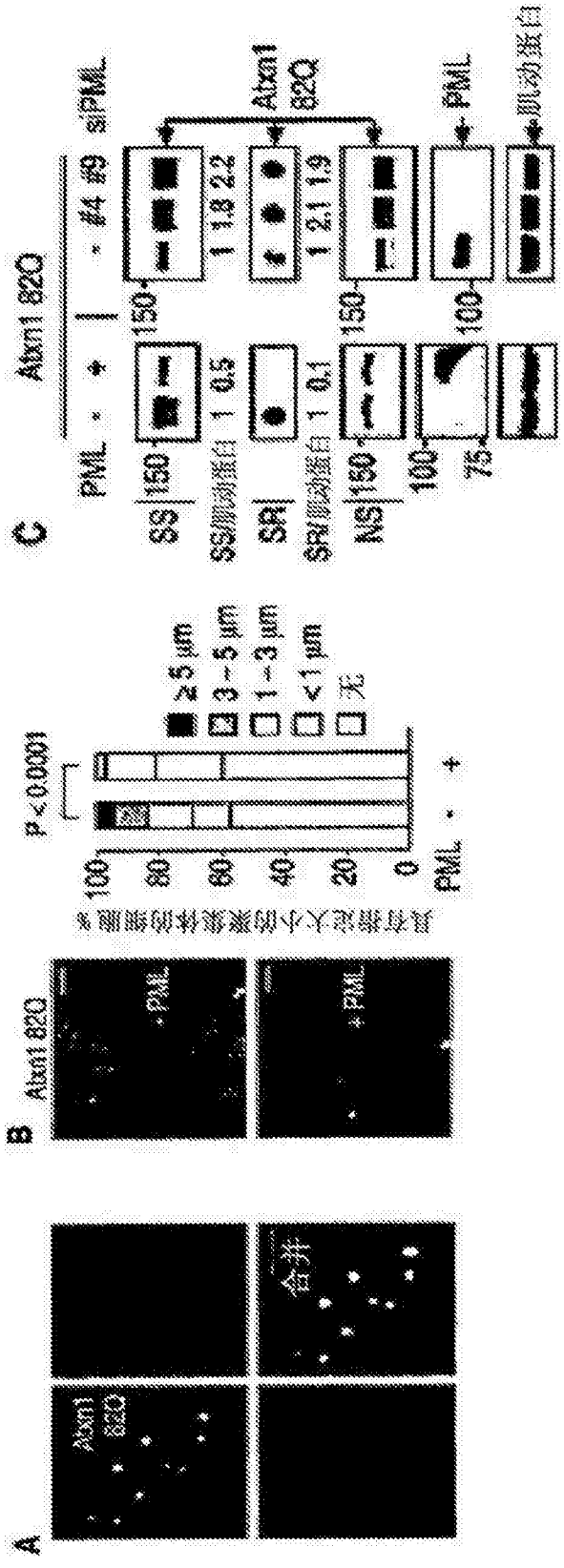

A
Atxn1 82Q
合并
B
Atxn1 82Q
+ PML
+ PML
具有指定大小的聚集体的细胞 %
100
80
60
40
20
0
P<0.0001
≥5 μm
3–5 μm
1–3 μm
<1 μm
无
PML - +
C
Atxn1 82Q
PML - + - #4 #9 siPML
Atxn1 82Q
+ PML
肌动蛋白
150
150
150
100
100
75
1 1.8 2.2
1 2.1 1.9
SS
SS肌动蛋白 1 0.5
SR
SR肌动蛋白 1 0.1
NS

图1A-1C

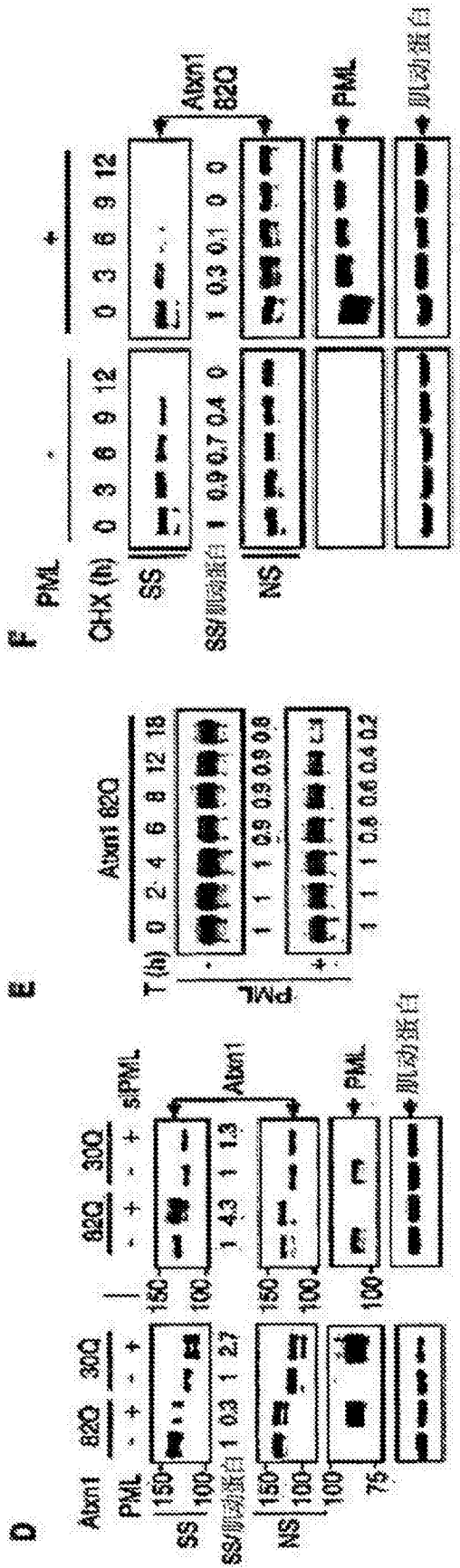

F
PML
CHX (h)
0 3 6 9 12
0 3 6 9 12
SS
SS/肌动蛋白
NS
Atxn1
82Q
PML
肌动蛋白
E
Atxn1 82Q
T (h)
0 2 4 6 8 12 18
PML
D
Atxn1
PML
82Q
30Q
sPML
SS
SS/肌动蛋白
NS
PML
肌动蛋白

图1D-1F

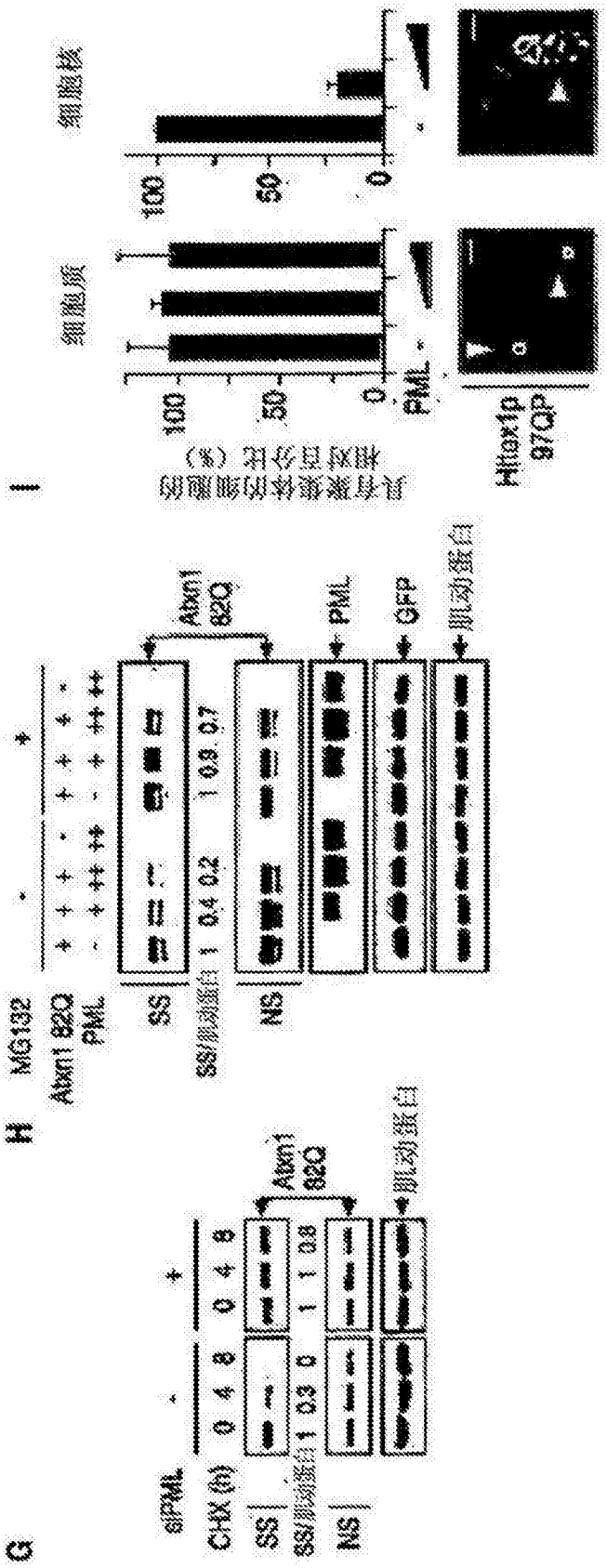

I
细胞核
细胞质
具有聚集体的细胞的
相对百分比（%）
100
50
0
PML
Htt ex1p
97QP
H
MG132
Atxn1 82Q
PML
SS
NS
SS/肌动蛋白 1 0.4 0.2
1 0.9 0.7
Atxn1
82Q
PML
GFP
肌动蛋白
G
siPML
CHX (h)
0 4 8 0 4 8
SS
NS
SS/肌动蛋白 1 0.3 0
1 1 0.8
Atxn1
82Q
肌动蛋白

图1G-1I

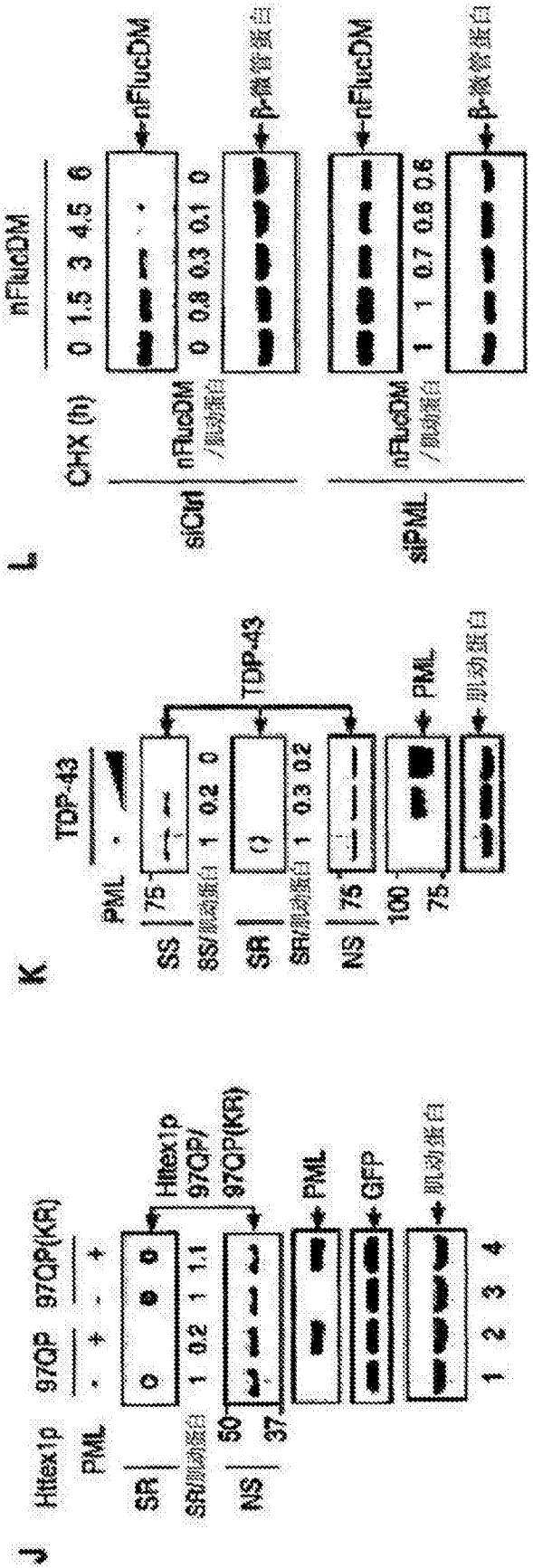

J
Httex1p
PML
97QP
97QP(KR)
SR
SR/肌动蛋白
NS
Httex1p 97QP/ 97QP(KR)
PML
GFP
肌动蛋白
K
TDP-43
PML
SS
SS/肌动蛋白
SR
SR/肌动蛋白
NS
TDP-43
PML
肌动蛋白
L
nFlucDM
CHX (h)
siCtrl
siPML
nFlucDM/肌动蛋白
nFlucDM
β-微管蛋白

图1J-1L

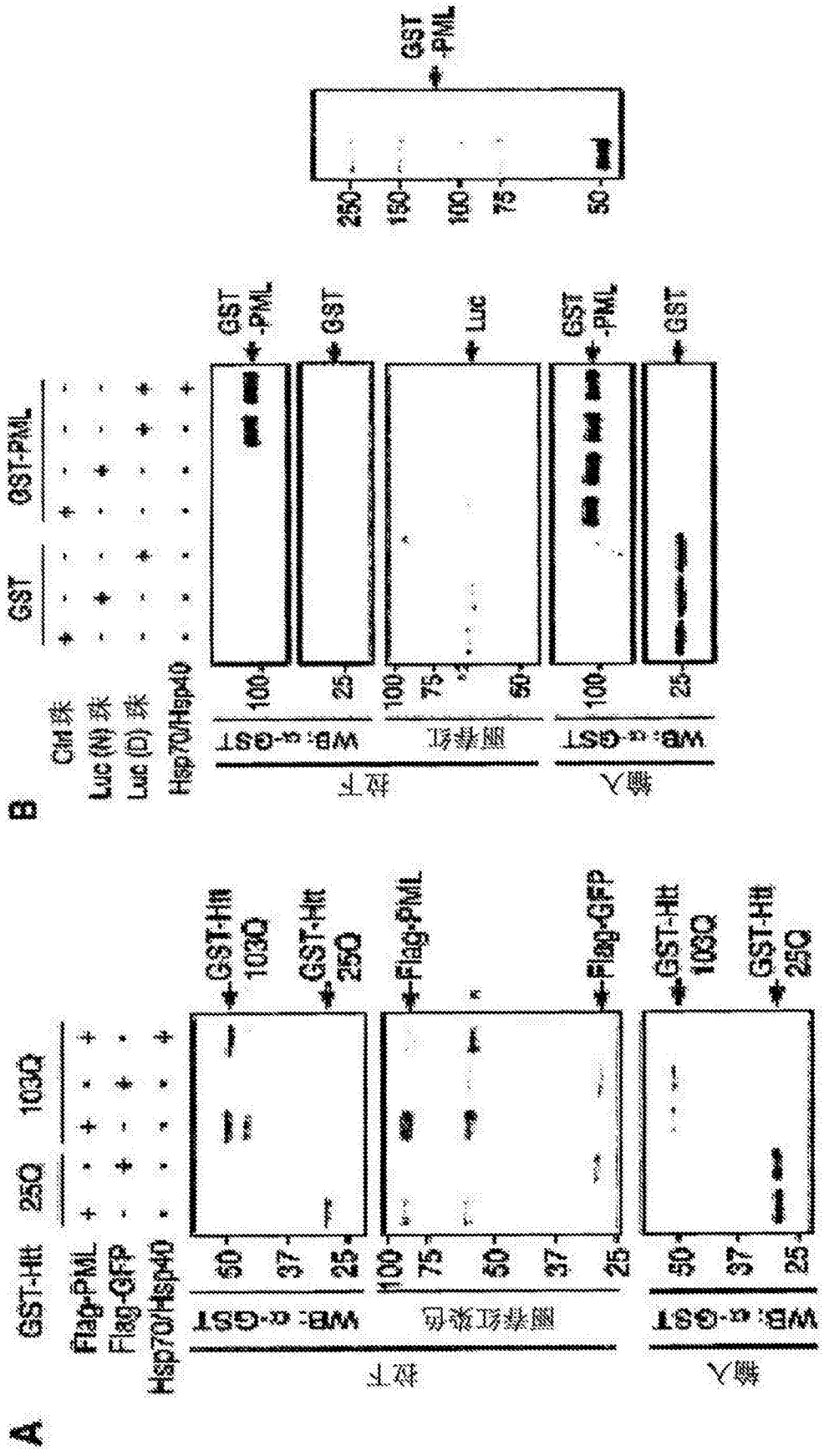

A
GST-Htt
Flag-PML
Flag-GFP
Hsp70/Hsp40
25Q
103Q
GST-Htt 103Q
GST-Htt 25Q
Flag-PML
Flag-GFP
WB: α-GST
酶标红染色
拉下
输入
B
GST
GST-PML
Ctrl珠
Luc (N) 珠
Luc (C) 珠
Hsp70/Hsp40
GST-PML
GST
Luc
WB: α-GST
酶标红
拉下
输入

图2A-2B

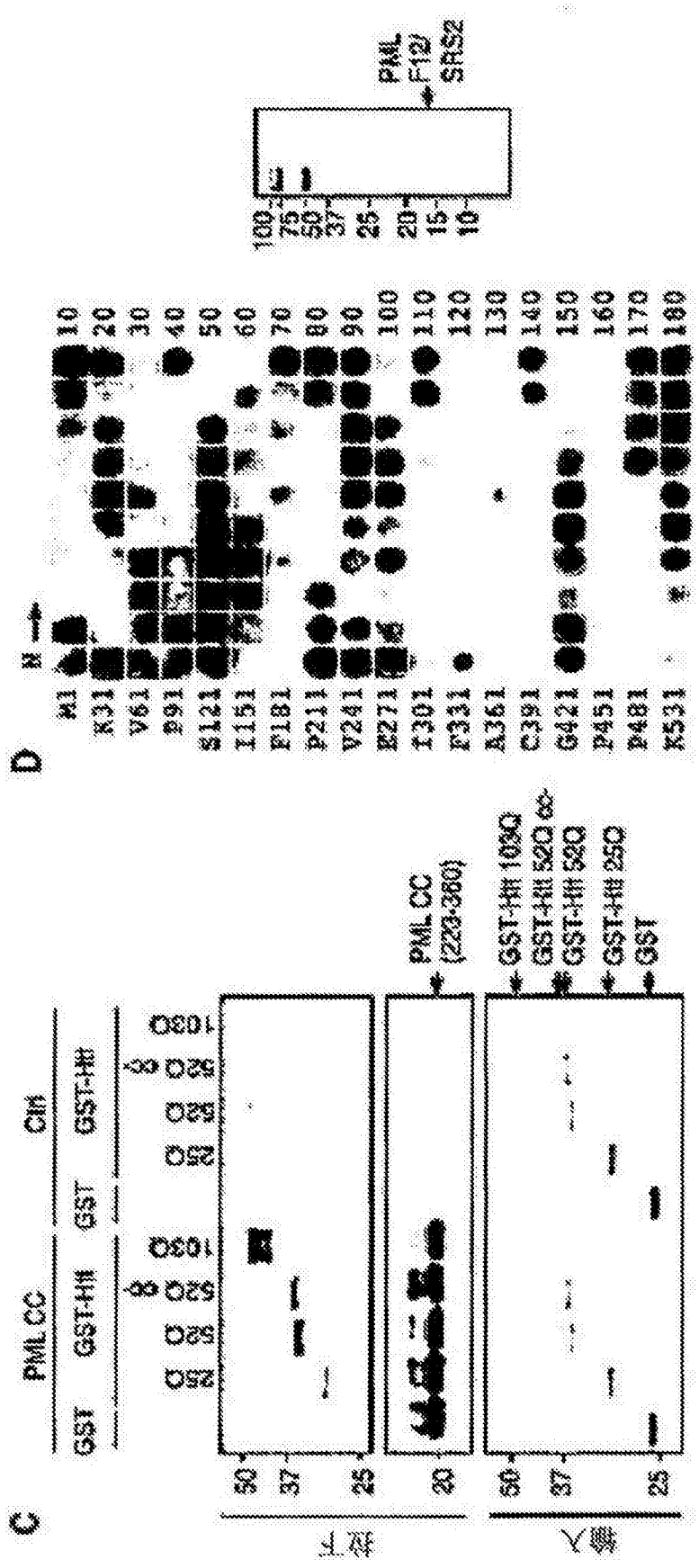

D
PML F12/ SRS2
100
75
50
37
25
20
15
10
N
M1
K31
V61
E91
S121
I151
F181
P211
V241
E271
T301
E331
A361
C391
G421
P451
R481
K511
C
PML CC
GST
GST-Hit
Ctrl
GST
GST-Hit
103Q
52Q
52Q
25Q
103Q
52Q
52Q
25Q
PML CC (220-380)
GST-Hit 103Q
GST-Hit 52Q
GST-Hit 52Q
GST-Hit 25Q
GST
50
37
25
20
60
37
25
拉下
输入

图2C-2D

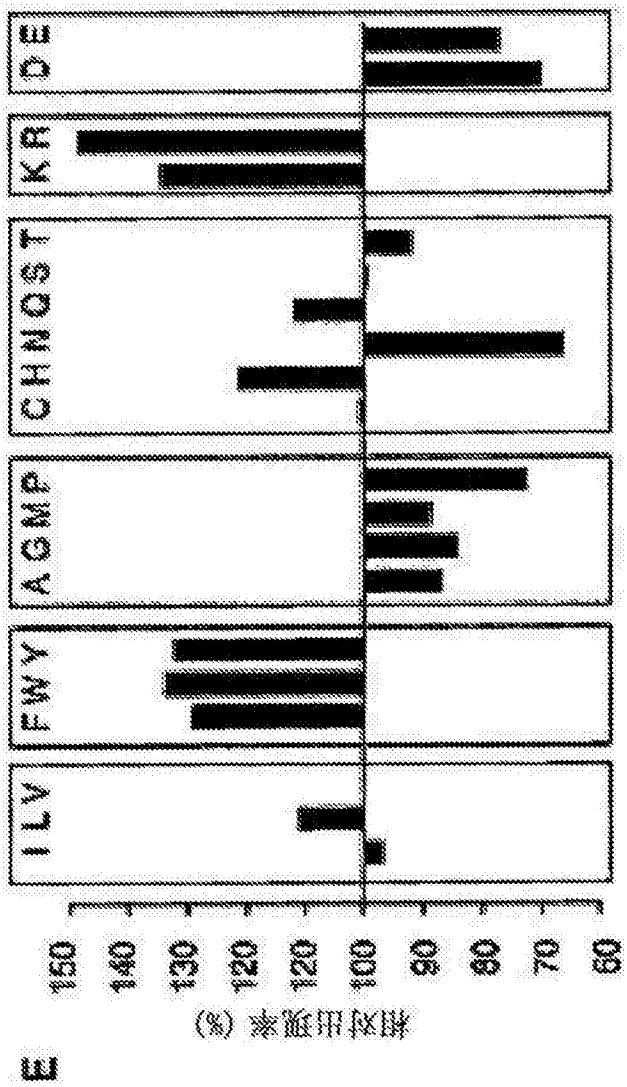

DE
KR
CHNQST
AGMP
FWY
ILV
150
140
130
120
120
100
90
80
70
60
相对出现率 (%)
E

图2E

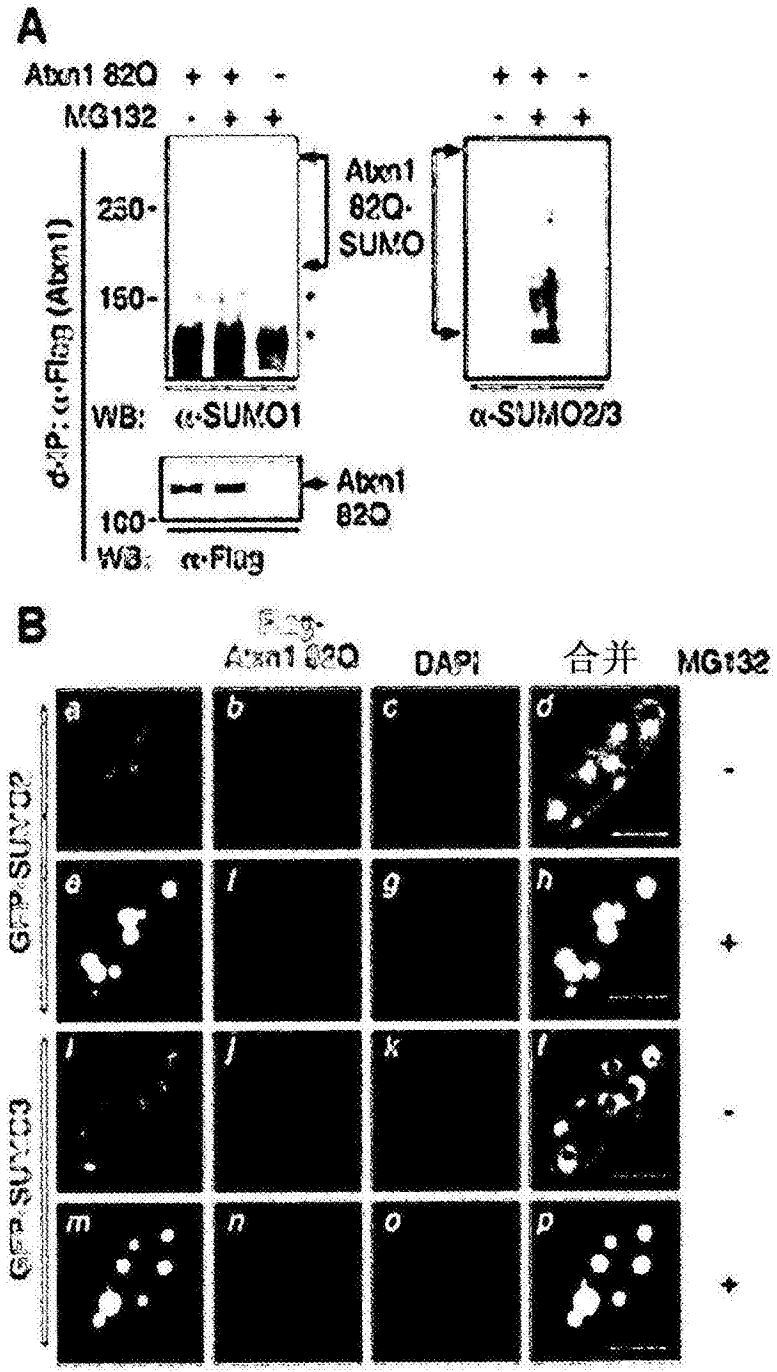

A
Atxn1 82Q + + -
MG132 - + +
230-
150-
Atxn1 82Q-SUMO
IP: α-Flag (Atxn1)
WB: α-SUMO1
α-SUMO2/3
100-
Atxn1 82Q
WB: α-Flag
B
Flag-Atxn1 82Q
DAPI
合并
MG132
GFP-SUMO2
GFP-SUMO3
a
b
c
d
e
f
g
h
i
j
k
l
m
n
o
p

图3A-3B

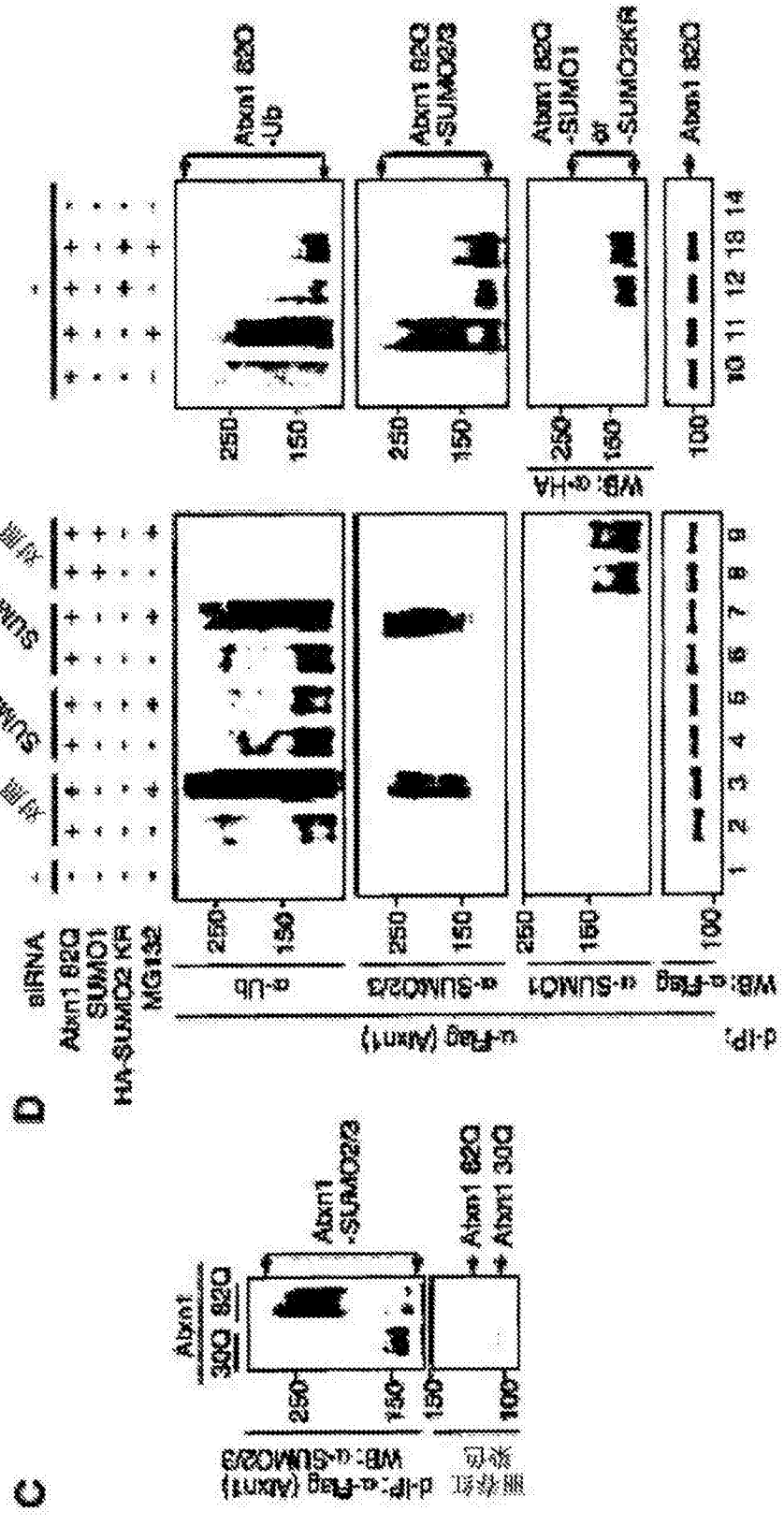

C
D
siRNA
Atxn1 82Q
SUMO1
HA-SUMO2 KR
MG132
α-Ub
α-SUMO2/3
α-SUMO1
α-Flag
WB:
d-IP:
u-Flag (Atxn1)
Atxn1 82Q -Ub
Atxn1 82Q -SUMO2/3
Atxn1 82Q -SUMO1
or -SUMO2KR
Atxn1 82Q
WB: α-HA
Atxn1 30Q 82Q
Atxn1 -SUMO2/3
Atxn1 82Q
Atxn1 30Q
250
150
100

图3C-3D

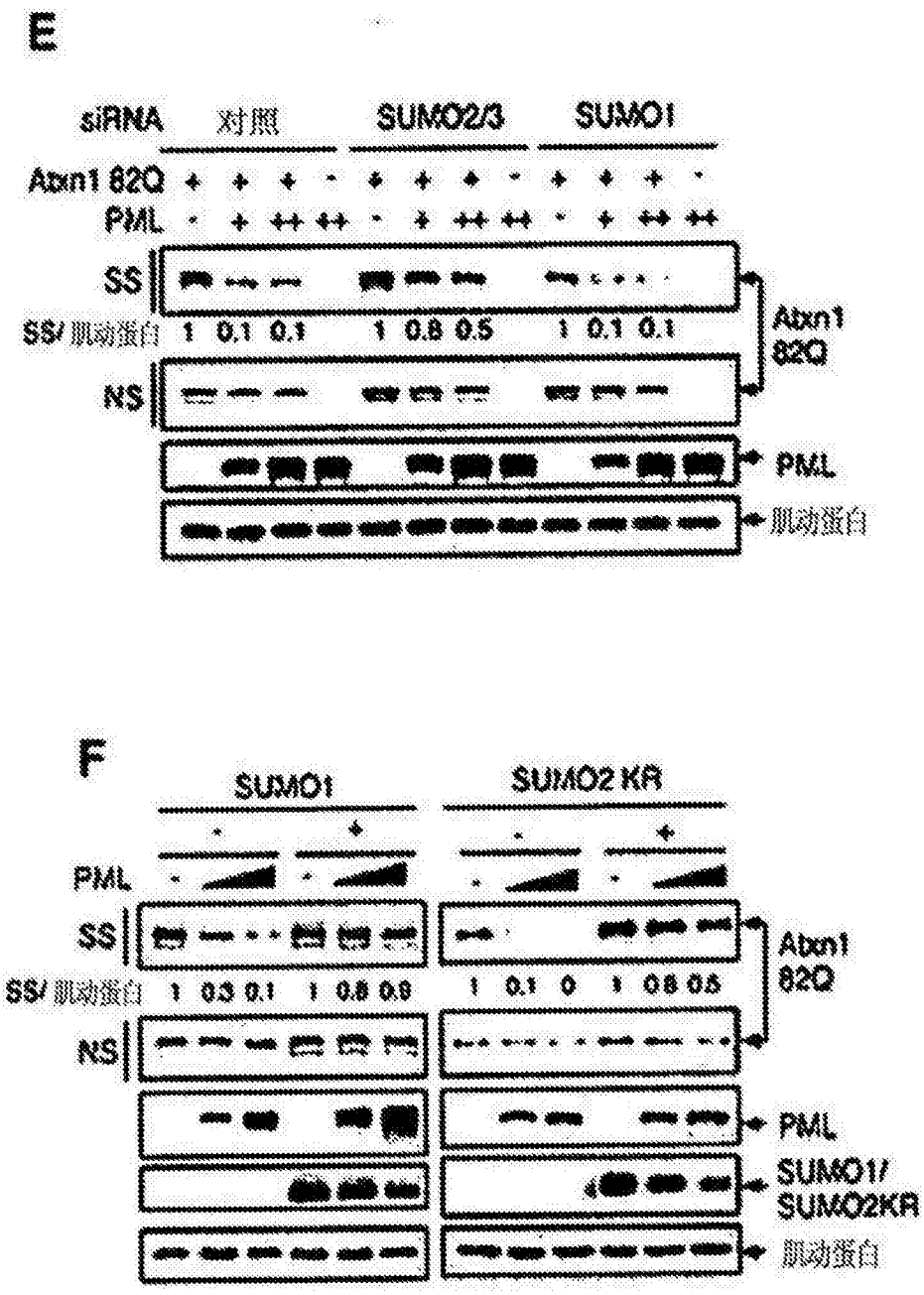

E
siRNA
对照
SUMO2/3
SUMO1
Atxn1 82Q
PML
SS
SS/肌动蛋白 1 0.1 0.1 1 0.8 0.5 1 0.1 0.1
NS
Atxn1 82Q
PML
肌动蛋白
F
SUMO1
SUMO2 KR
PML
SS
SS/肌动蛋白 1 0.3 0.1 1 0.8 0.8 1 0.1 0 1 0.8 0.5
NS
Atxn1 82Q
PML
SUMO1/ SUMO2KR
肌动蛋白

图3E-3F

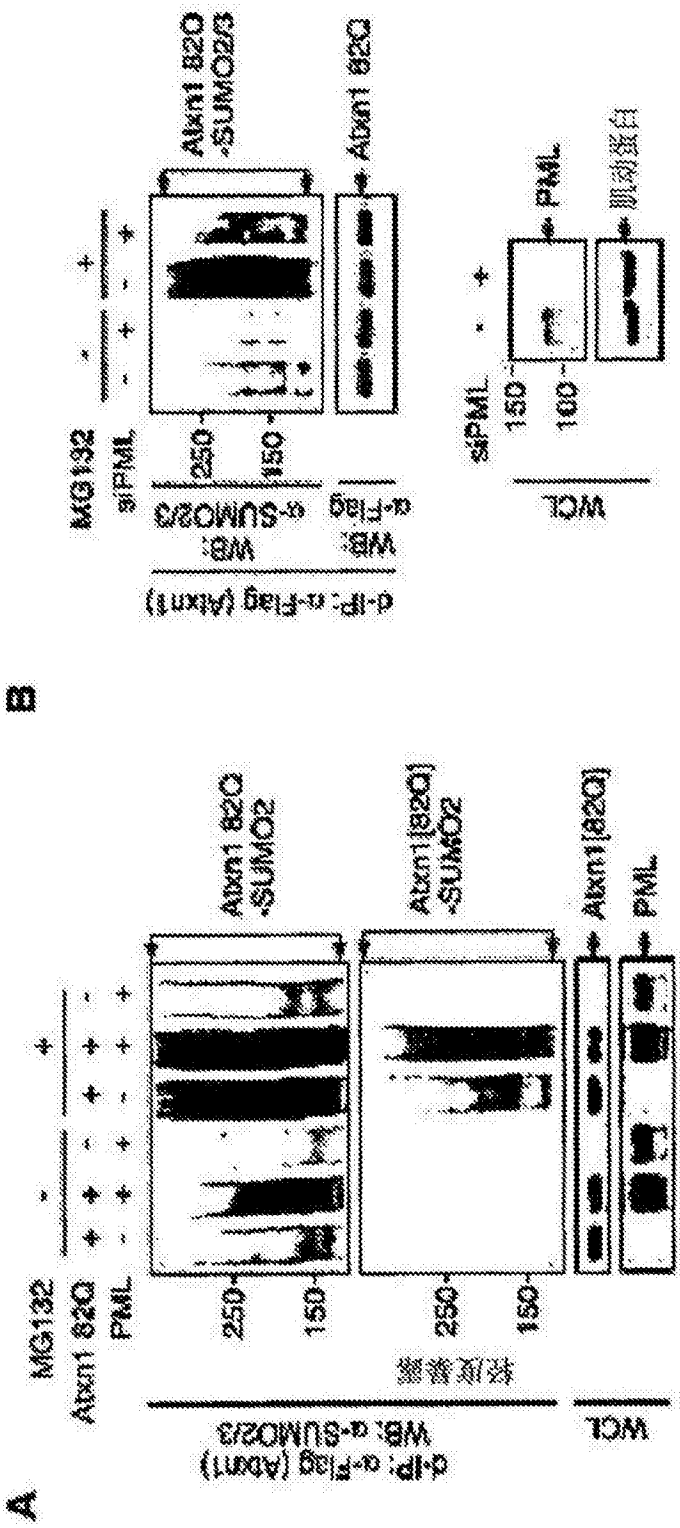

B
Atxn1 82Q -SUMO2/3
Atxn1 82Q
PML
肌动蛋白
MG132
siPML
250
150
150
100
WB: α-SUMO2/3
WB: α-Flag
WCL
d-IP: α-Flag (Atxn1)
A
Atxn1 82Q -SUMO2
Atxn1[82Q] -SUMO2
Atxn1[82Q]
PML
MG132
Atxn1 82Q
PML
250
150
250
150
长/短暴露
WB: α-SUMO2/3
WCL
d-IP: α-Flag (Atxn1)

图4A-4B

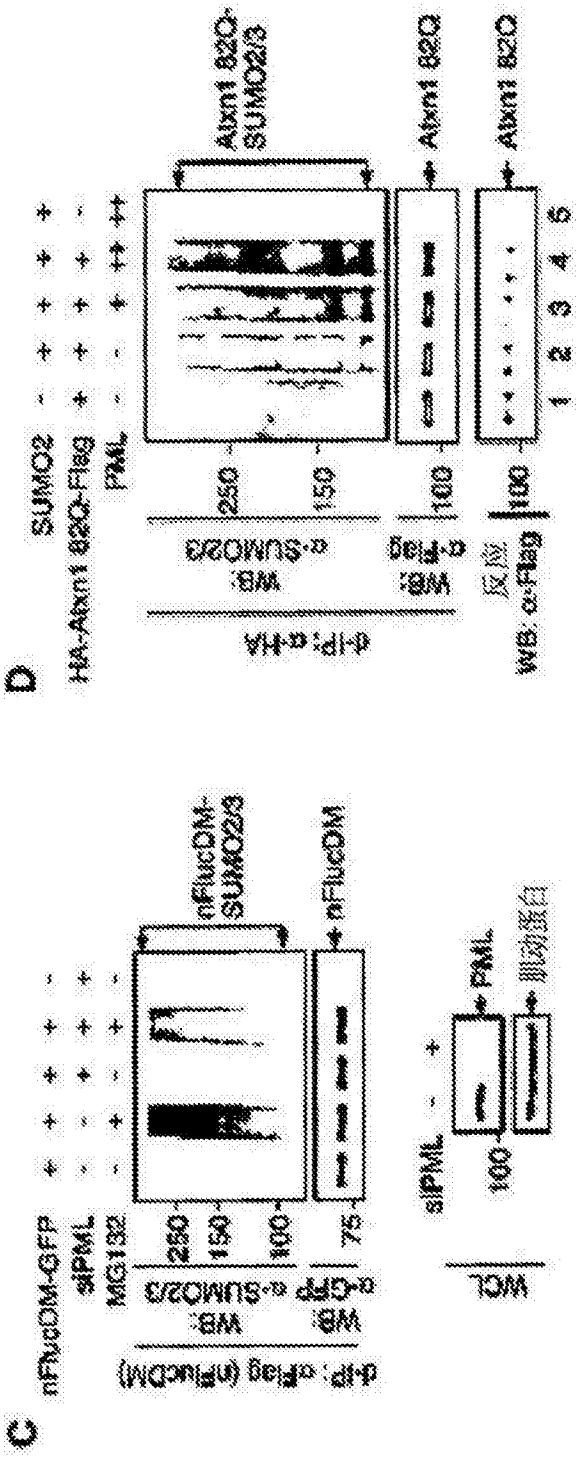
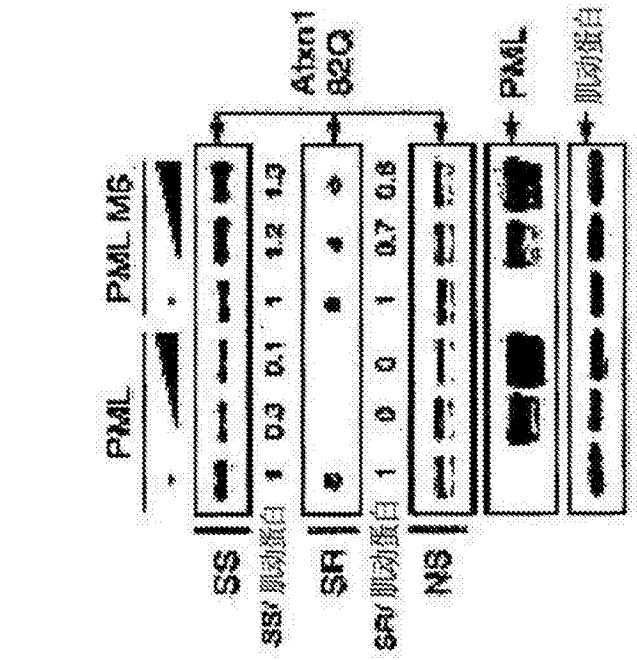

D
SUMO2
HA-Atxn1 82Q-Flag
PML
Atxn1 82Q-SUMO2/3
Atxn1 82Q
Atxn1 82Q
1 2 3 4 5 6
250
150
100
100
α-SUMO2/3
α-Flag
反应
WB: α-Flag
WB:
WB:
d-IP: α-HA
C
nFlucDM-GFP
siPML
MG132
nFlucDM-SUMO2/3
nFlucDM
250
150
100
75
α-SUMO2/3
α-GFP
WB:
WB:
d-IP: αFlag (nFlucDM)
siPML
PML
肌动蛋白
100
WCL

图4C-4D


F
PML
PML M6
SS
SR
NS
Atxn1 82Q
PML
肌动蛋白
ssr 肌动蛋白
srv 肌动蛋白
0.3
0.1
1
1.2
1.3
0
0
1
0.7
0.8

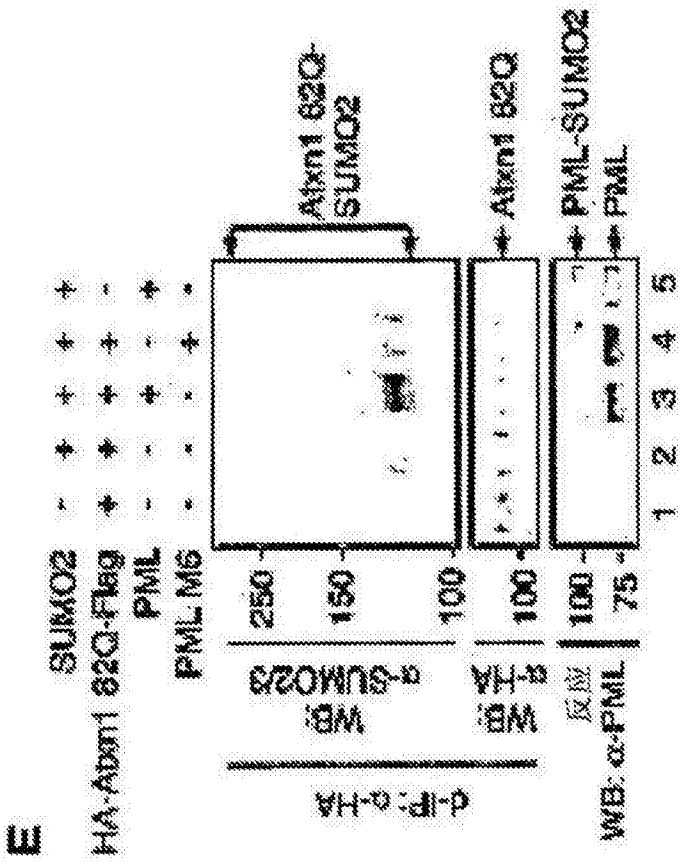

E
SUMO2
HA-Atxn1 82Q-Flag
PML
PML M6
Atxn1 82Q-SUMO2
Atxn1 82Q
PML-SUMO2
PML
250
150
100
100
100
75
1 2 3 4 5
α-SUMO2/3 WB:
α-HA WB:
α-PML WB:
肌动蛋白
d-IP: α-HA

图4E-4F

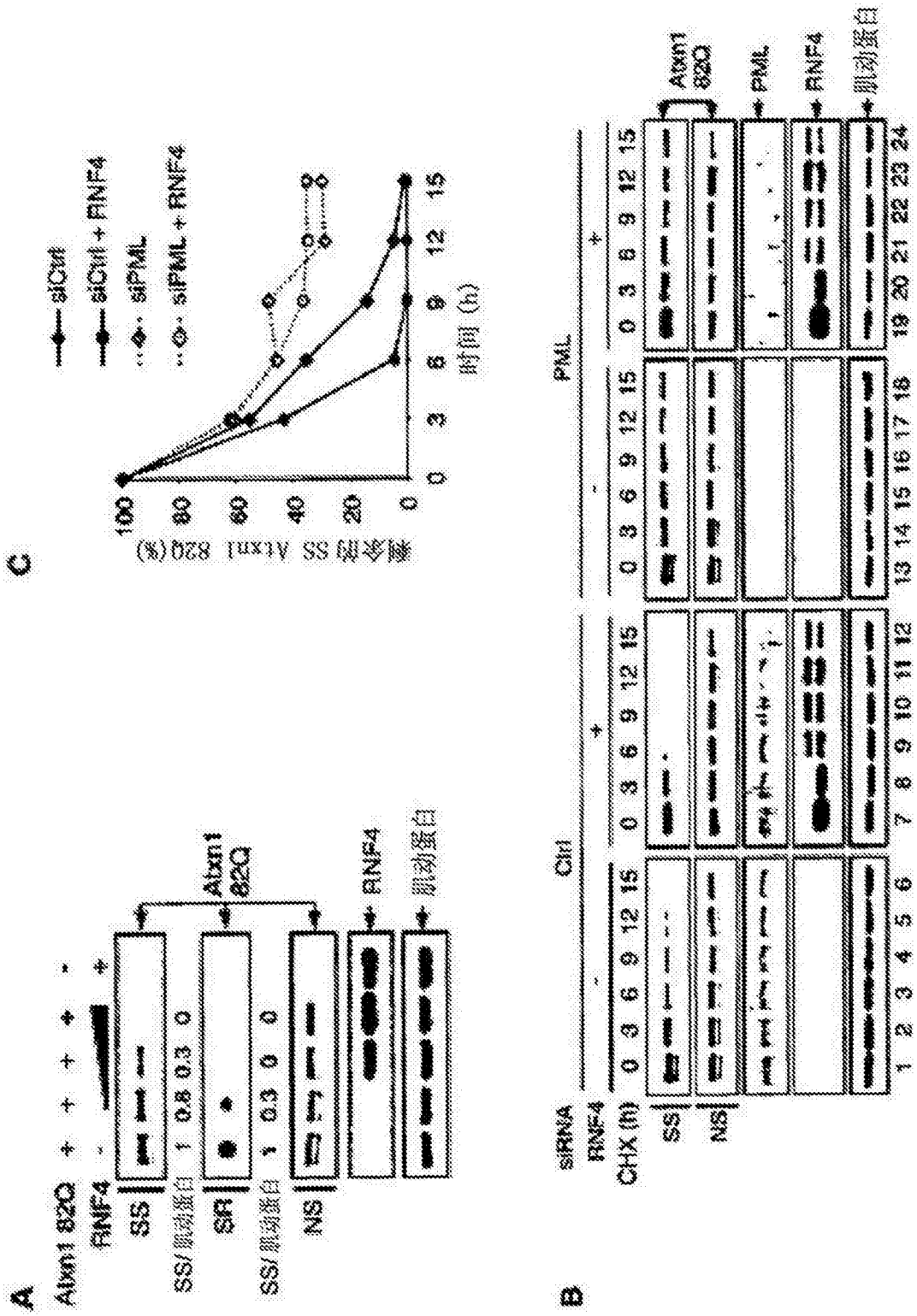
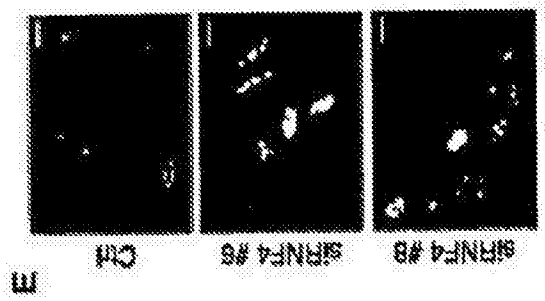

A
Atxn1 82Q
RNF4
SS
SS/肌动蛋白 1 0.8 0.3 0
SR
SS/肌动蛋白 1 0.3 0 0
NS
Atxn1 82Q
RNF4
肌动蛋白
B
siRNA
Ctrl
PML
RNF4
CHX (h)
0 3 6 9 12 15
SS
NS
Atxn1 82Q
PML
RNF4
肌动蛋白
C
siCtrl
siCtrl + RNF4
siPML
siPML + RNF4
剩余的SS Atxn1 82Q(%)
时间 (h)

图5A-5C


F
DMSO
MG132
End. RNF4
Atxn1 82Q -GFP
DAPI
合并


E
Ctl
siRNF4 #5
siRNF4 #8

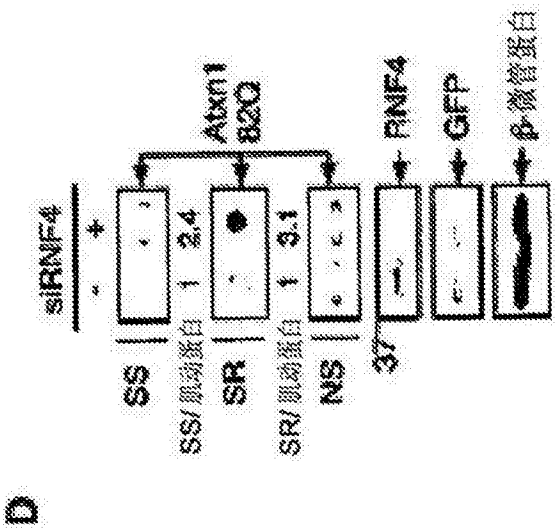

D
siRNF4
SS
SS/肌动蛋白
SR
SR/肌动蛋白
NS
Atxn1 82Q
RNF4
GFP
β-微管蛋白
37

图5D-5F

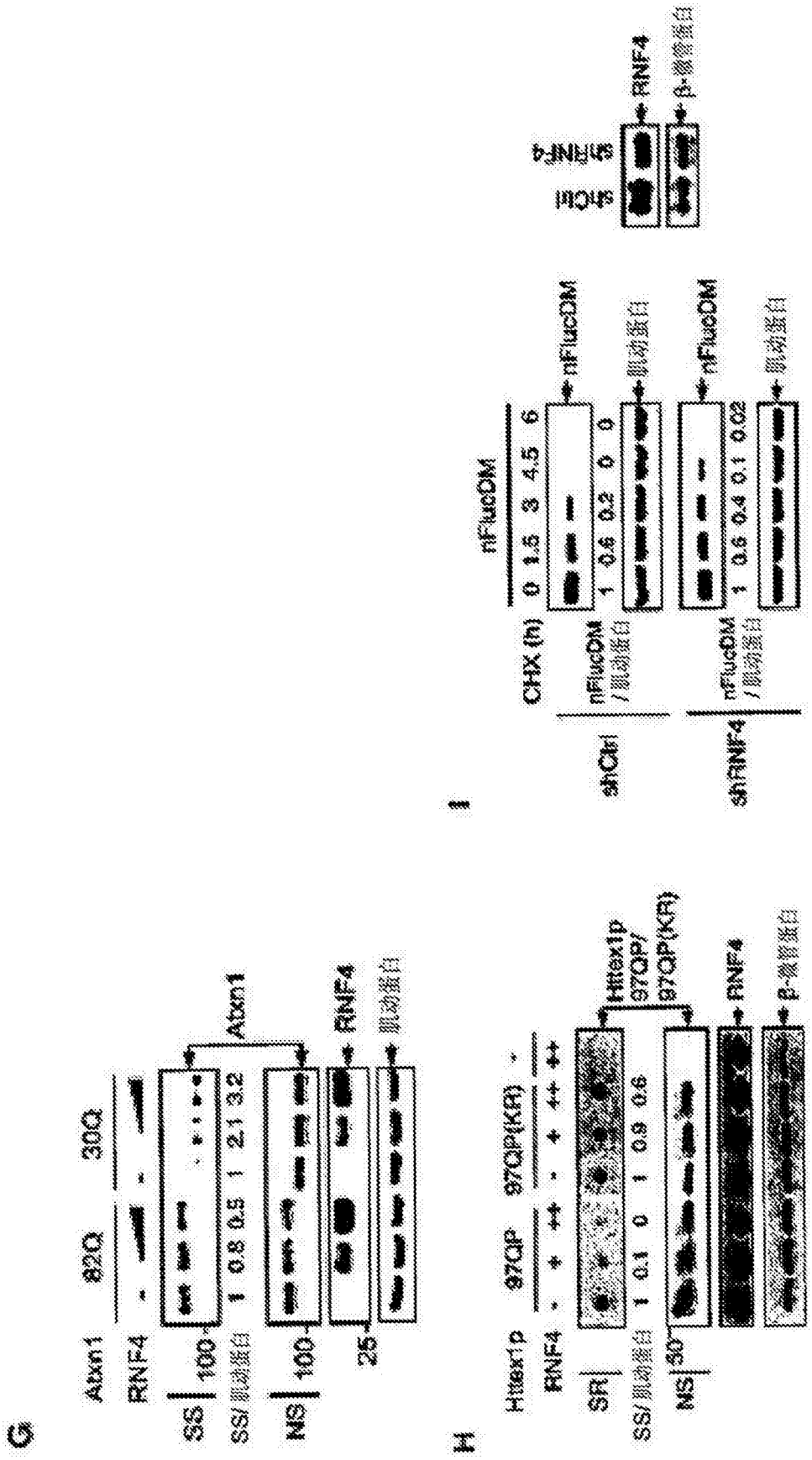

G
Atxn1
82Q
30Q
RNF4
SS
100
SS/肌动蛋白
1 0.8 0.5 1 2.1 3.2
Atxn1
NS
100
RNF4
25
肌动蛋白
I
nFlucDM
CHX (h)
0 1.5 3 4.5 6
nFlucDM
1 0.6 0.2 0 0
nFlucDM
/肌动蛋白
shCtrl
1 0.6 0.4 0.1 0.02
shRNF4
shCtrl
shRNF4
RNF4
β-肌动蛋白
H
Httex1p
97QP
97QP(KR)
RNF4
SR
SS/肌动蛋白
1 0.1 0 1 0.9 0.6
Httex1p
97QP/
97QP(KR)
MS
80
RNF4
β-肌动蛋白

图5G-5I

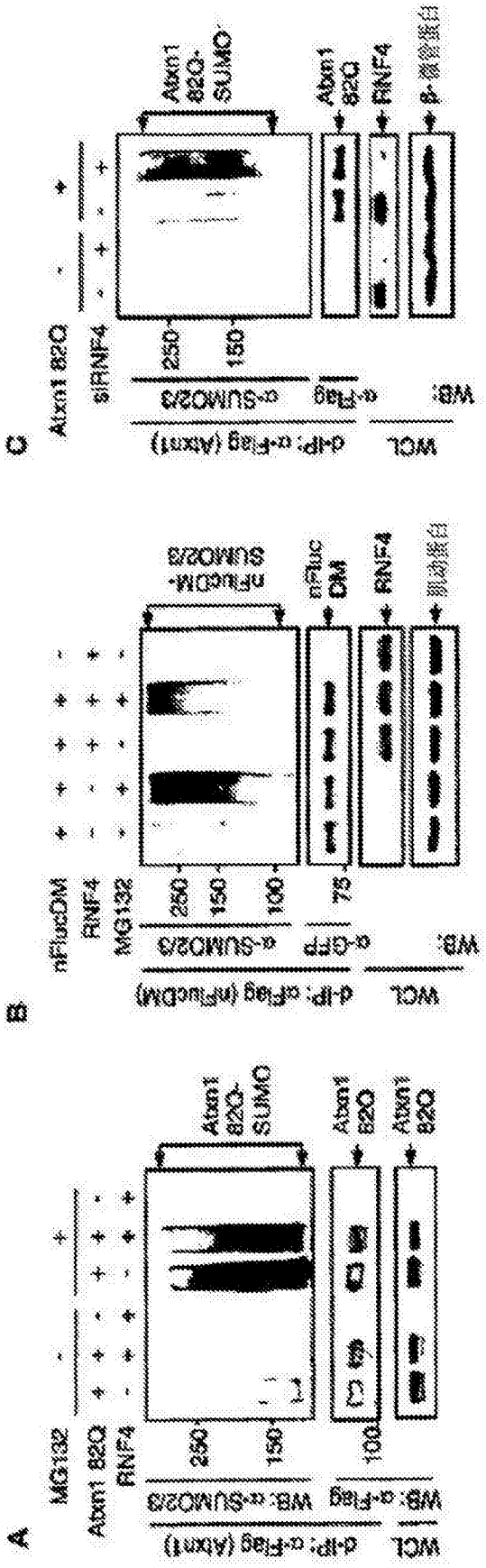

A
MG132
Atxn1 82Q
RNF4
250
150
100
WB: α-SUMO2/3
WB: α-Flag
WCL
α-IP: α-Flag (Atxn1)
Atxn1 82Q-SUMO
Atxn1 82Q
Atxn1 82Q
B
nFlucDM
RNF4
MG132
250
150
100
75
WB: α-SUMO2/3
WB: α-GFP
WCL
α-IP: α-Flag (nFlucDM)
nFlucDM-SUMO2/3
mFluc DM
RNF4
C
Atxn1 82Q
siRNF4
250
150
WB: α-SUMO2/3
WB: α-Flag
WCL
α-IP: α-Flag (Atxn1)
Atxn1 82Q-SUMO
Atxn1 82Q
RNF4

图6A-6C

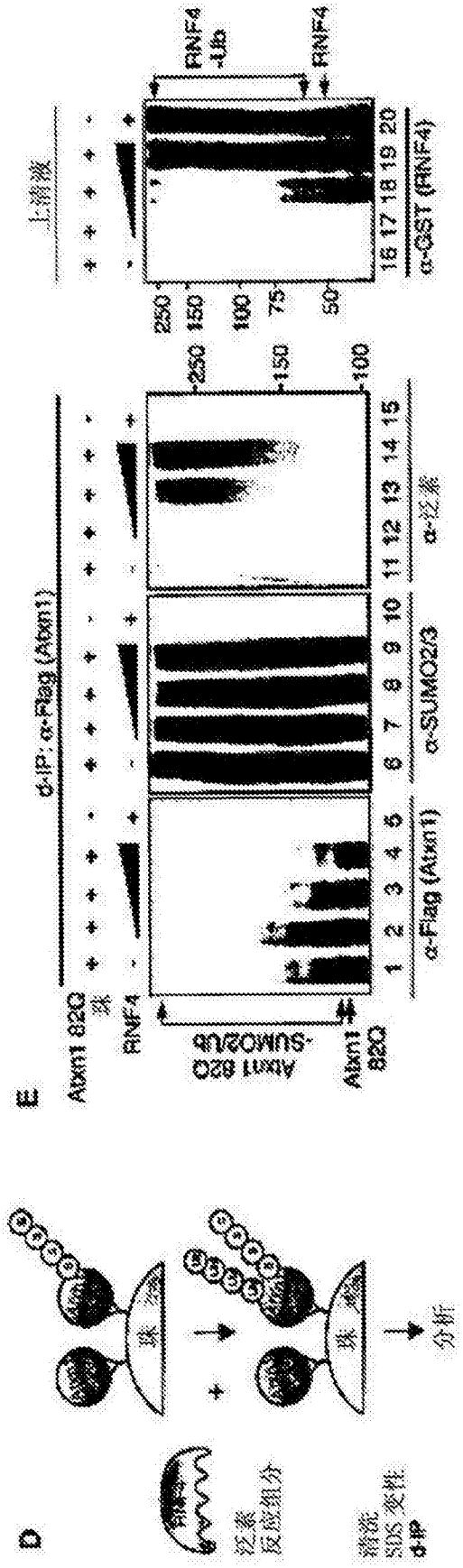

E
Atxn1 82Q -SUMO2/3
Atxn1 82Q
RNF4
α-IP: α-Flag (Atxn1)
Atxn1 82Q
RNF4
α-Flag (Atxn1)
α-SUMO2/3
α-泛素
250
150
100
RNF4 -Ub
RNF4
上清液
α-GST (RNF4)
75
50
D
泛素
反应组分
纯化
SDS 变性
IP
珠
珠
分析

图6D-6E

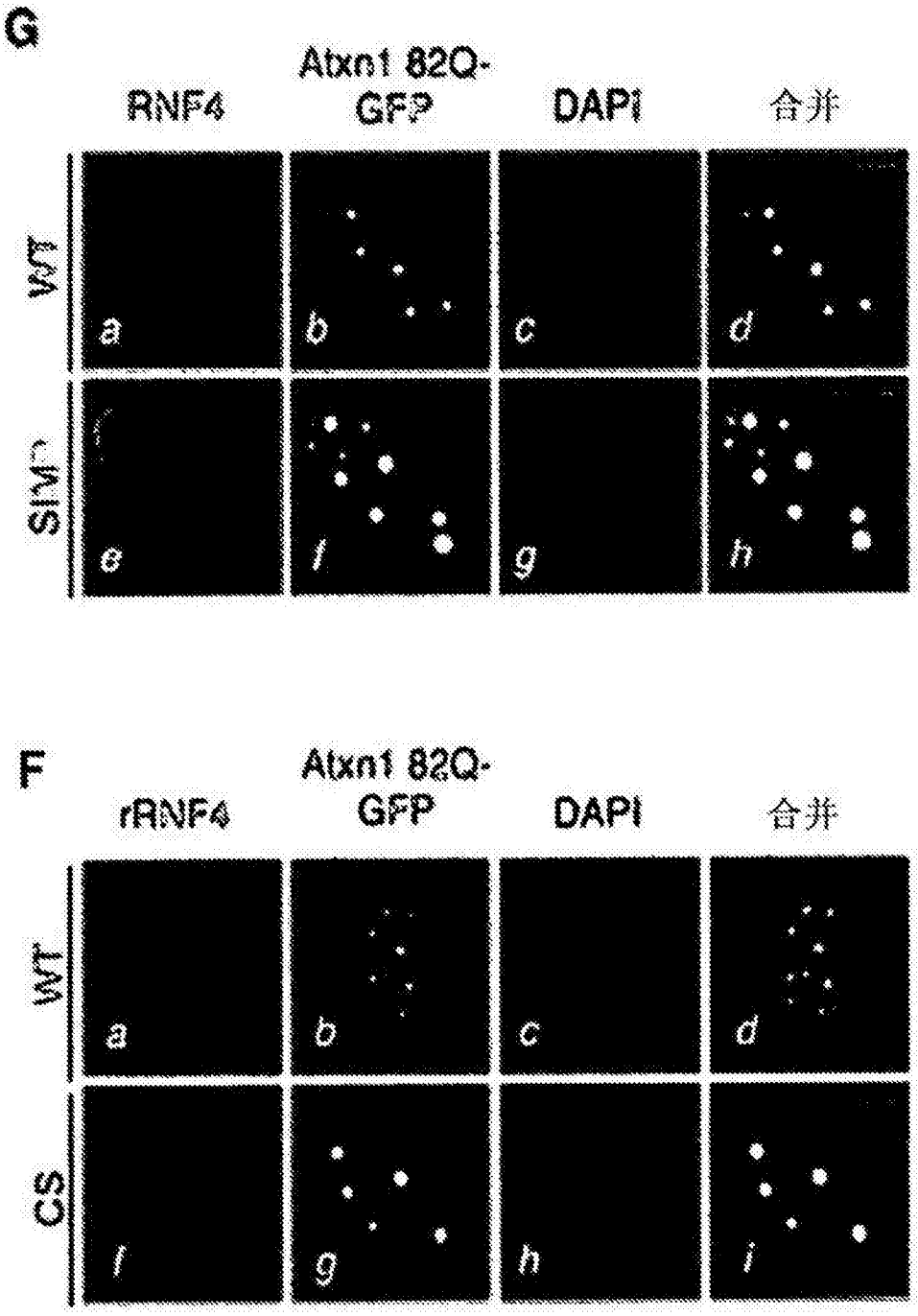
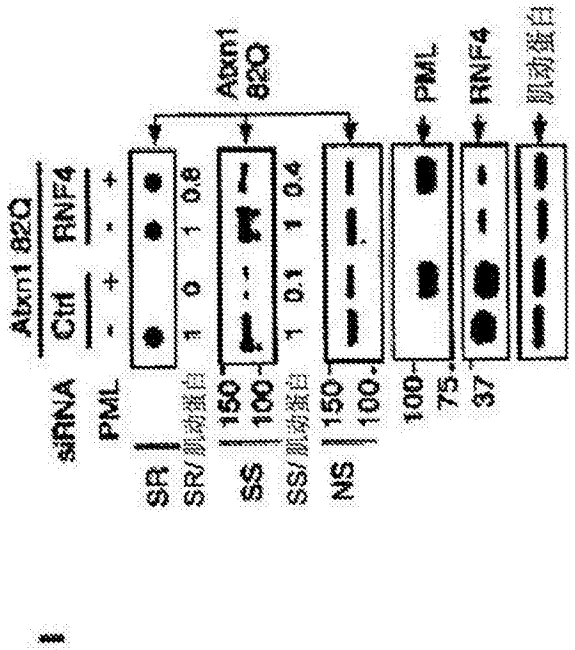

G
RNF4
Atxn1 82Q-GFP
DAPI
合并
WT
SMC
a
b
c
d
e
f
g
h
F
rRNF4
Atxn1 82Q-GFP
DAPI
合并
WT
CS
a
b
c
d
f
g
h
i

图6F-6G


I
siRNA
PML
Ctl
RNF4
Atxn1 82Q
SR
SS
NS
SR/肌动蛋白
SS/肌动蛋白
1 0 1 0.8
1 0.1 1 0.4
150
100
75
37
PML
RNF4
肌动蛋白

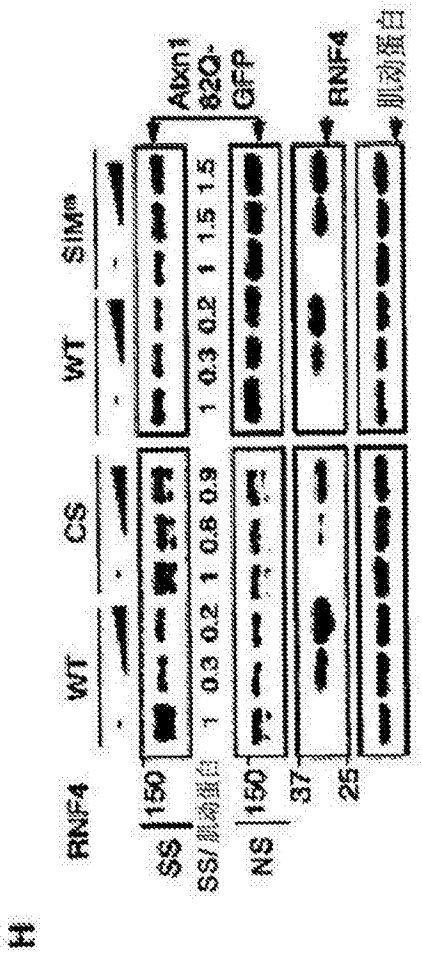

H
RNF4
WT
CS
WT
SIM*
Atxn1 82Q-GFP
SS
NS
SS/肌动蛋白
1 0.3 0.2 1 0.8 0.9
1 0.3 0.2 1 1.5 1.5
150
37
25
RNF4
肌动蛋白

图6H-6I

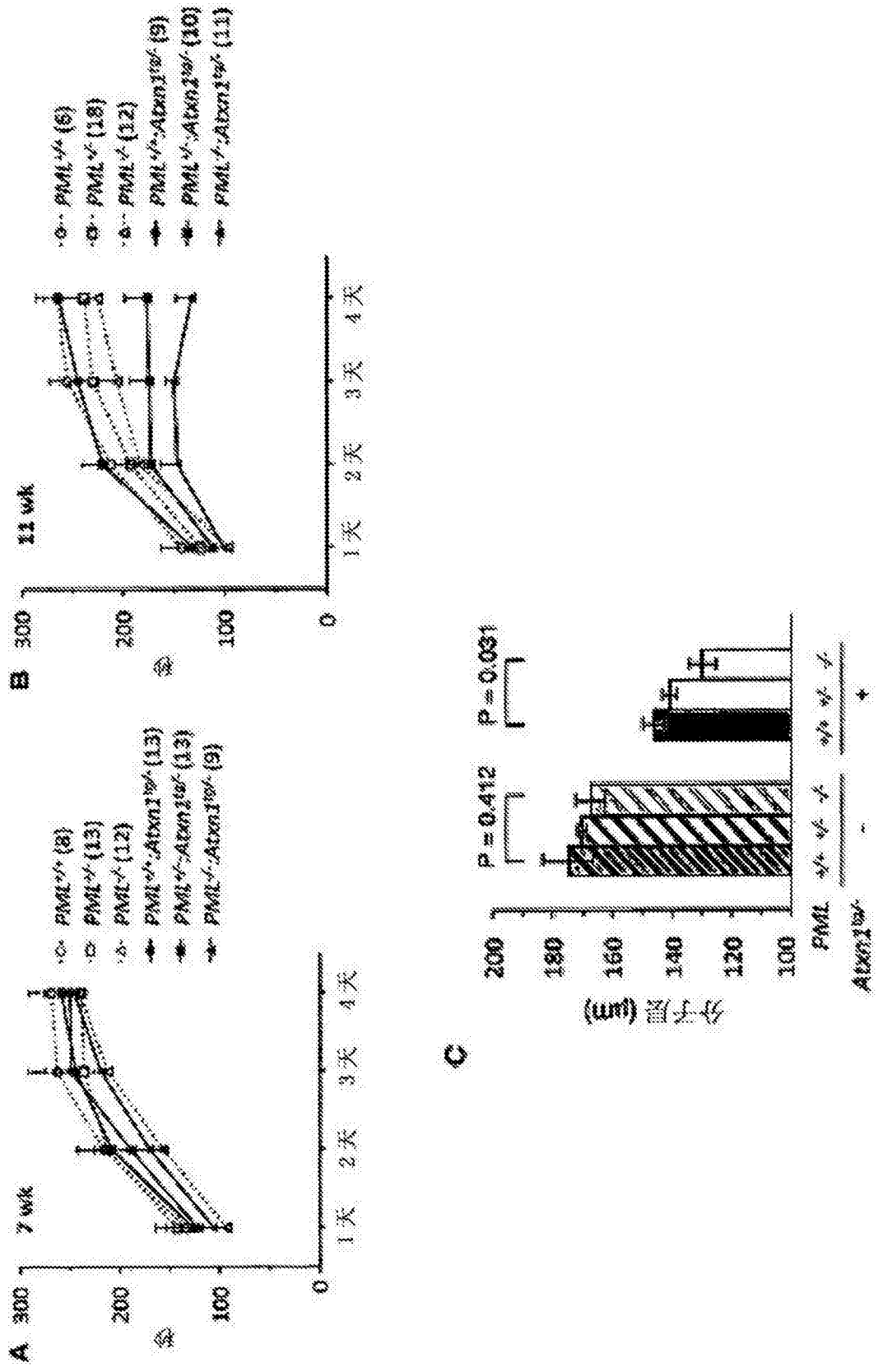

A
7 wk
300
200
100
0
1天
2天
3天
4天
PML+/+ (8)
PML+/- (13)
PML-/- (12)
PML+/+;Atxn1154/- (13)
PML+/-;Atxn1154/- (13)
PML-/-;Atxn1154/- (9)
B
11 wk
PML+/+ (6)
PML+/- (18)
PML-/- (12)
PML+/+;Atxn1154/- (9)
PML+/-;Atxn1154/- (10)
PML-/-;Atxn1154/- (11)
C
P = 0.412
P = 0.031
200
180
160
140
120
100
PML
Atxn1154/-

图7A-7C

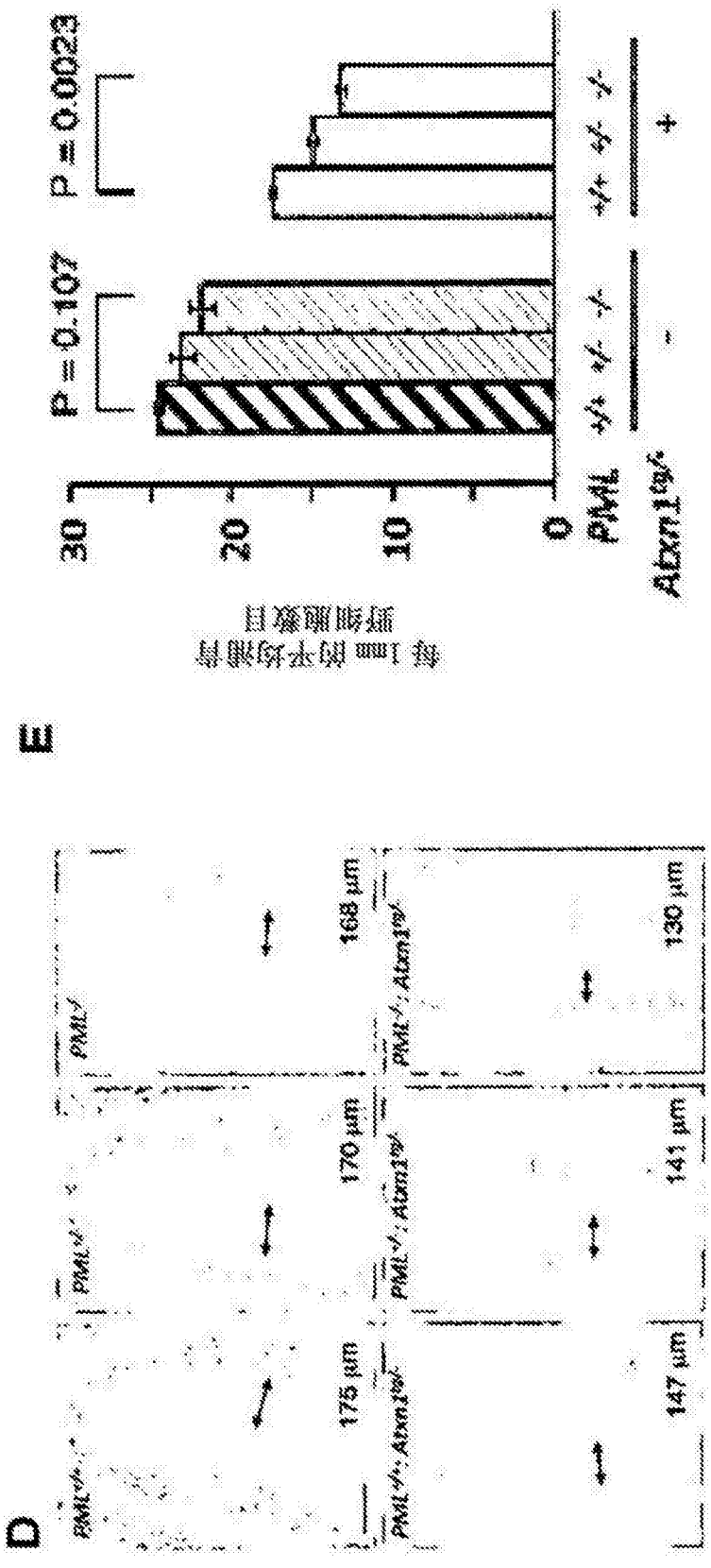

E
每 1mm 的平均浦肯野细胞数目
30
20
10
0
P = 0.107
P = 0.0023
PML +/+ +/- -/-
Atxn1tg/+ - +
D
PML+/+
PML-/-
PML+/+; Atxn1tg/+
PML-/-; Atxn1tg/+
175 μm
170 μm
168 μm
147 μm
141 μm
130 μm

图7D-7E

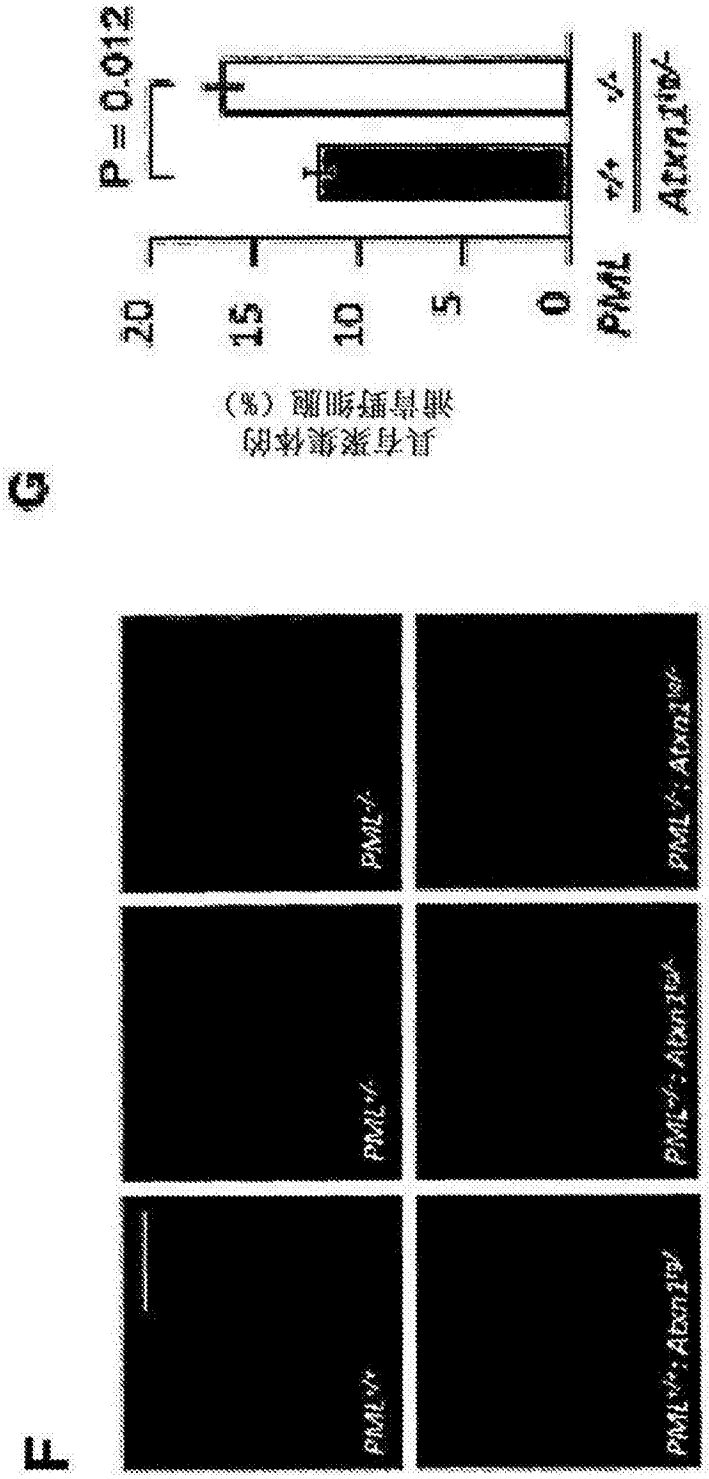

G
具有聚集体的
浦肯野细胞（%）
20
15
10
5
0
P = 0.012
PML +/+
Atxn1^154Q/-
F
PML+/+
PML-/-
PML-/-; Atxn1154Q/-
PML+/+; Atxn1154Q/-

图7F-7G

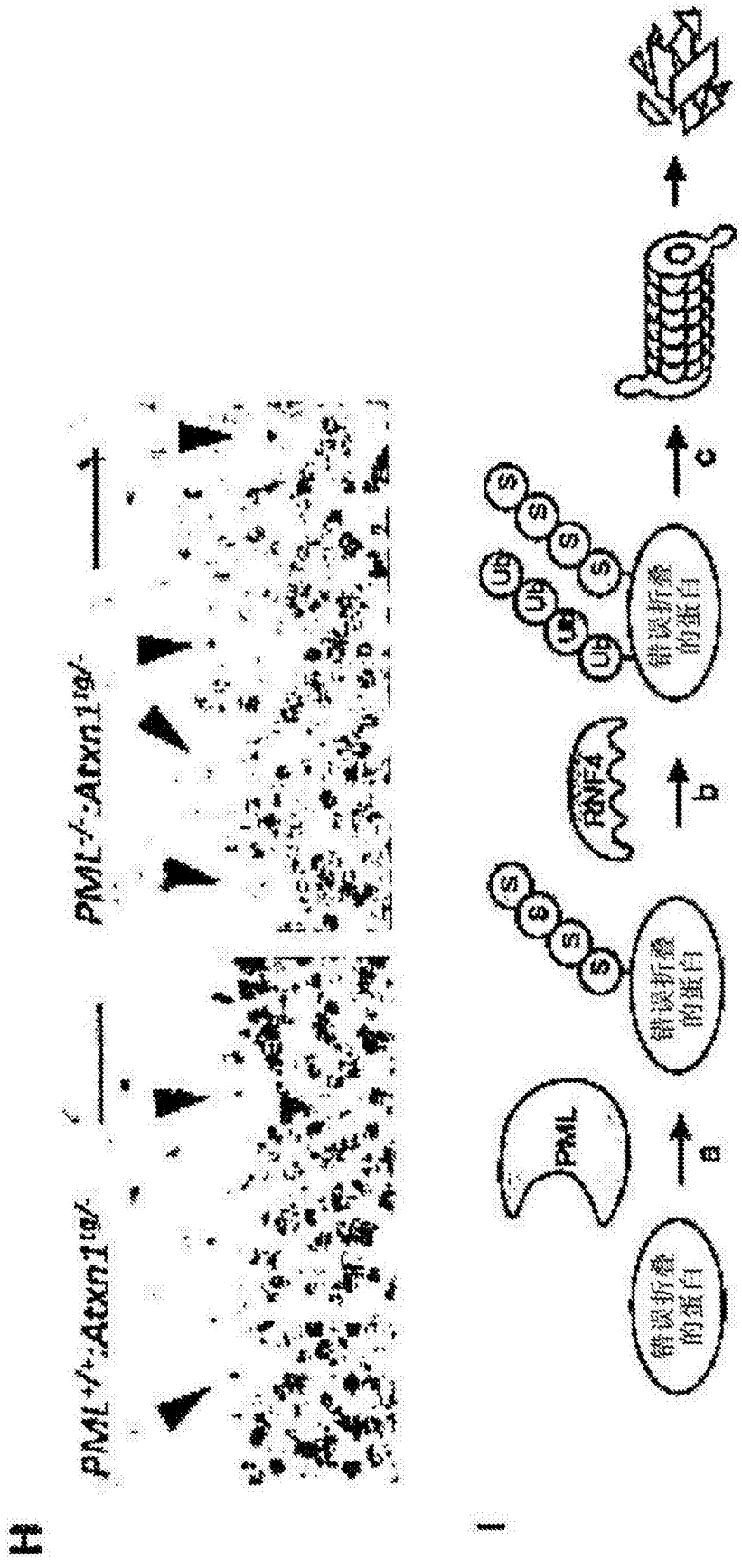

H
PML+/+;Atxn1154/-
PML-/-;Atxn1154/-
I
错误折叠的蛋白
PML
a
错误折叠的蛋白
PINK1
b
错误折叠的蛋白
c

图7H-7I

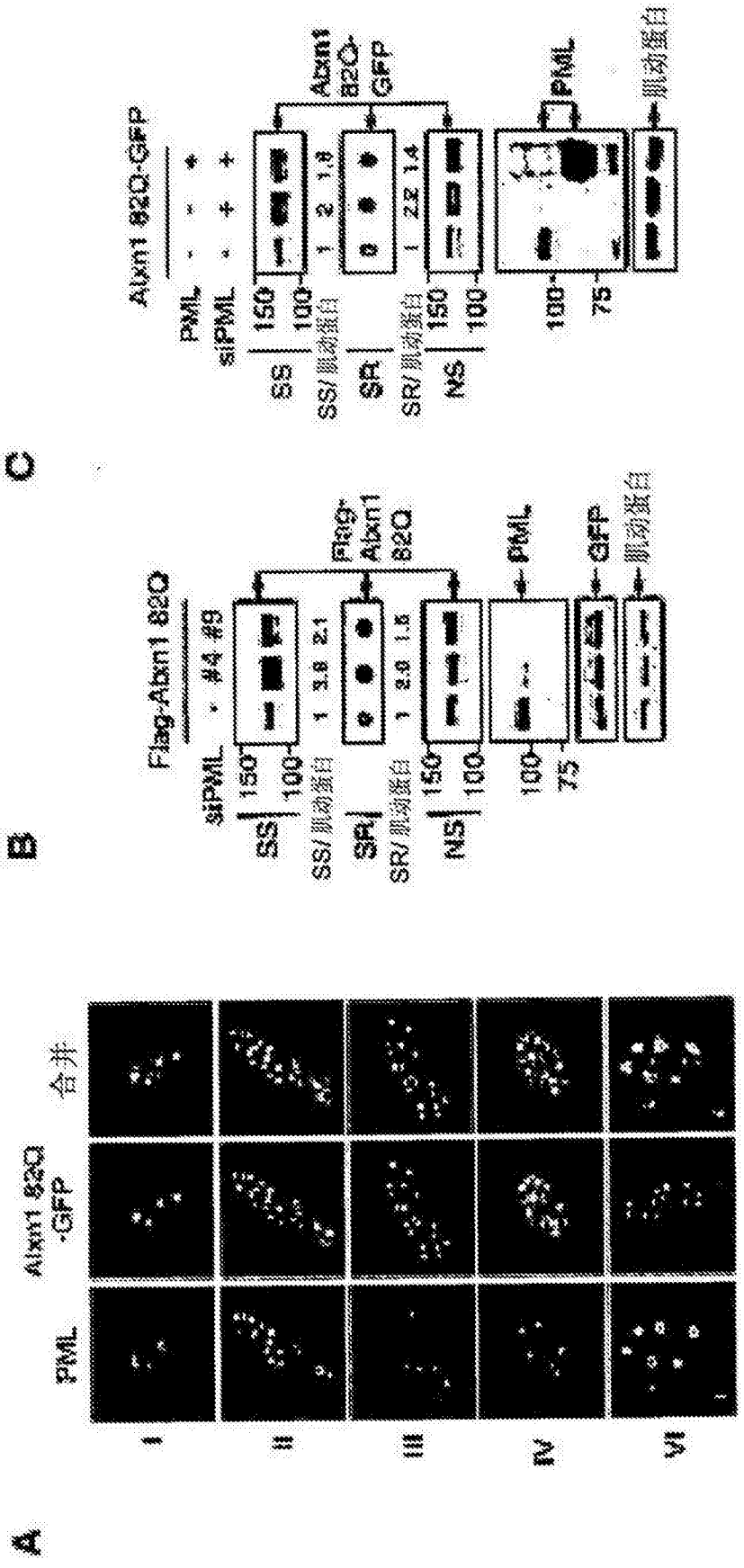
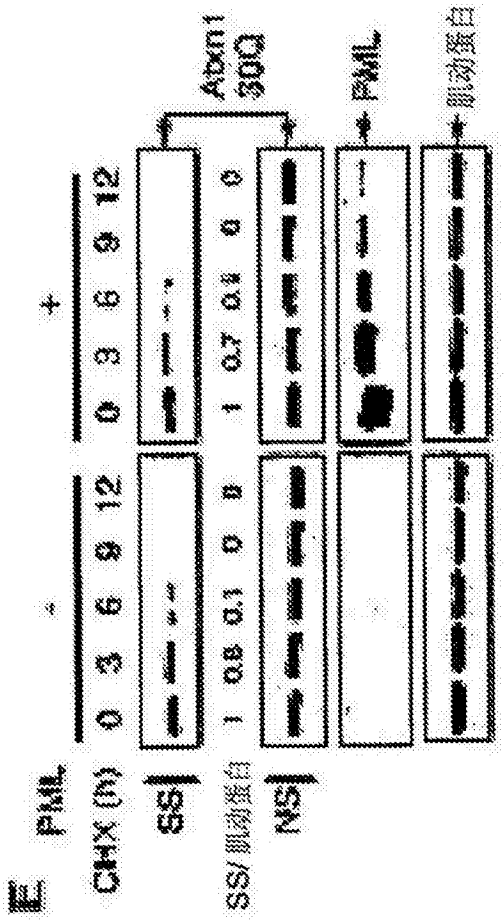

A
PML
Abm1 82Q -GFP
合并
I
II
III
IV
VI
B
Flag-Abm1 82Q
siPML - #4 #9
SS
SS/ 肌动蛋白
SR
SR/ 肌动蛋白
NS
Flag-Abm1 82Q
PML
GFP
肌动蛋白
C
Abm1 82Q-GFP
PML
siPML
SS
SS/ 肌动蛋白
SR
SR/ 肌动蛋白
NS
Abm1 82Q-GFP
PML
肌动蛋白

图8A-8C


E
PML
CHX (h)
0 3 6 9 12
-
0 3 6 9 12
+
SS
NS
SS/肌动蛋白
1 0.8 0.1 0 0
1 0.7 0.4 0 0
Atxn1 30Q
PML
肌动蛋白

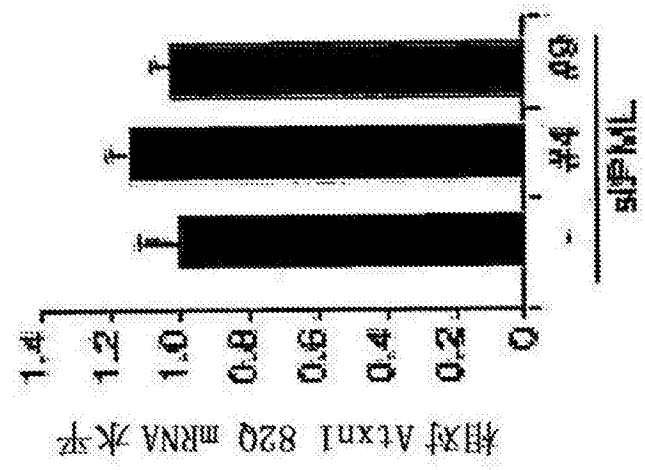

D
相对Atxn1 82Q mRNA水平
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-
#4
#9
siPML

图8D-8E

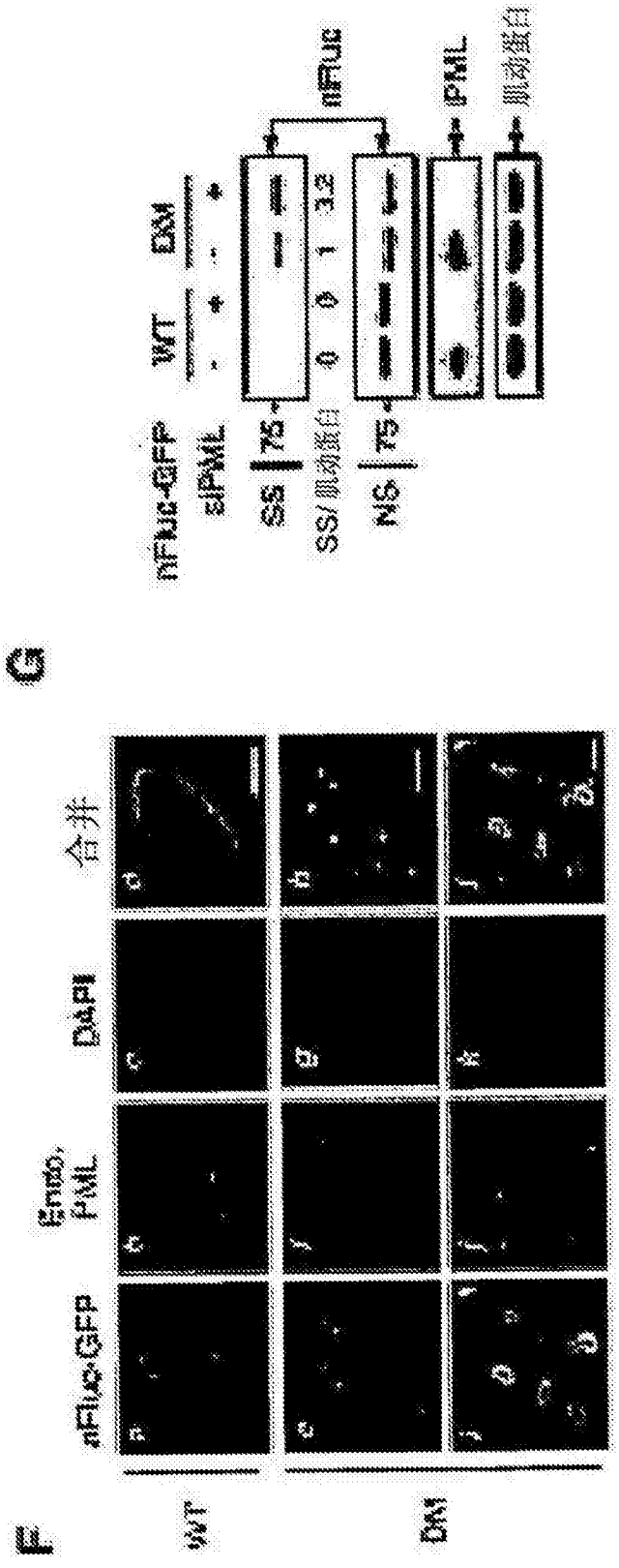

G
nFluc-GFP
αPML
SS
75
SS/ 肌动蛋白
NS
75
WT
DM
0 0 1 3.2
nFluc
PML
肌动蛋白
F
nFluc-GFP
Endo, PML
DAPI
合并
WT
DM

图8F-8G

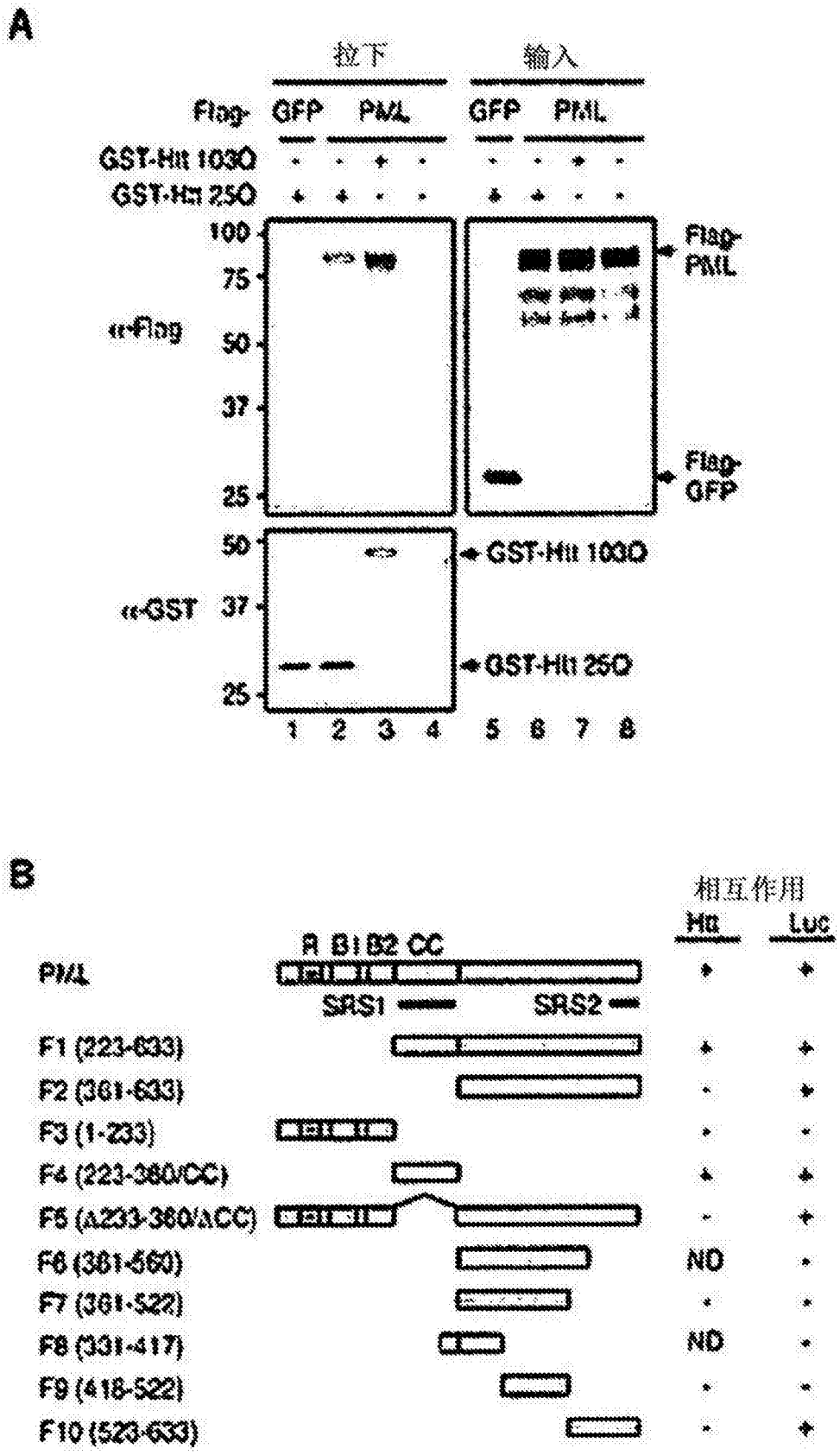

A
拉下
输入
Flag-
GFP
PML
GFP
PML
GST-Hlt 1030
GST-Hlt 250
100
75
50
37
25
«-Flag
Flag-PML
Flag-GFP
50
37
25
«-GST
GST-Hlt 1030
GST-Hlt 250
1 2 3 4 5 6 7 8
B
相互作用
Hlt
Luc
R B1 B2 CC
PML
SRS1
SRS2
F1 (223-633)
F2 (361-633)
F3 (1-233)
F4 (223-360/CC)
F5 (Δ233-360/ΔCC)
F6 (361-560)
F7 (361-522)
F8 (331-417)
F9 (418-522)
F10 (523-633)
ND
ND

图9A-9B

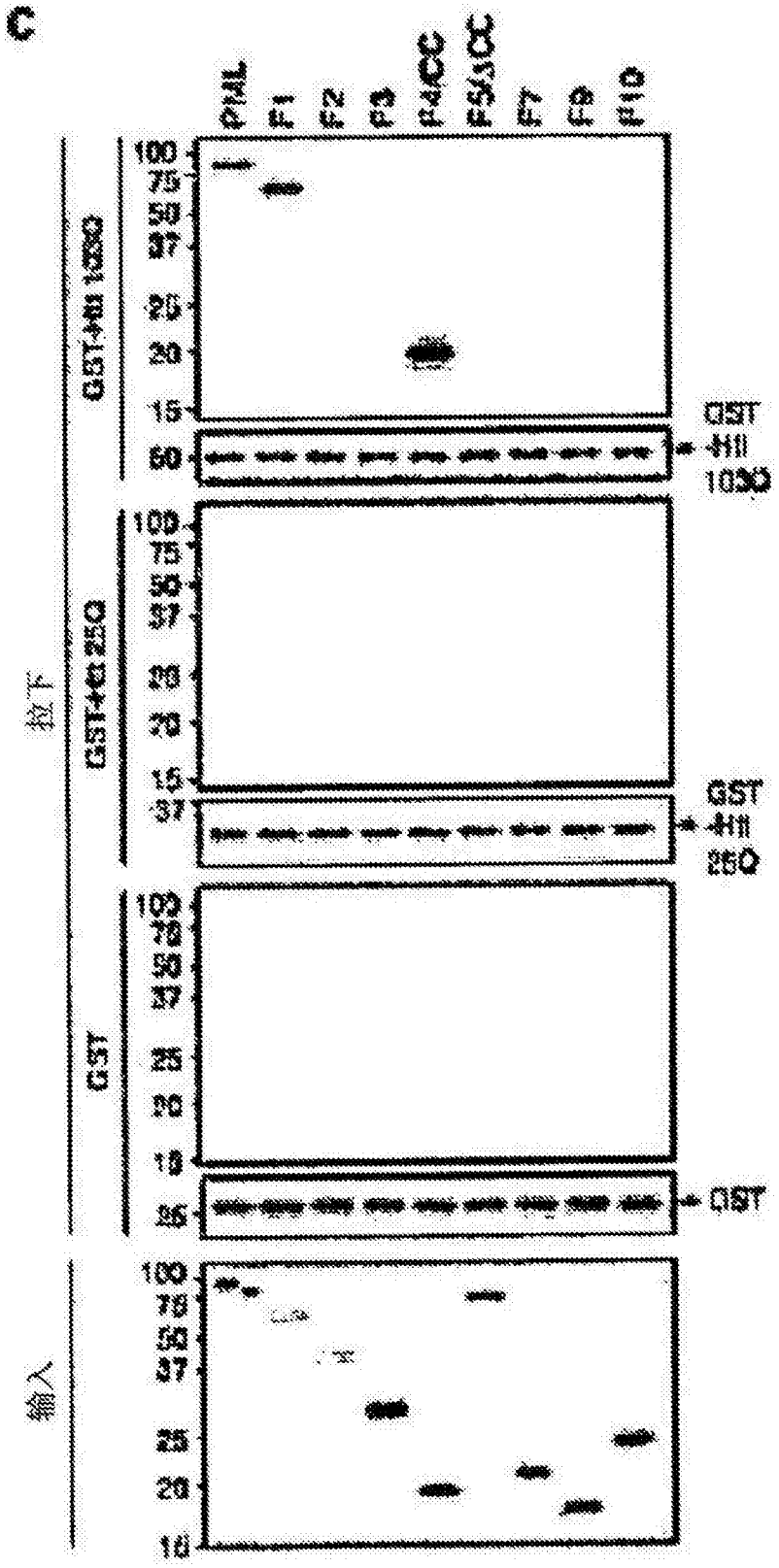
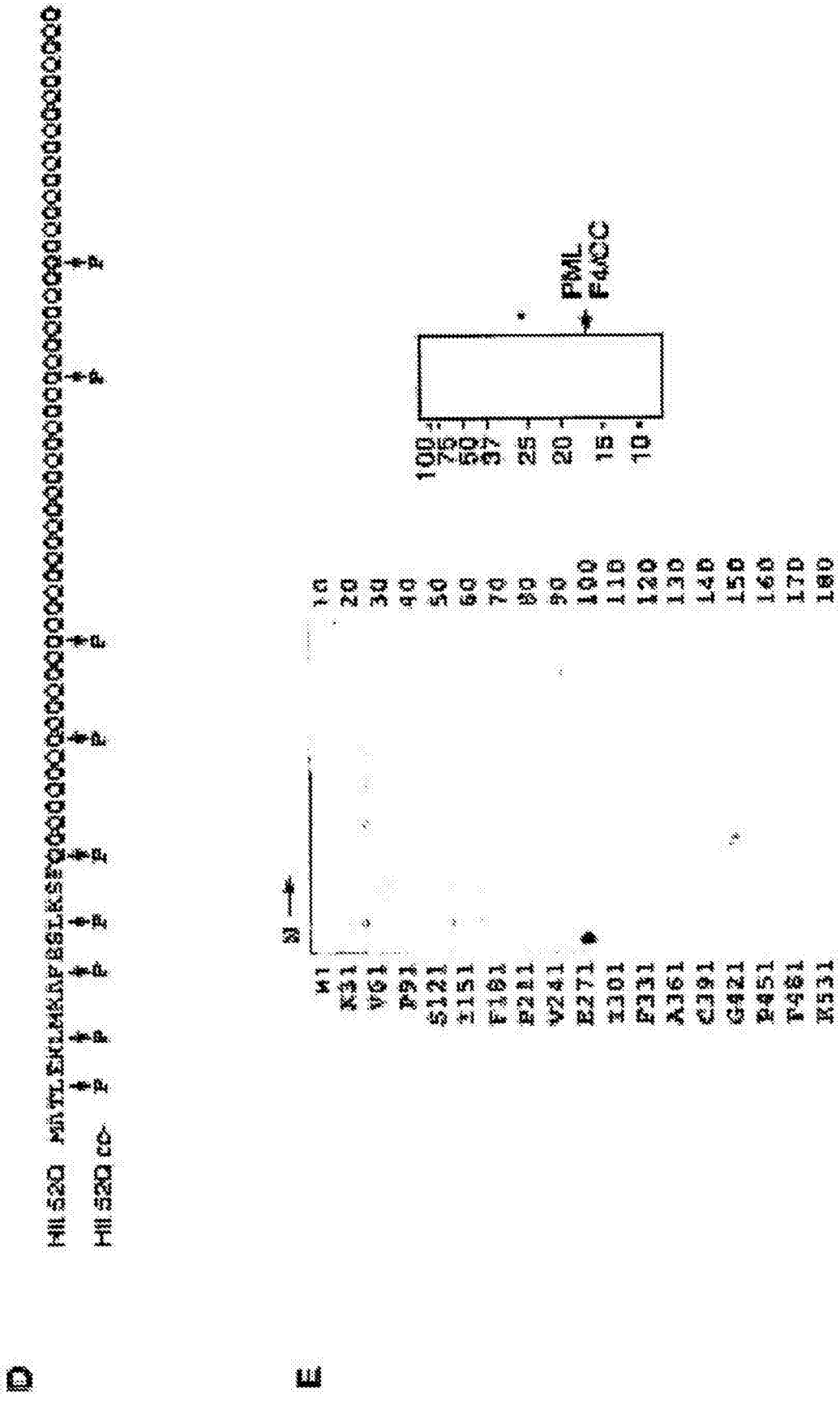

C
PML
F1
F2
F3
F4CC
F5CC
F7
F9
F10
拉下
GST-Hil 1030
GST-Hil 250
GST
输入
GST Hil 1030
GST Hil 250
GST

图9C


HH 520
HH 320 CC
PML
F420C
100
50
25
20
15
10
M1
K31
V61
P91
S121
T151
F181
P211
Y241
E271
E301
E331
A361
C391
G421
P451
F481
K511
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180

D E

图9D-9E

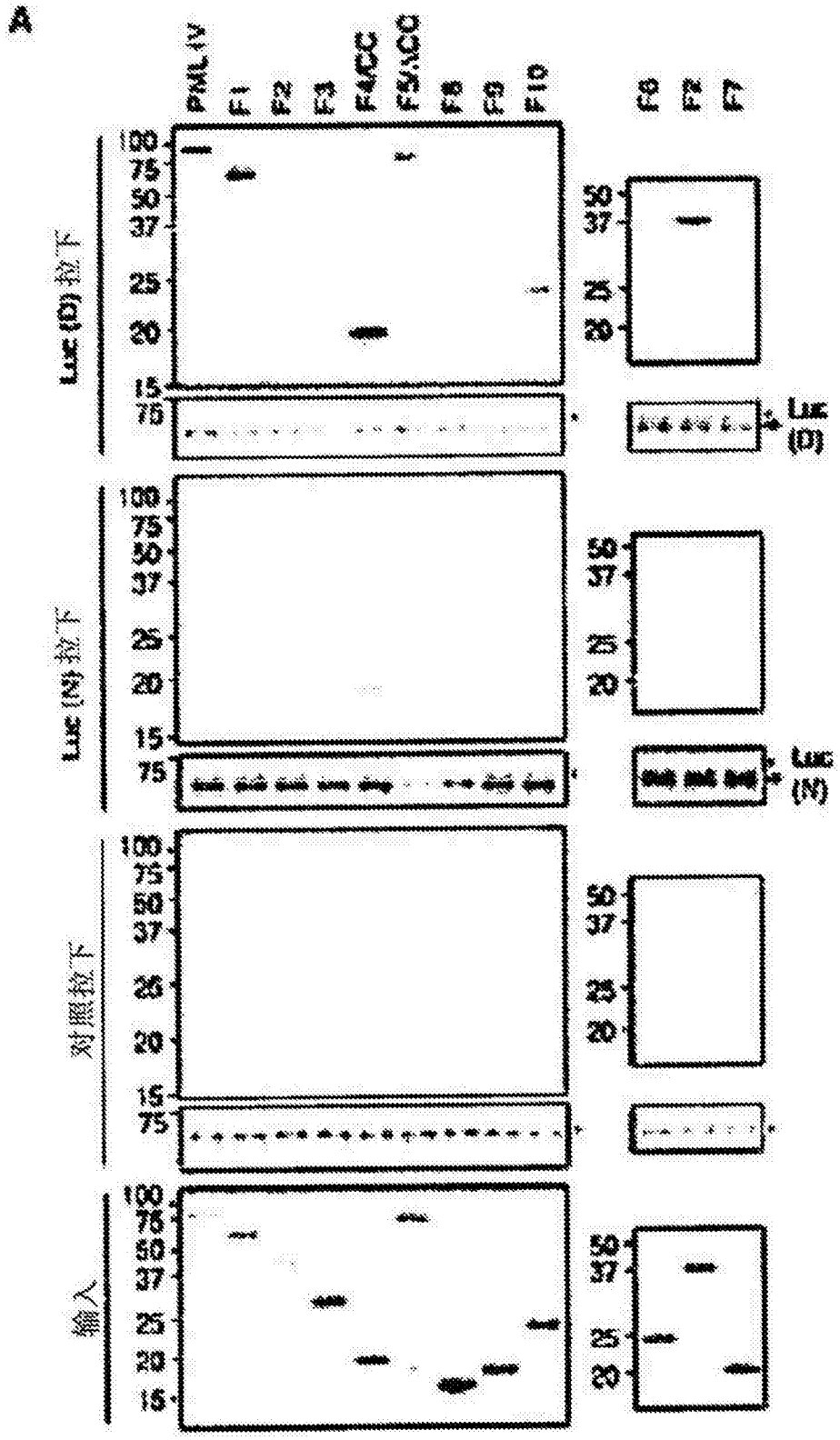

A
PML-IV
F1
F2
F3
F4/CC
F5/NCC
F6
F9
F10
F8
F6
F7
Luc (D) 拉下
Luc (N) 拉下
对照拉下
输入
Luc (D)
Luc (N)
100
75
50
37
25
20
15

图10A

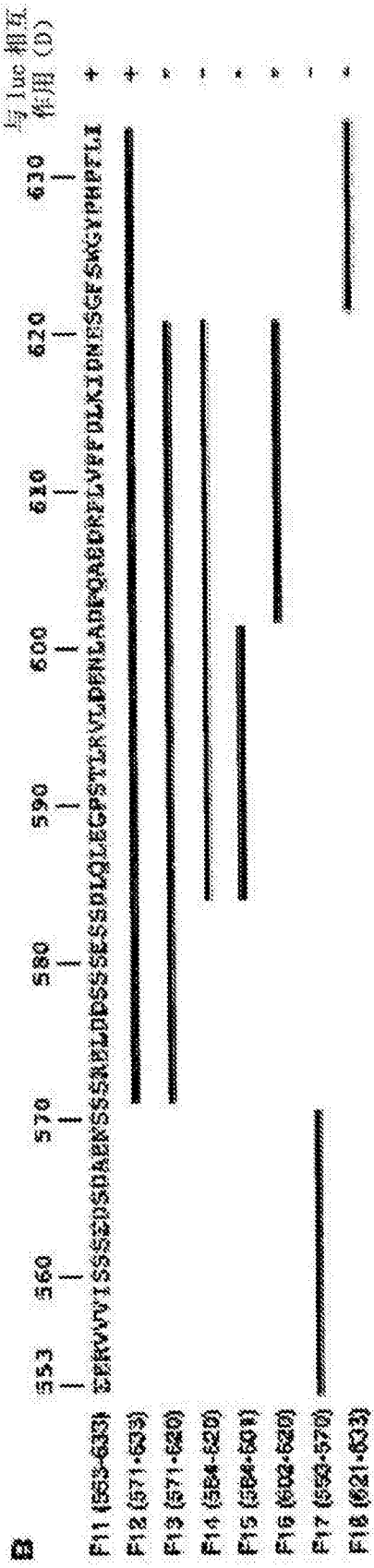

B
353
560
570
580
590
600
610
620
630
与 Luc 相互作用 (D)
F11 (553-633)
F12 (571-633)
F13 (571-620)
F14 (584-620)
F15 (584-601)
F16 (602-620)
F17 (553-620)
F18 (621-633)

图10B

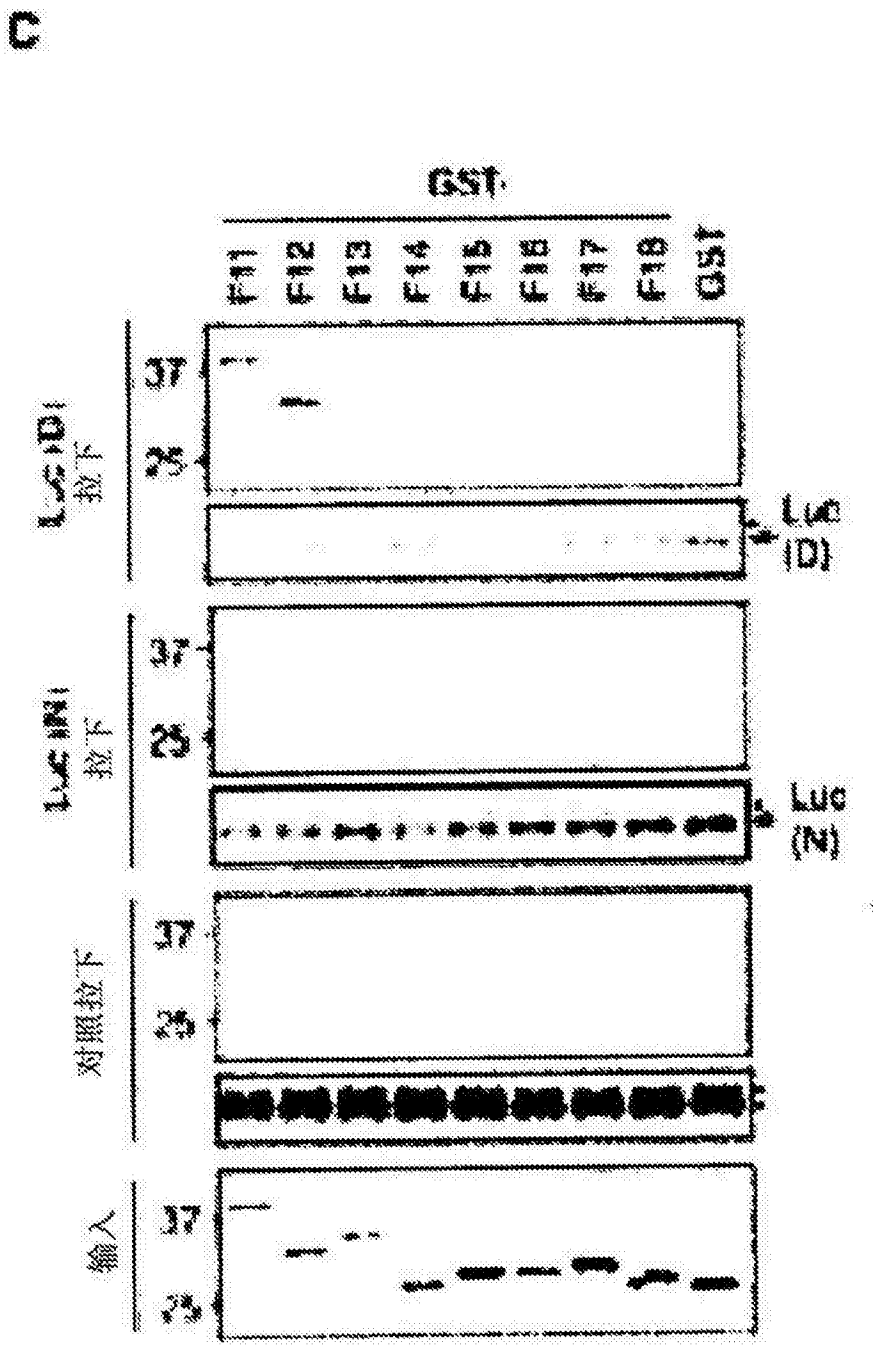

C
GST
F11
F12
F13
F14
F15
F16
F17
F18
GST
Luc D
拉下
37
25
Luc
(D)
Luc N
拉下
37
25
Luc
(N)
对照拉下
37
25
输入
37
25

图10C

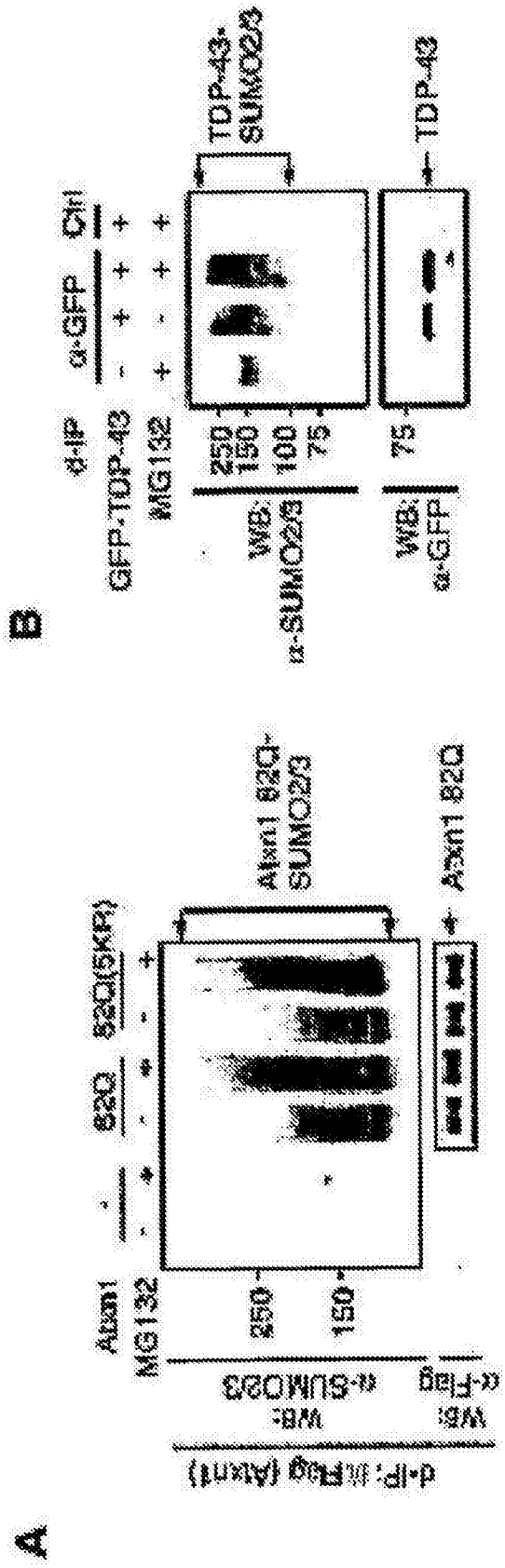

B
TDP-43-SUMO2/3
TDP-43
Ctrl
α-GFP
GFP-TDP-43
MG132
α-IP
250
150
100
75
WB: α-SUMO2/3
WB: α-GFP
A
Ataxin1 82Q-SUMO2/3
Ataxin1 82Q
82Q(5KR)
82Q
Ataxin1
MG132
250
150
α-SUMO2/3
α-Flag
WB:
WB:
α-IP: α-Flag (Ataxin1)

图11A-11B

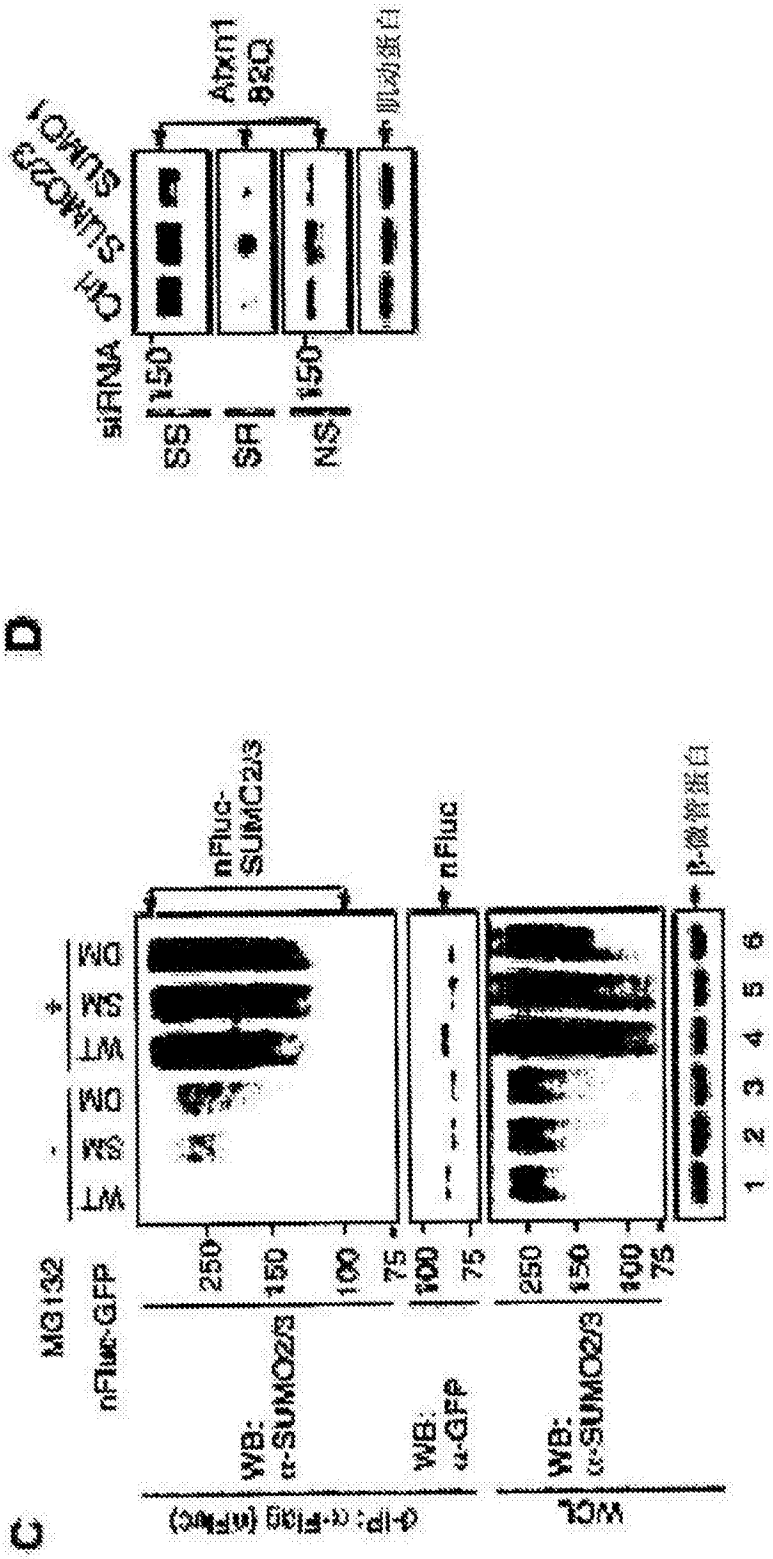

D
siRNA
SS
SR
NS
150
150
Atxn1
82Q
肌动蛋白
C
MG132
nFluc-GFP
WT
SM
ND
WT
SM
ND
nFluc-SUMO2/3
nFluc
β-微管蛋白
250
160
100
75
100
75
250
150
100
75
WB: α-SUMO2/3
WB: α-GFP
WB: α-SUMO2/3
1 2 3 4 5 6

图11C-11D

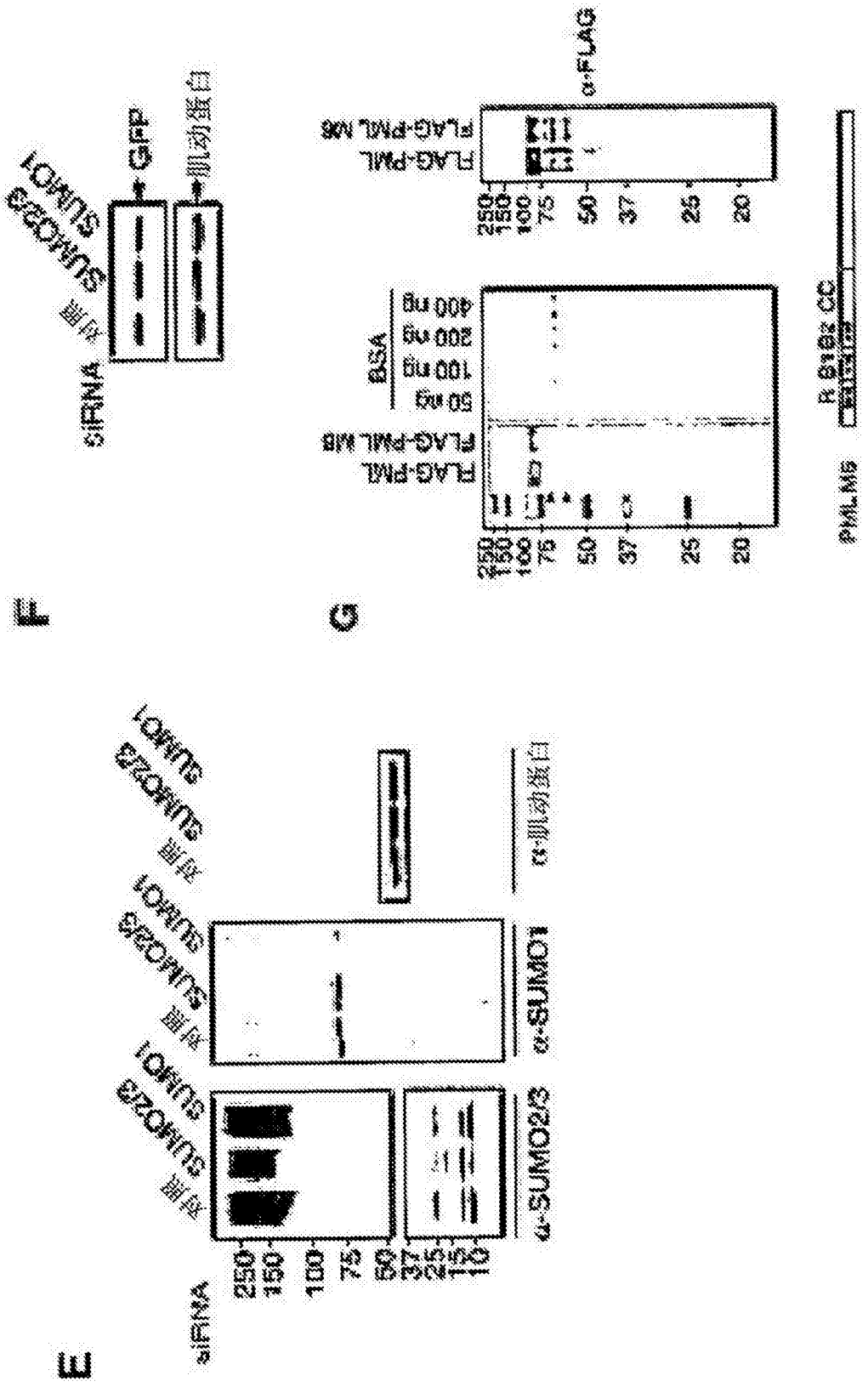

F
siRNA
SUMO2/3 siRNA
SUMO1 siRNA
对照
GFP
α-肌动蛋白
G
FLAG-PML
FLAG-PML MS
α-FLAG
BSA
50 ng
100 ng
200 ng
400 ng
PML MS
R 618± CC
E
siRNA
SUMO2/3 siRNA
SUMO1 siRNA
对照
α-SUMO2/3
α-SUMO1
α-肌动蛋白
250
150
100
75
50
37
25
20

图11E-11G

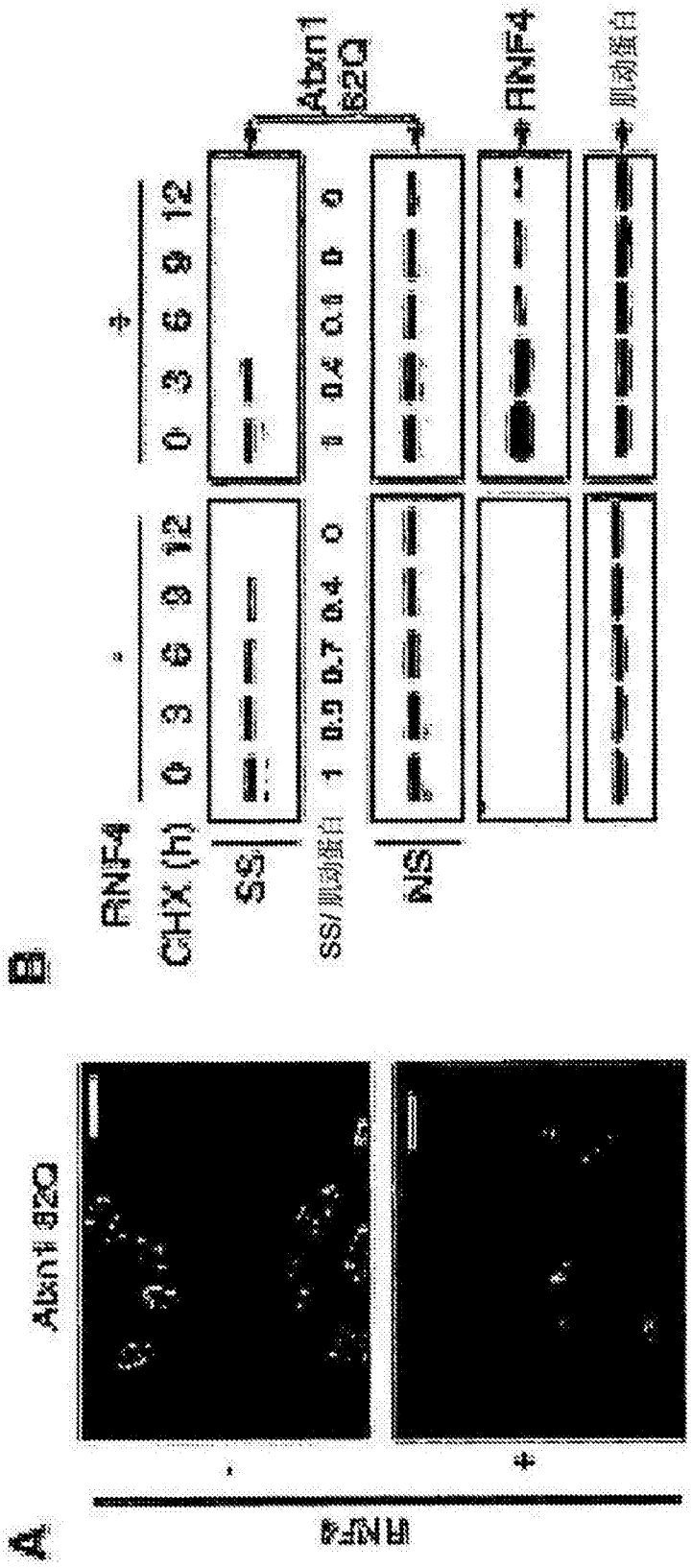
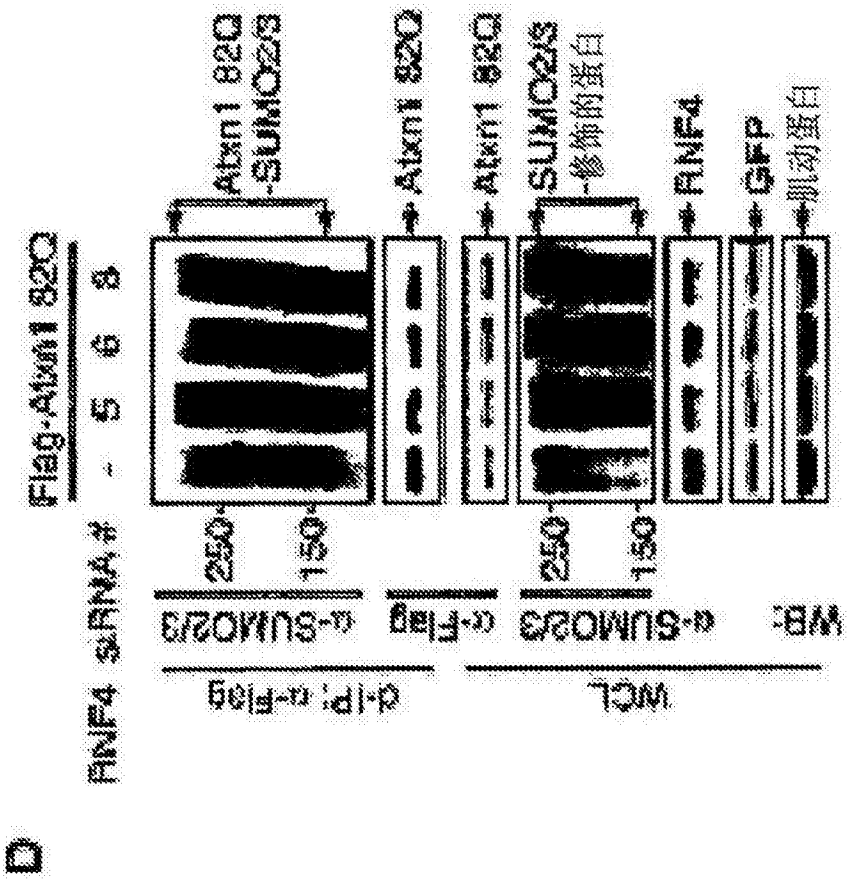
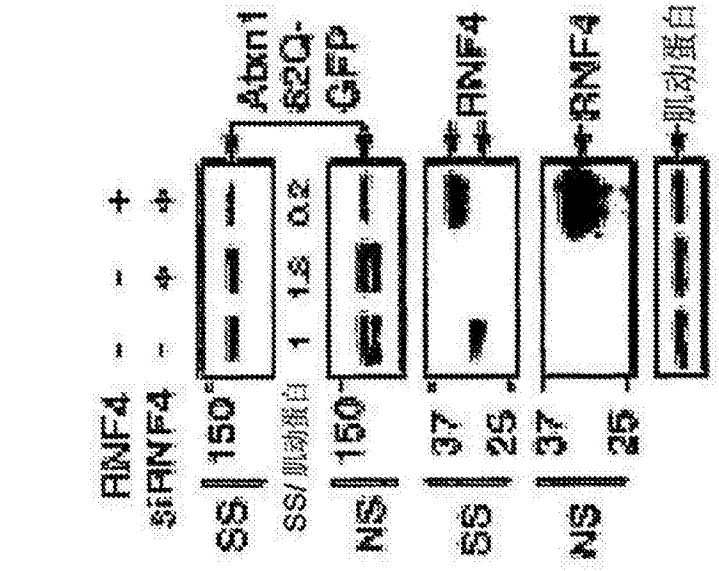


图12A-12B


Flag-Atxn1 82Q
RNF4 siRNA,# - 5 6 8
Atxn1 82Q -SUMO2/3
Atxn1 82Q
Atxn1 82Q
SUMO2/3 -修饰的蛋白
RNF4
GFP
肌动蛋白
250
150
250
150
α-SUMO2/3
α-Flag
α-SUMO2/3
WB:
d-IP: α-Flag
WCL

D


RNF4 - + +
siRNF4 - - +
SS 150
SS/肌动蛋白 1 1.8 0.2
NS 150
SS 37 25
NS 37 25
Atxn1 82Q-GFP
RNF4
RNF4
肌动蛋白

C

图12C-12D

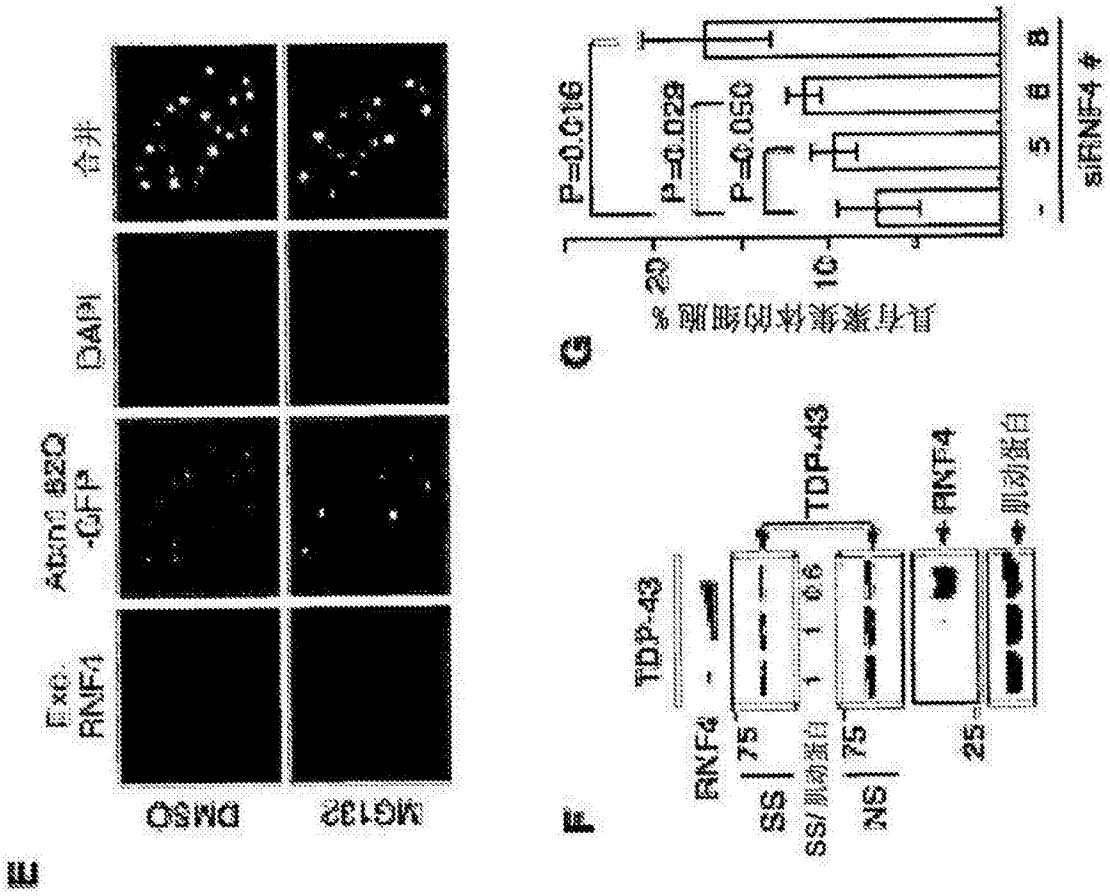

E
DMSO
MG132
Exo. RNF4
Atxn3 82Q -GFP
DAPI
合并
G
具有聚集体的细胞 %
20
10
P=0.016
P=0.029
P=0.050
siRNF4 #
-
5
8
8
F
TDP-43
RNF4
-
1
0.6
TDP-43
RNF4
肌动蛋白
75
SS
SS/肌动蛋白
NS
75
25

图12E-12G

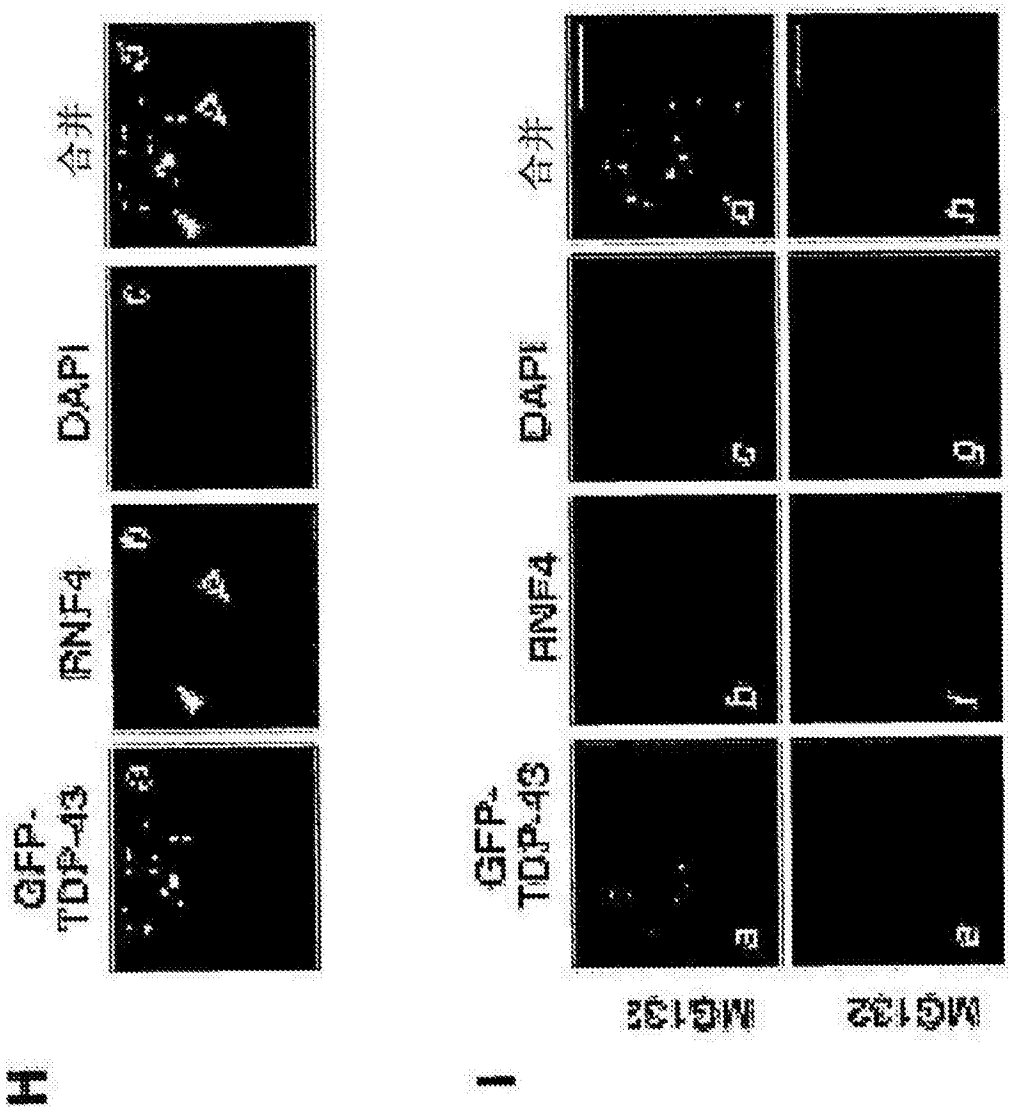


图12H-12I

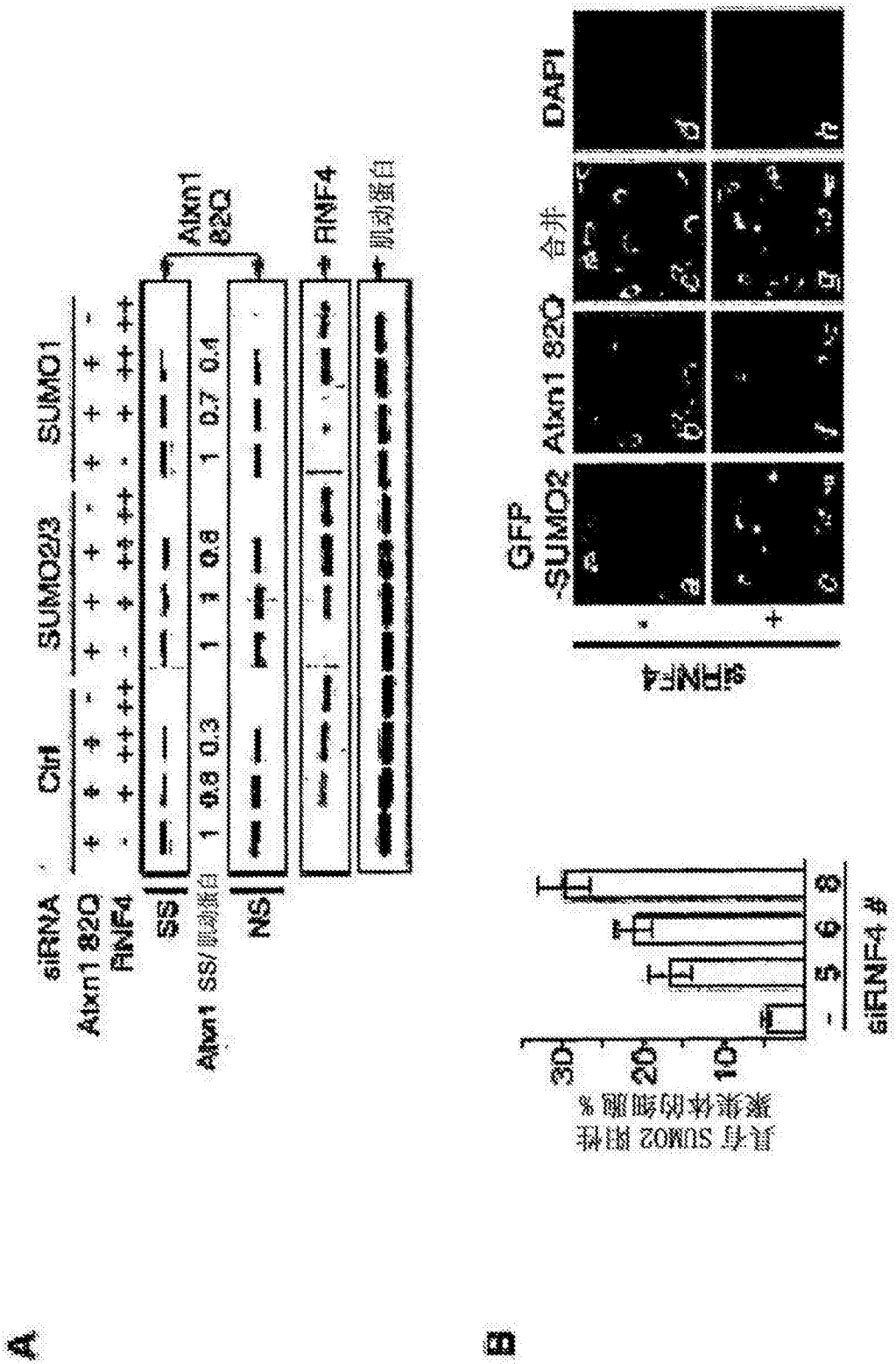

A
siRNA
Ctrl
SUMO2/3
SUMO1
Atxn1 82Q
RNF4
SS
NS
Atxn1 SS/肌动蛋白 1 0.8 0.3 1 1 0.8 1 0.7 0.4
Atxn1 82Q
RNF4
肌动蛋白
B
GFP
-SUMO2
Atxn1 82Q
合并
DAPI
siRNF4
-
+
具有 SUMO2 阳性聚集体的细胞 %
30
20
10
-
5
6
8
siRNF4 #

图13A-13B

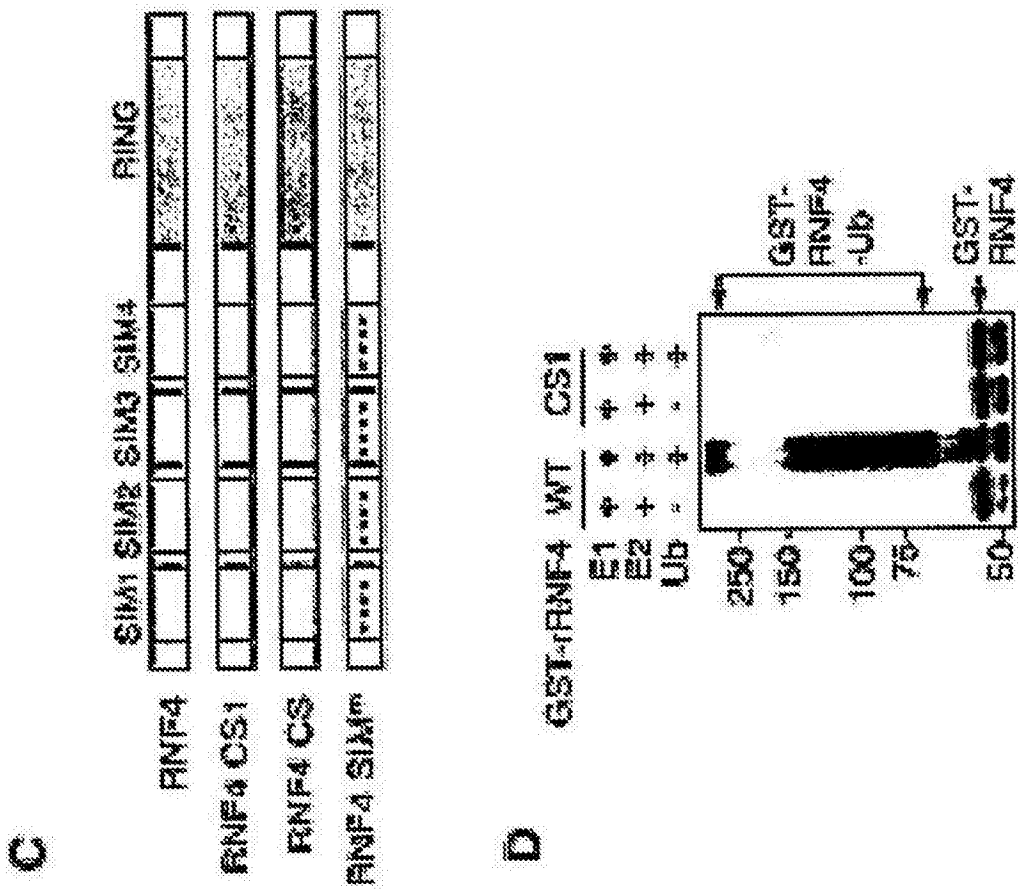
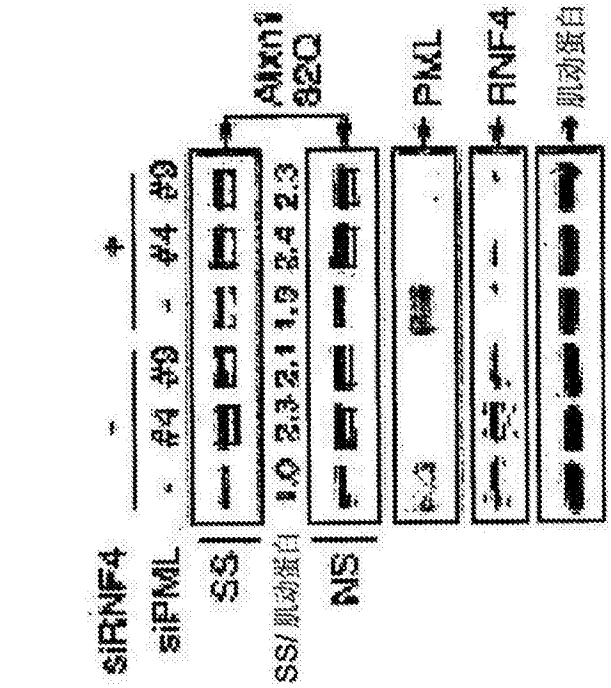
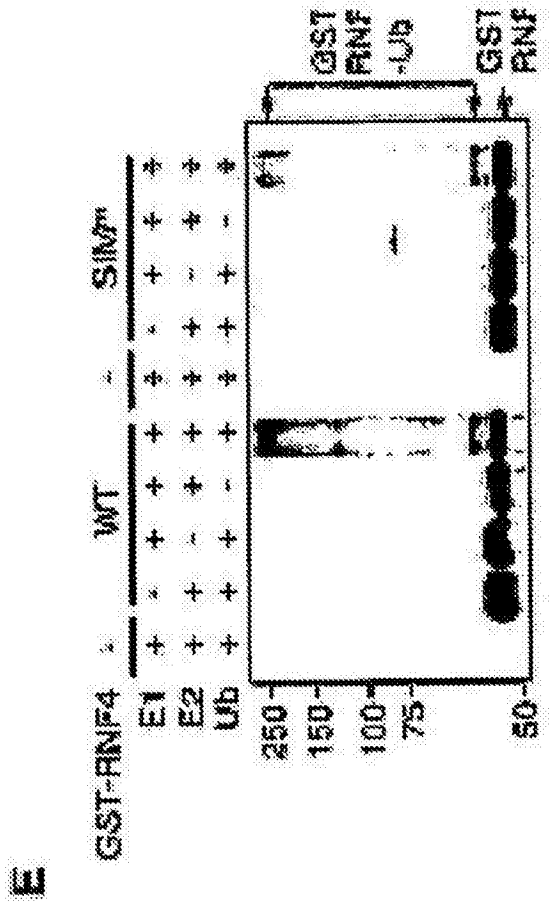

C
SIM1 SIM2 SIM3 SIM4
RING
RNF4
RNF4 CS1
RNF4 CS
RNF4 SIM*
D
GST-rRNF4 WT CS1
E1
E2
Ub
GST-RNF4 +Ub
GST-RNF4
250
150
100
75
50

图13C-13D


siRNF4
siPML
SS
SS/肌动蛋白
NS
Akirin1 S2Q
PML
RNF4
肌动蛋白
#4 #9 #4 #9
1.0 2.3 2.1 1.9 2.4 2.3

F


GST-RNF4
E1
E2
Ub
WT
SIM^m
GST RNF -Ub
GST RNF
250
150
100
75
50

E

图13E-13F

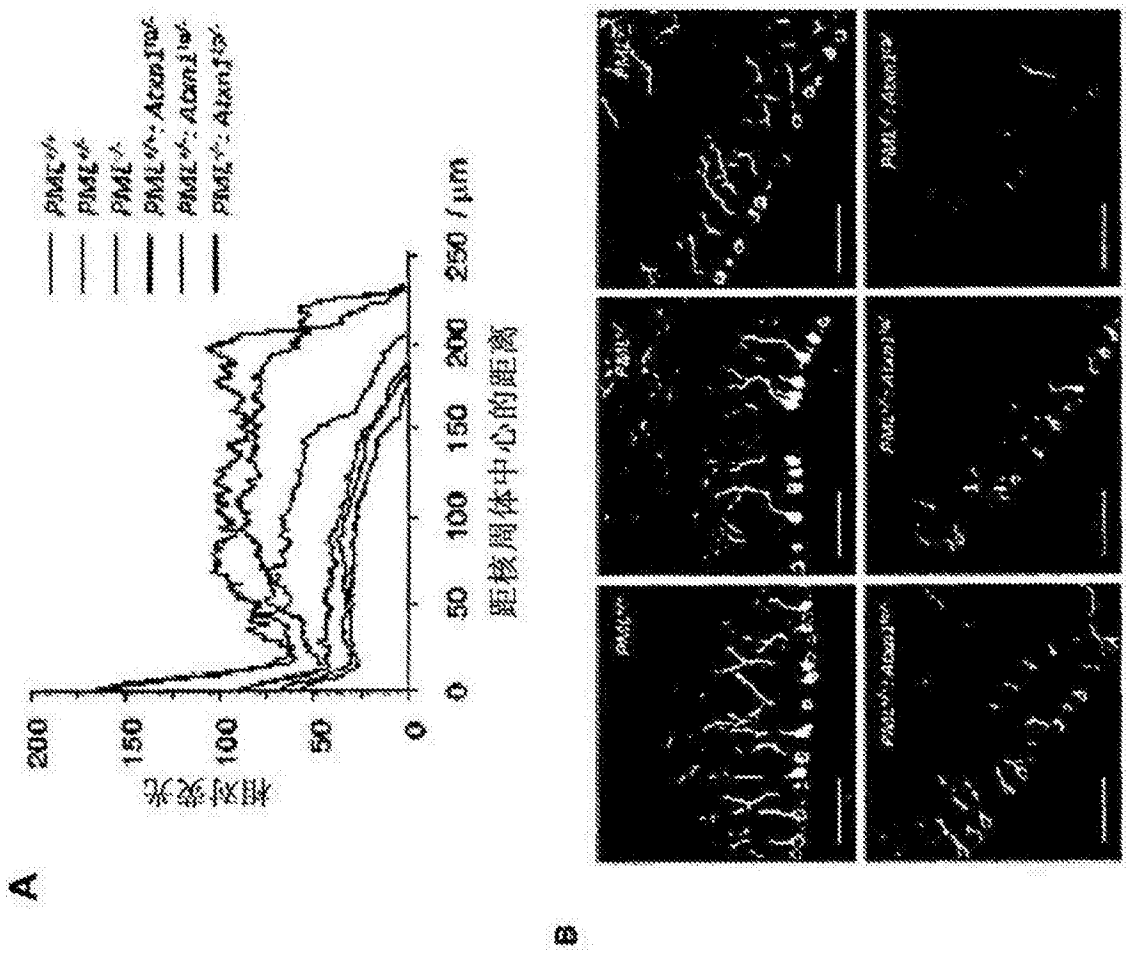


图14A-14B

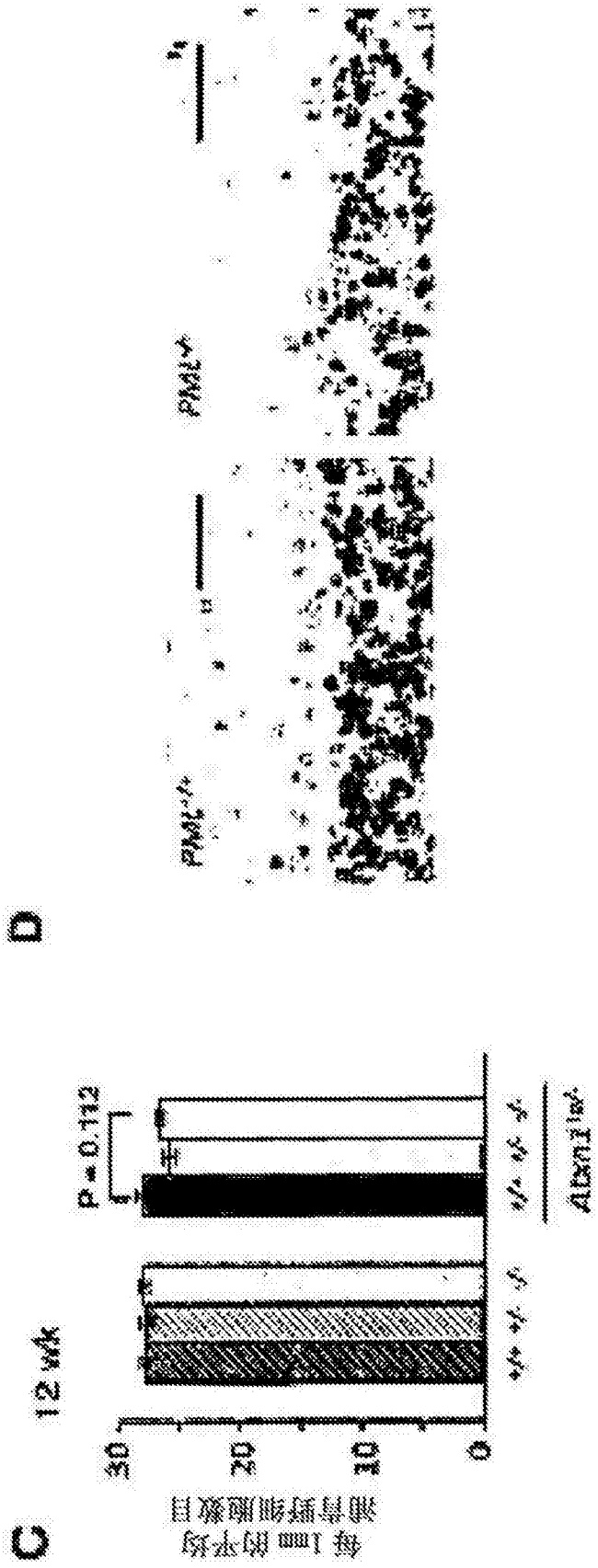


图14C-14D

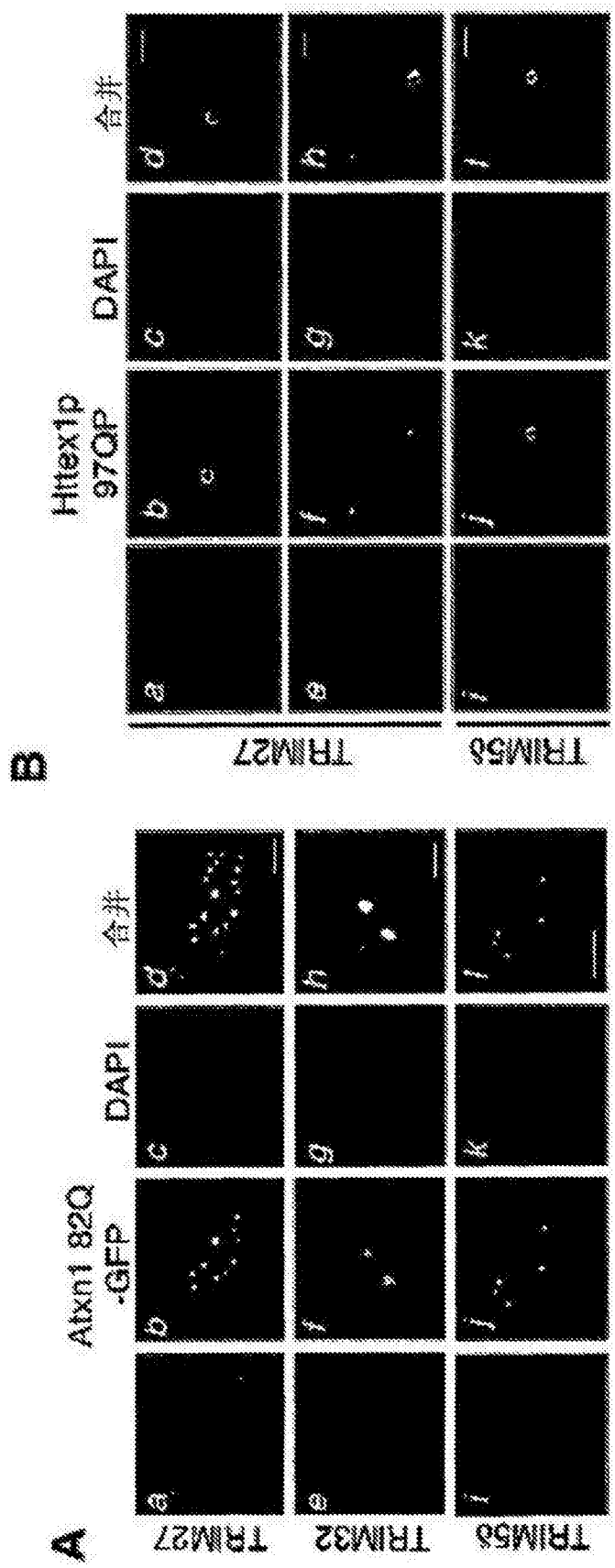

A
TRIM27
TRIM32
TRIM55
Atxn1 82Q -GFP
DAPI
合并
B
TRIM27
TRIM55
Httex1p 97QP
DAPI
合并

图15A-15B

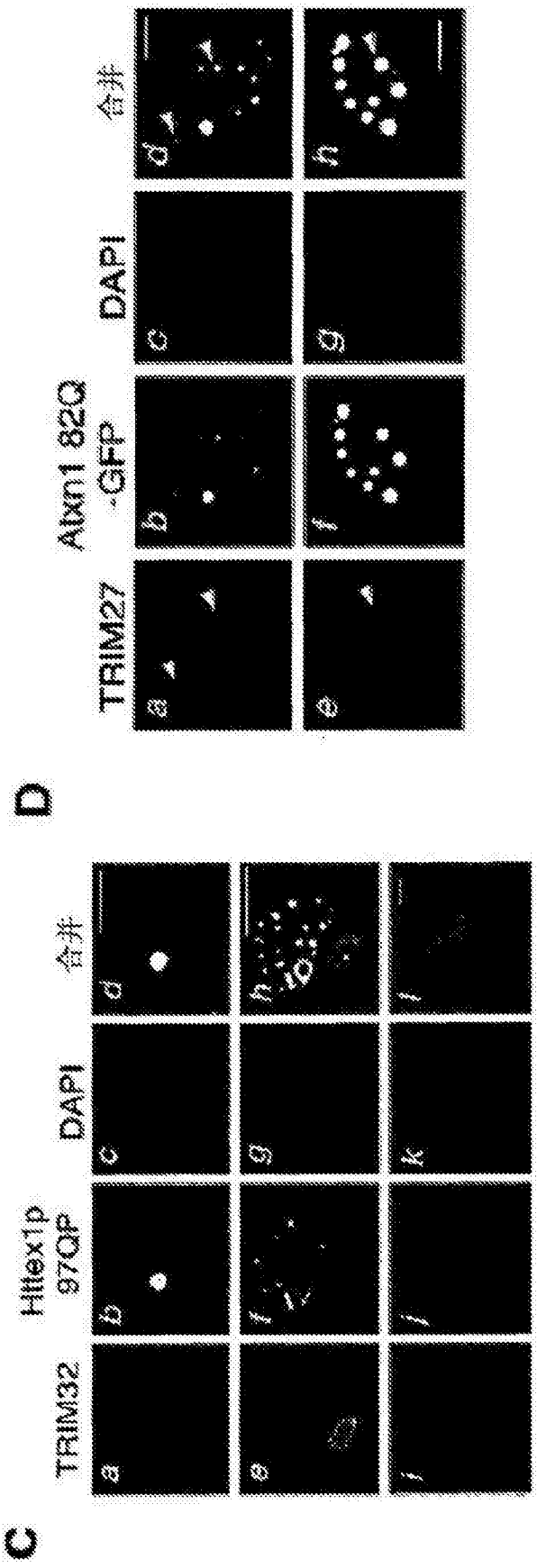
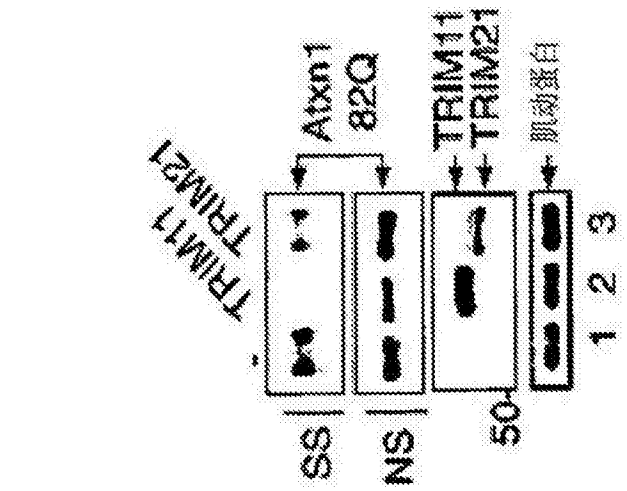


图15C-15D


TRIM11
TRIM21
Atxn1
82Q
TRIM11
TRIM21
肌动蛋白
SS
NS
50
1 2 3

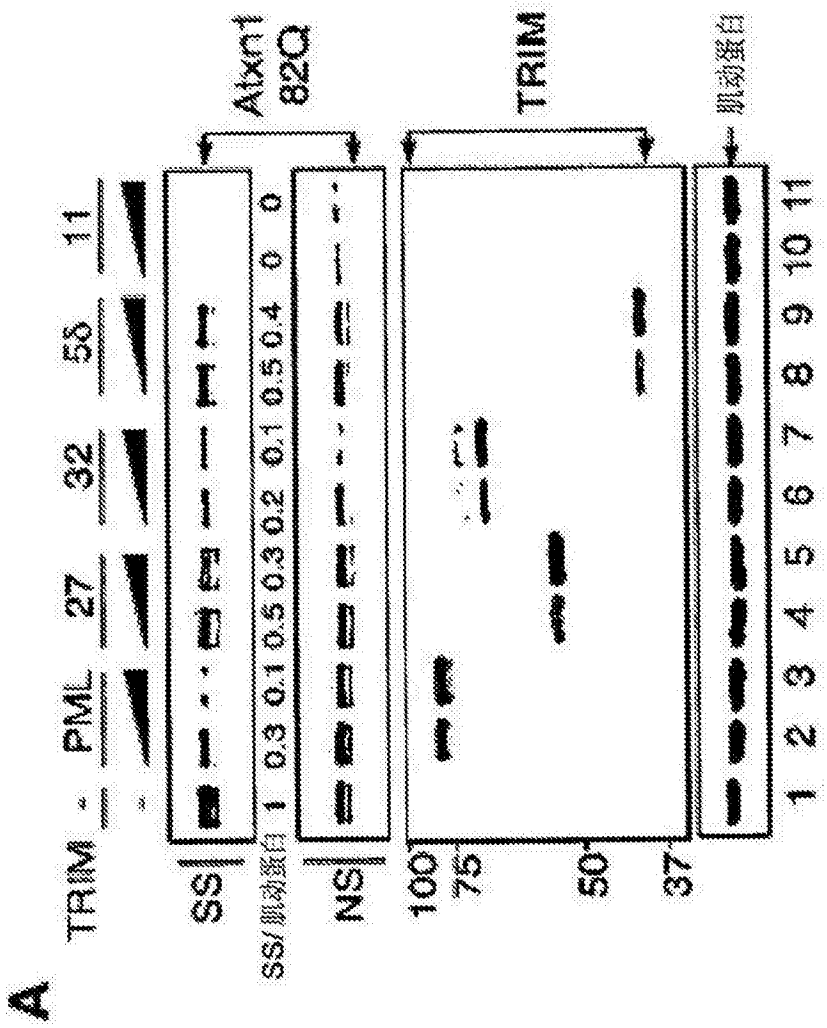

A
TRIM
PML
27
32
55
11
Atxn1
82Q
TRIM
肌动蛋白
SS/肌动蛋白 1 0.3 0.1 0.5 0.3 0.2 0.1 0.5 0.4 0 0
SS
NS
100
75
50
37
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

图16A

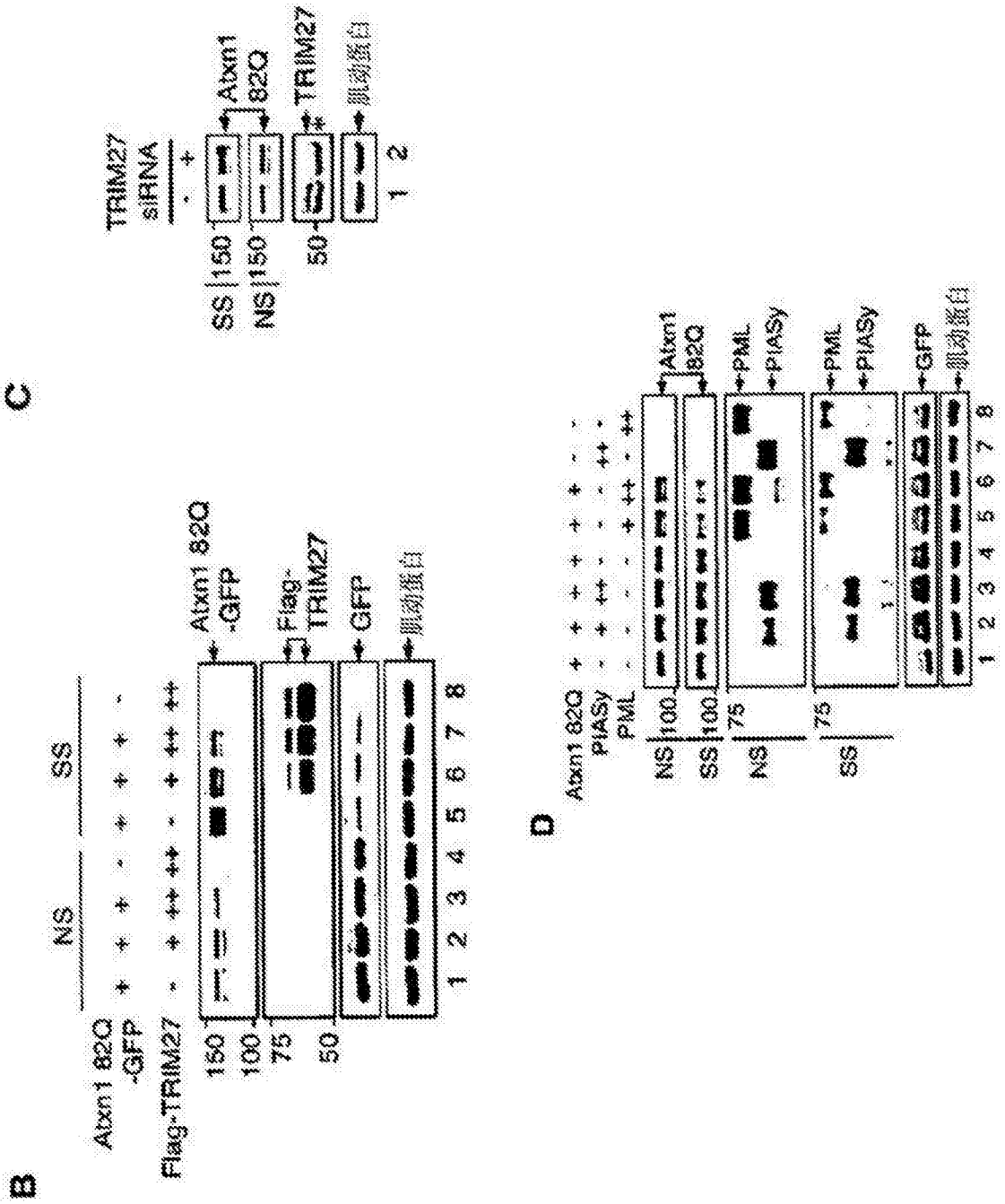

B
NS
SS
Atxn1 82Q
-GFP
Flag-TRIM27
Atxn1 82Q
-GFP
Flag-
TRIM27
GFP
肌动蛋白
150
100
75
50
1 2 3 4 5 6 7 8
C
TRIM27
siRNA
SS 150
NS 150
50
Atxn1
82Q
TRIM27
肌动蛋白
1 2
D
Atxn1 82Q
PIASy
PML
NS 100
SS 100
75
Atxn1
82Q
PML
PIASy
GFP
肌动蛋白
1 2 3 4 5 6 7 8

图16B-16D

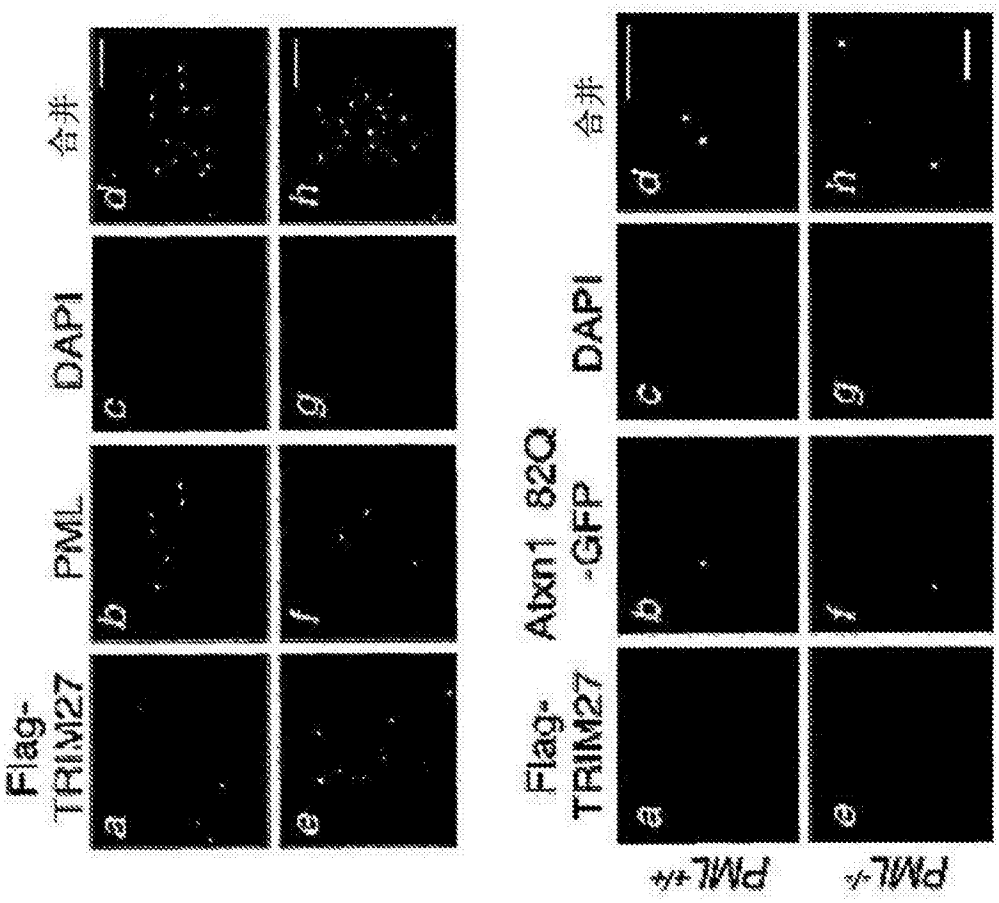

A
Flag-TRIM27
PML
DAPI
合并
a
b
c
d
e
f
g
h
B
Flag-TRIM27
Atxn1 82Q-GFP
DAPI
合并
PML+/+
PML-/-

图17A-17B

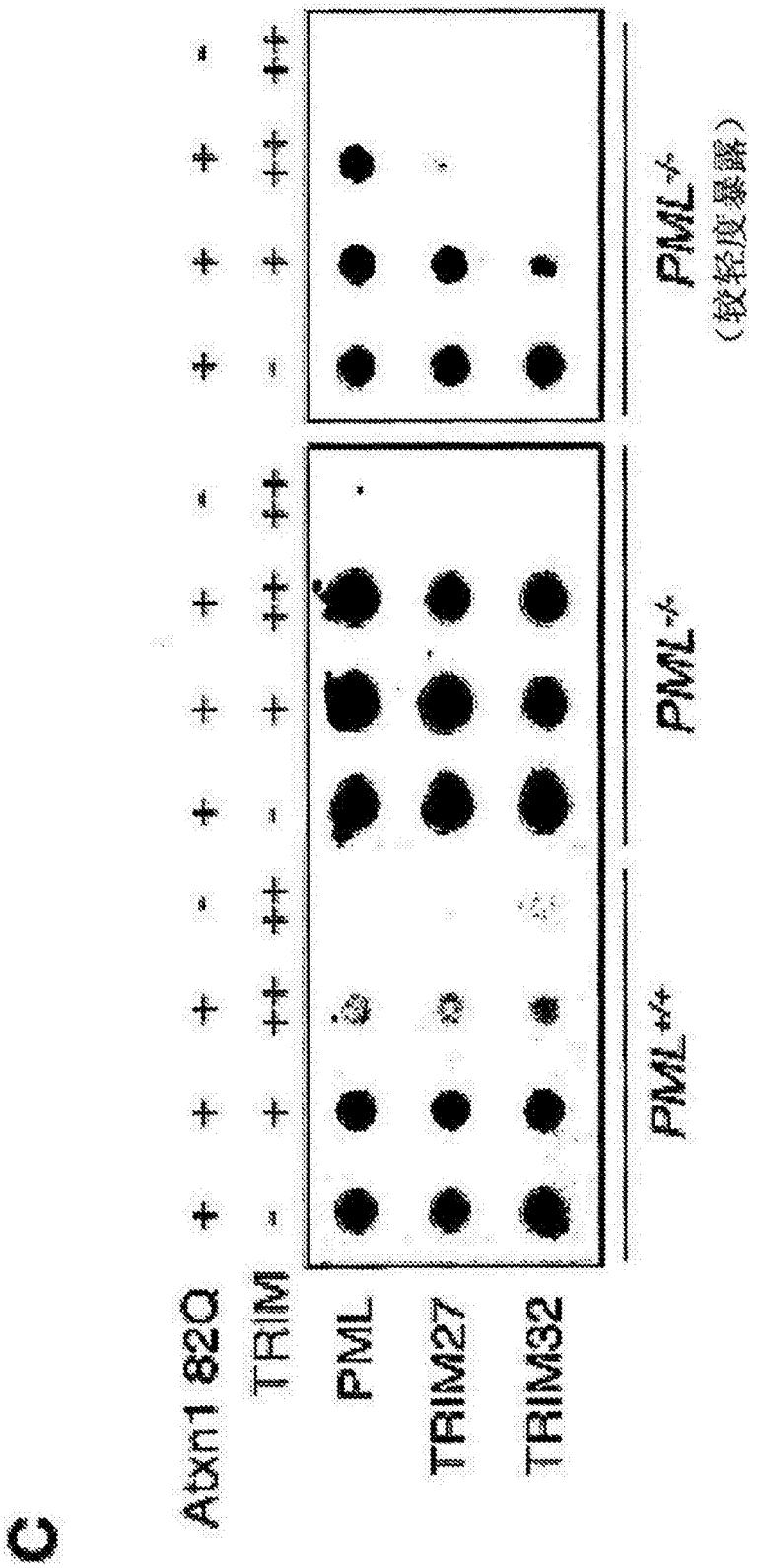


图17C

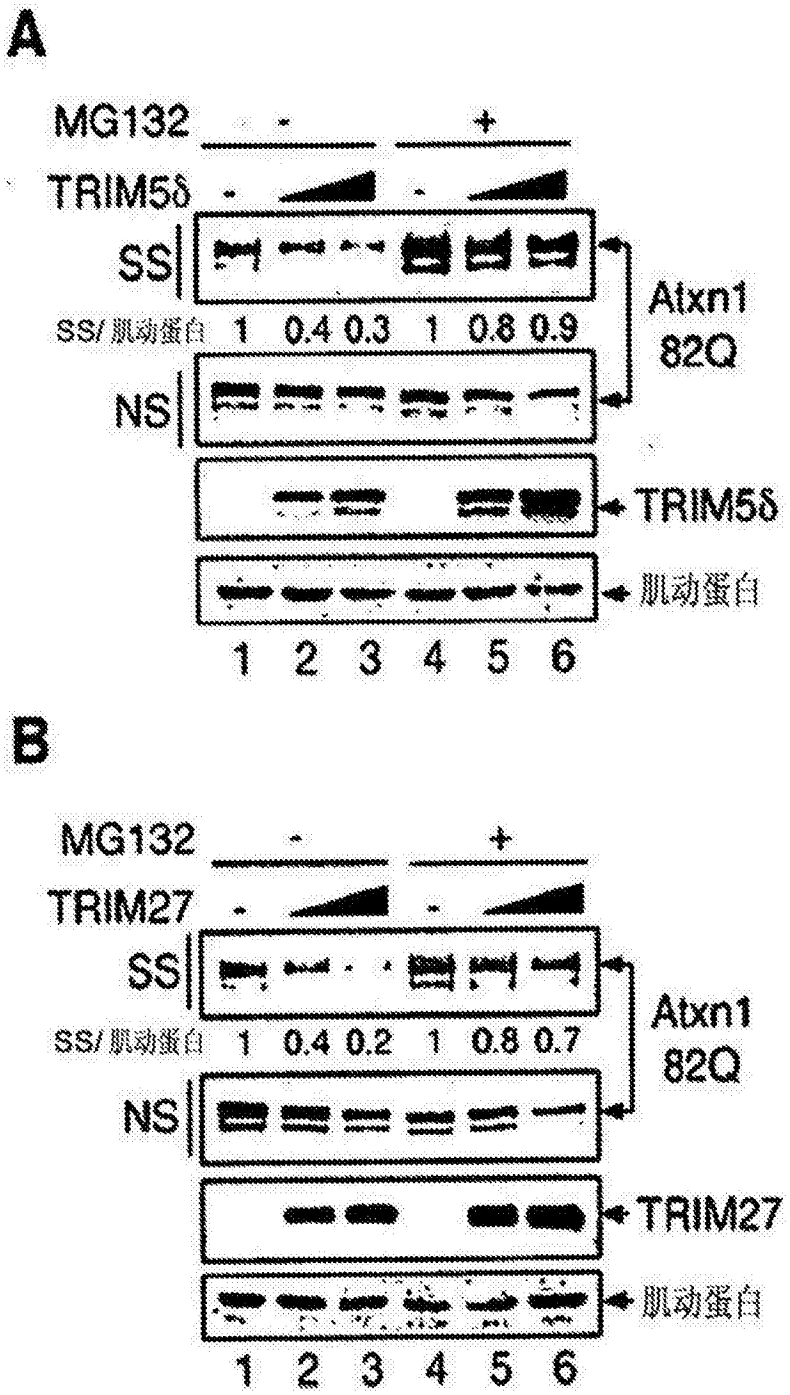

A
MG132 - +
TRIM5δ - -
SS
SS/肌动蛋白 1 0.4 0.3 1 0.8 0.9
NS
Atxn1 82Q
TRIM5δ
肌动蛋白
1 2 3 4 5 6
B
MG132 - +
TRIM27 - -
SS
SS/肌动蛋白 1 0.4 0.2 1 0.8 0.7
NS
Atxn1 82Q
TRIM27
肌动蛋白
1 2 3 4 5 6

图18A-18B

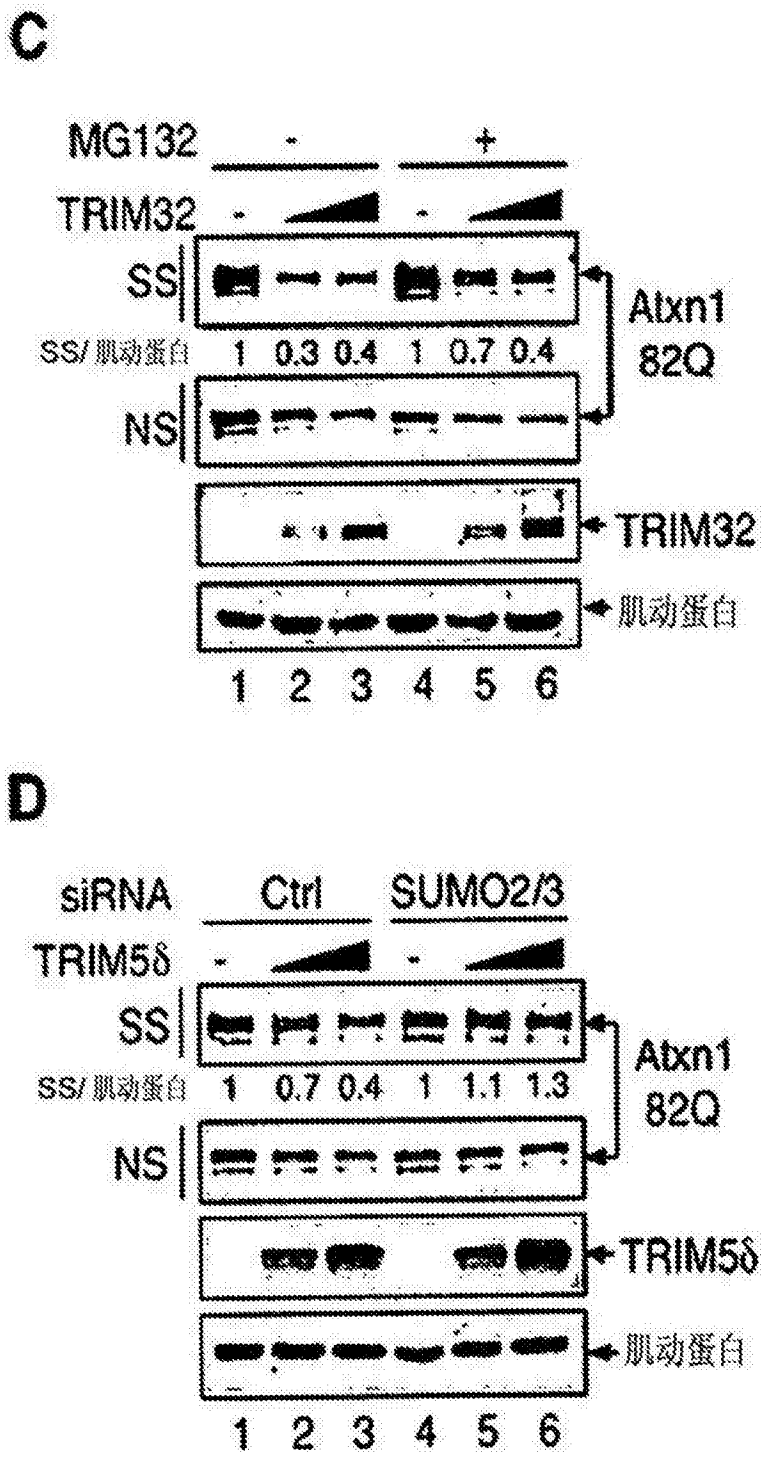

C
MG132
-
+
TRIM32
-
-
SS
SS/肌动蛋白
1 0.3 0.4 1 0.7 0.4
NS
Atxn1
82Q
TRIM32
肌动蛋白
1 2 3 4 5 6
D
siRNA
Ctrl
SUMO2/3
TRIM5δ
-
-
SS
SS/肌动蛋白
1 0.7 0.4 1 1.1 1.3
NS
Atxn1
82Q
TRIM5δ
肌动蛋白
1 2 3 4 5 6

图18C-18D

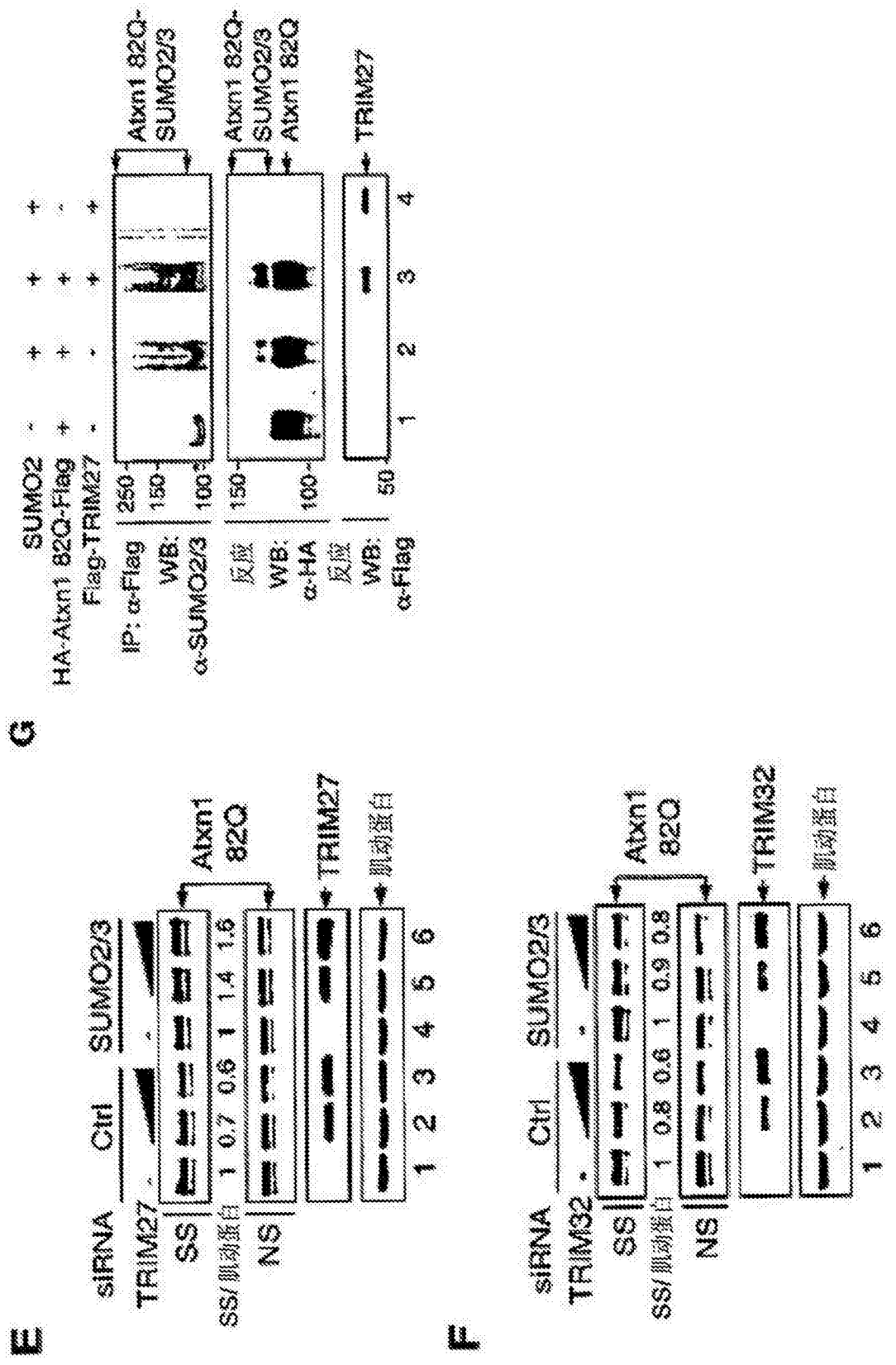

G
SUMO2
HA-Atxn1 82Q-Flag
Flag-TRIM27
IP: α-Flag
WB: α-SUMO2/3
反应
WB: α-HA
反应
WB: α-Flag
Atxn1 82Q-SUMO2/3
Atxn1 82Q
TRIM27
250
150
100
50
1 2 3 4
E
siRNA
TRIM27
Ctrl
SUMO2/3
SS
NS
SS/肌动蛋白
1 0.7 0.6 1 1.4 1.6
Atxn1 82Q
TRIM27
肌动蛋白
1 2 3 4 5 6
F
siRNA
TRIM32
Ctrl
SUMO2/3
SS
NS
SS/肌动蛋白
1 0.8 0.6 1 0.9 0.8
Atxn1 82Q
TRIM32
肌动蛋白
1 2 3 4 5 6

图18E-18G

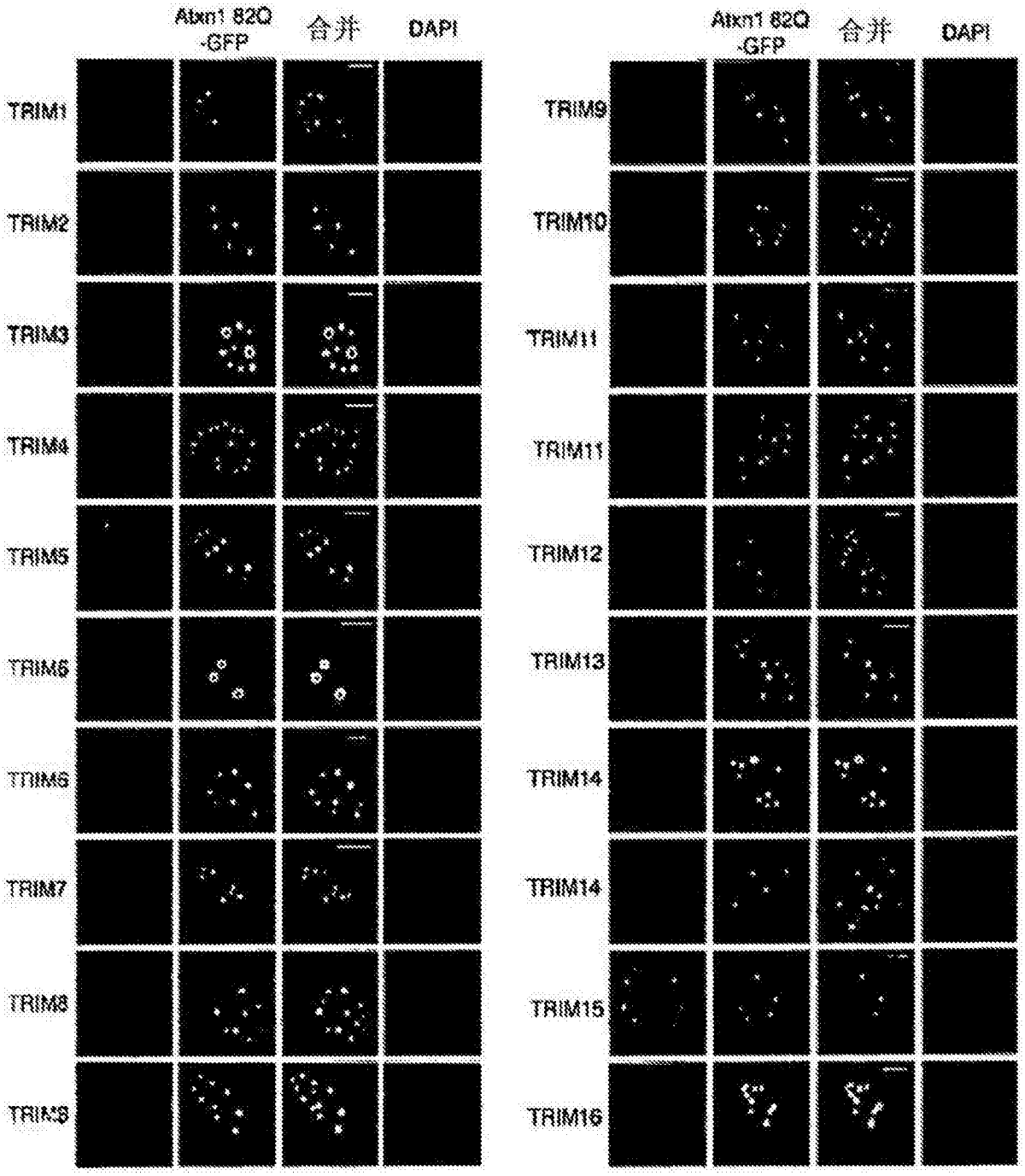

Atxn1 82Q -GFP
合并
DAPI
TRIM1
TRIM2
TRIM3
TRIM4
TRIM5
TRIM6
TRIM7
TRIM8
TRIM9
TRIM10
TRIM11
TRIM11
TRIM12
TRIM13
TRIM14
TRIM14
TRIM15
TRIM16

图19A

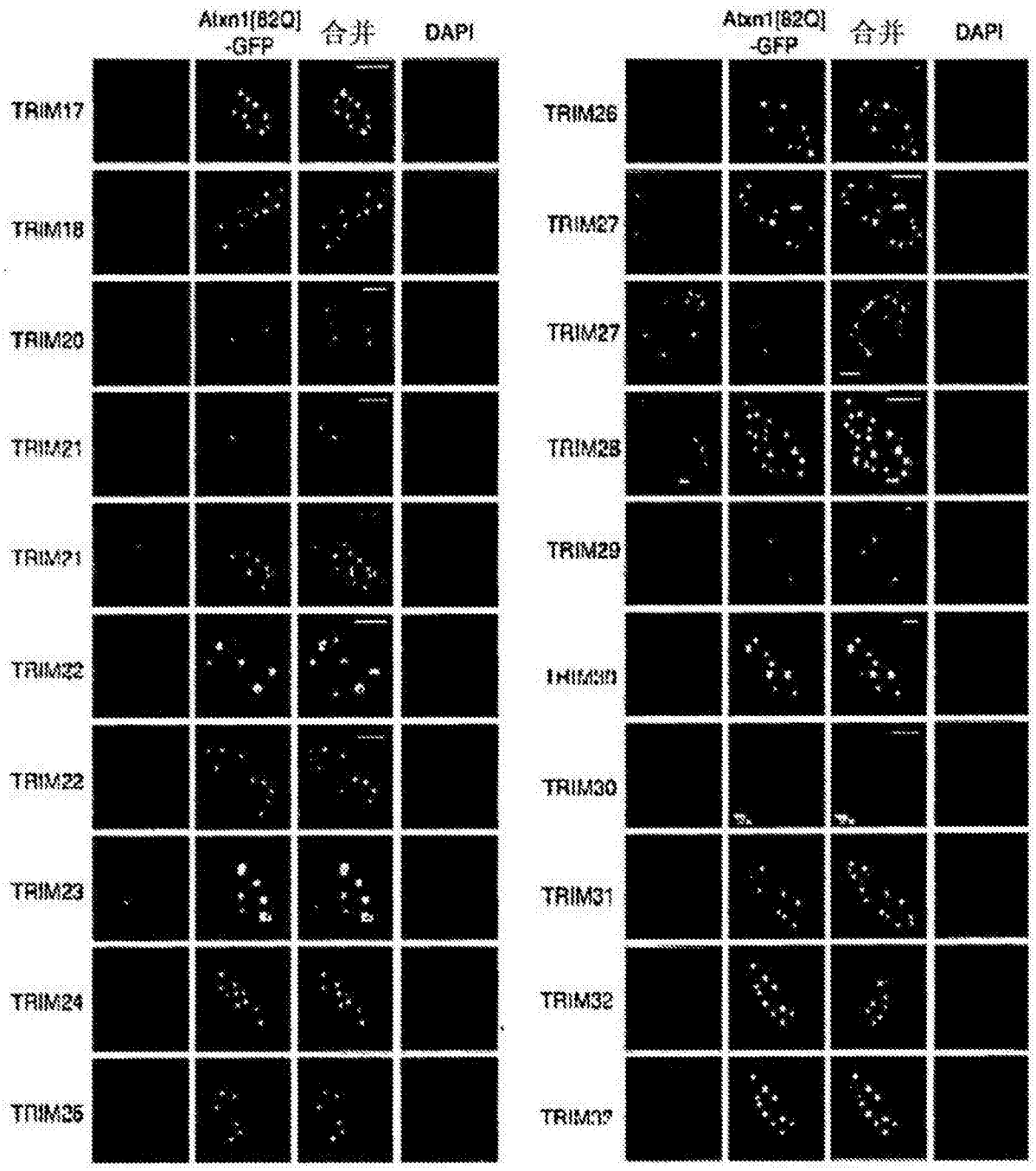

Atxn1[82Q]
-GFP
合并
DAPI
TRIM17
TRIM18
TRIM20
TRIM21
TRIM21
TRIM22
TRIM22
TRIM23
TRIM24
TRIM25
Atxn1[82Q]
-GFP
合并
DAPI
TRIM26
TRIM27
TRIM27
TRIM28
TRIM29
TRIM30
TRIM30
TRIM31
TRIM32

图19B

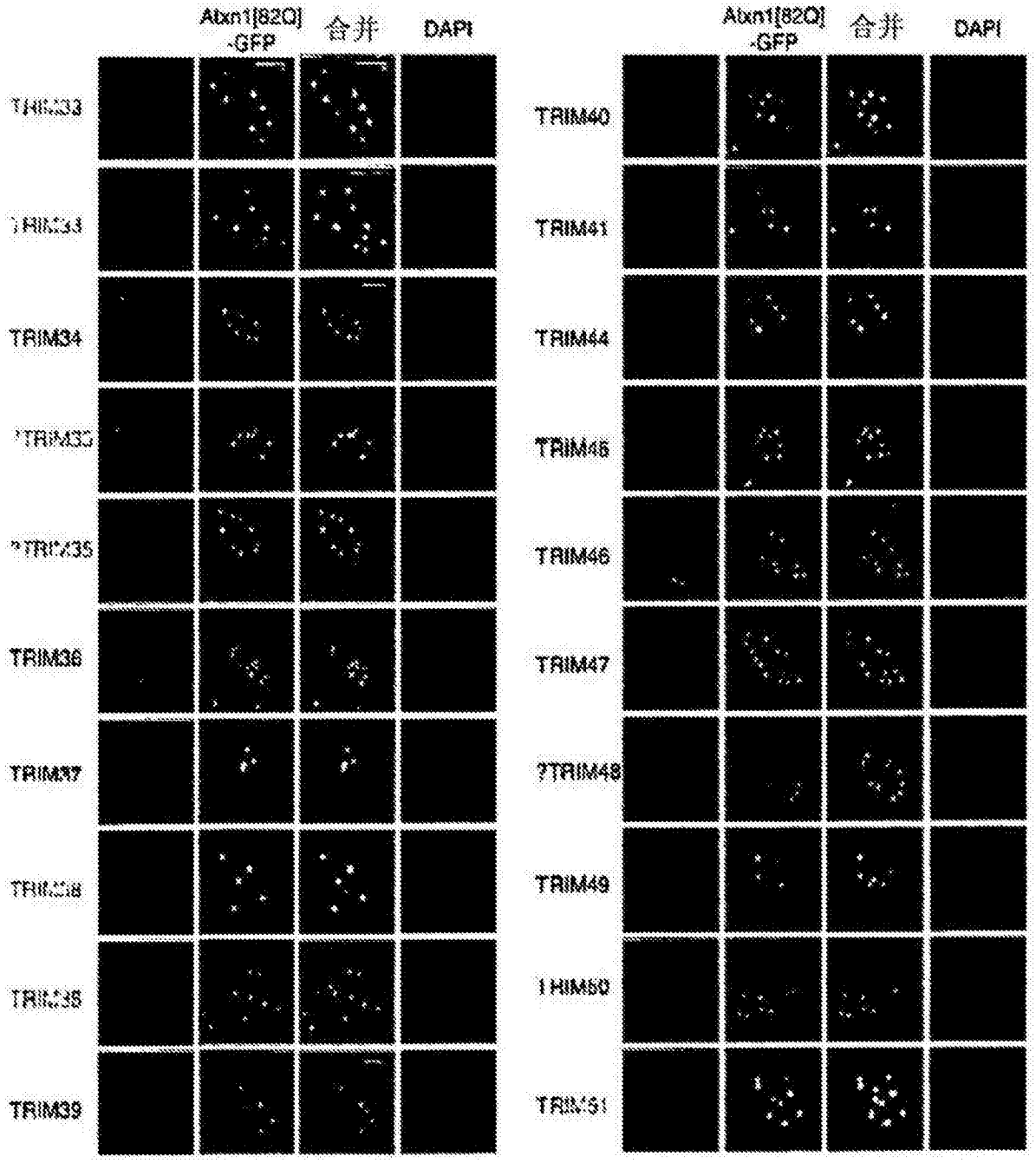

Atxn1[82Q]-GFP
合并
DAPI
TRIM33
TRIM34
TRIM35
TRIM36
TRIM37
TRIM38
TRIM39
TRIM40
TRIM41
TRIM44
TRIM45
TRIM46
TRIM47
TRIM49
TRIM50
TRIM51

图19C

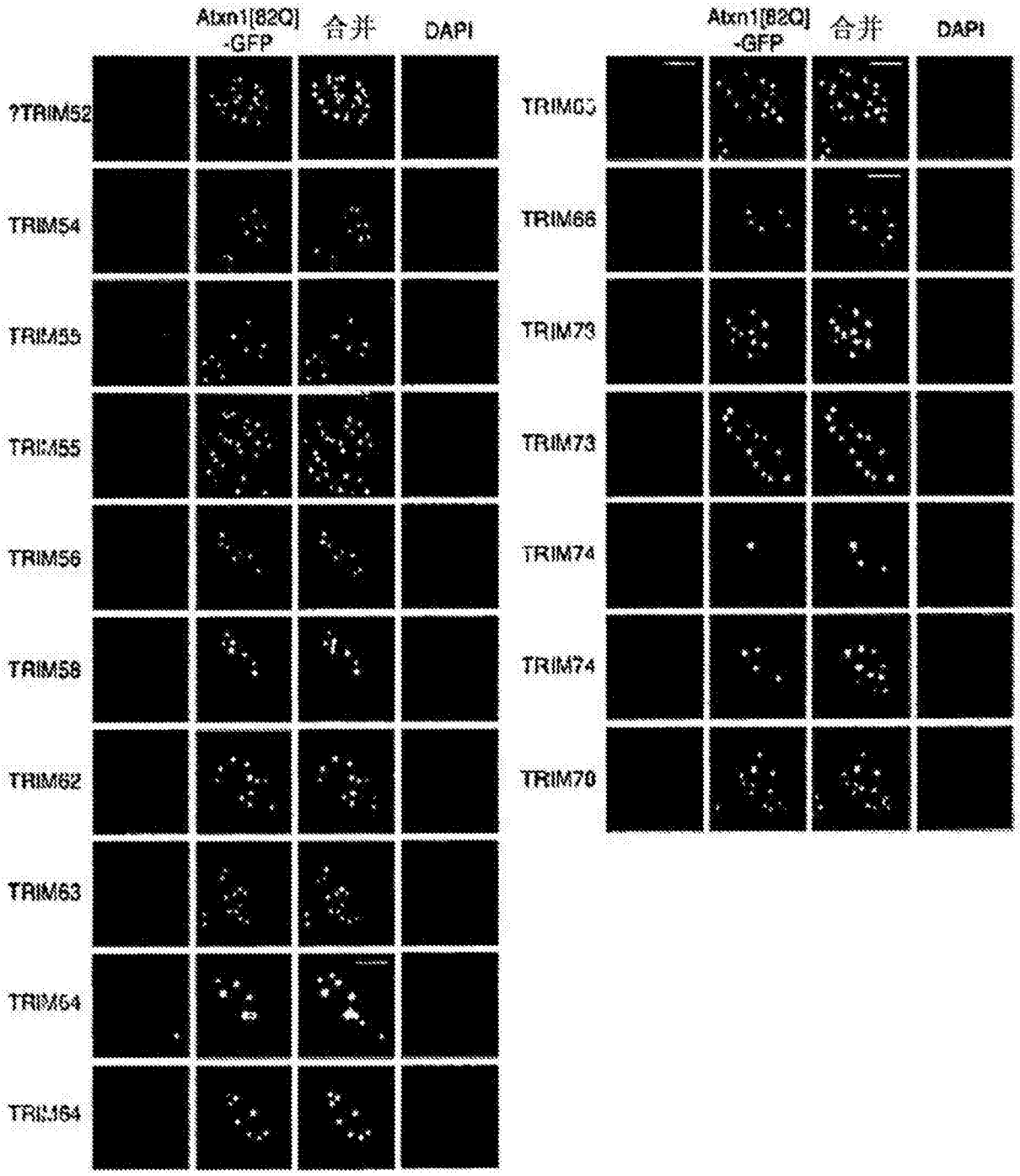

Atxn1[82Q]-GFP
合并
DAPI
?TRIM52
TRIM54
TRIM55
TRIM56
TRIM58
TRIM62
TRIM63
TRIM64
TRIM66
TRIM73
TRIM73
TRIM74
TRIM74
TRIM78

图19D

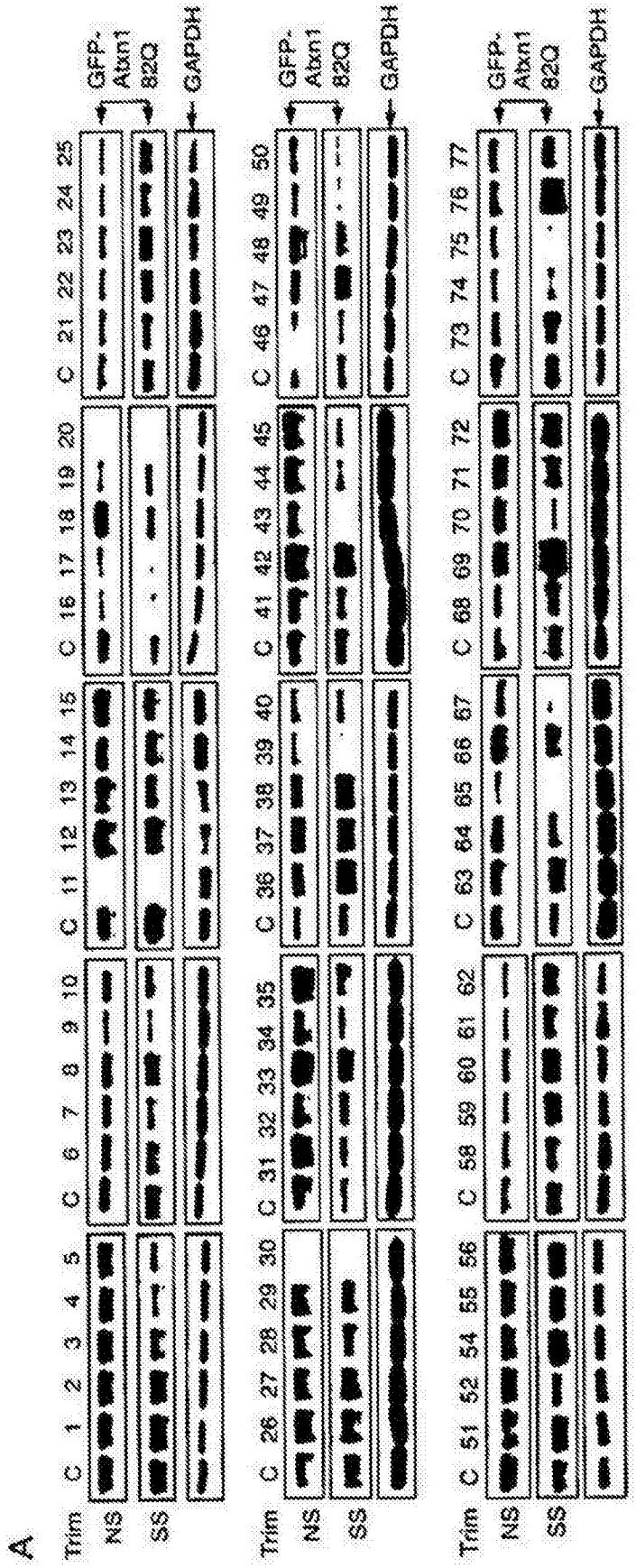

A
Trim
NS
SS
C 1 2 3 4 5 C 6 7 8 9 10 C 11 12 13 14 15 C 16 17 18 19 20 C 21 22 23 24 25
C 26 27 28 29 30 C 31 32 33 34 35 C 36 37 38 39 40 C 41 42 43 44 45 C 46 47 48 49 50
C 51 52 54 55 56 C 58 59 60 61 62 C 63 64 65 66 67 C 68 69 70 71 72 C 73 74 75 76 77
GFP-Atxn1 82Q
GAPDH

图20A

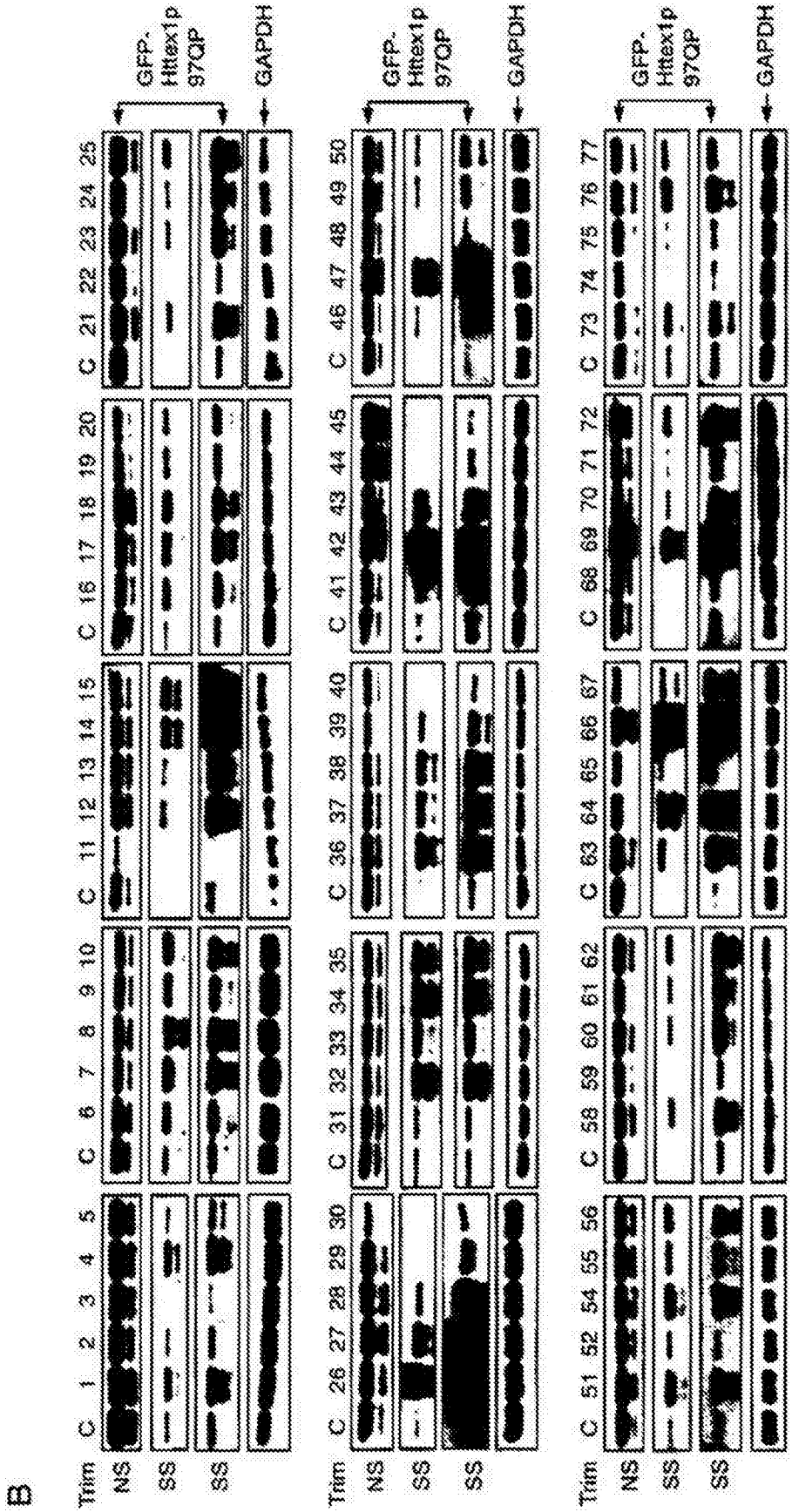

B
Trim
NS
SS
SS
C 1 2 3 4 5 C 6 7 8 9 10 C 11 12 13 14 15 C 16 17 18 19 20 C 21 22 23 24 25
C 26 27 28 29 30 C 31 32 33 34 35 C 36 37 38 39 40 C 41 42 43 44 45 C 46 47 48 49 50
C 51 52 54 55 56 C 58 59 60 61 62 C 63 64 65 66 67 C 68 69 70 71 72 C 73 74 75 76 77
GFP-Httex1p 97QP
GAPDH

图20B

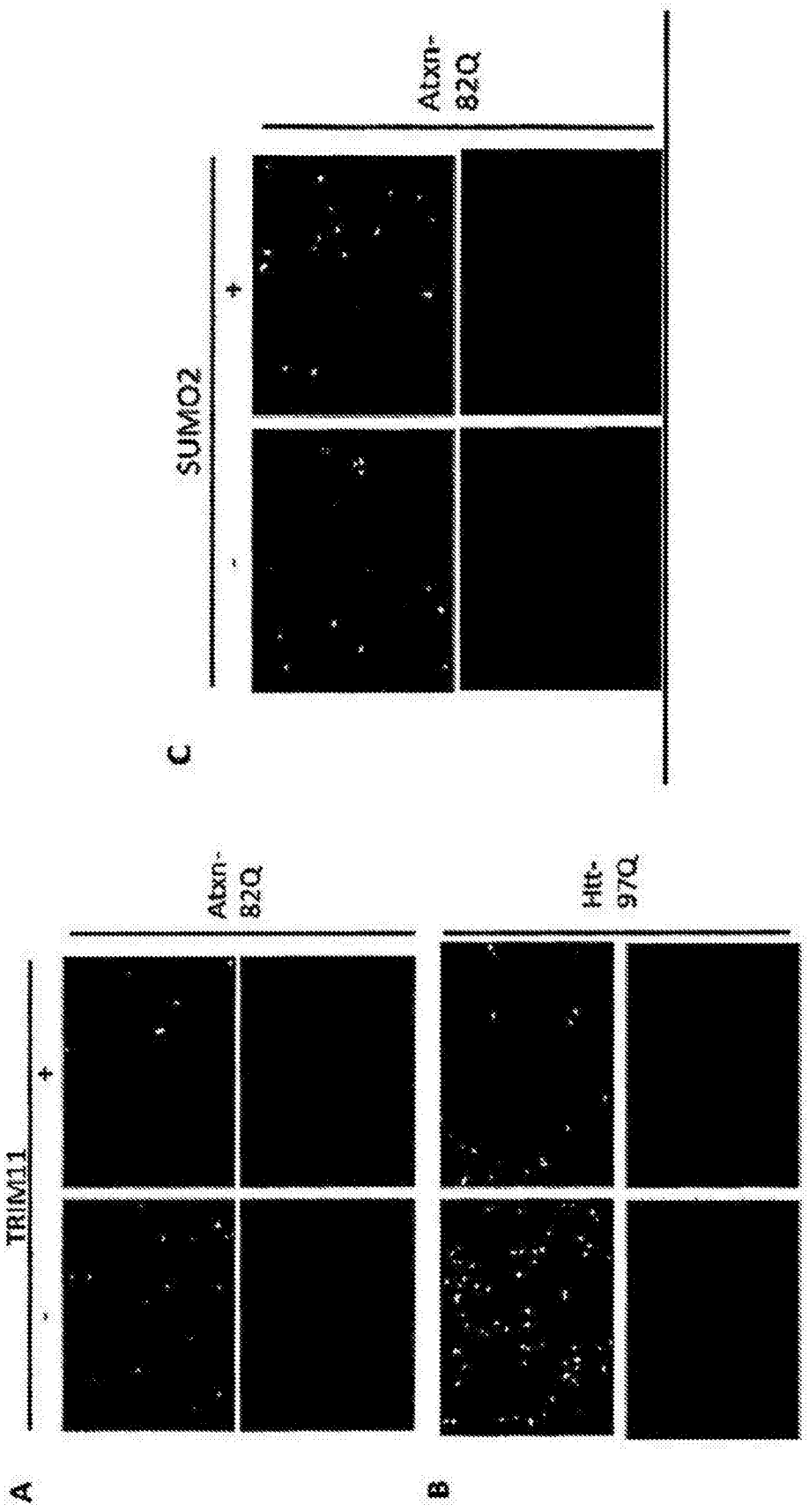


图21A-21C

6His 标签 TAT 肽 HA 标签

MRGSHHHHHHGMASMTGGQQMGRDLYDDDDKDRWGSKLGYGRKKRRQRRRGGSTMSGYPYDVPDYAGS

MAAPDLSTNL QEEATCAICL DYFTDPVMTD CGHNFCRECI RRCWGQPEGP YACPECRELS
PQRNLRPNRP LAKMAEMARR LHPPSPVPQG VCPAHREPLA AFCGDELRLL CAACERSGEH
WAHRVRPLQD AAEDLKAKLE KSLEHLRKQM QDALLFQAQA DETCVLWQKM VESQRQNVLG
EFERLRRLLA EEEQQLLQRL EEEELEVLPR LREGAAHLGQ QSAHLAELIA ELEGRCQLPA
LGLLQDIKDA LRRVQDVKLQ PPEVVPMELR TVCRVPGLVE TLRRFRGDVT LDPDTANPEL
ILSEDRRSVQ RGDLRQALPD SPERFDPGPC VLGQERFTSG RHYWEVEVGD RTSWALGVCR
ENVNRKEKGE LSAGNGFWIL VFLGSYYNSS ERALAPLRDP PRRVGIFLDY EAGHLSFYSA
TDGSLLFIFP EIPFSGTLRP LFSPLSSSPT PMTICRPKGG SGDTLAPQ

TRIM11（人）(SEQ ID NO: 22)

图22

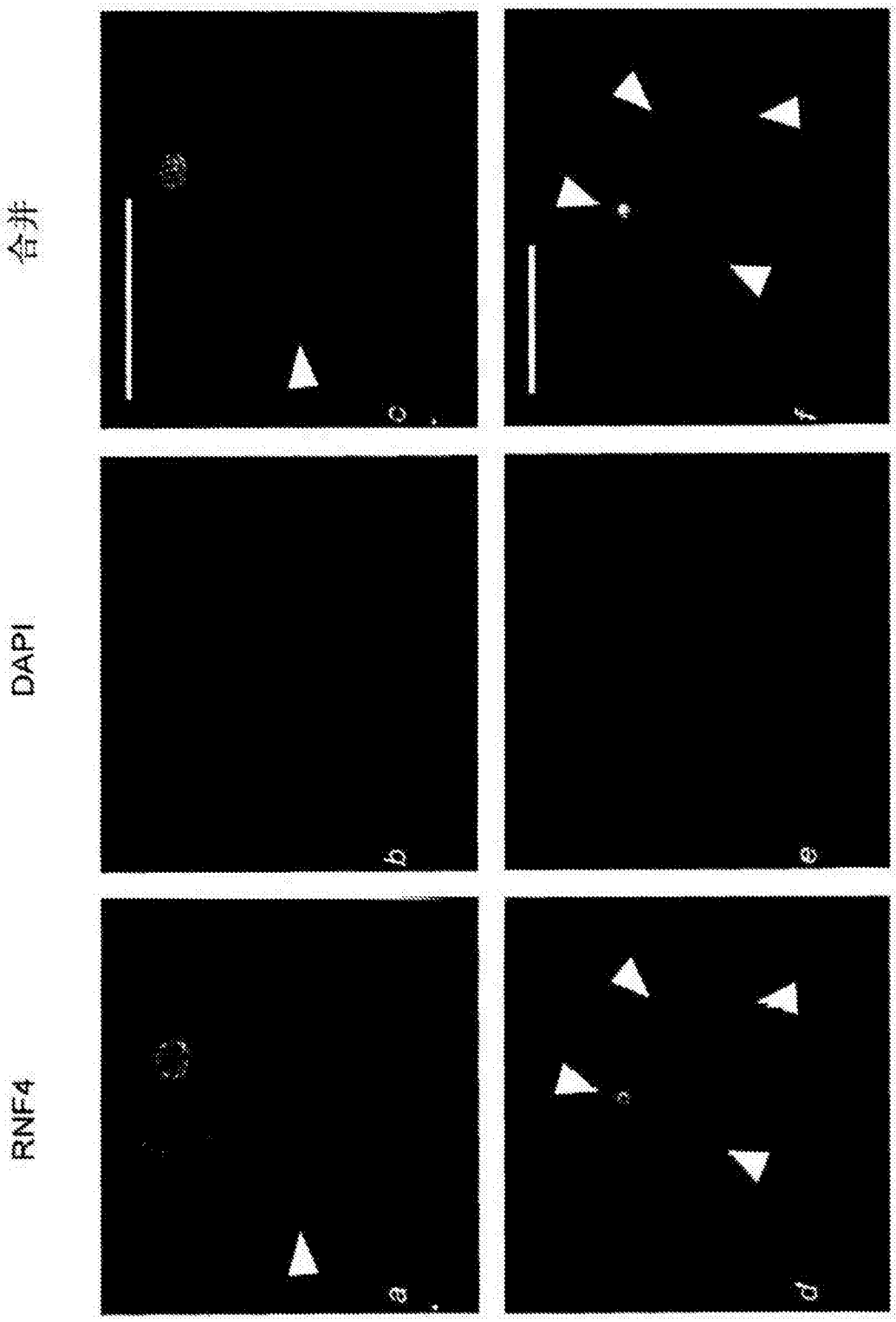


图23

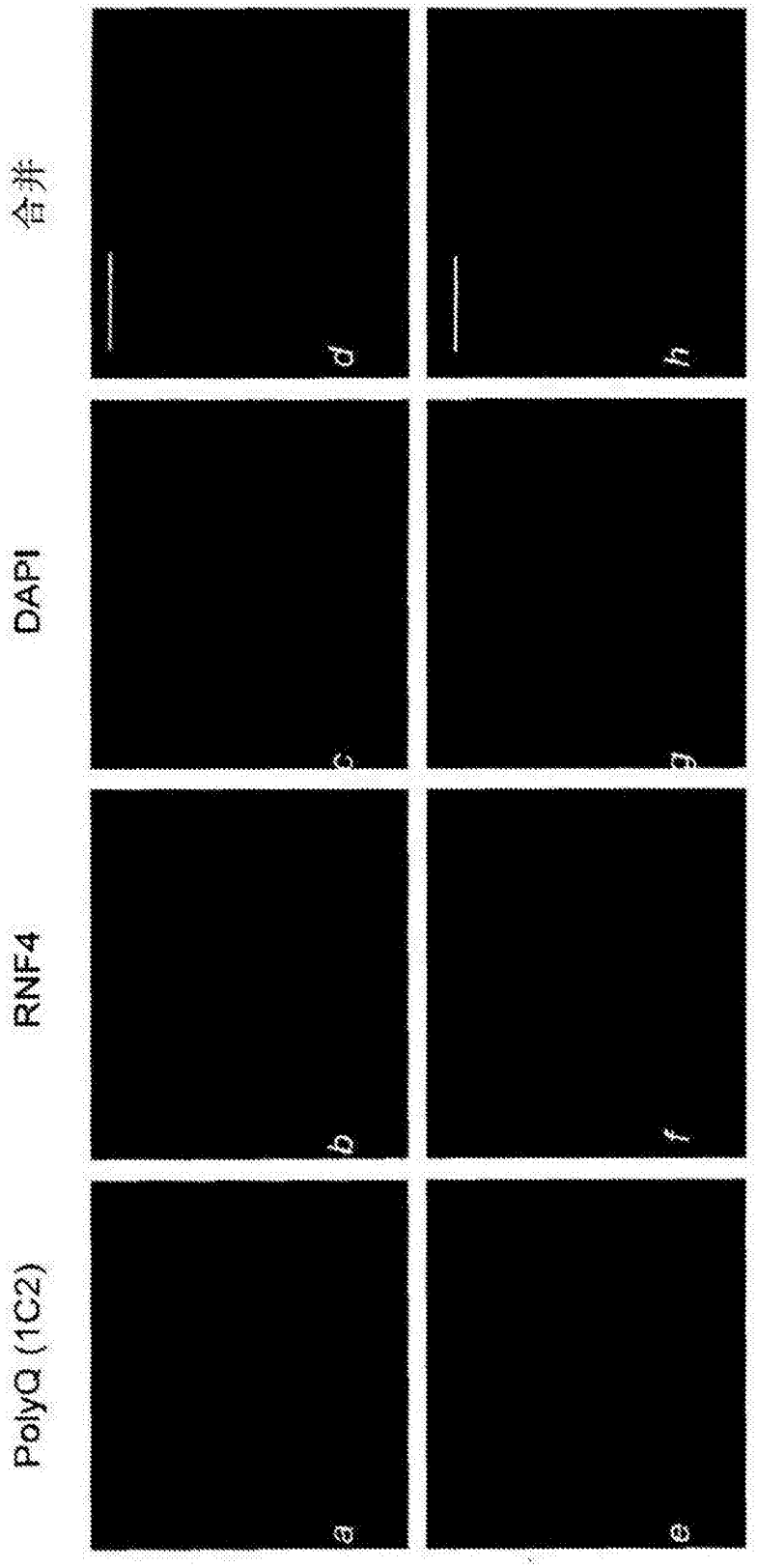


图24

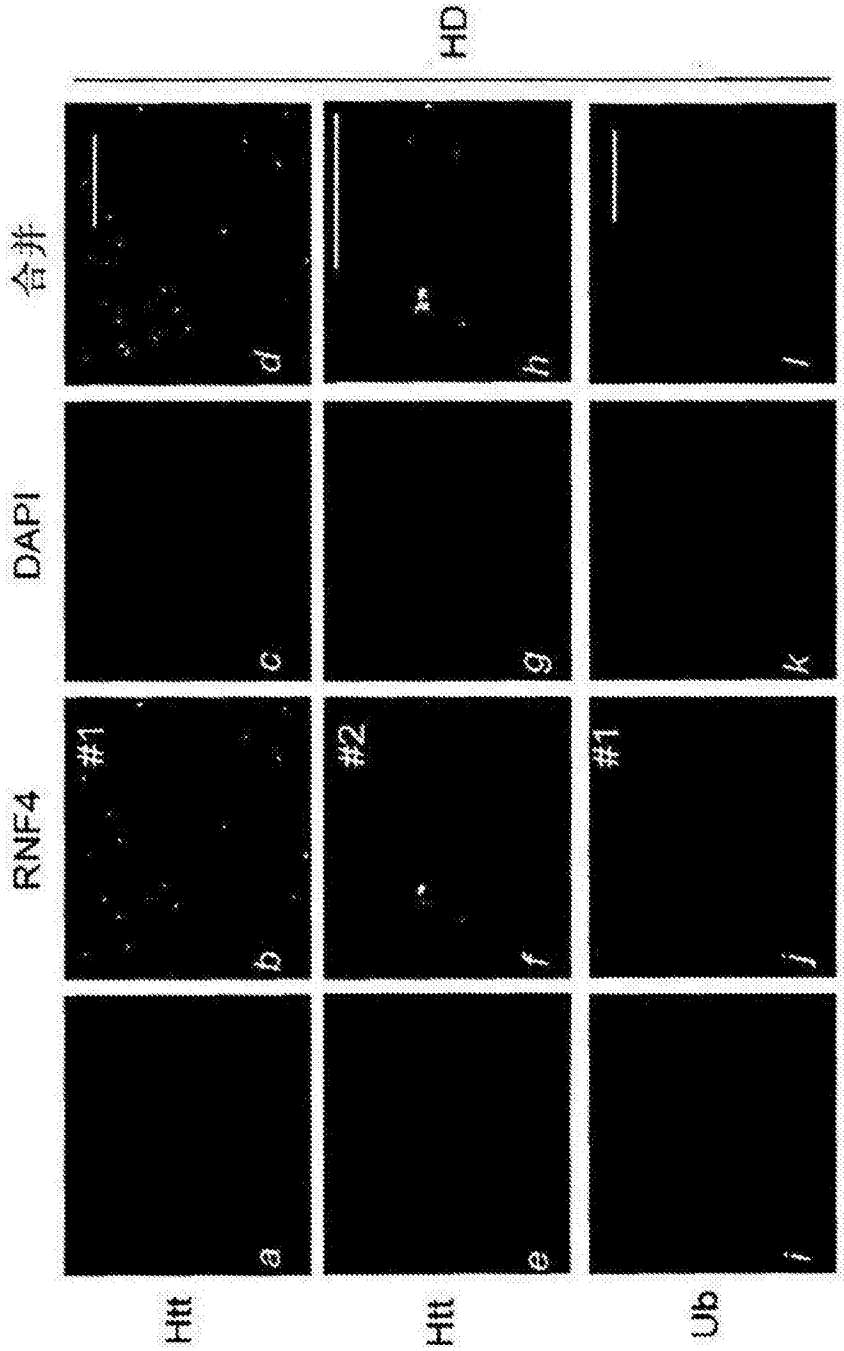


图25

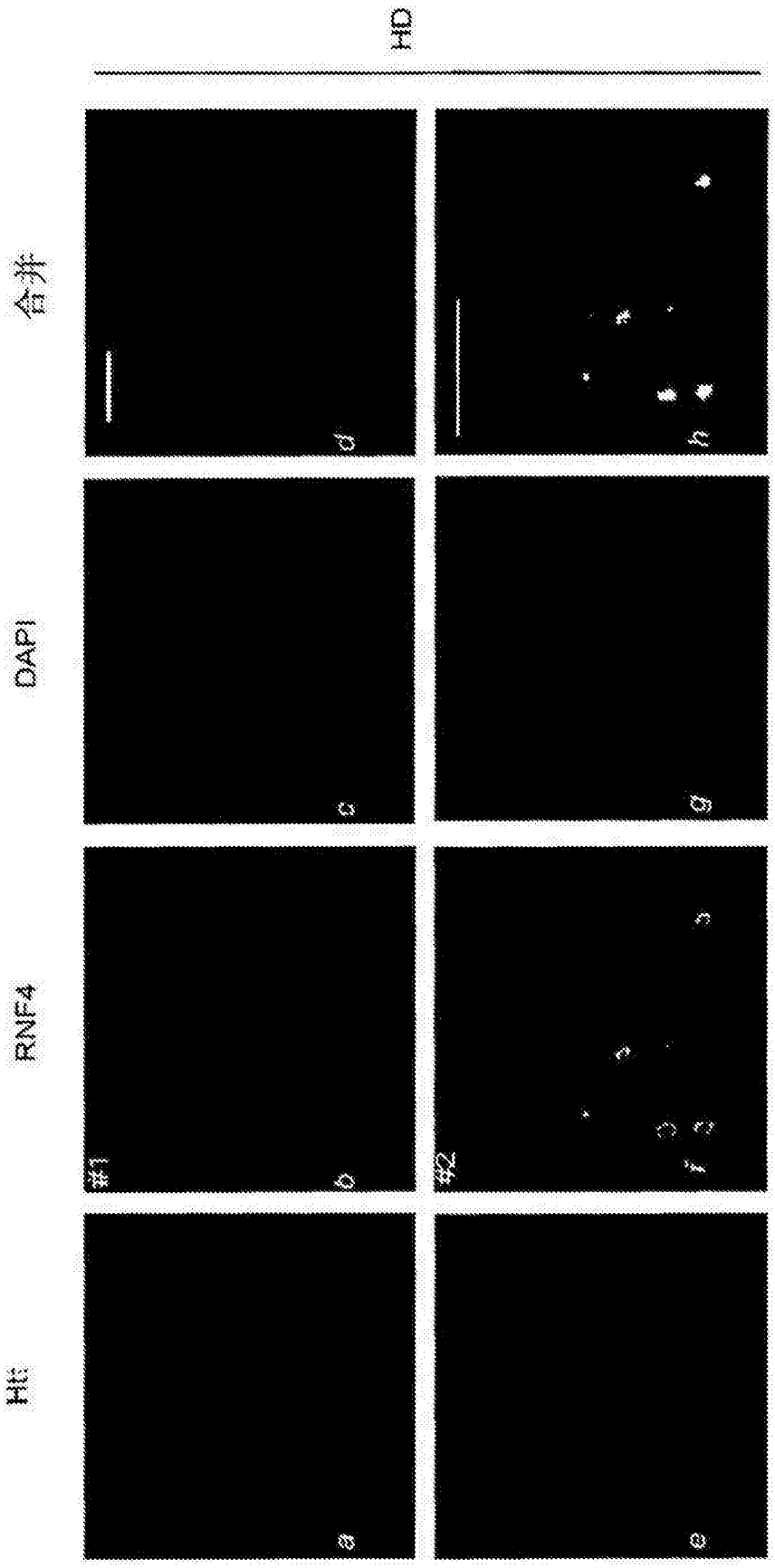


图26

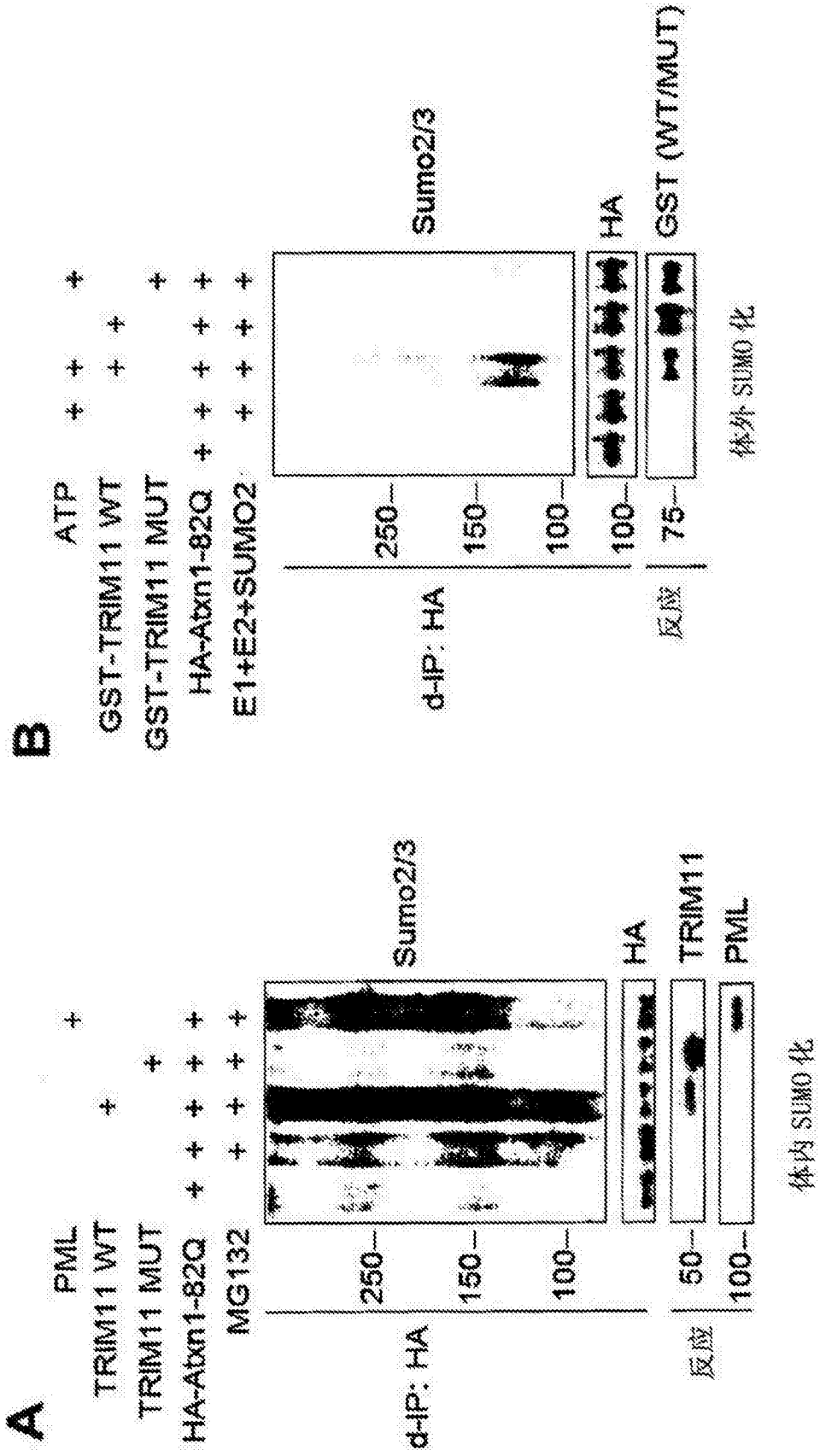

A
PML
TRIM11 WT
TRIM11 MUT
HA-Atxn1-82Q
MG132
d-IP: HA
Sumo2/3
HA
TRIM11
PML
反应
体内 SUMO 化
B
ATP
GST-TRIM11 WT
GST-TRIM11 MUT
HA-Atxn1-82Q
E1+E2+SUMO2
d-IP: HA
Sumo2/3
HA
GST (WT/MUT)
反应
体外 SUMO 化

图27A-27B

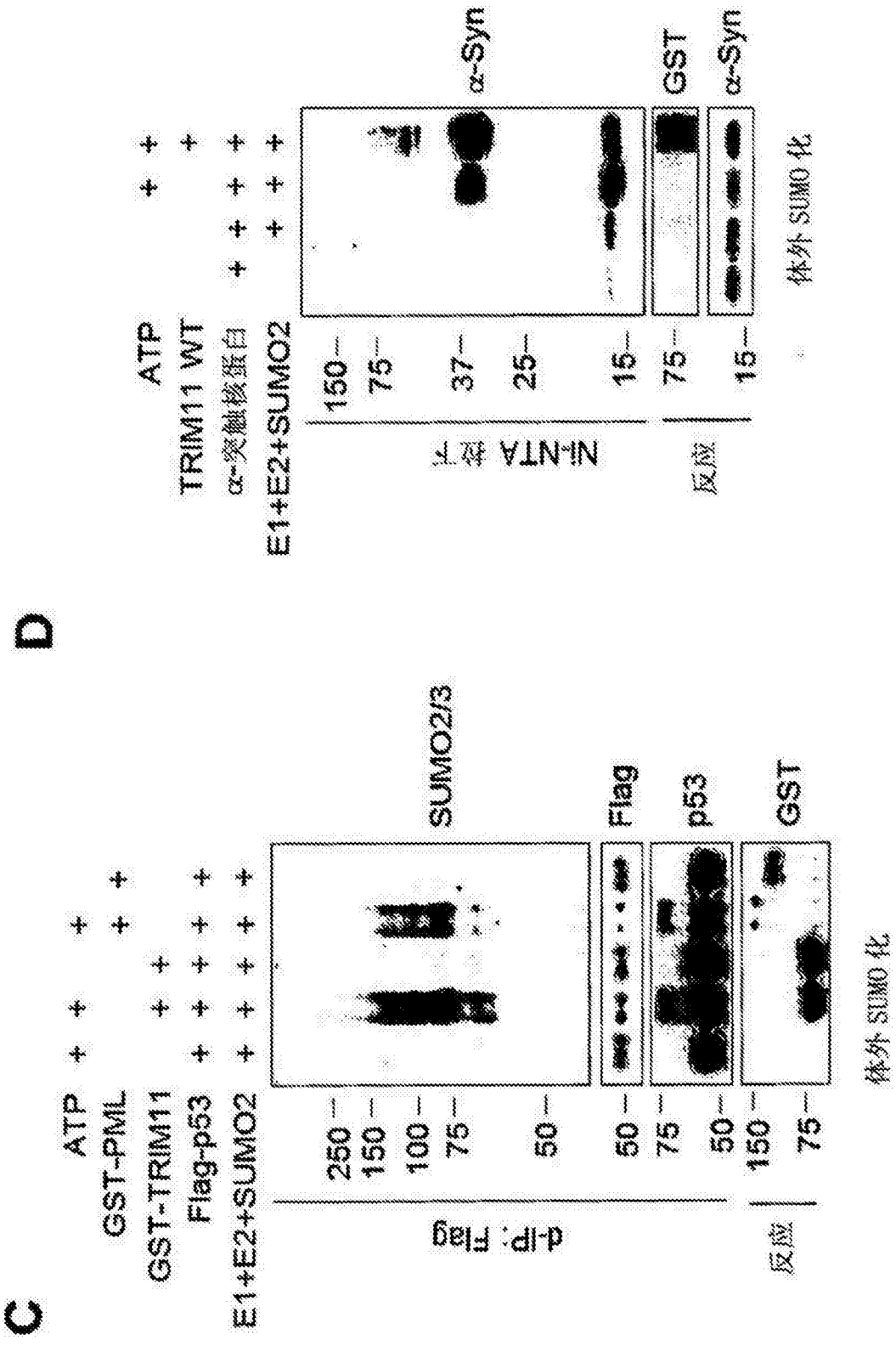

D
ATP
TRIM11 WT
α-突触核蛋白
E1+E2+SUMO2
150
75
37
25
15
75
15
α-Syn
GST
α-Syn
Ni-NTA 拉下
反应
体外 SUMO 化
C
ATP
GST-PML
GST-TRIM11
Flag-p53
E1+E2+SUMO2
250
150
100
75
50
60
75
50
150
75
SUMO2/3
Flag
p53
GST
d-IP: Flag
反应
体外 SUMO 化

图27C-27D

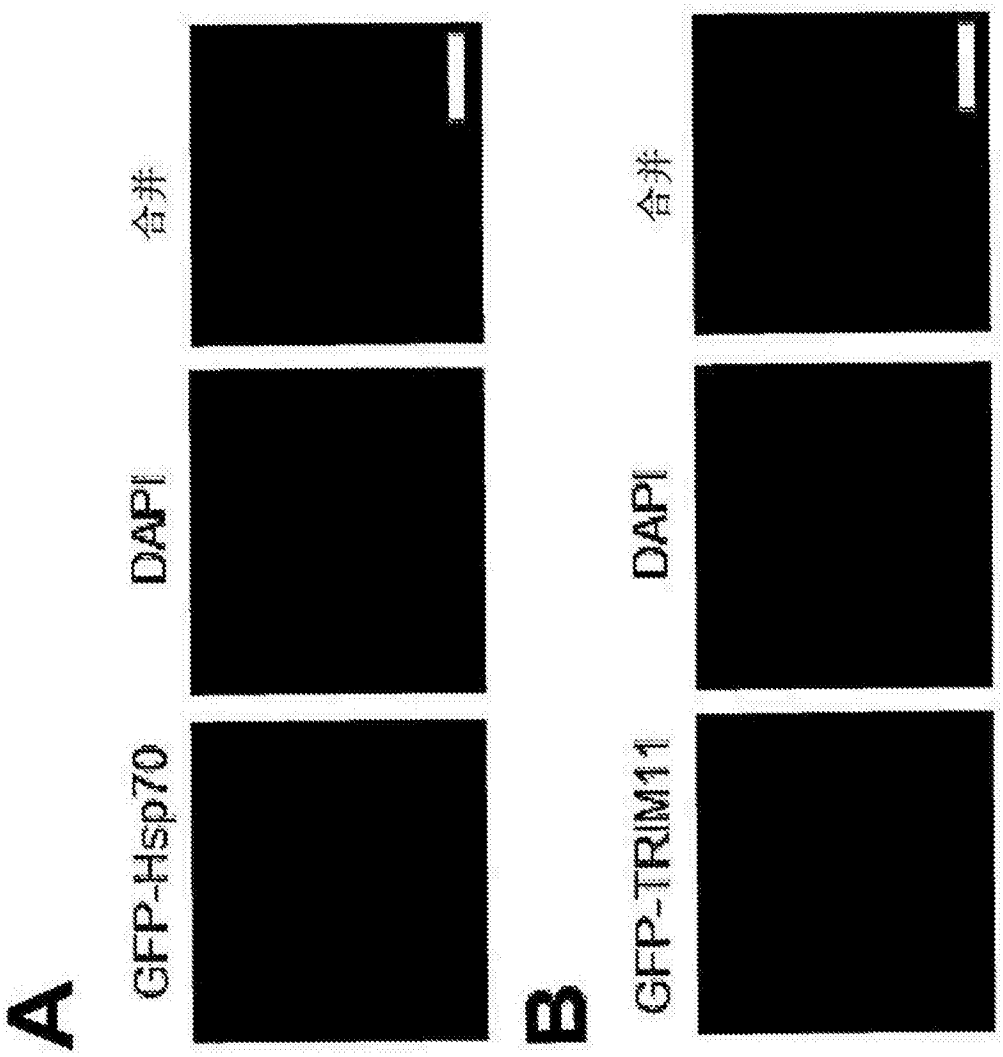


图28A-28B

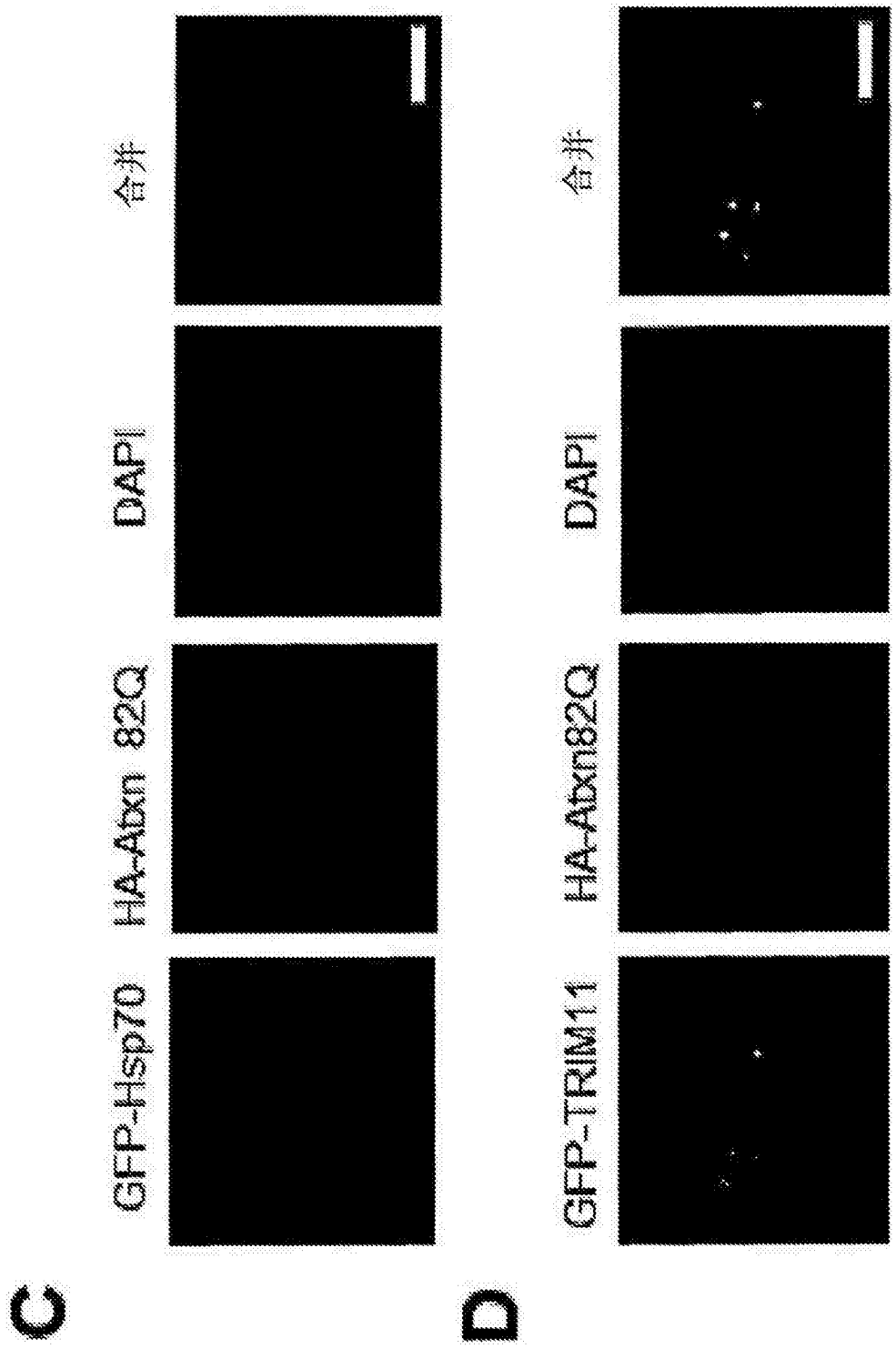


图28C-28D

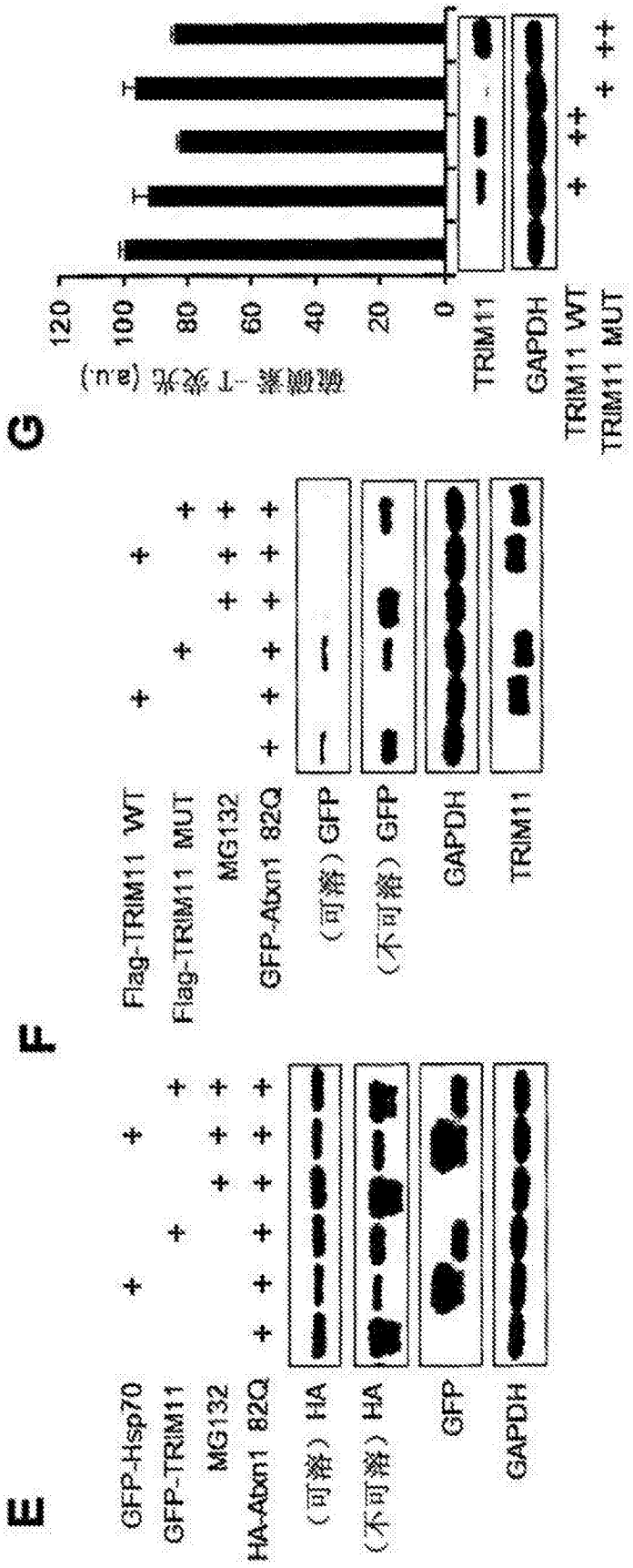

E
GFP-Hsp70
GFP-TRIM11
MG132
HA-Atxn1 82Q
(可溶) HA
(不可溶) HA
GFP
GAPDH
F
Flag-TRIM11 WT
Flag-TRIM11 MUT
MG132
GFP-Atxn1 82Q
(可溶) GFP
(不可溶) GFP
GAPDH
TRIM11
G
相对荧光强度 (a.u.)
120
100
80
60
40
20
0
TRIM11
GAPDH
TRIM11 WT
TRIM11 MUT

图28E-28F

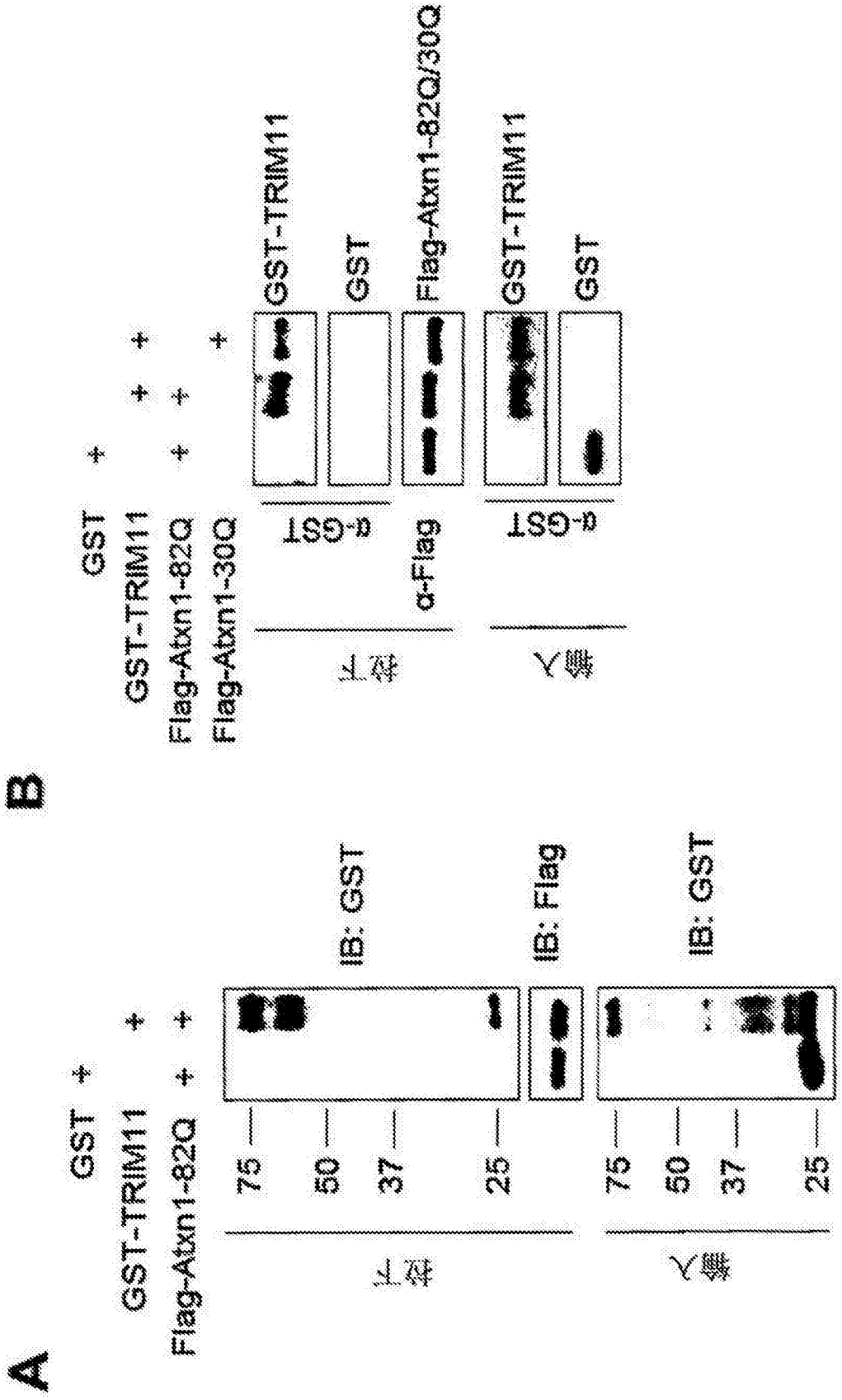

B
GST
GST-TRIM11
Flag-Atxn1-82Q
Flag-Atxn1-30Q
GST-TRIM11
GST
Flag-Atxn1-82Q/30Q
GST-TRIM11
GST
α-GST
α-Flag
α-GST
拉下
拉下
输入
输入
A
GST
GST-TRIM11
Flag-Atxn1-82Q
IB: GST
IB: Flag
IB: GST
75
50
37
25
75
50
37
25
拉下
输入

图29A-29B

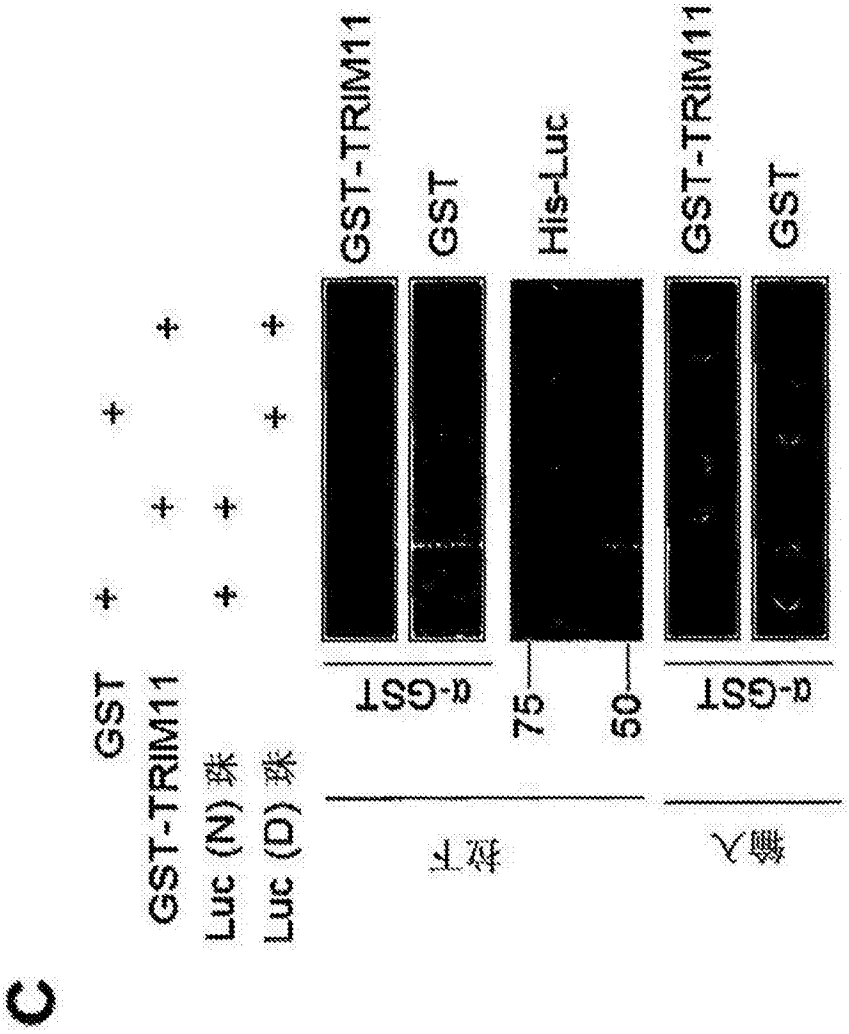

C
GST
GST-TRIM11
Luc (N) 珠
Luc (D) 珠
拉下
输入
GST-TRIM11
GST
His-Luc
GST-TRIM11
GST
α-GST
75
60
α-GST

图29C

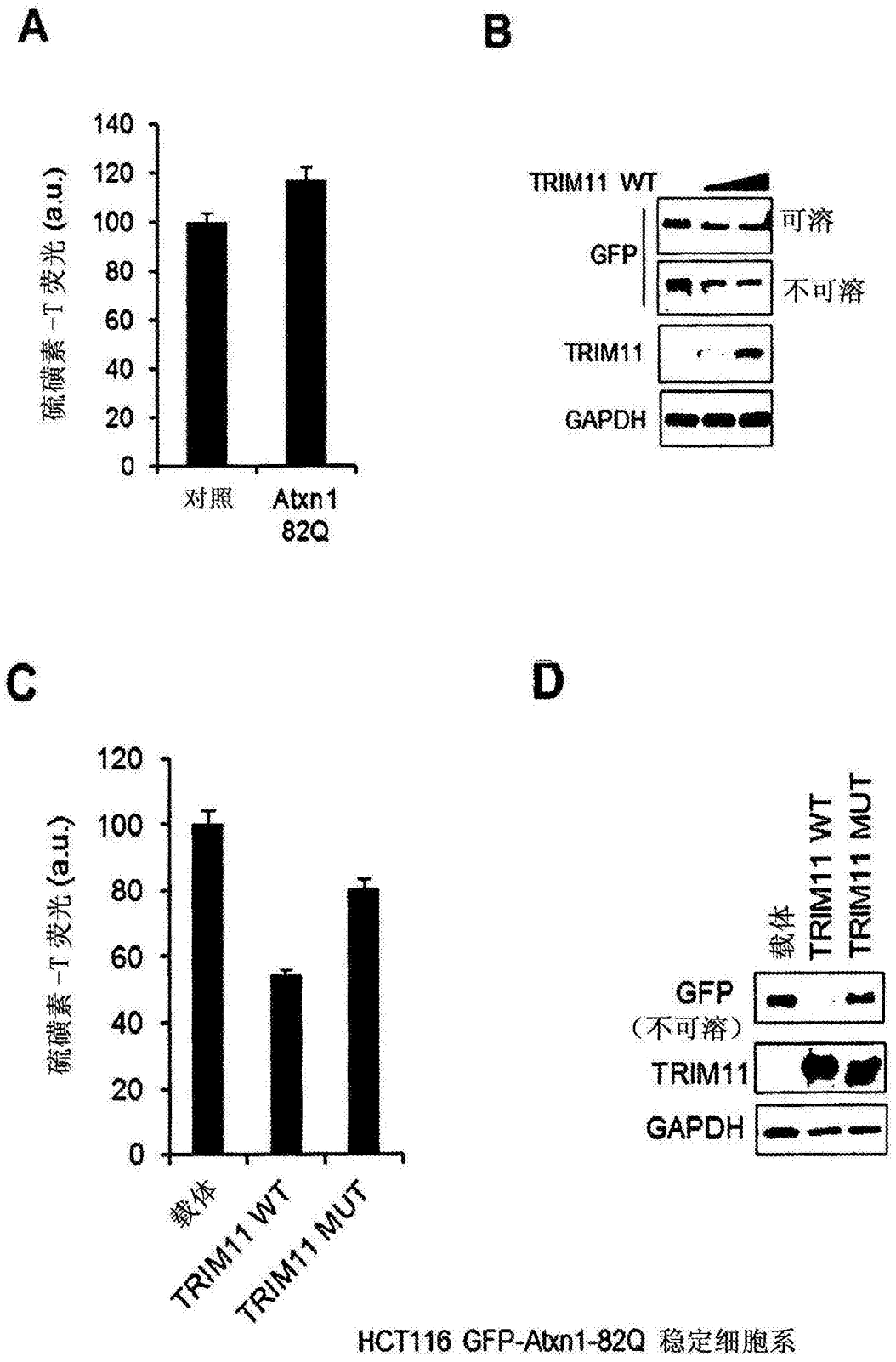

A
硫磺素-T荧光 (a.u.)
140
120
100
80
60
40
20
0
对照
Atxn1 82Q
B
TRIM11 WT
GFP
可溶
不可溶
TRIM11
GAPDH
C
硫磺素-T荧光 (a.u.)
120
100
80
60
40
20
0
载体
TRIM11 WT
TRIM11 MUT
D
载体
TRIM11 WT
TRIM11 MUT
GFP
（不可溶）
TRIM11
GAPDH
HCT116 GFP-Atxn1-82Q 稳定细胞系

图30A-30D

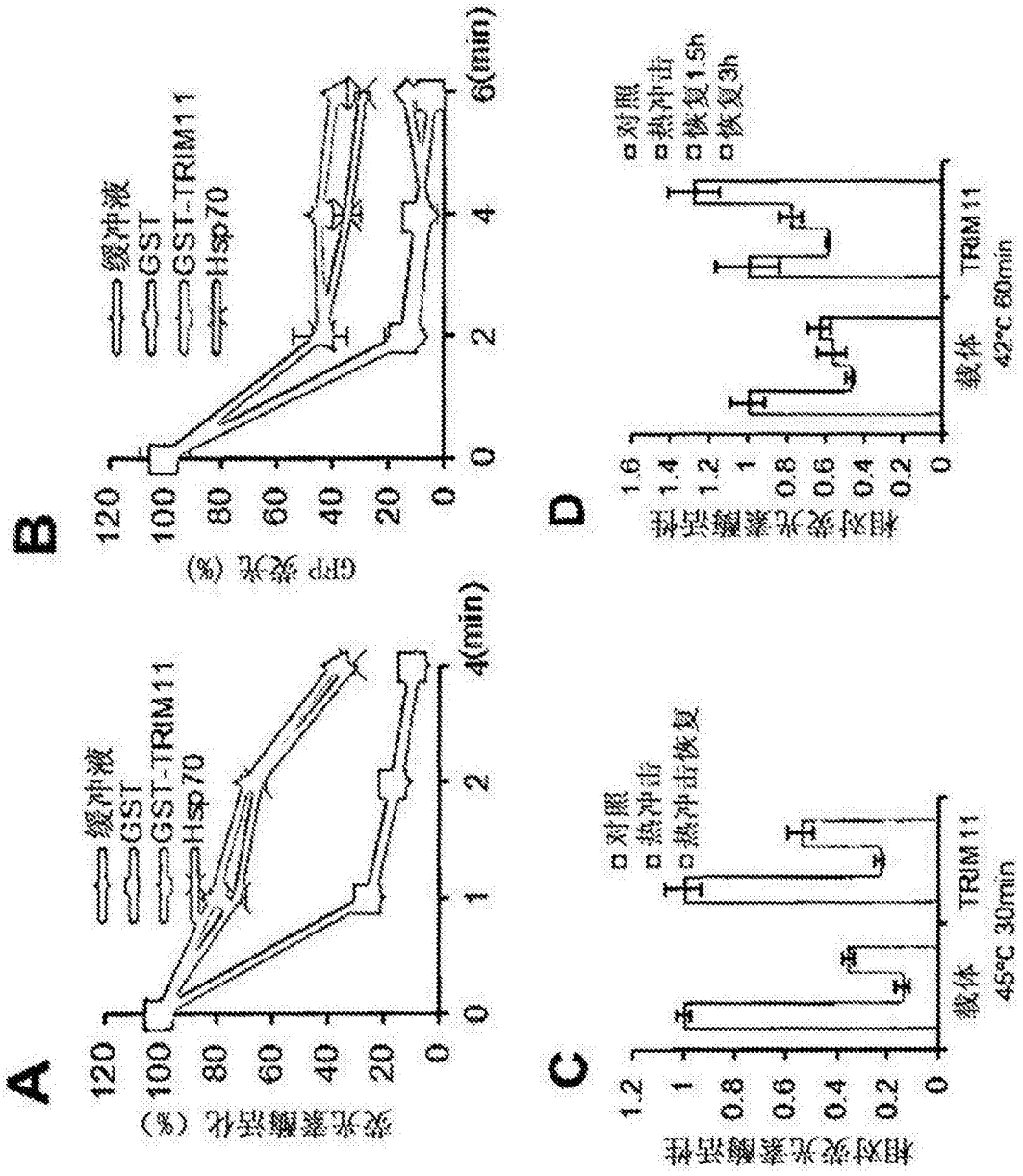
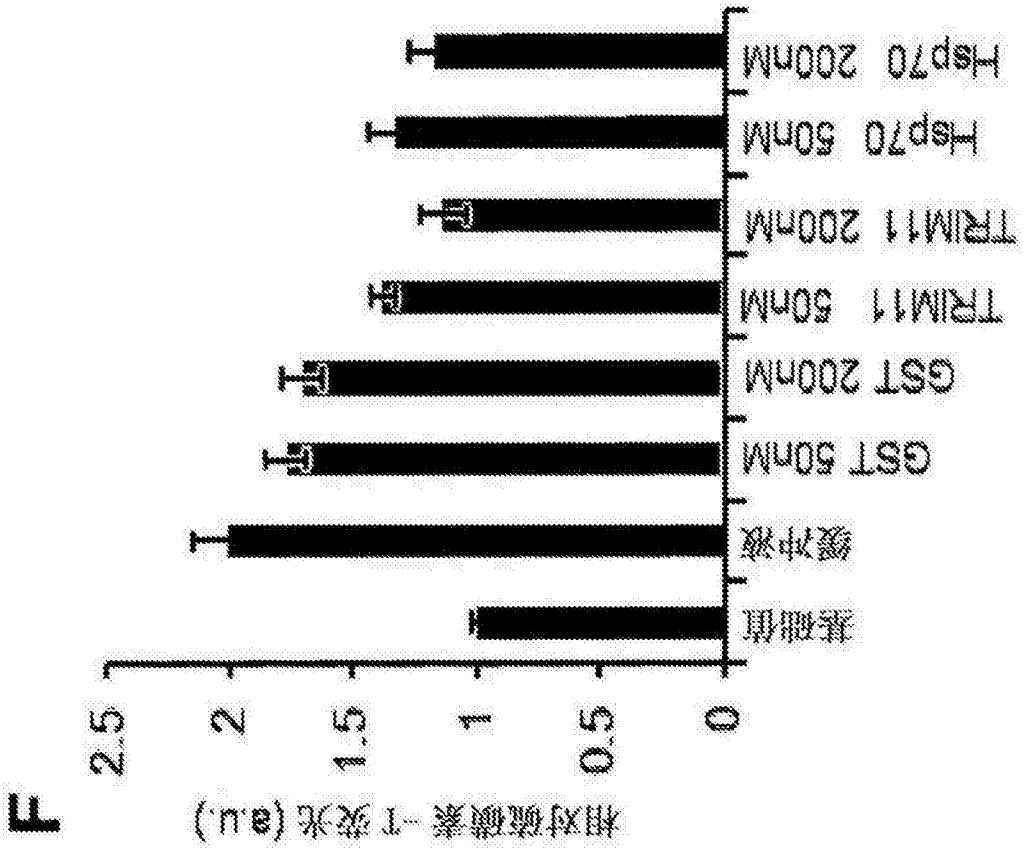

A
荧光素酶活化（%）
缓冲液
GST
GST-TRIM11
Hsp70
4(min)
B
GFP 荧光（%）
6(min)
C
相对荧光素酶活性
对照
热冲击
热冲击恢复
TRIM11
裂体
45°C 30min
D
相对荧光素酶活性
对照
热冲击
恢复1.5h
恢复3h
TRIM11
裂体
42°C 60min

图31A-31D


F
相对硫酸素-T荧光(a.u.)
2.5
2
1.5
1
0.5
0
基础值
缓冲液
GST 50nM
GST 200nM
TRIM11 50nM
TRIM11 200nM
Hsp70 50nM
Hsp70 200nM

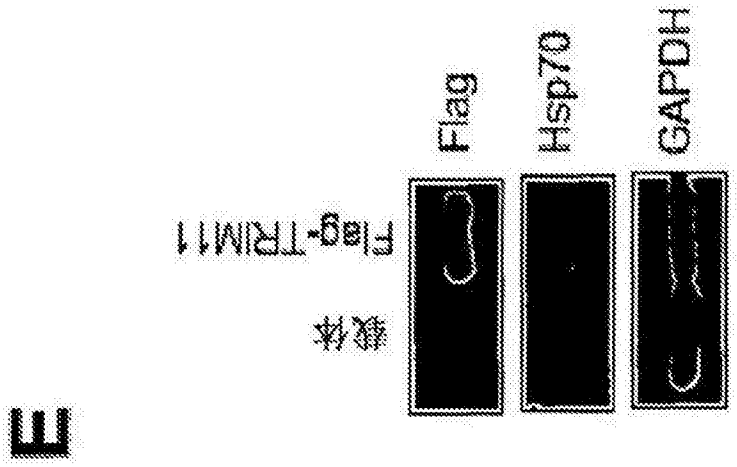

E
载体
Flag-TRIM11
Flag
Hsp70
GAPDH

图31E-31F

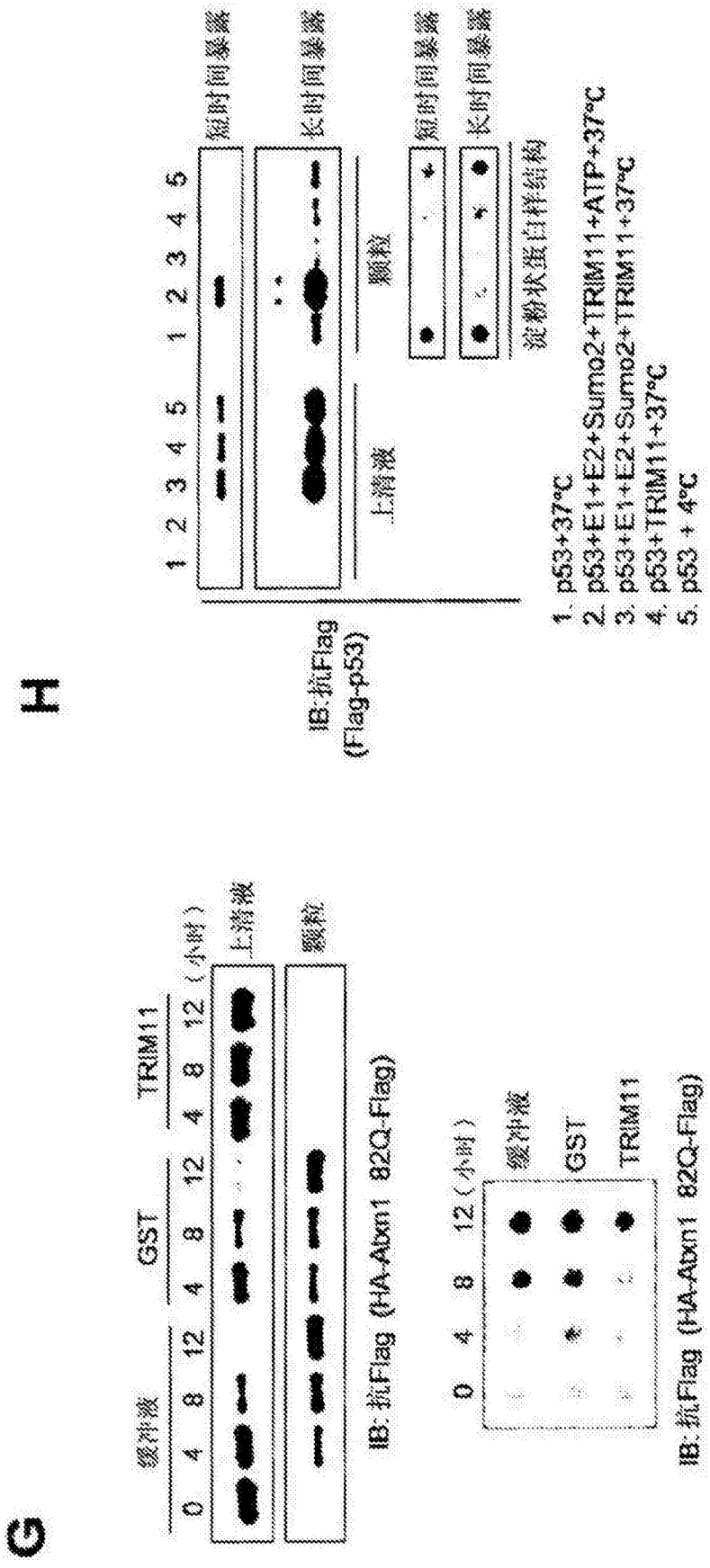

H
1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 6
短时间暴露
长时间暴露
上清液
颗粒
短时间暴露
长时间暴露
淀粉状蛋白样结构
IB:抗Flag
(Flag-p53)
1. p53+37°C
2. p53+E1+E2+Sumo2+TRIM11+ATP+37°C
3. p53+E1+E2+Sumo2+TRIM11+37°C
4. p53+TRIM11+37°C
5. p53 + 4°C
G
缓冲液
GST
TRIM11
0 4 8 12 4 8 12 4 8 12 (小时)
上清液
颗粒
IB: 抗Flag (HA-Abm1 82Q-Flag)
0 4 8 12 (小时)
缓冲液
GST
TRIM11
IB: 抗Flag (HA-Abm1 82Q-Flag)

图31G-31H

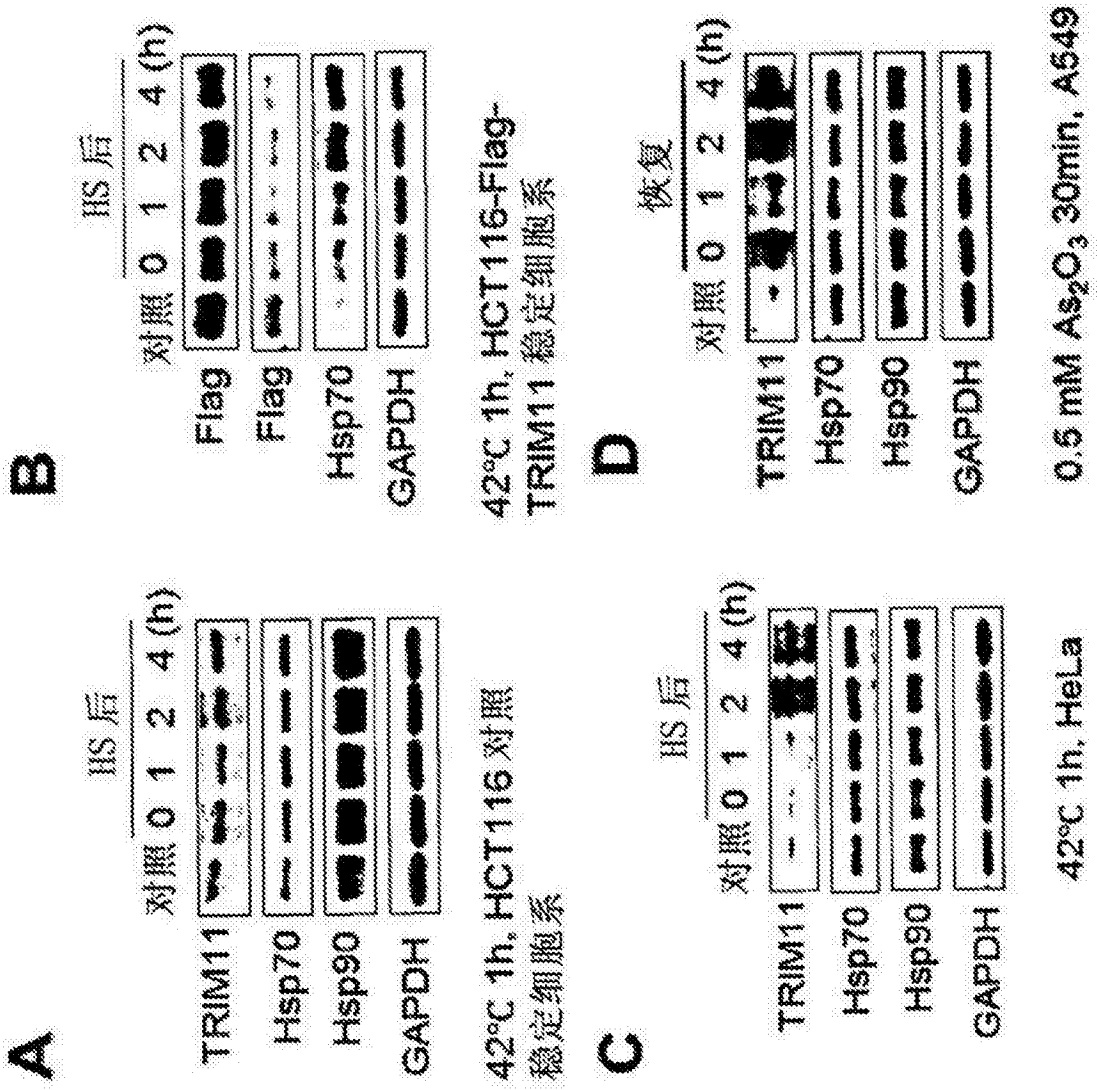

A
HS 后
对照 0 1 2 4 (h)
TRIM11
Hsp70
Hsp90
GAPDH
42℃ 1h, HCT116 对照
稳定细胞系
B
HS 后
对照 0 1 2 4 (h)
Flag
Flag
Hsp70
GAPDH
42℃ 1h, HCT116-Flag-
TRIM11 稳定细胞系
C
HS 后
对照 0 1 2 4 (h)
TRIM11
Hsp70
Hsp90
GAPDH
42℃ 1h, HeLa
D
恢复
对照 0 1 2 4 (h)
TRIM11
Hsp70
Hsp90
GAPDH
0.5 mM As_2O_3 30min, A549

图32A-32D

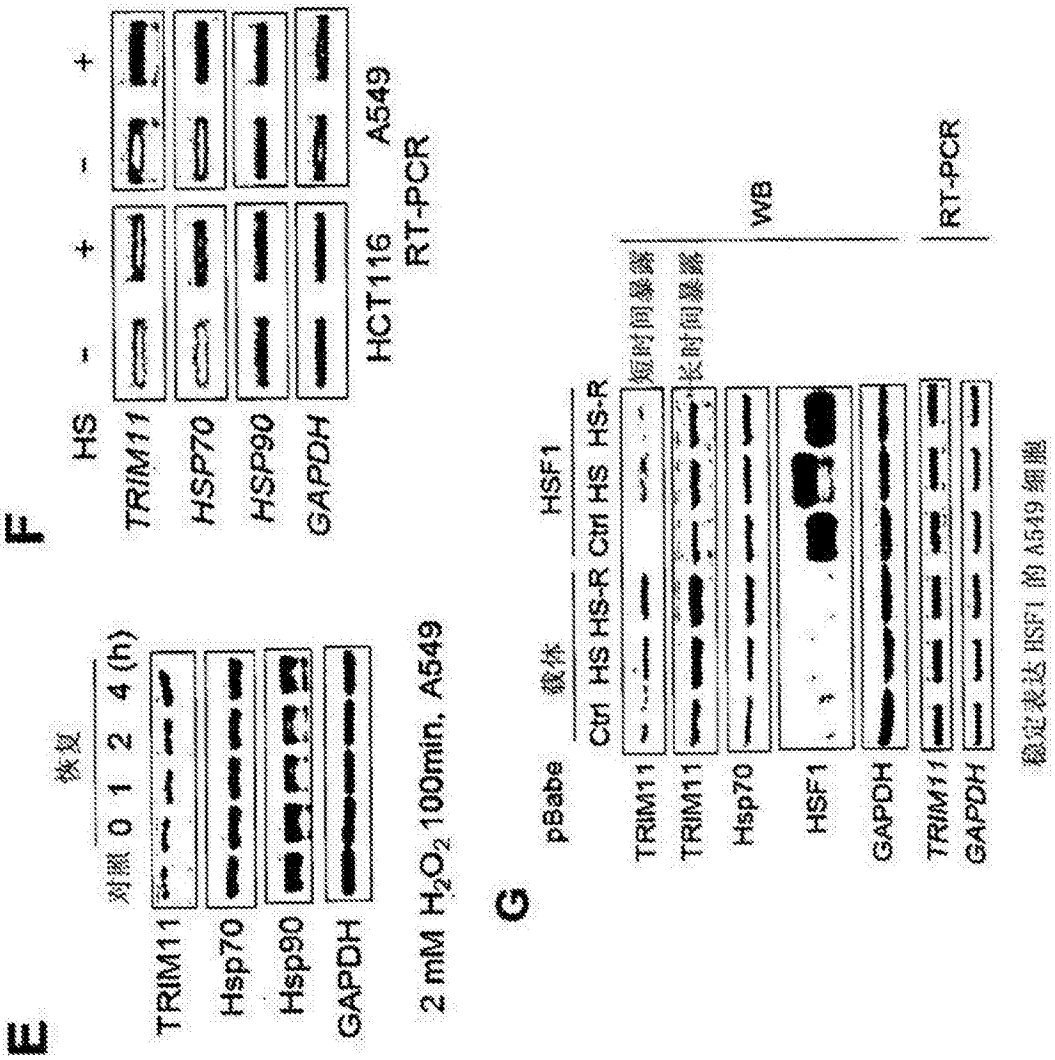
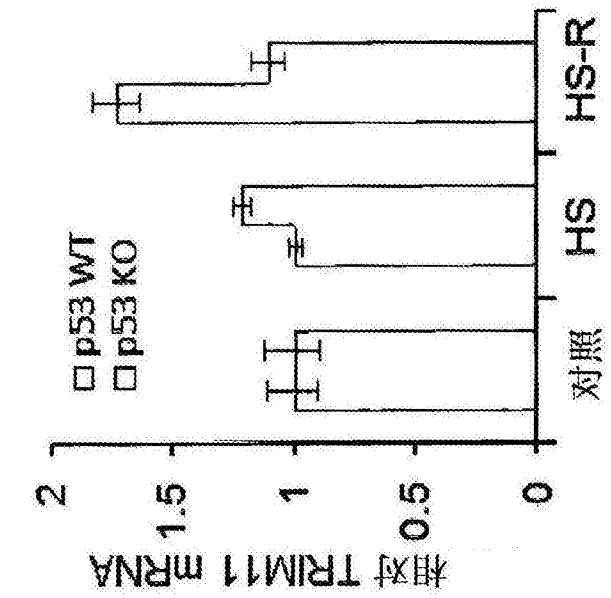

E
恢复
对照 0 1 2 4 (h)
TRIM11
Hsp70
Hsp90
GAPDH
2 mM H_2O_2 100min, A549
F
HS - + - +
TRIM11
HSP70
HSP90
GAPDH
HCT116 A549
RT-PCR
G
pBabe 载体 HSF1
Ctrl HS HS-R Ctrl HS HS-R
TRIM11
TRIM11
Hsp70
HSF1
GAPDH
TRIM11
GAPDH
短时间暴露
长时间暴露
WB
RT-PCR
稳定表达 HSF1 的 A549 细胞

图32E-32G


B
相对 TRIM11 mRNA
2
1.5
1
0.5
0
p53 WT
p53 KO
对照
HS
HS-R

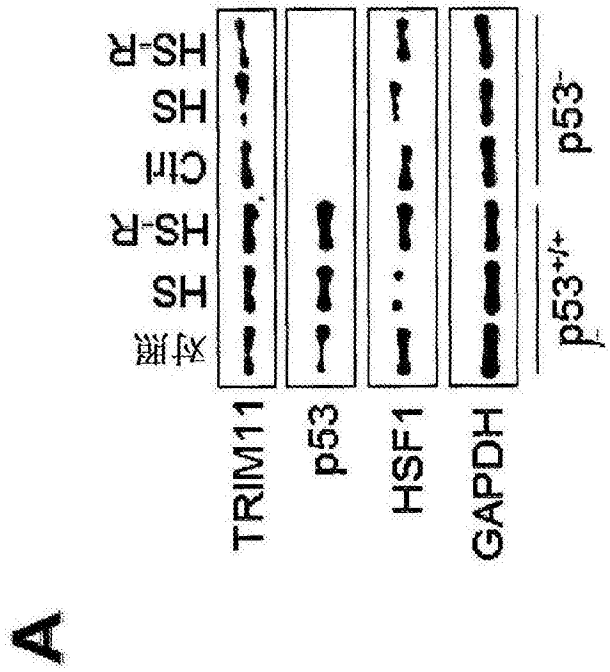

A
TRIM11
p53
HSF1
GAPDH
对照
HS
HS-R
Ctl
HS
HS-R
p53+/+
p53-

图33A-33B

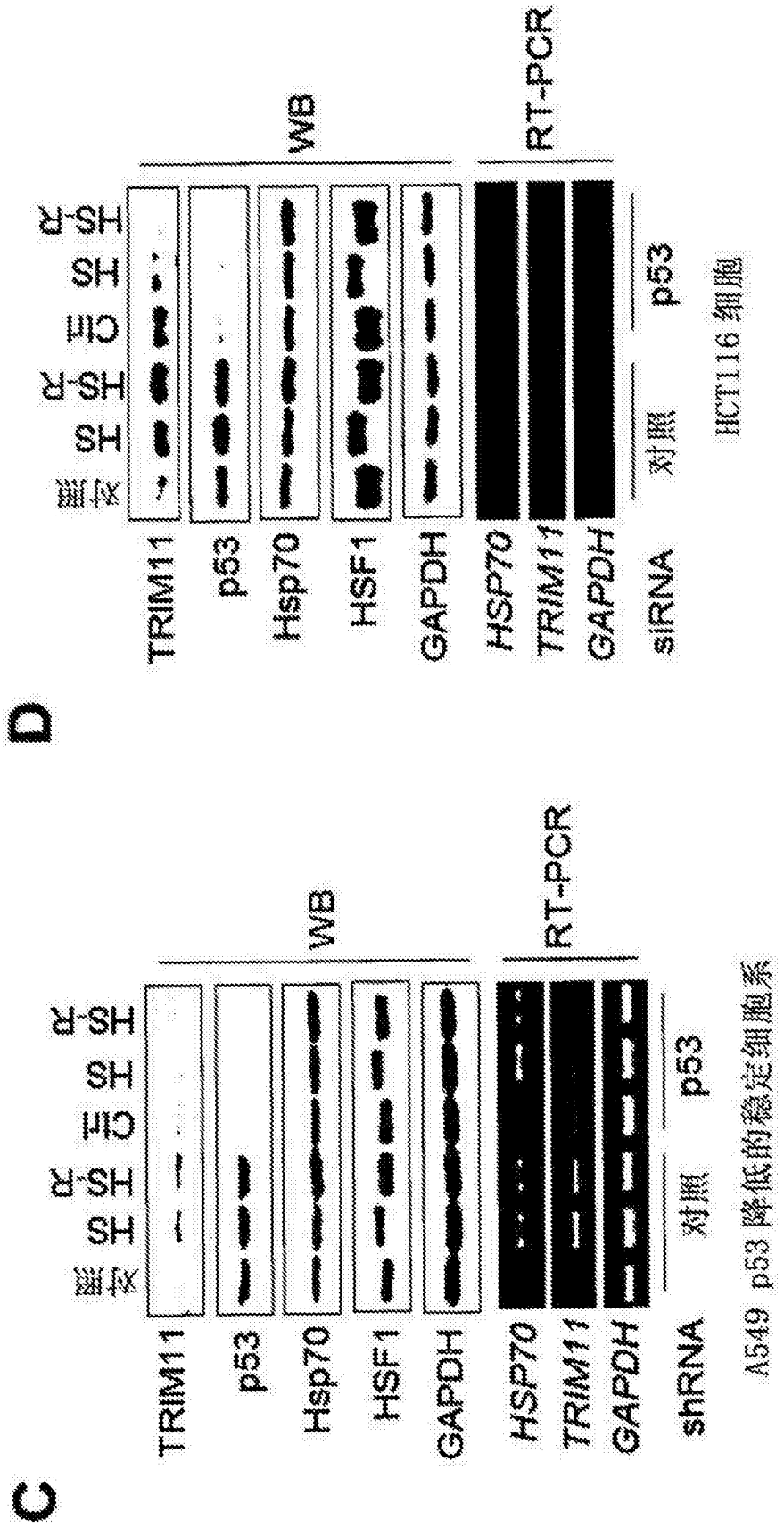

D
WB
RT-PCR
对照
HS
HS-R
Cit
HS-R
HS
对照
TRIM11
p53
Hsp70
HSF1
GAPDH
HSP70
TRIM11
GAPDH
siRNA
对照
p53
HCT116 细胞
C
WB
RT-PCR
对照
HS
HS-R
Cit
HS-R
HS
对照
TRIM11
p53
Hsp70
HSF1
GAPDH
HSP70
TRIM11
GAPDH
shRNA
对照
p53
A549 p53 降低的稳定细胞系

图33C-33D

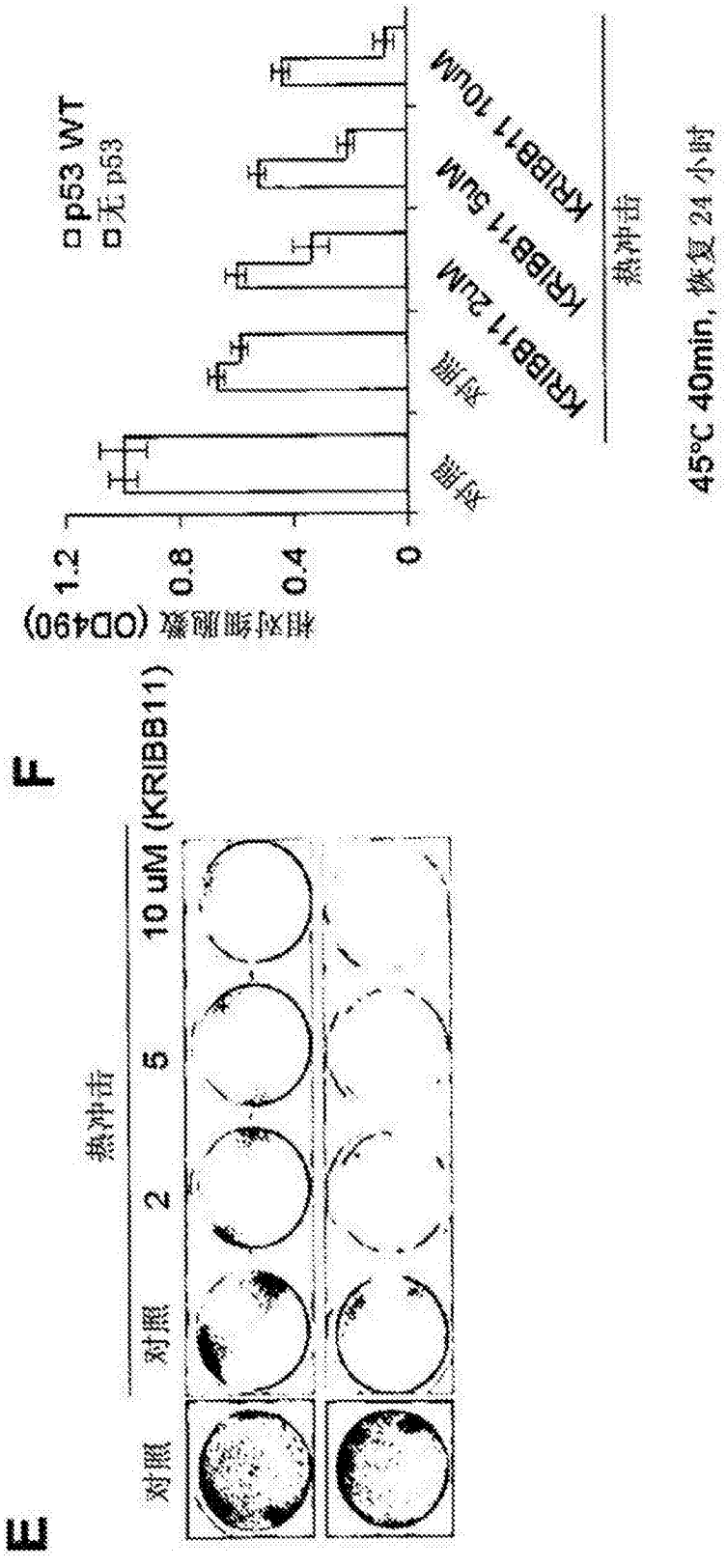

F
E
对照
对照
热冲击
2
5
10 uM (KRIBB11)
相对细胞数 (OD490)
1.2
0.8
0.4
0
对照
对照
KRIBB11 2uM
KRIBB11 5uM
KRIBB11 10uM
热冲击
45°C 40min，恢复 24 小时
p53 WT
无 p53

图33E-33F

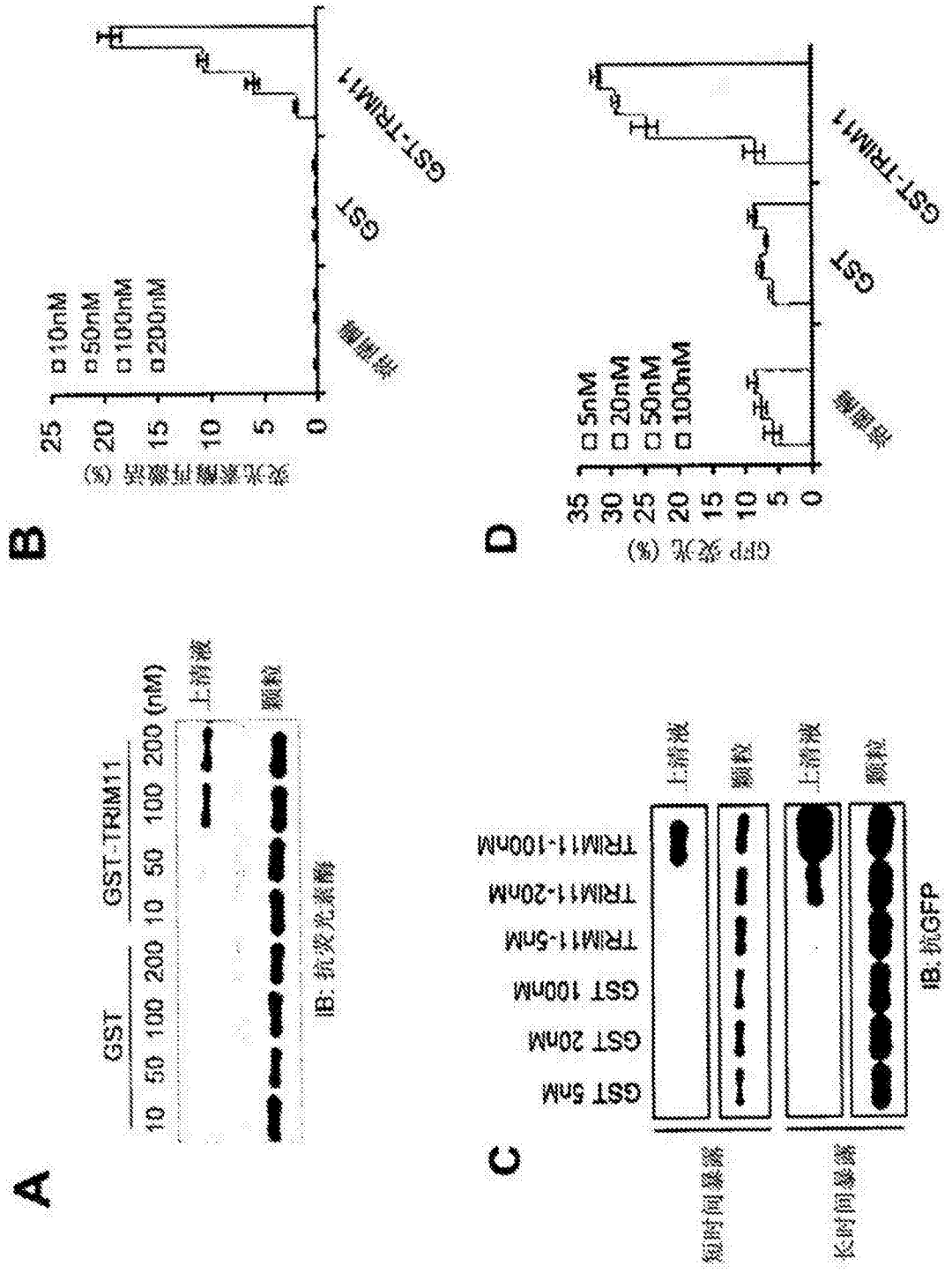

A
GST
GST-TRIM11
10 50 100 200 10 50 100 200 (nM)
上清液
颗粒
IB: 抗荧光素酶
B
□10nM
□50nM
□100nM
□200nM
荧光素酶可溶性 (%)
25 20 15 10 5 0
GST-TRIM11
GST
未加酶
C
GST 5nM
GST 20nM
GST 100nM
TRIM11-5nM
TRIM11-20nM
TRIM11-100nM
上清液
颗粒
上清液
颗粒
短时间孵育
长时间孵育
IB: 抗GFP
D
□5nM
□20nM
□50nM
□100nM
GFP 荧光 (%)
35 30 25 20 15 10 5 0
GST-TRIM11
GST
未加酶

图34A-34D

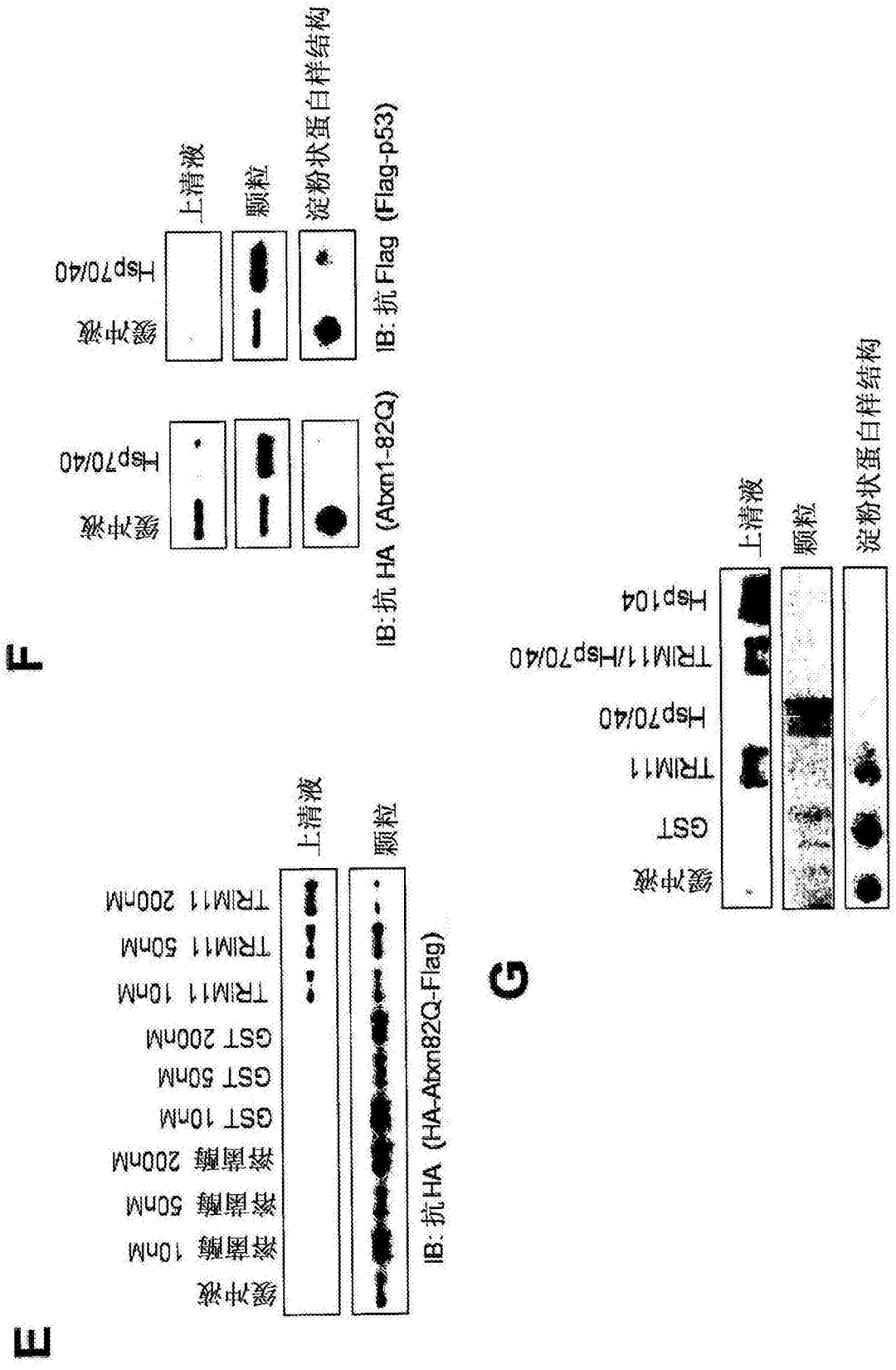

E
缓冲液
淀粉酶 10nM
淀粉酶 50nM
淀粉酶 200nM
GST 10nM
GST 50nM
GST 200nM
TRIM11 10nM
TRIM11 50nM
TRIM11 200nM
上清液
颗粒
IB:抗HA (HA-Abm82Q-Flag)
F
缓冲液
Hsp70/40
缓冲液
Hsp70/40
上清液
颗粒
淀粉状蛋白样结构
IB:抗 HA (Abm1-82Q)
IB: 抗 Flag (Flag-p53)
G
缓冲液
GST
TRIM11
Hsp70/40
TRIM11/Hsp70/40
Hsp104
上清液
颗粒
淀粉状蛋白样结构

图34E-34G

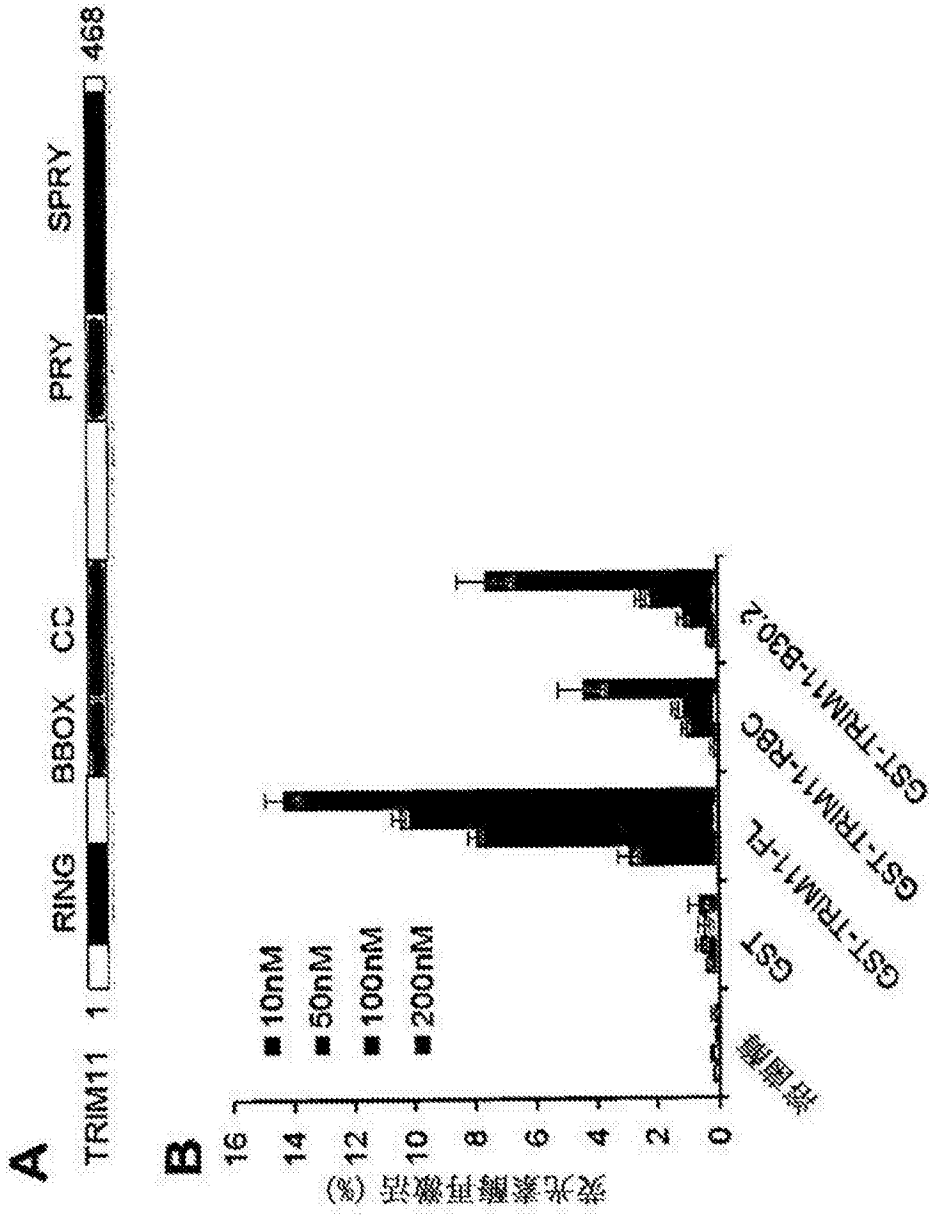
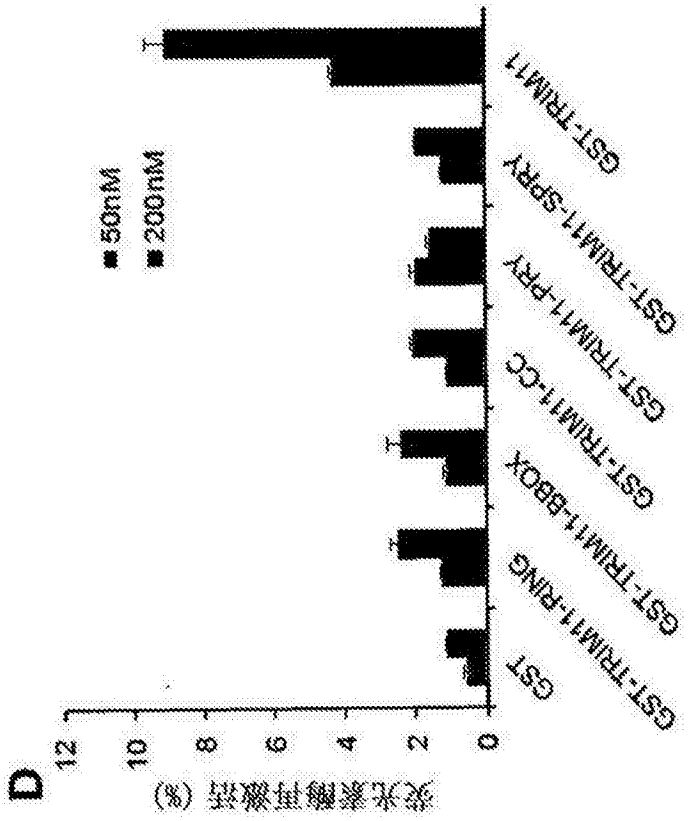

A
TRIM11
1
RING
BBOX
CC
PRY
SPRY
468
B
荧光素酶再激活 (%)
16
14
12
10
8
6
4
2
0
10nM
50nM
100nM
200nM
病毒感
GST
GST-TRIM11-FL
GST-TRIM11-RBCC
GST-TRIM11-B30.2

图35A-35B


D
荧光素酶再激活 (%)
12
10
8
6
4
2
0
50nM
200nM
GST-TRIM11
GST-TRIM11-SPRY
GST-TRIM11-PRY
GST-TRIM11-CC
GST-TRIM11-BBOX
GST-TRIM11-RING
GST

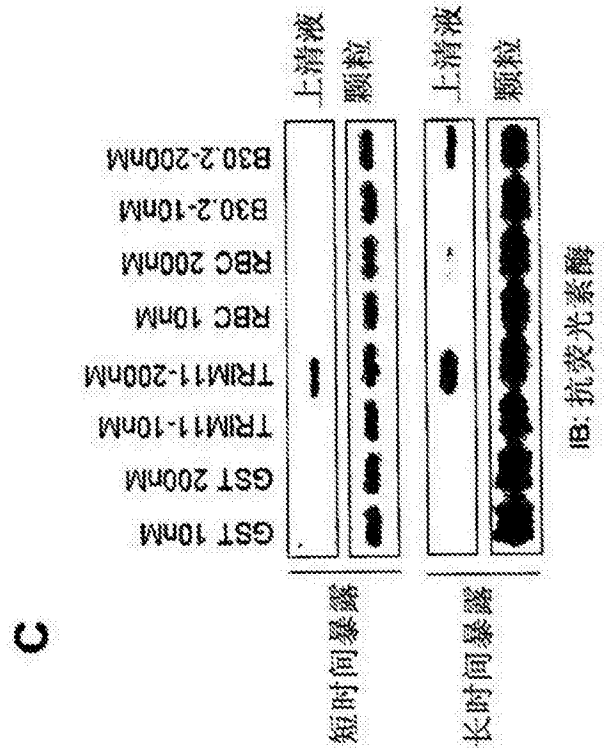

C
长时间共孵育
短时间共孵育
颗粒
上清液
颗粒
上清液
IB: 抗萤光素酶
GST 10nM
GST 200nM
TRIM11-10nM
TRIM11-200nM
RBC 10nM
RBC 200nM
B30.2-10nM
B30.2-200nM

图35C-35D

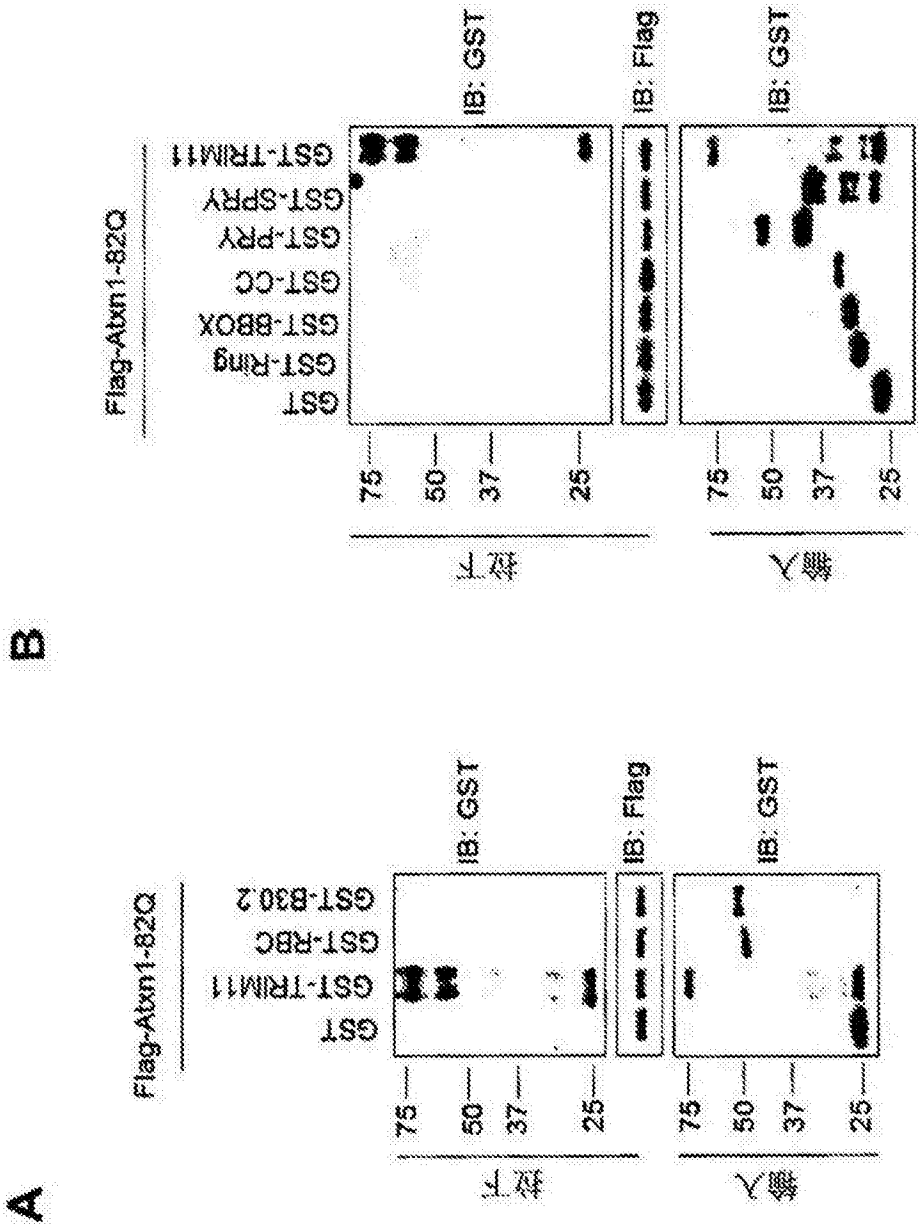

B
IB: GST
IB: Flag
IB: GST
Flag-Atxn1-82Q
GST-TRIM11
GST-SPRY
GST-PRY
GST-CC
GST-BBOX
GST-Rlng
GST
75
50
37
25
拉下
输入
A
IB: GST
IB: Flag
IB: GST
Flag-Atxn1-82Q
GST-B30.2
GST-RBC
GST-TRIM11
GST
75
50
37
25
拉下
输入

图36A-36B

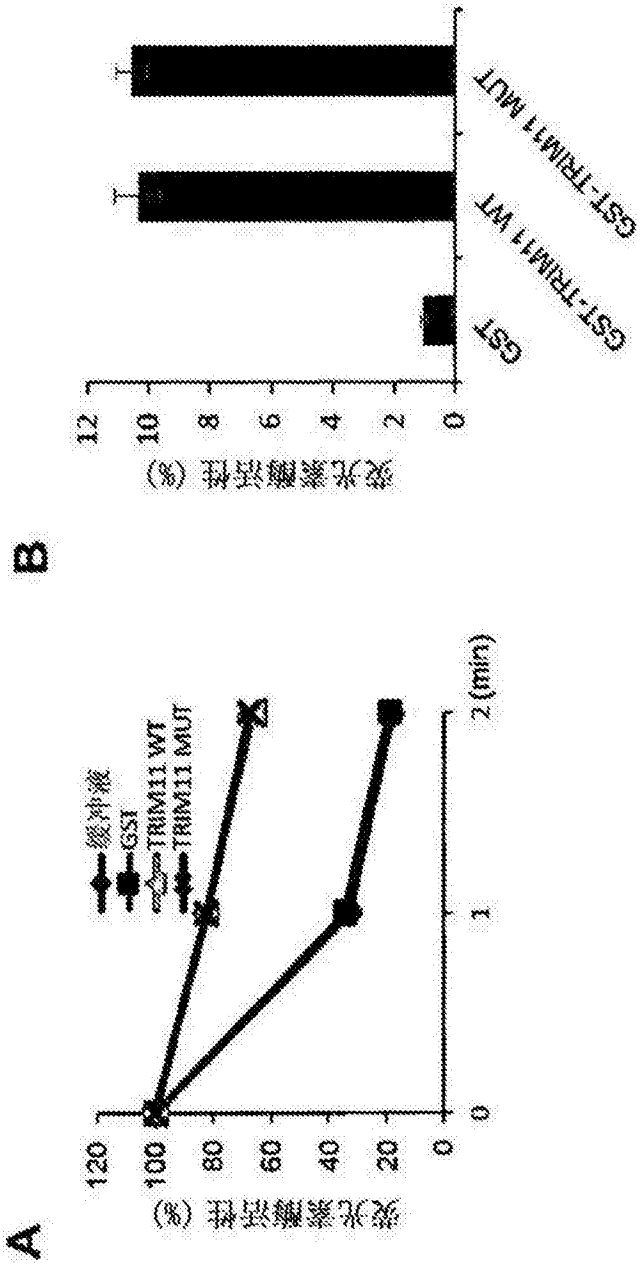

B
荧光素酶活性 (%)
12
10
8
6
4
2
0
GST
GST-TRIM11 WT
GST-TRIM11 MUT
A
荧光素酶活性 (%)
120
100
80
60
40
20
0
0
1
2 (min)
缓冲液
GST
TRIM11 WT
TRIM11 MUT

图37A-37B

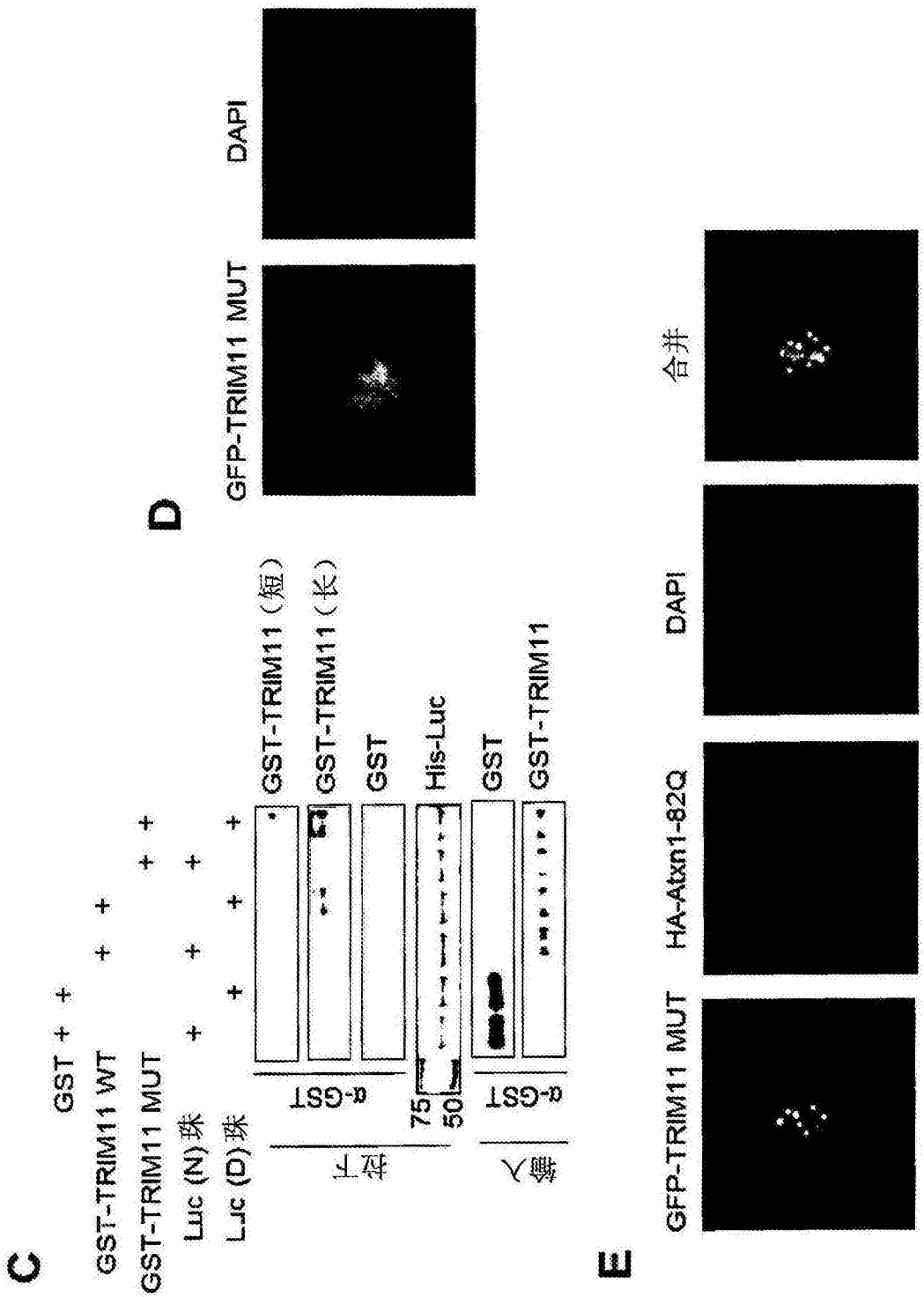

C
GST + +
GST-TRIM11 WT + + +
GST-TRIM11 MUT + + +
Luc (N)珠 + + +
Luc (D)珠 + + +
GST-TRIM11（短）
GST-TRIM11（长）
GST
His-Luc
GST
GST-TRIM11
α-GST
α-GST
75
50
拉下
输入
D
GFP-TRIM11 MUT
DAPI
E
GFP-TRIM11 MUT
HA-Atxn1-82Q
DAPI
合并

图37C-37E

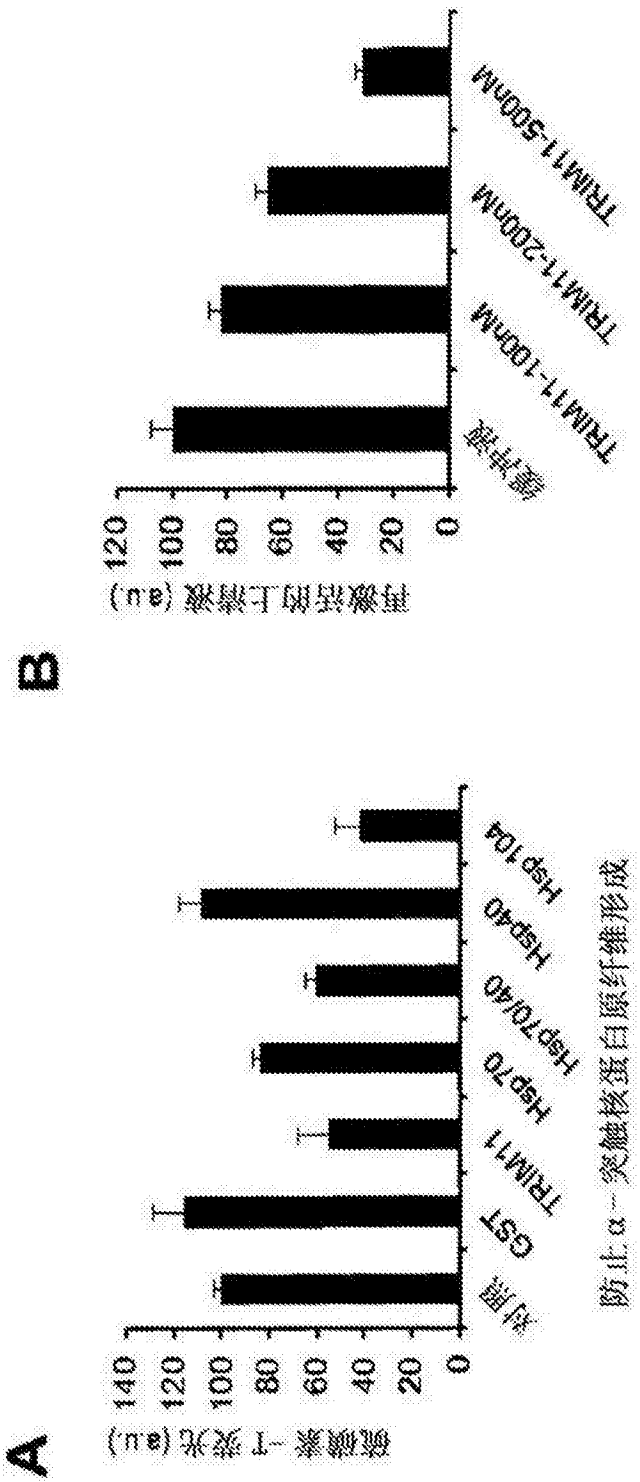

A
硫磺素-T 荧光(a.u)
140
120
100
80
60
40
20
0
载体
GST
TRIM11
HSP70
HSP70/40
HSP40
HSP10A
粘附斑蛋白质结构域-α 止动
B
荧光强度(a.u)
120
100
80
60
40
20
0
载体
TRIM11-100nM
TRIM11-200nM
TRIM11-500nM

图38A-38B

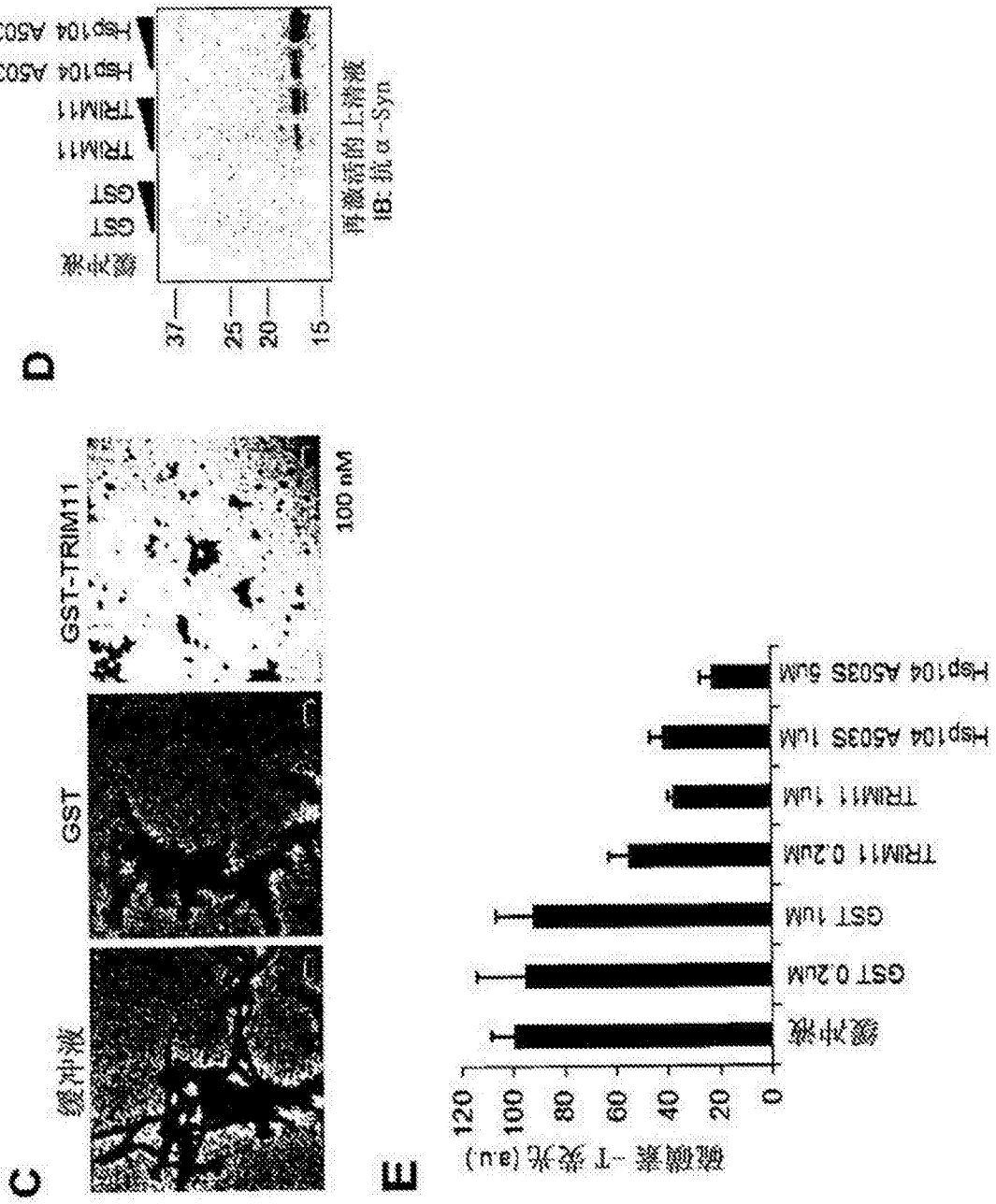

D
WB:抗α-Syn
阳性对照
GST
GST
TRIM11
TRIM11
Hsp104 A503S
Hsp104 A503S
缓冲液
37
25
20
15
C
GST-TRIM11
GST
缓冲液
100 nM
E
缓冲液
GST 0.2uM
GST 1uM
TRIM11 0.2uM
TRIM11 1uM
Hsp104 A503S 1uM
Hsp104 A503S 5uM
硫磺素-T 荧光(a.u)
120
100
80
60
40
20
0

图38C-38E

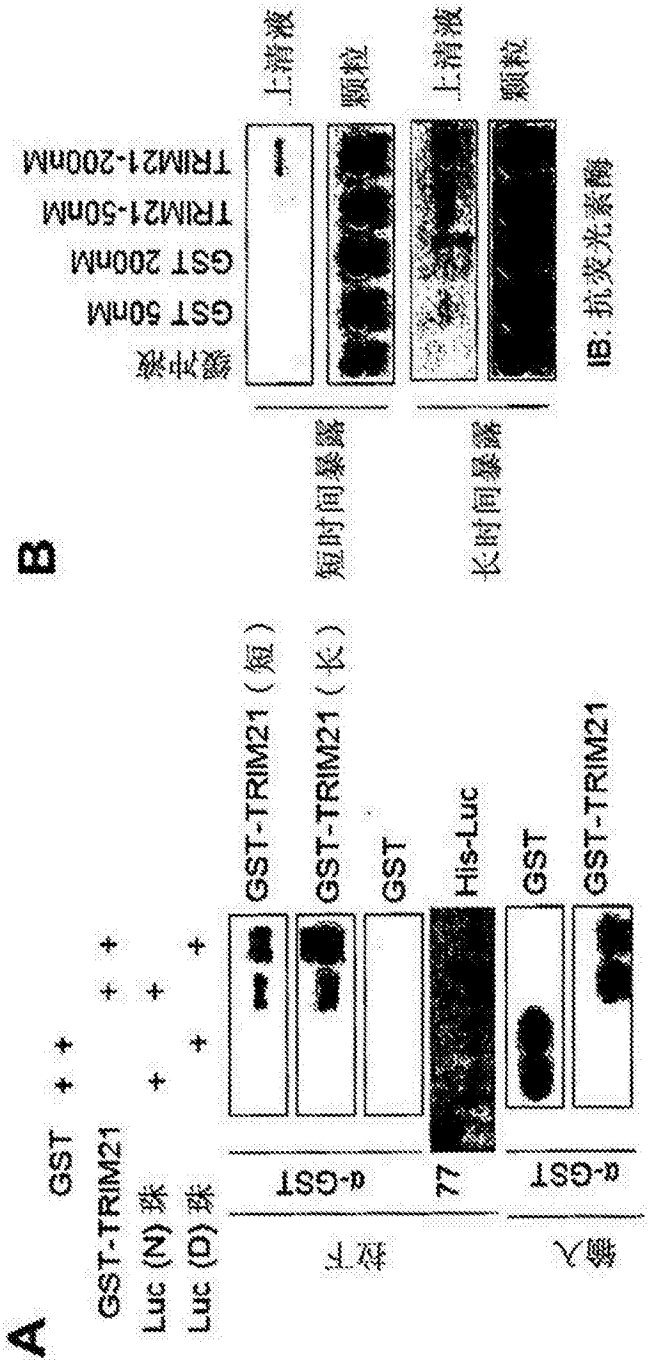
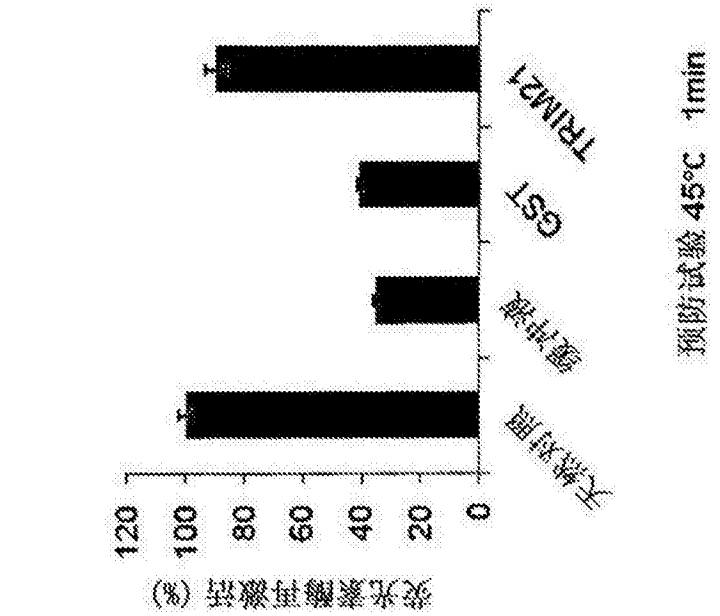
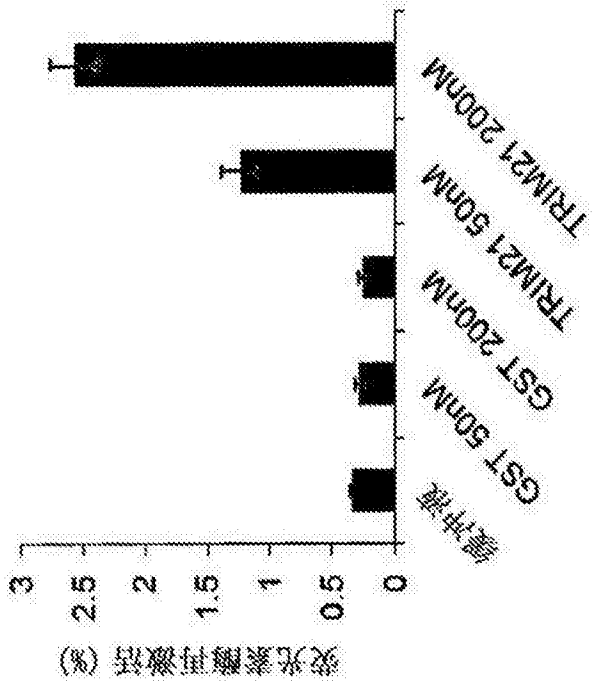

A
GST
GST-TRIM21
Luc (N) 珠
Luc (D) 珠
GST-TRIM21（短）
GST-TRIM21（长）
GST
His-Luc
GST
GST-TRIM21
拉下
α-GST
77
α-GST
输入
B
短时间暴露
长时间暴露
上清液
颗粒
上清液
颗粒
缓冲液
GST 50nM
GST 200nM
TRIM21-50nM
TRIM21-200nM
IB: 抗荧光素酶

图39A-39B

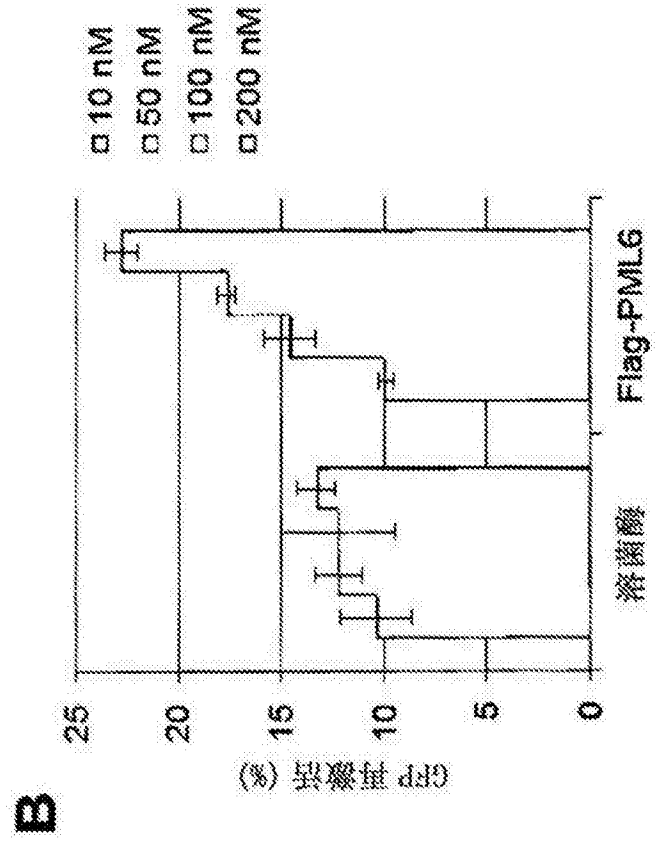

预防试验 45°C 1min
荧光素酶再激活 (%)
120
100
80
60
40
20
0
无热处理
噬菌体
GST
TRIM21

D


荧光素酶再激活 (%)
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
噬菌体
GST 50nM
GST 200nM
TRIM21 50nM
TRIM21 200nM

C

图39C-39D


B
10 nM
50 nM
100 nM
200 nM
Flag-PML6
溶菌酶
25
20
15
10
5
0
GFP 再激活 (%)

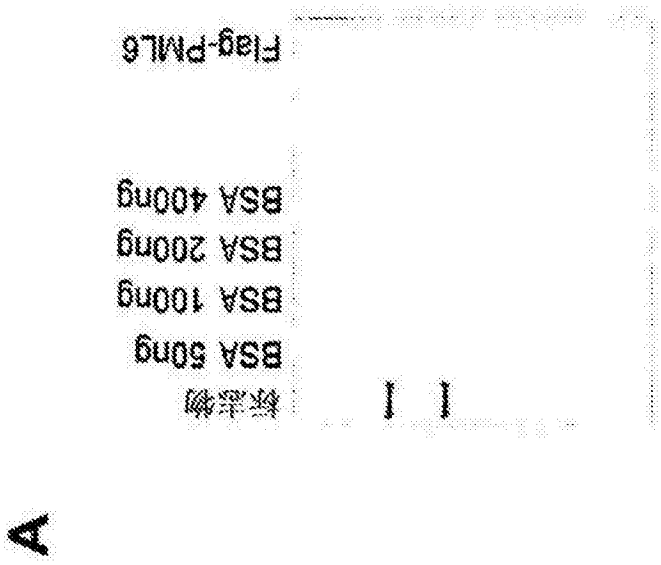

A
Flag-PML6
标志物
BSA 50ng
BSA 100ng
BSA 200ng
BSA 400ng

图40A-40B

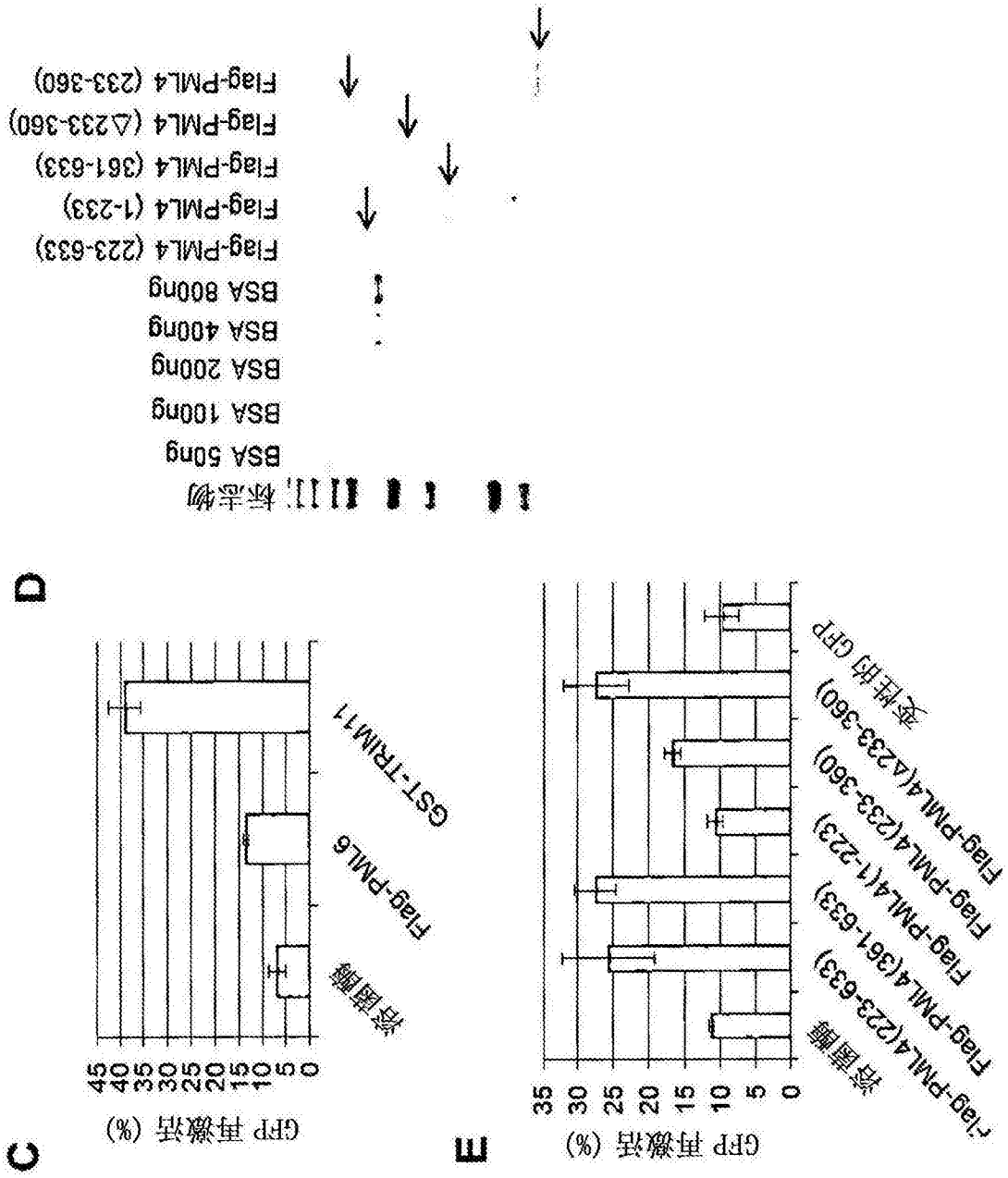
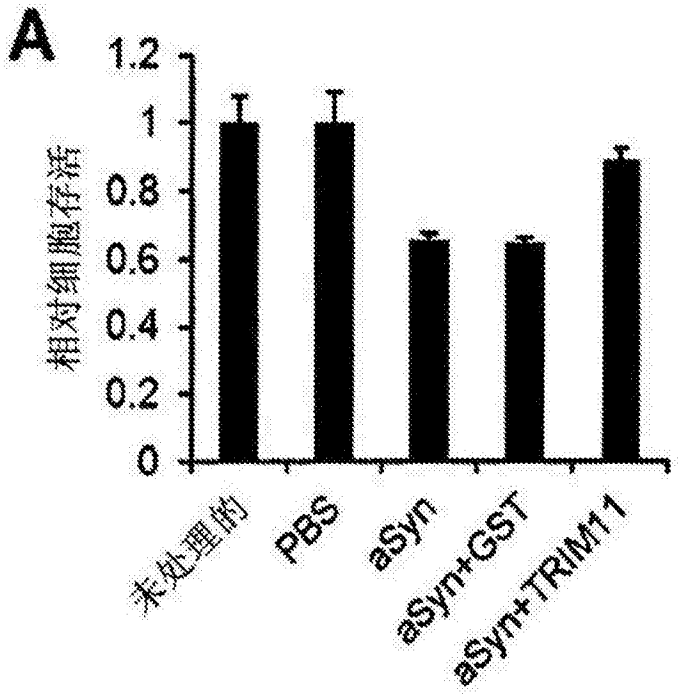

D
标志物
BSA 50ng
BSA 100ng
BSA 200ng
BSA 400ng
BSA 800ng
Flag-PML4 (223-633)
Flag-PML4 (1-233)
Flag-PML4 (361-633)
Flag-PML4 (Δ233-360)
Flag-PML4 (233-360)
C
GFP 再激活 (%)
45 40 35 30 25 20 15 10 5 0
溶菌酶
Flag-PML6
GST-TRIM11
E
GFP 再激活 (%)
35 30 25 20 15 10 5 0
溶菌酶
Flag-PML4(223-633)
Flag-PML4(361-633)
Flag-PML4(1-223)
Flag-PML4(233-360)
Flag-PML4(Δ233-360)
突性的 GFP

图40C-40E


A
相对细胞存活
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
未处理的
PBS
aSyn
aSyn+GST
aSyn+TRIM11

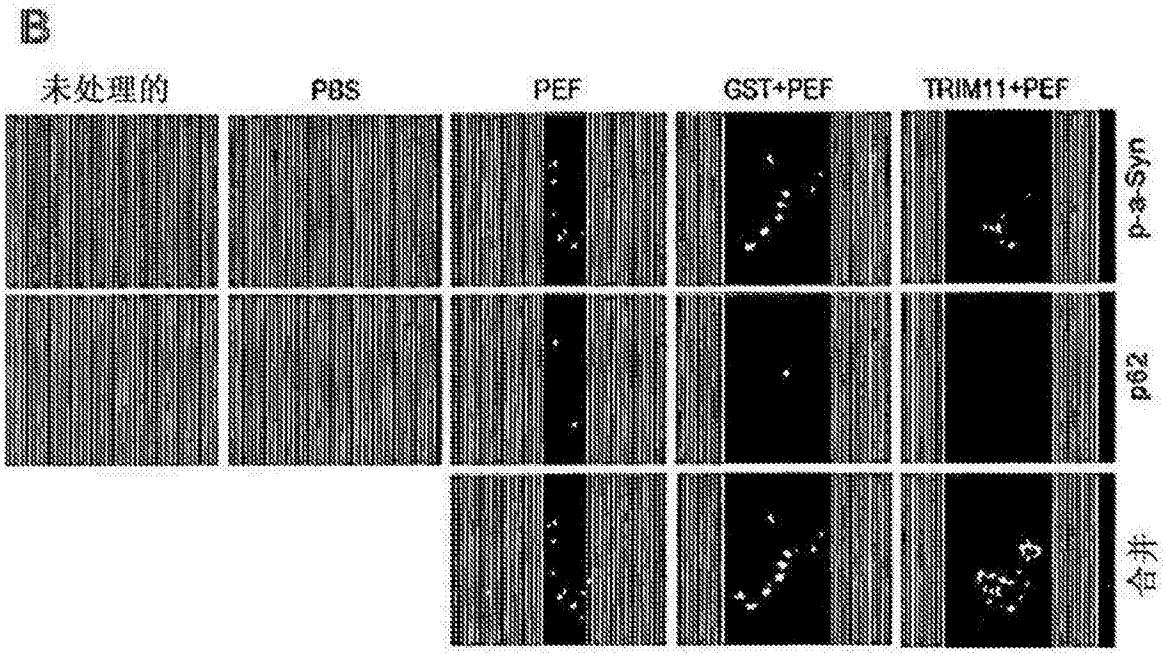

B
未处理的
PBS
PEF
GST+PEF
TRIM11+PEF
p-α-Syn
p62
合并

图41A-41B

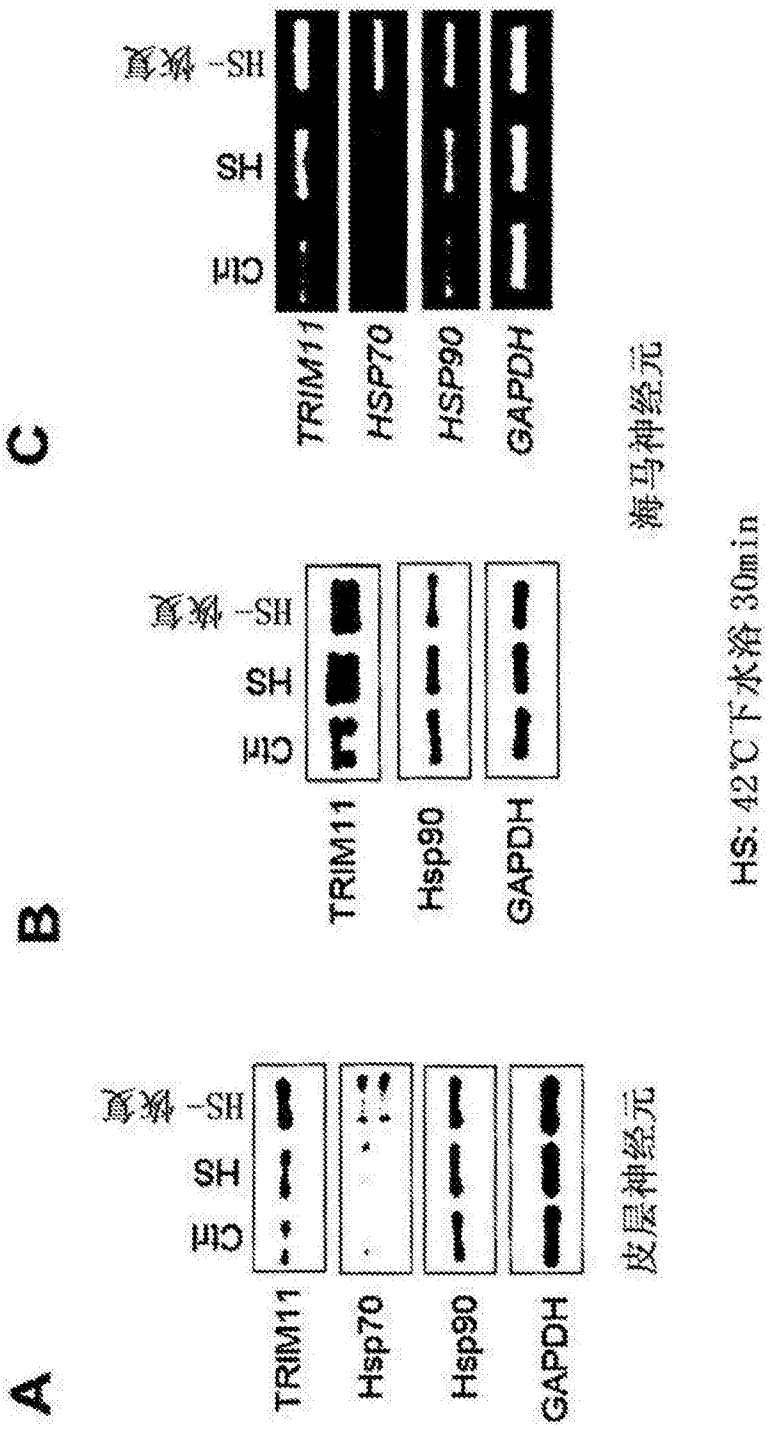

A
TRIM11
Hsp70
Hsp90
GAPDH
皮层神经元
Ctl
HS
HS-恢复
B
TRIM11
Hsp90
GAPDH
海马神经元
Ctl
HS
HS-恢复
C
TRIM11
HSP70
HSP90
GAPDH
Ctl
HS
HS-恢复
HS: 42℃下水浴 30min

图42A-42C