



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107076746 B

(45)授权公告日 2020.05.29

(21)申请号 201580055946.0

(22)申请日 2015.08.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107076746 A

(43)申请公布日 2017.08.18

(30)优先权数据

62/037,180 2014.08.14 US

62/105,938 2015.01.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.04.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2015/050823 2015.08.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/024278 EN 2016.02.18

(73)专利权人 米密德诊断学有限公司

地址 以色列提拉特哈卡尔迈勒市

(72)发明人 埃兰·埃登 克福·奥韦

罗伊·纳冯 阿萨夫·柯汉多坦

欧加·波依科

(74)专利代理机构 上海翼胜专利商标事务所

(普通合伙) 31218

代理人 翟羽

(51)Int.Cl.

G01N 33/569(2006.01)

(56)对比文件

WO 2013117746 A1,2013.08.15,

CN 103119444 A,2013.05.22,

Pepe MS.Combining diagnostic test

results to increase accuracy.

《Biostatistics》.2000,第1卷(第2期),

审查员 毕秀华

权利要求书3页 说明书92页

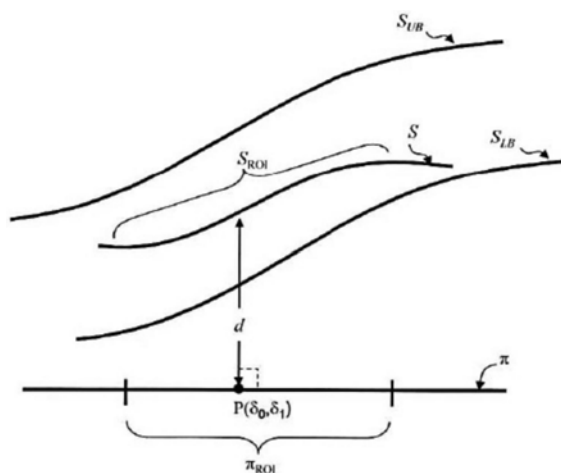
序列表64页 附图82页

(54)发明名称

使用流形和超平面进行生物学数据的计算机分析

(57)摘要

本发明公开一种分析生物学数据的方法,所述生物学数据包含在一受验者的血液中的数个多肽的数个表达数值。所述方法包含:计算一曲线的一区段和方向所定义的一轴之间一距离,所述距离是在沿着所述方向的一坐标定义的所述曲线上的一点处被计算。所述方法还包含将所述距离关联至一细菌感染存在、不存在或所述受验者具有所述细菌感染的可能性。所述坐标由所述表达数值的一组合所定义,其中至少90%的所述区段介于一下界限线和一上界限线之间。



1. 一种用于分析生物学数据的系统,所述系统包含

一硬件处理器,所述硬件处理器用于执行储存在一计算机可读介质上的数个计算机程序指令,所述计算机程序指令包含:

数个计算机程序指令,用于接收生物学数据,所述生物学数据包含在一受验者的血液中的数个多肽的数个表达数值,其中所述数个多肽中的每一个选自于CRP、IP-10、TRAIL、IL1ra、PCT以及SAA所组成的一族群;

数个计算机程序指令,用于计算一弯曲表面S的一区段 S_{ROI} 和由一第一方向与一第二方向所定义的一平面 π 之间的一第一距离d,所述第一距离d是在垂直于所述平面 π ,并且在所述平面 π 上的一点P与所述弯曲表面S上的一点之间被计算,所述点由沿着所述第一方向的第一坐标 δ_0 以及沿着所述第二方向的第二坐标 δ_1 被定义;以及

数个计算机程序指令,用于将所述第一距离关联至一细菌感染是否存在、不存在或所述受验者具有所述细菌感染的可能性;

其中每个所述坐标是由所述表达数值的一不同组合所定义,

其中所述第一坐标 δ_0 被定义为 $\delta_0 = a_0 + a_1 D_1 + a_2 D_2 + \dots + \phi_0$,其中所述第二坐标 δ_1 被定义为 $\delta_1 = b_0 + b_1 D_1 + b_2 D_2 + \dots + \phi_1$,其中 $a_0, a_1, \dots$ 和 $b_0, b_1, \dots$ 都是常数和预定系数,且所述变量 $D_1, D_2, \dots$ 中的每一个分别是所述数个多肽中的一个的一表达水平,以及 δ_0 和 δ_1 是0或相对于所述表达水平中至少一个是非线性的,以及

其中至少90%的所述区段介于一下界限表面 $f(\delta_0, \delta_1) - \varepsilon_0$ 和一上界限表面 $f(\delta_0, \delta_1) + \varepsilon_1$ 之间,其中所述 $f(\delta_0, \delta_1)$ 等于 $\exp(\delta_0) / (1 + \exp(\delta_0) + \exp(\delta_1))$,以及其中所述 ε_0 和所述 ε_1 中的每一个皆小于0.5。

2. 如权利要求1所述的系统,其特征在于:所述表达数值通过一测量系统来测量,所述测量系统进行至少一自动测定,所述自动测定选自于一自动ELISA、一自动免疫测定以及一自动功能测定所组成的一族群;且所述硬件处理器自所述测量系统接收所述生物学数据。

3. 如权利要求2所述的系统,其特征在于:所述接收是在一互联网网络上通过一网络接口。

4. 如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:对于所述坐标中的至少一个,所述表达数值的所述组合包含所述表达数值的一线性组合。

5. 如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:对于所述坐标中的至少一个,所述表达数值的所述组合包括至少一非线性项对应于所述表达数值中的至少一个。

6. 如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:所述数个计算机程序指令还包含:

数个计算机程序指令,用于计算垂直于所述平面 π ,介于所述平面 π 上的一点与一第二弯曲表面的一区段上的一对应点之间的一第二距离,所述点由所述第一坐标 δ_0 以及所述第二坐标所定义;以及

数个计算机程序指令,用于使所述第二距离关联至一病毒感染的存在、不存在或所述受验者具有所述病毒感染的可能性;

其中至少90%的所述第二弯曲表面的所述区段介于一第二下界限表面 $g(\delta_0, \delta_1) - \varepsilon_2$ 和一第二上界限表面 $g(\delta_0, \delta_1) + \varepsilon_3$ 之间,其中所述 $g(\delta_0, \delta_1)$ 等于 $\exp(\delta_0) / (1 + \exp(\delta_0) + \exp(\delta_1))$,以及其中所述 ε_2 和所述 ε_3 中的每一个皆小于0.5。

7. 如权利要求6所述的系统,其特征在于:所述数个计算机程序指令还包含:数个计算

机程序指令,基于所述第一距离,获得所述受验者具有一细菌感染的所述可能性;

基于所述第二距离,获得所述受验者具有一病毒感染的所述可能性;

比较每一个所述可能性和一对应的预定阈值;以及

当每一个所述可能性都在所述对应的预定阈值以下,则确定患者可能具有一非感染性疾病。

8.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:所述数个多肽包含至少三种多肽。

9.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:所述数个多肽包含至少三种多肽,选自于CRP、IP-10、TRAIL、IL1ra、PCT以及SAA所组成的一族群。

10.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:所述数个多肽包含至少CRP和TRAIL。

11.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:所述数个多肽包含至少CRP、TRAIL以及IP-10。

12.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:所述数个计算机程序指令还包含:数个计算机程序指令,用于产生所述可能性的一输出,所述输出以文本呈现。

13.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:所述数个计算机程序指令还包含:数个计算机程序指令,用于产生所述可能性的一输出,所述输出以图形化呈现。

14.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:所述数个计算机程序指令还包含:数个计算机程序指令,用于产生所述可能性的一输出,所述输出使用一颜色索引呈现。

15.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:所述血液样本是全血。

16.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:所述血液样本是全血中的一部份。

17.如权利要求16所述的系统,其特征在于:所述血液的所述部份包含血清或血浆。

18.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:所述系统还包含:

一测量系统,用于确定所述表达数值,所述测量系统被设置用以进行至少一种测定,所述测定选自于一自动ELISA、一自动免疫测定以及一自动功能测定所组成的一族群;以及

一网络接口,自所述测量系统接收所述表达数值。

19.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:通过远离所述受验者的所述硬件处理器来执行所述计算和所述关联。

20.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:通过所述受验者附近的所述硬件处理器来执行所述计算和所述关联。

21.如权利要求1至3任一项所述的系统,其特征在于:通过在一云计算设施的一云计算资源处的所述硬件处理器来执行所述计算和所述关联。

22.一种计算机软件产品,其特征在于:所述计算机软件产品包含一计算机可读介质,其中储存数个程序指令,所述数个程序指令包含:

数个计算机程序指令,用于接收生物学数据,所述生物学数据包含在一受验者的血液中的数个多肽的数个表达数值,其中所述数个多肽中的每一个选自于CRP、IP-10、TRAIL、IL1ra、PCT以及SAA所组成的一族群;

数个计算机程序指令,用于计算一弯曲表面S的一区段 S_{ROI} 和由一第一方向与一第二方向所定义的一平面 π 之间的一第一距离d,所述第一距离d是在垂直于所述平面 π ,并且在所

述平面 π 上的一点P与所述弯曲表面S上的一点之间被计算,所述点由沿着所述第一方向的一第一坐标 δ_0 以及沿着所述第二方向的一第二坐标 δ_1 被定义;以及

数个计算机程序指令,用于将所述第一距离关联至一细菌感染是否存在、不存在或所述受验者具有所述细菌感染的可能性;其中每个所述坐标是由所述表达数值的一不同组合所定义,

其中所述第一坐标 δ_0 被定义为 $\delta_0 = a_0 + a_1 D_1 + a_2 D_2 + \dots + \phi_0$,其中所述第二坐标 δ_1 被定义为 $\delta_1 = b_0 + b_1 D_1 + b_2 D_2 + \dots + \phi_1$,其中 $a_0, a_1, \dots$ 和 $b_0, b_1, \dots$ 都是常数和预定系数,且所述变量 $D_1, D_2, \dots$ 中的每一个分别是所述数个多肽中的一个的一表达水平,以及 δ_0 和 δ_1 是0或相对于所述表达水平中至少一个是非线性的,以及

其中至少90%的所述区段介于一下界限表面 $f(\delta_0, \delta_1) - \varepsilon_0$ 和一上界限表面 $f(\delta_0, \delta_1) + \varepsilon_1$ 之间,其中所述 $f(\delta_0, \delta_1)$ 等于 $\exp(\delta_1) / (1 + \exp(\delta_0) + \exp(\delta_1))$,以及其中所述 ε_0 和所述 ε_1 中的每一个皆小于0.5。

23. 一种用于分析生物学数据的系统,其特征在于:所述系统包含:

一第一隔间,设置用以测量具有一未知疾病的一受验者的血液中的数个多肽的数个表达数值;

一第二隔间,包含具有一计算机可读介质的一硬件处理器,所述计算机可读介质储存如权利要求22所述的计算机软件产品;以及

一显示装置;

其中所述硬件处理器设置用以自所述第一隔间接收数个表达数值测量结果,以及用以输出数个分析结果到所述显示装置。

24. 如权利要求23所述的系统,其特征在于:所述第一隔间、所述第二隔间,以及所述显示装置被安装或整合于一手持装置的一本体上。

使用流形和超平面进行生物学数据的计算机分析

[0001] 关联申请案

[0002] 此申请要求于2014年8月14日申请的美国临时申请案编号62/037,180以及于2015年1月21日申请的美国临时申请案编号62/105,938的优先权的权利,它们的内容通过参照其整体并入本文。

[0003] 技术领域及背景技术

[0004] 本发明,在其一些实施例中,关于计算机分析,且更特别但并不排除地,关于生物学数据的计算机分析,例如为了区分细菌感染和非细菌感染之间,和/或细菌感染和病毒感染之间,和/或感染性与非感染性疾病之间的不同的目的。

[0005] 抗生素(Abx)是世界上最常用的处方药类药物,全球市场达250-300亿美元。Abx也是世界上滥用最多的药物,有所有药物中的一大部份(40-70%)的被错误的处方(Linder, J.A.和R.S.Stafford于2001年;Scott, J.G.和D.Cohen等人于2001年;Davey, P.和E.Brown等人于2006年;Cadieux, G.和R.Tamblyn等人于2007年;Pulcini, C.和E.Cua等人于2007年), (“CDC-Get Smart:Fast Facts About Antibiotic Resistance”2011)。

[0006] Abx滥用的一种类型是在非细菌性疾病,如病毒感染的情况下施用对此疾病无效的药物。例如,根据美国疾病防控中心CDC,在美国每年开出超过6千万个错误Abx处方来治疗流感。Abx过度处方的医疗保健和经济后果包括:(i) 全球非必要处方的抗生素的成本,每年估算大于100亿美元;(ii) 非必要Abx治疗导致的副作用降低医疗保健的品质,导致并发症和长时间住院治疗(如过敏反应,Abx相关腹泻,肠酵母病等),以及(iii) 由过度使用所致的细菌的抗性菌株的出现(CDC已宣称细菌的抗生素耐性增长为“21世纪世界最紧迫的健康问题之一”(Arias, C.A.和B.E.Murray于2009年;“CDC-About Antimicrobial Resistance”,2011))。

[0007] 抗生素处方不足也并不罕见。例如,在美国,多达15%的成人细菌肺炎住院患者延缓接受或未接受Abx治疗,即使在这些情况下早期治疗可挽救生命并且减少并发症(Houck, P.M.和D.W.Bratzler等人,2002)。

[0008] 感染性疾病诊断的技术具有降低Abx滥用相关的相关健康和财政负担的潜力。理想地,这种技术应该:(i) 准确区分细菌和病毒感染;(ii) 迅速(几分钟内);(iii) 能够区分病原性细菌和身体天然菌群一部分的非病原性细菌;(iv) 区分混合共同感染和纯病毒感染,以及(v) 适用于病原体难于接近的病例(如鼻窦炎、肺炎、中耳炎、支气管炎等)。

[0009] 目前解决方案(例如培养、PCR和免疫测定法)未满足所有这些要求:(i) 一些化验产生很差的诊断准确度(如低灵敏度或特异性)(Uyeki等人,2009),并且受限于有限集合的细菌或病毒菌株;(ii) 它们常常需要数小时至数天时间;(iii) 它们未辨别病原性和非病原性细菌(DeL Mar, C,1992),因此导致假阳性;(iv) 它们常常不能辨别混合与纯病毒感染和(v) 它们需要对感染位点直接取样,在其中寻找致病剂的踪迹,从而阻碍对病原体位于难于接近的组织中的病情诊断,这样的情况经常发生。

[0010] 因而,仍存在诊断缺口,这又常常使医师过度处方Abx(“以防万一法”),或处方不足Abx(“观望法”)(Little, P.S.和I.Williamson,1994;Little, P.,2005;Spiro, D.M.和

K.Y.Tay等人,2006),两者均具有深远的健康和财政后果。

[0011] 因此,需要解决这些挑战的一种迅速的方法,其准确区分细菌(包括混合细菌加上病毒感染)、病毒和非细菌、非病毒疾病患者。

[0012] 国际专利申请案W0 2013/117746教导了用于区分一细菌与病毒感染之间的签章(signature)和决定要素(determinants)。

发明内容

[0013] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种分析一生物学数据的方法,所述生物学数据包含在一受验者的血液中的数个多肽的数个表达数值。所述方法包含:计算一曲线的一区段和一方向所定义的一轴之间的一距离,所述距离是在沿着所述方向的一坐标 δ_1 定义的所述曲线上的一点处被计算。所述方法还包含将所述距离关联至一细菌感染的存在、不存在或所述受验者具有所述细菌感染的可能性。所述坐标 δ_1 是由所述表达数值的一组所定义,其中至少90%的所述区段介于一界限线 $f(\delta_1) - \varepsilon_0$ 和一上界限线 $f(\delta_1) + \varepsilon_1$ 之间,其中所述 $f(\delta_1)$ 等于 $1/(1+\exp(\delta_1))$,以及其中所述 ε_0 和所述 ε_1 中的每一个皆小于0.5。

[0014] 根据本发明的一些实施例,所述方法包含基于所述距离,获得所述可能性;比较所述可能性和一预定阈值;以及当所述可能性在所述预定阈值以上,治疗所述受验者的所述细菌感染。

[0015] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种分析一生物学数据的方法,所述生物学数据包含在一受验者的血液中的数个多肽的数个表达数值。所述方法包含:计算一曲线的一区段和一方向所定义的一轴之间的一距离,所述距离是在沿着所述方向的一坐标 δ_0 定义的所述曲线上的一点处被计算。所述方法还包含将所述距离关联至一病毒感染的存在、不存在或所述受验者具有所述病毒感染的可能性。所述坐标 δ_0 是由所述表达数值的一组所定义,其中至少90%的所述区段介于一界限线 $g(\delta_0) - \varepsilon_0$ 和一上界限线 $g(\delta_0) + \varepsilon_1$ 之间,其中所述 $f(\delta_0)$ 等于 $1/(1+\exp(\delta_0))$,以及其中所述 ε_0 和所述 ε_1 中的每一个皆小于0.5。

[0016] 根据本发明的一些实施例,所述方法包含基于所述距离,获得所述可能性;比较所述可能性和一预定阈值;以及当所述可能性在所述预定阈值以上,治疗所述受验者的所述病毒感染。

[0017] 根据本发明的一些实施例,所述表达数值的所述组合包含所述表达数值的一线性组合。

[0018] 根据本发明的一些实施例,所述表达数值的所述组合包括对应于至少一个所述表达数值的至少一非线性项。

[0019] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种分析一生物学数据的方法,所述生物学数据包含在一受验者的血液中的数个多肽的数个表达数值。所述方法包含:计算一弯曲表面的一区段和由一第一方向与一第二方向所定义的一平面之间的一第一距离。所述第一距离是在沿着所述第一方向的一第一坐标 δ_0 以及沿着所述第二方向的一第二坐标 δ_1 定义的所述表面上的一点处被计算。所述方法还包含将所述第一距离关联至一细菌感染的存在、不存在或所述受验者具有所述细菌感染的可能性。每个所述坐标是由所述表达数值的一不同组合所定义,其中至少90%的所述区段介于一界限表面 $f(\delta_0, \delta_1) - \varepsilon_0$ 和一上界限表面 $f(\delta_0, \delta_1) + \varepsilon_1$ 之间,其中所述 $f(\delta_0, \delta_1)$ 等于 $\exp(\delta_1)/(1+\exp(\delta_0)+\exp(\delta_1))$,以及其中所述 ε_0

和所述 ε_1 中的每一个皆小于0.5。

[0020] 根据本发明的一些实施例,对于所述坐标中的至少一个,所述表达数值的所述组合包含所述表达数值的一线性组合。

[0021] 根据本发明的一些实施例,对于所述坐标中的至少一个,所述表达数值的所述组合包括至少一非线性项对应于所述表达数值中的至少一个。

[0022] 根据本发明的一些实施例,所述方法基于所述第一距离,获得所述可能性;比较所述可能性和一预定阈值;以及当所述可能性在所述预定阈值以上,治疗所述受验者的所述细菌感染。

[0023] 根据本发明的一些实施例,所述方法包含计算一第二弯曲表面的一区段和所述平面之间的一第二距离;以及使所述第二距离关联至一病毒感染的存在、不存在或所述受验者具有所述病毒感染的可能性。根据本发明的一些实施例,至少90%的所述第二表面的所述区段介于一第二下界限表面 $g(\delta_0, \delta_1) - \varepsilon_2$ 和一第二上界限表面 $g(\delta_0, \delta_1) + \varepsilon_3$ 之间,其中所述 $g(\delta_0, \delta_1)$ 等于 $\exp(\delta_0) / (1 + \exp(\delta_0) + \exp(\delta_1))$,以及其中所述 ε_2 和所述 ε_3 中的每一个皆小于0.5。

[0024] 根据本发明的一些实施例,所述方法包含基于所述第二距离,获得所述可能性;比较所述可能性和一第二预定阈值;以及当所述可能性在所述第二预定阈值以上,治疗所述受验者的所述病毒感染。

[0025] 根据本发明的一些实施例,所述方法包含基于所述距离,获得所述受验者具有一细菌感染的所述可能性;基于所述第二距离,获得所述受验者具有一病毒感染的所述可能性;比较每一个所述可能性和一对应的预定阈值;以及当每一个所述可能性都在所述对应的预定阈值以下,则确定患者可能具有一非感染性疾病。

[0026] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种分析一生物学数据的方法,所述生物学数据包含在一受验者的血液中的数个多肽的数个表达数值。所述方法包含:计算一弯曲表面的一区段和由一第一方向与一第二方向所定义的一平面之间的一距离。所述距离是在沿着所述第一方向的一第一坐标 δ_0 以及沿着所述第二方向的一第二坐标 δ_1 定义的所述表面上面的一点处被计算。所述方法包含将所述距离关联至一病毒感染的存在、不存在或所述受验者具有所述病毒感染的可能性;其中每个所述坐标是由所述表达数值的一不同组合所定义,其中至少90%的所述区段介于一下界限表面 $g(\delta_0, \delta_1) - \varepsilon_0$ 和一上界限表面 $g(\delta_0, \delta_1) + \varepsilon_1$ 之间,其中所述 $g(\delta_0, \delta_1)$ 等于 $\exp(\delta_0) / (1 + \exp(\delta_0) + \exp(\delta_1))$,以及其中所述 ε_0 和所述 ε_1 中的每一个皆小于0.5。

[0027] 根据本发明的一些实施例,所述数个多肽中的每一个选自于CRP、IP-10、TRAIL、IL1ra、PCT以及SAA所组成的一族群。

[0028] 根据本发明的一些实施例,所述数个多肽包含至少三种多肽。

[0029] 根据本发明的一些实施例,所述数个多肽包含至少三种多肽,选自于CRP、IP-10、TRAIL、IL1ra、PCT以及SAA所组成的一族群。

[0030] 根据本发明的一些实施例,所述数个多肽包含至少CRP和TRAIL。

[0031] 根据本发明的一些实施例,所述数个多肽包含至少CRP、TRAIL以及IP-10。

[0032] 根据本发明的一些实施例,所述方法包含产生所述可能性的一输出,所述输出以文本呈现。

[0033] 根据本发明的一些实施例,所述方法包含产生所述可能性的一输出,所述输出以图形化呈现。

[0034] 根据本发明的一些实施例,所述方法包含产生所述可能性的一输出,所述输出使用一颜色索引呈现。

[0035] 根据本发明的一些实施例,所述血液样本是全血。

[0036] 根据本发明的一些实施例,所述血液样本是全血中的一部份。

[0037] 根据本发明的一些实施例,所述血液的所述部份包含血清或血浆。

[0038] 根据本发明的一些实施例,所述包法包含确定所述表达数值,以及其中所述表达数值中的至少一个是利用电泳或免疫化学来确定。

[0039] 根据本发明的一些实施例,所述免疫化学确定是通过流式细胞仪(flow cytometry)、放射免疫测定(radioimmunoassay)、免疫荧光(immunofluorescence)或通过一酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay)来实现。

[0040] 根据本发明的一些实施例,所述计算和所述关联的步骤是通过远离所述受验者的一计算机来执行。

[0041] 根据本发明的一些实施例,所述计算和所述关联的步骤是通过所述受验者附近的一计算机来执行。

[0042] 根据本发明的一些实施例,所述计算和所述关联的步骤是通过一云计算设施的一云计算资源来执行。

[0043] 根据本发明的一些实施例,所述表达数值通过一测量系统来测量,所述测量系统进行至少一自动测定,所述自动测定选自于一自动ELISA、一自动免疫测定以及一自动功能测定所组成的一族群;且所述方法包含一步骤:自所述测量系统接收所述生物学数据。

[0044] 根据本发明的一些实施例,所述接收是在一互联网网路上通过一网络接口。

[0045] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种用于分析生物学数据的由计算机实施的方法。所述方法包含:显示一图形用户界面(GUI)在一显示装置上,所述图形用户界面具有一计算激活控制;接收一受验者血液中的数个多肽的数个表达数值;响应于一用户对所述控制的一激活,基于所述表达数值自动计算一分数;在所述GUI上产生一图形比例,所述图形比例具有:被识别为对应于所述受验者的一病毒感染的一第一段,以及被识别为对应于所述受验者的一细菌感染的一第二段;以及在所述比例上对应于所述分数的一位置处产生一标记。

[0046] 根据本发明的一些实施例,所述表达数值是通过与测量所述表达数值的一外部机器进行通讯来接收。根据本发明的一些实施例,所述GUI包含一通讯控制,其中与所述外部机器的所述通讯是响应于所述用户的所述通讯控制的一激活。

[0047] 根据本发明的一些实施例,所述GUI包含数个表达数值输入栏位,其中所述表达数值是通过所述输入栏位进行接收。

[0048] 根据本发明的一些实施例,所述分数是所述受验者具有细菌感染的一可能性。根据本发明的一些实施例,所述分数是所述受验者具有病毒感染的一可能性。

[0049] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种计算机软件产品,所述计算机软件产品包含一计算机可读介质,其中储存数个程序指令,当所述指令通过一硬件处理器被读取时,所述指令使得所述硬件处理器接收具有一未知疾病的一受验者的血液中的数个多肽的

数个表达数值,并且执行如上面描述,并且可选地进一步在下面详细描述的方法。

[0050] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种用于分析生物学数据的系统。所述系统包含:一用户界面,设置用以接收具有一未知疾病的一受验者的一血液样本中的数个多肽的数个表达数值;以及一硬件处理器,具有一计算机可读介质储存有所述计算机软件产品。

[0051] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种用于分析生物学数据的系统。所述系统包含:一第一隔间,设置用以测量具有一未知疾病的一受验者的血液中的数个多肽的数个表达数值;一第二隔间,包含具有一计算机可读介质的一硬件处理器,所述计算机可读介质储存所述计算机软件产品。

[0052] 根据本发明的一些实施例,所述第一隔间、所述第二隔间,以及所述显示装置被安装或整合于一手持装置的一本体上。

[0053] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种分析一数据集的方法。所述方法包含:(a)存取一数据集,所述数据集包含基于在具有一未知疾病的一受验者的血液中的数个多肽的数个表达数值的数个分类族群,所述未知疾病存在于数个受验者的数个血液样本中,其中所述分类族群包含一细菌感染、一病毒感染以及一非病毒、非细菌疾病;以及(b)分析所述分类族群,以提供至少一第一概率分类函数 $f(\delta_0, \delta_1)$ 代表一特定受验者具有一细菌感染的可能性,所述第一分类函数是一第一坐标 δ_0 以及一第二坐标 δ_1 的一函数,以及其中所述坐标中的每一个是由所述表达数值的一不同组合所定义。

[0054] 根据本发明的一些实施例,所述方法还包含步骤:计算一第二分类函数 $g(\delta_0, \delta_1)$,所述第二分类函数代表一特定受验者具有一病毒感染的可能性,所述第二分类函数也是所述第一坐标以及所述第二坐标的一函数。

[0055] 根据本发明的一些实施例,所述方法包含步骤:计算一第三分类函数 $h(\delta_0, \delta_1)$,所述第三分类函数代表一特定受验者具有一非病毒、非细菌疾病的可能性,所述第三分类函数也是所述第一坐标以及所述第二坐标的一函数。

[0056] 根据本发明的一些实施例,对于所述坐标中的至少一个,所述表达数值的所述组合包含所述表达数值的一线性组合。

[0057] 根据本发明的一些实施例,对于所述坐标中的至少一个,所述表达数值的所述组合包括至少一非线性项对应于所述表达数值中的至少一个。

[0058] 根据本发明的一些实施例,所述方法包含产生所述分析的一输出。

[0059] 根据本发明的一些实施例,所述数据集包含一个或以上的多维条目。

[0060] 根据本发明的一些实施例,所述方法在所述数据集中的每个条目包含对应的所述受验者的至少一个临床参数。

[0061] 根据本发明的一些实施例,所述方法其中所述临床参数选自于一性别、一年龄、一温度、一症状出现的时间以及一体重所组成的一族群。

[0062] 根据本发明的一些实施例,所述分析包含机器学习。

[0063] 根据本发明的一些实施例,所述机器学习包含一监督机器学习。

[0064] 根据本发明的一些实施例,所述机器学习包含至少一程序选自于由聚类(clustering)、支持向量机(support vector machine)、线性建模(linear modeling)、k-最近邻分析(k-nearest neighbors analysis)、决策树学习(decision tree learning)、

综合学习程序(ensemble learning procedure)、神经网络(neural networks)、概率模型(probabilistic model)、图形模型(graphical model)、贝叶斯网络(Bayesian network)、逻辑回归(logistic regression)以及关联规则学习(association rule learning)所组成的一族群。

[0065] 根据本发明的一些实施例,所述方法其中所述机器学习选自于由支持向量机、神经网络以及逻辑回归所组成的一族群。

[0066] 根据本发明的一些实施例,所述血液样本是全血。

[0067] 根据本发明的一些实施例,所述血液样本是全血中的一部份。

[0068] 根据本发明的一些实施例,所述血液的所述部份包含血清或血浆。

[0069] 根据本发明的一些实施例,所述表达数值是利用电泳或免疫化学来确定。

[0070] 根据本发明的一些实施例,所述免疫化学确定是通过流式细胞仪、放射免疫测定、免疫荧光或通过一酶联免疫吸附测定来实现。

[0071] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种预测一疾病的一预后的方法。所述方法包含步骤:测量具有所述疾病的受验者中的TRAIL蛋白血清水平,当所述TRAIL水平低于一预定水平,则视所述预后比具有一TRAIL蛋白血清水平高于所述预定水平的一疾病的一受验者的预后更差。

[0072] 根据本发明的一些实施例,所述方法其中所述疾病是一感染性疾病。

[0073] 根据本发明的一些实施例,所述方法其中所述疾病不是一感染性疾病。

[0074] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种确定一受验者的一疾病的治疗过程的方法。所述方法包含测量在所述受验者中的TRAIL蛋白血清水平,其中当所述TRAIL水平低于一预定水平,则所述受验者使用一最后治疗手段来进行治疗。

[0075] 根据本发明的一些实施例,所述预定水平低于20皮克/毫升(pg/ml)。

[0076] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种确定在生育年龄的一女性受验者中的一感染型的方法。

[0077] 所述方法包含:比较所述受验者中的TRAIL蛋白血清水平与一预定阈值,所述预定阈值对应于在生育年龄的一健康女性受验者或一组数个健康女性受验者的TRAIL蛋白血清水平,其中所述TRAIL蛋白血清水平与所述预定阈值之间的一差异用于指示一感染型。

[0078] 根据本发明一些实施例的一观点,提供一种确定在生育年龄的一男性受验者中的一感染型的方法。

[0079] 所述方法包含:比较所述受验者中的TRAIL蛋白血清水平与一预定阈值,所述预定阈值对应于在生育年龄的一健康男性受验者或一组数个健康男性受验者的TRAIL蛋白血清水平,其中所述TRAIL蛋白血清水平与所述预定阈值之间的一差异用于指示一感染型。

[0080] 根据本发明的一些实施例,当所述TRAIL蛋白血清水平高于所述预定阈值,所述感染型是病毒的。

[0081] 根据本发明的一些实施例,当所述TRAIL蛋白血清水平高于所述预定阈值,所述感染型不是细菌的。

[0082] 根据本发明的一些实施例,当所述TRAIL蛋白血清水平低于所述预定阈值,所述感染型是细菌的。

[0083] 根据本发明的一些实施例,当所述TRAIL蛋白血清水平低于所述预定阈值,所述感

染型不是病毒的。

[0084] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术及/或科学术语具有与普通技术人员对本发明有关的技术领域中所通常理解的相同含义。虽然类似或等同于本文描述的那些方法与材料可以用在本发明实施例的实践或测试中,示例性方法及/或材料仍进行说明如下。在冲突的情况下,专利说明书,包括定义,将控制。此外,材料、方法和举例仅是说明性的,非意指其必要限制。

附图说明

[0085] 在此描述本发明的一些实施例,仅通过举例的方式,参照随附的图式以及图像。现以具体参照附图详细说明,强调所示细节是通过举例的方式以及为了发明实施例的说明性讨论的目的。在这点上,结合附图所做的描述会使得本领域的技术人员明显可知本发明的实施例可以如何实施。

[0086] 在附图中:

[0087] 图1A至1B是研究工作流程。(A)所述研究工作流程的概述。 $n_{\text{Bacterial}}$ 、 n_{Viral} 以及 n_{Control} 分别代表细菌数(包括被混合的细菌加上病毒共同感染)、病毒以及控制(没有明显的感染性疾病)案例。(B)蛋白质发现和验证过程。

[0088] 图2A-2C显示蛋白质TRAIL, IP-10和CRP在细菌,病毒和非感染性患者中差异表达。呈现了在多数队列($n=765$)上测量的TRAIL (A), IP-10 (B) 和CRP (C) 的箱形图。红线和圆圈分别对应于组中位数和平均值;描绘了细菌和病毒组之间,以及感染性(细菌和病毒)与非感染性(包括健康受验者)之间的t-test p值。

[0089] 图3A-3B是签章与实验室参数和用于诊断细菌与病毒的患者蛋白质生物标记之间的比较。(A)临床和实验室参数以及表现最好的一对(ANC和Lym%),三重(ANC, Lym%和脉搏)和四重(ANC, Lym%, 脉搏, Mono%)参数的表现,其值使用一逻辑回归组合。除了脉搏(记录在292个细菌和326个病毒患者中)和呼吸率(记录在292个细菌和326个病毒患者),多数队列(细菌和病毒患者, $n=653$)进行了比较。签章表现明显好于($P<10^{-15}$)最佳的四重参数。(B)签章表现明显好于($P<10^{-8}$)在宿主对感染的反应中具有一确定的作用的生物标记物。对于每个选择的生物标记物,在所述多数队列的亚组中进行分析(对于每个分析, $43 \leq n \leq 154$,一便利样本, n 取决于信号的强度)。误差条表示95%CI。

[0090] 图4显示签章表现在不同的患者亚组中是稳健的。描述了多数队列(细菌和病毒)亚组中的AUC。方形尺寸与患者数量成比例,误差棒代表95%CI。在病原体分析中,将每种病毒与影响相同生理系统的细菌进行比较,如括号所指示的。R-呼吸, S-全身性, C-中枢神经系统, G-胃肠道, U-尿液, K-皮肤。在比5例更多的患者中只发现病原体。对于亚组定义,见实例1中的表1。

[0091] 图5是MLR模型的校准图。根据其细菌感染(x轴)的预测概率,在顶部面板中,患者分为10个箱,并与每个箱(y轴)中细菌感染的观察分数进行比较。虚线是一个移动平均线(大小为5个箱)。底部面板显示了细菌(红条)和病毒(蓝条)预测概率的分布。

[0092] 图6A-6B是诊断患者的年龄分布。图6A:整个研究人口($n=794$);图6B:仅儿科患者($n=445$)。

[0093] 图7A-7B显示在诊断患者中($n=794$)检测到的病原体的分布。图7A:检出病原体中

病原体亚组的分布;图7B:检测到的病原体中菌株的分布(从大于1%的患者检测到的菌株被呈现)。分布代表被诊断为感染性疾病患者中的阳性检出的百分比。

[0094] 图8显示被诊断患有一感染性疾病的患者所涉生理系统的分布(n=673)。

[0095] 图9A-9B显示临床综合征的分布(所有诊断患者,n=794)。图9A:主要临床综合征;图9B:具体临床综合征。

[0096] 图10是最大体温分布(n=794)。

[0097] 图11是症状开始时间分布(n=794)。N/A是健康对照或未获得数据的患者。

[0098] 图12A-12B是合并症相关的患者人群特征。图12A:合并症分布(所有长期病患者,n=305);图12B:慢性药物的分布(所有长期病患者,n=305)。值得注意的是,一些患者出现了几种慢性疾病,并用几种慢性药物治疗。

[0099] 图13显示招募地点分布(诊断患者,n=794)。

[0100] 图14A-14B显示签章的外推PPV和NPV值作为细菌感染的流行性的函数,图14A:一致性(细菌,病毒)队列(n=527),图14B:多数(细菌,病毒)队列(n=653)。

[0101] 图15A-15E是多数(细菌,病毒,非感染)队列(n=765)中细菌,病毒和非感染性患者(如所示)中临床参数和实验室测量的散点图。红线和圆圈分别对应于中位数和平均值。描绘细菌和病毒组之间以及传染性(细菌和病毒)与非传染性(包括健康受验者)之间的T test p值。

[0102] 图16A-16B使用不同的截止值比较签章和PCT的表现。图16A:从一致性(细菌,病毒)队列中检测76例患者的表现;图16B:从多数(细菌,病毒)队列中检测101名患者的表现。误差条表示95%CI。计算过滤14%的边缘免疫应答患者之后的签章灵敏度和特异性。

[0103] 图17A-17B使用不同截止值比较签章和CRP的表现。图17A:在一致性(细菌,病毒)队列中(n=527)测定的表现;图17B:在多数(细菌,病毒)队列中(n=653)测定的表现。误差条表示95%CI。计算过滤14%的边缘免疫应答患者之后的签章灵敏度和特异性。

[0104] 图18A-18H是所选蛋白质生物标记物(任意单位)在细菌和病毒患者中的散点分布图。红线和圆圈分别对应于中位数和平均值。描述细菌和病毒组之间的T test p值。

[0105] 图19A-19B显示签章的临床准确度对于降低蛋白质测量的技术准确度是稳健的。(A)使用色彩图作为TRAIL(y轴)和CRP(x轴)测量的CV(标准/平均值)的函数来评估区分细菌与病毒感染的签章的AUC。(B)呈现出图19A的对角线上的AUC值,使得TRAIL和CRP的CV相等。

[0106] 图20是细菌('+'),病毒('o')和非感染性('^')患者的三维可视化。不同的患者类型被映射到CRP($\mu\text{g/ml}$),TRAIL和IP-10(pg/ml)浓度图中的不同区域。

[0107] 图21A-21C是作为TRAIL(y轴),CRP(x轴)和IP-10浓度的函数的病毒(A)细菌或混合(B)和非感染性或健康(C)的概率,根据用于IP-10的本发明的一些实施例的范围从0到100。

[0108] 图22A-22C是作为TRAIL(y轴),CRP(x轴)和IP-10浓度的函数的病毒(A)细菌或混合(B)和非感染性或健康(C)的概率,根据用于IP-10的本发明的一些实施例的范围为100到200。

[0109] 图23A-23C是作为TRAIL(y轴),CRP(x轴)和IP-10浓度的函数的病毒(A)细菌或混合(B)和非感染性或健康(C)的概率,根据用于IP-10的本发明的一些实施例的范围为200到

300。

[0110] 图24A-24C是作为TRAIL (y轴), CRP (x轴) 和IP-10浓度的函数的病毒 (A) 细菌或混合 (B) 和非感染性或健康 (C) 的概率, 根据用于IP-10的本发明的一些实施例的范围从300到400。

[0111] 图25A-25C是作为TRAIL (y轴), CRP (x轴) 和IP-10浓度的函数的病毒 (A) 细菌或混合 (B) 和非感染性或健康 (C) 的概率, 根据用于IP-10的本发明的一些实施例的范围为400到500。

[0112] 图26A-26C是作为TRAIL (y轴), CRP (x轴) 和IP-10浓度的函数的病毒 (A) 细菌或混合 (B) 和非感染性或健康 (C) 的概率, 根据用于IP-10的本发明的一些实施例的范围为500到1000。

[0113] 图27A-27C是作为TRAIL (y轴), CRP (x轴) 和IP-10浓度的函数的病毒 (A) 细菌或混合 (B) 和非感染性或健康 (C) 的概率, 根据用于IP-10的本发明的一些实施例的范围从1000到2000。

[0114] 图28A-28C是作为TRAIL (y轴), CRP (x轴) 和IP-10浓度的函数的病毒 (A) 细菌或混合 (B) 和非感染性或健康 (C) 的概率, 根据用于IP-10的本发明的一些实施例的范围为2000以上。

[0115] 图29A-29F示出了根据本发明的一实施例, 用于区分细菌和非细菌感染的方法的示例性输出。

[0116] 图30A-30B是示出用于测量TRAIL (图30A) 和IP-10 (图30B) 的快速和缓慢协定之间的相关性的曲线图。

[0117] 图31是根据本发明的各种示例性实施例, 适用于分析从一受验者所获得的生物学数据的方法的流程图。

[0118] 图32A-32B是描述根据本发明的一些实施例, 用于从一平面计算一表面距离的过程的示意图。

[0119] 图33A-33D是描述根据本发明的一些实施例, 用于获得一表面的区段的所述平滑版本的过程的示意图。

[0120] 图34是根据本发明的一些实施例, 用于分析生物学数据的一系统的方块图的示意图。

[0121] 图35A-35D是描述作为坐标 δ_0 和 δ_1 的函数的细菌 (图35A), 病毒 (图35B), 非细菌 (图35C) 和非感染性 (图35D) 病因的概率的轮廓图。概率值介于0% (黑色) 至100% (白色) 之间。

[0122] 图36A-36B显示低TRAIL水平是指示性或差的患者预后和结果, 以及高疾病严重性。(A) 与所有其他患者 (具有感染性或非感染性病因) 相比, 进入ICU的患者血清中的TRAIL浓度。(B) 与所有其他感染性或非感染性病因的患者相比, 进入ICU或死亡的儿科患者血清中的TRAIL浓度。

[0123] 图37A-37B绘示了生育年龄男性和女性TRAIL浓度差异的图表。

[0124] 图38A-38E是根据本发明的一些实施例, 在一计算机实现的用于分析生物学数据的方法中, 适用于接收用户输入的图形用户界面 (GUI) 的屏幕截图。

[0125] 图39A和39B是本发明的实施例中, 用于分析生物学数据的系统的一方块图的示意图, 所述系统包括网络接口 (图39A) 和用户界面 (图39B)。

具体实施方式

[0126] 本发明,在其一些实施例中,关于计算机分析,且更特别但并不排除地,关于生物学数据的计算机分析,例如为了区分细菌感染和非细菌感染之间,和/或细菌感染和病毒感染之间,和/或感染性与非感染性疾病之间的不同的目的。

[0127] 在详细解释本发明至少一个实施例前,应当理解的是,本发明不必将其应用限于在以下描述中阐述及/或在附图中绘示的组件及/或方法的构造和布置细节。本发明可以有其他实施例或以各种方式实践或实行。

[0128] 不同的感染媒介具有独特的分子态样可以被免疫系统识别和靶向。病原体相关分子态样(PAMP)是与不同病原体族群相关联的这种分子的实例,并且可以使用Toll样受体(TLRs)和其他态样辨识受体(例如NOD蛋白)通过先天免疫系统的细胞来辨识。

[0129] 这些态样可能在不同分类的病原体之间有很大的变化,从而引起不同的免疫应答。例如,TLR-4可以辨识脂多糖(lipopolysaccharide),一种革兰氏阴性细菌的成分,以及脂磷壁酸(lipoteichoic acids),一种革兰氏阳性细菌的成分,因此促进所述免疫系统的一抗微生物反应。TLR-3可以辨识单链RNA(通常用来指示一病毒感染),且因此促使适当的抗病毒反应。所述免疫系统可以通过区分病原体的不同分类(例如细菌与病毒)来建立适当的防御。

[0130] 在过去几十年中,已经确定了几种宿主标记(host markers)可用于各种适应症中感染源的鉴别诊断。通过测量自所述宿主而不是所述病原体的标记物衍生的标记物,最小化由于人体自然植物区系的非致病菌而造成的“假阳性”诊断是可能的。一个例子是降钙素原(PCT),由甲状腺C细胞所制造的激素降钙素的一种前体。健康个人血液中的PCT水平难以检测到(在pg/ml范围),但其可能由于一严重感染,造成水平升高至100纳克/毫升(ng/ml)。PCT被广泛用于诊断患有全身感染,败血症的患者,具有灵敏度为76%,且特异性为70%。然而,测试PCT在其他非全身性感染如肺炎或上呼吸道感染中的诊断价值的研究中发现其受到限制,特别是在分离使用时。

[0131] 本发明人之前已经确定了创新的生物标记物套组,其表达模式与感染型显著相关,如国际专利申请W02011132086和W02013/117746中所记载的,两者均通过引用并入本文。

[0132] 本发明在其一些实施例中,是基于将多肽的签章使用于细菌感染、病毒感染和非细菌、非病毒疾病的诊断。本实施例的方法使用模式辨识算法来识别一受验者所遭受的感染类型,这也允许选择适当的治疗方案。本发明的各种实施例通过以下方式解决当前诊断的解决方案的局限性:(i)允许对一广大范围的多种病原体的准确诊断;(ii)能够快速诊断(在几分钟内);(iii)对非病原菌和病毒的存在具有灵敏度(从而降低假阳性的问题);和(iv)消除对所述病原体的直接取样的需要,从而能够诊断难以接近的感染。因此,本发明的一些方法允许选择需要抗生素治疗的受验者,并且预防仅具有一病毒感染或一非感染性疾病的受验者的不必要的抗生素治疗。本发明的一些方法还允许选择抗病毒治疗有利的受验者。

[0133] 为了证实国际专利申请W02013/117746中的发现,本发明人现在已经增加了参加一多中心临床试验的患者数量,招募了具有不同类型的既定感染的1002名医院患者以及对照组(既定非病毒/非细菌疾病的患者和健康个体)。

[0134] 为了提高前述方法的准确度和灵敏度,本发明人现在已经使用一三元分类器,将患者(具有一既定疾病类型的患者)分为下述三类中的其中一类:细菌感染、病毒感染和非细菌、非病毒疾病。比较具有本研究中获得的表达模式的一测试受验者的多肽的组合水平,与实例3和表9-12中总结的一二元分类器相比,在灵敏度和特异性方面获得了优异的结果。

[0135] 在本发明的上下文中,可以使用以下缩写:ANC=绝对中性粒细胞计数;ANN=人造神经网络;AUC=接收器工作曲线下面积;BP=百日咳博德特氏菌(*Bordetella pertussis*);CHF=充血性心力衰竭;CI=置信区间;CID=先天性免疫缺陷;CLL=慢性淋巴细胞性白血病;CMV=巨细胞病毒;CNS=中枢神经系统;COPD=慢性阻塞性肺病;CP=肺炎噬衣原体(*Chlamydia pneumonia*);CRP=C反应蛋白;CSF=脑脊液;CV=变异系数;DOR=诊断优势比;EBV=爱泼斯坦巴尔病毒(Epstein bar virus);eCRF=电子病例报告表;ED=急诊部;ELISA=酶联免疫吸附测定;FDR=假发现率;FMF=家族性地中海热;G-CSF=粒细胞集落刺激因子;GM-CSF=粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子;HBV=乙型肝炎病毒;HCV=丙型肝炎病毒;HI=流感嗜血杆菌;HIV=人类免疫缺陷病毒;IDE=感染性疾病专家;IL=白介素;IRB=机构审查委员会;IVIG=静脉注射免疫球蛋白;KNN=K-最近邻;LP=嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*);LR+=正可能性比;LR-=负可能性比;LRTI=下呼吸道感染;mAb=单克隆抗体;MDD=最小可检测剂量;MDS=骨髓增生异常综合征;MP=肺炎支原体(*Mycoplasma pneumonia*);MPD=骨髓增生性疾病;NPV=阴性预测值;PCT=降钙素原;PED=儿科急诊部;PPV=阳性预测值;QA=质量保证;RSV=呼吸道合胞病毒(Respiratory syncytial virus);RV=鼻病毒;SIRS=全身炎症综合征;SP=肺炎链球菌;STARD=诊断准确度报告标准;SVM=支持向量机;TNF=肿瘤坏死因子;URTI=上呼吸道感染;UTI=尿路感染;WBC=白血球细胞;WS=Wilcoxon rank-sum。

[0136] 在本发明的上下文中,可以使用以下统计术语:

[0137] “TP”是真正的阳性,意味着准确反映测试活性的正向测试结果。例如,在本发明的上下文中,TP是例如但不限于真正对细菌感染进行分类。

[0138] “TN”是真正的阴性,表示准确反映所述测试活性的负向测试结果。例如,在本发明上下文中,TN是例如但不限于真正对病毒感染进行分类。

[0139] “FN”是假阴性,意味着显示为阴性但无法揭示情况的结果。例如,在本发明的上下文中,FN是例如但不限于将一细菌感染错误地分类为一病毒感染。

[0140] “FP”是假阳性,是指错误地分类为一阳性类别的测试结果。例如,在本发明的上下文中,FP是例如但不限于将一病毒感染错误地分类为一细菌感染。

[0141] “灵敏度”是通过 $TP / (TP + FN)$ 或疾病受验者的真正阳性比例计算得到的。

[0142] “特异性”由 $TN / (TN + FP)$ 或非疾病或正常受验者的真实阴性比例计算得到的。

[0143] “总准确度”由 $(TN + TP) / (TN + FP + TP + FN)$ 计算。

[0144] “阳性预测值”或“PPV”是通过 $TP / (TP + FP)$ 或所有阳性测试结果的真正阳性比例计算。它本质上受到疾病流行和将要测试的人口的预先测试概率的影响。

[0145] “阴性预测值”或“NPV”是通过 $TN / (TN + FN)$ 或所有阴性测试结果的真实阴性比例计算。它也固有地受到疾病流行和将要测试的人口的预先测试概率的影响。参见例如O’Marcaigh AS, Jacobson RM, “Estimating The Predictive Value Of A Diagnostic Test, How To Prevent Misleading Or Confusing Results,” Clin. Ped. 1993, 32 (8) : 485-

491,其讨论了特异性,灵敏度以及测试的阳性和阴性预测值,例如一临床诊断测试。

[0146] “MCC”(Mathews相关系数)计算如下:
$$MCC = (TP * TN - FP * FN) / \{ (TP + FN) * (TP + FP) * (TN + FP) * (TN + FN) \}^{0.5}$$

[0147] 其中TP,FP,TN,FN分别为真阳性,假阳性,真阴性和假阴性。注意到,MCC值的范围介于-1到+1之间,分别表示完全错误和完美的分类。一个0的MCC表示随机分类。MCC已经被展示是有用的,可将灵敏度和特异性组合成一个单一的指标(Baldi,Brunak等人,2000)。在不均衡的分类大小的情况下也可用于测量和优化分类准确度(Baldi,Brunak等,2000)。

[0148] “准确度(Accuracy)”是指一测量或计算的数量(一测试报告值)与其实际(或真实)值的符合程度。临床准确度有关真实结果(真阳性(TP)或真阴性(TN)与错误分类结果(假阳性(FP)或假阴性(FN))的比例,可以表述为一灵敏度、特异性、阳性预测值(PPV)或阴性预测值(NPV)、Mathews相关系数(MCC),或一可能性、优势比、接收器工作特征(ROC)曲线、其他测量的曲线下面积(AUC)。

[0149] “分析准确度”是指测量过程本身的重现性和可预测性,并且可以总结为诸如变异系数(CV),Pearson相关性,以及具有不同时间,用户,设备和/或试剂的相同样品或对照组的一致性和校准测试。评估新生物标记物的这些和其他考虑因素也在2006年的Vasan中进行了总结。

[0150] “表现(performance)”是指与一诊断或预后测试的整体有用性和品质相关的术语,包括其它、临床和分析准确度,其他分析和过程特征,诸如使用特征(如稳定性,易使用性),健康经济价值,以及测试成分的相对成本。这些因素中的任何一个可能是优异表现的来源,以及因此获得测试的有用性,并且可以通过适当的“表现指标”来衡量,诸如AUC和MCC,结果时间,保质期等作为相关因素。

[0151] “统计上显著的”,这意味着改变是大于可被预测单靠机会而发生的变化(这可能是“假阳性”)。统计的显著性可以通过本领域已知的任何方法来确定。通常使用的显著性度量包括p值,其呈现获得结果的概率至少与一给定数据点一样极端,假设所述数据点是机会的结果。在p值为0.05或以下时,结果通常被认为是高度显著的。

[0152] 现在将详细描述本发明的各观点。

[0153] 图31是根据本发明的各种示例性实施例,适用于分析从一受验者获得的生物学数据的方法的流程图。应当理解的是,除非另有定义,否则以下描述的操作可以以许多组合或执行顺序同时或顺序地执行。具体来说,流程图的排序不被认为是限制的。例如,可以以一不同的顺序(例如,一相反的顺序)或基本上同时地执行以下描述或流程图中以特定顺序出现的两个或多个操作。另外,下面描述的几个操作是可选的,且可能不会被执行。

[0154] 在本发明的一些实施例中,所述受验者已经用一抗生素进行预先治疗,并且在本发明的一些实施例中,所述受验者没有用一抗生素进行预先治疗。

[0155] 本文描述的任何方法可以以许多形式实施。例如,它可以实现在一有形介质上诸如用于实行方法操作的一计算机。它可以体现在一计算机可读介质上,包含用于实施方法操作的数个计算机可读指令。它还可以体现在具有数码计算机的电子设备中,所述数码计算机能被设置为在所述有形介质上运行所述计算机程序或者在一计算机可读介质上执行所述指令。

[0156] 实现本实施例的方法的计算机程序通常可以在例如但不限于CD-ROM或闪存介质

的一分配媒介上分发给用户。从所述分配媒介,所述计算机程序可以复制到硬盘或一类似的中间存储介质。在本发明的一些实施例中,通过允许用户经由诸如互联网的通信网络从一远程位置下载程序,可以将实现本实施例的方法的计算机程序分发给用户。所述计算机程序可以通过将所述计算机指令从其分配媒介或其中间存储介质加载到所述计算机的执行存储器中来运行,将所述计算机配置为根据本发明的方法进行动作。所有这些操作都是计算机系统领域的技术人员所熟知的。

[0157] 本实施例的方法的计算机操作可以由一计算机来执行,所述计算机远离所述受验者或在所述受验者附近。当所述计算机远离所述受验者,它可以通过诸如一电话网络或互联网的网络接收数据。为此,可以使用一本地计算机将数据传输到所述远程计算机。此配置允许在所述受验者处于一不同地区(例如,在家中)时进行分析,并且还允许对多个不同地区的多个受验者进行同时分析。

[0158] 所述方法的计算机操作也可以由一云计算设施的一云计算资源来执行。所述云计算资源可以包括一计算服务器和可选的一存储服务器,并且可以由本领域已知的一云计算客户端来操作。

[0159] 根据一些实施例的所述方法可以用于“裁定”一细菌感染。或者,所述方法可以用于排除一非细菌感染。根据一些实施例的所述方法可以用于“排除”一细菌感染并且“裁定”一非细菌疾病。

[0160] 根据一些实施例的所述方法可以用于“裁定”一病毒感染。或者,所述方法可用于排除一非病毒感染。

[0161] 根据一些实施例的所述方法可以用于“排除”一病毒感染并且“裁定”一非病毒疾病。

[0162] 根据一些实施例的所述方法可以用于“裁定”一感染性疾病。或者,所述方法可以用于排除一非感染性疾病。根据一些实施例的所述方法可以用于“排除”一感染性疾病并且“裁定”一非感染性疾病。

[0163] 通过所述方法分析的所述生物学数据包含在受验者血液中的数个多肽的表达数值。在一些实施例中,所述生物学数据包含仅两个多肽的表达数值,在一些实施例中,所述生物学数据包含至少三个多肽的表达数值,在一些实施例中,生物学数据包含仅三个多肽的表达数值,在一些实施例中,生物学数据包含至少四个多肽的表达数值,在一些实施例中,生物学数据包含仅四个多肽的表达数值,在一些实施例中,生物学数据包含至少五个多肽的表达数值,以及在一些实施例中,生物学数据包含仅五个多肽的表达数值。

[0164] 本发明人考虑了多种类型的多肽。代表性例子包括但不限于CRP, IP-10, TRAIL, IL1ra, PCT和SAA。在一些实施例中,所述数个多肽包含至少CRP和TRAIL,并且在一些实施例中,所述数个多肽包含至少CRP, TRAIL和IP-10。

[0165] 在本发明的一些实施例中,所述生物学数据以一受验者特特定数据集的形式提供,如本文进一步详细描述。

[0166] 根据一个特定实施例,通过所述方法分析分泌物(即可溶)多肽(例如TRAIL, CRP和IP-10)的水平。

[0167] 本文所用的术语“受验者”优选为人类。一受验者可以是男性或女性。所述受验者可能是一新生儿, 婴儿, 小孩或成人。一受验者可以是以前被诊断或鉴定为具有一感染, 并

且可选地已经经历或正在进行感染的治疗性干预的人。或者，一受验者也可以是以前未被诊断为具有感染的受验者。例如，一受验者可以是表现出具有感染的一个或多个危险因素的受验者。一受验者也可能具有感染，但并没有显出感染症状。

[0168] 根据本发明的一些实施例被诊断其疾病的所述受验者，在下文中被称为“测试受验者”。本发明人已经收集关于数个受验者的多肽的表达模式的知识，所述数个受验者的疾病已经被诊断，并已经基于所述收集的知识来设计本实施例的分析技术。此数个受验者下文中被称为“预先诊断的受验者”或者“其他受验者”。

[0169] 本文所用的用语“细菌感染”是指一受验者被一细菌感染的一种情况。所述感染可能有症状或无症状。在本发明的上下文中，所述细菌感染还可以包含一病毒组分（即由一细菌和一病毒所引起的混合感染）。

[0170] 所述细菌感染可以是急性或慢性的。

[0171] 急性感染的特征为疾病的迅速发作，一相对短暂的症状期间，和数天内解决。一慢性感染是发展缓慢并且持续很长时间的感染。急性和慢性感染之间的差异在于，在急性感染期间，免疫系统常常制造抵抗感染媒介的抗体IgM+，因而感染的慢性阶段通常是IgM-/IgG+抗体的特性。此外，急性感染导致免疫介导坏死过程，而慢性感染常常导致炎症介导纤维化过程并且留疤。因此，急性和慢性感染可以引发不同的潜在免疫学机制。

[0172] 所述细菌感染可能是革兰氏阳性，革兰氏阴性菌或非典型细菌的结果。

[0173] 本文所用的术语“革兰氏阳性细菌 (Gram-positive bacteria)”是指特征在于具有肽聚糖以及多糖和/或磷壁酸作为其细胞壁结构的一部分的细菌，并且其特征在于革兰氏染色程序中它们的蓝紫色反应。代表性的革兰氏阳性菌包括：放线菌 (*Actinomyces* spp.)、炭疽芽孢杆菌 (*Bacillus anthracis*)、双歧杆菌 (*Bifidobacterium* spp.)、肉毒杆菌 (*Clostridium botulinum*)、产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)、梭菌 (*Clostridium* spp.)、破伤风杆菌 (*Clostridium tetani*)、白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheria*)、杰氏棒状杆菌 (*Corynebacterium jeikeium*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、欧氏白僵菌 (*Erysipelothrix rhusiopathiae*)、真杆菌属 (*Eubacterium* spp.)、阴道加德纳菌 (*Gardnerella vaginalis*)、麻疹孪生球菌 (*Gemella morbillorum*)、明串珠菌属 (*Leuconostoc* spp.)、脓肿分枝杆菌 (*Mycobacterium abscessus*)、鸟分枝杆菌复合菌 (*Mycobacterium avium complex*)、龟分枝杆菌 (*Mycobacterium chelonae*)、偶发分枝杆菌 (*Mycobacterium fortuitum*)、嗜血分枝杆菌 (*Mycobacterium haemophilum*)、堪萨斯分枝杆菌 (*Mycobacterium kansasii*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、海分枝杆菌 (*Mycobacterium marinum*)、瘰癧分枝杆菌 (*Mycobacterium scrofulaceum*)、耻垢分枝杆菌 (*Mycobacterium smegmatis*)、土分枝杆菌 (*Mycobacterium terrae*)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、溃疡分枝杆菌 (*Mycobacterium ulcerans*)、诺卡式菌 (*Nocardia* spp.)、黑色消化球菌 (*Peptococcus niger*)、消化链球菌 (*Peptostreptococcus* spp.)、丙酸杆菌 (*Propionibacterium* spp.)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、耳葡萄球菌 (*Staphylococcus auricularis*)、头状葡萄球菌 (*Staphylococcus capitis*)、孔氏葡萄球菌 (*Staphylococcus cohnii*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、溶血性葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌

(*Staphylococcus hominis*)、路登葡萄球菌(*Staphylococcus lugdanensis*)、糖解葡萄球菌(*Staphylococcus saccharolyticus*)、腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)、施氏葡萄球菌(*Staphylococcus schleiferi*)、模仿葡萄球菌(*Staphylococcus similans*)、华纳葡萄球菌(*Staphylococcus warneri*)、木糖葡萄球菌(*Staphylococcus xylosus*)、无乳链球菌(B群链球菌)[*Streptococcus agalactiae*(group B streptococcus)]、咽峡炎链球菌(*Streptococcus anginosus*)、牛链球菌(*Streptococcus bovis*)、犬链球菌(*Streptococcus canis*)、马链球菌(*Streptococcus equi*)、米勒链球菌(*Streptococcus milleri*)、轻型链球菌(*Streptococcus mitior*)、变形链球菌(*Streptococcus mutans*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumonia*)、化脓性链球菌(A群链球菌)[*Streptococcus pyogenes*(group A streptococcus)]、唾液链球菌(*Streptococcus salivarius*)、血链球菌(*Streptococcus sanguis*)。

[0174] 本文所用的术语“革兰氏阴性细菌(Gram-negative bacteria)”是指每个细菌细胞周围存在双重膜为特征的细菌。

[0175] 代表性的革兰氏阴性细菌包括醋酸钙不动杆菌(*Acinetobacter calcoaceticus*)、伴放线放线杆菌(*Actinobacillus actinomycetemcomitans*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)、木糖氧化产碱菌(*Alcaligenes xylosoxidans*)、拟杆菌(*Bacteroides*)、脆弱拟杆菌(*Bacteroides fragilis*)、杆状巴尔通体(*Bartonella bacilliformis*)、博德特菌(*Bordetella* spp.)、伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、粘膜炎布兰汉球菌(*Branhamella catarrhalis*)、布鲁菌(*Brucella* spp.)、弯曲杆菌(*Campylobacter* spp.)、肺炎嗜衣原体(*Chlamydia pneumonia*)、鹦鹉热嗜衣原体(*Chlamydia psittaci*)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、紫色色杆菌(*Chromobacterium violaceum*)、柠檬酸杆菌(*Citrobacter* spp.)、嗜蚀艾肯菌(*Eikenella corrodens*)、产气肠杆菌(*Enterobacter aerogenes*)、大肠埃希菌(*Escherichia coli*)、脑膜脓毒性黄杆菌(*Flavobacterium meningosepticum*)、梭杆菌(*Fusobacterium* spp.)、流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenza*)、嗜血杆菌(*Haemophilus* spp.)、幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)、克雷伯氏菌(*Klebsiella* spp.)、军团菌(*Legionella* spp.)、钩端螺旋体(*Leptospira* spp.)、卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)、摩氏摩根菌(*Morganella morganii*)、肺炎支原体(*Mycoplasma pneumonia*)、淋病奈瑟菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitides*)、多杀性巴氏杆菌(*Pasteurella multocida*)、类志贺邻单胞菌(*Plesiomonas shigelloides*)、普雷沃氏菌(*Prevotella* spp.)、变形菌(*Proteus* spp.)、雷氏普罗威登斯菌(*Providencia rettgeri*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、假单胞菌(*Pseudomonas* spp.)、普氏立克次氏体(*Rickettsia prowazekii*)、立氏立克次氏体(*Rickettsia rickettsia*)、罗卡利马体(*Rochalimaea* spp.)、沙门氏菌(*Salmonella* spp.)、伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、志贺氏菌(*Shigella* spp.)、斑点病密螺旋体(*Treponema carateum*)、苍白密螺旋体(*Treponema pallidum*)、他方苍白密螺旋体(*Treponema pallidum endemicum*)、细弱密螺旋体(*Treponema pertenuis*)、韦荣球菌(*Veillonella* spp.)、霍乱弧菌(*Vibrio cholera*)、创伤弧菌(*Vibrio vulnificus*)、结肠炎耶尔森杆菌(*Yersinia enterocolitica*)以及鼠疫耶尔森杆菌(*Yersinia pestis*)。

[0176] 术语“非典型细菌 (Atypical bacteria)”是指不属于古典“革兰氏”组之一的细菌。通常它们是细胞内细菌病原体。它们包括但不限于支原体 (Mycoplasmas spp)、军团菌 (Legionella spp)、立克次氏体 (Lickettsiae spp) 和衣原体 (Chlamydiae spp)。

[0177] 本文所用的术语“非细菌疾病”是指不是由感染性细菌引起的任何疾病或病症。

[0178] 参考图31所示,所述方法从310开始,继续到311,计算一第一弯曲物S的一区段 S_{ROI} 与一非弯曲物 π 之间的一第一距离d。通常,所述第一弯曲物S是n维中的一流形,其中n是一正整数,以及所述非弯曲物 π 在n+1维空间中是一超平面。

[0179] 在n+1维度中的n维流形和超平面的概念是几何学领域的技术人员所熟知的。例如,当n=1时,所述第一弯曲物是一曲线,并且所述非弯曲物 π 是二维中的一超平面,即定义一轴线的一条直线。当n=2时,所述第一弯曲物为一弯曲表面,且所述非弯曲物 π 为三维的一超平面,即一平坦平面,以下称为“平面”。

[0180] 所述超平面 π 由n个方向定义。例如,当所述非弯曲物是一轴线时,它由一单一方向所定义,并且当所述非弯曲物是一平面时,它由两个方向所定义,称为一第一方向和一第二方向。

[0181] 在所述超平面 π 上的一点P处计算所述流形S和所述超平面 π 之间的所述距离。P由n个坐标所定义。例如,当所述超平面为一轴时,P沿着所述单一方向由一单一坐标 δ_1 定义,以及当所述超平面为一平面时,P由一对坐标表示(δ_0, δ_1),其中 δ_0 被称为“一第一坐标”并且沿着所述第一方向被定义,以及 δ_1 被称为“一第二坐标”,并且沿着所述第二方向被定义。除非另有明确说明,否则对坐标 δ_0 的引用描述了当S是一表面并且 π 是一平面时预期的一可选实施例。

[0182] 所述方向使用和他相应的坐标相同的希腊字母来表示,除了用加下底线的希腊字母表示的方向,以表示他们是向量。因此,所述第一方向被表示为 $\underline{\delta}_0$,所述第二方向被表示为 $\underline{\delta}_1$ 。

[0183] 图32A示出了对于n=2的情况的超平面 π 。在这些实施例中, π 是由方向 $\underline{\delta}_0$ 和 $\underline{\delta}_1$ 定义的一平面。还显示了在(δ_0, δ_1)处的点P。方向 $\underline{\delta}_0$ 和 $\underline{\delta}_1$ 显示为彼此正交,但不一定是这种情况,因为 δ_0 和 δ_1 之间的角度可以不同于90°。在所述平面 π 内,有一个感兴趣的平面区域 π_{ROI} 沿方向 $\underline{\delta}_0$ 从一最小的第一坐标 $\delta_{0,MIN}$ 跨越到一最大的第一坐标 $\delta_{0,MAX}$;以及沿方向 $\underline{\delta}_1$ 从一最小的第二坐标 $\delta_{1,MIN}$ 到一最大的第二坐标 $\delta_{1,MAX}$ 。所述点P在所述感兴趣区域 π_{ROI} 内。当n=1(未显示)时, π 是一个轴,且所述感兴趣区域 π_{ROI} 是从 $\delta_{1,MIN}$ 跨越到 $\delta_{1,MAX}$ 沿方向 $\underline{\delta}_1$ 的 π 的一线性区段。

[0184] 绘示了所述超平面 π 和所述流形S的图32B示出了所述第一距离d的计算。垂直于 π ,从S到P点测量所述距离d。应当理解的是,虽然物件 π 和S中的每个都被示出为一条一维线,但是不一定是这种情况,因为S和 π 通常是n维数学物件。例如,当S是一表面以及 π 是一平面时, π 和S都是二维数学物件。S的所述区段 S_{ROI} 在一感兴趣区域 π_{ROI} 上。例如,当 π 是一平面时, π_{ROI} 是一个平面的感兴趣区域,当 π 是一个轴时, π_{ROI} 是沿一轴线的一个线性区段。因此, π_{ROI} 是 S_{ROI} 在 π 上投影。对于n=2, S_{ROI} 优选为(所述表面)S的一非平面区段,并且对于n=1, S_{ROI} 优选为(所述曲线)S的一弯曲区段。

[0185] n坐标中的每一个由所述多肽的数个表达数值的一组合来定义。例如,对于n=1,所述坐标 δ_1 由所述多肽的表达数值的一组合来定义,并且对于n=2,每个坐标 δ_0 和 δ_1 由所述多肽的所述表达数值的一不同组合来定义。

[0186] 例如,根据以下等式, δ_1 和可选地还有 δ_0 是所述多肽的组合:

$$[0187] \quad \delta_0 = a_0 + a_1 D_1 + a_2 D_2 + \dots + \phi_0$$

$$[0188] \quad \delta_1 = b_0 + b_1 D_1 + b_2 D_2 + \dots + \phi_1,$$

[0189] 其中 $a_0, a_1, \dots$ 和 $b_0, b_1, \dots$ 都是常数和预定系数,且所述变量 $D_1, D_2, \dots$ 中的每一个是所述多肽的一表达水平,以及 δ_0 和 δ_1 是相对于所述表达水平中至少一个的非线性函数。

[0190] 所述函数 ϕ_0 和 ϕ_1 中的每一个是可选的,且可独立被设为0(或者等效地,不包含于所述相应坐标的计算中)。当 $\phi_0=0$ 时,所述坐标 δ_0 是所述多肽的一组合, $\phi_1=0$ 时,所述坐标 δ_1 是所述多肽的一组合。

[0191] 所述非线性函数 ϕ_0 和 ϕ_1 可选地并且优选地可以被表示为表达水平的幂的次方数,例如,根据以下等式:

$$[0192] \quad \phi_0 = \sum_i q_i X_i^{\gamma_i}$$

$$[0193] \quad \phi_1 = \sum_i r_i X_i^{\lambda_i},$$

[0194] 其中 i 是一求和指数, q_i 和 r_i 是系数集, $X_i \in \{D_1, D_2, \dots\}$,且 γ_i 和 λ_i 中的每一个都是一个数字指数。注意到,每个非线性函数 ϕ_0 和 ϕ_1 中的项的数量不一定等于所述多肽的数量,并且每个总和中的两个或更多个项可以对应于相同的多肽,尽管具有不同的数字指数。

[0195] 下面的实例段落提供了适用于本实施例的多个系数的代表性实例(参见表3、13-17、29和31-36)。

[0196] 当 $\phi_0=0$, $\phi_1=0$ 时,所述多肽包括TRAIL, δ_0 是可选地且优选地是TRAIL的表达数值的一增加函数,以及 δ_1 是TRAIL的一递减函数。当 $\phi_0=0$, $\phi_0=0$,以及所述多肽包括CRP, δ_1 和可选地 δ_0 可选地且优选地是CRP的一表达数值的一增加函数。当所述多肽包括IP-10, δ_1 和可选地 δ_0 可选地且优选地是IP-10的一表达数值的一增加函数。

[0197] 在实施例中,其中 $\phi_0=0$, $\phi_1=0$ 且所述多肽包括TRAIL、CRP以及IP-10, δ_0 和 δ_1 中的每一个可以是TRAIL、CRP以及IP-10的一线性组合,根据以下等式:

$$[0198] \quad \delta_0 = a_0 + a_1 C + a_2 I + a_3 T$$

$$[0199] \quad \delta_1 = b_0 + b_1 C + b_2 I + b_3 T,$$

[0200] 其中C、I和T分别是CRP、IP-10和TRAIL的表达水平。

[0201] 优选地, a_1 和 b_1 都是正的。优选 a_2 和 b_2 均为正。

[0202] 优选地, a_3 为正且 b_3 为负。在以下的实例段落中提供了适用于组合为一线性组合和所述多肽为CRP、IP-10以及TRAIL的系数的代表性实例(参见表3、13-17和33)。

[0203] 在 $\phi_0 \neq 0$, $\phi_1 \neq 0$ 且所述多肽包括TRAIL、CRP和IP-10的实施例中,每个 δ_0 和 δ_1 可以是TRAIL、CRP和IP-10的一组合,根据以下等式:

$$[0204] \quad \delta_0 = a_0 + a_1 C + a_2 I + a_3 T + \phi_0$$

$$[0205] \quad \delta_1 = b_0 + b_1 C + b_2 I + b_3 T + \phi_1,$$

[0206] 其中 ϕ_0 和 ϕ_1 中的每一个是C、I和T中至少两个的一非线性函数。作为代表性示例, ϕ_0 和 ϕ_1 可以被表示为:

$$[0207] \quad \phi_0 = q_1 C^{\gamma_1} + q_2 C^{\gamma_2} + q_3 T^{\gamma_3}$$

$$[0208] \quad \phi_1 = r_1 C^{\gamma_1} + r_2 C^{\gamma_2} + r_3 T^{\gamma_3}.$$

[0209] 在以下的实施例段落中提供了适用于所述多肽是CRP、IP-10和TRAIL以及所述非线性函数不为0的实施例的系数的代表性示例(参见表36)。

[0210] 所述 π_{ROI} 的边界 $\delta_{0,MIN}$ 、 $\delta_{0,MAX}$ 、 $\delta_{1,MIN}$ 、 $\delta_{1,MAX}$ 优选对应于所述多肽的表达数值的生理可能范围。

[0211] 当使用实例8中所述的协定进行测量时,更优选下文实例9,所述生理上可能的范围通常从0至约400微克/毫升($\mu\text{g}/\text{ml}$) (CRP),从0至约3000pg/ml (IP-10) 以及从0至约700pg/ml (TRAIL)。一些受验者可能会出现超出这些范围的浓度。在本发明的各种示例性实施例中,当根据实例8中所述的协定测量TRAIL,CRP和IP-10的表达数值时,更优选下面的实例9,所述系数 $a_0, \dots, a_3$ 以及 $b_0, \dots, b_3$ 取自下表3,以及 π_{ROI} 的边界为: $\delta_{0,MIN}=-1.3$ 、 $\delta_{0,MAX}=45$ 、 $\delta_{1,MIN}=-14.3$ 以及 $\delta_{1,MAX}=49.6$ 。

[0212] 当TRAIL,CRP和IP-10的表达数值通过不同于实例8中描述的协定来进行测量时,更优选的是下面的实例9,所述系数 $a_0, \dots, a_3$ 和 $b_0, \dots, b_3$ 的值与下表3的值不同,因此 π_{ROI} 的边界也与上述值不同。在这种情况下,所述系数和边界的值与上述值相关联,其中每个系数和边界的相关性从根据实例8中所述的协定测量的相应蛋白质的表达数值,更优选实例9,以及实际测量的相应蛋白质的表达数值之间的相关性导出。

[0213] 弯曲物S的所述区段 S_{ROI} 的至少一主要部分介于下面称为一下界限弯曲物 S_{LB} 和一下界限弯曲物 S_{SUB} 的两个弯曲物之间。

[0214] 如本文所用“区段 S_{ROI} 的主要部分”是指一平滑版本 S_{ROI} 的一部份,其长度(当 $n=1$)、表面积(当 $n=2$)或体积(当 $n \geq 3$)为60%、70%、80%、90%、95%或99%的所述 S_{ROI} 的一长度、表面积或体积的一平滑版本。

[0215] 如本文所用,“区段 S_{ROI} 的一平滑版本”是指所述区段 S_{ROI} ,除了高斯曲率高于一曲率阈值的点附近的 S_{ROI} 的区域,其是 S_{ROI} 的中位数曲率的X倍,其中X为1.5、2、4或8。

[0216] 可以采用下面步骤来确定是否所述区段 S_{ROI} 的主要部份是介于 S_{LB} 和 S_{SUB} 之间。首先,获得所述区段 S_{ROI} 的一平滑版本。其次,计算所述区段 S_{ROI} 的所述平滑版本的所述长度(当 $n=1$)、表面积(当 $n=2$)或体积(当 $n \geq 3$) A_1 。第三,计算所述区段 S_{ROI} 介于 S_{LB} 和 S_{SUB} 之间的所述平滑版本的所述部份的所述长度(当 $n=1$)、表面积(当 $n=2$)或体积(当 $n \geq 3$) A_2 。第四,计算 A_2 相对于 A_1 的百分比。

[0217] 图33A至33D示出了获得 S_{ROI} 的所述平滑版本的过程。

[0218] 为了说明清楚, S_{ROI} 被示为一维区段,但本领域技术人员将理解, S_{ROI} 通常是一个n维数学物件。对于 S_{ROI} 上的足够数量的采样点计算高斯曲率。例如,当所述流形表示为点云时,可以针对点云中的点来计算所述高斯曲率。然后获得所述高斯曲率的中位数,并且通过获得的中位数乘以因子X来计算所述曲率阈值。图33A示出了在平滑操作之前的 S_{ROI} 。标示处是具有一个或多个点322的一区域320,该处的所述高斯曲率高于所述曲率阈值。去除区域320内具有高斯曲率最大值的一点或多点,且所述区域320平滑地插入,例如通过多项式插值(图33B)。反复地重复去除和插值(图33C),直到所述区段 S_{ROI} 不包含高斯曲率高于所述曲率阈值的区域(图33D)。

[0219] 当 $n=1$ 时(即当S为一曲线时), S_{LB} 是一下界限曲线, S_{SUB} 是一上界限曲线。在这些实施例中, S_{LB} 和 S_{SUB} 可以以如下形式书写::

$$[0220] \quad S_{LB} = f(\delta_1) - \varepsilon_0,$$

$$[0221] \quad S_{SUB} = f(\delta_1) + \varepsilon_1$$

[0222] 其中 $f(\delta_1)$ 是坐标 δ_1 的一概率分类函数(沿方向 δ_1),表示所述测试受验者具有一细

菌感染的可能性。在本发明的一些实施例中, $f(\delta_1) = 1 / (1 + \exp(\delta_1))$ 。 π_{ROI} 内的任何 δ_1 值的 S_{LB} 和 S_{UB} 均为正值。还考虑到的是, 其中 $f(\delta_1)$ 是一概率分类函数, 其表示测试受验者具有一病毒感染的可能性的实施例。进一步考虑的是其中 $f(\delta_1)$ 是一概率分类函数, 其表示测试受验者感染的可能性的实施例。

[0223] 当 $n=2$ 时(即当 S 为一弯曲表面时), S_{LB} 是一下界限弯曲表面, S_{UB} 为一上界限弯曲表面。在这些实施例中, S_{LB} 和 S_{UB} 可以以如下形式书写:

[0224] $S_{LB} = f(\delta_0, \delta_1) - \varepsilon_0$,

[0225] $S_{UB} = f(\delta_0, \delta_1) + \varepsilon_1$

[0226] 其中 $f(\delta_0, \delta_1)$ 是所述第一和第二坐标(沿所述第一和第二方向)的一概率分类函数, 代表所述测试受验者具有一细菌感染的可能性。在本发明的一些实施例中, $f(\delta_0, \delta_1) = \exp(\delta_1) / (1 + \exp(\delta_0) + \exp(\delta_1))$ 。 π_{ROI} 内的任何 δ_0 和 δ_1 的 S_{LB} 和 S_{UB} 均为正值。

[0227] 在任何上述实施例中, 参数 ε_0 和 ε_1 中的每一个都小于0.5或小于0.4或小于0.3或小于0.2或小于0.1或小于0.05。

[0228] 再次参考图31所示, 所述方法进行到312, 计算出的所述距离 d 与所述受验者具有与所述概率函数 f 的类型相对应的一疾病或病症的存在、不存在或可能性相关联。例如, 当所述概率函数 f 表示所述测试受验者具有一细菌感染的可能性时, 计算出的所述距离 d 与一细菌感染的存在, 不存在或所述受验者具有所述细菌感染的可能性相关联。

[0229] 在本发明的各种示例性实施例中, 所述关联包括确定距离 d 是所述受验者具有细菌感染的可能性。所述可能性可选地且优选地与一预定阈值 ω_B 进行比较, 其中, 当可能性高于 ω_B 时, 所述方法可以确定所述受验者可能具有一细菌感染, 反之受验者不可能有一细菌感染。 ω_B 的典型值包括但不限于约0.2, 约0.3, 约0.4, 约0.5, 约0.6和约0.7。也可以考虑其他的可能性阈值。

[0230] 在本发明的一些实施例中, 当所述方法确定所述受验者可能具有一细菌感染时, 所述受验者被治疗(316)所述细菌感染, 如本文进一步详细描述。

[0231] 本发明人发现了一概率分类函数 $g(\delta_0, \delta_1)$, 其表示所述测试受验者具有一病毒感染的可能性。在本发明的各种示例性实施例中, $g(\delta_0, \delta_1)$ 等于 $\exp(\delta_0) / (1 + \exp(\delta_0) + \exp(\delta_1))$ 。

[0232] 根据本发明的一些实施例, 所述函数 g 还可用于评估所述受验者具有的一病毒感染的存在、不存在或可能性。因此, 在一些实施例中, 所述方法进行到313, 在该处计算一第二弯曲表面的一区段和所述平面 π 之间的一第二距离, 以及314, 其中所述第二距离被关联至一病毒感染的存在、不存在或所述受验者具有所述病毒感染的可能性。对应于313和314的过程和定义与上述对311和312的过程和定义进行了比较修改, 两者是相似的。因此, 例如, 所述第二表面的所述区段的一主要部分在一第二下界限表面 $g(\delta_0, \delta_1) - \varepsilon_2$ 和第二上界限表面 $g(\delta_0, \delta_1) + \varepsilon_3$ 之间, 其中 ε_2 和 ε_3 中的每一个皆小于0.5或小于0.4或小于0.3或小于0.2或小于0.1或小于0.05。

[0233] 在本发明的一些实施例中, 当所述方法确定所述受验者可能具有一病毒感染时, 所述受验者被治疗(316)所述病毒感染, 如本文进一步详细描述。

[0234] 在本发明的各种示例性实施例中, 所述关联包括确定所述第二距离是所述受验者具有一病毒感染的可能性。所述可能性可选地且优选地与一预定阈值 ω_V 进行比较, 其中,

当可能性高于 ω_v 时,所述方法可以确定所述受验者可能具有一病毒感染,反之受验者不可能有一病毒感染。 ω_v 的典型值包括但不限于约0.5,约0.6约0.7和约0.8。也可以考虑其他的可能性阈值。

[0235] 在执行操作313和314的实施例中,可以执行或不执行操作311和312。例如,本实施例考虑了不执行操作311和312的过程,并且所述方法确定所述受验者具有一病毒感染的可能性,而不计算所述第一距离,且不将所述第一距离关联至一细菌感染的存在、不存在或所述受验者有一细菌感染的可能性。

[0236] 或者,可以执行所有操作311-314,其中不管314的结果执行311和312,并且313和314也被执行,不管312的结果。在这些实施例中,所述方法可选地且优选地确定所述受验者具有一细菌感染以及一病毒感染的可能性。这些可能性中的每一个可以与各自相应的预定阈值(ω_B 或 ω_v)进行比较。当每个可能性皆低于其相应的预订阈值时,所述方法可以确定患者可能具有一非细菌和一非病毒的感染性疾病。例如,所述方法可以确定所述受验者可能具有一非感染性疾病,一真菌病或一寄生虫病。

[0237] 仍然可选地,不论是否执行一些操作,取决于一个或多个其他操作的结果。例如,所述方法可以执行311和312,以便确定所述受验者具有一细菌感染的可能性。此后,将确定的可能性与所述阈值 ω_B 进行比较。如果确定的可能性高于 ω_B ,则所述方法跳过执行313和314,否则就执行313和314。这些实施例的另一实例是所述方法执行313和314的过程,以便确定所述受验者具有一病毒感染的可能性。此后,将确定的所述可能性与阈值 ω_v 进行比较。如果确定的可能性高于 ω_v ,所述方法将跳过311和312的执行,否则就执行311和312。

[0238] 所述方法可选地并且优选地继续到315,在该处产生所述(多个)可能性的一输出。所述输出可以呈现为文本,和/或图形和/或使用一颜色索引。所述输出可以可选地包括与所述阈值 ω_B 的比较结果。图29A至29F和38A至38E示出了根据本发明的实施例,适用于区分细菌和非细菌感染的示例性输出。

[0239] 所述方法在317结束。

[0240] 图38A至38E是根据本发明的一些实施例,在一计算机实现的用于分析生物学数据的方法中,适用于接收用户输入的一图形用户界面(GUI)的屏幕截图。

[0241] 所述GUI包括一计算激活控制390,其可以是一按钮控制的形式。所述GUI还可以包括数个表达数值的输入栏位380,其中每个表达数值的输入栏位被配置用以从一用户接收一受验者血液中的一多肽的一表达数值。所述用户输入所述多肽的表达数值到所述输入栏位。或者,所述表达数值可以通过在所述计算机和测量所述表达数值的一外部机器(未示出)之间建立的一通信来接收。在这些实施例中,所述用户不需要将所述表达数值手动输入到输入栏位中。在一些实施例中,所述GUI包括一通讯控制392,例如以一按钮控制的形式,其中与所述外部机器的通信是响应于所述用户的通讯控制的一激活。

[0242] 响应于所述用户的一激活控制390,所述计算机基于自动接收的所述表达数值或通过栏位380计算一分数。所述核心可以是所述受验者具有一细菌感染和/或一病毒感染的可能性。例如,可以通过计算一弯曲表面和所述两个方向定义的一平面之间的一距离来计算分数,如上文进一步详细描述。

[0243] 可以在所述GUI上生成图形比例382。所述图形比例可以包括被识别为对应于一病毒感染的第一端,以及被识别为对应于一细菌感染的一第二端。

[0244] 一旦分数被计算,一标记394可选地且优选地可以在对应于所计算的可能性的位置处在所述图形382上被产生。图38A示出了值输入到输入栏位之前的GUI,图38B示出了对应于感染为细菌的可能性为96%的位置处在比例382上的标记394,且图38C显示了感染是细菌的可能性为1%的位置处在比例382上的标记394(或等同地,感染是病毒的可能性为99%)。可选地,所述GUI还以数字显示所计算出来的分数。

[0245] GUI可选地并且优选地包括按钮控件形式的一个或多个附加控件386,388。例如,当所述用户激活所述控件388时,所述控件388可以指示计算机清除所述输入栏位380。这允许所述用户填入对应于一不同样本的值。在一些实施例中,所述GUI也产生总结先前的样本的结果的一输出384。当所述用户激活所述控件386时,所述控件386可以指示计算机清除所述输入栏位380以及所述输出384。这允许所述用户开始一个新的运行(可选地具有多重样本)而不登出所述GUI。

[0246] 适用于本实施例的一协定的代表性示例如下。

[0247] 所述GUI呈现一个具有对话框的一认证用户,允许所述用户填入实验的质量控制(QC)值。所述QC被验证,且图38A中的所述GUI被产出。所述用户在栏位380中填入所述表达数值,并激活控件390以接收结果(例如,图38B和38C)。为了填入另一血液样本的表达数值,所述用户激活控件388。每个样本的结果被添加到输出384,所述输出384可以是例如一个表格的形式。要在不关闭软件或登出所述用户的情况下输入一个新的实验,则激活所述控件386以清除输出384并输入新的QC值。优选地,所有操作都记录在一个或多个日志文件中。

[0248] 在本发明的一些实施例中,GUI还包括显示先前实验的结果的一报告屏幕(图38D和38E),例如响应于日期的请求。

[0249] 必须理解的是,本文示出的多肽名称以举例的方式提供。许多替代性名称、别名、修改、同种型和变型形式将对本领域的技术人员明显易于理解的。因此,旨在涵盖所有替代性蛋白名称、别名、修改、同种型和变型形式。

[0250] 基因产品是根据由国际人类基因组命名委员会(HGNC)分配的官方信件缩写或基因符号确定的,并在美国国家生物技术信息中心(NCBI)网站上提交的日期被列出也已知为Entrez基因。

[0251] TRAIL:所述基因编码的蛋白为属于肿瘤坏死因子(TNF)配体家族的细胞因子。所述基因的其他名称包括但不限于AP02L、TNF-相关细胞凋亡诱导配体、TNFSF10和CD253。TRAIL存在于膜结合形式和可溶形式中,这两者均可在不同细胞中诱导细胞凋亡,例如转化肿瘤细胞。所述蛋白结合至TNF受体超家族的若干成员如TNFRSF10A/TRAILR1、NFRSF1B/TRAILR2、NFRSF10C/TRAILR3、TNFRSF10D/TRAILR4,并且可能还结合至NFRSF11B/OPG。可以通过结合至不可能诱导细胞凋亡的诱骗受体例如NFRSF10C/TRAILR3、TNFRSF10D/TRAILR4和NFRSF11B/OPG,以调制该蛋白的活性。所述蛋白质与其受体的结合已表明触发MAPK8/JNK、半胱天冬酶8和半胱天冬酶3的活化。已发现用于此基因的编码不同同种型的选择性剪接转录物变体。TRAIL可从由细胞表面溶解蛋白性裂解以产生具有同源三聚体结构的可溶形式。

[0252] 根据一特定实施例,TRAIL形成的所述可溶性(即分泌物)的水平被测量。

[0253] 根据另一实施例,所述TRAIL形成的细胞膜被测量。

[0254] 还根据另一实施例,TRAIL形成的所述细胞膜和所述分泌都被测量。

[0255] 根据本发明的另一观点,提供一种确定一受验者中的一感染型的方法,所述方法包含测量可溶性TRAIL和不溶性TRAIL的浓度,其中所述浓度用来指示所述感染型。

[0256] 在一实施例中,当所述可溶性TRAIL的所述浓度高于一预定阈值,所述受验者被裁定有一细菌感染。

[0257] 在另一实施例中,当所述可溶性TRAIL的所述浓度高于一预定阈值,所述受验者被裁定有一病毒感染。

[0258] 可溶性TRAIL的示例蛋白质序列说明于SEQ ID编号:37和SEQ ID编号:38。

[0259] 细胞膜人类TRAIL的一示例的mRNA序列说明于SEQ ID编号:1。

[0260] 细胞膜人类TRAIL的一示例的氨基酸序列说明于SEQ ID编号:4。

[0261] TRAIL的其他示例cDNA和氨基酸序列说明于SEQ ID NOs:2、3和5-8。

[0262] IP10:此基因编码CXC亚族的趋化因子和受体CXCR3的配体。所述蛋白与CXCR3的结合导致多效性,包括单核细胞的刺激,自然杀手和T细胞迁移,以及粘附分子表达的调节。所述基因的其他名称包括但不限于:IP-10,CXCL10,Gamma-IP10,INP10和趋化因子(C-X-C基序)配体10。

[0263] 人类IP10的示例cDNA序列说明于SEQ ID编号:9-12。人类IP10的示例氨基酸序列说明于SEQ ID编号:13。

[0264] CRP:C-反应性蛋白;CRP的其他别名包括但不限于RP11-419N10.4和PTX1。此基因编码的蛋白质属于正五聚蛋白家族。基于其辨识外来病原体和宿主的受损细胞以及通过在血液中与体液和细胞效应器系统相互作用来引发它们的消除的能力,其涉及若干宿主防御有关功能。因此,在急性期期间,血浆中此蛋白的水平极大增加对组织损伤、感染、或其他炎性刺激的响应。CRP显示与宿主防御相关的若干功能:其通过其与磷酸胆碱的钙依赖性结合促进凝集,细菌荚膜肿胀,吞噬和补体固定。

[0265] 人类CRP的示例cDNA序列说明于SEQ ID编号:14-16。

[0266] 人类CRP的示例氨基酸序列说明于SEQ ID编号:17。

[0267] IL1RA:此基因编码的蛋白质为属于白介素I受体家族的细胞因子受体。此蛋白为用于白介素a(IL1A)、白介素β(IL1B)和白介素I受体I型(IL1R1/IL1RA)的受体。其为涉及许多细胞因子诱导的免疫和炎性响应的重要介导。所述基因的其他名称包括但不限于:CD121A、IL-1RT1、p80、CD121a抗原、CD121A、IL1R和IL1ra。

[0268] 人类IL1RA的示例cDNA序列说明于SEQ ID编号:18、19和20。

[0269] 人类IL1RA的示例氨基酸序列说明于SEQ ID编号:21-24。

[0270] PCT:降钙素原(PCT)是激素降钙素的肽前体,后者涉及钙稳态。降钙素原(“pCT”)是由116个氨基酸组成并具有约13,000道尔顿分子量的蛋白质。降钙素的激素原是正常代谢条件下由甲状腺C细胞产生和分泌的。pCT和降钙素合成由包含141个氨基酸的一前体肽的前降钙素原(“pre-pCT”)的转译起始。人类pre-pCT的氨基酸序列由Moulllec等人描述于FEBS Letters,167:93-97,1984中。pCT是在信号肽切割之后(pre-pCT的前25个氨基酸)所形成的。

[0271] 人类PCT的示例cDNA序列说明于SEQ ID编号:31-32。

[0272] 人类PCT的示例氨基酸序列说明于SEQ ID编号:33-36。

[0273] SAA:编码载脂蛋白的血清淀粉样A家族的成员。所述编码的蛋白质为响应于炎症

和组织损伤而高度表达的一主要急性期蛋白质。此蛋白质还在HDL代谢和胆固醇体内平衡中发挥重要作用。此蛋白的高水平与慢性炎症疾病相关,包括动脉硬化症、类风湿性关节炎、阿尔茨海默病和克隆氏病。此蛋白质还可能是某些肿瘤的一潜在生物标记。选择性剪接造成编码相同的蛋白质的多个转录物变体。

[0274] 人类SAA的示例cDNA序列说明于SEQ ID编号:25-27。

[0275] 人类SAA的示例氨基酸序列说明于SEQ ID编号:28-30。

[0276] 应当理解的是,由于患者至患者DNA变异可能引起可导致蛋白质氨基酸序列差异的SNP,本发明人还考虑了具有至少90%、95%或99%的与上文提供的序列同源的氨基酸序列的蛋白质。

[0277] 测量所述多肽(例如,TRAIL,IP-10和CRP)水平通常受蛋白质水平影响,如下文进一步描述的。

[0278] 检测蛋白质的表达和/或活性的方法

[0279] 在本发明的一些实施例中,在培养物的细胞中表达的蛋白质的表达和/或活性水平,可以使用本领域已知的方法测定,并且通常涉及使用抗体。这种方法可以称为免疫测定。免疫测定可以在多个步骤中运行,利用试剂被添加并在测量的不同点被冲洗掉或分离。多步测定通常称为分离免疫测定或异种免疫测定。一些免疫测定可以简单地通过混合所述试剂和样本进行一物理测量。这种测定称为同源免疫测定或更少频率的非分离免疫测定。在免疫测定中经常使用校准品。校准品是已知含有所讨论的分析物的溶液,并且所述分析物的浓度通常是已知的。比较对真实样本的一测定响应与所述校准品产生的所述测定响应,使得可以根据样本中分析物的存在或浓度来解释信号强度。

[0280] 所述抗体可以是前述的单克隆抗体,多克隆抗体、嵌合抗体或片段,以及检测所述反应产物的步骤可以用任何合适的免疫测定进行。

[0281] 用来检测多肽的抗体的合适来源包含市售可得来源,例如Abazyme,Abnova, AssayPro,Affinity Biologicals,AntibodyShop,Aviva bioscience,Biogenesis, Biosense Laboratories,Calbiochem,Cell Sciences,Chemicon International, Chemokine,Clontech,Cytolab,DAKO,Diagnostic BioSystems,eBioscience, EndocrineTechnologies,Enzo Biochem,Eurogentec,Fusion Antibodies,Genesis Biotech,GloboZymes,Haematologic Technologies,Immunodetect,Immunodiagnostik, Immunometrics,Immunostar,Immunovision,Biogenex,Invitrogen,Jackson ImmunoResearch Laboratory,KMI Diagnostics,Koma Biotech,LabFrontier Life Science Institute, Lee Laboratories,Lifescreeen,Maine Biotechnology Services, Mediclone, MicroPharm Ltd.,ModiQuest,Molecular Innovations,Molecular Probes, Neoclone,Neuromics,New England Biolabs,Novocastra,Novus Biologicals,Oncogene Research Products,Orbigen,Oxford Biotechnology,Panvera,PerkinElmer Life Sciences,Pharmlingen,Phoenix Pharmaceuticals,Pierce Chemical Company,Polymun Scientific,Polysciences,Inc.,Promega Corporation,Proteogenix,Protos Immunoresearch,QED Biosciences,Inc.,R&D Systems,Repligen,Research Diagnostics,Roboscreen,Santa Cruz Biotechnology,Seikagaku America,Serological Corporation,Serotec,SigmaAldrich,StemCell Technologies,Synaptic Systems GmbH,

Technopharm, Terra Nova Biotechnology, TiterMax, Trillium Diagnostics, Upstate Biotechnology, US Biological, Vector Laboratories, Wako Pure Chemical Industries, 以及 Zeptometrix。然而, 技术人员能常规制备针对本文所述任意多肽的抗体。

[0282] 用于测量多肽的多克隆抗体包括但不限于通过以下一种或多种主动免疫从血清产生的抗体: 兔, 山羊, 绵羊, 鸡, 鸭, 豚鼠, 小鼠, 驴, 骆驼, 大鼠和马。

[0283] 另外的检测剂的实例包括但不限于: scFv, dsFv, Fab, sVH, F(ab')₂, 环肽, Haptamers, 单结构域抗体, Fab 片段, 单链可变片段, Affibody 分子, Affilins, 纳米肽, Anticalins, Avimers, DARpins, Kunitz 结构域, Fynomer 和 Monobody。

[0284] 酶联免疫吸附测定 (ELISA): 进行 ELISA 涉及至少一种对于一特定抗原具有特异性的抗体。具有未知量抗原的样本非特异性地 (通过吸附到表面) 或特异性地 (通过针对相同抗原特异性的另一种抗体, 在“三明治”ELISA 中捕获) 被固定在一固体支持物上 (通常为聚苯乙烯微量滴定板)。所述抗原被固定后, 加入检测抗体, 与所述抗原形成一复合物。所述检测抗体可以与一酶共价连接, 或者本身可以通过生物缀合与酶连接的一第二抗体来检测。在每个步骤之间, 通常用温和的洗涤剂溶液洗涤所述面板, 以除去任何被非特异性结合的蛋白质或抗体。在最后的洗涤步骤之后, 通过加入一酶底物以产生可见信号, 显示出样本中的抗原量。

[0285] 通常在此方法中使用的酶包括辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase) 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase)。如果校准良好并且在线性响应范围内, 样本中存在的底物量与产生的颜色量成正比。通常采用衬底标准来提高定量准确度。

[0286] 免疫印迹 (Western blot): 此方法涉及通过丙烯酰胺凝胶将一底物与其它蛋白质分离, 然后将所述底物转移到一膜 (例如尼龙或 PVDF) 上。然后通过对底物特异性的抗体检测所述底物的存在, 这轮流由抗体结合试剂来检测。抗体结合试剂可以是例如蛋白 A 或其他抗体。抗体结合试剂可以如上所述被放射性标记或酶连接。检测可以通过放射自显影, 比色反应或化学发光。所述方法同时允许通过膜上的相对位置定量所述底物和确定其身份, 其用于指示电泳期间所述丙烯酰胺凝胶中的一迁移距离。

[0287] 荧光激活细胞分选 (FACS): 此方法涉及通过底物特异性抗体在细胞中原位检测一底物。所述底物特异性抗体与荧光团连接。通过一细胞分选机进行检测, 所述机器在光束通过时读取从每个细胞所发射的光的波长。此方法可以同时使用两种或更多种抗体。

[0288] 自动免疫测定: 应用于免疫测定 (通常称为“自动免疫测定”) 的自动化分析仪是一种医学实验室仪器, 旨在以最少的人力援助快速测量许多生物样品中的不同化学物质和其他特征。这些血液和其他液体的测量性质可用于诊断疾病。许多将样本引入分析仪的方法被发明。这可以包括将样本的试管放置在机架中, 其可以沿着轨道移动, 或者将管插入旋转的圆形转盘中以使样本可被应用。一些分析仪需要将样本转移到样本杯中。然而, 保护实验室工作人员的健康和安全的努力促使许多制造商开发具有闭管取样的分析仪, 防止工作人员直接接触样本。样本可以单独, 批量或连续处理。自动免疫测定机的实例包括但不限于: ARCHITECT ci4100, ci8200 (2003), ci16200 (2007), ARCHITECT i1000SR, ARCHITECT i2000, i2000SR, i4000SR, AxSYM/AxSYM Plus, 1994 U.S., DS2, AIMS, AtheNA, DSX, ChemWell, UniCel DxI 860i Synchron Access Clinical System, UniCel DxI 680i Synchron Access Clinical System, Access/Access 2 Immunoassay System, UniCel DxI

600 Access Immunoassay System, UniCel Dx C 600i Synchron Access Clinical System, UniCel Dx I 800 Access Immunoassay System, UniCel Dx C 880i Synchron Access Clinical System, UniCel Dx I 660i Synchron Access Clinical System, SPA PLUS (Specialist Protein Analyzer), VIDAS Immunoassay Analyzer, BioPlex 2200, PhD System EVOLIS PR 3100 TSC Photometer, MAGO 4S/2011 Mago Plus Automated EIA Processor, LIAISON XL/2010 LIAISON, ETI-MAX 3000 Agility, Triturus, HYTEC 288 PLUS DSX, VITROS ECi Immunodiagnostic System, VITROS 3600 Immunodiagnostic System, Phadia Laboratory System 100E, Phadia Laboratory System 250, Phadia Laboratory System 1000, Phadia Laboratory System 2500, Phadia Laboratory System 5000, cobas e 602/2010, cobas e411, cobas e601, MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010, Dimension EXL 200/2011, Dimension Xpand Plus Integrated Chemistry System, Dimension RxL Max/Max Suite Integrated Chemistry System, Dimension RxL Integrated Chemistry System, Dimension EXL with LM Integrated Chemistry System, Stratus CS Acute Care Diagnostic System, IMMULITE 2000 Xpi Immunoassay System, ADVIA Centaur CP Immunoassay System, IMMULITE 2000, IMMULITE 1000, Dimension Vista 500 Intelligent Lab System, Dimension Vista 1500 Intelligent Lab System, ADVIA Centaur XP, AIA-900, AIA-360, AIA-2000, AIA-600II, AIA-1800. CRP、IP-10和TRAIL的测量也可以在一Luminex机器上进行。

[0289] 横向流量免疫测定 (LFIA): 这是一种允许在护理点 (POC) 快速测量分析物的技术, 其基本原理如下所述。根据一实施例, 在上下文中使用 LFIA 的手持设备。

[0290] 所述技术基于一系列毛细管床, 例如多孔纸或烧结聚合物片。这些元件中的每一个都具有自发地输送流体 (例如尿液) 的能力。所述第一元件 (样品垫) 作为一海绵使用并保持一过量的样品流体。一旦浸泡, 所述流体迁移到制造商已经存储所谓的结合物的第二个元件 (缀合垫), 一干燥形式的生物活性颗粒 (见下文) 在一盐-糖基质中, 其包含所有内容以保证目标分子 (例如, 抗原) 与其已经固定在颗粒表面上的化学配偶体 (例如抗体) 之间的一最佳化化学反应。当所述样品流体溶解盐-糖基质时, 它也溶解颗粒, 并且在一个组合转运作用下, 样品和共轭混合物同时流过多孔结构。以这种方式, 分析物在进一步迁移通过第三毛细管床的同时与颗粒结合。此材料具有一个或多个区域 (通常称为条纹), 其中第三分子已被制造商固定。当样品-共轭物混合物达到这些条纹时, 分析物已经结合在颗粒上, 且第三个“捕获”分子结合所述复合物。

[0291] 过了一会儿, 当越来越多的流体流过条纹时, 颗粒积聚且条纹区域变色。通常有至少两条条纹: 一种 (对照), 其捕获任何颗粒, 从而显示反应条件和技术工作正常, 第二条包含特定的捕获分子, 仅捕获固定有分析物分子的那些颗粒。在通过这些反应区之后, 所述流体进入最终的多孔材料, 芯只能起废物容器的作用。横向流量测试可以如竞争或三明治测定被操作。

[0292] 免疫组化分析: 根据本发明一些实施例的免疫测定可以是同质测定或异质测定。在一同质测定中, 所述免疫反应通常涉及特异性抗体 (例如, 抗 TRAIL, CRP 和/或 IP-10 抗体)、一标记的分析物和感兴趣的样品。当抗体与标记的分析物结合时, 从标记产生的信号被直接或间接地修饰。所述免疫反应和其程度的检测都可以在一匀相溶液中进行。可以使

用的免疫化学标记物包括自由基、放射性同位素、荧光染料、酶、噬菌体或辅酶。

[0293] 在一异质测定方法中,试剂通常是样品、抗体和产生可检测信号的工具。可以使用如上所述的样品。抗体可以固定在一支撑物上,例如一珠(如蛋白A和蛋白G琼脂糖珠)、平板或载玻片上,并与疑似含有所述抗原的样品在一液相中接触。

[0294] 根据一特定实施例,将所述抗体固定在一多孔条上以形成一检测位点。所述多孔条的测量或检测区域可以包括数个位点,一个用于TRAIL,一个用于CRP,一个用于IP-10。一测试条也可能包含阴性和/或阳性对照的位点。

[0295] 或者,对照位点可以位于与测试条分开的条带上。任选地,不同的检测位点可以含有不同量的抗体,例如在第一检测位点中有一较高的量和在随后的位点中有一较少的量。加入测试样品后,显示可检测信号的位点数量提供样品中多肽存在量的定量指示。检测位点可以被配置成任何适当可检测的形状,并且通常是横跨一测试条的宽度的一棒状或点状。

[0296] 然后将支撑物与液相分离,并且使用用于产生这种信号的装置来检查支撑相或液相的可检测信号。所述信号与样品中分析物的存在有关。用于产生可检测信号的方法包括使用放射性标记,荧光标记或酶标记。例如,如果待检测的抗原含有一第二结合位点,则可以将结合所述位点的抗体缀合到一可检测的基团,并在分离步骤之前加入到所述液相反应溶液中。在固体支撑物上可检测基团的存在表明抗原在试验样品中的存在。合适的免疫测定的实例是寡核苷酸法,免疫印迹,免疫荧光法,免疫沉淀法,化学发光法,电化学发光法(ECL)或酶联免疫测定。

[0297] 本领域技术人员将熟悉许多具体的免疫测定格式及其变体,其可用于实施本文公开的方法。一般可见于E.Maggio, *Enzyme-Immunoassay*, (1980) (CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.); 另参见美国专利第4,727,022号, Skold等人揭示的标题为“Methods for Modulating Ligand-Receptor Interactions and their Application,”; 美国专利第4,659,678号Forrest等人揭示的标题为“Immunoassay of Antigens,”; 美国专利第4,376,110号, David等人, 标题为“Immunometric Assays Using Monoclonal Antibodies,”; 美国专利第4,275,149号, Litman等人, 标题为“Macromolecular Environment Control in Specific Receptor Assays,”; 美国专利第4,233,402号, Maggio等人, 标题为“Reagents and Method Employing Channeling,” 以及美国专利第4,230,767号由Boguslaski等人揭示的标题为“Heterogenous Specific Binding Assay Employing a Coenzyme as Label.”。

[0298] 抗体可以根据已知技术结合到适合于诊断测定的一固体支持物(例如,诸如蛋白A或蛋白G琼脂糖,微球,平板,载玻片或由诸如胶乳或聚苯乙烯的材料形成的孔的小珠),例如被动结合。同样可以将本文所述的抗体与可检测的标记或基团例如放射性标记(例如³⁵S, ¹²⁵I, ¹³¹I),酶标记(例如辣根过氧化物酶,碱性磷酸酶)和荧光标记(例如荧光素, Alexa, 绿色荧光蛋白质, 罗丹明)依照已知技术进行结合。

[0299] 用于测量TRAIL的单克隆抗体包括但不限于: 老鼠, 单克隆(55B709-3) IgG; 老鼠, 单克隆(2E5) IgG1; 老鼠, 单克隆(2E05) IgG1; 老鼠, 单克隆(M912292) IgG1 kappa; 老鼠, 单克隆(IIIIF6) IgG2b; 老鼠, 单克隆(2E1-1B9) IgG1; 老鼠, 单克隆(RIK-2) IgG1, kappa; 老鼠, 单克隆M181 IgG1; 老鼠, 单克隆VI10E IgG2b; 老鼠, 单克隆MAB375 IgG1; 老鼠, 单克隆

MAB687IgG1;老鼠,单克隆HS501 IgG1;老鼠,单克隆clone 75411.11老鼠IgG1;老鼠,单克隆T8175-50 IgG;老鼠,单克隆2B2.108 IgG1;老鼠,单克隆B-T24IgG1;老鼠,单克隆55B709.3 IgG1;老鼠,单克隆D3 IgG1;山羊,单克隆C19 IgG;兔子,单克隆H257 IgG;老鼠,单克隆500-M49 IgG;老鼠,单克隆05-607IgG;老鼠,单克隆B-T24 IgG1;大鼠,单克隆(N2B2),IgG2a,kappa;老鼠,单克隆(1A7-2B7),IgG1;老鼠,单克隆(55B709.3),IgG以及老鼠,单克隆B-S23*IgG1;人类TRAIL/TNFSF10 MA b (Clone 75411),老鼠IgG1;人类TRAIL/TNFSF10 MA b (Clone 124723),老鼠IgG1;人类TRAIL/TNFSF10MAb (Clone 75402),老鼠IgG1。

[0300] 用于测量TRAIL的抗体包括用于测量TRAIL的单克隆抗体和多克隆抗体。用于测量TRAIL的抗体包括被开发以靶向表位的抗体,所述表位从以下面列表包含的:小鼠骨髓瘤细胞系NS0来源的重组人类TRAIL (Thr95Gly281Accession#P50591),小鼠骨髓瘤细胞系,NS0来源的重组人类TRAIL (Thr95Gly281,与N端Met和6-His tag登陆号:P50591)、大肠杆菌来源 (Val114-Gly281,具有和不具有N端Met登录号:Q6IBA9),人类血浆衍生的TRAIL,人类血清衍生的TRAIL,重组人类TRAIL,其中第一个氨基酸位于第85-151之间的位置,以及最后一个氨基酸位于第249-281位。

[0301] 用于测量CRP的单克隆抗体的实例包括但不限于:老鼠,单克隆(108-2A2);老鼠,单克隆(108-7G41D2);老鼠,单克隆(12D-2C-36),IgG1;老鼠,单克隆(1G1),IgG1;老鼠,单克隆(5A9),IgG2a kappa;老鼠,单克隆(63F4),IgG1;老鼠,单克隆(67A1),IgG1;老鼠,单克隆(8B-5E),IgG1;老鼠,单克隆(B893M),IgG2b,lambd a;老鼠,单克隆(C1),IgG2b;老鼠,单克隆(C11F2),IgG;老鼠,单克隆(C2),IgG1;老鼠,单克隆(C3),IgG1;老鼠,单克隆(C4),IgG1;老鼠,单克隆(C5),IgG2a;老鼠,单克隆(C6),IgG2a;老鼠,单克隆(C7),IgG1;老鼠,单克隆(CRP103),IgG2b;老鼠,单克隆(CRP11),IgG1;老鼠,单克隆(CRP135),IgG1;老鼠,单克隆(CRP169),IgG2a;老鼠,单克隆(CRP30),IgG1;老鼠,单克隆(CRP36),IgG2a;兔子,单克隆(EPR283Y),IgG;老鼠,单克隆(KT39),IgG2b;老鼠,单克隆(N-a),IgG1;老鼠,单克隆(N1G1),IgG1;单克隆(P5A9AT);老鼠,单克隆(S5G1),IgG1;老鼠,单克隆(SB78c),IgG1;老鼠,单克隆(SB78d),IgG1以及兔子,单克隆(Y284),IgG,人类C-反应性蛋白/CRP Biot MA b (C1 232024),老鼠IgG2B,人类C-反应性蛋白/CRP MA b (Clone 232007),老鼠IgG2B,人/老鼠/猪C-反应性蛋白/CRP MA b (C1 232026),老鼠IgG2A。

[0302] 用于测量CRP的抗体包括用于测量CRP的单克隆抗体和用于测量CRP的多克隆抗体。

[0303] 用于测量CRP的抗体还包括被开发以靶向从包含以下列表中的抗体的表位:人血浆衍生的CRP,人血清衍生的CRP,小鼠骨髓瘤细胞系NS0来源的重组人类C-反应性蛋白/CRP (Phe17Pro224登录号P02741)。

[0304] 用于测量IP-10的单克隆抗体的实例包括但不限于:IP-10/CXCL10老鼠抗人类单克隆(4D5)抗体(LifeSpan BioSciences)、IP-10/CXCL10老鼠抗人类单克隆(A00163.01)抗体(LifeSpan BioSciences)、老鼠抗人类IP-10(AbD Serotec)、兔子抗人类IP-10(AbD Serotec)、IP-10人类mAb 6D4(Hycult Biotech)、老鼠抗人类IP-10单克隆抗体Clone B-C50(Diaclone)、老鼠抗人类IP-10单克隆抗体Clone B-C55(Diaclone)、人类CXCL10/IP-10MAb Clone 33036(R&D Systems)、CXCL10/INP10抗体1E9(Novus Biologicals)、CXCL10/

INP10抗体2C1 (Novus Biologicals)、CXCL10/INP10抗体6D4 (Novus Biologicals)、CXCL10单克隆抗体M01A clone 2C1 (Abnova Corporation)、CXCL10单克隆抗体 (M05)、clone 1E9 (Abnova Corporation)、CXCL10单克隆抗体、clone 1 (Abnova Corporation)、IP10抗体6D4 (Abcam)、IP10抗体EPR7849 (Abcam)、IP10抗体EPR7850 (Abcam)。

[0305] 用于测量IP-10的抗体包括用于测量IP-10的单克隆抗体和用于测量IP-10的多克隆抗体。

[0306] 测量IP-10的抗体也包括被开发以靶向表位的抗体,所述表位被包含在下面列出的:重组人类CXCL10/IP-10、含有77个氨基酸的非糖基化多肽链(aa 22-98)以及一N-端His tag干扰素 γ 诱导蛋白10(125aa长)、IP-10His Tag人类重组IP-10于大肠杆菌制造的含有77个氨基酸的片段(22-98)且具有一总分子重为8.5kDa带有一氨端的六组氨酸tag、大肠杆菌来源人类IP-10 (Val22-Pro98)具有一N-端Met、人类血浆来源的IP-10、人类血清来源的IP-10、重组人类IP-10该处具有第一氨基酸介于1-24位与最后一个氨基酸位于71-98位。

[0307] 应当理解,本文所述的多肽的表达水平可以是一绝对表达水平,一归一化表达和/或一相对表达水平。

[0308] 在一般的科学背景下,归一化是将一测量原始数据转换成可以与其他归一化数据直接比较的数据的过程。在本发明的上下文中,表达水平的测量容易发生错误,例如,测量样品的不相等的降解,每个测定的不同负载量和其他各种误差。更具体地说,由于人为错误和设备失效,任何测定样品都可能含有比所想要的更多或更少的生物材料。因此,相同的误差或偏差适用于本发明的多肽和对照参考,其表达基本上是恒定的。因此,通过控制参考原始表达数值除以TRAIL,IP-10或CRP原始表达数值,得到一个商数,其基本上没有任何技术失效或不准确(除了为了测试目的而破坏样品的重大错误),并构成一个归一化表达数值的多肽。由于控制参考表达数值在不同样本中是相等的,因此它们构成了对这种归一化有效的一个公共参考点。

[0309] 根据一特定实施例,所述多肽表达数值的每一个都使用相同的控制参考被归一化。

[0310] 将进一步理解的是,绝对表达数值是取决于所使用的精确协定,因为每个协定通常导致不同的信噪比,并且因此导致测量的不同浓度。更具体地说,虽然生物标记物的整体趋势将被保留,无论所述协定如何(例如病毒感染中的TRAIL增加和细菌减少),所述测量尺度依赖于协定。

[0311] 如下文实例5所示,可以通过将两种协定的测量值相关并计算一转化函数来补偿不同协定中测量的蛋白质浓度的这种变化。

[0312] 通常,分析的样本是包含全血,血清,血浆,白细胞或血细胞的血液样本。优选地,所述样本是全血,血清或血浆。

[0313] 值得注意的是,TRAIL和IP-10和CRP在其他组织和样本中是高度表达,所述样本包括但不限于CSF,唾液和上皮细胞,骨髓抽吸,尿液,粪便,肺泡灌洗液,痰液。因此,本发明的一些实施例可用于测量这些组织和样本中的TRAIL,CRP和IP-10。

[0314] 优选地,在获得样本后约24小时内测量多肽的水平。或者,当在获得样本后24小时内储存开始时,在12℃或更低温度储存的样本中测量所述多肽的浓度。

[0315] 一旦进行测试以确定多肽的水平,包含测量结果的一受验者特定数据集可选地被

产生。

[0316] 所述受验者特定数据集可以利用一计算机可读格式存储在一非易失性计算机可读介质上,以及可选地且优选地由一硬件处理器,诸如一通用计算机或专用电路进行存取。

[0317] 如上所述,所述测试受验者血液中的多肽水平与数个受验者血液中相同的多肽的水平进行比较,当所述受验者已经基于多肽血液水平以外的参数被验证为具有一细菌感染、病毒感染或非细菌/非病毒性疾病。数个受验者的多肽的水平与其验证的诊断可以被存储在一第二数据集中,本文中也称为“组数据集”或“预诊数据集”,如下文进一步描述。

[0318] 术语“非细菌/非病毒疾病”是指不是由细菌或病毒引起的疾病。这包括急性心肌梗死,身体伤害,癫痫发作,炎症的疾病等,真菌性疾病,寄生虫病等。

[0319] 本文所用的术语“病毒感染”是指由病毒引起并且不包含一细菌组分的疾病。

[0320] 分析一数据集的方法,例如,为了计算代表一特定受验者具有一细菌感染的可能性,或者一特定受验者具有一病毒感染的可能性,或者一特定受验者具有一非细菌非病毒疾病的可能性的一个或多个概率分类函数,可以如下文实例1所述来进行。例如,可以使用PCR诊断测定来支持诊断,例如(i) **Seeplex®** RV15用于检测副流感病毒1,2,3,4 (parainfluenza virus 1,2,3,4),冠状病毒(coronavirus) 229E/NL63,腺病毒A/B/C/D/E (adenovirus A/B/C/D/E),博卡病毒1/2/3/4(bocavirus 1/2/3/4),流感病毒A和B,偏肺病毒(metapneumovirus),冠状病毒OC43,鼻病毒A/B/C,呼吸道合胞病毒A和B以及肠病毒(Enterovirus),或(ii) **Seeplex®** PB6用于检测肺炎链球菌,流感嗜血杆菌,肺炎衣原体,嗜肺军团菌,百日咳博德特氏菌和肺炎支原体。

[0321] 血液培养物,尿液培养物和粪便培养物可以分析志贺氏菌,弯曲杆菌和沙门氏菌;血清学检测(IgM和/或IgG)用于巨细胞病毒(CMV),爱泼斯坦巴尔病毒(EBV),肺炎支原体和贝纳氏立克次体(*Coxiella burnetii*) (Q-热)。

[0322] 放射学检查(例如疑似下呼吸道感染的胸部X光检查[LRTI])可用于确认胸部感染。

[0323] 可替代的,或者另外还可以使用至少一名受过训练的医生来建立诊断。

[0324] 在上文中已经描述了在预诊的受验者中确定多肽的表达水平的方法。

[0325] 优选地,用于确定预诊的受验者中所述多肽的表达水平的相同方法被用于确定所述测试受验者中多肽的水平。因此,例如,如果使用一免疫测定型方法来确定预先诊断的受验者中多肽的表达水平,则应该使用一免疫测定型方法来确定所述测试受验者中的多肽水平。

[0326] 应当理解,血液样本的类型在所述测试受验者和预先诊断的受验者之间不需要相同。本发明人能够显示TRAIL的血清和血浆水平非常相似。因此,例如,如果使用一血清样本来确定预先诊断的受验者中的多肽的表达水平,则可以使用一血浆样本来确定所述测试受验者中多肽的水平。

[0327] 所述组数据集优选地以一计算机可读格式存储在一非易失性计算机可读介质上,并且可选且优选地由诸如一通用计算机或一专用电路的一硬件处理器存取。所述数据集可以存储在相同的介质上,以及可选且优选地由相同的硬件处理器来存取。

[0328] 在所述受验者特定数据集中,每个条目可选地并且优选地可以被描述为一个元组

(D,L), 其中D表示数据集中的多肽,L表示多肽D的血液水平。因此,所述数据集可以是一二维数据集,其中所有元素可以由所述多肽和相应的响应跨越的一二维空间中的向量来描述。在所述组数据集中,每个条目可以描述为一个元组(S,G,D,L),其中S表示特定受验者,G表示组数据集中的受验者S的诊断,D表示多肽和L代表多肽D的血液水平。因此,所述示例性说明是一四维数据集,其中所有元素可以由所述受验者,诊断,多肽和各自的反应跨越的一四维空间中的向量来描述。本发明的一些实施例考虑使用较高尺度的数据集。这样的数据集在下文中被描述。

[0329] 所述组数据集可选且优选地还可以包括所述受验者特定数据集的条目中的一个或多个,更优选全部。在所述组数据集的实施例中,所述组数据集包括所述受验者特定数据集的所有条目,其不需要使用两个单独的数据集,因为整个数据集都包含在一个广泛的数据集中。然而,这种广泛性的数据集可选并且优选地以允许区分与被分析的受验者相关联的广泛数据集的一部分以及仅与另一个受验者相关联的广泛数据集的一部分之间的方式被注解。在本公开的上下文中,即使没有将其作为一个单独的数据集来提供,与被分析的受验者相关联的广泛数据集的一部分被称为所述受验者特定数据集。类似地,即使没有提供作为一个单独的数据集,仅与其他受验者相关联的广泛数据集的一部分被称为所述组数据集。

[0330] 所述组数据集优选包括许多受验者的多肽水平(例如,至少10个受验者被预先诊断为具有病毒感染,至少10个受验者被预先诊断为具有细菌感染,并且至少10个受验者被预先诊断为具有非细菌/非病毒疾病;或者至少20个受验者被预先诊断为具有病毒感染,至少20个受验者被预先诊断为具有细菌感染并且至少有20位受验者被预先诊断为具有非细菌/非病毒疾病;或至少有50名受验者被预先诊断为具有病毒感染,至少有50名受验者被预先诊断为具有细菌感染,并且至少50个受验者被预先诊断为具有非细菌/非病毒性疾病。

[0331] 所述组特定数据集可以包括描述所述受验者的附加数据。包含附加数据的数据集可能是有利的,因为它们提供关于被分析的受验者和另一受验者之间的相似性的附加信息,从而增加可预测性的准确度。

[0332] 除多肽水平以外的数据类型的代表性实例包括但不限于传统的实验室风险因子和/或临床参数,如上文进一步描述的。

[0333] 本实施例考虑了受验者特定的和包含附加数据的组数据集,除了多肽和相应的水平。在一些实施例中,所述数据集中的至少一个包括一个或更多(例如,数个)多维条目,每个条目具有至少三维,在一些实施例中,数据集中的至少一个包括一个或更多(例如,数个)多维条目,每个条目至少有四个维度,在一些实施例中,数据集中的至少一个包括一个或更多(例如,数个)多维条目,每个条目具有至少五个维度,以及在一些实施例中,所述数据集中的至少一个包括一个或更多(例如,数个)多维条目,每个条目具有超过五个维度。

[0334] 所述数据集的附加维度提供了与被分析的受验者,另一个受验者和/或TRAIL,CRP和IP-10以外的多肽水平有关的附加信息。

[0335] 在本发明的一些实施例中,附加信息涉及传统实验室风险因子,临床参数,血液化学和/或遗传图谱中的至少一个。

[0336] “传统实验室风险因子”涵盖分离或来源于对象样品的生物标记,其当前在临床实验室中评估并且用于传统全球风险评价算法,例如嗜中性粒细胞绝对计数(缩写ANC),淋巴

细胞绝对计数(缩写ALC),白细胞计数(缩写WBC),嗜中性粒细胞%(定义为为嗜中性粒细胞的白血细胞的部分并且缩写Neu(%)),淋巴细胞%(定义为为淋巴细胞的白血细胞的部分并且缩写Lym(%)),单核细胞%(定义为为单核细胞的白血细胞的部分并且缩写Mon(%))、钠(缩写Na)、钾(缩写K)、胆红素(缩写Bili)。

[0337] 优选地,被分析的所述受验者的至少一个传统实验室风险因子被包括在所述受验者特定数据集中,并且其他受验者中的一或多个(更优选全部)的所述传统实验室风险因子中的至少一个被包含在组数据集中。当所述受验者特定数据集包含所述传统实验室风险因子中的至少一个,所述风险因子可以被包含作为一单独的条目。当所述组数据集包含风险因素时,每个受验者可选地优选地包括所述风险因素。因此,例如,所述组数据集条目可以由元组(S,G,D,L{R})描述,其中先前已经引入了S,G,D和L,并且{R}是所述受验者S的至少一个风险因子。

[0338] “临床参数”涵盖对象健康状况的所有非样品或非分析物生物标记或其他特性,例如但不限于年龄(Age)、种族(RACE)、性别(Sex)、核心体温(缩写“温度”)、症状初始出现后的最大核心体温(缩写“最大温度”)、症状初始出现时间(缩写“症状时间”)或家族历史(缩写FamHX)。

[0339] 优选地,被分析的所述受验者的至少一个所述临床参数被包括在所述受验者特定数据集中,并且其他受验者中的一或多个(更优选全部)的所述临床参数中的至少一个被包含在组数据集中。当所述受验者特定数据集包含所述临床参数中的至少一个,所述临床参数可以被包含作为一单独的条目。当所述组数据集包含临床参数时,每个受验者可选地优选地包括所述临床参数。因此,例如,一组数据集条目可以由元组(S,G,D,L{C})描述,其中先前已经引入了S,G,D和L,并且{C}是所述受验者S的至少一个临床参数。

[0340] 如本文所用,“血液化学”是指溶解在或包含血液中的任何和所有物质的浓度。这些物质的代表性实例包括但不限于白蛋白,淀粉酶,碱性磷酸酶,碳酸氢盐,总胆红素,BUN,C-反应蛋白,钙,氯化物,LDL,HDL,总胆固醇,肌酐,CPK, γ -GT,葡萄糖,LDH,无机磷,脂肪酶,钾,总蛋白,AST,ALT,钠,甘油三酸酯,尿酸和VLDL。

[0341] 根据一实施例,被分析的所述受验者的血液化学被包括在所述受验者特定数据集中,并且其他受验者中的一或多个(更优选全部)的所述血液化学被包含在组数据集中。当所述受验者特定数据集包含所述血液化学,所述血液化学可以被包含作为一单独的条目。当所述组数据集包含血液化学时,每个受验者可选地优选地包括所述血液化学。因此,例如,一组数据集条目可以由元组(S,G,D,L{C})描述,其中先前已经引入了S,G,D和L,并且{C}是所述受验者S的所述血液化学。

[0342] 在本发明的一些实施例中,附加信息涉及个体的遗传图谱。

[0343] 本文使用的“遗传图谱”是指对许多不同基因的分析,遗传图谱可以涵盖个体的整个基因组中的基因,或者可以包含一特定的基因子集,所述遗传图谱可以包括一基因组谱,一蛋白质组图谱,一表观基因组谱和/或一转录谱。

[0344] 优选第,被分析的所述受验者的遗传图谱被包括在所述受验者特定数据集中,并且其他受验者中的一或多个(更优选全部)的所述遗传图谱被包含在组数据集中。当所述受验者特定数据集包含所述遗传图谱,所述遗传图谱可以被包含作为一单独的条目。当所述组数据集包含遗传图谱时,每个受验者可选地优选地包括所述遗传图谱。因此,例如,一

组数据集条目可以由元组 $(S, G, D, L\{P\})$ 描述, 其中先前已经引入了 S, G, D 和 L , 并且 $\{P\}$ 是所述受验者 S 的所述遗传图谱。

[0345] 所述方法可选地并且优选地继续到一步骤, 至少临时地将多肽的水平存储在一非易失性计算机可读介质上, 可以根据需要从其中提取或显示。

[0346] 一旦存取了两个数据集, 所述方法将继续进行到分析阶段, 以便诊断所述受验者。

[0347] 执行分析以便计算一个或多个概率分类函数 $f(\delta_0, \delta_1)$ 、 $g(\delta_0, \delta_1)$ 、 $h(\delta_0, \delta_1)$, 分别代表一特定受验者具有一细菌感染、病毒感染, 或非病毒、非细菌疾病的可能性。通常, f 、 g 以及 h 满足关系式 $f(\delta_0, \delta_1) + g(\delta_0, \delta_1) + h(\delta_0, \delta_1) = 1$ 。每个分类函数是所述第一坐标 δ_0 和所述第二坐标 δ_1 的函数, 其中所述坐标 δ_0 和 δ_1 中的每一个是由如上面详细所述的表达数值的一不同组合所定义。

[0348] 分析可以以多种方式执行。

[0349] 根据一个实施例, 分析使用二元或更优选的三元分类器来计算所述概率分类函数中的一个或多个。

[0350] 优选地, 所述分析加总所述病毒和非病毒、非细菌疾病的概率, 以指派一非细菌感染的可能性。在另一个优选实施例中, 所述分析加总所述病毒和细菌的概率, 以指派一感染性疾病的可能性。然而在另一个优选实施例中, 所述分析忽略所述非病毒、非细菌疾病的可能性, 并且进行细菌和病毒概率的直接比较。根据本发明的一些实施例, 适用于分析数据集的示例性解释功能在下文中提供。

[0351] 根据本发明的一些实施例的数据集的分析包括执行机器学习过程。

[0352] 如本文所使用的, 术语“机器学习”是指体现为一计算机程序的一过程, 其被配置以从先前收集的数据诱发模式, 规律性或规则, 以对未来数据开发一适当的响应, 或以某种有意义的方式描述数据。

[0353] 当数据集包括多维条目时, 机器学习的使用特别但并不排除地是有利的。

[0354] 所述组和受验者数据集可以用作一训练集, 所述机器学习程序可以从中提取最能描述所述数据集的参数。一旦提取参数, 就可以用它来预测感染的类型。

[0355] 在机器学习中, 信息可以通过监督学习或无监督学习获得。在本发明的一些实施例中, 所述机器学习程序包括或者是监督学习过程。在所述监督学习中, 使用全局或局部目标函数来优化学习系统的结构。换句话说, 在监督学习中, 有一个期望的反应, 由系统用来指导学习。

[0356] 在本发明的一些实施例中, 所述机器学习程序包括或者是无监督的学习过程。在无监督的学习中, 通常没有目标函数。特别地, 所述学习系统没有提供一套规则。根据本发明的一些实施例的一种形式的无监督学习是未监督聚类, 其中数据物件先天不是分类标记的。

[0357] 适用于本实施例的“机器学习”程序的代表性示例, 包括但不限于聚类, 关联规则算法, 特征评估算法, 子集选择算法, 支持向量机, 分类规则, 成本敏感分类器, 投票算法, 堆叠算法, 贝叶斯网络, 决策树, 神经网络, 基于实例的算法, 线性建模算法, k -最近邻分析, 集成学习算法, 概率模型, 图形模型, 逻辑回归方法 (包括多项逻辑回归方法), 梯度上升法, 奇异值分解法和主成分分析法。在神经网络模型中, 自组织图和自适应共振理论是常用的无监督学习算法。自适应共振理论模型允许簇的数量随着问题大小而变化, 并允许用户利用

被称为警戒参数的一用户定义的常数来控制相同簇的成员之间的相似度。

[0358] 以下是适用于本实施例的一些机器学习程序的概述。

[0359] 关联规则算法是一种在特征中提取有意义的关联模式的技术。

[0360] 术语“关联”在机器学习的上下文中是指特征之间的任何相关性，而不仅仅是预测特定类或数值的那些。关联包括但不限于查找关联规则，查找模式，执行特征评估，执行特征子集选择，开发预测模型以及理解特征之间的交互作用。

[0361] 术语“关联规则”是指数据集中经常共存的元素。它包括但不限于关联模式，歧视模式，频繁模式，封闭模式和巨大模式。

[0362] 关联规则算法通常的一个主要步骤是找到在所有观察结果中最常见的一组项目或特征。一旦获得了列表，就可以从中提取规则。

[0363] 上述自组织图是通常用于高维度数据可视化和分析的无监督学习技术。典型的应用集中在地图上的数据中的中心依赖性的可视化。所述算法生成的地图可以通过其他算法加快关联规则的识别。所述算法通常包括称为“神经元”的处理单元网格。每个神经元与称为观察的特征向量相关联。所述地图试图使用一组有限的模型来表示所有可用的观测值与最优准确度。同时，所述模型在网格上被命令，使得类似的模型彼此接近并且彼此不相似的模型彼此远离。此过程使得能够识别以及可视化数据中的特征之间的依赖性 or 关联性。

[0364] 特征评估算法是直接针对特征的排名，或针对基于他们的影响选择特征之后的排名。

[0365] 机器学习的上下文中的术语“特征”是指一个或多个原始输入变量，一个或多个处理变量，或其他变量的一个或多个数学组合，包括原始变量和处理变量。特征可以是连续的或离散的。

[0366] 信息获取是适用于特征评估的机器学习方法之一。获得信息的定义需要熵的定义，熵是训练样本集合中杂质的量度。通过了解特定特征的值而发生的目标特征的熵的减少被称为信息获取。信息获取可用作一参数来确定特征在解释感染类型方面的有效性。根据本发明的一些实施例，对称不确定性是可被特征选择算法使用的算法。对称不确定性通过将特征归一化为 $[0,1]$ 范围来补偿信息获取对具有更多值的特征的偏差。

[0367] 子集选择算法依赖于评估算法和搜索算法的组合。与特征评估算法类似，子集选择算法对特征子集进行排序。然而，与特征评估算法不同，适用于本实施例的子集选择算法旨在选择对感染类型具有最高影响的特征子集，同时考虑子集中包括的特征之间的冗余度。特征子集选择的好处包括促进数据可视化和理解，减少测量和存储要求，减少训练和使用时间，并消除分散的特征以改进分类。

[0368] 子集选择算法的两种基本方法是将特征添加到工作子集（正向选择）和从当前特征子集（向后消除）中删除的过程。在机器学习中，正向选择与具有相同名称的统计程序不同。在机器学习中添加到当前子集中的特征是通过使用交叉验证来评估当前子集的一个新特征增强的表现来发现的。在正向选择中，通过将每个剩余特征依次添加到当前子集，同时使用交叉验证评估每个新子集的预期表现来构建子集。当添加到当前子集时，导致最佳表现的特征被保留，并且所述过程继续。当没有剩余的可用特征来提高当前子集的预测能力时，搜索结束。所述过程找到一局部最优特征集。

[0369] 反向消除以类似的方式实现。通过反向消除，当特征集中进一步减少不会改善子

集的预测能力时,所述搜索结束。本实施例考虑搜索前向,后向或两个方向的搜索算法。适用于本实施例的搜索算法的代表性示例包括但不限于详尽搜索,贪婪攀登,子集的随机扰动,包装算法,概率竞赛搜索,模式搜索,秩序竞赛搜索和贝叶斯分类器。

[0370] 决策树是决策支持算法,其形成考虑输入以作出决定所涉及的步骤的逻辑路径。

[0371] 术语“决策树”是指任何类型的基于树的学习算法,包括但不限于模型树,分类树和回归树。

[0372] 决策树可以用于分类数据集或其分层关系。决策树具有包含分支节点和叶节点的树结构。每个分支节点指定要对分割属性的值执行的属性(分割属性)和测试(拆分测试),并分支到其他节点以进行分割测试的所有可能结果。作为决策树根的分支节点称为根节点。每个叶节点可以表示分类(例如,组数据集的特定部分是否与受验者特定数据集的特定部分匹配)或值。叶节点还可以包含关于所表示的附加信息,例如测量所表示的分类中的置信度的置信度分数(即分类的可能性是准确的)。例如,置信分数可以是0到1的连续值,其分数为0表示非常低的置信度(例如,所表示的分类的指示值非常低),分数1表示非常高的置信度(例如,表示的分类几乎肯定是准确的)。

[0373] 支持向量机是基于统计学习理论的算法。根据本发明的一些实施例的支持向量机(SVM)可以用于分类目的和/或用于数字预测。一支持向量机用于分类在本文中称为“支持向量分类器”,用于数字预测的支持向量机在本文中称为“支持向量回归”。

[0374] 一SVM通常以一内核函数为特征,其选择决定了所得SVM是否提供分类,回归或其他功能。通过应用内核函数,SVM将输入向量映射到高维度特征空间中,其中可以构造决策超表面(也称为分隔符)以提供分类,回归或其他决策函数。在最简单的情况下,所述表面是一超平面(也称为线性分离器),但也可以考虑更复杂的分离器,并且可以使用所述内核函数来应用。定义所述超表面的数据点被称为支持向量。

[0375] 支持向量分类器选择分隔符距离最近的数据点的距离尽可能大的分隔符,从而将与给定类中的物件相关联的特征向量点从与类之外的对象相关联的特征向量点分离。对于支持向量回归,构建了具有可接受误差半径的一高维度管,其使数据集的误差最小化,同时最大化相关曲线或函数的平坦度。换句话说,所述管是围绕一拟合曲线的包络,由最接近曲线或曲面的数据点的集合所定义。

[0376] 支持向量机的优点是,一旦支持向量已被识别,剩余的观察值就可以从计算中去除,从而大大降低了问题的计算复杂度。一SVM通常分为两个阶段操作:一训练阶段和一测试阶段。在训练阶段期间,生成一组支持向量,用于执行决策规则。在测试阶段期间,使用决策规则进行决策。一支持向量算法是用于训练SVM的方法。通过执行算法,生成一训练参数集,包括表征SVM的支持向量。适用于本实施例的支持向量算法的代表性示例包括但不限于顺序最小优化。

[0377] 根据本发明可以使用的回归技术包括但不限于线性回归,多重回归,逻辑回归,概率回归,序数逻辑回归,序数回归,泊松回归,负二项回归,多项逻辑回归(MLR)和截断回归。

[0378] 一逻辑回归或逻辑回归是一种回归分析,用于预测分类因变量的结果(一个可能承担有限数量的值的因变量,其大小无意义,但其大小的排序可能或不可能有意义)基于一个或多个预测变量。逻辑回归还包括一个多项变体。多项逻辑回归模型,是一种回归模型,通过允许两个以上的离散结果来概括逻辑回归。也就是说,它是一个模型,用于预测一个分

立的分解因变量的不同可能结果的概率,给定一组独立变量(可能是真实值,二元值,分类值等)。

[0379] 逻辑回归的优点是它分配了可预测的预测信度的度量—一个概率。例如,当使用SVM解释函数时,预测具有75%和99%概率的细菌感染的患者将被指派为细菌,但是后者的概率较高的事实将被掩蔽。分配可信度的可能性水平可以增加可能影响临床判断的有价值的临床信息。

[0380] 重要的是,为每个患者计算感染型的可能性,允许合理地过滤出患者,系统知道它不能高度确定地分类。这在图5中示出。因此,当产品分配40%的细菌感染的可能性(100%患者中有40%的“40%”分数将是细菌)。

[0381] 另外,通过对可能性分数使用阈值,可以分配测试受验者的非二进制分类。例如,具有一细菌可能性低于30%的一受试验者可能被指定为细菌感染的可能性较低;在30%至70%之间的被指定为细菌感染的中间概率的可能性,以及高于70%的被指定为是细菌感染的一高概率。可以使用其他阈值。

[0382] 最小绝对收缩和选择算子(LASSO)算法是用于线性回归的收缩和/或选择算法。LASSO算法可以利用一正规化将正常的平方误差的平方和最小化,其可以是L1范数正规化(对系数的绝对值的和的界限),L2范数正规化(在系数的平方和上的界限)等。LASSO算法可能与小波系数,前向逐步回归和增强方法的软阈值相关联。LASSO算法在文章中描述:Tibshirani,R,Regression Shrinkage and Selection via the Lasso,J.Royal.Statist.Soc B.,Vol.58,No.1,1996,pages 267-288,其公开内容通过引用并入本文。

[0383] 贝叶斯网络是表示变量和变量之间条件相互依赖关系的模型。在贝叶斯网络变量表示为节点,并且节点可以通过一个或多个链路彼此连接。链接表示两个节点之间的关系。节点通常具有对应的条件概率表,其用于确定给定节点所连接的其他节点的状态的节点的概率。在一些实施例中,采用贝叶斯最优分类器算法将最大后验假设应用于新记录,以便预测其分类的概率,并计算从一训练集中得到的每个其他假设的概率,并将这些概率用作未来预测感染类型的加权因子。适用于搜索最佳贝叶斯网络的算法包括但不限于全球分数度量算法。在建立网络的替代方法中,可以使用Markov blanket.Markov blanket隔离节点不受其边界外的任何节点的影响,由节点的父母,其子女和其子女的父母组成。

[0384] 基于实例的算法为每个实例生成一个新模型,而不是基于从训练集生成(一次)的树或网络上的预测。

[0385] 在机器学习的上下文中,术语“实例”是指数据集中的例子。

[0386] 基于实例的算法通常将整个数据集存储在存储器中,并从类似于被测试的一组记录构建模型。可以通过最近邻或局部加权的方法,例如使用欧几里得距离(Euclidian distance)来评估这种相似度。一旦选择了一组记录,最终的模型可以使用几种不同的算法来构建,例如朴素的贝叶斯。

[0387] 本发明还可用于在任何数量的设置中筛选患者或受验者群体。例如,健康维护组织,公共卫生实体或学校健康计划可以筛选一组受验者来识别需要干预的那些,如上所述,或者用于收集流行病学数据。保险公司(例如健康,生命或残疾)可能会在确定覆盖范围或定价过程中筛选申请人,或者为现有客户进行干预。在这样的人口筛选中收集的数据,特别

是当与任何临床进展情况如感染相关的情况下,在健康维护组织,公共卫生计划和保险公司的运营中将是是有价值的。这样的数据阵列或集合可以存储在机器可读介质中,并且用于任何数量的与健康相关的数据管理系统,以提供改进的医疗服务,具有成本效益的医疗保健,改进的保险操作等。参见例如,美国专利申请号2002/0038227;美国专利申请号2004/0122296;美国专利申请号2004/0122297;和美国专利第5,018,067号。这样的系统可以直接从内部数据存储或远程地从一个或多个数据存储站点存取数据,如本文进一步详细描述。

[0388] 机器可读存储介质可以包括用机器可读数据或数据阵列编码的数据存储材料,当使用指令编程的机器用于使用所述数据时,能够用于各种目的。本发明的生物标记物的有效量的测量和/或所得到的来自这些生物标记的风险的评估可以在可编程计算机上执行的计算机程序中实现,包括处理器,数据存储系统(包括易失性和非易失性存储器和/或存储元件),至少一个输入设备和至少一个输出设备。

[0389] 程序代码可以应用于输入数据以执行上述功能并生成输出信息。可以根据本领域已知的方法将输出信息应用于一个或多个输出设备。计算机可以是例如个人计算机,微型计算机或常规设计的工作站。

[0390] 每个程序可以以高级程序或面向对象的编程语言来实现,以与计算机系统通信。但是,如果需要,程序可以以汇编或机器语言实现。所述语言可以是编译或解释语言。每个这样的计算机程序可以存储在由通用或专用可编程计算机可读的存储介质或设备(例如,ROM或磁盘或本公开其他地方所定义的其他设备)中,用于在存储介质或设备由计算机读取以执行本文所述的过程。

[0391] 本发明的与健康相关的数据管理系统也可被认为被实现为配置有计算机程序的计算机可读存储介质,其中如此配置的存储介质使得计算机以特定和预定义的方式操作以执行本文所述的各种功能。

[0392] 记录的输出可能包括测定结果,发现,诊断,预测和/或治疗建议。这些可以传达给技术人员,医生和/或患者,例如。在某些实施例中,计算机将用于将这些信息传达给有兴趣的群体,例如患者和/或主治医师。基于输出,可以修改对受验者施用的治疗。

[0393] 在一个实施例中,以图形化呈现所述输出。在另一个实施例中,所述输出以数字方式呈现(例如作为概率)。在另一个实施例中,使用一颜色索引(例如在显示条中)产生输出,其中一种颜色表示细菌感染以及另一种颜色表示非细菌感染。颜色的强度与细菌感染/非感染的概率相关。这种图形显示在图29A至29F中示出。

[0394] 在一些实施例中,在测量完成后尽快将输出传送给受验者,并产生诊断和/或预测。结果和/或相关信息可以由受验者的治疗医师传达给受验者。或者,结果可以通过任何通信方式直接传达给测试受验者,包括书面通知,例如提供书面报告,电子邮件,电子邮件或电话形式。可以通过使用计算机来促进通信,例如在电子邮件通信的情况下。在某些实施例中,可以使用计算机硬件和软件的组合自动生成并传送包含诊断测试结果和/或从和/或治疗建议得出的结论,所述计算机硬件和软件的组合将被熟悉电讯技术熟练的技术人员。美国专利第6,283,761号中描述了面向医疗保健的通信系统的一个例子;然而,本公开不限于利用所述特定通信系统的方法。在本公开的方法的某些实施例中,可以在多个(例如,外国)管辖区域中进行所有或一些方法步骤,包括样本的测量,诊断疾病和测量结果或诊断的

通信。

[0395] 在一些实施例中,本文描述的方法使用系统330进行,系统330可选地且优选地但不一定必须包括一手持式设备,所述手持设备包括至少两个间隔,第一隔间测量在血液中的多肽含量(例如使用免疫组织化学方法),以及第二隔间计算分析在第一隔间中测量的结果,并提供与诊断有关的输出。

[0396] 图34中示出了根据本发明的一些实施例的系统330的代表性示例的方块图。所述系统330可以包括一设备331,其可以但不一定是手持设备。或者,所述设备331可以是桌面可安装的或桌面可放置设备。所述系统330可以包括具有一测量系统333的一第一隔间332,其被配置为测量受验者的血液中的多肽的表达数值。所述测量系统333可以进行至少一种选自自动化ELISA,自动化免疫测定和自动化功能测定的自动化测定。系统330还可以包括一第二隔间334,其包含具有一计算机可读介质338的一硬件处理器336,储存用于执行本文描述的操作的计算机程序指令(例如,用于定义第一和/或第二坐标的计算机程序指令,用于定义曲线和/或平面的计算机程序指令,用于计算第一和/或距离的计算机程序指令,计算机程序指令,用于将计算出的距离关联至存在、不存在细菌和/或病毒感染或受验者有细菌和/或病毒感染的可能性)。所述硬件处理器336被配置以从第一隔间332接收表达数值测量值,并且响应于测量执行程序指令。可选地,优选地,所述硬件处理器336还被配置为将处理的数据输出到一显示设备340。

[0397] 在本发明的一些可选实施例中,系统330与一通信网络进行通信。在这些实施例中,系统330或硬件处理器336包括与一通信网络352通信的一网络接口350。如图34所示,网络352用于将硬件处理器336执行的分析结果(例如,受验者所具有细菌/病毒感染存在、不存在或可能性)发送到一个或更远的位置。例如,系统330可以将分析结果发送到从诸如系统330的数个系统收集数据的实验室信息系统360和/或中央服务器362中的至少一个。

[0398] 图39A是示出通信网络352用于接收表达数值测量的实施例中的系统330的方块图的示意图。在这些实施例中,系统330可以包括计算机可读介质338,如上文进一步详细描述,以及硬件处理器,诸如但不限于处理器336。硬件处理器336可以包括网络接口350。通过接口350,硬件处理器336从一测量系统,例如但不限于测量系统333,接收所述表达数值测量,并且响应于所接收的测量结果执行计算机可读介质338中的计算机程序指令。硬件处理器336然后将处理的数据输出到显示设备340。

[0399] 图34和图39A所示的实施例的组合也被考虑。例如,接口350可用于从网络352接收表达数值测量,并将分析结果发送到网络352。

[0400] 在本发明的一些实施例中,系统330与用户进行通信,如图39B的方框图所示意图。在这些实施例中,系统330可以包括计算机可读介质338,如上文进一步详细描述,以及一硬件处理器,例如但不限于处理器336。硬件处理器336包括与用户356通信的一用户界面354。通过接口350,硬件处理器336从用户356接收表达数值测量值。用户356可以从一外部来源获得表达数值,或者通过执行至少一种选自免疫测定和功能测定,或操作系统333(未示出,参见图39A和34)。硬件处理器336响应于所接收的测量结果,在计算机可读介质338中执行计算机程序指令。硬件处理器336然后将处理的数据输出到显示设备340。

[0401] 一旦作出了诊断,可以理解,可以采取许多动作。

[0402] 因此,例如,如果一细菌感染被裁定,则所述受验者可以用抗生素剂治疗。

[0403] 抗生素剂的实例包括但不限于：达托霉素 (Daptomycin)；吉米沙星 (Gemifloxacin)；特拉万星 (Telavancin)；头孢洛罗 (Ceftaroline)；非达霉素 (Fidaxomicin)；阿莫西林 (Amoxicillin)；氨苄青霉素 (Ampicillin)；巴氨西林 (Bacampicillin)；羧苄青霉素 (Carbenicillin)；氯唑西林 (Cloxacillin)；达可西林 (Dicloxacillin)；氟氯西林 (Flucloxacillin)；美洛西林 (Mezlocillin)；奈夫西林 (Nafcillin)；苯唑西林 (Oxacillin)；青霉素G (Penicillin G)；青霉素V (Penicillin V)；哌拉西林 (Piperacillin)；匹氨西林 (Pivampicillin)；匹美西林 (Pivmecillinam)；替卡西林 (Ticarcillin)；氨曲南 (Aztreonam)；亚胺培南 (Imipenem)；多尼培南 (Doripenem)；美罗培南 (Meropenem)；厄他培南 (Ertapenem)；克林霉素 (Clindamycin)；林可霉素 (Lincomycin)；普那霉素 (Pristinamycin)；喹奴普斯汀 (Quinupristin)；头孢乙腈 (Cefacetile (cephacetile))；头孢羟氨苄 (Cefadroxil (cefadroxyl))；头孢氨苄 (Cefalexin (cephalexin))；头孢来星 (Cefaloglycin (cephaloglycin))；头孢洛宁 (Cefalonium (cephalonium))；头孢噻啉 (Cefaloridine (cephaloridine))；头孢噻吩 (Cefalotin (cephalothin))；头孢匹林 (Cefapirin (cephapirin))；头孢曲唑 (Cefatrizine)；头孢氮氟 (Cefazaflur)；头孢西酮 (Cefazedone)；头孢唑啉 (Cefazolin (cephazolin))；头孢拉定 (Cefradine (cephradine))；头孢沙定 (Cefroxadine)；头孢替唑 (Ceftezole)；头孢克洛 (Cefaclor)；头孢孟多 (Cefamandole)；头孢美唑 (Cefmetazole)；头孢尼西 (Cefonicid)；头孢替坦 (Cefotetan)；头孢西丁 (Cefoxitin)；头孢丙烯 (Cefprozil (cefprozil))；头孢呋辛 (Cefuroxime)；头孢唑喃 (Cefuzonam)；头孢卡品 (Cefcapene)；头孢达肟 (Cefdaloxime)；头孢地尼 (Cefdinir)；头孢托仑 (Cefditoren)；头孢他美 (Cefetamet)；头孢克肟 (Cefixime)；头孢甲肟 (Cefmenoxime)；头孢地嗪 (Cefodizime)；头孢噻肟 (Cefotaxime)；头孢咪唑 (Cefpimizole)；头孢泊肟 (Cefpodoxime)；头孢特仑 (Cefteram)；头孢布烯 (Ceftibuten)；头孢噻呋 (Ceftiofur)；头孢噻林 (Ceftiolene)；头孢唑肟 (Ceftizoxime)；头孢曲松 (Ceftriaxone)；头孢哌酮 (Cefoperazone)；头孢他啶 (Ceftazidime)；头孢力定 (Cefclidine)；头孢吡肟 (Cefepime)；头孢瑞南 (Cefluprenam)；头孢噻利 (Cefoselis)；头孢唑兰 (Cefozopran)；头孢匹罗 (Cefpirome)；头孢喹肟 (Cefquinome)；第五代 (Fifth Generation)；头孢托罗 (Ceftobiprole)；头孢洛林 (Ceftaroline)；不分类 (Not Classified)；头孢氯嗪 (Cefaclomezine)；头孢洛仑 (Cefaloram)；头孢帕罗 (Cefaparole)；头孢卡奈 (Cefcanel)；头孢屈洛 (Cefedrolor)；头孢吡酮 (Cefempidone)；头孢三唑 (Cefetritzole)；头孢维曲 (Cefivitril)；头孢马替林 (Cefmatilen)；头孢吡啶 (Cefmepidium)；头孢维星 (Cefovecin)；头孢噁唑 (Cefoxazole)；头孢罗替 (Cefrotil)；头孢舒米 (Cefsumide)；头孢呋汀 (Cefuracetime)；头孢噻氧 (Ceftioxide)；阿奇霉素 (Azithromycin)；红霉素 (Erythromycin)；克拉霉素 (Clarithromycin)；地红霉素 (Dirithromycin)；罗红霉素 (Roxithromycin)；泰利霉素 (Telithromycin)；阿米卡星 (Amikacin)；庆大霉素 (Gentamicin)；卡那霉素 (Kanamycin)；新霉素 (Neomycin)；奈替米星 (Netilmicin)；巴龙霉素 (Paromomycin)；链霉素 (Streptomycin)；妥布霉素 (Tobramycin)；氟甲喹 (Flumequine)；萘啶酸 (Nalidixic acid)；奥索利酸 (Oxolinic acid)；吡咯米酸 (Piromidic acid)；吡哌酸 (Pipemidic acid)；罗索沙新 (Rosoxacin)；环丙沙星 (Ciprofloxacin)；依诺沙星 (Enoxacin)；洛美沙星

(Lomefloxacin); 那氟沙星 (Nadifloxacin); 诺氟沙星 (Norfloxacin); 氧氟沙星 (Ofloxacin); 培氟沙星 (Pefloxacin); 芦氟沙星 (Rufloxacin); 巴洛沙星 (Balofloxacin); 加替沙星 (Gatifloxacin); 格帕沙星 (Grepafloxacin); 左氧氟沙星 (Levofloxacin); 莫西沙星 (Moxifloxacin); 帕珠沙星 (Pazufloxacin); 司帕沙星 (Sparfloxacin); 替马沙星 (Temafoxacin); 妥舒沙星 (Tosufloxacin); 贝西沙星 (Besifloxacin); 克林沙星 (Clinafloxacin); 吉米沙星 (Gemifloxacin); 西他沙星 (Sitafloxacin); 曲伐沙星 (Trovafoxacin); 普卢利沙星 (Prulifloxacin); 磺胺甲二唑 (Sulfamethizole); 磺胺甲恶唑 (Sulfamethoxazole); 磺胺异恶唑 (Sulfisoxazole); 复方新诺明 (Trimethoprim-Sulfamethoxazole); 地美环素 (Demeclocycline); 多西环素 (Doxycycline); 二甲胺四环素 (Minocycline); 土霉素 (Oxytetracycline); 四环素 (Tetracycline); 替加环素 (Tigecycline); 氯霉素 (Chloramphenicol); 甲硝唑 (Metronidazole); 替硝唑 (Tinidazole); 呋喃妥因 (Nitrofurantoin); 万古霉素 (Vancomycin); 替考拉宁 (Teicoplanin); 特拉万星 (Telavancin); 利奈唑胺 (Linezolid); 环丝氨酸2 (Cycloserine 2); 利福平 (Rifampin); 利福布丁 (Rifabutin); 利福喷丁 (Rifapentine); 杆菌肽 (Bacitracin); 多粘菌素B (Polymyxin B); 紫霉素 (Viomycin); 卷曲霉素 (Capreomycin)。

[0404] 如果已经裁定一病毒感染,所述受验者可以用一抗病毒药物治疗。抗病毒剂的实例包括但不限于:阿巴卡韦 (Abacavir); 阿西洛韦 (Aciclovir); 阿昔洛韦 (Acyclovir); 阿德福韦 (Adefovir); 金刚烷胺 (Amantadine); 安普那韦 (Amprenavir); 安普利近 (Ampligen); 阿比朵尔 (Arbidol); 阿扎那韦 (Atazanavir); 利普妥 (Atripla); 巴拉韦 (Balavir); 波普瑞韦尔特 (Boceprevirertet); 西多福韦 (Cidofovir); 可比韦 (Combivir); 德罗格韦 (Dolutegravir); 达芦那韦 (Darunavir); 地拉韦啉 (Delavirdine); 地丹诺辛 (Didanosine); 二十二烷醇 (Docosanol); Edoxudine; 依法韦仑 (Efavirenz); 恩曲他滨 (Emtricitabine); 恩夫韦地 (Enfuvirtide); 恩替卡韦 (Entecavir); Ecoliever; 泛昔洛韦 (Famciclovir); 福米韦生 (Fomivirsen); 膦沙那韦 (Fosamprenavir); 膦甲酸钠 (Foscarnet); 膦乙酸钠 (Fosfonet); 融合抑制剂 (Fusion inhibitor); 更昔洛韦 (Ganciclovir); 伊巴他滨 (Ibicitabine); Imunovir; 碘苷 (Idoxuridine); 咪喹莫特 (Imiquimod); 茛地那韦 (Indinavir); 肌苷 (Inosine); 整合抑制剂 (Integrase inhibitor); 干扰素III型 (Interferon type III); 干扰素II型 (Interferon type II); 干扰素I型 (Interferon type I); 干扰素 (Interferon); 拉米夫定 (Lamivudine); 洛匹那韦 (Lopinavir); 洛韦胺 (Loviride); 马拉韦罗 (Maraviroc); 吗啉胍 (Moroxydine); Methisazone; 奈非那韦 (Nelfinavir); 奈韦拉平 (Nevirapine); Nexavir; 奥司他韦 (Oseltamivir); PEG干扰素 (Peginterferon alfa-2a); 喷昔洛韦 (Penciclovir); 帕拉米韦 (Peramivir); 普拉康纳利 (Pleconaril); 鬼臼毒素 (Podophyllotoxin); 拉替拉韦 (Raltegravir); 逆转录酶抑制剂 (Reverse transcriptase inhibitor); 利巴韦林 (Ribavirin); 金刚乙胺 (Rimantadine); 利托那韦 (Ritonavir); 嘧啶 (Pyrimidine); 沙奎那韦 (Saquinavir); 索非布韦 (Sofosbuvir); 司坦夫定 (Stavudine); 特拉匹韦 (Telaprevir); 替诺福韦 (Tenofovir); 泰诺福韦酯 (Tenofovir disoproxil); 替喷那韦 (Tipranavir); 三氟尿苷 (Trifluridine); 三协唯 (Trizivir); 曲金刚胺 (Tromantadine); 特鲁瓦达 (Truvada); traporved; 伐昔洛韦 (Valaciclovir); 缬更昔洛韦 (Valganciclovir);

Vicriviroc;阿糖腺苷 (Vidarabine);伟拉咪定 (Viramidine);札西他滨 (Zalcitabine);扎那米韦 (Zanamivir);齐多夫定 (Zidovudine);RNAi抗病毒药物 (RNAi antivirals);吸入利巴韦林 (inhaled ribovirons);单克隆抗体 respigams (monoclonal antibody respigams);神经氨酸酶阻断剂 (neuraminidase blocking agents)。

[0405] 使用本文描述的方法收集的信息可以帮助额外的患者管理选项。例如,所述信息可用于确定患者是否应该进入医院。也可能影响是否延长住院时间。它还可能影响是否需要执行附加测试的决定,或者可能会对特定的细菌和/或PCR进行不必要的测试,例如CT和/或X射线和/或MRI和/或培养和/或血清学和/或PCR测定用于特定细菌和/或PCR测定用于病毒和/或执行诸如腰椎穿刺等手术。

[0406] 评估患者预后,疾病严重程度和结局往往在临床上有用。本发明人现在发现,低水平的TRAIL (低于约20pg/ml或约15pg/ml或约10pg/ml或约5pg/ml或约2pg/ml) 与患者预后和结果差异显着相关,疾病严重程度高。例如,本发明人显示,与所有其他患者相比,重症监护病房 (ICU) 中普遍严重生病的成人患者的TRAIL水平明显较低,无论其是否具有感染性或非感染性病因。

[0407] 因此,根据本发明的另一方面,提供了一种在具有所述疾病的受验者中预测包含测量TRAIL蛋白血清水平的疾病的预后的方法,其中当所述TRAIL水平低于一预定水平,则视所述预后比具有一TRAIL蛋白血清水平高于所述预定水平的一疾病的一受验者的预后更差。

[0408] 测定TRAIL蛋白血清水平的方法如上所述。

[0409] 所述疾病可能是感染性疾病或非感染性疾病。所述受验者可能患有诊断或未诊断的疾病。

[0410] 疾病的具体实例包括但不限于细菌感染 (例如菌血症,脑膜炎,呼吸道感染,小池感染等),败血症,身体损伤和创伤,心血管疾病,多器官功能衰竭相关疾病,诱发的肾毒性,急性肾脏疾病,肾损伤,晚期肝硬化和肝衰竭,急性或慢性左心衰竭,肺/高血压伴有/无右心衰竭,以及各种恶性肿瘤。

[0411] 根据另一个实施例,测量附加的多肽,这有助于增加预测的准确度。因此,例如可以测量的其他多肽包括IP-10,CRP,IL1RA,PCT和SAA。

[0412] 根据一特定实施例,测量IP-10,CRP和TRAIL。

[0413] 根据另一实施例,仅测量TRAIL。

[0414] 本发明人已经发现,具有非常低水平的TRAIL (如上所述) 的患者具有较低的恢复机会,并且并发症的几率更高。因此,本发明人提出,当发现一受验者具有非常低水平的TRAIL时,它们应该仅被使用最后的手段药剂进行治疗。

[0415] 这样的药剂例如可以是例如没有被FDA批准的实验药剂。其他最后手段是那些已知与严重副作用相关的药物。另一个典型的最后手段是抗生素如万古霉素 (通常不提供以防止抗生素耐药性的扩散)。

[0416] 应当理解,也可以提供通常不被认为是最后手段的药剂,但剂量超过临床可接受的剂量。

[0417] 根据本发明的这个观点,如果TRAIL水平高于预定水平,那么通常不应该用最后的手段治疗患者。

[0418] 本发明人现已发现,在生育年龄(t -test $P < 0.001$) (见图37A)中,健康个体或非感染性疾病患者的TRAIL基础水平较男性低(见图37A),但生育前或生育年龄后(t -test $P = 0.9$,图37A)不变。在一感染性疾病的患者中没有观察到这种趋势。

[0419] 这种年龄依赖性动力学可以用于改进区分细菌,病毒和非传染性或健康个体的模型,如本领域技术人员明显知道的。

[0420] 例如,所述模型可以包括年龄和性别参数。如果受验者的年龄用于指示生育的范围内(例如约13至45岁),且受验者是男性,则可以使用生育年龄的男性的TRAIL模型系数。如果受验者的年龄在用于指示生育的范围内,且受验者是女性,则可以使用生育年龄的女性的TRAIL模型系数。如果受验者的年龄超出用于指示生育能力的范围,则可以使用性别不变的TRAIL模型系数。

[0421] 因此,根据本发明的另一方面,提供了一种在生育年龄的女性受验者中确定感染型的方法,所述方法包括将受验者中的TRAIL蛋白血清水平与预定阈值进行比较,所述预定阈值对应于生育年龄的健康女性受验者的TRAIL蛋白血清水平的阈值,或生育年龄的一组健康女性受验者,其中所述TRAIL蛋白血清水平与所述预定阈值之间的差异是用于指示感染型。

[0422] 因此,根据本发明的另一方面,提供了一种在生育年龄的男性受验者中确定感染型的方法,所述方法包括将受验者中的TRAIL蛋白血清水平与预定阈值进行比较,所述预定阈值对应于生育年龄的健康男性受验者的TRAIL蛋白的血清水平,或生育年龄的一组健康男性受验者,其中所述TRAIL蛋白血清水平与所述预定阈值之间的差异是用于指示感染型。

[0423] 可以理解,所述预定阈值可以用于裁定或排除感染型。

[0424] 因此,例如如果TRAIL蛋白血清水平高于一第一预定阈值,所述感染型是病毒的。

[0425] 如果,例如TRAIL蛋白血清水平高于一第二个预定阈值,所述感染型不是细菌的。

[0426] 如果,例如TRAIL蛋白血清水平低于一第三个预定阈值,所述感染型是细菌的。

[0427] 如果例如TRAIL蛋白血清水平低于一第四个预定阈值,所述感染型不是病毒的。

[0428] 通常,本文所述的健康男性或女性受验者没有已知的疾病。根据具体实施例,对照受验者没有感染性疾病。

[0429] 通常,所述受验者的TRAIL蛋白血清水平与预定阈值之间的差异是统计学上显著差异,如上文进一步描述的。

[0430] 如在本文中所使用的术语“约”指代 $\pm 10\%$ 。

[0431] 术语“包括”、“包含”、“具有”及其同根词意指“包括但不限于”。

[0432] 术语“由...组成”意指“包括且局限于”。

[0433] 术语“本质上由...组成”意味着组合物、方法或结构可包括附加成分、步骤和/或零件,但是只有当该附加成分、步骤和/或零件并不实质性地改变要求保护的组合物、方法或结构的基本和新型特性时才如此。

[0434] 在整个申请中,本发明在一范围形式中的可呈现各种实施例。但应当理解是,范围形式的描述仅仅是为了方便和简化,不应被解释为对本发明的范围的强行限制。因此,范围的描述应当被认为已经具体公开了所有可能的子范围以及范围内的单个数值。例如,范围的描述,从1至6应考虑到具有具体公开的子范围,如从1至3,从1至4,从1至5,从2至4,从2至6,从3至6等,以及个数在所述范围内,例如1,2,3,4,5及6,不论范围的宽度皆适用。

[0435] 如本文所使用的术语“方法”是指用于完成一给定任务的方式、手段、技术和程序，包括但不限于化学、药理学、生物学、生物化学和医学领域的从业者已知或很容易从已知方式、手段、技术和程序开发的那些方式、手段、技术和程序。

[0436] 如本文所用，如本文所使用，术语“治疗(treating)”包括消除、基本上抑制、减慢或逆转一病症的进展，基本上改善一病症的临床或美学上的症状或基本上预防一病症的临床或美学症状的出现。

[0437] 可以理解的是，本发明的某些特征，为了清楚起见在分开的实施例的上下文中描述，也可以在单个实施例中被组合提供。相反地，本发明的各种特征，为了简洁起见，在单个实施例的上下文中描述，也可以单独地或以任何合适的子组合，或如适用于本发明的任何其他描述的实施例提供。在各种实施例的上下文中描述的某些特征不应被认为是所述实施例的必要特征，除非所述实施例在没有所述元件的情况下是无作用的。

[0438] 如上所述和如下权利要求部分所要求保护的本发明的各种实施方案和方面能在以下实施例中找到实验支持。

[0439] 实例：

[0440] 现在参考以下实施例，其与上述描述一起以非限制性方式说明本发明的一些实施例。

[0441] 通常，本文使用的命名法和本发明中使用的实验室程序包括分子，生化，微生物和重组DNA技术。这些技术在文献中有详细解释。见如“Molecular Cloning: A laboratory Manual”Sambrook et al., (1989); “Current Protocols in Molecular Biology” Volumes I-III Ausubel, R.M., ed. (1994); Ausubel et al., “Current Protocols in Molecular Biology”, John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989); Perbal, “A Practical Guide to Molecular Cloning”, John Wiley & Sons, New York (1988); Watson et al., “Recombinant DNA”, Scientific American Books, New York; Birren et al. (eds) “Genome Analysis: A Laboratory Manual Series”, Vols. 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1998); methodologies as set forth in U.S. Pat. Nos. 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659 and 5,272,057; “Cell Biology: A Laboratory Handbook”, Volumes I-III Cellis, J.E., ed. (1994); “Culture of Animal Cells—A Manual of Basic Technique” by Freshney, Wiley-Liss, N.Y. (1994), Third Edition; “Current Protocols in Immunology” Volumes I-III Coligan J.E., ed. (1994); Stites et al. (eds), “Basic and Clinical Immunology” (8th Edition), Appleton & Lange, Norwalk, CT (1994); Mishell and Shiigi (eds), “Selected Methods in Cellular Immunology”, W.H. Freeman and Co., New York (1980); 可用的免疫测定在专利和科学文献中广泛描述，参见例如美国专利第3,791,932; 3,839,153; 3,850,752; 3,850,578; 3,853,987; 3,867,517; 3,879,262; 3,901,654; 3,935,074; 3,984,533; 3,996,345; 4,034,074; 4,098,876; 4,879,219; 5,011,771以及5,281,521号; “Oligonucleotide Synthesis” Gait, M.J., ed. (1984); “Nucleic Acid Hybridization” Hames, B.D., and Higgins S.J., eds. (1985); “Transcription and Translation” Hames, B.D., and Higgins S.J., eds. (1984); “Animal Cell Culture” Freshney, R.I., ed. (1986); “Immobilized Cells and Enzymes” IRL Press, (1986); “A Practical Guide to Molecular Cloning” Perbal, B.,

(1984) and "Methods in Enzymology" Vol.1-317, Academic Press; "PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications", Academic Press, San Diego, CA (1990); Marshak et al., "Strategies for Protein Purification and Characterization-A Laboratory Course Manual" CSHL Press (1996); 其所有都通过引用并入, 如同在此完全阐述的。本文档中提供了其他一般参考。相信其中的程序在本领域中是众所周知的, 并且为了读者的便利而提供。其中包含的所有信息通过引用并入本文。

[0442] 实例1:

[0443] 宿主蛋白质组签章用于区分细菌和病毒感染: 前瞻性多中心观察研究

[0444] 方法

[0445] 研究人口: 共有1002位患者参加了研究。小儿科(≤ 18 岁)从儿科急诊科, 儿科病房和手术部门, 以及急诊部门(ED), 内科部门和外科部门的成人(> 18 岁)招募。根据适用情况, 每位参与者或法定监护人都获得知情同意书。感染性疾病队列入选标准包括: 急性感染性疾病的临床怀疑, 症状发作后的高峰发热 $> 37.5^{\circ}\text{C}$, 症状持续时间 ≤ 12 天。对照组的入选标准包括: 非感染性疾病(例如创伤, 中风和心肌梗塞)的临床印象, 或健康的受验者。排除标准包括: 注册前两周内任何急性感染性疾病发作的证据; 诊断为先天性免疫缺陷; 目前用免疫抑制或免疫调节治疗; 活性恶性肿瘤, 已证实或可疑的人类免疫缺陷病毒(HIV)-1, 乙型肝炎病毒(HBV)或丙型肝炎病毒(HCV)感染(图1A)。重要的是, 为了能够进行广泛的泛用性, 入选时的抗生素治疗并没有被排除在研究之外。

[0446] 注册流程和数据收集: 对于每个患者, 记录以下基线变量: 人口统计学, 身体检查, 病史(例如主要投诉, 潜在疾病, 长期施用的药物, 合并症, 症状发作时间和峰值温度), 完全血细胞计数(CBC)注册时获得, 化学面板(如肌酸酐, 尿素, 电解质和肝酶)。从每个患者获得鼻拭子用于进一步的微生物学研究, 并获得血液样本进行蛋白质筛选和验证。额外的样品是由医生认为适当的(例如尿液和粪便样品在疑似尿路感染[UTI]和胃肠炎[GI]的情况下获得)。放射学检查由医师自行决定(例如胸部X线检查疑似下呼吸道感染[LRTI])。入院30天后, 记录疾病进展和治疗反应。所有信息都记录在电子病例报告单(eCRF)中。

[0447] 微生物调查: 患者接受鼻拭子样本的两次多重PCR诊断测定: (i) **Seeplex®RV15** ($n=713$), 用于检测副流感病毒1, 2, 3和4, 冠状病毒229E/NL63, 腺病毒A/B/C/D/E, 博卡病毒1/2/3/4, 流感病毒A和B, 偏肺病毒, 冠状病毒OC43, 鼻病毒A/B/C, 呼吸道合胞病毒A和B, 以及肠病毒, 和(ii) 用于检测肺炎链球菌, 流感嗜血杆菌, 肺炎衣原体, 嗜肺军团菌, 百日咳博德特氏菌和肺炎支原体的 **Seeplex®PB6** ($n=633$)。多重PCR测定由认证服务实验室进行。根据患者的疑似临床综合征, 还对患者进行额外的病原体检测, 包括: 血液培养 ($n=420$), 尿培养 ($n=188$) 和用于志贺氏菌, 弯曲杆菌和沙门氏菌 ($n=66$) 的粪便培养; 巨细胞病毒(CMV), 爱泼斯坦巴尔病毒(EBV), 肺炎支原体和贝纳氏立克次体(Q-热)的血清学检测(IgM和/或IgG) ($n=167$, $n=130$, $n=206$ 和 $n=41$, 分别)。

[0448] 建立参考标准: 明确诊断, 一致性和多数队列: 根据“诊断准确度(STARD)报告标准”的建议, 制定了严格的综合参考标准。首先, 对每位患者进行了详细的临床和微生物学调查。然后, 整个疾病过程中收集的所有数据由三位医师组成的小组审查。对于成年患者(> 18 岁), 小组包括主治医师和两名感染性疾病专家, 而对于儿童和青少年(≤ 18 岁), 其中包

括主治医师,感染性疾病专家和高级儿科医师。每个组成员为每个患者分配以下诊断标签之一:(i)细菌;(ii)病毒;(iii)无明显的感染性疾病或健康(对照);和(iv)不确定。具有混合感染(细菌加病毒)的患者被标记为细菌,因为它们被类似地管理(例如用抗生素治疗)。重要的是,小组成员对同龄人的标签和签章的结果不知情。

[0449] 此过程用于创建三个队列,诊断确定性越来越高(图1A):

[0450] (i) 多数队列:三名小组成员中至少有两名患者被分配相同的标签;

[0451] (ii) 一致性队列(所述多数队列的一亚组):所有三名小组成员都分配了相同的标签(术语“一致性队列”和“共识队列”可互换使用);以及

[0452] (iii) 明确诊断队列(所述一致性队列的一亚组):细菌标记的患者由所有三名小组成员诊断为一致性,WBC $>15,000/\mu\text{l}$ (用来指示增加细菌感染风险的一截止值)和以下微生物确认之一:菌血症(阳性血培养),细菌性脑膜炎(阳性CSF培养),肾盂肾炎(阳性尿培养和肾脏受累超声表现),UTI(阳性尿培养),败血性休克(阳性血培养)或扁桃体周围脓肿(手术探查或计算机断层扫描)。病毒标签患者由小组成员诊断为一致性,并具有病毒的阳性检测结果。

[0453] 此外,所有三名小组成员均诊断为对照标记的患者为一致性。

[0454] 样品,程序和蛋白质测量:静脉血液样本在4℃下存放5个小时,随后分为血浆,血清和总白细胞,并储存在-80℃。鼻拭子和粪便样品在4℃下储存长达72小时,随后运送到经过认证的服务实验室进行基于多重PCR的测定。在筛选阶段,使用酶联免疫吸附测定(ELISA),Luminex技术,蛋白质阵列和流式细胞仪(在新鲜分离的白细胞上)在血清和白细胞中测量宿主蛋白。筛选和签章构建后(参见Host-proteome筛选部分),选择并测量三种蛋白质,如下所示:通过Cobas 6000,Cobas Integra 400,Cobas Integra 800或Modular Analytics P800(Roche)测量CRP。使用商业ELISA套组(MeMed Diagnostics)测量TRAIL和IP-10。

[0455] 统计分析:主要分析基于接收器工作特性曲线(AUC),灵敏度(TP/P),特异性(TN/N),正可能性比($LR+ = \text{灵敏度}/[1-\text{特异性}]$),负可能性比($LR- = [1-\text{灵敏度}]/\text{特异性}$)和诊断优势比($DOR = LR+/LR-$),其中P,N,TP和TN对应于阳性(细菌患者),阴性(病毒患者),真阳性(正确诊断的细菌患者)和真阴性(正确诊断的病毒病人)。使用MATLAB进行统计分析。样本大小计算在下面的实例2中给出。

[0456] 宿主蛋白质组筛选:图1B中描述了开发,培训和测试多变量逻辑模型的过程的总体概述。简而言之,进行了系统的文献筛选和生物信息学分析,其鉴定了可能在细菌与病毒患者的外周血液样本中差异表达的600个候选蛋白质,其中一些在宿主免疫应答中具有已知的角色对于感染和其他与免疫系统没有直接联系。接下来,对来自训练组(50%病毒和50%细菌)的20-30名患者测量每种蛋白质候选物,并且使用Wilcoxon rank-sum(WS)P值 <0.01 来筛选具有统计学显著差异测量的蛋白质。这产生了一组86个蛋白质(假发现率[FDR]为0.07)。然后在100名额外的患者(50%病毒和50%细菌)中评估这些蛋白质中的每一种,并且使用 $P < 10^{-4}$ 的t-test截止值进一步筛选,获得在病毒与细菌患者中显著差异表达的14种蛋白质($FDR < 0.001$)。

[0457] 签章开发和验证:应用特征选择过程来鉴定蛋白质的最佳组合。使用两种特征选择方案:相互信息min-max和前向贪婪包装,它们使用一系列迭代来添加或删除特征。训练

集上的表现增加不再具有统计学意义 ($P > 0.05$), 终止流程。两种过程都融合到相同的最终三种蛋白质组中。为了将蛋白质水平整合为单个分数, 研究了多个计算模型。它们的表现没有显著差异 ($P > 0.1$, 如下文实施例2中进一步详述)。选择多项式逻辑回归 (MLR) 模型, 因为通过将可能性分数分配给患者的诊断来提供概率解释。签章使用此属性过滤器出现细菌感染概率介于0.35至0.55之间的患者。术语“边缘免疫应答”用于描述这些患者, 因为他们的细菌和病毒宿主反应之间的边界。多数队列中的患者分为训练和测试组, 每组包含50%的患者 (图1B)。训练组包括参加筛查过程的120例患者和随机分配的其他患者。测试组包括剩余的患者, 并用于独立评定签章表现。重要的是, 没有一个测试组患者用于训练算法或选择蛋白质。使用leave-10%-out交叉验证来估计模型表现。关于模型结构的更多细节在下文的实例2中提供。

[0458] 结果:

[0459] 患者特征: 三名医师独立地为每名患者分配标签 (细菌, 病毒, 对照或不确定)。标签用于创建三个队列, 具有越来越多的诊断确定性: 多数 ($n = 765$), 一致性 ($n = 639$) 和明确诊断 ($n = 312$) 队列 (图1A)。另外, 98名患者被标记为不确定性, 因为医生无法确定疾病病因或没有多数标记。简单来说, 队列在性别平衡 (47%的女性, 53%的男性), 包括56%的儿科患者 (≤ 18 岁) 和44%的成年人 (> 18 岁)。患者出现广泛的临床综合征 (例如RTI, UTI和全身感染), 最高温度 ($36-41.5^{\circ}\text{C}$), 症状出现时间 (0-12天), 合并症和药物 (表1和图6A-12B)。共检测到56种病原体, 这些物种对西方世界的大量急性感染性疾病负责 (图7A-B)。

[0460] 表1

[0461]

标准	总数 n=765	儿童 (≤18 岁) n=432	成人 (>18 岁) n=333
年龄 (岁)			
<3	211 (28)		
3-6	93 (12)		
6-9	46 (6)		
9-18	82 (11)		
18-30	55 (7)		
30-60	161 (21)		
>60	117 (15)		
性别			
女性	363 (47)	205 (47)	158 (47)
最大温度 (°C)			
<37.5	106 (14)	28 (6)	78 (23)
37.5-38.4	154 (20)	68 (16)	86 (26)
38.5-39.4	294 (38)	164 (38)	130 (39)
39.5-40.4	196 (26)	157 (36)	39 (12)
>40.5	15 (2)	15 (3)	0 (0)
症状出现的时间(天数)			
0-1	175 (24)	118 (27)	57 (17)
2-3	265 (36)	161 (37)	104 (31)
4-5	161 (22)	89 (21)	72 (22)
6-7	109 (15)	52 (12)	57 (17)
8-9	10 (1)	2 (0.5)	8 (2)
10-12	14 (2)	2 (0.5)	12 (4)
N/A	31 (4)	8 (2)	23 (7)
临床症状			
蜂窝织炎	28 (4)	7 (2)	21 (6)
CNS	14 (2)	9 (2)	5 (2)
GI	89 (11.5)	66 (15)	23 (7)
LRTI	158 (21)	84 (19)	74 (22)
非感染性	112 (14.5)	29 (7)	83 (25)
其他	12 (1.5)	4 (1)	8 (2.5)
全身性	150 (19.5)	110 (26)	40 (12)
URTI	145 (19)	104 (24)	41 (12)
UTI	57 (7)	19 (4)	38 (11)
招募地点			
儿科与内科	293 (38)	137 (32)	156 (47)
PED与ED	472 (62)	295 (68)	177 (53)
住院时间(天)			
未住院	272 (36)	174 (40)	98 (29)
1-2	206 (28)	126 (29)	80 (24)
3-4	170 (22)	94 (22)	76 (23)
5-6	53 (7)	24 (6)	29 (9)
7-8	31 (4)	7 (1.5)	24 (7)
>8	33 (4)	7 (1.5)	26 (8)
季节			
秋	181 (24)	111 (26)	70 (21)
春	208 (27)	124 (29)	84 (25)
夏	170 (22)	98 (23)	72 (22)
冬	206 (27)	99 (23)	107 (32)
吸烟			
是	74 (10)	0 (0)	74 (22)
否	691 (90)	432 (100)	259 (78)
抗生素处方			
是	432 (56)	207 (48)	225 (68)
否	333 (44)	225 (52)	108 (32)

[0462]

标准		总数 n=765	儿童 (≤18岁) n=432	成人 (>18岁) n=333
被检测到的微生物				
	未检测到	219 (29)	79 (18)	140 (42)
病毒				
	腺病毒 A/B/C/D/E	50 (7)	47 (11)	3 (1)
	博卡病毒 1/2/3/4	9 (1)	9 (2)	0 (0)
	CMV与EBV	25 (3)	23 (5)	2 (0.6)
	冠状病毒 229E/NL63/OC43	19 (2)	14 (3)	5 (2)
	肠道病毒	19 (2)	16 (4)	3 (1)
	肠病毒	21 (3)	20 (5)	1 (0.3)
	流感A病毒	45 (6)	24 (6)	21 (6)
	流感B病毒	19 (2)	14 (3)	5 (2)
	肺炎病毒	17 (2)	13 (3)	4 (1)
	副流感 1/2/3/4	48 (6)	41 (9)	7 (2)
	呼吸道合胞病毒 A/B	40 (5)	38 (9)	2 (0.6)
	鼻病毒 A/B/C	87 (11)	73 (17)	14 (4)
细菌				
	非典型细菌	27 (4)	7 (2)	20 (6)
	大肠杆菌	44 (6)	17 (4)	27 (8)
	粪肠球菌	10 (1)	0 (0)	10 (3)
	A群链球菌	19 (2)	16 (4)	3 (1)
	流感嗜血杆菌	179 (23)	148 (34)	31 (9)
	肺炎链球菌	306 (40)	207 (48)	99 (30)

[0463] 表1-多数队列患者的基线特征。值是数字(百分比)。仅提供超过5例患者检测到的微生物。CNS-中枢神经系统,GI-胃肠炎,LRTI-下呼吸道感染,UTRI-上呼吸道感染,UTI-尿路感染,N/A-健康对照或未获得数据的患者。流感A亚组包括H1N1毒株。非典型细菌亚组包括肺炎衣原体,肺炎支原体和嗜肺军团菌。肠病毒亚组包括轮状病毒(Rota virus),星状病毒,肠道病毒和诺如病毒G I/II(Norovirus G I/II)。在临床综合征分析中,LRTI组包括肺炎,细支气管炎,急性支气管炎和喉炎;URTI组包括咽炎,急性中耳炎,急性鼻窦炎和急性扁桃体炎。

[0464] 明确诊断,一致性和多数队列的签章表现:在600个筛选的宿主蛋白及其组合中,多数队列的训练组中鉴别细菌、病毒和对照患者的最佳签章包括三种可溶性蛋白:TNF相关凋亡诱导配体(TRAIL),干扰素 γ 诱导蛋白10(IP-10)和C-反应蛋白(CRP)(图2A-C)。用于区分多数队列的细菌和病毒感染的AUC签章为 0.94 ± 0.04 。使用在整个多数队列上的leave-10%-out交叉验证获得相似的结果($AUC = 0.94 \pm 0.02$)。签章显著优于筛选阶段评估的所有单个蛋白质($P < 10^{-6}$)。在一致性和明确诊断队列中重复训练和测试程序,分别产生 0.96 ± 0.02 和 0.99 ± 0.01 的AUC。此表现的逐步增加与三队列中参考标准分配的确定性增加一致(表2,如下)。

[0465] 表2-诊断细菌与病毒感染的签章测量准确度

[0466]	B. 过滤边缘免疫应答			A. 所有患者			准确度测量
	多数队列	一致性队列	明确诊断队列	多数队列	一致性队列	明确诊断队列	
	0.94 (0.92,0.96)	0.97 (0.95,0.99)	0.99 (0.98,1.00)	0.94 (0.92,0.96)	0.96 (0.94,0.98)	0.99 (0.98,1.00)	AUC
	0.91 (0.88,0.94)	0.93 (0.9,0.96)	0.96 (0.93,0.99)	0.88 (0.85,0.90)	0.90 (0.87,0.92)	0.94 (0.91,0.97)	总准确度
	0.92 (0.88,0.96)	0.94 (0.9,0.98)	0.96 (0.88,1.00)	0.87 (0.83,0.91)	0.88 (0.84,0.91)	0.96 (0.88,1.00)	灵敏度
	0.89 (0.86,0.89)	0.93 (0.9,0.96)	0.97 (0.89,0.97)	0.90 (0.86,0.93)	0.92 (0.89,0.96)	0.93 (0.89,0.97)	特异性
	8.4 (6,12)	13.4 (8,21)	32.0 (13,78)	8.7 (6,12)	11.0 (7,16)	13.7 (8,24)	LR+
	0.09 (0.06,0.13)	0.07 (0.04,0.11)	0.04 (0.01,0.26)	0.14 (0.11,0.19)	0.13 (0.09,0.18)	0.04 (0.01,0.27)	LR-
	93 (53,164)	208 (99,436)	776 (92,6528)	60 (37,98)	84 (47,150)	319 (43,2383)	DOR

[0467] A. 在明确诊断队列 ($n_{\text{Bacterial}}=27$, $n_{\text{Viral}}=173$), 一致性 ($n_{\text{Bacterial}}=256$, $n_{\text{Viral}}=271$) 以及多数 ($n_{\text{Bacterial}}=319$, $n_{\text{Viral}}=334$) 队列中, 对所有患者进行了leave-10%-out的交叉验证, 获得了表现估计及其95%CI B. 过滤掉具有一边缘免疫应答的病患后, 重复分析 (明确诊断 [$n_{\text{Bacterial}}=27$, $n_{\text{Viral}}=159$, $n_{\text{marginal}}=14$], 一致性 [$n_{\text{Bacterial}}=233$, $n_{\text{Viral}}=232$, $n_{\text{marginal}}=62$], 和多数 [$n_{\text{Bacterial}}=290$, $n_{\text{Viral}}=277$, $n_{\text{marginal}}=88$]), 其类似于临床医生可能使用签章的方式。

[0468] 接下来, 本发明人使用签章来区分多数队列测试组上的感染性 (细菌或病毒) 和非感染性对照, 产生 0.96 ± 0.02 的AUC。进一步评估使用leave-10%-out交叉验证得到相似的结果 ($\text{AUC} = 0.96 \pm 0.01$)。签章表现胜过任何单个蛋白质 ($P < 10^{-8}$)。再次, 一致性和明确诊断队列的评估显示, AUC值分别改善为 0.97 ± 0.02 和 0.97 ± 0.03 。为了获得保守的签章表现估计, 下面的分析将重点放在多数队列上。

[0469] 与实验室测量, 临床参数和成熟的生物标记比较: 将签章与已建立的临床参数和实验室测量进行比较, 包括白细胞计数 (WBC), 绝对嗜中性粒细胞计数 (ANC), 嗜中性粒细胞百分比, 最大温度, 脉搏和呼吸频率 (图3A和实例2)。签章超越所有个别参数 ($P < 10^{-18}$)。接下来, 将签章与几个临床参数的组合进行比较。为此, 针对多达四个临床参数的所有组合生成多项逻辑模型。图3A中描绘了表现最好的配对, 三元组和四元组 (添加第五个参数并没有提高表现)。所述签章明显优于ANC, 脉搏, 淋巴细胞和单核细胞百分比 ($\text{AUC} = 0.94 \pm 0.02$ vs. 0.77 ± 0.04) 最好的临床参数组合 ($P < 10^{-15}$) 的表现。接下来, 将签章表现与PCT和CRP进行比较, 两种常规用于诊断脓毒症和细菌感染的蛋白质 (实例2)。签章表现明显优于两种蛋白质 (分别为 $P < 10^{-8}$ 和 $P < 10^{-6}$)。签章还表现出比广泛的宿主蛋白更好, 在免疫应答感染中具有确定的作用, 包括败血症和细菌相关 (例如TREM, IL-6和IL-8), 病毒相关 (例如IFN- γ 和IL-2) 和炎症相关 (例如IL-1a和TNF- α) 蛋白 ($P < 10^{-8}$) (图3B和实例2, 在下文中)。

[0470] 签章表现在不同患者亚组中表现强劲: 患者和病原体的异质性是现实生活临床环境中固有的, 可能会对任何个体宿主生物标记物的诊断效用产生负面影响。为了检查签章, 多个生物标记物的组合, 尽管病人对病人的变异性仍能保持稳定的表现, 但是进行了亚组

分析。在各种患者特征方面,包括年龄,临床综合征,症状发作时间,最高温度,病原体种,合并症,用于慢性疾病药物治疗和临床治疗的患者特征,所述签章是稳健的(AUC在0.87和1.0之间)(图4和实施例2,下文)。技术上被排除的亚组患者也进行了签章测试,但是由专家组进行了一致性标记,其AUC值为 0.96 ± 0.06 ($n_{\text{Bacterial}}=27$, $n_{\text{Viral}}=14$)。这可能意味着签章可以更广泛地适用于最初被排除的病例(例如亚热病患者)。

[0471] 签章的表现不受潜在殖民者的影响:许多致病细菌也是天然菌群的一部分,经常在没有症状的受验者中被发现。这些细菌构成了相当大的诊断挑战,因为只是检测它们并不一定意味着疾病的起因作用;因此,适当的治疗可能仍然不清楚。本发明人询问签章的表现是否受其存在的影响。

[0472] 通过PCR在鼻拭子上检测的肺炎链球菌(SP)和流感嗜血杆菌(HI)是多数组中最常见的两种细菌(表1,上文)。在细菌和病毒患者中发现SP和HI的高比率(SP:36%和47%;HI:20%和32%),证实他们仅仅存在不一定会引起疾病。患者是基于它们是否具有SP(SP+: $n_{\text{Bacterial}}=116$, $n_{\text{Viral}}=157$;SP-: $n_{\text{Bacterial}}=203$, $n_{\text{Viral}}=177$)分层,并且比较两组的AUC表现。没有观察到显著性差异(0.93 ± 0.03 对 0.94 ± 0.02 , $P=0.31$)。HI的存在或不存在不影响签章表现(0.94 ± 0.04 对 0.93 ± 0.02 ;HI+: $n_{\text{Bacterial}}=63$, $n_{\text{Viral}}=106$;HI-: $n_{\text{Bacterial}}=256$, $n_{\text{Viral}}=228$, $P=0.34$)。这表明签章保持不受SP和HI的影响。

[0473] 讨论:

[0474] 构建了严格的复合参考标准策略,其中包括收集临床资料,化学专题小组和各种微生物检测,随后由三名独立医师进行标记。这个过程产生了三个子队列的层次结构,缩小了尺寸大小,增加了参考标准的确定性:多数,一致性和明确诊断。各标签AUC分别为 0.94 ± 0.02 、 0.96 ± 0.02 和 0.99 ± 0.01 。表现的逐步增加可能是由于参考标准确定性的增加。然而,增加的准确度,特别是在明确诊断队列中,也可能部分是由于患有严重疾病或直接诊断的患者的选择偏倚。因此,本文提出的主要分析集中在多数队列,其捕获更广泛的疾病严重性和难以诊断的病例。这个队列可能包括一些错误的签章,从而导致对签章准确度的保守估计。

[0475] 所述签章涉及当前微生物测试的几个挑战。(i)难以诊断无法访问或未知的感染部位。签章准确诊断此类病例,包括下呼吸道感染(AUC 0.95 ± 0.03 , $n=153$)和无源性发热(AUC= 0.97 ± 0.03 , $n=123$)。(ii)延长使用时间(小时至天)。签章测量可溶性蛋白质,可以很容易地在医院部署的自动免疫测定机器和点护理装置上快速测量(几分钟内)。(iii)混合感染可能导致诊断不确定性,因为病毒的检测并不排除细菌共同感染。签章通过将混合感染与纯细菌感染进行分类来解决这个问题,从而促使医生在抗生素治疗方面同样管理两组。混合共同感染引起类似于纯细菌的蛋白质组宿主反应而不是反应的混合物的事实可能表明细菌对病毒的通路优势。(iv)微生物测试的一个显著缺点,特别是PCR是在非细菌疾病的受验者中检测潜在的定居者。签章的表现不受潜在殖民者的存在或不存在的影响。

[0476] 宿主蛋白质如PCT,CRP和IL-6是常规用于协助细菌感染的诊断,因为它们传达了关于临床症状,血液计数和微生物学等附加信息。然而,患者和病原体变异性限制它们的有用性。宿主蛋白的组合有可能克服这一点,但是迄今为止对单个蛋白质产生了微不足道的中度诊断改善。这种适度的改善可能是由于依赖于组合的细菌诱导的蛋白质,对相同的因子的敏感性,因此较不能相互补偿。因此,在包括宿主蛋白,临床参数和其他测试的组合中

观察到一个更大的改善。然而,实时获得这些多个参数通常是不可行的。

[0477] 为了解决这个问题,确定了具有互补行为的蛋白质的组合。具体地说,发现TRAIL是响应于病毒而被细菌诱导的,IP-10在病毒中比细菌感染高,CRP在细菌中高于病毒感染。虽然升高的CRP提示细菌感染的效用已经很好地建立了,但是包含新的病毒诱导的蛋白质补充常规使用的细菌诱导的蛋白质大大有助于在广泛的亚组中签章的稳健性,包括从症状发病时间,病原体种类和合并症等。例如,腺病毒是导致儿童急性感染5%-15%的重要病毒亚组,在诊断上特别具有挑战性,因为它们诱导了模拟细菌感染的临床症状。常规实验室参数对此亚组的表现差于签章 ($AUCs = 0.60 \pm 0.10 [WBC], 0.58 \pm 0.10 [ANC], 0.88 \pm 0.05 [签章]; n = 223$)。

[0478] 尽管感染性疾病诊断取得进展,但及时鉴定细菌感染仍然具有挑战性,导致抗生素滥用,造成深刻的健康和经济后果。为了满足更好的治疗指导的需要,本发明人已经开发并验证了一种结合新颖和传统的宿主蛋白以区分细菌和病毒感染的签章。目前在大样本患者中的发现是有希望的,表明这种宿主签章有可能帮助临床医生管理急性感染性疾病患者,并减少抗生素滥用。

[0479] 实例2:

[0480] 用于区分细菌和病毒感染的宿主蛋白质组签章:前瞻性多中心观察研究-补充材料

[0481] 准确度度量:所述签章整合了一受验者中所测定的三种蛋白质生物标记物的水平,并计算出反映一细菌与病毒感染可能性的一数值分数。为了量化签章的诊断准确度,使用分数的截止值,并采用以下测量:灵敏度,特异性,阳性预测值 (PPV),阴性预测值 (NPV),总准确度,正可能性比 (LR+),负可能性比 (LR-) 和诊断优势比 (DOR)。这些测量定义如下:

$$\text{灵敏度} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$[0482] \quad \text{特异性} = \frac{TN}{TN + FP}$$

$$[0483] \quad \text{总准确度} = \frac{TP + TN}{TP + FN + TN + FP}$$

$$[0484] \quad PPV = \frac{TP}{TP + FP} = \frac{\text{灵敏度} \cdot \text{流行率}}{\text{灵敏度} \cdot \text{流行率} + (1 - \text{特异性}) \cdot (1 - \text{流行率})}$$

$$[0485] \quad NPV = \frac{TN}{TN + FN} = \frac{\text{特异性} \cdot (1 - \text{流行率})}{\text{特异性} \cdot (1 - \text{流行率}) + (1 - \text{灵敏度}) \cdot (\text{流行率})}$$

$$[0486] \quad LR+ = \frac{\text{灵敏度}}{1 - \text{特异性}}$$

$$[0487] \quad LR- = \frac{1 - \text{灵敏度}}{\text{特异性}}$$

[0488]
$$DOR = \frac{LR +}{LR -}$$

[0489] P,N,TP,FP,TN,FN分别为阳性,阴性,真阳性,假阳性,真阴性和假阴性。流行率是阳性类别的相对频率(即,流行率=P/(P+N))。除非另有说明,阳性和阴性分别是指细菌和病毒感染的患者。

[0490] 接收器工作曲线(AUC)下的区域也用于执行不同诊断方法的截断独立比较。关于AUC的配方和置信区间(CI)计算的细节,参见Hanley和McNeil。报告了本文件中准确度测量的95%CI。

[0491] 样本量:主要的研究目的是获得签章对病毒和细菌病因分类进行分类的表现。据估计,拒绝所有人口灵敏度和特异性P的零假设的样本量低于P0=75%,显着性水平为1%,功率为90%,差异为15%(P1-P0≥15%),其中394例(197例病毒和197例)。此外,预计大约15%的患者将有不确定的感染源,10%将由于技术原因被排除,10%将是健康或非感染控制。总而言之,研究需要招募至少607名患者。由于招募了1002名患者,,实现了这一要求。

[0492] 构建计算模型逻辑模型:将蛋白质水平整合为单个预测分数,检查了多个计算模型,包括人造神经网络(ANN),支持向量机(SVM),贝叶斯网络(BN),K-最近邻(KNN)和多项式逻辑回归(MLR)在多数队列中使用leave-10%-out交叉验证来区分细菌和病毒感染的AUC分别为0.93±0.02(ANN),0.93±0.02(SVM[线性]),0.94±0.02[SVM(径向基函数)],0.92±0.02(BN),0.91±0.02(KNN)和0.94±0.02(MLR)。ANN,SVM和MLR模型的表现差异无统计学意义(P>0.1)。本发明人选择使用MLR,因为它通过将可能性分数分配给患者的诊断来提供概率解释。

[0493] 本发明人训练并测试了MLR签章,用于区分细菌和非细菌病因。由于潜在病因的流行在不同的临床环境中变化,所以模型先验被调整以反映相等的基线流行率(50%细菌和50%非细菌)。在非细菌群体中,先验者被调整为45%的病毒感染和5%的非传染性,以反映在具有可疑急性感染的受验者中病毒与非传染性病人的预期流行率。下面的表3-4总结了MLR权重及其各自的95%置信区间以及与每个系数相关联的p值。在细菌与病毒感染分析中,将概率调整为1) Pb_adjusted=[Pb+Pv]和Pb_adjusted=[Pb+Pv],其中Pb和Pv分别对应于细菌和病毒感染的可能性)。

[0494] 表3.MLR系数及其各自的标准误差

[0495]	第二坐标 δ_1 (细菌)	第一坐标 δ_0 (病毒)	
	$b_0 = -0.378 \pm$ 0.732	$a_0 = -1.299 \pm$ 0.651	常数
	$b_1 = -0.020 \pm$ 0.0084	$a_1 = 0.0088 \pm$ 0.0064	TRAIL
	$b_2 = 0.0875 \pm$ 0.015	$a_2 = 0.0605 \pm$ 0.0145	CRP
	$b_3 = 0.0050 \pm$ 0.0014	$a_3 = 0.0053 \pm$ 0.0014	IP-10

[0496] 表4. 与每个MLR系数相关的p值。

[0497]	Class (细菌)	Class (病毒)	
	<0.001	<0.001	常数
	<0.001	0.008	TRAIL
[0498]	<0.001	<0.001	CRP
	<0.001	<0.001	IP-10

[0499] 逻辑校准曲线:为了评估MLR模型的有效性,将计算出的预测可能性与实际观察到的结果进行比较(图5)。预测可能性与观察到的可能性是高度兼容的,进一步证明了模型的有效性。

[0500] 本研究使用的患者队列总结:共招募了1002例患者,并招募了892例患者(根据预先确定的排除标准排除了110例)。根据实例1“方法”部分所述的参考标准方法,将患者分配到四个不同的诊断组:(i)细菌;(ii)病毒;(iii)无明显的感染性疾病或健康(对照);和(iv)不确定。混合感染(细菌加病毒)的患者被标记为细菌,因为它们被类似地管理(例如用抗生素治疗)(图1A)。总共89%的所有入选患者被分配诊断,一个接近文献记录的极限的比率。以下部分提供患者特征的详细描述,其中包括所有患者的最终诊断(n=794):多数队列的765名患者和29名在筛选期间血清样品耗尽的患者(图1A-B)。

[0501] 年龄和性别分布:所有年龄的患者被招募到研究。有同意诊断的患者(诊断患者n=794)包括比成人(>18岁)患者更多的儿科(≤ 18 岁)(儿科445例(56%)对成人349例[44%])。20-80岁患者的年龄分布相对均匀,儿科患者年龄小于4岁(图6A-B)为高峰。观察

儿科患者年龄分布与预期相符,代表住院患者背景分布(例如急诊科,儿科科室,内部部门)。两个性别的患者被招募到研究。患者人口在性别分布方面是平衡的(47%的女性,53%的男性)。

[0502] 检测病原体:为了最大化病原体检测率,使用了一大批微生物工具。在65%的急性感染性疾病患者中检测到至少一种病原体(占有794名诊断患者的56%)。使用多重PCR,抗原检测和血清学检查,共有36种不同的病原体被主动检测。使用标准培养技术或内部PCR检测出来另外20个病原体。来自所有主要病原体亚组的56种不同的病原体都被检测到(图7A)。病原体鉴定率与以前发表的研究报道相似,包括来自所有主要病原体亚组(革兰氏阴性菌,革兰氏阳性菌,非典型细菌,RNA病毒和DNA病毒)的病原体。在13%的患者中,检测到来自多于一种的上述病原体亚组的病原体(图7A)。

[0503] 本研究中发现的病原体毒株是西方世界广泛的急性感染性疾病的关键病原体,包括例如流感A/B,呼吸道合胞病毒(RSV),副流感病毒,大肠杆菌,A组链球菌等。值得注意的是,被检测到的病原体的分析显示,没有一个病原体是主要的(图7B)。

[0504] 涉及生理系统和临床综合征:感染性疾病患者(所有诊断患者[n=794],不包括非感染性疾病或健康受验者s,n=673)呈现各种感染生理系统(图8)。最常见的生理系统是呼吸系统(46%),其次是全身性感染(22%)。所有不涉及上述系统且不是胃肠道,尿液,心血管或中枢神经系统(CNS)感染的感染被归类为“其他”(例如,蜂窝织炎,脓肿)。观察到的生理系统参与分布代表了自然分布,与全年抽样的大型队列报道一致。

[0505] 本研究中确诊的患者(n=794)呈现了各种临床综合征(图9A-B),其反映了全年收集的儿科和成人患者队列中预期的临床异质性。最常见的临床综合征是LRTI(21%),主要包括肺炎,支气管炎,细支气管炎,慢性阻塞性肺疾病(COPD)恶化,非特异性LRTI。综合征第二最常见的是全身性感染(19%),其中主要包括发烧,无源和隐血菌症。全身性感染主要发现于3岁以下儿童,但在少数成年患者中也发现。全身性感染是一个真正的临床挑战,因为患者风险与测试/治疗成本之间的平衡不清楚。急性淋巴细胞炎,急性鼻炎,急性鼻窦炎,急性中耳炎等,均为URTI(19%)。下一个最常见的综合征是胃肠炎(12%),UTI(7%)和蜂窝织炎(4%)。CNS感染(2%)包括败血性和无菌性脑膜炎。额外的临床综合征(1%)被归类为“其他”,包括较不常见的感染(例如外耳炎,附睾炎等)。观察到的临床综合征分布模式代表了大多数频繁和临床相关的综合征,与以前发表的大型研究一致。

[0506] 核心体温:核心体温是评估感染性疾病严重程度的重要参数。使用最高测量体温(per-os或per-rectum),在所有诊断的患者(n=794)中检查了最大体温的分布。在38℃和40℃之间,最高体温的分布相对均匀,峰值为39℃(图10)。15%的患者(非感染性疾病患者亚组或健康受验者)的体温<37.5℃。体温≥40.5℃是罕见的(<3%的患者)。总的来说,观察到的分布表示在临床环境中正常的温度范围。

[0507] 症状发作时间:“症状时间”定义为第一次出现症状出现的持续时间(天)(第一次出现症状可能是发烧,但也可能是另一种症状,例如发烧前的恶心或头痛)。我们队列中的“症状时间”(所有诊断患者,n=794)的分布在症状开始后2-4天达到高峰(35%的患者),大部分患者迟早会转诊到医疗援助(图11)。

[0508] 合并症和慢性药物方案:合并症和慢性药物方案可能在理论上影响诊断试验。在确诊患者中,62%没有合并症,而38%患有慢性疾病。此外,75%的患者未接受慢性药物治

疗,25%的患者接受了 ≥ 1 次慢性药物治疗。我们患者群中最常见的慢性病是高血压,高脂血症,肺部疾病(如COPD,哮喘等),糖尿病(主要是2型)和缺血性心脏病,与最常见的慢性疾病西方世界(图12A)。我们患者群体使用的慢性药物的分布与所报告的慢性疾病的范围密切相关(例如,合并症患者的29%是高脂血症和降脂剂是最常用的药物)。其他常用药物包括阿司匹林,血糖控制药物和 β 受体阻滞剂(图12B)。

[0509] 患者招聘网站:儿科急诊科(PED),儿科病房和手术部门以及急诊部门(ED),内科部门和外科部门的成人(>18 岁)招募儿科患者(≤ 18 岁)。儿科ED是最常见的招聘网站(39%),其他网站可比较(17-20%),反映了相对平衡的招聘流程。ED患者和住院患者之间的比例为成人约1:1,儿童约2:1(图13)。

[0510] 被排除的患者的特征:在研究的1002例患者中,排除了110例(11%)患者(部分患者符合多项排除标准)。最常见的排除原因是发烧低于研究阈值 37.5°C ($n=54$),其次是症状开始 >12 天($n=26$),最近(前14天)感染性疾病($n=22$)。排除的其他原因包括具有活动性恶性肿瘤($n=14$),并且是免疫受损的(例如,由于用免疫抑制药物治疗; $n=2$)。

[0511] 不确定患者的特征:尽管严格收集了实验室和临床信息,但总共98名患者被定义为不确定性,基于专家组无法可靠地建立复合参考标准。虽然在没有参考标准的情况下不可能直接检查这些患者的签章表现,但是可以分析其宿主蛋白反应,以评估它们是否与具有一参考标准的患者不同。我们将具有参考标准($n=653$)的急性感染患者的TRAIL,IP-10和CRP的分布与没有参考标准($n=98$)的患者进行比较。没有观察到统计学显著差异性(Kolmogorov Smirnov检验TRAIL,IP-10和CRP分别为0.20,0.25,0.46)。具有和不具有参考标准的患者之间的宿主蛋白反应的相似性意味着本方法可用于诊断临床环境中不确定的患者。

[0512] 签章表现在不同患者亚组中保持稳健:在实例1中,本发明人证实,在各种患者特征方面,所述签章在横跨大范围的患者特征中保持稳健,包括年龄,临床综合征,症状发作时间,最大温度,病原体物种,合并症和AUC值在0.87至1.0之间的临床部位(图4)。在本例中,提供了对另一患者亚组的签章表现的综述。

[0513] 慢性药物分层方案:在现实临床实践中,患者常常处于各种慢性药物方案之下,这可能会影响包含签章的蛋白质的水平。因此,本发明人检查了我们队列中最常用的药物(按类别)是否影响了签章的表现。受评估的药物组中没有一个是与签章准确度有显著变化相关(表5)。

[0514] 表5. 各类慢性药物方案的签章灵敏度评估。

[0515]	病毒患者 s, n	细菌患者, n	总患者数, n	AUC [95% CI]		药物类别
	7	43	50	[0.90, 1.00]	0.95	抗高血压药
	6	48	54	[0.96, 1.00]	0.99	抗血小板
	7	35	42	[0.80, 1.00]	0.90	抗酸剂
	4	25	29	[0.93, 1.00]	0.98	抗抑郁药
	5	35	40	[0.88, 1.00]	0.95	β 受体阻滞剂
	5	34	39	[0.86, 1.00]	0.94	钙通道阻滞剂
	11	53	64	[0.89, 1.00]	0.94	降胆固醇/ TG 药
	5	35	40	[0.74, 1.00]	0.87	糖尿病药
	5	25	30	[0.83, 1.00]	0.93	利尿剂
	4	14	18	[0.93, 1.00]	0.98	激素
	8	18	26	[0.87, 0.99]	0.95	吸入 CS
	4	21	25	[0.84, 1.00]	0.94	前列腺肥大

[0516] 脓毒症分层：脓毒症是一种以全身炎症状态（称为全身炎症反应综合征[SIRS]）为特征的潜在致命的医学病症，以及已知或疑似感染的存在。细菌性败血症患者受益于早期抗生素治疗；延误或误诊可能会造成严重甚至致命的后果。本发明人着重于对SIRS的定义是明确的成年患者，并且检查了签章对于成年患有细菌性败血症的患者和具有病毒感染的成年患者之间的区分能力，以及对于成年患有细菌性败血症的患者与具有病毒感染的患者之间的区分能力。

[0517] 根据美国胸科医师学会和重症监护医学学会定义了成年细菌性败血症患者。SIRS由以下发现中的至少两项定义：(i) 体温 $<36^{\circ}\text{C}$ 或 $>38^{\circ}\text{C}$ ，(ii) 心率 >90 次/分钟，(iii) 呼吸频率 >20 次呼吸或血气 $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ (4.3kPa)，和(iv) $\text{WBC} < 4000$ 细胞/立方毫米或 $>12,000$ 细胞/立方毫米或 $>10\%$ 带状。发现签章在区分成人细菌性败血症患者和病毒性败血症患者的准确度方面达到非常高的水平(AUC 0.97和0.93分别为一致性[成人细菌性败血症，成年病毒性败血症]和多数[成人细菌性败血症，成年病毒性败血症]队列。这些结果证明了签章在从病毒感染的成人患者中区分出细菌性脓毒病患的效用。

[0518] 表6. 准确度诊断细菌性败血症与成年患者病毒性败血症的关系

	病毒患者, n	细菌患者, n	总患者数, n	AUC [95% CI]	
[0519]	21	93	114	[0.94, 1.00]	0.97 一致性
	35	112	147	[0.89, 0.97]	0.93 多数

[0520] 细菌与非细菌患者分层: 抗生素滥用通常来源于使用这些药物治疗非细菌 (病毒或非感染性) 患者或由于细菌感染的延迟或漏诊。

[0521] 因此, 本发明人进一步研究了用于区分细菌和非细菌患者的签章表现。使用 leave-10%-out 交叉验证来评估整个多数队列, 得到 0.94 ± 0.02 的 AUC。评估一致性队列 (AUC 为 0.96 ± 0.02) , 以及过滤出现边缘免疫应答的患者后, 呈现出改善的表现 (表 7)。

[0522] 表 7. 诊断细菌与非细菌 (病毒和非感染) 患者的准确度的签章测量。A. 一致性 (nBacterial=256, nNon-bacterial=383) 以及多数 (nBacterial=319, nNon-细菌=446) 队列中所有患者使用 leave-10%-out 交叉验证获得了表现估计及其 95% CI。B. 过滤具有一边缘免疫应答后重复的分析 (一致性 [nBacterial=237, nNon-bacterial=343, nMarginal=59]) 和多数 [nBacterial=292, nNon-bacterial=387, nMarginal=86]) , 类似于临床医生可能使用签章的方式。

	B. 过滤边缘免疫应答		A. 所有患者		
	多数队列	一致性队列	多数队列	一致性队列	准确度测量
	0.95 (0.93, 0.97)	0.96 (0.94, 0.98)	0.94 (0.92, 0.96)	0.96 (0.94, 0.98)	AUC
	0.91 (0.89, 0.93)	0.93 (0.91, 0.95)	0.88 (0.85, 0.91)	0.91 (0.89, 0.93)	总准确度
[0523]	0.91 (0.88, 0.95)	0.92 (0.88, 0.95)	0.87 (0.83, 0.91)	0.88 (0.85, 0.91)	灵敏度
	0.92 (0.89, 0.95)	0.94 (0.91, 0.96)	0.90 (0.87, 0.93)	0.93 (0.91, 0.95)	特异性
	11.4 (8, 16)	15.3 (10, 23)	8.7 (6, 12)	12.6 (9, 18)	LR+
	0.1 (0.07, 0.14)	0.08 (0.05, 0.13)	0.14 (0.11, 0.19)	0.13 (0.09, 0.18)	LR-
	116 (67, 200)	180 (94, 344)	60 (38, 94)	97 (56, 168)	DOR

[0524] 不同温度下的蛋白质稳定性可影响测定表现: 生物标记的效用取决于其在现实生活临床环境中的稳定性 (例如, 当样品在分析物测量之前在室温下储存时的衰减速率)。为了解决这个问题, 我们在 4°C 和 25°C 的 24 小时内检查了来自四个独立个体的血清样品中 TRAIL, CRP 和 IP-10 的稳定性。将每个血浆样品 100 μL 的等分试样吸移到 0.2 mL 管中, 并在 0 至 24 小时内保持在 4°C 或 25°C 。随后, 测量分析物的水平 (使用相同的板和试剂测量相同分析物的不同时间点)。分析物在 4° 和 25°C 的半衰期大于 72 小时, 对于 TRAIL, CRP 和 IP-10 (图

15A-C)。值得注意的是,在真实的临床环境中,如果样品在室温下储存,TRAIL,IP-10和CRP的浓度应在样品获得后约24之内测量。优选应在5小时,4小时,3小时,2小时,1小时或甚至在样品获得后立即测量。或者,样品应在低于10℃的温度下储存,然后在获得样品后可以测量超过24个TRAIL。

[0525] 三种蛋白质组合优于任何单个和成对的蛋白质:三种蛋白质的组合优于个体和成对的蛋白质组合,用于区分细菌与病毒以及感染与非感染性患者。

[0526] 表8:细菌与病毒

	AUC	蛋白质 #3	蛋白质 #2	蛋白质 #1
[0527]	0.89	-	-	TRAIL
	0.88	-	-	CRP
	0.66	-	-	IP-10
	0.95	-	CRP	TRAIL
	0.93	-	IP-10	CRP
	0.90	-	IP-10	TRAIL
	0.96	IP-10	CRP	TRAIL

[0528] 表9:感染与非感染

	AUC	蛋白质 #3	蛋白质 #2	蛋白质 #1
[0529]	0.60	-	-	TRAIL
	0.87	-	-	CRP
	0.89	-	-	IP-10
	0.90	-	CRP	TRAIL
	0.95	-	IP-10	CRP
	0.89	-	IP10	TRAIL
	0.96	IP-10	CRP	TRAIL

[0530] 表现分析作为细菌感染患病率的函数:细菌和病毒感染的流行是彼此依赖的。例如,在冬季,门诊患儿的儿科医生预计会比在夏季期间的医院内部部门的医生遇到更多的病毒感染。值得注意的是,一些诊断准确度的度量如AUC,灵敏度和特异性对于潜在流行率是不变的,而准确度的其他测量,如PPV和NPV是流行率依赖的。在本节中,综述了临床环境中PPV和NPV在细菌和病毒感染流行率方面的预期签章表现。

[0531] 作为分析的基础,使用了使用一致性(细菌,病毒)和多数(细菌,病毒)队列获得的签章准确度测量。一致性队列中细菌感染的流行率为51.7%,PPV为93%±3%,NPV为93%±3%。细菌感染在多数队列中的流行率为48.7%,PPV为89%±3%,NPV为92%±3%。

[0532] 使用测量的灵敏度和特异性来计算签章PPV和NPV的预期变化,作为细菌感染的流行率的函数(图14A-B)。

[0533] 不同临床设定和外推签章各自的PPV和NPV的实例列于表10A。

[0534] 表10A外推签章PPV和NPV在不同的临床环境下,基于一致性队列。

	NPV	PPV	细菌感染的流行*	年龄	情况
[0535]	98%	76%	20%	儿童	门诊患者
	97%	85%	35%	成人	门诊患者
	94%	93%	50%	儿童	住院患者
	78%	98%	80%	成人	住院患者

[0536] *年均流行率。细菌感染流行率的估计是基于哈里逊内科第17版的第7部份,细菌病因学章节(Bacterial etiology chapter,Part 7 of Harrison's Internal Medicine 17th Edition)所报道的数据。

[0537] 所述签章用于诊断细菌与病毒感染优于标准实验室和临床参数:标准实验室和临床参数,其中一些常规用于临床实践,以帮助感染源的鉴别诊断,在多数队列(细菌,病毒,非传染性,n=765)中评估。评估参数包括ANC,%嗜中性粒细胞,%淋巴细胞,WBC和最大温度。根据这些参数的良好建立的临床角色,我们观察到细菌和病毒患者之间的水平有统计学显著差异性(图15A-E)。例如,细菌患者ANC水平升高($P<10^{-24}$),WBC($P<10^{-10}$),而病毒患者具有淋巴细胞百分比比较高($P<10^{-31}$)。这个签章比任何个别特征($P<10^{-18}$)及其组合($P<10^{-15}$)明显更准确,参见图3A)。

[0538] 所述签章的表现优于具有良好免疫学作用的蛋白质生物标记物:所述签章胜过所有临床参数和在筛选阶段评估的600种蛋白质(见图3A-B)。以下部分进一步比较签章与常规用于临床环境或具有免疫学作用的所选蛋白质。

[0539] 在危重病人中鉴别败血症与其他非传染性SIRS原因之间最广泛使用和有用的蛋白质生物标志物之一是降钙素原(PCT)。对于PCT是否可以用于区分局部细菌和病毒感染是不太清楚的。为了测试这一点,我们从一致性(细菌,病毒)队列(nBacterial=39,nViral=37)中随机选择的76个患者和从所述多数(细菌,病毒)队列(nBacterial=51,nViral=50)中随机选择的101个患者中,测量了PCT浓度,并将基于PCT水平的诊断准确度与签章的诊断准确度进行了比较。PCT准确度使用常规应用于临床环境(0.1ng/mL,0.25ng/mL,0.5ng/mL和1ng/mL)的标准截止值计算。最大PCT灵敏度达到69%,截止值为0.1mg/mL,特异性为62%(对于一致性[细菌,病毒]队列)。对于同一列,所述签章显示灵敏度显著高于94%($P<0.001$),特异性93%($P<0.001$) (图16A)。使用来自所述多数(细菌,病毒)队列的患者的比较显示出了相似的结果(图16B)。

[0540] 总体而言,尽管危重病人的败血症检测具有很高的诊断价值和预后价值,但我们的研究结果表明,PCT在区分局部感染(细菌与病毒)患者之间较不准确。

[0541] 在临床环境中使用的另一种蛋白质生物标记是C-反应蛋白(CRP),一种在感染和其他炎症条件下上调的急性期反应蛋白。使用整个一致性(细菌,病毒)和多数(细菌,病毒)队列将CRP的表现与签章的表现进行比较。CRP的准确度使用在临床设置中应用的几个标准截止值确定。最大CRP灵敏度为92%,在20mg/mL截止值下得到特异性为60%(对于一致性[细菌,病毒]队列) (图17A)。该签章在同一阵列中具有类似的灵敏度(94%)和特异性(93%, $P<10^{-9}$)。使用多数(细菌,病毒)队列观察到类似的结果(图17B)。总体而言,签章对

于具有20mg/L截止值的CRP具有相似的灵敏度,但是用于区分细菌和病毒患者的特异性更高。

[0542] 接下来,检查了蛋白质生物标记物在宿主对感染反应中的确定作用的差异反应(表10B和图18A-H)。每个生物标记物在至少43名患者(大约一半的细菌和一半病毒)中进行测试,如果显示出有希望的结果,则进一步测试另外的患者(最多150个)。

[0543] 表10B。在宿主反应感染中具有广泛作用的蛋白质生物标记物的列表,以及用于测试每个生物标记的患者数(对于每个分析,分析的患者包括大约一半的细菌和半病毒患者)。

[0544]

病患 数	简短描述	蛋白质生物 标记
120	CD11a 由整个白细胞表达,作为整合素淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1) 的一部分。LFA-1 通过与其配体 ICAM1-3 (细胞间粘附分子 1 至 3) 的相互作用,在白细胞细胞间粘附中起着核心作用。CD11a 也起淋巴细胞共刺激信号的作用。	CD11a
79	CD11C 是整合素 α X 链蛋白,并介导炎症反应过程中的细胞 - 细胞相互作用。	CD11C
82	CD80 是涉及 T 淋巴细胞活化所必需的共刺激信号的膜受体。CD28 或 CTLA-4 与 CD80 的结合诱导 T 细胞增殖和细胞因子产生。	CD80
65	这些是与 β 2-微球蛋白相关的 MHC I 类抗原并且由所有人类有核细胞表达。HLA-A, B, C 是细胞介导的免疫应答和肿瘤监测中的核心。	HLA-A,B,C
49	IFN- γ 是可溶性细胞因子。IFN- γ 参与针对病毒和细胞内细菌感染以及肿瘤控制的先天和适应性免疫。	IFN- γ
43	IL-1a 是 IL-1 细胞因子家族的成员。IL-1a 是涉及各种免疫应答,炎症过程和造血的多效细胞因子。IL-1a 由单核细胞和巨噬细胞作为前蛋白产生,其蛋白水解加工并响应于细胞损伤而释放,从而诱导细胞凋亡。	IL-1a
49	IL-2 由 T 细胞响应于抗原或有丝分裂刺激而产生。IL-2 是 T 细胞增殖和其他对免疫应答调节至关重要的活动所必需的。	IL-2
43	IL-6 是在 B 细胞的炎症和成熟中起作用的细胞因子。IL-6 是能够引起自身免疫性疾病或感染的人的发烧的内源性热原。	IL-6
43	IL-8 是 CXC 趋化因子家族的成员,作为炎症反应的主要介质之一。	IL-8

[0545]	43	IL-9 是充当各种造血细胞的调节剂的细胞因子。 IL-9 支持辅助 T 细胞的 IL-2 独立和 IL-4 独立生长。	IL-9
	48	IL-10 是主要由单核细胞产生的细胞因子，淋巴细胞的程度较小。IL-10 在免疫调节和炎症中具有多效性。	IL-10
	49	IL-15 是刺激 T 淋巴细胞增殖的细胞因子。	IL-15
	49	IL-16 起化学引诱剂，T 细胞活化调节剂和 HIV 复制抑制剂的作用。	IL-16
	54	sTNFRSF1A 是 TNFSF2 / TNF- α 和同三聚体 TNFSF1 / 淋巴毒素- α 的受体，其有助于诱导非杀细胞 TNF 作用，包括抗病毒状态和酸性鞘磷脂酶的活化。	sTNFRSF1A
	43	TNF- α 是主要由巨噬细胞分泌的细胞因子。TNF- α 可诱导某些肿瘤细胞系的细胞死亡。它是一种有效的热原，直接引起发烧或通过刺激 IL-1 分泌。	TNF- α
	43	TNF- β 是炎症和免疫应答的有效介质。它由活化的 T 和 B 淋巴细胞产生，并参与各种生物过程的调节，包括细胞增殖，分化，凋亡，脂质代谢，凝血和神经传递。	TNF- β
	150	TREM 是存在于嗜中性粒细胞和单核细胞上的促炎症放大器	TREM

[0546] 由于这些生物标记物在临床环境中没有明确的截止值，因此我们以AUC作为比较依据(图3B)。最有说服力的生物标记物为TREM(AUC为 0.68 ± 0.09)。TREM的准确度显著低于签章的准确度(当两组AUC比较时， $P < 10^{-9}$ ；图3B)。这些结果表明，仅仅参与宿主对感染的反应并不一定意味着诊断效用。例如，虽然IFN- γ 在免疫应答病毒和细胞内细菌中具有广泛的作用，但其半衰期($< 20h$)限制了其诊断效用(因为其在血液中的浓度高度依赖于感染发病的时间)。

[0547] 实例3

[0548] 三元分类器优于二元分类器

[0549] 在二元模型中，分类器通过将所有样品分类为“细菌”或“非细菌”(“病毒”和“非感染性”)分组进行培训。在三元模型中，分类器学习区分三类“细菌”，“病毒”和“非传染性”。然后将病毒和非感染性的概率分组在一起，以给出“非细菌”的概率。这在现有数据中得到证实。

[0550] 上述分类器都使用多数和一致性队列上的10%的交叉验证进行评估。

[0551] 结果

[0552] 在多数队列上运行二元分类器得到如表10C所示的结果,如下所示:

[0553] 表10C

[0554]	参考分类		
	细菌 (B)	病毒和 非感染 性 (V+NI)	
	63	411	V+NI
	256	35	B

[0555] 多数队列分类器的灵敏度为80.3%,特异性为92.2%。

[0556] 在同一数据集上运行基于多项式的分类器,得到表10D中总结的以下结果。

[0557] 表10D

[0558]	参考分类		
	(B)		
		(V+NI)	
[0559]	54	417	V+NI
	265	29	B

[0560] 可以看出,这种分类器在灵敏度和特异性方面优于前一种。灵敏度提高到83.1%,特异性提高到93.5%。

[0561] 在一致性队列上运行二元分类器得到表11中总结的结果。

[0562] 表11

[0563]

参考分类		
(B)	(V+NI)	
39	358	V+NI
217	25	B

[0564] 一致性队列分类器灵敏度为84.8%，特异性为93.5%。

[0565] 在同一数据集上运行基于多项式的分类器得到表12中总结的结果。

[0566] 表12

[0567]

参考分类		
(B)	(V+NI)	
38	364	V+NI
218	19	B

[0568] 这种分类器在灵敏度和特异性方面优于前一种。灵敏度提高到85.2%，特异性提高到95.0%。

[0569] 总之，三元分类器在数据集测试上的灵敏度及特异性都优于二元基础的分类器。

[0570] 实例4

[0571] 即使分析准确度降低，签章的临床准确度也保持稳定

[0572] 由于经常不同的测量装置，特别是在护理点有用的测量装置显示出增加的CV值（即缩小分析准确度），所以评估临床准确度如何受到蛋白质测量值CV (std/mean) 增加的影响是很重要的。

[0573] 本发明人检查了用于区分细菌与病毒感染的签章的AUC变化，作为TRAIL和CRP两者的CV增加的函数。这是通过采用一致性队列的原始患者数据，并使用蒙特卡罗模拟来模拟CV的增加（图19A-B）来完成的。具体来说，对于TRAIL和CRP CV的每个组合，对每个患者分配100个模拟测量值，并重新计算每种情况下的AUC。描绘每CV组合的平均AUC。可以看出，签章临床准确度（以AUC计）对技术CV的增加是稳健的。例如，将ELISA CV增加0.24和0.4导致AUC分别为0.96, 0.95和0.94的降低。当增加IP-10的CV值，并且在所述多数队列上重复模拟时，也得到类似的结果。

[0574] 这个结果可以通过使用多个相互补偿的生物标记物来解释。这个令人惊奇的发现是有用的，因为它打开了在廉价和快速技术（如POC技术）上进行蛋白质测量的方法，这些技术通常显示出降低的分析灵敏度（比较例如自动化免疫测定或ELISA），而不会失去临床准

确度。

[0575] 实例5

[0576] 不同的ELISA协定可用于测量TRAIL和IP-10,这将导致不同的信噪比,从而导致测量的不同浓度。更具体地说,虽然生物标记物的整体趋势将被保留,不管协定如何(例如病毒感染中的TRAIL增加而细菌中的TRAIL减少),测量量表仍依赖于协定。在以下小节中,描述了导致IP-10和TRAIL的不同测量浓度的协定的实例。

[0577] 使用ELISA测量可溶性IP-10及TRAIL-协定1:为了确定人血浆和血清样品中可溶性IP-10和TRAIL的浓度,使用了标准的三明治ELISA(酶联免疫吸附测定)。简言之,96孔板的孔洞使用TRAIL和IP-10特异性的捕获抗体包被,并在包被缓冲液(例如1xPBS)中稀释,然后在4℃培养过夜。用洗涤缓冲液(例如含有0.2%Tween-20的1xPBS)洗涤孔洞两次,随后用含有蛋白质的阻挡缓冲液(例如含有0.2%Tween-20和5%不含脂肪的牛奶的1xPBS)在室温封闭至少2小时温度或4℃封闭过夜。然后用洗涤缓冲液将孔洞再洗涤两次。将蛋白质标准品和血浆或血清样品在室温下培养2小时。然后,用洗涤缓冲液洗涤孔洞三次,随后用特异性于TRAIL和IP-10的HRP缀合的检测抗体培养,在阻挡缓冲液中在室温下稀释2小时。

[0578] 将孔洞用洗涤缓冲液洗涤四次,并与含有HRP底物(例如TMB;3,3',5,5'-四甲基联苯胺)的反应溶液一起培养。在适当的显色后,向每个孔洞中加入一终止溶液。使用标准分光光度计测定HRP反应产物在450nm的吸光度。这个协定分别采用5 (TRAIL) 和4.75 (IP10) 小时,这里被称为缓慢协定。

[0579] 使用ELISA测量可溶性IP-10和TRAIL-协定2:

[0580] 减少测定时间可增加临床效用。为了进一步减少协定运行时间,所述协定被优化用于测量TRAIL和IP10并减少至不到100分钟。快速协定如下进行:

[0581] 将50μl测定稀释液和50μl标准品加入到每孔的样品或对照品中。反应物在室温下在设定为550rpm的水平轨道微孔板振荡器(3mm轨道)上培养30分钟。然后将每个孔抽吸并使用洗涤缓冲液洗涤四次。接下来,向每个孔中加入200μl缀合物,并将反应物在室温下在振荡器上培养45分钟。将孔用洗涤缓冲液洗涤四次,并与含有HRP底物(例如TMB;3,3',5,5'-四甲基联苯胺)的反应溶液一起培养。10-25分钟后,向每个孔中加入终止溶液。使用标准分光光度计测定HRP反应产物在450nm的吸光度。这个协定分别采用99 (TRAIL) 和85 (IP-10) 分钟,这里被称为快速协定。

[0582] 比较用于TRAIL的357个样品和用于IP-10的189个样品的缓慢和快速协定测量,并显示高度相关的结果(图30A-B)。

[0583] 值得注意的是,使用快速协定获得的平均TRAIL浓度比使用缓慢协定获得的TRAIL浓度低约70%。横跨不同协定的蛋白质测量浓度的这种变化经常发生,并且可以通过将两种协定的测量值相关联并计算变换函数进行补偿。例如,转换函数 $y_{slow} = 0.709x_{y_{rapid}} - 3e-12$ 可用于转译所述快速协定和缓慢协定的浓度。这个转译保留了TRAIL的准确性。本领域技术人员可以开发其他保持了准确性的翻译功能和协定也。总之,TRAIL的行为在两个方案中保持不变(即病毒感染率最高,非传染性较低,细菌最低),尽管计算的浓度有一偏差。

[0584] 不同的协定和队列导致不同的模型系数:

[0585] 在利用缓慢协定测量IP-10和TRAIL时,在多数患者队列上产生的多项式逻辑模型

系数的一个例子如表13所示：

[0586] 表13

[0587]	第二坐标 δ_1 (细菌)		第一坐标 δ_0 (病毒)	
	$b_0 = -1.5389 \quad 0.75676$		$a_0 = -1.7331$ 0.62936	常数
	$b_1 = 0.0851 \quad 0.015288$		$a_1 = 0.0514$ 0.014896	CRP (mg/ml)
	$b_2 = 0.0046 \quad 0.001372$		$a_2 = 0.0049$ 0.001372	IP10 (pg/ml)
	$b_3 = -0.0155 \quad 0.007056$		$a_3 = 0.0048$ 0.005096	TRAIL (pg/ml)

[0588] 表14显示了使用缓慢协定测量IP-10和TRAIL时在共识患者队列上生成的多项逻辑模型系数的一个例子。

[0589] 表14

[0590]	第二坐标 δ_1 (细菌)		第一坐标 δ_0 (病毒)	
	$b_0 = 2.6091 \pm 0.9357$		$a_0 = -2.6866$ 0.75048	常数
	$b_1 = 0.0866$ 0.016856		$a_1 = 0.0499$ 0.016464	CRP (mg/ml)
	$b_2 = 0.0052$ 0.001568		$a_2 = 0.0059$ 0.001568	IP10 (pg/ml)
	$b_3 = -0.0115$ 0.008232		$a_3 = 0.0084$ 0.005684	TRAIL (pg/ml)

[0591] 由于患者队列中的亚组的频率偏离一般群体中的预期频率,所以可以使用用于系数调整的标准技术来进一步调整模型系数以反映预定的先验概率(例如参见G.King和LZeng,2002年医学统计)。例如,以下例子显示了使用缓慢协定测量IP-10和TRAIL时在多数患者队列上产生的多项逻辑模型系数,反映了45%细菌,45%病毒和10%非传染性的先验概率。

[0592] 先前调整后的模型系数(多数队列上的训练)总结在表15中：

[0593] 表15

[0594]	第二坐标 δ_1 (细菌)	第一坐标 δ_0 (病毒)	
	$b_0 = -1.1302 \pm 0.75676$	$a_0 = -1.4151 \pm 0.62936$	常数
	$b_1 = 0.0851 \pm 0.015288$	$a_1 = 0.0514 \pm 0.014896$	CRP (mg/ml)
	$b_2 = 0.0046 \pm 0.001372$	$a_2 = 0.0049 \pm 0.001372$	IP10 (pg/ml)
	$b_3 = -0.0155 \pm 0.007056$	$a_3 = 0.0048 \pm 0.005096$	TRAIL (pg/ml)

[0595] 事先调整后的模型系数 (在共识队列中训练) 总结在表16中。

[0596] 表16

[0597]	第二坐标 δ_1 (bacterial)	第一坐标 δ_0 (viral)	
	$b_0 = -1.7833 \pm 0.9357$	$a_0 = -2.083 \pm 0.75048$	常数
[0598]	$b_1 = 0.0866 \pm 0.016856$	$a_1 = 0.0499 \pm 0.016464$	CRP (mg/ml)
	$b_2 = 0.0052 \pm 0.001568$	$a_2 = 0.0059 \pm 0.001568$	IP10 (pg/ml)
	$b_3 = -0.0115 \pm 0.008232$	$a_3 = 0.0084 \pm 0.005684$	TRAIL (pg/ml)

[0599] 值得注意的是,如本领域技术人员显而易见的,可以选择系数的其它组合来产生相似的结果。用于测量影响测定蛋白质浓度的蛋白质的其他协定将产生不同的模型系数。例如,用于测量TRAIL的快速协定将计算的浓度降低到在缓慢协定中计算的浓度的大约70%。因此,一种调整方法是改变TRAIL的模型系数来解释这一变化。另一种方法是将TRAIL的快速协定测量值分为70%,并插入到用于所述缓慢协定而开发的上述模型中。

[0600] 通常优选对蛋白质测量使用一对数变换,以改进模型准确度和校准(即,在某种感染的预测风险与观察到的风险之间更好地拟合)。

[0601] 在表17中描绘了具有TRAIL和IP-10的对数转换的模型的示例(模型在共识队列上训练):

[0602] 表17

[0603]	第二坐标 δ_1 (细菌)	第一坐标 δ_0 (病毒)	
	$b_0 = -5.9471 \quad 3.3391$	$a_0 = -14.8487$ 3.3839	常数
	$b_1 = 0.0833 \quad 0.016856$	$a_1 = 0.0437$ 0.017052	CRP (mg/ml)
	$b_2 = 1.3868 \quad 0.48608$	$a_2 = 2.0148$ 0.4408	IP10 (pg/ml)
	$b_3 = -0.788 \quad 0.60505$	$a_3 = 0.8946$ 0.61348	TRAIL (pg/ml)

[0604] 实例6

[0605] 超表面参数化

[0606] 鉴于CRP[C], TRAIL[T]和IP-10[P]的浓度,我们定义:

[0607] $\delta_0 = -1.299 + 0.0605x[C] + 0.0053x[P] + 0.0088x[T]$

[0608] $\delta_1 = -0.378 + 0.0875x[C] + 0.0050x[P] - 0.0201x[T]$

[0609] 概率可以通过以下公式计算:

[0610]
$$P(\text{病毒}) = \frac{e^{\delta_0}}{1 + e^{\delta_0} + e^{\delta_1}}$$

[0611]
$$P(\text{细菌}) = \frac{e^{\delta_1}}{1 + e^{\delta_0} + e^{\delta_1}}$$

[0612]
$$P(\text{非感染性}) = \frac{1}{1 + e^{\delta_0} + e^{\delta_1}}$$

[0613] 我们在[C], [T], [P]空间中定义超表面:

[0614]
$$\frac{e^{\delta_1}}{1 + e^{\delta_0} + e^{\delta_1}} = \omega$$

[0615] 用于区分细菌和非细菌患者。在一个优选实施例中。在其它优选实施例中。给定患者的[C], [T], [P]值,如果 $\frac{e^{\delta_1}}{1 + e^{\delta_0} + e^{\delta_1}} > \omega$, 否则他/她被分类为非细菌。

[0616] 我们定义了所有可以用来区分细菌和非细菌感染的所有超平面,这些是驻留在以下两个超表面的那些:

[0617]
$$\frac{e^{\delta_1}}{1 + e^{\delta_0} + e^{\delta_1}} = \omega + \epsilon_1$$

[0618]
$$\frac{e^{\delta_1}}{1 + e^{\delta_0} + e^{\delta_1}} = \omega - \epsilon_0$$

[0619] ϵ_1 可以是0到1之间的任何数字。在一些优选实施例中 ϵ_1 小于0.5, 0.4, 0.3, 0.2 or 0.1。

[0620] ϵ_0 可以是0和 ω 之间的任何数字。在一些优选的实施方案中, ϵ_0 小于0.5, 0.4, 0.3, 0.2或0.1。

[0621] 实例7提供了表面的说明性实例。

[0622] 实例7

[0623] 分类图形表示法

[0624] 图20是细菌('+')，病毒('o')和非感染性('ˆ')患者的三维可视化。不同的患者类型被映射到CRP ($\mu\text{g/ml}$)，TRAIL和IP-10 (pg/ml) 浓度图中的区别区间。

[0625] 通过示例，使用多项逻辑回归生成概率表面。曲面的轮廓图如图21A至28C所示，作为TRAIL (y轴)，CRP (x轴) 和IP-10浓度的函数。图21A, 22A, 23A, 24A, 25A, 26A, 27A, 28A显示了病毒感染的概率。21B, 22B, 23B, 24B, 25B, 26B, 27B, 28B显示细菌或混合感染的概率，21C, 22C, 23C, 24C, 25C, 26C, 27C, 28C显示非感染性或健康的概率。图21A-21C对应于从0到100的IP10_{pg}，图22A-22C对应于100至200的IP10_{pg}，图23A-23C对应于从200到300的IP10_{pg}，图24A-24C对应于从300到400的IP10_{pg}，25A-25C对应于从400到500的IP10_{pg}，图26A-26C对应于从500到1000的IP10_{pg}，图27A-27C对应于从1000到2000的IP10_{pg}，图28A-28C对应于2000或以上的IP10_{pg}。

[0626] 细菌或混合的患者用'+'标记；病毒用'o'，非感染或健康用'ˆ'。可以看出，IP-10的低水平与非感染性疾病有关，较高水平与细菌疾病有关，以及最高水平与病毒疾病有关。低水平的TRAIL与细菌感染相关，较高水平与非感染性和健康性有关，而最高水平与病毒感染有关。低水平的CRP与非感染性疾病和健康受验者有关，较高水平与病毒感染有关，而最高水平与细菌疾病有关。这三种蛋白质的组合产生一概率函数，其诊断表现优于任何个体或蛋白质对。

[0627] 图35A-35D是描述作为坐标 δ_0 和 δ_1 的函数的细菌(图35A)，病毒(图35B)，非细菌(图35C)和非感染性(图35D)病因的概率的轮廓图。概率值范围介于0% (黑色) 至100% (白色) 之间。

[0628] 实例8

[0629] 测量表达水平的示例性协定

[0630] 一般来说，不限制TRAIL的表达数值可以使用ELISA或自动免疫测定来测量；IP-10表达数值可以用ELISA测定；和CRA的表达数值可以使用ELISA或自动免疫测定来测量。CRP的表达数值也可以使用基于其与磷酸胆碱的钙依赖性结合的一功能测定来测量。

[0631] 协定A：

[0632] 适用于测量TRAIL表达数值的协定

[0633] (a) 使用抗体将在样品中存在的TRAIL固定在固体支撑物；

[0634] (b) 将固定的TRAIL与特异性结合TRAIL的一第二抗体相接触；以及

[0635] (c) 定量结合在所述被固定的TRAIL的抗体的量。.

[0636] 适用于测量IP-10表达数值的协定

[0637] (a) 使用一捕获抗体将存在于样品中的IP-10固定在一固体支撑物上；

[0638] (b) 将固定的IP-10与特异性结合IP-10的一第二抗体相接触；以及

[0639] (c) 定量结合在所述被固定的IP-10的抗体的量。

[0640] 适用于测量CRP表达数值的协定

[0641] (a) 使用一捕获抗体将存在于样品中的CRP固定在一固体支撑物上；

[0642] (b) 将固定的CRP与特异性结合I CRP的一第二抗体接触；以及

- [0643] (c) 定量结合在所述被固定的CRP的抗体的量。
- [0644] 协定B:
- [0645] 适用于测量TRAIL表达数值的协定
- [0646] (a) 用特异性结合于TRAIL的一第一抗体培养样品,其中所述第一抗体固定在一固体相;
- [0647] (b) 清洗;
- [0648] (c) 添加特异性结合TRAIL的一第二抗体,其中所述第二抗体与一酶共轭;清洗
- [0649] (d) 添加酶底物并定量结合在所述被固定的样品的抗体的量。
- [0650] 适用于测量IP-10表达数值的协定
- [0651] (a) 用特异性结合IP-10的一第一抗体培养样品,其中所述第一抗体固定在一固相;
- [0652] (b) 清洗;
- [0653] (c) 添加特异性结合IP-10的一第二抗体,其中所述第二抗体与酶共轭;清洗
- [0654] (d) 添加酶底物并定量结合在所述被固定的样品的抗体的量。
- [0655] 适用于测量CRP表达数值的协定
- [0656] (a) 用特异性结合CRP的一第一抗体培养样品,其中所述第一抗体固定在一固相;
- [0657] (b) 清洗;
- [0658] (c) 添加特异性结合CRP的一第二抗体,其中所述第二抗体与酶共轭;清洗
- [0659] (d) 添加酶底物并定量结合在所述被固定的样品的抗体的量。
- [0660] 协定C:
- [0661] 适用于测量CRP表达数值的协定
- [0662] (a) 测量脂质混合物的浊度;
- [0663] (b) 在钙的存在下使用已知量的脂质(优选磷酰胆碱)接触样品;和
- [0664] (c) 测量溶液的浊度,其中浊度的增加与CRP的量相关。
- [0665] 实例9
- [0666] 详细描述了用于分析TRAIL和IP-10的量的ELISA
- [0667] 样品收集和储存:样品暴露于室温应最小化(少于6小时)。使用血清分离管(SST),并允许样品凝结至少30分钟,然后离心(在1200xg下5分钟)。血清可以立即测定,或等分并在4-8℃下储存长达24小时或≤20℃下长达3个月。应避免重复冻融循环。
- [0668] 试剂准备:使用前应将试剂置于室温。
- [0669] 底物溶液:颜色试剂A和B应在使用10分钟内以相同的体积混合在一起。必须防光。
- [0670] QC-1V, QC-2B和标准品:解冻所有QC和标准品,并从每个小瓶中取出150uL至一个单独的标记聚丙烯试管。使用后立即移回到-20℃。
- [0671] 足迹测量:
- [0672] 在下表18中提供用于分析TRAIL的材料。
- [0673] 表18

[0674]

储存条件	描述	部分
存放在 2-8℃.	用抗TRAIL抗体包被的96孔微孔板（8孔的12条）	TRAIL 微孔板
	将21ml与辣根过氧化物酶缀合的抗TRAIL特异性抗体与防腐剂结合	TRAIL共 轭
	11 ml具有防腐剂的缓冲蛋白质底物	测定 稀 释剂 MM1S
	21 mL 25倍浓缩缓冲表面活性剂与防腐剂的溶液	洗涤缓 冲液浓 缩液
	12 mL稳定的过氧化氢	颜色试 剂 A
	12mL四甲基联苯胺（TMB）	颜色试 剂 B
	6 mL 2 N硫酸	终止溶 液
	4条胶条	孔板密 封件
收到后 立即在 -20℃下 储存。	6 个小瓶含有 0.7ml 重组人类 TRAIL 在缓冲蛋白质底物中，以及防腐剂浓度为下列的 500,250,125,62.5,31.2 和 0 [pg / mL]	6 TRAIL 标准品
	1ml	QC-1V
	1ml	QC-2B

[0675] TRAIL ELISA方法

[0676] a) 如上所述准备样品，试剂和标准品。

[0677] b) 从板框架上取出多余的微板条，将其返回到含有干燥剂包装的箔袋中，并重新密封。

[0678] c) 向每个孔中加入50μL测定稀释剂MM1S。

[0679] d) 每孔加入50μL标准品，样品或QC。盖上提供的胶条。

[0680] e) 在550rpm的微孔板振荡器（3mm轨道）上室温培养30分钟。

[0681] f) 抽吸各孔，洗涤，重复过程4次。用洗涤缓冲液（300μL）填充每个孔进行清洗。最

后一次洗涤后,通过吸取或滗析清除任何剩余的洗涤缓冲液。倒置板,并用干净的纸巾擦拭。

[0682] g) 向每个孔中加入200 μ L的TRAIL缀合物。用新的胶条盖住。在设定为550rpm的微板振荡器(3mm轨道)上在室温下培养45分钟。

[0683] h) 如步骤(g)重复抽吸/清洗。

[0684] i) 向每个孔中加入200 μ L底物溶液。在室温下培养24至30分钟。防光。

[0685] j) 向每个孔中加入50 μ L的终止溶液。孔中的颜色应从蓝色变为黄色。如果孔中的颜色为绿色或颜色变化不均匀,轻轻敲击板,以确保充分混合。

[0686] k) 使用设置为450nm的酶标仪,立即确定每个孔的光密度。将波长校正设置为570nm,这将校正板中的光学缺陷。

[0687] 浓度的TRAIL计算:平均每个样品的重复读数,并减去平均零标准光密度(O.D.)。通过绘制每个标准(y轴)的平均吸光度相对于浓度(x轴)绘制一个标准曲线,并绘出最佳拟合线性曲线。最小 r^2 不应低于0.96。如果存在较低的 r^2 值,重复实验以获得可靠的结果。

[0688] 精确度:基于CLSI(以前的NCCLS)EP05-A2指南评估精度。使用浓度低(11.4pg/ml),中(58.8pg/ml)和高(539.0pg/ml)生理浓度的三个样品来评定精度。结果总结在表19中,其中 S_r 是运行内精度, S_T 在器件内精度:

[0689] 表19

[0690]	高 (539.0pg/ml)	中 (58.8pg/ml)	低 (11.4 pg/ml)	
	18	18	18	运行次数
	36	36	36	重复数量
	13.2	2.45	0.84	S_r pg/mL
	2.5%	4.2%	7.3%	S_r CV (%)
	29.7	3.6	1.3	S_T pg/mL
	5.5%	6.1%	11.5%	S_T CV (%)

[0691] 回收:通过将三个水平的人类重组TRAIL(250,125和62.5pg/mL)掺入到5个人血清样品中而没有检测到的TRAIL水平来评估回收。然后测量和计算加标值和平均回收率,如下表20所示。

[0692] 表20

[0693]	范围	平均%回收	样本
	75-78%	77%	血清(n=5)

[0694] 线性:为了评估测定的线性,使用血清替代品连续稀释含有高浓度TRAIL的5个临床样品,以产生在测定生理范围内的值。如下表21所示,1:2,1:4和1:8稀释度的线性度分别平均为97%,100%和105%。

[0695] 表21

[0696]	血清 (n=5)		
	97%	预期平均%	1:2
	90-104%	范围%	
	100%	预期平均%	1:4
	90-108%	范围%	
[0697]	105%	预期平均%	1:8
	90-121%	范围%	

[0698] 灵敏度:为了估计空白极限 (LOB),我们测试了72个空白样本的血清替代品。空白样品的平均值为0.78pg/ml,标准偏差为1.39pg/ml。因此,计算出的LOB为3.07pg/ml。

[0699] 为了估计检测极限 (LOD),遵循了CLSI EP17-A指南。简要地,围绕七个预定浓度的测量分布进行了表征,每个具有30次独立测量 (210次测量),产生10pg/ml的LOD。

[0700] 校准:此免疫测定针对纯化的NS0表达的重组人类TRAIL进行校准。

[0701] 预期值:测量来自明显健康的成年人 (>18岁) 的样品中TRAIL的存在。范围和平均值总结在表22中。

[0702] 表22

[0703]	范围pg/ml	平均pg/ml	样本类型
	17-157	90	血清 (n=34)

[0704] 交叉反应性和干扰:这个测定识别天然和重组人类TRAIL。因子4-1BB配体,APRIL,BAFF/BLyS,CD27配体,CD30配体,CD40配体,Fas配体,GITR配体,LIGHT,LTα1/β2,LTα2/β1,OPG,OX40配体,TNF-α,-β,TRAIL R3,TRAIL R4,TRANCE和TWEAK在血清替代品中以50ng/mL进行制备,并测定交叉反应性。另外,在中等范围的重组人类TRAIL对照中,以50pg/mL的这些因子的制备被测试为干扰。没有观察到显着的交叉反应性或干扰。

[0705] IP-10测量:在下表23中提供用于分析IP-10的材料。

[0706] 表23

[0707]	储存条件	描述	部分
	储存于	用抗IP-10抗体包被的96孔微	IP-10 微

[0708]

2-8 °C.	孔板(8孔12条)	孔板
	将21ml 与辣根过氧化物酶缀合的抗IP-10特异性抗体与防腐剂结合	IP-10共轭
	11 ml具有防腐剂的缓冲蛋白质底物	测定 稀释剂 MM56
	21 mL 25倍浓缩缓冲表面活性剂与防腐剂的溶液	洗涤缓冲液浓缩液
	12 mL稳定的过氧化氢	颜色试剂A
	12mL四甲基联苯胺(TMB)	颜色试剂B
	6 mL 2 N硫酸	终止溶液
	4个胶条	板密封件
收到后立即储存于-20°C	6个小瓶含有0.7ml重组人类IP-10在缓冲蛋白质底物中, 防腐剂浓度如下: 1000,500,250,125,62.5和0 [pg / mL]	6个IP-10标准品
	1ml	QC-1V
	1ml	QC-2B

[0709] IP-10ELISA方法

[0710] a) 如上所述准备样品, 试剂和标准品。

[0711] b) 从板框架上取出多余的微板条, 将其返回到含有干燥剂包装的箔袋中, 并重新密封。

[0712] c) 向每个孔中加入50μL测定稀释剂MM56。

[0713] d) 每孔加入50μL标准品, 样品或QC。盖上提供的胶条。

[0714] e) 在550rpm的微孔板振荡器 (3mm轨道) 上室温培养30分钟。f) 抽吸出各孔, 洗涤, 重复过程4次。用洗涤缓冲剂 (300μL) 填充每个孔进行清洗。最后一次洗涤后, 通过吸取或离心清除任何剩余的洗涤缓冲液。倒置板, 并用干净的纸巾擦拭。

[0715] g) 向每个孔中加入200μL的IP-10缀合物。用新的胶条盖住。在设定为550rpm的微孔板振荡器 (3mm轨道) 上在室温下培养45分钟。

[0716] h) 如步骤(g) 重复抽吸/洗涤。

[0717] i) 向每个孔中加入200 μ L底物溶液。在室温下培养10分钟。防光。

[0718] j) 向每个孔中加入50 μ L的终止溶液。孔中的颜色应从蓝色变为黄色。如果孔中的颜色为绿色或颜色变化不均匀,轻轻敲击板,以确保充分混合。

[0719] k) 使用设置为450nm的酶标仪,立即确定每个孔的光密度。将波长校正设置为570nm,这将校正板中的光学缺陷。

[0720] IP-10浓度计算:平均每个样品的重复读数,并减去平均零标准光密度(O.D.)。通过绘制每个标准(y轴)的平均吸光度相对于浓度(x轴)绘制一个标准曲线,并绘出最佳拟合线性曲线。最小 r^2 不应低于0.96。如果存在较低的 r^2 值,请重复实验以获得可靠的结果。

[0721] 精度:基于CLSI(以前的NCCLS) EP05-A2指南评估精度。浓度低(69.4pg/ml),中(228.2pg/ml)和高(641.5pg/ml)生理浓度的三个样品用于评定精度。结果总结在表24中,其中Sr为运行内精度,ST为器件内精度:

[0722] 表24

[0723]	高 (641.5 pg/ml)	中 (228.2 pg/ml)	低 (69.4 pg/ml)	
	18	18	18	运行次数
	36	36	36	重复数量
	21.1	5.6	4.0	S _r pg/mL
	3.3%	2.4%	5.8%	S _r CV (%)
	37.2	12.9	4.9	S _T pg/mL
	5.8%	5.7%	7.1%	S _T CV (%)

[0724] 回收(Recovery):通过将三个水平的人类IP-10,500、250和125pg/mL加入5个没有可检测水平的IP-10人类血清样本中来评估回收。加入的值和平均回收率如下表25所示接着被测量及计算。

[0725] 表25

[0726]	范围	平均回收%	样本
	72-80%	77	血清/血浆(n=5)

[0727] 线性度(Linearity):为了评定IP-10测定的线性度,将含有873.7至1110.4pg/mL的高浓度IP-10的5个临床样本用一血清替代物连续稀释,以制造具有所述测定的生理范围内的值的样本。如下表26所示,1:2、1:4和1:8稀释度中,线性度分别平均为98%、102%和104%。

[0728] 表26

[0729]	血清 (n=5)		
	98%	预期平均%	1:2
	93-102%	范围%	
	102%	预期平均%	1:4
	97-107%	范围%	
	104%	预期平均%	1:8
	96-111%	范围%	

[0730] 灵敏度:为了估计空白极限 (LOB),我们测试了72个血清替代品的空白样本。空白样本的平均值为0.23pg/ml,标准偏差为1.26pg/ml,得到2.29pg/ml的LOB。

[0731] 为了估计检测极限 (LOD),应用CLSI EP17-A指南。简要地,在七个预定浓度中的测量分布进行了表征,每个具有30次独立测量 (共210次测量),得到10pg/ml的LOD。

[0732] 校准:此免疫测定是针对一高度纯化的大肠杆菌表达重组人类IP-10 (E-coli-expressed recombinant human IP-10) 进行校准的。

[0733] 预期值 (Expected values):测量来自明显健康的成年志愿者的数个样品中IP-10的存在。所述范围和平均值如下表27所示。

[0734] 表27

[0735]	范围pg/ml	平均pg/ml	样本类型
	29-525	119	血清 (n=34)

[0736] 交叉反应性和干扰性:这个测定法识别天然和重组人类IP-10。因子BLC/BCA-1, ENA-78, GCP-2, GR0 α , GR0 γ , IFN- γ , IL-8, I-TAC, MIG, NAP-2, SDF-1 α 和SDF-1 β ng/mL在血清替代品中以50ng/mL进行制备,并测定交叉反应性。另外,测试在中等范围的重组人类IP-10对照中50pg/mL的这些因子的制剂的干扰。没有观察到显着的交叉反应性或干扰实例10

[0737] TRAIL和疾病预后

[0738] 评估患者预后,疾病严重程度和结局往往是临床上有用的。本发明人发现,低水平的TRAIL与差的患者预后和结果,以及高的疾病严重程度显着相关。例如,与所有较少生病的其他患者相比,重症监护病房 (ICU) 中的成人患者的TRAIL水平显着较低,无论患者是否具有感染性或非传染性病因。中位血清浓度分别为9pg/ml,相对于80pg,对于严重病人和所有其他患者,分别为 (ranksum $P < 0.001$,图36A)。

[0739] 40名荷兰儿科患者,年龄在3个月至5岁。在40名荷兰儿科患者,年龄在3个月至5岁,测量所述TRAIL血清水平。结果发现,与其余患者相比,最终进入ICU (指示为疾病并发症以及预后差) 甚至死亡的患者,他们的TRAIL血清浓度明显较低 (中位数分别为11比85; ranksum $P < 0.001$),如图36B所示。令人瞩目的是,在整个队列中死亡的仅有两名儿童中,所测量的TRAIL水平 (<5pgml) 最低。这些结果指出TRAIL可以用作预测疾病严重程度和结果的一预后标记。

[0740] 实例11

[0741] TRAIL年龄和性别参数

[0742] 健康个人或一非感染性疾病的患者的TRAIL基础水平在女性中与生育年龄期间的男性相比较低 (t -test $P < 0.001$) (图37A),但在生育年龄前或后则是不变的 (t -test $P = 0.9$,图37B)。在感染性疾病的患者中没有观察到这种趋势。

[0743] 实例12

[0744] 示例性流形、超平面以及坐标

[0745] 一维流形 (One-dimensional Manifold)

[0746] 当 $n=1$ 时,所述流形 S 是一曲线,以及所述超平面 π 是一单一方向 δ_1 所定义的一个轴。本实例中的所述坐标 δ_1 可选地且优选是所述多肽 D_1, D_2 等的一线性组合 $b_0 + b_1 D_1 + b_2 D_2 + \dots$ 。

[0747] 下面表28列出了 $n=1$ 时获得的诊断表现 (AUC)。使用一leave-10%-out交叉验证在每行中指定的队列上以计算机计算其表现。在第1-4行中,被分析的数个受验者具有细菌或病毒感染,并且所述坐标 δ_1 被计算,使得所述概率分类函数 $f(\delta_1)$ 表示所述测试受验者具有一细菌感染的可能性。在5-8行中,被分析的数个受验者是感染性或非感染性的,并且坐标 δ_1 被计算,使得所述概率分类函数 $f(\delta_1)$ 表示所述测试受验者具有一感染的可能性。在10-12行中,被分析的数个受验者具有细菌或非细菌感染,并且所述坐标 δ_1 被计算,使得所述概率分类函数 $f(\delta_1)$ 表示所述测试受验者具有一细菌感染的可能性。在1-4行中,P和N列分别对应于细菌和病毒患者的数量,在5-8行中,P和N列分别对应于感染性和非感染性患者的数量,并且在9-12行中,P和N列分别对应于细菌和非细菌患者的数量。多数和共识指示了模型被验证的所述队列类型。

[0748] 表28

[0749]	N	P	AUC	多肽			队列	编号
	334	319	0.93		TRAIL	CRP	多数	1
	334	319	0.94	TRAIL	IP-10	CRP	多数	2
	271	256	0.95		TRAIL	CRP	共识	3
[0750]	271	256	0.96	TRAIL	IP-10	CRP	共识	4
	112	653	0.93		TRAIL	CRP	多数	5
	112	653	0.96	TRAIL	IP-10	CRP	多数	6
	112	527	0.93		TRAIL	CRP	共识	7
	112	527	0.97	TRAIL	IP-10	CRP	共识	8
	446	319	0.94		TRAIL	CRP	多数	9
	446	319	0.94	TRAIL	IP-10	CRP	多数	10
	383	256	0.95		TRAIL	CRP	共识	11
	383	256	0.96	TRAIL	IP-10	CRP	共识	12

[0751] 下面表29分别列出了用于定义坐标 δ_1 的系数 b_0, b_1, b_2 等,分别是表28中列出的12种情况。左边的第一个系数是 b_0 ,然后从左到右,所述系数对应于表28的每一行中的所述多肽的顺序。所述系数对于每种多肽对应于下列的浓度规模:TRAIL (pg/ml), IP-10 (pg/ml), 以及CRP (微克/毫升, $\mu\text{g/ml}$)。

[0752] 对于一组给定的多肽,所获得的系数在不同队列中具有小量的变化。尽管如此,本实施例的所述概率分类函数和所述坐标的系数优选地对应于多数队列所获得的那些系数。

[0753] 表29

系数				编号
	-0.029953	0.027472	0.64814	1
-0.029013	-0.00028168	0.028119	0.71542	2
	-0.033669	0.034565	0.636	3
-0.03195	-0.00058691	0.035748	0.79543	4
	0.016837	0.17237	-2.0549	5
[0754] 0.005213	0.00592	0.1263	-2.3344	6
	0.018624	0.16625	-2.3469	7
0.0079169	0.0061124	0.12261	-2.7949	8
	-0.027839	0.034954	-0.08503	9
-0.027916	2.2524e-05	0.034878	-0.088207	10
	-0.030997	0.044289	-0.26606	11
-0.03042	-0.00018635	0.044938	-0.23907	12

[0755] 下面表30列出了一维流形获得的诊断表现 (AUC)。所述表现使用一leave-10%-out交叉验证在所述多数队列上以计算机计算。在第1-55行中,被分析的数个受验者具有细菌或病毒感染,并且所述概率分类函数 $f(\delta_1)$ 表示所述测试受验者具有一细菌感染的可能性。在56-110行中,被分析的数个受验者是感染性或非感染性的,并且所述概率分类函数 $f(\delta_1)$ 表示所述测试受验者具有一感染的可能性。在1-55行中,P和N列分别对应于细菌和病毒患者的数量,在56-110行中,P和N列分别对应于感染性和非感染性患者的数量。

[0756] 表30

[0757]

N	P	AUC	多肽						编号
141	142	0.88					IL1ra	CRP	1
299	295	0.90					IP-10	CRP	2
50	51	0.87					PCT	CRP	3
241	255	0.90					SAA	CRP	4
142	142	0.64					IP-10	IL1ra	5
14	19	0.62					PCT	IL1ra	6
122	124	0.83					SAA	IL1ra	7
142	142	0.88					TRAIL	IL1ra	8
49	51	0.74					PCT	IP-10	9
242	251	0.85					SAA	IP-10	10
297	295	0.88					TRAIL	IP-10	11
40	45	0.78					SAA	PCT	12
50	51	0.87					TRAIL	PCT	13
244	255	0.90					TRAIL	SAA	14
141	142	0.90				IP-10	IL1ra	CRP	15
14	19	0.82				PCT	IL1ra	CRP	16
121	124	0.89				SAA	IL1ra	CRP	17
141	142	0.94				TRAIL	IL1ra	CRP	18
49	51	0.89				PCT	IP-10	CRP	19
239	251	0.91				SAA	IP-10	CRP	20
40	45	0.88				SAA	PCT	CRP	21
50	51	0.93				TRAIL	PCT	CRP	22
241	255	0.94				TRAIL	SAA	CRP	23
14	19	0.62				PCT	IP-10	IL1ra	24
122	124	0.85				SAA	IP-10	IL1ra	25
142	142	0.88				TRAIL	IP-10	IL1ra	26
13	17	0.76				SAA	PCT	IL1ra	27
14	19	0.71				TRAIL	PCT	IL1ra	28
122	124	0.92				TRAIL	SAA	IL1ra	29
39	45	0.81				SAA	PCT	IP-10	30
49	51	0.86				TRAIL	PCT	IP-10	31
242	251	0.91				TRAIL	SAA	IP-10	32
40	45	0.86				TRAIL	SAA	PCT	33
14	19	0.83			PCT	IP-10	IL1ra	CRP	34
121	124	0.92			SAA	IP-10	IL1ra	CRP	35
141	142	0.94			TRAIL	IP-10	IL1ra	CRP	36
13	17	0.74			SAA	PCT	IL1ra	CRP	37
14	19	0.90			TRAIL	PCT	IL1ra	CRP	38
121	124	0.94			TRAIL	SAA	IL1ra	CRP	39

[0758]

39	45	0.88			SAA	PCT	IP-10	CRP	40
49	51	0.92			TRAIL	PCT	IP-10	CRP	41
239	251	0.94			TRAIL	SAA	IP-10	CRP	42
40	45	0.92			TRAIL	SAA	PCT	CRP	43
13	17	0.70			SAA	PCT	IP-10	IL1ra	44
14	19	0.70			TRAIL	PCT	IP-10	IL1ra	45
122	124	0.91			TRAIL	SAA	IP-10	IL1ra	46
13	17	0.82			TRAIL	SAA	PCT	IL1ra	47
39	45	0.85			TRAIL	SAA	PCT	IP-10	48
13	17	0.82		SAA	PCT	IP-10	IL1ra	CRP	49
14	19	0.75		TRAIL	PCT	IP-10	IL1ra	CRP	50
121	124	0.94		TRAIL	SAA	IP-10	IL1ra	CRP	51
13	17	0.78		TRAIL	SAA	PCT	IL1ra	CRP	52
39	45	0.92		TRAIL	SAA	PCT	IP-10	CRP	53
13	17	0.62		TRAIL	SAA	PCT	IP-10	IL1ra	54
13	17	0.74	TRAIL	SAA	PCT	IP-10	IL1ra	CRP	55
87	283	0.91					IL1ra	CRP	56
102	594	0.96					IP-10	CRP	57
6	101	0.85					PCT	CRP	58
78	496	0.91					SAA	CRP	59
87	284	0.89					IP-10	IL1ra	60
6	33	0.79					PCT	IL1ra	61
64	246	0.91					SAA	IL1ra	62
87	284	0.86					TRAIL	IL1ra	63
6	100	0.73					PCT	IP-10	64
81	493	0.96					SAA	IP-10	65
107	592	0.91					TRAIL	IP-10	66
3	85	0.89					SAA	PCT	67
7	101	0.60					TRAIL	PCT	68
81	499	0.93					TRAIL	SAA	69
87	283	0.95				IP-10	IL1ra	CRP	70
6	33	0.76				PCT	IL1ra	CRP	71
64	245	0.92				SAA	IL1ra	CRP	72
87	283	0.93				TRAIL	IL1ra	CRP	73
6	100	0.81				PCT	IP-10	CRP	74
78	490	0.97				SAA	IP-10	CRP	75
3	85	0.88				SAA	PCT	CRP	76
6	101	0.87				TRAIL	PCT	CRP	77
78	496	0.95				TRAIL	SAA	CRP	78
6	33	0.77				PCT	IP-10	IL1ra	79
64	246	0.94				SAA	IP-10	IL1ra	80
87	284	0.90				TRAIL	IP-10	IL1ra	81
3	30	0.72				SAA	PCT	IL1ra	82
6	33	0.67				TRAIL	PCT	IL1ra	83
64	246	0.90				TRAIL	SAA	IL1ra	84
3	84	0.98				SAA	PCT	IP-10	85
6	100	0.68				TRAIL	PCT	IP-10	86
81	493	0.96				TRAIL	SAA	IP-10	87

[0759]

3	85	0.98				TRAIL	SAA	PCT	88
6	33	0.77			PCT	IP-10	IL1ra	CRP	89
64	245	0.95			SAA	IP-10	IL1ra	CRP	90
87	283	0.95			TRAIL	IP-10	IL1ra	CRP	91
3	30	0.73			SAA	PCT	IL1ra	CRP	92
6	33	0.74			TRAIL	PCT	IL1ra	CRP	93
64	245	0.92			TRAIL	SAA	IL1ra	CRP	94
3	84	0.98			SAA	PCT	IP-10	CRP	95
6	100	0.77			TRAIL	PCT	IP-10	CRP	96
78	490	0.97			TRAIL	SAA	IP-10	CRP	97
3	85	0.80			TRAIL	SAA	PCT	CRP	98
3	30	0.91			SAA	PCT	IP-10	IL1ra	99
6	33	0.67			TRAIL	PCT	IP-10	IL1ra	100
64	246	0.94			TRAIL	SAA	IP-10	IL1ra	101
3	30	0.78			TRAIL	SAA	PCT	IL1ra	102
3	84	0.65			TRAIL	SAA	PCT	IP-10	103
3	30	0.91		SAA	PCT	IP-10	IL1ra	CRP	104
6	33	0.66		TRAIL	PCT	IP-10	IL1ra	CRP	105
64	245	0.95		TRAIL	SAA	IP-10	IL1ra	CRP	106
3	30	0.73		TRAIL	SAA	PCT	IL1ra	CRP	107
3	84	0.97		TRAIL	SAA	PCT	IP-10	CRP	108
3	30	0.78		TRAIL	SAA	PCT	IP-10	IL1ra	109
3	30	0.73	TRAIL	SAA	PCT	IP-10	IL1ra	CRP	110

[0760] 下面表31分别列出了用于定义所述坐标 δ_1 的系数 b_0 、 b_1 、 b_2 等,分别为表30所列的110种情况。左边的第一个系数是 b_0 ,然后从左到右,所述系数对应于表30的每一行中的所述多肽的顺序。所述系数对于每种多肽对应于下列浓度规模:TRAIL (pg/ml), IP-10 (pg/ml), CRP (μ g/ml), PCT (ng/ml), SAA (克/毫升, g/ml) 以及IL 1ra (g/ml)。

[0761] 表31

[0762]

系数							编号
				-9849178.8	0.0363	-1.997	1
				-0.0009	0.039722	-1.6069	2
				0.6405	0.054137	-2.9681	3
				1098.3777	0.034353	-2.33196	4
				-0.00089	47954608.09	0.4715979	5
				4.5607	-69280395.624	-0.74822	6
				5283.68	-33345728.8342	-1.706206	7
				-0.03151	43833567.7377	3.0601663	8
				0.86013	-0.00060898	-0.13268	9
				4677.8311	-0.0009684361	-1.01872	10
				-0.0288	0.00031349	2.5632	11
				2349.8702	1.1895403	-1.35195	12

[0763]

				-0.019169	0.4382	1.4742	13
				-0.02176	2962.7685	1.08972	14
			-0.00165	6.264E+7	0.039986	-1.27532	15
			1.07655	-8.42E+7	0.0475326	-2.3376	16
			2098.4	-2.22E+7	0.027867	-2.23709	17
			-0.0266	2.0497E+7	0.030146	0.9001561	18
			0.65349	-0.0005	0.051698	-2.5383	19
			1378.2	-0.00109	0.034481544	-1.6940577	20
			-1243.01	1.4735726	0.054245413	-2.7487888	21
			-0.010529	0.42793	0.04535	-1.421	22
			-0.01891	183.3117	0.0312776	0.1044034	23
			4.8755	-0.001241	-4107077	-0.0013248	24
			5777	-0.001377	21179055	-1.054077	25
			-0.03151	-1.118-06	43882108	3.0605	26
			4823	2.91	-68741718	-1.9806377	27
			-0.0342	1.941	113905139.6	2.844483	28
			-0.0264	3745.49	-7296968.1	1.4399	29
			2427.6	1.3263344	-0.000765	-0.8562752	30
			-0.020588	0.38993	0.00045394	1.357	31
			-0.021174	3048.4182	-0.000163	1.0917705	32
			-0.013629	1431.011	0.89320046	0.48274	33
		1.5	-0.003888	75533424	0.07214	-0.6620	34
		2425.771	-0.002	59894763	0.034006	-1.433018	35
		-0.0251	-0.00084	50294164	0.03259	1.074937	36
		893.395	1.1316	-70994467	0.038	-2.302	37
		-0.0477	-0.084	-81575254	0.061632	1.903272	38
		-0.02483	1236	10145313	0.025	0.65146	39
		-949.2	1.528887	-5.5688E-4	0.04984696	-2.32016	40
		-0.011113	0.40033	0.00021523	0.045264	-1.4662	41
		-0.0177	329.7448	-0.0003975	0.03169	0.14333	42
		-0.011	-1930.2	1.24	0.050385	-1.109923	43
		6082.17	4.286	-0.002014	2715886	-1.087150	44
		-0.0397	2.126	0.00092636	-1508120	2.9154	45
		-0.0252	4082.939	-0.00062	17100158	1.55114	46
		-0.0560	7639.7	0.68134	-27909258	2.85226	47
		-0.0134	1423.99	0.87764371	6.13e-05	0.446	48
	4736.86	1.250	-0.00652	172681901	0.07676	-0.3021	49
	-0.044	-0.121	-0.000873	-4.62E+7	0.0671	1.937	50
	-0.0219	1576.6	-0.00134	54069432	0.029267	0.78878	51
	-0.055	3598	-0.098620	-74159142	0.041577	2.309	52
	-0.0116	-2055	1.188	0.00023	0.0512	-1.1542	53
	-0.055	8903.82	1.03	-0.0012627	14035678	3.2	54
-0.078	14133	-0.687	-0.009695	1.062E+8	0.10	5.59	55
				3.996E+8	0.11089	-1.021759	56
				0.0063336	0.11347	-1.9467	57
				860.3249	0.0639025	-84.98948	58
				9898.8177	0.091563631	-0.3299621	59
				0.00721	107920251.6624	-1.0006445	60
				419.2	596535240	-41.585735	61
				14320	234257296.8937	-0.4789050	62

[0764]

				0.00066	812307573.5455	0.09918792	63
				1089.4251	0.00069423293	-107.18015	64
				12590.5	0.00967490979	-2.05501	65
				-0.00905	0.0092076	0.19189	66
				165893.71	122.7205081	-11.30895	67
				0.0041105	6.5788	0.98581	68
				0.010541	19453.2163	-1.366750	69
			0.0062	-77782071	0.10876	-2.301980	70
			393.7	559628637	0.048935	-39.915	71
			8656.83	244256710	0.0663	-0.885780	72
			0.0129	157875482	0.142003	-2.694252	73
			846.608	0.0014	0.07831107	-84.66684	74
			5900.1661	0.00927	0.081369191	-2.5885198	75
			131629	108.84	0.06793071342	-10.12169	76
			0.011421	822.6365	0.08303337	-82.88872	77
			0.013257	10662.5415	0.106214424	-2.33978	78
			417.43	-0.000381	744190123.3893	-41.369532	79
			12128	0.0091619	-130390666	-2.266204	80
			-0.005459	0.007583	82287681	-0.50010	81
			377360	-8.1908	6837963488	-2.47028	82
			0.00099	418.212	560182293	-41.5502	83
			0.011194	17111.2	29398797	-1.8577	84
			21649017	28.96307	0.4328	-156.16	85
			0.00330	1086.1672	0.00029753173	-107.01823	86
			-9.3941e-05	12572.6828	0.00969	-2.0464	87
			24.2	80696477	471.6	-2614.99	88
		392.929	-0.0001	611767730	0.0491	-39.82	89
		6854	0.00937	-157521601	0.070555	-2.81351	90
		0.005871	0.00552	-61236289	0.118	-2.9416	91
		403954	-8.6576	7107285383	-0.07356	-2.349	92
		0.00857	373.75	383823513	0.05763	-38.781	93
		0.013998	9692.125	-4665192.1	0.0965657	-2.782	94
		4998296	-132.70	0.3202	10.567847038	-132.7427	95
		0.00927	827.6066	0.000498	0.08349426	-83.41464	96
		0.00369	6461.9905	0.008696	0.084631596	-2.9639303	97
		2.32E+12	4.83248e+18	-1.05E+14	9037614498892	1.185E+14	98
		9471186	-296	0.196688	116933544267	-99.64	99
		0.002761	413.88	-0.00058	713679677.7954	-41.177966	100
		0.00349	12684.8	0.0088176	-124943185	-2.6391378	101
		1.3718	8853215	-272.0191	68076716508	-163.16785	102
		0.9352	11007611	24.21772	0.09197	-134.8402	103
	5448434	-195	0.1975318	32157214873	5.367	-82.7	104
	0.024158	327.2	-0.002344	823767988	0.0803	-35.325	105
	0.0065	7390.9	0.008791	-151905670	0.080040	-3.579	106
	2.78	-1129873	-106.418	43593035460	29.2	-338.972	107
	1.563	-96788.08	-22.217	0.4843	8.2370	-237.8248	108
	4.06E+12	1.757e+18	2.798E+13	3.97E+12	-5.96133e+22	-8.51E+14	109
1.839	-9.83E+5	-16.687	0.58062	-4575512593	9.549	-276.3	110

[0765] 二维流形 (Two-dimensional Manifold)

[0766] 当 $n=2$ 时,所述流形 S 是一弯曲表面,以及所述超平面 π 是由所述第一方向 δ_0 和所述第二方向 δ_1 所定义的一平坦平面。本实施例中的所述坐标 δ_0 可选地且优选为所述多肽 $D1$, $D2$ 等的一线性组合 $a_0+a_1D_1+a_2D_2+\dots$;以及本实施例中的所述坐标 δ_1 可选地且优选为所述多

肽D1,D2等的一线性组合 $b_0+b_1D_1+b_2D_2+\dots$ 。

[0767] 下面表32-35列出了在 $n=2$ 时达到的诊断表现(AUCs)。在所述多数队列的一子集上使用一leave-10%-out交叉验证以计算机计算所述表现,所述多数队列具有足够血清来测量所有蛋白质。所述坐标 δ_0 和 δ_1 被计算,使得所述概率分类函数 $f(\delta_0, \delta_1)$ 表示所述测试受验者具有一细菌感染的可能性。AUC值对应于根据细菌与病毒(右侧第二列-B vs.V)和感染与非感染(最右栏-I vs.NI)的分类。所示出的是数个多肽包括两个多肽(表32),三个多肽(表33),四个多肽(表34)和五个多肽(表35)的数个实施例的结果。对于每个多肽呈现了坐标和 δ_1 的系数,其中所述“常数(const)”应用于所述坐标 δ_0 时对应为 a_0 ,当应用于所述坐标 δ_1 时对应为 b_0 。所述系数对于每种蛋白质对应于下列浓度规模:TRAIL (pg/ml), IP-10 (pg/ml), CRP ($\mu\text{g/ml}$), PCT (ng/ml), SAA (g/ml) 以及 IL 1ra (g/ml)。

[0768] 表32

[0769]

AUC (I vs. NI)	AUC (B vs. V)				
0.91	0.88	TRAIL	IP-10	常数	
		0.0006	0.0086	-0.3333	δ_0
		-0.0294	0.0089	2.4481	δ_1
0.95	0.89	IP-10	CRP	常数	
		0.0055	0.0517	-0.474	δ_0
		0.0046	0.0902	-1.9201	δ_1
0.96324	0.85647	SAA	IP-10	常数	
		9623.7195	0.0089	-1.0634	δ_0
		14280.3897	0.0079	-2.0098	δ_1

[0770]

0.89408	0.63901	IP-10	IL1ra	常数	
		0.0077	77589304.64	-0.2347	δ0
		0.0069	122880671.4	0.3245	δ1
0.735	0.70468	PCT	IP-10	常数	
		0.1778	0.0012	1.3717	δ0
		0.9426	0.0007	1.3073	δ1
0.93	0.94	TRAIL	CRP	常数	
		0.0129	0.0647	-0.551	δ0
		-0.0077	0.0953	-0.1177	δ1
0.92719	0.90714	TRAIL	SAA	常数	
		0.0146	15457.6689	-1.0101	δ0
		-0.0081	18311.8735	0.2736	δ1
0.85523	0.88673	TRAIL	IL1ra	常数	
		0.0118	660539652.3	-0.1638	δ0
		-0.0224	691029794.9	3.3011	δ1
0.69731	0.86706	TRAIL	PCT	常数	
		0.0095	0.6699	0.7941	δ0
		-0.0105	1.0871	2.4419	δ1
0.92	0.89	SAA	CRP	常数	
		7927.9578	0.0371	0.9937	δ0
		9043.9184	0.0704	-1.2549	δ1
0.93	0.87	IL1ra	CRP	常数	
		357544464	0.0549	0.9321	δ0
		345095895	0.0895	-0.8849	δ1
0.85	0.88	PCT	CRP	常数	
		0.1493	0.0543	1.225	δ0
		0.71	0.1052	-1.48	δ1
0.9154	0.82529	SAA	IL1ra	常数	
		11965	233885248	0.9453	δ0
		17194.2625	201037678	-0.6599	δ1
0.84314	0.78722	SAA	PCT	常数	
		6627	-0.6192	1.4185	δ0
		8964	0.2744	0.1417	δ1
0.82323	0.58647	PCT	IL1ra	常数	

[0771]

		-1.0932	601268546	1.3547	80
		0.7431	600085479	0.7175	81

[0772] 表33

[0773]

AUC (I vs. NI)	AUC (B vs. V)					
0.96	0.94	TRAIL	IP-10	CRP	常数	
		0.005	0.0053	0.0555	-1.0317	80
		-0.0143	0.005	0.0884	-0.6693	81
0.96	0.91	TRAIL	SAA	IP-10	常数	
		0.0047	9804.469	0.0087	-1.636	80
		-0.0167	12810.9197	0.0085	-0.435	81
0.90	0.89	TRAIL	IP-10	IL1ra	常数	
		0.0056	0.0072	24233992.13	-0.7474	80
		-0.0282	0.0073	57162308.55	2.6252	81
0.66	0.85	TRAIL	PCT	IP-10	常数	
		0.008	0.7463	0.0005	0.71	80
		-0.0136	1.1103	0.001	2.1832	81
0.97318	0.91325	SAA	IP-10	CRP	常数	
		4964.9078	0.0079	0.0389	-1.1506	80
		6345.7097	0.0069	0.0729	-2.7684	81
0.95695	0.90645	IP-10	IL1ra	CRP	常数	
		0.0062	-72572842.54	0.0635	-0.5109	80
		0.0046	-16278785.64	0.1025	-1.6901	81
0.8	0.88475	PCT	IP-10	CRP	常数	
		0.1083	0.0016	0.0598	0.1233	80
		0.6599	0.0011	0.1081	-2.1504	81
0.94944	0.85722	SAA	IP-10	IL1ra	常数	
		9571.3145	0.0094	-141670519.4	-0.97	80
		15309.775	0.008	-119518794.5	-1.932	81
0.95635	0.79658	SAA	PCT	IP-10	常数	
		6137.1652	-0.6596	0.0047	-0.5085	80
		8580.4524	0.2775	0.004	-1.3306	81
0.73737	0.69549	PCT	IP-10	IL1ra	常数	
		-1.1448	0.0005	540518195.3	1.0752	80
		0.7431	-0.0003	578154355.6	0.9893	81

[0774]

0.94489	0.93838	TRAIL	SAA	CRP	常数	
		0.0147	8741.563	0.0419	-1.1898	δ0
		-0.0045	8922.431	0.0715	-0.9205	δ1
0.92941	0.94316	TRAIL	IL1ra	CRP	常数	
		0.0158	142723684.3	0.0735	-1.1214	δ0
		-0.0124	142922206.2	0.1005	0.254	δ1
0.85644	0.91373	TRAIL	PCT	CRP	常数	
		0.0132	0.3236	0.066	-0.695	δ0
		0.0019	0.6114	0.1084	-1.7666	δ1
0.91298	0.91698	TRAIL	SAA	IL1ra	常数	
		0.0165	13897.6693	19314215.49	-1.1796	δ0
		-0.0114	17471.1789	-373899.4284	0.5955	δ1
0.9451	0.85	TRAIL	SAA	PCT	常数	
		0.0281	13902.8636	-0.0348	-2.1844	δ0
		0.0141	15302.3132	0.7361	-1.6348	δ1
0.73737	0.8797	TRAIL	PCT	IL1ra	常数	
		0.0126	1.6517	445497461.8	-0.3418	δ0
		-0.0203	2.4203	638669048.4	2.2766	δ1
0.91932	0.88856	SAA	IL1ra	CRP	常数	
		7641.7563	224710899.2	0.0265	0.8638	δ0
		9730.7248	201425116.6	0.0536	-1.256	δ1
0.90588	0.88556	SAA	PCT	CRP	常数	
		8520.704	-1.4792	0.0207	1.1579	δ0
		7599.3621	-0.2234	0.0695	-1.3994	δ1
0.84343	0.86842	PCT	IL1ra	CRP	常数	
		-0.6599	547844063.4	0.0388	0.8368	δ0
		-0.1506	473174484.1	0.0873	-1.6604	δ1
0.9	0.81448	SAA	PCT	IL1ra	常数	
		10349.4815	-2.3088	565967860.9	1.0109	δ0
		15172.8663	-0.2687	515166286.4	-1.0283	δ1

[0775] 表34

[0776]

AUC (I vs.	AUC (B vs.						
---------------	---------------	--	--	--	--	--	--

[0777]

NI)	V)						
0.97	0.94	TRAIL	SAA	IP-10	CRP	常数	
		0.0058	5383.841	0.0075	0.0394	-1.7981	δ0
		-0.012	5731.9467	0.007	0.0702	-1.5541	δ1
0.96	0.94	TRAIL	IP-10	IL1ra	CRP	常数	
		0.0091	0.0053	-6.995E+7	0.0703	-1.5229	δ0
		-0.0166	0.0046	-3.228E+7	0.101	-0.2128	δ1
0.78667	0.903	TRAIL	PCT	IP-10	CRP	常数	
		0.0101	0.2921	0.0007	0.0651	-0.6733	δ0
		-0.0021	0.5293	0.001	0.1077	-1.8383	δ1
0.94957	0.91777	TRAIL	SAA	IP-10	IL1ra	常数	
		0.0091	10289.5699	0.0088	-153195983.2	-2.036	δ0
		-0.0169	14282.9357	0.0082	-138993063.2	-0.2825	δ1
0.93254	0.8433	TRAIL	SAA	PCT	IP-10	常数	
		0.0218	12161.0003	-0.2264	0.0068	-3.3387	δ0
		0.0083	13578.3133	0.5366	0.0068	-2.9001	δ1
0.65657	0.86842	TRAIL	PCT	IP-10	IL1ra	常数	
		0.0147	1.6805	-0.0004	481673333.4	-0.356	δ0
		-0.0268	2.4993	0.001	491494579.8	2.4805	δ1
0.95829	0.92002	SAA	IP-10	IL1ra	CRP	常数	
		6131.1692	0.0088	-1.5446E+8	0.028	-1.0249	δ0
		8579.4749	0.0067	-9.6352E+7	0.0614	-2.3655	δ1
0.9881	0.8735	SAA	PCT	IP-10	CRP	常数	
		4377.1407	-1.4641	0.0064	0.0419	-1.4913	δ0
		3810.7522	-0.1982	0.0059	0.0857	-3.62	δ1
0.74242	0.89098	PCT	IP-10	IL1ra	CRP	常数	
		-0.4843	0.0004	4.54739E+8	0.0378	0.6379	δ0
		-0.2044	-0.0018	4.84865E+8	0.0969	-0.7642	δ1
0.94444	0.77828	SAA	PCT	IP-10	IL1ra	常数	
		4951.1109	-2.8236	0.0095	-212692846.6	-0.802	δ0
		10430.5725	-0.1446	0.008	-210027138.1	-2.0339	δ1
0.92564	0.93742	TRAIL	SAA	IL1ra	CRP	常数	
		0.0163	8701.5399	2.10729E+7	0.0386	-1.3076	δ0
		-0.0099	9890.6956	1.31614E+7	0.062	-0.2694	δ1

[0778]

0.95294	0.91111	TRAIL	SAA	PCT	CRP	常数	
		0.0253	11551.5028	-1.3285	0.0278	-1.8221	δ_0
		0.0141	9802.9581	-0.2648	0.0748	-2.7829	δ_1
0.79798	0.89474	TRAIL	PCT	IL1ra	CRP	常数	
		0.0137	-0.1689	2.756E+8	0.0476	-0.6344	δ_0
		-0.0264	-0.236	2.7563E+8	0.0994	0.5587	δ_1
0.85556	0.92308	TRAIL	SAA	PCT	IL1ra	常数	
		0.0343	12347.4916	-0.5098	432026875.9	-2.2741	δ_0
		-0.0152	19586.5686	-0.4124	426850211.8	0.0383	δ_1
0.9	0.85068	SAA	PCT	IL1ra	CRP	常数	
		2665.2949	-0.5099	6.42961E+8	0.0552	0.5611	δ_0
		3734.4091	-0.3614	5.88426E+8	0.0941	-1.8313	δ_1

[0779] 表35

[0780]

AUC (I vs. NI)	AUC (B vs. V)							
0.95963	0.94381	TRAIL	SAA	IP-10	IL1ra	CRP	常数	
		0.0092	6688.18	0.0082	-1.6265E+8	0.0336	-2.1333	δ_0
		-0.0136	8261.93	0.0069	-1.17187E+8	0.0619	-1.1202	δ_1
0.95635	0.89972	TRAIL	SAA	PCT	IP-10	CRP	常数	
		0.0178	6302.89	-1.297	0.0074	0.0517	-3.4117	δ_0
		0.0063	4437.96	-0.249	0.0076	0.1	-4.4957	δ_1
0.71717	0.88346	TRAIL	PCT	IP-10	IL1ra	CRP	常数	
		0.0246	-0.2302	-0.0017	5.4749E+8	0.0616	-1.3864	δ_0
		-0.017	-0.2819	-0.0012	5.0261E+8	0.1096	-0.1627	δ_1
0.85556	0.87783	TRAIL	SAA	PCT	IP-10	IL1ra	常数	
		0.0529	5922.72	-0.7334	0.0149	2530173.292	-6.1686	δ_0
		0.0043	14225.92	-0.282	0.0139	32115407.24	-3.7073	δ_1
0.91111	0.819	SAA	PCT	IP-10	IL1ra	CRP	常数	
		-22863.96	-0.2611	0.0141	-8.7081E+8	0.1586	-2.8588	δ_0
		-18573.7	-0.3918	0.008	7.27742E+8	0.2362	-3.2596	δ_1
0.87778	0.90045	TRAIL	SAA	PCT	IL1ra	CRP	常数	
		0.0397	-7661.57	-0.4075	6.98426E+8	0.1355	-3.522	δ_0
		-0.008	-4178.89	-0.4915	6.53495E+8	0.1689	-1.7514	δ_1

[0781] 实例13

[0782] 包括非线性函数的示例性坐标

[0783] 本发明人意外地发现,在计算坐标 δ_1 和 δ_2 中加入所述非线性函数 ϕ_0 和 ϕ_1 捕捉了数据中更微妙的趋势,同时保留了一概率框架,允许有意义的解释所述结果。在此实施例中,所述坐标 δ_1 和 δ_2 根据下面的等式计算:

[0784] $\delta_0 = a_0 + a_1 C + a_2 I + a_3 T + \phi_0$

[0785] $\delta_1 = b_0 + b_1 C + b_2 I + b_3 T + \phi_1,$

[0786] 所述非线性函数定义为:

[0787] $\phi_0 = q_1 C^{\gamma_1} + q_2 C^{\gamma_2} + q_3 T^{\gamma_3}$

[0788] $\phi_1 = r_1 C^{\gamma_1} + r_2 C^{\gamma_2} + r_3 T^{\gamma_3}.$

[0789] 其中, $\gamma_1 = 0.5$, $\gamma_2 = 2$ and $\gamma_3 = 0.5$

[0790] 表36详细说明了本实施例所使用的系数和常数。

[0791] 表36

第一坐标 δ_0 (病毒)	第二坐标 δ_1 (细菌)	
$a_0 = -0.8388$	$b_0 = 5.5123$	常数
$a_1 = -0.0487$	$b_1 = -0.0636$	CRP (mg/ml)
$q_1 = 1.1367$	$r_1 = 1.4877$	$\text{CRP}^{0.5} \text{ (mg/ml)}^{0.5}$
$q_2 = -5.14 \times 10^{-05}$	$r_2 = 3.50 \times 10^{-05}$	$\text{CRP}^2 \text{ (mg/ml)}^2$
$a_2 = 0.0089$	$b_2 = 0.0085$	IP10 (pg/ml)
$a_3 = 0.0408$	$b_3 = 0.0646$	TRAIL (pg/ml)
$q_3 = -0.6064$	$r_3 = -1.8039$	$\text{TRAIL}^{0.5} \text{ (pg/ml)}^{0.5}$

[0793] 在微生物确认队列 (AUC为 0.95 ± 0.03), 一致性队列 (AUC为 0.95 ± 0.02) 和研究队列 (AUC为 0.93 ± 0.02) 中检查了表36所示的模型的表现。随着所述不明确区域的尺寸增加, 签章表现得到改善。

[0794] 下面的表37A-C详细说明了使用本实施例的非线性模型时诊断细菌与病毒感染的准确度的签章测量。在微生物学上确认的子队列 (表37A; $n=241$), 一致性子队列 (表37B; $n=527$) 和研究子队列 (表37C; $n=653$) 中获得了表现估计值及其95%CI, 使用如指示的不明确的区域的不同尺寸。下面的表37D-F详细描述了在应用不同阈值时, 在所述研究队列中具有隐性免疫反应的患者的百分比, 以及当应用所述研究队列获得的不同隐性免疫反应阈值时, 下面表37G-H详细描述了签章灵敏度和特异性。在表37D-H中, 最左侧的列表示一最小隐性免疫反应阈值, 以及最上面的行表示一最大隐性免疫反应阈值。

[0795] 表37A

隐性免疫反应过滤器 (10-90)	隐性免疫反应过滤器 (20-80)	隐性免疫反应过滤器 (30-70)	隐性免疫反应过滤器 (35-65)	所有患者	准确度测量
0.98, (0.96, 1.00)	0.96, (0.93, 0.99)	0.94, (0.91, 0.97)	0.93, (0.90, 0.97)	0.89, (0.85, 0.93)	总准确度
0.96, (0.90, 1.00)	0.96, (0.91, 1.00)	0.95, (0.89, 1.00)	0.93, (0.87, 1.00)	0.88, (0.80, 0.96)	灵敏度
0.99, (0.97, 1.00)	0.96, (0.93, 0.99)	0.94, (0.90, 0.98)	0.94, (0.90, 0.97)	0.90, (0.87, 0.94)	特异性
65%	78%	87%	90%	100%	包含在内的患者%

[0797] 表37B

[0798]

隐性免疫反应过滤器 (10-90)	隐性免疫反应过滤器 (20-80)	隐性免疫反应过滤器 (30-70)	隐性免疫反应过滤器 (35-65)	所有患者	准确度测量
0.97, (0.95, 0.99)	0.95, (0.93, 0.97)	0.93, (0.90, 0.95)	0.92, (0.89, 0.94)	0.88, (0.85, 0.91)	总准确度
0.96, (0.93, 0.99)	0.93, (0.90, 0.97)	0.91, (0.87, 0.95)	0.90, (0.86, 0.94)	0.85, (0.81, 0.89)	灵敏度
0.98, (0.96, 1.00)	0.96, (0.93, 0.99)	0.94, (0.91, 0.97)	0.93, (0.90, 0.97)	0.91, (0.87, 0.94)	特异性
63%	76%	86%	90%	100%	包含在内的患者%

[0799] 表37C

[0800]

隐性免疫反应过滤器 (10-90)	隐性免疫反应过滤器 (20-80)	隐性免疫反应过滤器 (30-70)	隐性免疫反应过滤器 (35-65)	所有患者	准确度测量
0.95, (0.93, 0.98)	0.92, (0.90, 0.95)	0.90, (0.87, 0.92)	0.89, (0.86, 0.91)	0.85, (0.83, 0.88)	总准确度
0.95, (0.91, 0.98)	0.92, (0.88, 0.95)	0.89, (0.85, 0.92)	0.87, (0.83, 0.91)	0.83, (0.79, 0.87)	灵敏度
0.95, (0.92, 0.98)	0.93, (0.89, 0.96)	0.91, (0.88, 0.95)	0.90, (0.87, 0.94)	0.87, (0.84, 0.91)	特异性
58%	72%	84%	88%	100%	包含在内的患者%

[0801] 表37D

[0802]

0.95	0.9	0.85	0.8	0.75	0.7	0.65	0.6	0.55	0.5	0.45	0.4	0.35	0.3	0.25	0.2	0.15	0.1	
52.8	47.2	44.0	40.9	38.6	36.3	34.8	33.2	31.2	29.1	26.3	24.0	22.7	20.5	17.6	13.9	10.4	6.6	0.05
46.2	40.6	37.4	34.3	32.0	29.7	28.2	26.6	24.7	22.5	19.8	17.5	16.1	13.9	11.0	7.4	3.8		0.1
42.4	36.8	33.5	30.5	28.2	25.9	24.3	22.8	20.8	18.7	15.9	13.6	12.3	10.1	7.2	3.5			0.15
38.9	33.2	30.0	27.0	24.7	22.4	20.8	19.3	17.3	15.2	12.4	10.1	8.7	6.6	3.7				0.2
35.2	29.6	26.3	23.3	21.0	18.7	17.2	15.6	13.6	11.5	8.7	6.4	5.1	2.9					0.25
32.3	26.6	23.4	20.4	18.1	15.8	14.2	12.7	10.7	8.6	5.8	3.5	2.1						0.3
30.2	24.5	21.3	18.2	15.9	13.6	12.1	10.6	8.6	6.4	3.7	1.4							0.35
28.8	23.1	19.9	16.8	14.5	12.3	10.7	9.2	7.2	5.1	2.3								0.4
26.5	20.8	17.6	14.5	12.3	10.0	8.4	6.9	4.9	2.8									0.45
23.7	18.1	14.9	11.8	9.5	7.2	5.7	4.1	2.1										0.5
21.6	15.9	12.7	9.6	7.4	5.1	3.5	2.0											0.55
19.6	13.9	10.7	7.7	5.4	3.1	1.5												0.6
18.1	12.4	9.2	6.1	3.8	1.5													0.65
16.5	10.9	7.7	4.6	2.3														0.7
14.2	8.6	5.4	2.3															0.75
11.9	6.3	3.1																0.8
8.9	3.2																	0.85
5.7																		0.9

[0803] 表37E

[0804]

0.95	0.9	0.85	0.8	0.75	0.7	0.65	0.6	0.55	0.5	0.45	0.4	0.35	0.3	0.25	0.2	0.15	0.1	
53.6	43.6	38.2	33.5	29.5	26.0	23.5	21.6	18.8	16.6	13.8	11.3	10.3	9.1	7.5	5.3	3.4	2.5	0.05
51.1	41.1	35.7	31.0	27.0	23.5	21.0	19.1	16.3	14.1	11.3	8.8	7.8	6.6	5.0	2.8	0.9		0.1
50.2	40.1	34.8	30.1	26.0	22.6	20.1	18.2	15.4	13.2	10.3	7.8	6.9	5.6	4.1	1.9			0.15
48.3	38.2	32.9	28.2	24.1	20.7	18.2	16.3	13.5	11.3	8.5	6.0	5.0	3.8	2.2				0.2
46.1	36.1	30.7	26.0	21.9	18.5	16.0	14.1	11.3	9.1	6.3	3.8	2.8	1.6					0.25

44.5	34.5	29.2	24.5	20.4	16.9	14.4	12.5	9.7	7.5	4.7	2.2	1.3						0.3
43.3	33.2	27.9	23.2	19.1	15.7	13.2	11.3	8.5	6.3	3.4	0.9							0.35
42.3	32.3	27.0	22.3	18.2	14.7	12.2	10.3	7.5	5.3	2.5								0.4
39.8	29.8	24.5	19.7	15.7	12.2	9.7	7.8	5.0	2.8									0.45
37.0	27.0	21.6	16.9	12.9	9.4	6.9	5.0	2.2										0.5
34.8	24.8	19.4	14.7	10.7	7.2	4.7	2.8											0.55
32.0	21.9	16.6	11.9	7.8	4.4	1.9												0.6
30.1	20.1	14.7	10.0	6.0	2.5													0.65
27.6	17.6	12.2	7.5	3.4														0.7
24.1	14.1	8.8	4.1															0.75
20.1	10.0	4.7																0.8
15.4	5.3																	0.85
10.0																		0.9

[0805] 表37F

[0806]

0.95	0.9	0.85	0.8	0.75	0.7	0.65	0.6	0.55	0.5	0.45	0.4	0.35	0.3	0.25	0.2	0.15	0.1	
52.1	50.6	49.4	47.9	47.3	46.1	45.5	44.3	43.1	41.0	38.3	36.2	34.4	31.4	27.2	22.2	17.1	10.5	0.05
41.6	40.1	38.9	37.4	36.8	35.6	35.0	33.8	32.6	30.5	27.8	25.7	24.0	21.0	16.8	11.7	6.6		0.1
35.0	33.5	32.3	30.8	30.2	29.0	28.4	27.2	26.0	24.0	21.3	19.2	17.4	14.4	10.2	5.1			0.15
29.9	28.4	27.2	25.7	25.1	24.0	23.4	22.2	21.0	18.9	16.2	14.1	12.3	9.3	5.1				0.2
24.9	23.4	22.2	20.7	20.1	18.9	18.3	17.1	15.9	13.8	11.1	9.0	7.2	4.2					0.25
20.7	19.2	18.0	16.5	15.9	14.7	14.1	12.9	11.7	9.6	6.9	4.8	3.0						0.3
17.7	16.2	15.0	13.5	12.9	11.7	11.1	9.9	8.7	6.6	3.9	1.8							0.35
15.9	14.4	13.2	11.7	11.1	9.9	9.3	8.1	6.9	4.8	2.1								0.4
13.8	12.3	11.1	9.6	9.0	7.8	7.2	6.0	4.8	2.7									0.45
11.1	9.6	8.4	6.9	6.3	5.1	4.5	3.3	2.1										0.5
9.0	7.5	6.3	4.8	4.2	3.0	2.4	1.2											0.55
7.8	6.3	5.1	3.6	3.0	1.8	1.2												0.6
6.6	5.1	3.9	2.4	1.8	0.6													0.65
6.0	4.5	3.3	1.8	1.2														0.7
4.8	3.3	2.1	0.6															0.75
4.2	2.7	1.5																0.8
2.7	1.2																	0.85
1.5																		0.9

[0807] 表37G

[0808]

0.95	0.9	0.85	0.8	0.75	0.7	0.65	0.6	0.55	0.5	0.45	0.4	0.35	0.3	0.25	0.2	0.15	0.1	
98.0	98.3	98.5	98.6	98.7	98.7	98.8	98.8	98.8	98.9	95.6	92.9	92.0	90.7	89.2	87.1	85.4	84.6	0.05
92.9	94.1	94.6	95.0	95.3	95.5	95.6	95.7	95.9	96.0	92.9	90.4	89.5	88.3	86.8	84.8	83.2		0.1
91.2	92.7	93.3	93.7	94.1	94.3	94.5	94.6	94.8	94.9	92.0	89.5	88.6	87.4	85.9	84.0			0.15
87.9	89.8	90.7	91.3	91.7	92.1	92.3	92.5	92.8	92.9	90.1	87.7	86.8	85.7	84.3				0.2
84.3	86.8	87.8	88.6	89.2	89.6	89.9	90.1	90.5	90.7	88.0	85.7	84.8	83.8					0.25
81.9	84.7	85.8	86.7	87.4	87.9	88.3	88.5	88.9	89.2	86.5	84.3	83.5						0.3
80.1	83.1	84.3	85.3	86.0	86.6	87.0	87.3	87.7	88.0	85.4	83.2							0.35
78.8	81.9	83.3	84.3	85.1	85.7	86.1	86.4	86.8	87.1	84.6								0.4
75.5	79.0	80.5	81.6	82.5	83.2	83.7	84.0	84.5	84.8									0.45
72.1	76.0	77.6	78.9	79.9	80.6	81.1	81.5	82.1										0.5
73.1	76.7	78.2	79.4	80.4	81.1	81.6	81.9											0.55
74.2	77.5	78.9	80.1	81.0	81.6	82.1												0.6
74.9	78.0	79.4	80.5	81.3	82.0													0.65
75.8	78.7	80.0	81.0	81.8														0.7
76.9	79.6	80.8	81.7															0.75
78.0	80.5	81.6																0.8
79.3	81.5																	0.85
80.5																		0.9

[0809] 表37H

[0810]

0.95	0.9	0.85	0.8	0.75	0.7	0.65	0.6	0.55	0.5	0.45	0.4	0.35	0.3	0.25	0.2	0.15	0.1	
97.5	94.5	92.3	89.7	88.6	86.7	85.7	83.9	82.1	79.2	80.1	80.8	81.3	82.1	83.1	84.2	85.2	86.3	0.05
97.9	95.5	93.6	91.4	90.5	88.8	88.0	86.4	84.9	82.3	83.0	83.5	83.9	84.5	85.3	86.1	86.9		0.1
98.2	95.9	94.2	92.2	91.4	89.9	89.1	87.7	86.2	83.9	84.4	84.8	85.1	85.7	86.3	87.1			0.15
98.3	96.2	94.7	92.7	92.0	90.6	89.8	88.5	87.1	84.9	85.4	85.7	86.0	86.5	87.1				0.2
98.4	96.5	95.0	93.2	92.5	91.1	90.5	89.2	87.9	85.8	86.2	86.5	86.8	87.2					0.25
98.5	96.7	95.3	93.5	92.9	91.6	90.9	89.7	88.5	86.4	86.8	87.1	87.3						0.3
98.5	96.8	95.4	93.8	93.1	91.9	91.2	90.0	88.9	86.9	87.2	87.5							0.35
98.6	96.9	95.5	93.9	93.3	92.0	91.4	90.2	89.1	87.1	87.5								0.4
98.6	96.9	95.6	94.0	93.4	92.2	91.6	90.4	89.3	87.4									0.45
98.7	97.0	95.8	94.2	93.6	92.4	91.8	90.7	89.6										0.5
96.4	94.8	93.6	92.1	91.6	90.4	89.9	88.8											0.55
95.1	93.6	92.4	91.0	90.4	89.3	88.8												0.6
93.9	92.4	91.3	89.9	89.3	88.3													0.65
93.3	91.8	90.7	89.3	88.8														0.7
92.1	90.7	89.6	88.3															0.75
91.6	90.2	89.1																0.8
90.2	88.8																	0.85
89.1																		0.9

[0811] 在排除以下两个子群组之后,研究队列进一步检查了所述签章表现:(i) 在医院经过3天以上的抗生素治疗后被采集血液样本的患者和(ii) 疑似胃肠炎的患者。在表38A-C中进一步描述了微生物学上确认的队列(AUC为 0.96 ± 0.04),一致性队列(AUC为 0.96 ± 0.02)和研究队列(AUC为 0.95 ± 0.02)的模型表现的细节。

[0812] 表38A-C使用非线性MLR模型详细描述了用于诊断细菌与病毒感染的准确度的签章测量。在微生物学上确认的子队列(表38A;n=200),一致性子队列(表38B;n=402)和研究队列(表38C;n=491)中获得了表现估计值及其95%CI,当排除超过3天的医院抗生素治疗和/或怀疑胃肠炎的患者时。

[0813] 表38A

[0814]

隐性免疫反应过滤器 (10-90)	隐性免疫反应过滤器 (20-80)	隐性免疫反应过滤器 (30-70)	隐性免疫反应过滤器 (35-65)	所有患者	准确度测量
0.98, (0.96, 1)	0.96, (0.93, 0.99)	0.95, (0.92, 0.99)	0.95, (0.92, 1)	0.91, (0.86, 0.95)	总准确度
0.94,	0.95,	0.96,	0.96,	0.90,	灵敏度

[0815]

(87, 1)	(0.89, 1)	(0.89, 1)	(0.89, 1)	(0.82, 0.99)	
1, (1,1)	0.97, (0.93, 1)	0.95, (0.92, 0.99)	0.95, (0.91, 0.99)	0.91, (0.86, 0.95)	特异性
65%	80%	88%	90%	100%	包含在内的患者%

[0816] 表38B

[0817]	隐性免疫反应过滤器 (10-90)	隐性免疫反应过滤器 (20-80)	隐性免疫反应过滤器 (30-70)	隐性免疫反应过滤器 (35-65)	所有患者	准确度测量
	0.98, (0.96, 1)	0.96, (0.94, 0.98)	0.95, (0.93, 0.97)	0.94, (0.92, 0.97)	0.91, (0.88, 0.94)	总准确度
	0.98, (0.95, 1)	0.95, (0.92, 0.99)	0.94, (0.90, 0.98)	0.93, (0.89, 0.97)	0.89, (0.85, 0.94)	灵敏度
	0.99, (0.97, 1)	0.97, (0.94, 0.99)	0.95, (0.93, 0.98)	0.95, (0.92, 0.98)	0.92, (0.88, 0.96)	特异性
	65%	79%	88%	91%	100%	包含在内的患者%

[0818] 表38C

[0819]	隐性免疫反应过滤器 (10-90)	隐性免疫反应过滤器 (20-80)	隐性免疫反应过滤器 (30-70)	隐性免疫反应过滤器 (35-65)	所有患者	准确度测量
	0.97, (0.95, 0.99)	0.94, (0.92, 0.97)	0.93, (0.90, 0.95)	0.91, (0.89, 0.94)	0.88, (0.85, 0.91)	总准确度
	0.97, (0.94, 1)	0.95, (0.91, 0.98)	0.92, (0.88, 0.96)	0.91, (0.87, 0.95)	0.87, (0.83, 0.92)	灵敏度
	0.97, (0.94, 1)	0.94, (0.91, 0.97)	0.93, (0.90, 0.96)	0.92, (0.89, 0.96)	0.89, (0.85, 0.92)	特异性
	59%	74%	85%	88%	100%	包含在内的患者%

[0820] 实例14

[0821] 基于抗生素的分层

[0822] 在653名怀疑患有急性感染的患者中,有427名接受了抗生素治疗(299名有细菌诊断以及128名有病毒诊断)。用来区分在抗生素治疗的患者子队列中受到所述细菌与病毒感染患者的签章的AUC为 0.93 ± 0.02 。在抗生素治疗的患者和一般队列的表现之间没有观察到统计学上的显着性差异(0.94 ± 0.02 与 0.93 ± 0.02 ; $P=0.5$)。

[0823] 尽管本发明已经结合具体实施方案进行了描述,但显然的,许多替换、修改和变化对于本领域的技术人员将是清楚明白的。因此,本发明意在涵盖落入所附权利要求的精神和范围内的所有替换、修改和变化。

[0824] 所有在此说明书中所述的公开刊物、专利以及专利申请案在此并入它们的全文于本说明书中,以供参照至每一个单一公开文件、专利或专利申请案所特定且单一指示于此并入参照的相同范围。此外,任何参照资料的援引文献或定义在此申请中不应被解释为承认这个参照资料可作为本发明的已知技术。关于其章节标题被使用的情况下,不应被解释为必要的限制。

[0001]	SEQUENCE LISTING
[0002]	<110> 米密德诊断学有限公司
[0003]	埃兰·埃登
[0004]	克福·奥韦
[0005]	罗伊·纳冯
[0006]	阿萨夫·柯汉多坦
[0007]	欧加·波依科
[0008]	<120> 使用流形和超平面进行生物学数据的计算机分析
[0009]	<130> TP170063-CN
[0010]	<150> US 62/037,180
[0011]	<151> 2014-08-14
[0012]	<150> US 62/105,938
[0013]	<151> 2015-01-21
[0014]	<160> 38
[0015]	<170> PatentIn version 3.5
[0016]	<210> 1
[0017]	<211> 1953
[0018]	<212> DNA
[0019]	<213> 智人
[0020]	<400> 1
[0021]	acagaaccca gaaaaacaac tcattcgett tcatttcctc actgactata aaagaataga 60
[0022]	gaaggaaggg cttcagtgac cggctgcctg gctgacttac agcagtcaga ctctgacagg 120
[0023]	atcatggcta tgatggaggt ccagggggga cccagcctgg gacagacctg cgtgctgac 180
[0024]	gtgatcttca cagtgtcctt gcagtctctc tgtgtggctg taacttacgt gtactttacc 240
[0025]	aacgagctga agcagatgca ggacaagtac tccaaaagtg gcattgcttg tttcttaaaa 300
[0026]	gaagatgaca gttattggga cccaatgac gaagagagta tgaacagccc ctgctggcaa 360
[0027]	gtcaagtggc aactccgtca gctcgttaga aagatgattt tgagaacctc tgaggaaacc 420
[0028]	atttctacag ttcaagaaaa gcaacaaaat atttctcccc tagtgagaga aagaggctct 480
[0029]	cagagagtag cagctcacat aactgggacc agaggaagaa gcaacacatt gtcttctcca 540
[0030]	aactccaaga atgaaaaggc tctgggccgc aaaataaact cctgggaatc atcaaggagt 600
[0031]	gggcattcat tcctgagcaa cttgcacttg aggaatggtg aactggtcac ccatgaaaaa 660
[0032]	gggttttact acatctattc ccaaacatac tttcgatttc aggaggaaat aaaagaaaac 720
[0033]	acaaagaacg acaaacaat ggtccaatat atttacaaat acacaagtta tcctgacctt 780
[0034]	atattgttga tgaaaagtgc tagaaatagt tgttgggtcta aagatgcaga atatggactc 840
[0035]	tattccatct atcaaggggg aatatttgag cttaaggaaa atgacagaat ttttgtttct 900
[0036]	gtaacaaatg agcacttgat agacatggac catgaagcca gtttttttgg ggccttttta 960
[0037]	gttggttaac tgacctgga agaaaaagca ataacctcaa agtgactatt cagttttcag 1020
[0038]	gatgatacac tatgaagatg tttcaaaaaa tctgaccaa acaacaaac agaaaacaga 1080
[0039]	aaacaaaaaa acctctatgc aatctgagta gagcagccac aaccaaaaaa ttctacaaca 1140
[0040]	cacactgttc tgaaagtgc tcacttatcc caagagaatg aaattgctga aagatctttc 1200
[0041]	aggactctac ctcatatcag tttgctagca gaaatctaga agactgtcag cttccaaaca 1260

[0042]	ttaatgcaat ggtaacatc ttctgtcttt ataatctact ccttgtaaag actgtagaag	1320
[0043]	aaagagcaac aatccatctc tcaagtagtg tatcacagta gtagcctcca ggtttcctta	1380
[0044]	agggacaaca tccttaagtc aaaagagaga agaggcacca ctaaaagatc gcagtttgcc	1440
[0045]	tggtgcagtg gctcacacct gtaatcccaa cattttggga acccaagggtg ggtagatcac	1500
[0046]	gagatcaaga gatcaagacc atagtgacca acatagtgaa accccatctc tactgaaagt	1560
[0047]	acaaaaatta gctgggtgtg ttggcacatg cctgtagtcc cagctacttg agaggctgag	1620
[0048]	gcaagagaat tgtttgaacc cgggaggcag aggttgtagt gtggtgagat catgccacta	1680
[0049]	cactccagcc tggcgacaga gcgagacttg gtttcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaacttca	1740
[0050]	gtaagtacgt gttatttttt tcaataaaat tctattacag tatgtcatgt ttgctgtagt	1800
[0051]	gctcatattt attgttgttt ttgttttagt actcacttgt ttcataatat caagattact	1860
[0052]	aaaaatgggg gaaaagactt ctaatctttt tttcataata tctttgacac atattacaga	1920
[0053]	agaaataaat ttcttacttt taattttaata tga	1953
[0054]	<210> 2	
[0055]	<211> 1805	
[0056]	<212> DNA	
[0057]	<213> 智人	
[0058]	<400> 2	
[0059]	acagaaccca gaaaaacaac tcattcgctt tcatttcctc actgactata aaagaataga	60
[0060]	gaaggaaggg cttcagtgac cggctgcctg gctgacttac agcagtcaga ctctgacagg	120
[0061]	atcatggcta tgatggaggt ccagggggga cccagcctgg gacagacctg cgtgctgac	180
[0062]	gtgatcttca cagtgtcctt gcagtccttc tgtgtggctg taacttacgt gtactttacc	240
[0063]	aacgagctga agcagatgca ggacaagtac tccaaaagtg gcattgcttg tttcttaaaa	300
[0064]	gaagatgaca gttattggga cccaatgac gaagagagta tgaacagccc ctgctggcaa	360
[0065]	gtcaagtggc aactccgtca gctcgttaga aagactccaa gaatgaaaag gctctgggcc	420
[0066]	gcaaaataaa ctctgggaa tcatcaagga gtgggcattc attcctgagc aacttgcaact	480
[0067]	tgaggaatgg tgaactggc atccatgaaa aagggtttta ctacatctat tccaaacat	540
[0068]	actttcgatt tcaggaggaa ataaaagaaa acacaaagaa cgacaaacaa atgggtccaat	600
[0069]	atatttacia atacacaagt tatcctgacc ctatattgtt gatgaaaagt gctagaaata	660
[0070]	gttgttggtc taaagatgca gaatatggac tctattccat ctatcaaggg ggaatatttg	720
[0071]	agcttaagga aatgacaga atttttgttt ctgtaacaaa tgagcacttg atagacatgg	780
[0072]	accatgaagc cagttttttt ggggcctttt tagttggcta actgacctgg aaagaaaaag	840
[0073]	caataacctc aaagtgacta ttcagttttc aggatgatac actatgaaga tgtttcaaaa	900
[0074]	aatctgacca aaacaaacaa acagaaaaca gaaaacaaaa aaacctctat gcaatctgag	960
[0075]	tagagcagcc acaacaaaaa aattctacia cacacactgt tctgaaagt actcattat	1020
[0076]	cccaagagaa tgaaattgct gaaagatctt tcaggactct acctcatatc agtttgctag	1080
[0077]	cagaaatcta gaagactgtc agcttccaaa cattaatgca atggttaaca tcttctgtct	1140
[0078]	ttataatcta ctcttgtta agactgtaga agaaagagca acaatccatc tctcaagtag	1200
[0079]	tgtatcacag tagtagctc caggtttcct taagggacaa catccttaag tcaaaagaga	1260
[0080]	gaagaggcac cactaaaaga tcgcagtttg cctggtgcag tggctcacac ctgtaatccc	1320
[0081]	aacatttttg gaaccaagg tgggtagatc acgagatcaa gagatcaaga ccatagtgac	1380
[0082]	caacatagtg aaaccccatc tctactgaaa gtacaaaaat tagctgggtg tgttggcaca	1440
[0083]	tgctgtagt ccagctact tgagaggctg aggcaagaga attgtttgaa cccgggaggc	1500

[0084]	agaggttgca gtgtggtgag atcatgccac tacactccag cctggcgaca gagcgagact	1560
[0085]	tggtttcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaactt cagtaagtac gtgttatttt tttcaataaa	1620
[0086]	attctattac agtatgtcat gtttgctgta gtgctcatat ttattgttgt ttttgtttta	1680
[0087]	gtactcactt gtttcataat atcaagatta ctaaaaatgg gggaaaagac ttctaacttt	1740
[0088]	tttttcataa tatctttgac acatattaca gaagaaataa atttcttact ttttaatttaa	1800
[0089]	tatga	1805
[0090]	<210>	3
[0091]	<211>	1334
[0092]	<212>	DNA
[0093]	<213>	智人
[0094]	<400>	3
[0095]	atttcctcac tgactataaa agaatagaga aggaagggtc tcagtgaccg gctgcctggc	60
[0096]	tgacttacag cagtcagact ctgacaggat catggctatg atggaggtcc aggggggacc	120
[0097]	cagcctggga cagacctgcg tgctgatcgt gatcttcaca gtgctcctgc agtctctctg	180
[0098]	tgtggtctgta acttacgtgt actttaccaaa cgagctgaag cagtttgagc aaaatgattg	240
[0099]	ccagagacta atgtctgggc agcagacagg gtcattgctg ccatcttgaa gtctaccttg	300
[0100]	ctgagtctac cctgctgacc tcaagcccca tcaaggactg gttgaccctg gcctagacaa	360
[0101]	ccaccgtgtt tgtaacagca ccaagagcag tcaccatgga aatccacttt tcagaaccaa	420
[0102]	gggcttctgg agctgaagaa caggcaccca gtgcaagagc tttcttttca gaggcacgca	480
[0103]	aatgaaaata atccccacac gctaccttct gcccccaatg cccaagtgtg gttagttaga	540
[0104]	gaatatagcc tcagcctatg atatgctgca ggaaactcat attttgaagt ggaaaggatg	600
[0105]	ggaggaggcg ggggagacgt atcgtattaa ttatcattct tggaataacc acagcacctc	660
[0106]	acgtcaaccc gccatgtgtc tagtcaccag cattggccaa gttctatagg agaaactacc	720
[0107]	aaaattcatg atgcaagaaa catgtgaggg tggagagagt gactggggct tcctctctgg	780
[0108]	atctctattg ttcagaaatc aatatttatg cataaaaagg tctagaaaga gaaacaccaa	840
[0109]	aatgacaatg tgatctctag atgggtatgat tatgggtact ttttttcctt tttatttttc	900
[0110]	tatatatttac aaattttcta cagggaatgt tataaaaata tccatgctat ccatgtataa	960
[0111]	ttttcataca gatttaaaga acacagcatt tttatatagt cttatgagaa aacaaccata	1020
[0112]	ctcaaaatta tgcacacaca cagtctgacg tcaccctgt aaacaagaga tatcatccaa	1080
[0113]	aggttaagta ggaggtgaga atatagctgc tattagtggg tgttttgttt tgttttgtg	1140
[0114]	atttacttat ttagtttttg gagggttttt tttttctttt agaaaagtgt tctttacttt	1200
[0115]	tccatgcttc cctgcttgcc tgtgtatcct gaatgtatcc aggctttata aactcctggg	1260
[0116]	taataatgta gctacattaa cttgttaacc tcccatccac ttatacccag gaccttactc	1320
[0117]	aattttccag gtgc	1334
[0118]	<210>	4
[0119]	<211>	281
[0120]	<212>	PRT
[0121]	<213>	智人
[0122]	<400>	4
[0123]	Met Ala Met Met Glu Val Gln Gly Gly Pro Ser Leu Gly Gln Thr Cys	
[0124]	1 5 10 15	
[0125]	Val Leu Ile Val Ile Phe Thr Val Leu Leu Gln Ser Leu Cys Val Ala	

[0126]	20	25	30
[0127]	Val Thr Tyr Val Tyr Phe Thr Asn Glu Leu Lys Gln Met Gln Asp Lys		
[0128]	35	40	45
[0129]	Tyr Ser Lys Ser Gly Ile Ala Cys Phe Leu Lys Glu Asp Asp Ser Tyr		
[0130]	50	55	60
[0131]	Trp Asp Pro Asn Asp Glu Glu Ser Met Asn Ser Pro Cys Trp Gln Val		
[0132]	65	70	75
[0133]	Lys Trp Gln Leu Arg Gln Leu Val Arg Lys Met Ile Leu Arg Thr Ser		
[0134]	85	90	95
[0135]	Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro		
[0136]	100	105	110
[0137]	Leu Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly		
[0138]	115	120	125
[0139]	Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu		
[0140]	130	135	140
[0141]	Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly		
[0142]	145	150	155
[0143]	His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile		
[0144]	165	170	175
[0145]	His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe		
[0146]	180	185	190
[0147]	Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln		
[0148]	195	200	205
[0149]	Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys		
[0150]	210	215	220
[0151]	Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr		
[0152]	225	230	235
[0153]	Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile		
[0154]	245	250	255
[0155]	Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala		
[0156]	260	265	270
[0157]	Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly		
[0158]	275	280	
[0159]	<210> 5		
[0160]	<211> 101		
[0161]	<212> PRT		
[0162]	<213> 智人		
[0163]	<400> 5		
[0164]	Met Ala Met Met Glu Val Gln Gly Gly Pro Ser Leu Gly Gln Thr Cys		
[0165]	1	5	10
[0166]	Val Leu Ile Val Ile Phe Thr Val Leu Leu Gln Ser Leu Cys Val Ala		
[0167]	20	25	30

[0168]	Val Thr Tyr Val Tyr Phe Thr Asn Glu Leu Lys Gln Met Gln Asp Lys
[0169]	35 40 45
[0170]	Tyr Ser Lys Ser Gly Ile Ala Cys Phe Leu Lys Glu Asp Asp Ser Tyr
[0171]	50 55 60
[0172]	Trp Asp Pro Asn Asp Glu Glu Ser Met Asn Ser Pro Cys Trp Gln Val
[0173]	65 70 75 80
[0174]	Lys Trp Gln Leu Arg Gln Leu Val Arg Lys Thr Pro Arg Met Lys Arg
[0175]	85 90 95
[0176]	Leu Trp Ala Ala Lys
[0177]	100
[0178]	<210> 6
[0179]	<211> 65
[0180]	<212> PRT
[0181]	<213> 智人
[0182]	<400> 6
[0183]	Met Ala Met Met Glu Val Gln Gly Gly Pro Ser Leu Gly Gln Thr Cys
[0184]	1 5 10 15
[0185]	Val Leu Ile Val Ile Phe Thr Val Leu Leu Gln Ser Leu Cys Val Ala
[0186]	20 25 30
[0187]	Val Thr Tyr Val Tyr Phe Thr Asn Glu Leu Lys Gln Phe Ala Glu Asn
[0188]	35 40 45
[0189]	Asp Cys Gln Arg Leu Met Ser Gly Gln Gln Thr Gly Ser Leu Leu Pro
[0190]	50 55 60
[0191]	Ser
[0192]	65
[0193]	<210> 7
[0194]	<211> 223
[0195]	<212> PRT
[0196]	<213> 智人
[0197]	<400> 7
[0198]	Gln Asp His Gly Tyr Asp Gly Gly Pro Gly Gly Thr Gln Pro Gly Thr
[0199]	1 5 10 15
[0200]	Asp Leu Arg Ala Asp Arg Asp Leu His Ser Ala Pro Ala Val Ser Leu
[0201]	20 25 30
[0202]	Cys Gly Cys Asn Leu Arg Val Leu Tyr Gln Arg Ala Glu Ala Glu Lys
[0203]	35 40 45
[0204]	Gln Gln Asn Ile Ser Pro Leu Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val
[0205]	50 55 60
[0206]	Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser
[0207]	65 70 75 80
[0208]	Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp
[0209]	85 90 95

[0210]	Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg
[0211]	100 105 110
[0212]	Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser
[0213]	115 120 125
[0214]	Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn
[0215]	130 135 140
[0216]	Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp
[0217]	145 150 155 160
[0218]	Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp
[0219]	165 170 175
[0220]	Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu
[0221]	180 185 190
[0222]	Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile
[0223]	195 200 205
[0224]	Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
[0225]	210 215 220
[0226]	<210> 8
[0227]	<211> 178
[0228]	<212> PRT
[0229]	<213> 智人
[0230]	<400> 8
[0231]	Lys Glu Lys Gln Gln Asn Ile Ser Pro Leu Val Arg Glu Arg Gly Pro
[0232]	1 5 10 15
[0233]	Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr
[0234]	20 25 30
[0235]	Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile
[0236]	35 40 45
[0237]	Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu
[0238]	50 55 60
[0239]	His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr
[0240]	65 70 75 80
[0241]	Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn
[0242]	85 90 95
[0243]	Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser
[0244]	100 105 110
[0245]	Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp
[0246]	115 120 125
[0247]	Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile
[0248]	130 135 140
[0249]	Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu
[0250]	145 150 155 160
[0251]	His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu

	165	170	175
[0252]			
[0253]	Val Gly		
[0254]	<210> 9		
[0255]	<211> 2421		
[0256]	<212> DNA		
[0257]	<213> 智人		
[0258]	<400> 9		
[0259]	caccctcatg agccccgggt acgtttaact attgagggcc aggaaattgc cttcctcctg	60	
[0260]	gacactggcg cagccttctc agggttaatc tcctgtcctg gatgactgtc ttcaaggtcc	120	
[0261]	gttaccaccc gaggaatcct gggacagcct ataaccaggt atttctccca catcctcagt	180	
[0262]	tgtaattgag agactttaat cttttcacat gccttttttg ttattcctga aagtcccaca	240	
[0263]	cccttattaa ggaggatat attagccaag gctggagcta ttatctacat gaatatgggg	300	
[0264]	aaaaagttac ccatttgcgt tcccctactt gaggaggga tcaaccctga agtctgggca	360	
[0265]	ttggaaggac aatttgaag ggcaaaaaat gcctgccag tccaaatcag gttaaaagat	420	
[0266]	cccaccactt ttccgtatca aaggcaatat cccttaaggc ctgaagctca taaaggatta	480	
[0267]	tagaatattg ttaaacattt aaaagctcaa ggcttagtga ggaaatgcag cagtccctgc	540	
[0268]	aacaccccag ttctaggagt acaaaaacca aacagtcagt ggagactagt gcaagatctt	600	
[0269]	agactcatta atgaggcagt aattcctcta tatccagttg taccacaacc ctataccctg	660	
[0270]	ctctctcaaa taccaggga agcagaatgg ttcacggttc tggacctcaa ggatgccttc	720	
[0271]	ttctttattc ccctgcactc tgactcccag tttctctttg cttttgagga tcccacagac	780	
[0272]	cacacgtccc aacttacaca gatggtcttg cccaagggt ttagggatag cctcatctg	840	
[0273]	tttggtcagg cactggccca agatctatag gccacttctc aagtccaggc actctgtgcc	900	
[0274]	ttcaatatgt ggatgattta cttttggcta ccagtttga agcctcgtgc cagcaggcta	960	
[0275]	ctctggatct ctgaaacttt ctggctaatac aagggtacaa ggtgtctagg tcgaaggccc	1020	
[0276]	agctttgect acagcagggt aaatatctaa gcctaactct agccaaagg accagggcc	1080	
[0277]	tcagcaagga atgaatacag cctatactgg cttatcctca ccctaagaca ttaaaacagt	1140	
[0278]	tgcggggatt ccttgaatt actggctttt gctgactatg gatctccaga tacagcgaga	1200	
[0279]	cagccaggcc cctctatact ctaatcaagg aaaccagag ggcaaatact catctagtgc	1260	
[0280]	aaaggaacc agaggcagaa acagccttca aaagcttaaa gcaggctcta gtacaagctc	1320	
[0281]	cagctttaag cttcccaca ggacagaact tctctttata catcacagag agagccaaga	1380	
[0282]	tagctcttgg agtccttaga ctctgtggac aaccacaca ccagtggcat acctaatga	1440	
[0283]	ggaaattgat gtagtagcaa aaggctggcc tcaactgtta agggtagttg cagcagcggc	1500	
[0284]	cgtcttagcg tcagaggcta tcagaataat acaaggaaag gatctcactg tctggactac	1560	
[0285]	tcattgatgt aatggcatac taggtgcca aggaagtta tggctatcag acaaccgcct	1620	
[0286]	cttagatgcc aggcactact cttgaggga ctggtgctta aaatatgcac gtgcgtggcc	1680	
[0287]	ctcaaccctg ccacttttct ccagaggat ggggaaccaa ttgagcatga ctgccaacaa	1740	
[0288]	attatagtcc agacttatgc cgcccagat gatctcttag aagtccccct aactaatcct	1800	
[0289]	gaccttaacc tatataccga cggaagtta tttgtggaga atgggatacg aagggcaggt	1860	
[0290]	tacgccatag tgatgtaacc acacttgaaa gcaagcctct tccccagg accagtgcct	1920	
[0291]	agttagcaga actagtggca cttaccagag cttagaact gggaaaggga aaaagaataa	1980	
[0292]	atgtgtatac agataacaag tatgttatac taatcctaca tgccatgct gcaatatgga	2040	
[0293]	aagaatggga gttcctaacc tctgggaacc cccgtggat gccacaggga agttatggag	2100	

[0294]	ttattgcaca tgggtgcagga acccaaagag gtgggagtct tacactacca aggccatcaa	2160
[0295]	aatgggaagg agaggggaga acagcagcat aagcggctgg cagaggtagg gaaagaccag	2220
[0296]	caagaaggaa agagagaaag agaaagtcag agaaagagac agagagagga agagacagag	2280
[0297]	agacagaacg ttaaagaggg tgtcagaaac agagacaaac aaaaggagtc agaaagaagg	2340
[0298]	acagacacag aaagtcaaag agagagttaa aaagagagga agagacaaag aagtcgaaga	2400
[0299]	gagaaagaga gagatggaag t	2421
[0300]	<210> 10	
[0301]	<211> 2421	
[0302]	<212> DNA	
[0303]	<213> 智人	
[0304]	<400> 10	
[0305]	ctttgcagat aaatatggca cactagcccc acgttttctg agacattcct caattgctta	60
[0306]	gacatattct gaggctacag cagaggaacc tccagtctca gcaccatgaa tcaaactgcc	120
[0307]	attctgattt gctgccttat ctttctgact ctaagtggca ttcaaggtaa ggaacatcaa	180
[0308]	aggatactta atttgtaaaa tgagaaatag gaataggtat aaattctaaa aatacagaaa	240
[0309]	taatgtattt gtaaaagttt cactgcatgc ttataaataa gagggaaata aatagagatt	300
[0310]	ccctcagatc ataaaactta tatgaattga agtgagagaa acaaatagaa taagagaaag	360
[0311]	agaaggaaaa aggggaaggag gacagaagag atgggggaaga gggaggatag agagagaaaa	420
[0312]	tgtgagggaa tgcggacaga gatgagatac agatacttcc ttacctaaact aagctcaatg	480
[0313]	aaccacatga actgtgctta agggtttgac ttataatca acaagctgca attcttttct	540
[0314]	tccagataat caactcttta atcatttaca gttgtgttat gatgtgatcc attcctctct	600
[0315]	agattaagtg actatttgct gatatgggga tataggttct gctaaatacc accagtctac	660
[0316]	attaaatgcc taaaatgaac actgtgctaa ctttctctgc tgttcctctt ttcctacagg	720
[0317]	agtacctctc tctagaactg tacgctgtac ctgcatcagc attagtaatc aacctgttaa	780
[0318]	tccaaggtct ttagaaaaac ttgaaattat tcttgcaagc caattttgtc cacgtgttga	840
[0319]	gatcatgtga gtgaaatccc atctgattat cacttccctg gttgtaatta tatactgtat	900
[0320]	taaatatgta atgataataa aaaaagatca gtaaagggtt tgtgatgatt ctaaaactaa	960
[0321]	tgtacagcaa acaaaaacat gcagagtga acttaaatgt ctgacttcag aactgcgtat	1020
[0322]	gccatctgtt ttattgaccc aacacagttt taaatatatt catecctatt tatttctaca	1080
[0323]	gtgctacaat gaaaaagaag ggtgagaaga gatgtctgaa tccagaatcg aaggccatca	1140
[0324]	agaatttact gaaagcagtt agcaaggaaa ggtaggtttg ctgttgccctg cagaagaatt	1200
[0325]	gctcttttagg aaacggcaat cttgggagtc agaaatactt gcattgtggt ttgctgtgca	1260
[0326]	atcgttggtt taaaagtatg ttaccaccac gccctcccct acctccattt atttaaagtc	1320
[0327]	tgaggcacca tcttgtgtga taagtatcag aagttaccct gattaccagt caaccttgaa	1380
[0328]	gtacagctat aactatctaa gcaaaactga caacatttct cccaagtctt tcatggttga	1440
[0329]	aaaaagcaac ccctataatc cataatgaat gcatagcagc aggaaagctc agttatctat	1500
[0330]	tctatgaact cggtactttc caaacacaac ccaatctgaa gccagagtca gactatcaca	1560
[0331]	cttttatatc cctttctct tcttacaggt ctaaaagatc tccttaaaac cagaggggag	1620
[0332]	caaaatcgat gcagtgtctc caaggatgga ccacacagag gctgcctctc ccatcacttc	1680
[0333]	cctacatgga gtatatgtca agccataatt gttcttagtt tgcagttaca ctaaaagggtg	1740
[0334]	accaatgatg gtcaccaaat cagctgtctac tactcctgta ggaagggttaa tgttcatcat	1800
[0335]	cctaagctat tcagtaataa ctctaccctg gcactataat gtaagctcta ctgagggtct	1860

[0336]	atgttcttag tggatgttct gaccctgctt caaatatttc cctcaccttt cccatcttcc	1920
[0337]	aagggtacta aggaatcttt ctgctttggg gtttatcaga attctcagaa tctcaaataa	1980
[0338]	ctaaaaggta tgcaatcaaa tctgcttttt aaagaatgct ctttacttca tggacttcca	2040
[0339]	ctgccatcct cccaaggggc ccaaattctt tcagtggcta cctacataca attccaaaca	2100
[0340]	catacaggaa ggtagaaata tctgaaaatg tatgtgtaag tattcttatt taatgaaaga	2160
[0341]	ctgtacaaag tagaagtctt agatgtatat atttcctata ttgttttcag tgtacatgga	2220
[0342]	ataacatgta attaagtact atgtatcaat gagtaacagg aaaattttta aaatacagat	2280
[0343]	agatatatgc tctgcatgtt acataagata aatgtgctga atggttttca aaataaaaaa	2340
[0344]	gaggtactct cctggaaata ttaagaaaga ctatctaaat gttgaaagat caaaaggta	2400
[0345]	ataaagtaat tataactaag a	2421
[0346]	<210>	11
[0347]	<211>	2421
[0348]	<212>	DNA
[0349]	<213>	智人
[0350]	<400>	11
[0351]	agatgacttt tttctattta tatttaataa gatgatgaac ctttcttgca ttcccgaat	60
[0352]	aaacctcaac tgttacagtg ttttattctt ttaatatgta cgaagtacat gttaagcaag	120
[0353]	ttatttccta agcagcccca caaactgggc actactacca tcctgctctg cccctccctc	180
[0354]	actctacttc agccacttca gccacaatgg cctctcctca ctgcccctct gatgcacaa	240
[0355]	gcttgttctc acctcaggaa tgtgcaacac ctgccagact tgctgttccc cggagcctcc	300
[0356]	atccccagat atcctcatat atcctcctcc tcttcatttg tgtctctgct tacatatgac	360
[0357]	ctatttacag aagcctttcc tgtctacccc ccatgaaata gaaatcgcat tccaatcttg	420
[0358]	tctctacccc aatgctgttt cattttgtct gtagcaattg tcatcatctc atatatattc	480
[0359]	acatgtggaa aatacacaaa atgtttaact tcttttaatt tacattccat ttccccatga	540
[0360]	attgaagctc catgacagcg gagatttttc tctgctttcc ctgttgctca ctteccagca	600
[0361]	ccaagagcag gcctggcaca tgggaagtac ttactattta ttgaatggat gaatgaacaa	660
[0362]	atgaatgaat ggatacttat ttacacata agaaaactga agcttataga aattaagtaa	720
[0363]	ctaaaatcac acagaagcac agctgaaact aaaacctacg tctaactttc aattcctgac	780
[0364]	ccttaaccat taaaacaaat gacaggtgac tttaggccac tgaaaatgct catataatct	840
[0365]	tatgaattct aaagcacaag ttaatcacac cattgattga aagtctgagg aatactgtat	900
[0366]	agacaagccc ctgtacaagg taagcaaaag aatcagagga tggcctccaa agaattccct	960
[0367]	ggacattatg ggaattacat tgttagcctt cctactgata ccataagcc tcacagcaag	1020
[0368]	catcatgaag ctgtgacctt catctgcaca tgcccttgta taccctaaaag ataaaactgg	1080
[0369]	atgcttcagg gccgaatggc caataaacac gtgtttatta ctggcatggg cagacacaca	1140
[0370]	tactgaaagt accatttccc agcggactag ccatattatg atcagtacag aactaaaga	1200
[0371]	tttagctttg aaaaaactat ttgctcttcc aaagctgaag aatcttctgt gatttcaaca	1260
[0372]	ggcaagttag agtcaggtat tcttaatgtt cttttcctcc tctctcactg ggatacttct	1320
[0373]	tttccttcag acaacgtcaa gcgaaaaaca aaatttcaca aatctccatt tctgacacta	1380
[0374]	aacagtacag tatctttatt tttttataa tttaatcaaa ccctgtatgt tagaactgtg	1440
[0375]	gggctgatcc aacattgcaa tgtgtcacat ttaattccat caatgtaaag cataatgagc	1500
[0376]	aaagattaag gtagtgaggc ataactaaat gttttgaacc tgtgaatttc aaaagcaagg	1560
[0377]	cccatttggt ttattttcta aatagtaaataaaaatcattt tccaacattt cactatcaaa	1620

[0378] ttacagtaat tttccacca gtacacactt gaggaaagcc acaaaaagac tttccaaca 1680
 [0379] gttcattctg ttattgctca taaccttcta aatacttctc ctcatggct tctattcaaa 1740
 [0380] ggtaaatgga aagcagtaaa atttatggaa aatatattca actgcttaaa atacatcaac 1800
 [0381] caaaaaaag attttagagc tgtattatga gttgtgaaat tgcattgcct tcacttacct 1860
 [0382] ttcagtttca ctggtaggta acaaaactga cagactggtc aagttccaaa acatccccta 1920
 [0383] tatagagcct gactcttcca tctcaaattc tcaccttggc caaggccaga gtaaacacct 1980
 [0384] gtctttcaca tttttacaca acatcacttt gtatgtaca aatataagct ttcataaccag 2040
 [0385] ggaggaagca aattccagga cactggaaac atttctgctc tcttaaacca gtctgttgat 2100
 [0386] tgttcccttg actttctcag ctgtcaggat agtgaaagga ggaaaactgc aaaactgtaa 2160
 [0387] agtataacct gataagtttg ccctttaagc ttttcacaca gagagaggta aaataaaaact 2220
 [0388] caagtctaag gtttaaaatt gagctatgaa tattatattc tagcactaga caaaaatgtt 2280
 [0389] gcaagatttt aataaaataa gattattaaa atcaatttt acatttcatg ggccaaggag 2340
 [0390] agacatcaaa gaatgtttaa ctaacatttt aaagatacta tactttataa agttaagaag 2400
 [0391] aaaaatgaca actgcaccag t 2421
 [0392] <210> 12
 [0393] <211> 1227
 [0394] <212> DNA
 [0395] <213> 智人
 [0396] <400> 12
 [0397] ctttgcagat aaatatggca cactagcccc acgttttctg agacattcct caattgctta 60
 [0398] gacatattct gagcctacag cagaggaacc tccagtctca gcaccatgaa tcaaaactgcc 120
 [0399] attctgattt gctgccttat ctttctgact ctaagtggca ttcaaggagt acctctctct 180
 [0400] agaactgtac gctgtacctg catcagcatt agtaatcaac ctgttaatcc aaggtcttta 240
 [0401] gaaaaacttg aaattattcc tgcaagccaa ttttgtccac gtgttgagat cattgctaca 300
 [0402] atgaaaaaga agggtagaga gagatgtctg aatccagaat cgaaggccat caagaattta 360
 [0403] ctgaaagcag ttagcaagga aaggtctaaa agatctcctt aaaaccagag gggagcaaaa 420
 [0404] tcgatgcagt gcttccaagg atggaccaca cagaggctgc ctctcccatc acttccctac 480
 [0405] atggagtata tgtcaagcca taattgttct tagtttgag ttactactaa aggtgaccaa 540
 [0406] tgatggtcac caaatcagct gctactactc ctgtaggaag gttaatgttc atcatcctaa 600
 [0407] gctattcagt aataactcta ccctggcact ataatgtaag ctctactgag gtgctatgtt 660
 [0408] cttagtggat gttctgacct tgcttcaaat atttccctca cttttcccat cttccaaggg 720
 [0409] tactaaggaa tctttctgct ttgggggttta tcagaattct cagaatctca aataactaaa 780
 [0410] aggtatgcaa tcaaatctgc tttttaaaga atgctcttta cttcatggac ttccactgcc 840
 [0411] atcctcccaa ggggcccaaa ttctttcagt ggctacctac atacaattcc aaacacatac 900
 [0412] aggaaggtag aaatatctga aaatgtatgt gtaagtattc ttatttaatg aaagactgta 960
 [0413] caaagtagaa gtcttagatg tatatatattc ctatattgtt ttcagtgtac atggaataac 1020
 [0414] atgtaattaa gtactatgta tcaatgagta acaggaaaat tttaaaaata cagatagata 1080
 [0415] tatgctctgc atgttacata agataaatgt gctgaatggc tttcaaaaata aaaatgaggt 1140
 [0416] actctcctgg aaatattaag aaagactatc taaatgttga aagatcaaaa ggttaataaa 1200
 [0417] gtaattataa ctaagaaaaa aaaaaaa 1227
 [0418] <210> 13
 [0419] <211> 98

[0420] <212> PRT
 [0421] <213> 智人
 [0422] <400> 13
 [0423] Met Asn Gln Thr Ala Ile Leu Ile Cys Cys Leu Ile Phe Leu Thr Leu
 [0424] 1 5 10 15
 [0425] Ser Gly Ile Gln Gly Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys
 [0426] 20 25 30
 [0427] Ile Ser Ile Ser Asn Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu
 [0428] 35 40 45
 [0429] Glu Ile Ile Pro Ala Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala
 [0430] 50 55 60
 [0431] Thr Met Lys Lys Lys Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys
 [0432] 65 70 75 80
 [0433] Ala Ile Lys Asn Leu Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg
 [0434] 85 90 95
 [0435] Ser Pro
 [0436] <210> 14
 [0437] <211> 2301
 [0438] <212> DNA
 [0439] <213> 智人
 [0440] <400> 14
 [0441] aaggcaagag atctaggact tctagcccct gaactttcag ccgaatacat cttttccaaa 60
 [0442] ggagtgaatt caggcccttg tatcactggc agcaggacgt gaccatggag aagctgttgt 120
 [0443] gtttcttggt cttgaccagc ctctctcatg cttttggcca gacaggtaag ggccacccca 180
 [0444] ggctatggga gagatttgat ctgaggtatg ggggtgggt ctaagactgc atgaacagtc 240
 [0445] tcaaaaaaaa aaaaaaaga ctgtatgaac agaacagtgg agcatccttc atgggtgtgtg 300
 [0446] tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgggtgtgta ctggagaagg ggtcagtcgt 360
 [0447] ttttcaatc ttaaattcta tacgtaagtg aggggataga tctgtgtgat ctgagaaacc 420
 [0448] tctcacattt gcttgttttt ctggtcaca gacatgtcga ggaagcctt tgtgtttccc 480
 [0449] aaagagtgg atacttccta tgtatccctc aaagcaccgt taacgaagcc tctcaaagcc 540
 [0450] ttactgtgt gcctccactt ctacacggaa ctgtcctcga cccgtgggta cagtattttc 600
 [0451] tcgtatgcca ccaagagaca agacaatgag attctcatat tttggtctaa ggatatagga 660
 [0452] tacagtttta cagtgggtgg gtctgaaata ttattcgagg ttctgaagt cacagtagct 720
 [0453] ccagtacaca tttgtacaag ctgggagtcc gcctcaggga tcgtggagtt ctgggtagat 780
 [0454] gggaagccca ggtgaggaa gagtctgaag aaggataca ctgtggggc agaagcaagc 840
 [0455] atcatcttgg ggcaggagca ggattccttc ggtgggaact ttgaaggaag ccagtccctg 900
 [0456] gtgggagaca ttggaaatgt gaacatgtgg gactttgtgc tgaccaccaga tgagattaac 960
 [0457] accatctatc ttggcgggcc cttcagtcct aatgtcctga actggcgggc actgaagtat 1020
 [0458] gaagtgcgaag gcgaagtgtt caccaaacc cagctgtggc cctgaggccc agctgtgggt 1080
 [0459] cctgaaggta cctcccgtt ttttacaccg catgggcccc acgtctctgt ctctggtacc 1140
 [0460] tcccgtttt ttacttgca tggttccac gtctctgtct ctgggcctt gttcccctat 1200
 [0461] atgcattgca ggctgtctc accctcctca gcgcctgaga atggaggtaa agtgtctgtg 1260

[0462]	ctgggagctc gtttaactatg ctgggaaacg gtccaaaaga atcagaattt gaggtgtttt	1320
[0463]	gttttcattt ttatttcaag ttggacagat cttggagata atttcttacc tcacatagat	1380
[0464]	gagaaaacta acaccagaa aggagaaatg atgttataaa aaactcataa ggcaagagct	1440
[0465]	gagaaggaag cgctgatctt ctatttaatt cccacccat gacccccaga aagcaggagg	1500
[0466]	gcattgcca cattcacagg gctcttcagt ctcagaatca ggacactggc caggtgtctg	1560
[0467]	gtttgggtcc agagtgtca tcatcatgtc atagaactgc tgggccagg tctcctgaaa	1620
[0468]	tgggaagccc agcaatacca cgcagtcct ccactttctc aaagcacact ggaaaggcca	1680
[0469]	ttagaattgc cccagcagag cagatctgt ttttttcag agcaaatga agcactaggt	1740
[0470]	ataaatatgt tgttactgcc aagaactta atgactggt tttgtttgct tgcagtgtt	1800
[0471]	tcttaatttt atggctcttc tgggaaactc ctccccctt ccacacgaac cttgtgggc	1860
[0472]	tgtgaattct ttcttcatcc ccgcattccc aatataccca ggccacaaga gtggacgtga	1920
[0473]	accacagggt gtctgtcag aggagcccat ctcccatctc cccagctccc tatctggagg	1980
[0474]	atagtggat agttacgtgt tcctagcagg accaactaca gtcttccaa ggattgagt	2040
[0475]	atggactttg ggagtggac atcttcttgc tgctggattt ccaagctgag aggacgtgaa	2100
[0476]	cctgggacca ccagtagcca tctgtttgc cacatggaga gagactgtga ggacagaagc	2160
[0477]	caaactggaa gtggaggagc caagggttg acaacaaca gaccttgac cacgtggagt	2220
[0478]	ctctgaatca gccttgtctg gaaccagatc tacacctgga ctgccagggt ctataagcca	2280
[0479]	ataaagcccc tgtttacttg a	2301
[0480]	<210> 15	
[0481]	<211> 2301	
[0482]	<212> DNA	
[0483]	<213> 智人	
[0484]	<400> 15	
[0485]	aggaattgaa ctcagctctg cccaagcgg acctaataga catctacaga actctccacc	60
[0486]	ccaaatcaac agaataaca ttttttcag caccacacca cacctattcc aaaattgatc	120
[0487]	acatagttgg cagtaaagct ctctcagca aatgtaaagg aacagaaatt ataacaaact	180
[0488]	atctctcaga ccacagtgc atcaaattag aactcagaat taagaatctc actcaaaacc	240
[0489]	gcacaactac atggaaactg aacaacctgc ttctgaatga ctactgggta cataatgaaa	300
[0490]	tgaaggcaga aataaagatg ttctttgaaa tgaacaagaa caaacacaca acataccaga	360
[0491]	atctctggga cgcattcaaa gcagtgtgta gagggaaatt tatagcacta aatgccaca	420
[0492]	agagaaagca ggaaacatcc aaaattgaca tcctaacatc acagttaaaa gaactagaaa	480
[0493]	agcaagagca aacacattca aaagctagca gaaggcaaga gataactaaa atcagagcag	540
[0494]	aactgaagga aatagagaca caaaaacct tcaaaaaatt aatgaatcca ggagctggtt	600
[0495]	ttttgaaagg atcaacaaaa tagatagacc actagcaaga ctaataaaga aaaaaagaga	660
[0496]	gaagaatcaa atagacacaa taaaaaatg ataaagggga taccaccacc gatccacgg	720
[0497]	aaatacaaac taccatcaga gaatactaca aacacctcta cgcaaataaa ctagaaaatc	780
[0498]	aagaagaaat ggataaatc ctgcacacat acactctccc aagactaac caggaagaag	840
[0499]	ttgaatctct gaatagacca ataacaggat atgaaattgt ggcaataatc aataccttac	900
[0500]	caacaaaaaa gaggccagga ccagatggat tcacagccga attctaccag aggtacaagg	960
[0501]	aggaactggt accattcctt ctgaaactat tccaatcaat agaaaaagag ggaatcctcc	1020
[0502]	ctaactcatt ttatgaggcc agcatcttc tgataccaaa gccgggcaga gacacaacca	1080
[0503]	aaaaagagaa ttttagacca atcaatatcc ttgatgaaca ttgatgcaaa aatcctcaat	1140

[0504]	aaaatactgc caaaccaaat ccagcagcac atcaaaaagc ttatccacca tgatcaagtg	1200
[0505]	ggcttcatcc ctgggatgca aggctggttc aatatacgca aatcaataaa tgtaatccag	1260
[0506]	catataaaca gagccaaaga caaaaaccac atgattatct caatagatgc agaaaagacc	1320
[0507]	tttgacaaaa ttcaacaacc cttcatgctc aaaactctca ataaattagg tattgatggg	1380
[0508]	acgtatttca aaataataag agctatctat gacaaacca cagccaatat catactgaat	1440
[0509]	gggcaaaaac tggaagtatt cactttgaaa actggcaca gacagggatg ccctctctca	1500
[0510]	ccactcctat tcaacatagt gttggaagtt ctggccaggg caattaggca ggagaaggaa	1560
[0511]	ataaagggtg ttcaattagg aaaagaggaa gtcaaattgt ccctgtttgc agacgacatg	1620
[0512]	attgtatatc tagaaaaccc cattgtctca gcccaaaatc tccttaagca gataagcaac	1680
[0513]	ttcagcaaaa tctcaggata caaaatcaat gtacaaaaat cacaagcatt cttatacacc	1740
[0514]	aacaacagac aaacagagag ccaaatcatg agtgaaatcc cattcacaat tgctttaaag	1800
[0515]	agaataaaat acctaggaat ccaacttaca agggatgtga aggacctctt caaggagaac	1860
[0516]	tacaaaccac tgctcaatga aataaaagag gataaaaaca aatggaagaa cattccatgc	1920
[0517]	tcatgggtag gaagaatcaa tatcatgaaa atggccatac tgcccaaggt aatttacaga	1980
[0518]	ttcaatgcca tccccatcaa gctaccaatg cttttcttca cagaattgga aaaaactatt	2040
[0519]	tttagttcat atggaaccaa aaaagagccc gcattgccaa gtcaatccta agccaaaaga	2100
[0520]	acaaagctgg aggcatacaca ctacctgact tcaaaactata ctacaaggct acagtaacca	2160
[0521]	aaacagcatg gtactggaac caaacagag atatagatca atggaacaga acagagccct	2220
[0522]	caaaattaat gccacatata tacaactata tgatctttga caaacctgag aaaaaccagc	2280
[0523]	aatggggaaa ggattcccca t	2301
[0524]	<210>	16
[0525]	<211>	2024
[0526]	<212>	DNA
[0527]	<213>	智人
[0528]	<400>	16
[0529]	aaggcaagag atctaggact tctagcccct gaactttcag ccgaatacat cttttccaaa	60
[0530]	ggagtgaatt caggcccttg tatcactggc agcaggacgt gaccatggag aagctgttgt	120
[0531]	gtttcttggt cttgaccagc ctctctcatg cttttggcca gacagacatg tcgaggaagg	180
[0532]	cttttgtgtt tcccaaagag tggataactt cctatgtatc cctcaaagca ccgttaacga	240
[0533]	agcctctcaa agccttcaact gtgtgcctcc acttctacac ggaactgtcc tcgaccctg	300
[0534]	ggtacagtat tttctcgat gccaccaaga gacaagacaa tgagattctc atatttttgt	360
[0535]	ctaaggatat aggatacagt ttacagtgg gtgggtctga aatattattc gaggttcctg	420
[0536]	aagtcacagt agtccagta cacatttgta caagctggga gtccgcctca gggatcgtgg	480
[0537]	agttctgggt agatgggaag cccagggtga ggaagagtct gaagaaggga tacactgtgg	540
[0538]	gggcagaagc aagcatcatc ttggggcagg agcaggattc cttcggtggg aactttgaag	600
[0539]	gaagccagtc cctggtggga gacattggaa atgtgaacat gtgggacttt gtgctgtcac	660
[0540]	cagatgagat taacaccatc tatcttggcg ggcccttcag tcctaattgc ctgaactggc	720
[0541]	gggcactgaa gtatgaagtg caaggcgaag tgttcaccaa accccagctg tgccctgag	780
[0542]	gccagctgt gggtcctgaa ggtacctccc ggttttttac accgcatggg cccacgtct	840
[0543]	ctgtctctgg tacctccgc ttttttacac tgcatggttc ccacgtctct gtctctgggc	900
[0544]	ctttgtccc ctatatgcat tgcaggctg ctccaccctc ctcagcgctt gagaatggag	960
[0545]	gtaaagtgtc tggctctggga gctcgttaac tatgtctggga aacggtccaa aagaatcaga	1020

[0546]	atttgaggtg ttttgttttc atttttattt caagttggac agatcttggg gataatttct	1080
[0547]	tacctcacat agatgagaaa actaacaccc agaaaggaga aatgatgtta taaaaaactc	1140
[0548]	ataaggcaag agctgagaag gaagcgtga ttttctattt aattccccac ccatgacccc	1200
[0549]	cagaaagcag gagggcattg cccacattca cagggtcttt cagtctcaga atcaggacac	1260
[0550]	tggccaggtg tctggtttgg gtccagagtg ctcatcatca tgtcatagaa ctgctgggcc	1320
[0551]	caggctcct gaaatgggaa gccagcaat accacgcagt ccctccactt tctcaaagca	1380
[0552]	cactggaaag gccattagaa ttgccccagc agagcagatc tgcttttttt ccagagcaaa	1440
[0553]	atgaagcact aggtataaat atgttggttac tgccaagaac ttaaataact gggtttttgtt	1500
[0554]	tgcttgcagt gctttcttaa ttttatggct cttctgggaa actcctcccc ttttccacac	1560
[0555]	gaacctgtg gggctgtgaa ttctttcttc atccccgcat tcccaatata cccaggccac	1620
[0556]	aagagtggac gtgaaccaca ggggtgtcctg tcagaggagc ccatctccca tctccccagc	1680
[0557]	tccctatctg gaggatagtt ggatagttac gtgttcctag caggaccaac tacagtcttc	1740
[0558]	ccaaggattg agttatggac tttgggagtg agacatcttc ttgctgctgg atttccaagc	1800
[0559]	tgagaggacg tgaacctggg accaccagta gccatcttgt ttgccacatg gagagagact	1860
[0560]	gtgaggacag aagccaaact ggaagtggag gagccaaggg attgacaaac aacagagcct	1920
[0561]	tgaccacgtg gagtctctga atcagccttg tctggaacca gatctacacc tggactgccc	1980
[0562]	aggtctataa gccataaag cccctgttta cttgaaaaaa aaaa	2024
[0563]	<210>	17
[0564]	<211>	224
[0565]	<212>	PRT
[0566]	<213>	智人
[0567]	<400>	17
[0568]	Met Glu Lys Leu Leu Cys Phe Leu Val Leu Thr Ser Leu Ser His Ala	
[0569]	1 5 10 15	
[0570]	Phe Gly Gln Thr Asp Met Ser Arg Lys Ala Phe Val Phe Pro Lys Glu	
[0571]	20 25 30	
[0572]	Ser Asp Thr Ser Tyr Val Ser Leu Lys Ala Pro Leu Thr Lys Pro Leu	
[0573]	35 40 45	
[0574]	Lys Ala Phe Thr Val Cys Leu His Phe Tyr Thr Glu Leu Ser Ser Thr	
[0575]	50 55 60	
[0576]	Arg Gly Tyr Ser Ile Phe Ser Tyr Ala Thr Lys Arg Gln Asp Asn Glu	
[0577]	65 70 75 80	
[0578]	Ile Leu Ile Phe Trp Ser Lys Asp Ile Gly Tyr Ser Phe Thr Val Gly	
[0579]	85 90 95	
[0580]	Gly Ser Glu Ile Leu Phe Glu Val Pro Glu Val Thr Val Ala Pro Val	
[0581]	100 105 110	
[0582]	His Ile Cys Thr Ser Trp Glu Ser Ala Ser Gly Ile Val Glu Phe Trp	
[0583]	115 120 125	
[0584]	Val Asp Gly Lys Pro Arg Val Arg Lys Ser Leu Lys Lys Gly Tyr Thr	
[0585]	130 135 140	
[0586]	Val Gly Ala Glu Ala Ser Ile Ile Leu Gly Gln Glu Gln Asp Ser Phe	
[0587]	145 150 155 160	

[0588]	Gly Gly Asn Phe Glu Gly Ser Gln Ser Leu Val Gly Asp Ile Gly Asn	
[0589]	165	170 175
[0590]	Val Asn Met Trp Asp Phe Val Leu Ser Pro Asp Glu Ile Asn Thr Ile	
[0591]	180	185 190
[0592]	Tyr Leu Gly Gly Pro Phe Ser Pro Asn Val Leu Asn Trp Arg Ala Leu	
[0593]	195	200 205
[0594]	Lys Tyr Glu Val Gln Gly Glu Val Phe Thr Lys Pro Gln Leu Trp Pro	
[0595]	210	215 220
[0596]	<210> 18	
[0597]	<211> 26803	
[0598]	<212> DNA	
[0599]	<213> 智人	
[0600]	<400> 18	
[0601]	cttgctctgt caccaggtct ggagtgcagt gctgtgatca tggttcactg cagccttgaa	60
[0602]	ctcctgggct ctggcaatcc tcctgcctga gccttctgag tagctgagac tatagatatg	120
[0603]	ggccaccaca cctggctaata ttttaatttt ttttagtaga gatgaagtct tgctatgttg	180
[0604]	accaggtcttg tgggagttca gtcaggctgg tggaaaaaat tttaaagata gttataagaa	240
[0605]	atagacacaa accttcttgt aaggctggag aggggtttaca ttgcttcagt aacagatttg	300
[0606]	gctgaaagca gcctaatacct ctctaccttt agctgatagc aaaaatgaaa ataacaaggg	360
[0607]	aatgtgagga agtttatcta aatagcttgc ttactcatgt ggctcctaaa ccaactttg	420
[0608]	atcaacctca ggtgcataat tgctctctac tcaggggggtg agcaatgtta attacctct	480
[0609]	agtgggtgtt actcgagacc tttgtcattt aatctgtatt aaataaatgt gaactttgct	540
[0610]	agcttattga ggtgatgctc cagatgcaga gcagagcccc ttagccagac tgacaggcaa	600
[0611]	aatatctgtg tcagtgtatg tctctcatcc atcactggtt cagggtctgc gggctggatt	660
[0612]	cctgcacagg ctggtcttga actcctgggc tcaagcaatc ctcccgcctg agccttctga	720
[0613]	gtagctgaga ctacagatat gggccaccac acctggctat ttttaacatt ttttagtaga	780
[0614]	gatgaagtct tgctgtgttg cccaggctgg tcttaaacctc ctgggctcaa gagctcctcc	840
[0615]	tgcttgggcc tcccaaagtg ctgggagtac aggcattgagt catggtgccc agacggacat	900
[0616]	ttttttaaaa ataaaggaat actcctgaaa cgctgaagtc ttctttgtac ccctctgtga	960
[0617]	taacatgaat agcctcttaa tgacaccaag gagcaagaca agttagtccc aaagtagctc	1020
[0618]	acatagatga tgataaagga atgaggggtg ggtgtgatct atgcaaaaaa cccttactct	1080
[0619]	ttaatgggtt gctgtttcta acataattgc aacagtaccc tacattgcta taatgcatta	1140
[0620]	tagttttcaa agtgcttttg tggcctccat aatagagagg ttgtgaggta agcttcaacc	1200
[0621]	acggctgccc tactacccaa gaggtagcac acaatgatga ataggtcaat ttctgcctct	1260
[0622]	tagtttctta gctaggagg ggcacttact ggaacagcac agaaaacaga gtctttggcc	1320
[0623]	cagtggaga atctttatca gggttatgcta cttcaagctt tcctcctgtt aaatgtgaga	1380
[0624]	ggaataaatc cctgttcctt ggatcagtgt gactctgaaa cagctggagg agagacagct	1440
[0625]	ttaggcagg tgaacagag agctccagca tatgtacttt tttttttttt ttgagatgga	1500
[0626]	gtctcgtct gtctcccagg ctggagtga gtggtcgtat cttggctcac tgcaagctct	1560
[0627]	gcctcccagg ttcatgcat tctccgcct cagcctccct agtagctggg actacaggct	1620
[0628]	cccgccacca cgcccgtcta atttttttgt attttttagta gagacagggt ttcacatgt	1680
[0629]	tggccaggcc agtcttgaac tcctgacctg aggtgatcca cctgcctcag tctcccaaag	1740

[0630]	tgctgggatt acaggcgtga gccactgaac ttggccaagt gcactacttt taaaagttaa	1800
[0631]	agtattatgc agccatgagg gaattattgtg caagaagaaa gctttttacaa gaaaaacttg	1860
[0632]	aaacattggt atttttgcct cttttttaac aactagagtc gttttgggag ttgtttcttg	1920
[0633]	tcgaagaaac aacccatggt tattttccca gtatggcagg accatgtagg aaagcaaaat	1980
[0634]	tacccctcag gagaggaaat tctctgacac tctataaggc tccataaccc tcctctgaac	2040
[0635]	tgtggccaac aagattgggt agcacttttt aaggtagttt aagaaaaata ggctgtgcat	2100
[0636]	ggtggtttat gcctgtaate ccagcacttt gggaggccga ggtgagtgga tcacctgagg	2160
[0637]	tcaggagttt gagaccagcc tgaccaatat ggtgaaaccc catctctact gaaaatacaa	2220
[0638]	aaattagccg ggtgtggtgg cgggcacctg tagtcccagc tactcgggag gctgaggcag	2280
[0639]	gagaattgct tgaacctggg aggcggaggt tgcagtgagc cgagactgtg ccactgcact	2340
[0640]	ccagcctggg tgacagagca ggactccatc tcaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aagaaagaaa	2400
[0641]	gaaaaatata tagtgagccc aataaagctg tataatctaa atcaaactg acttgcatgc	2460
[0642]	ctggagactt tgcactagaa aaatatttct acctaaaaaa tcaaatttta ttttctttct	2520
[0643]	cacaaatatt caatctgctt tcatctcagt tcttcctacc ttgtcaaacc tctccccaca	2580
[0644]	tttctattc tttttctctc cagcctgata tctctcatta tactgcttaa gagaaatggt	2640
[0645]	atgttactat tcttttctcc cagaactgtt tctctggttc ttttaaggtg ctgagtacac	2700
[0646]	actgtgcctt cttcctttta gccctctctt ctcttgttc cctgagcctt acctttatga	2760
[0647]	ccttagaact tcaagttccc actacaattt taaatataga ctattttgct tttcctccta	2820
[0648]	ctagggagct taaattgcct ctaattacac tgttttcccg agtccttctt ctcttttgca	2880
[0649]	atttagatat agcacagaag cacattttgc ttgactgtcc tctgaactgt catgctgttt	2940
[0650]	tgatgtggtt ctattgtcca agagtcttgg ttaaataata gcccagcatc ccacctgtgt	3000
[0651]	ttaaaagaac tgcttcacag gcaaatcaaa aagcccatgg atccgaagtc acaatgggcg	3060
[0652]	ttgctattca aacagacca gattgtctatt caacgcttgg ttgaaaaata aatttcagtt	3120
[0653]	tcattcacct aatatatttc cttctatttt gtaggatggt atgctcttac ttcaatttgg	3180
[0654]	acttgttcac aattgaacgt taacatagcc ttatagatta gcctgttttc attggtccag	3240
[0655]	agtattctcc aaataaagca gggctctgtc attttaagca actcccctga acaatttcat	3300
[0656]	gggcattctc aaatttgaga actacctgaa aagctgtgtt ggagaaaaga acaaccaatg	3360
[0657]	aatgtggcag gacagaatat tgaacattaa cttccctttt cctcttctcc catctgttct	3420
[0658]	cttcatttat ccctaccgct ccgctcagtc tegttattca ggcaacagtt attttgccat	3480
[0659]	tatttcctca agaaaggaac aaaagtaaac acaattgctt tctgattttt tttttttttt	3540
[0660]	tgcattttaa aatggacttt gaaaccataa gcaaagaggt gtttaagagt ctttccaaag	3600
[0661]	ccaaaaatga aggttttgaa atttcaaagt cactgccttg aagagactcg aggtttggag	3660
[0662]	tgtgtacagt atgtcggagc tggacttttc tccttctga gactagataa cggctctgaat	3720
[0663]	ccaagacagt tttcatgatt tcagaggaag tggctcaagt gtctgtgagg tagaccttct	3780
[0664]	gcttaagagc agtcaggagg ccgggtgccg tggctcacgc ctgtaatccc agcacttttg	3840
[0665]	gagaccgagg tgggcggatc acctgaggtc aggagttaa gacaagcctg accaacaatg	3900
[0666]	agaaaccctg tctctactaa aaatacaaaa aattggccgg gcacgggtggc acatgcactc	3960
[0667]	cagcctgggc aacaatagtg aaactccatc tcaaaaaaaaa acaaaaaaaaa agagaagaaa	4020
[0668]	agaaaagaaa aggagcagtc aggatgtgtg cctccaaagc tgaggtagac aaaaagatac	4080
[0669]	cagagttcta gaggcctgcc aggcacagca gcagcagcag aaggaaggtg tgggcgagaa	4140
[0670]	cagggcagcc aggcgtgtgc cacctcccag acacaattat tgggaatgga gggcaagtgg	4200
[0671]	tgatgggaga aaatcttgac ttaattgatg tcaagattaa agaaatgcc aatgggtggca	4260

[0672]	tttaagttca	cacataggta	aagaaagtta	tgcatcttact	gtgaaagtca	tcccactatt	4320
[0673]	tagtagaaac	aggagatctg	gattcttggtc	aagagtctct	tttgccaact	gtggcaccac	4380
[0674]	tgagcagcgg	cacagctttt	gtgaatcctg	ggttcttcat	tattaaaatg	gggacattag	4440
[0675]	cgttgggttg	agtataagaa	atggacattt	ttgcaggtca	aaaatggttg	aatatttgca	4500
[0676]	ttttcatatg	attcaaccga	atacttactt	cacaggcata	aggaaaaaaa	tagaataaca	4560
[0677]	tactaacaac	tgtccctgga	gtaagtactt	aacaaataca	tgatttataa	agaagatatg	4620
[0678]	tgaaagatat	ttgtaagtac	atgatttata	gaaagatatg	aaagtatgta	aacccttggtg	4680
[0679]	gtctaattggt	cacagaataa	tctgagctta	atatccctgc	tccctaccat	acagaaggca	4740
[0680]	aaatgcctat	taggggtttt	ctttcttcac	cctctccttc	tttttctctc	tcctcttgac	4800
[0681]	tcctcctcat	cctcctcttt	cttcttcccc	ttattaatgt	ctaaaaaggg	gctgagcatg	4860
[0682]	gtggctcatg	cctgtaatcc	tagcactctg	ggaagctgcg	gcaggtggat	cacctgaggc	4920
[0683]	caggagtttg	aaaccagcct	ggtcaacatg	gcaaaacccc	atccctacta	aaaatacaaa	4980
[0684]	aattaccag	gtgtggtggc	aggcacctgt	aattccaact	acccgggagg	ctgaggcagg	5040
[0685]	agaatcgctt	aaaccggga	ggcagagggt	gcagtgagcc	aagattgtgc	cactgttgtc	5100
[0686]	catcctgggt	gacagaggga	gactctgtct	caagataaat	aataataata	ataataattt	5160
[0687]	ctaaaaaggt	aatacatttt	catagttcaa	aaaccaaag	gtataaaagg	aaatacagta	5220
[0688]	aaaaatttcc	tatcatatca	ctgtctagag	tactattcct	tatatatttt	cctgattttt	5280
[0689]	gagtatttta	aaatgtgagt	gttggtatg	agtgttggt	ttaaaaagtt	ttatgataat	5340
[0690]	ttgtgtatat	ttgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	gtgtgtgtgt	atagtagtcc	aagactatca	5400
[0691]	gtttatgaat	aataagagga	gacctatgga	aaaccagtcc	ctttgaccaa	gttcaactcag	5460
[0692]	ataatcagca	gcagggtctg	gacattaatt	acagttatcc	aacatccttt	gaggtctcac	5520
[0693]	atgacaaatt	acaaatatgg	agtgtaaatg	taaccactt	tgctaggcaa	aaaaagccct	5580
[0694]	gtttttttta	aaaatatata	tttttggtt	atgggcaaca	gaagccaggg	agacgtacag	5640
[0695]	tcaaacctca	tttctcatgg	ctttcatatc	tgcaaattct	cctactcatt	aaaagttatt	5700
[0696]	tataactccc	gaatcaatac	ccacagcact	tttgtgatca	ttggcagaca	tgtgcagaaa	5760
[0697]	agaaaaaaa	attgagttgt	tgattgcaca	cattcccagc	tgaatttcaa	caaagcaaca	5820
[0698]	ctctgccttc	ccacttcagc	tttcttacta	tatgtgtgtc	ctttttctgt	ttatttagta	5880
[0699]	ccatgttttt	cacactttcg	ttcttttttg	tggtgatttt	gctgttttaa	atggccaaca	5940
[0700]	agtgtagtgc	taagtgtgc	gtaggttct	taagcacaag	aaggctatga	tgtgccttat	6000
[0701]	ggagaaaata	cgtgtgttg	atcagtttca	ctcaagcatg	agttatggcg	ctattagctg	6060
[0702]	tgagttcaat	gttaacaaat	caacaatata	tgctaaagtg	tctttaaaca	gaaacacaca	6120
[0703]	taaaacaagg	ttatatgttt	ggttggcaaa	aatgttataa	ccagaagctt	gcagaaacct	6180
[0704]	aacctgtat	ttcccttaag	agcaatggtt	cattattcac	taattcaatg	tttacagcaa	6240
[0705]	ctttataaac	tataactacc	atgaataatg	agaattgact	atgttttaga	tcataatacc	6300
[0706]	tgaagtgaag	ttttccatca	tggttttttag	ttcttagagt	ccatttaagt	tttttaaaaa	6360
[0707]	tatgatagct	atcctatcac	atcccacatt	cttgagatta	aaaaattaat	cttttatttg	6420
[0708]	gtacagaaaa	ggctcctgcg	tgcatTTTTg	gaggggctgg	accgctgagg	aagtcatggt	6480
[0709]	tggtcaagt	ggtttaaatg	cattgctaatt	ttcatagcct	ctgaaccact	tatgaaacaa	6540
[0710]	tactgatgat	atgtcagtag	ctatgtttgc	agctccttca	ggaatgctta	tatcttttac	6600
[0711]	tgctggtaaa	gaagaaattt	atagtaatag	atTTTTTTTT	tttttagata	gagtctcact	6660
[0712]	ctgtcgccta	ggctggatta	cagcggcttg	atcacggttt	actgcagcct	ggatctccca	6720
[0713]	ggctctccta	ctgtagcctc	cccagtaact	agggccccca	cacaggcatc	accacaccca	6780

[0714]	gctcattttt ttatgtttta tagagacagg gtcttactat gttttccagg ctggtctcaa	6840
[0715]	acttctgggc tcaagcaatc ctctactttt ggcctcccaa agtgctgaaa ttacaggcat	6900
[0716]	gaaccactgc acctggttta tggtcacttt aagtagagac ttatgagtgc gtatcattgt	6960
[0717]	atcaccaatc tgagactcaa ttttatcttt ctgttaatag acaatgcagt ttttctgtta	7020
[0718]	attacaatga aaatcaaggg ttgcttagca agtttttact cataactcca agttttgtga	7080
[0719]	cttatagtga gaaatgggta taattctttg tgatttgta aaatgcagta tttcgaggag	7140
[0720]	ggataacata taaaatttaa cagtttccta tcattatttt tatecttttg aaccactgta	7200
[0721]	tactacagat agacaaaggc agctttggcc acttactcct cagtgtgact aagttgacca	7260
[0722]	gatgttttcc agaccacagg ttctgtcaag agacagtgtg gagagaaatg ggtaggcagg	7320
[0723]	tatggaaaga agagtcagaa acagatagtg agctaacttc taaaaatggc tcgttatggc	7380
[0724]	ctgagctgtg ttctctctcc cgcaaaaaga tatgttgagg tcgtaatccc cagtacctca	7440
[0725]	gaatgtggcc ttatttgagg attcgatatt tacagaggta agcaagttaa aatgagatca	7500
[0726]	ctatagtggg tcctaattca atacgactgg tatccttaca aaaaagggga aatttaacca	7560
[0727]	cagatacaga cacacacata gggagagtgc tagtgaaggt gaagtcagag attggaatga	7620
[0728]	tgtagcagaa gcctaggaat gccaaaagatt gccagcaaac caccagaagc tgggagagcc	7680
[0729]	acatggaaca gattctcctt cacagtcccc tgaaagaacc aactctcctg acacctcgat	7740
[0730]	ttcagacttc tagcctccag agctggggtc aatgagcttc tctcattaag ccatcatcca	7800
[0731]	gtgtatggta ctttgttaca gcagtcttag caaatgcagt gttcctcact ggaacctga	7860
[0732]	atttccatgc atttatttca tttaaataat aaaacggatc ccctttgttg cttgtagttc	7920
[0733]	tgttccattt caaaaatcca gaaaaaagat ttgttcagaa gctagaaatg atgaactgga	7980
[0734]	tcttgcccaa ggtcataaaa ccacaaaacc ctttacagag cacaaaagtc tgatttttca	8040
[0735]	aagcttctct caaaagatgg gtcactcctt agtcatttag gccactgaca actgccttg	8100
[0736]	actctttatt tattttattt tttatttatt tatttaattt ttttgagaca gagtcttgct	8160
[0737]	ttgtcgccca ggctggagtgc cagtggcgtg atctgagctc actgcaagcc ctgcctccc	8220
[0738]	ggttgacgcc attctcctgc ctacgcctcc caagtagctg ggactacagg caccgccac	8280
[0739]	cacgccggc taattttttg tattttgttt agtagagaca gggtttcacc atgttagcca	8340
[0740]	ggatggtctc gaggtcctga ccttgtgac caccgcctt ggcctcccaa agtgctggga	8400
[0741]	ttacaggcgt gagccactgc gcctggcctg gactcttaca tataataagc ttgacttatc	8460
[0742]	gtacaactta taattgatgc ttacacgtca tgggaagatc aaattaatgc agagagcgac	8520
[0743]	tacgtttctg gtgggagagc agcaggggtc ttgagaggaa cagcagtgtt gactgtttcg	8580
[0744]	ctacctactc tgggtgctga ttacatcttt ctttcgtgca ggcaaatcca cttggagcta	8640
[0745]	ttttgggctc actgtgggca tcattctttg tatactctgc tcctttcccc catagtttct	8700
[0746]	ctattgatgg gggattacta aagaatgaag aaaagaacaa aatgaaagt gcttttgaaa	8760
[0747]	aattttaaat gactgtcact atgtaacata ttcattattt catgtctcca ctggacattt	8820
[0748]	tggagatgtg agccttgcaa tacctacatg aatgcttcta tgattatgat tattgttttg	8880
[0749]	ctcttcgcct aacaacttgc caagtattgt caacctcagt gtgtgagatg gggtcactc	8940
[0750]	aaacatcagg gccgaagtca ggtagttcag ttaagtgaat ttgataccag gaactagtta	9000
[0751]	caaaggagtt ggaagggtg gaaagccaaa ctggagaaga aggggaaccc cagagtaaca	9060
[0752]	atagcaggaa gcctctaccg tctacctcta gaactgggga ggagctgagt taacagagtc	9120
[0753]	ctggagccat tgctggggaa gaagaacccc aactgcagag gaaaagtggc cattgtgaag	9180
[0754]	aagtgatgg tggagaagtc gtctgaatca aaggggagag gatatgttg ctcctttatc	9240
[0755]	tttttatctt tcattgtcct aattccttct gggcatggtt aaatgagccc aggaaatgca	9300

[0756]	gttggcagga atcagcttcc tgtgacatag acagagtaag agaaggacaa aaataatgaa	9360
[0757]	tctgagagca agcaggcaaa tgaccagcac attaagccta gcacacagta tgttatacgg	9420
[0758]	gatttggggt agcaaaagat gaaggcaggt cagagaagcc acaactaggg gatgggcaag	9480
[0759]	gtcaatgagg tatgacgggt attgtataca ggaagagggt cataaacagg agtggagtca	9540
[0760]	atacaggaga ctaacatata cacatcataa atattagtag agaagcataa aatagtctcc	9600
[0761]	tggagatcag ggaaacagga aattataggt tttcaggata attcagccat atccaggaaa	9660
[0762]	cacacacagt gaagtaacaa agagtcaata ggcttagagt ggtacaattc attatgcaca	9720
[0763]	tgtaggaatt cattccaaat aataggctga aatgtagaca tgagaatcca aaaaagatgt	9780
[0764]	tttcttagtt tttgccaata tcttagctac gtttttttg gttcaacaaa gtaagttaac	9840
[0765]	agtcatatct gcttggaat tgtatttagg ccagggtcag tgtctcacgc ctgtaatccc	9900
[0766]	agcacttggg gtggctgagg caggaggatc ccttgagccc aggagttaga ggctgcagt	9960
[0767]	agcgacaact acaccactgc attccagtct gggtagacaga acaaaaactt attaaaaaa	10020
[0768]	gaaaaaaaa aggtcgggcg cggtagctca cgcctgtaat cccagcactt tgggaggtcg	10080
[0769]	aggtgggcgg atcacgagtc aagagatgga gaccatcttg gtcaacatgg tgaaaccca	10140
[0770]	tctctactaa aaatacaaaa attagctggg catggtaggca tgcacctgta gtcccaccta	10200
[0771]	ttcaggaggc tgaggcagga gaatcgttg aaccgggaa gcggaggttg cagtgcagt	10260
[0772]	agattgcacc actgcactcc atcctgtcga gactctgtct caaaaagaaa aaaaaggaaa	10320
[0773]	agaaactatt gaaatagctg atattagttt gcttacttgt cgttactctt tttcatgat	10380
[0774]	gattataaag aaaagttata actattttaa ttttctgtg atttgaagtc tctataaaca	10440
[0775]	gtacattcct ttttggtaga cagaggcac ttatctgcaa gaaaggcaaa gaaaatggaa	10500
[0776]	aagttaatga aagaggaatc atccaatcca cgaacagaat gaaaccacat acacagtga	10560
[0777]	gaaacttgtc ttacattttc ttccttatat tacttatcat tcatggtagt gactactttg	10620
[0778]	gggcttgagt aaagcttctc taatttatc catgtagcat catatgtgaa aaagacaaat	10680
[0779]	agatacttta gacatgataa taacacttta ttttttattt atttgtttat tttgagacag	10740
[0780]	agttttgtc ttgttgccca ggctggagt caatggtagc atctcagctc actgcaacct	10800
[0781]	ctgcctctg ggttcaagcg actctcctga ctcagcctcc caagtagctg ggattacagg	10860
[0782]	cacgcatcac cacgcccagc taatttttg taattttagt agagacaggg tttctccgtg	10920
[0783]	ttggccgggc tggcctcaaa ctctgacct cagggtgatcc acccacttg gtctcccgaa	10980
[0784]	gtgctgggat tatagtgtag agccaccatg cctggcccat aacaccttat taaaaataa	11040
[0785]	tctgtctgga tccatacaac ttgtctggat aactaaattg gaaattattc cttgttttaa	11100
[0786]	agtaattcaa ttgaaaattt ttaaattttt ttgttaatca agcacttttt ggtggaatct	11160
[0787]	aaattaacac atgtaggaga tgcctgtttc actaattaca caggcatctt gcagtaatta	11220
[0788]	atgtctggga ggaaggaatg tcttttctt actctcttct tcttcacaaa aatgtgaatt	11280
[0789]	ttgaaaagca ataattgaag catgtagaat tatagaaata caaatgtata taactatcac	11340
[0790]	aaaaaaaaatga ggccaaagga ctattcagat ataattaggc tatggtagct gtaattatct	11400
[0791]	aggaaattaa taaaattcat tcacctagaa attattagtg agcatcaaat atgtgtcagc	11460
[0792]	actaggctag ggtctcagaa cgtacagata aatcatagtt ctggcttcag ggagtatat	11520
[0793]	agattagaga taaaacctaa ctacaggggc tgggcacggg agctcatacc tgtaatecca	11580
[0794]	ccactttggg aggccgaggc gggtagatcg cctgaggtca aggagtttga gaccagcctg	11640
[0795]	gccaacatga taaaatctg tctactactaa aaatacaaaa gttagccggg aggtagtatg	11700
[0796]	tgcacctgta atcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga gaatctcttg agcctgcggg	11760
[0797]	ggaggttgtag gtgagctgag atcacgacac tgcactccaa tctgggcgag agagtgcagc	11820

[0798]	cctatctcaa aaccccaaac aaaacaaaca aaaaaaccaa acctaactac agggctatga	11880
[0799]	gagatgacta ctggcaagga gccacaggta gaacaaaggg gatgtgtccc caggcaaagg	11940
[0800]	gtagtcagca agcctgcaac ctcagggttc cgggatctga gcctctggct cttggctagg	12000
[0801]	caggcccaaa gcgttgccct cctgccatgg caagctccag cctggtctcc caccttgagc	12060
[0802]	taacattcat atgtttaga cacagccacg cttcctgctt acctgtcact tccagttctc	12120
[0803]	gaaggcaccc ttttcaaatg aaaatccgcc ctttttcaca tcaaacagct catctggtcc	12180
[0804]	tgtggattac atttctcaga aatgcctctg aacattcgcc tctctccac cccactgcc	12240
[0805]	tctgctacag tgcagggtct cgccatttct gatttgttct gtcacacact cgtttatcag	12300
[0806]	gtctctccat ctctgtttt gacatgctgt aaagcaattt gccactggaa aaaagggtc	12360
[0807]	tctttttttt tttgagacgg agtctcgtc tgctgccag gctggagtgc aatggcatga	12420
[0808]	tctcggtca ctgcaacctc tgccctccaa gttcaagtga ttctcctgcc tcagcctccc	12480
[0809]	taaagtctgg gattacaggt gcacgccacc aagcccggt aatttttga ttttagtag	12540
[0810]	acgtggggtt tcaccatatt ggccaagctg gtctcgaact cctgacctca ggtgatccac	12600
[0811]	ccgcctcggc ctcccaaagt gctgggattt cagggtgtgag gcacgtgcc cggcctctct	12660
[0812]	ttccaaagta tgttattatt tttccaaaga ccctttgacg gatcctcatt tcctacacac	12720
[0813]	agtgttctc aaacttgat gtactccaga attacatagg aaattcttca ttttttaga	12780
[0814]	cgaggctctg ctatgtttct caggttggtc tcaaactctt gacctcgtgt gatcctccgg	12840
[0815]	ccgcagtctc ccaagtagct gagattatag gcgtgccact gagccagct ggaaattttt	12900
[0816]	ttaaaacaca gattcctctg aatcaaaatt tctagaagt aggtctgagc aatctgtatt	12960
[0817]	tttaacaagt tatccagatg gctctttact gtcagtctgg ttccagctga gggagtttta	13020
[0818]	gaattacaag gcaaagtcca aacttagcac acaaagtcac tcacatcaac tcttcccctg	13080
[0819]	tacacaccct atgtcatagc cagagttgta acccatttct taaacacca gggttctttt	13140
[0820]	aagtctctgt gtcatgtat gttattttct ctagaattgc ctttaacctc ctttccacc	13200
[0821]	tggaaagcat tcctaaagcc atctttgaag ctttctttga tctctaactt agagtctctc	13260
[0822]	tctccttcta aagccctgtg ttaatcaact gtcatgggt actttaattt ttacttgctt	13320
[0823]	gtttctcttt acggtacttt gacttcaaag ggtgggctg caaattagtc atctccttag	13380
[0824]	agtccagcct tgttcctagt tcctaactgg cacttaatat aaacgaatga atgaatggac	13440
[0825]	aatgaagag aatgctagtt atgataaaga attggccgtg tatgagacta cttctcttta	13500
[0826]	tgaactaaat aattatatgc ctttcaataa aatactagta cacgtagta gcacaagctc	13560
[0827]	atcagcattt gagatgatat ggaaaccaa ataaacaaat gctaccacaa aaacataatg	13620
[0828]	actgctttcc ccagtcagg actgatggaa tcatcaaaaca ttgagattaa tgtaatgttt	13680
[0829]	ggcagatgtc cagtgttttt atttttcatt tgcctttgtg ttcatthtat gactaacaat	13740
[0830]	ataataaaca cacacatact cacagtacat cttttttttt ttttttttg caaagcccag	13800
[0831]	ttttcttcat cgcatactt tgttttcttc aagtatcccc ttacttaatg ttggtagtat	13860
[0832]	tttttttaat gaaatataaa tcctaacca ccaagcaaga aatgagactc ttaattgcat	13920
[0833]	cagtttacag tgcaatgtga gtgtaaata tagtaaatga atttttaatg gacttttttt	13980
[0834]	tttcccggtt ttgcttgctt tacattcatt atccctccct gggtaataaa catttatttt	14040
[0835]	tccctttgta accactctc ccttctgtc catgtggttc tttttagtgg agctggtggt	14100
[0836]	agggatgtgg catgagattc aagcttgcc acctggagtc actgtgttgt gctccagaag	14160
[0837]	gacacctgat ccaagtcagc cagtaagagt gagccccagg atttttgctt ggaccactga	14220
[0838]	ggaaaagtgt actctgccct gtggctgac aaccattagg atataagcca ttgtttagc	14280
[0839]	tgtgtgagtc aagctacctg agaatgagga caacacagt gcaagcaaca ccaagagaga	14340

[0840]	aaaagaggca gattctgatg acatttttga gcctttgcat ccagctatgc ctgaatccaa	14400
[0841]	tttatccctt ggaatttaca cttacttgag ctccaccac ttgaaagaaa acatttcttt	14460
[0842]	ttattcttag cctgatttga atttggcctc tctcatttac taccctaaagt gtcttgacca	14520
[0843]	ctagaatatt atgccagact ttacagcatc attgaatttg ccactttcca gaagagttgt	14580
[0844]	gtgaattttc aatgtagctt ttaccttcta tgagtatcta gagatatatt taagtagaag	14640
[0845]	tactccacta gtttgttgag agatcttaag tcaactaatt tctctgtacc ctagttccct	14700
[0846]	catttgctag acctagggag ctataatgtt ccttctgcaa aatttcttatt ttgtgaaata	14760
[0847]	ttctagaatg tctaactgat acactgctag aacaactgac tgctatttaa gaagagttga	14820
[0848]	ctgctattta aggatcataa ttctctaggc ataagtgtg tgacggcaca gcgtgtgcat	14880
[0849]	cgggctgag ggggtgggtg gagcagaaag taggaggaga aagtttgata aacttccctt	14940
[0850]	tggataaatt gaaaacagtc aaataattta taatttctta tattatcatt attagcttct	15000
[0851]	tctataatta ggagacttgt tccaaaatgt gagaattgtc acaagttgtc aaattcatca	15060
[0852]	aaggaagaaa atggatgtct cacaaaaaag tatgctcagt ccaatttctt ctcgtcacac	15120
[0853]	tggaacaaac tgaacagttt tacacagaga tgagaagcct ggacattttt caaatatgtt	15180
[0854]	ttgaagagaa tggcaatgcc tgagacagaa gtaggaaaaa gcaatgaata tttaaaaatc	15240
[0855]	tgagctgggtg taaaactaga aatagtttta gtaagaacaa tgtgatgtgc tacactaagt	15300
[0856]	gaaatgtata cattgggcca cattataatc aaaaataaga atgtactttt attcatcttt	15360
[0857]	tatttaacaa ataatacagg tggcgggcgc ggtggctcat gcctgtaac ccagcacttt	15420
[0858]	gggaggccaa ggtgggtgga tcatgaggtc aggagttcaa gaccagcctg gacaacgtgg	15480
[0859]	tgaaccccg tctctactaa aaatacaaaa attagctggg tggggtggca tatgcctgta	15540
[0860]	ataccagctg ctcggggggc tgaggcagga gaatcgcttg aacttgggaa gtggaggttg	15600
[0861]	cagtcagcca agatttgtcc attgcgctcc agcctgggtg acagagcaag agactctgtc	15660
[0862]	tcaaaaggaa aaaagaaaaa aaaaaaatca aggtaccatt tgtaccattt cctggaattt	15720
[0863]	ctccaaagtg gcaaggtcac atgtttatac attagactcc cagtttaaca cacagcagac	15780
[0864]	aataactttt tttttttttt tttgagatgg agtctcgtc tgtcaccag gctggagtgc	15840
[0865]	agtggcacaa tcttgctga ctgcaacctc cgcttcccga gttcaagcga ttctcctgcc	15900
[0866]	tcagcctccc gagtagctgg gattacaggc atatgccacc atgccagct aatttttgta	15960
[0867]	tttttagtgg agatggggtt tcaccacatt gtccaggctg gtctcaaact cctgacctca	16020
[0868]	taatccagcc acctcagct cccgaagtgc tgggtccacc ttccttcttt tctcccttc	16080
[0869]	atccttctcc cttttattec atttttctaa atattagacc atagtacaaa tcaaaagtca	16140
[0870]	caaaactgata ggctgcaatg tagatacagc tgggaaaaatg ttttgtttgc agaacttg	16200
[0871]	ggaaatttaa catgaaaaac tggaagatct caatccacat ggccacatgg taatattatt	16260
[0872]	aatgttgtag gggtttcca attcaacatg tcctctgcat ccctactatt tatactgcca	16320
[0873]	ctcatccacc tttctgtatt actggcctat cacctataca cgtttgagtt tatattcttc	16380
[0874]	tggctttact tagcaactta ctttttatat ttaacattac aacatggtat tatcaattag	16440
[0875]	tattcgattc agttgcatat aacaaaaaat gccaaattat actggcttaa acactaagga	16500
[0876]	tttatttttc tgtcatataa aacaagtctg gaggtgggta gtccagggtt aatatgacac	16560
[0877]	tccagtgtca caaggtacct gggctccttc tatttatctt tttttttttt ttttttgaga	16620
[0878]	cggagtcttg ctctgtagcc caggctggag tgcagtgtg cgatctgggc tcaactgcaag	16680
[0879]	cttcgcctcc cgggttcaca ccattctcct gcctcagcct ccggagtagc tgggactaca	16740
[0880]	ggcgcccgcc accacgcccg gctaattttt ttgttatttt taatagagac gaggtttaca	16800
[0881]	ccgtgttagc caggatggtc tcgatctcct gacctcgtga tccactcatc tcggcctccc	16860

[0882]	aaagtgtctgg gatttagaggc gtgagccacc gcgcctggcc ctatttatct tttataggac	16920
[0883]	atggcttcca gtctcaagtt cagtttgtca ccataatgg ccaaagagca gtagtcacct	16980
[0884]	tacctgtttc aggcaggaag ggcagagggc aagaaacaaa atgggtgctcc tcttgattga	17040
[0885]	gtcagcgttc tttaaagatg ttttcagat gttccacca gccgcgtttt ttttttttg	17100
[0886]	agagacaggg tcttgctctt gtcaccagg ctggagtaca gtggcatgat catggctcac	17160
[0887]	tgaggcctca atctcccagg ctcaagcgat cttccattt tagcctccca agtagctgga	17220
[0888]	agtagctggg accacaggca catgccacca taccctgcta actttttcat tttgtgtaga	17280
[0889]	gacaagggtg cactgtgttc tccaggtggt tctgcagttt ccaactcctg agtgcaagtg	17340
[0890]	atcctcctgc tttggcctcc caaagggtg ggattacagg tgtgagccac tgtgtctggc	17400
[0891]	caagctactt ctacttatat ctcatgtgtc ataacttgat cacacagcca catccagcta	17460
[0892]	caatggagat tgagaaatgt agtcttttgg ctgggtacac agcatctgaa taaaatccag	17520
[0893]	gcattgttac taaggaagaa ggagtaagtg tcaatctctg ctccataact ctctaggtta	17580
[0894]	atacacacag atggaggaga ttgctagtgt cccctcaaga tccagccttg ctttctgggc	17640
[0895]	taagaaagcc cctgagattt acctggccat agtggcactg ggaacaaaca atgtatttct	17700
[0896]	aaatctctg attttaaaat ctttcagaat cagatttct ccgacatcag tatttttatg	17760
[0897]	tctttagaat tcaacaaaat gaaattccta agtctaatat atgtgaatat taagttttag	17820
[0898]	cagatactgc tacataactt tccagaaggg tgtggcaatt cacatctcca ccagtgatca	17880
[0899]	gcatgttcat tttccataca gctctggata tttgtctat tttaaaatat cttcttctaa	17940
[0900]	tctataattt aaaaatgtaa cttagtagga atttaattgt tcatgtaacc aaatcttccc	18000
[0901]	attaatggt atgggtttct tcttttactt cagaaagtcc tccccactt cagagtatat	18060
[0902]	aaacattttt ttctaaattc ctttctaatt tcttataatt tatagtttta tttttgttat	18120
[0903]	ttgattcatt tattctctca acagatattt attgagcact tattatacgt caggctctct	18180
[0904]	tcaaactctg gtgagagtat tttctaactg ggagagacaa ccctagttga taagaaacaa	18240
[0905]	acaaccaat aagtaaataa gacatttccc ccagataatt aatacttggg gacgggggaa	18300
[0906]	gacagtgaga caggctactt tacactggca ggtcaggaaa ggcttctctg aggaggcaag	18360
[0907]	tgattcagga ttaattgatg actggtggag aagtccgggg agtggacaca ggtgggaaca	18420
[0908]	gcctgggtggg tgtgaacagc aacaagaagg ttaatgtggc ttcattggaac aggggtgaaga	18480
[0909]	tgagacaagc tgaacactga ggtgggcacc agaactgga gggctttgta ggtcccaata	18540
[0910]	aggagtatgg attttatgt atactggaga tttgtcatcc atctagaatc tgtttttata	18600
[0911]	tataagaaaa ggtgtatatg tttgcgcaag tgtgtgtgtg tgtgtttggg ggggcgggt	18660
[0912]	gggggcagac agggcgtaac ttttctttaa attagagtca aaatttaatt aaactattca	18720
[0913]	ttctttacag gcagtggagg gattaggatc ttatcccaca gaatctcacc tcatttcaaa	18780
[0914]	tgttgtacag atattatctg agatataatt tcaggccggg tgcggtggct cagcctgta	18840
[0915]	atctcagcac tttgggaagc cgaggcgggt ggatcattt aggtcaggag ttcaagacca	18900
[0916]	tcctggccaa catggtgaaa ccccatctct actaaaaata caaaaattag ccgggtgtgg	18960
[0917]	tggtacacgt ctataatccc agctacttga gaggtgagg caggagaatc gcttgaatcc	19020
[0918]	aggaggtgga gcttgcatg agccgagaaa acgccactgc actccagcct gggcgacagg	19080
[0919]	gcaagactct gtctcaaaaa aaaaaacgaa aaaagaaata tattttcaat gaaatcaagc	19140
[0920]	atataatgac tatttttatc ccagcatctt ggcttcttca ggctgctata acaagcatc	19200
[0921]	cctagtggag catccctaatt ctgaaaatcc aaaatccaaa acgttccaaa atctgaaacc	19260
[0922]	ttctgaacac tgacatgaca ccacaaatgg aaaattctac atgtaaatac acgtaaatac	19320
[0923]	aaactttgtt tcatgcacaa attaaaaata ttgtataaaa ttaccttcag gctatgcata	19380

[0924]	taaggcatat atgaaatata aatgaatttt gtgtttaccc atgggtctca tccccaagat	19440
[0925]	gtttcatttt gtatatgtgc atactcccaa atctgaaaaa atccaaaatc ttaaatatct	19500
[0926]	gtagtcctaa gcattttaga taagggatat tcaatccctt atccataaac aattttattta	19560
[0927]	taaacaacac aaatttaggc tttgtaaaaa atagaaattt ggccgggtgt ggtggctcac	19620
[0928]	gcttghtaatc ccagcacttt gggaggccga ggcaggcaca tcaattgagc tcaggagttt	19680
[0929]	gagaccagcc tgggtcaacat ggtgaaacct tgtctctacc aaaaatacaa aaattagcag	19740
[0930]	ggcttcgtgg catgcgcctg ttgtcccagc tactcgggag gctgaggcag gagaattgct	19800
[0931]	tgaaccgga aggcagaggt tgcagtgagc caagattgag ccactgcact ccagcctggg	19860
[0932]	ggacaagtga gactccacct caaaaaacaa acaatcaaac acaatataaa tttattttctc	19920
[0933]	atagttctgc aagctgagaa gtccaagatc aagatgtgag cagatccacc tttggtgaag	19980
[0934]	ggctgctttc catttgatag atggctgtct tcttgtgtcc tcacatggtg gaaagggtga	20040
[0935]	ggcagttttt tgaggtctct tttaaaagag aactaatccc attcatgtgg gggctctgcc	20100
[0936]	tcatgacctc atcactttcc aaaggcccca cttcctaata ccatcaccct gggggttaaa	20160
[0937]	ttttcaacac acaaattggt tggagagtga gcgaacatag acattcagtc tatagcccc	20220
[0938]	agggatgtag ccactgaata aaataatcta gaacttcac tagaggcagt ttataagtca	20280
[0939]	cataagaaaa ccagttttac ttatagtcac ataaaacttt tgataaaaaa caaccctagt	20340
[0940]	tgataagcca tttgtttact ggacttggtc ctgaagaaat gacttttggc taatcctcaa	20400
[0941]	aatgaaatct actcacagag ggcaagatct gccaccagtg aagatgttta aaacaatgtg	20460
[0942]	ctgtaggctt tgaaggcaag tctaaagaag agcttctaaa aatattttgc acaatggtag	20520
[0943]	cattaaaaga gtaggcacat gggccccaag ataacatctg tgaagaggag gaccagtgtg	20580
[0944]	tgtttccttt tgtatgttta agtactaagt cagtgtttac tttataatta aaccatattc	20640
[0945]	ctcttgatct gtccataata aggtcactct gtaatttata ataggcttct taccaaattc	20700
[0946]	aagctttaca acaaccctat aggttaaata ttcctgtgaa ttttatagat gaagaaacag	20760
[0947]	agtaagtga agagttcata ctcaattcaa gtctcttgag tctaaaatca gtgctctctc	20820
[0948]	tacataagaa gttagtgtct aagatcacac aacttgagaa gagagaagac agttttcaca	20880
[0949]	gtccctcccc tctgaccact aggtctgttg gggtagcttt acaacttacc tgctctgaat	20940
[0950]	taaggctctc tgtgaatctg attcatctgc caatttgcaa acagtcagcc ctgtagtacg	21000
[0951]	tacctaagtt gatttttaaa atactatttc tcatctttaa ataattgaaa ttgagtga	21060
[0952]	taaatttctt ggacactttt taagatccaa agacaatttg ctaatttgtc gttacaatta	21120
[0953]	aagagcccc caaaaggcgt aagaactgga ttttgacttg gacttctgtt ccttagtttc	21180
[0954]	tttaacatat tgggggccgg gagtgtgtgc tcacacctgt aatcccagca ctttgggagg	21240
[0955]	ccgaggcggg cagatcacga ggtcaggaga ttgagaccat cctggctaac acagtgaac	21300
[0956]	cccgtctcta caaaaaaac aaaaaaaaaa aaaaaaaatt agccgggtat ggtggcgggc	21360
[0957]	gcctgtagtc ccagctactc aggaggtgga ggtaggagaa tggcatgaac ccaggaggca	21420
[0958]	gagcttgacg tgagccgaga tcgcactaca ctgcactcca gcctgggcga cagagcaaga	21480
[0959]	ttccatctca aaaaaaaaaa gaaaaagata ttgggaaaac tcaattaaac tctatgggct	21540
[0960]	tctgtaccac taaggcttct caaatttgat gcaagtaatg ggaacttgct gtggctaact	21600
[0961]	tgagccacag gagaaggata ctgcaagact cacaatgct tgaaagtctt ggaacaggtt	21660
[0962]	tggaaatggg taagaaccaa ggaccgggtt gacctgaact gaaaggaaat tgaggtgcta	21720
[0963]	ttagggacaa atatgaaatg aaggatgaac tgtctctgac atcctttgct tctgtgtttg	21780
[0964]	gagatgagta agcaggaggt ggggtgcatat gcaaacaggg tggtcagaaa tgctttggcc	21840
[0965]	ggatgtgtga ctgaaggcta tgtgcagctg aggaaggctg ggccaccaca gtagcagaga	21900

[0966]	ggctgaccaa tttggcatgc agcaagcagg aagtagaagg gatcttaagc aagcaaagtg	21960
[0967]	tttgggtaga caagattatg aggaatgagc accaatgaca tttccaacaa gcactgaaag	22020
[0968]	cttccaaatg cttctaacag ttactgcctg tacaacacac ggacagtctt gactatgtga	22080
[0969]	gactgtgaca gtttcctcat gcctatgaaa tgagagacag tacttagcac tgacatgagc	22140
[0970]	ttcatatttg aaggcagcaa actactgaac cacatgtagc ttccgaaatc aaaagatgca	22200
[0971]	aactggcaga ccacaggtca gatatgacat gcagaaaaaa attagttact atcttagcct	22260
[0972]	agtttgtgct gcttacagaa tatcagagac tgggtacttt atagagaaca caaattatgt	22320
[0973]	ttcatagttt tagaggtgga gaagtccaag atcaaagggc catcatctcg tgaaggcgtc	22380
[0974]	cctgctgtgt caaaacatgg tggaaggcat cacatgggca aaagagagag agggaagcgg	22440
[0975]	gggcaaactc ctttttatca ggcacccagt cctgtgattc attcatgaag acagtgtcct	22500
[0976]	cctggcctaa tcacctctta aagctccac ctctcagcac tgttgactg gaaattatat	22560
[0977]	ttctcacaca tgaactttgg ggaacacatt caaaccatta cagttacca agataaaaat	22620
[0978]	gcagatttca gatttctctt ggggaagaaa aaaggctctg gcaataccag ggctgtattt	22680
[0979]	ccacatggca acagtgtctt gttgccttct gttgggtgtt gggctctcac attgccatac	22740
[0980]	cctcctcatg gcccccttca ctcataacag tacctgccta gacctcgaag cactagtttc	22800
[0981]	caacctgtct tgagttaact acttccatga caactgtgca aggccagagt gtgggcagct	22860
[0982]	acctgaggg ccaccggcat gggctgcca agtgaccgag ggcactaacc tctgctctcg	22920
[0983]	aaacttcttt ggtaggatct cttcactcct gacttactac ttgtaactgc tggaacaac	22980
[0984]	catttattct accctacta aaccacatct gtcttttctg tcagagccaa tcttcaagca	23040
[0985]	tatgcttctt caaaagactt taattaccag gtagtagaag cggcagcaaa gagtccccat	23100
[0986]	ctagcatctt ctaaaatgta gtggagaaac caacgacaac gaatctgaga caaccagttg	23160
[0987]	tttgacttct ctgaaaacaa cctctaaaaa aagccttctc tcgtgaatag ctgcagacat	23220
[0988]	gctgggcact aattgatgat gatgcccttt agtgagtctc ctctgcacat acctgattcc	23280
[0989]	atttgatgac tggccctcac atacctctat ctgcgaactc cggaacacag aatatcatac	23340
[0990]	aattgatgat tcaatctgga ctctgctgga gccattctct acaaagcaga cacaactttt	23400
[0991]	tcttgccctaa atcctttcaa gttgctttat ttttattttt aaactaatta ccataaatct	23460
[0992]	aatttatcaa gctgctttta agataaactt taaaatgctt agagcagtct acaaattctt	23520
[0993]	gcactgtttc actcttctct atctctcagt cttcatctcc cattgcatct tctctgactc	23580
[0994]	tttcataatg atcttcttct aatttgtgga agaagccaag cttgttctct cctcaggtcc	23640
[0995]	ttgacacttg ctgttctctc tcttgggaga ctcttcccc catcttagct tttaaatacc	23700
[0996]	agctggtcag actccttacc tgccttccac cttcctctca ttctccact cctcgccttc	23760
[0997]	atttctcaga gtctctcgct ctcttcttct tattgtctct aacacaattt gtctgttttc	23820
[0998]	cgctaactct taaactctac aagagcactt aactattttg catcccaccg aatattcgga	23880
[0999]	gtcagcacag accccgtcat aatagagtag gtaagcaatg cttacctgtc aaatgaatga	23940
[1000]	atgaaacacc cgattcatcc cccaagccag cttaatacat tagatgatct tatggactga	24000
[1001]	ataagacatc cctcctttta aagaatattt ttgttttagc ttcacatcag caaacccga	24060
[1002]	acggttcatc ctaagataag cctggtagag aggaaagata ctaaccttct agggctcctaa	24120
[1003]	agtggaaacta ggaacttatt agatatgcac attctcagge attatttccg atagcccagt	24180
[1004]	cagagaattc tgggggtatg gccagcaat ctgttttaac aaacctttca ggtaattctg	24240
[1005]	atacacacta aagtttgaag ggtttcttta aggctttcca gttttctttt cttttttgga	24300
[1006]	gggatggggg ggggtctccc catgttggcc aggctgtgtc cgaactccta gcctcaagct	24360
[1007]	atcctatcct cccacctcgg ctttccaaag cattgaaatt acaggcatga cccactgcgg	24420

[1008]	ctcgcctccg tttctaactt aaaaaaattt tctttggagg ggagccttaa tcctttctat	24480
[1009]	tatcctgcta gtagaatctt actactcctg agggtaatct ttgtcataat ccaaaagcct	24540
[1010]	tgaataaagg cctatttgta tagttatgca gaatatattc ctgggaggtt tgccttccta	24600
[1011]	ggagcacagg tcggccctgg gaggtggggg ttggggggca gggctgcatt ctaaagtcct	24660
[1012]	gtaacaacgc acaagtacaa ctgaatagaa ctcggaacaa aggcacacagg gccacggtgc	24720
[1013]	aagtctttgt tcatccgttc cccgactgct caccctgtct gataccgctc ttttccaccc	24780
[1014]	agaaaagcag ccaactcaagt tttaagaatg gatgtatgcc gcggacgttt tcgattaggc	24840
[1015]	cgttttctct caggcactgg aggatattcg tggctgcagg aggcgcttcc accctttcct	24900
[1016]	caacctagca aagaagtaac tgaaactaac ccaagggtta caaccgaaaa gcccttcca	24960
[1017]	gcttcagaag cagaactgga agctcggata gacttctccg cctctacact cctggaaaac	25020
[1018]	ccgcagtgga tttcaccaac ttcaggatcg gagcccaggc aggcgaacgt acctatttgc	25080
[1019]	gcatgctcgc tagccccctc cgctcggagc ggaaggggga gcgctggggg cctgggcctg	25140
[1020]	gcctggccgg ggcgtcggca ccggcggcca tcttggttc ccggggaaag gcggcgtgag	25200
[1021]	gggaagaagt tgtagggtgg gggcaggagt gaggaggagg gaagagagag ggggaggagg	25260
[1022]	ccgcggcggg gcaggcggg gactgcctgc ctgcctgggt tgcggaagt atagccgccg	25320
[1023]	accgagcctg ctgctttctt gctactgctt cggcttcccg gctaccccc ggacggtgaa	25380
[1024]	ggcgccccag ctgtggatgg tcagatagcc cttgtctccc gccgccaatc tctggcccc	25440
[1025]	agcagcacgg agcagacggc ggcagcagca gcagcaggcg aggaggaaga tggcgggacg	25500
[1026]	gctgccggcc tgttgtgtgg actgtggcac ggggtaaggg ggcttacggg cgggggtggg	25560
[1027]	gaaactgagg cggaggaagg aagatggcgg gggagggagg aggccgggaa atgaatggtg	25620
[1028]	cggcgagggt ccgccgccg ctgtcagtc tagaccgcc gccagcgag ggggtggggc	25680
[1029]	cgcagccagg gcctcgcggg tccctcgtt tctccctcct gggactgggg cgggggcgcg	25740
[1030]	ggcccagat tcaacccca accctcccag cggctttctc cgcgcgaccc ctcccgccc	25800
[1031]	ttccccact acggtgggca gcgccgcca aaggcgctg gggacggtcg tcttgggggt	25860
[1032]	ggtccccggg cccgacccat ccggtttcc tttccctccg cgeccgtttt tgccagtcgg	25920
[1033]	tttggggacc caggggccga gctcggggac tggcctggca ggggagctag aaaagagaag	25980
[1034]	cgctcctggt aggtttgaca agatcgtgt gacaacattc tgcccagggt gtgggtggg	26040
[1035]	aaagggaaga atcggactct gaaaatggga acctacagt gggctttcat ttgaccaccc	26100
[1036]	accttctcct ttcgactcct ggtcatttcc atctccctct gcgttttaac cggatgaacca	26160
[1037]	agtcacattt taattcgagg gagaaagatg tcatgtgtta cttctgtagc ctcaaaaaag	26220
[1038]	tccccagtg agcaagcgcg ctgcaacttc cttagttttg tcaaagccgc ttcctgcttt	26280
[1039]	cagtctttta tacccttata aggtagtttt tagtttccaa cctgagcaca tcttactaga	26340
[1040]	acttttaagc aggttttaaa gagactgaat taccggtgct tgggtgtccat ttatatgact	26400
[1041]	taaaaaaatg tacttatgtt tcatggagt ggggaaagga agcaccctgg aaaataaact	26460
[1042]	aatttaagtt gtattcgttc attctgtgat ggtatcttga aggaagcagg aaggtataga	26520
[1043]	ggtatatagg aggggtttta agttgcaaat agttactcgt agatatgtag ggtagtttgc	26580
[1044]	gaaaatgtag agtggcttta aagtgtggtc gttcattttg tattaataga cgtttttagag	26640
[1045]	agttgtacca cactcataac tgcatagaga atagactacc cttattttta tgtagaatca	26700
[1046]	ctgcttcagg atgacatata ggaaagtgg ttttttttct gtgctgatga catctctcca	26760
[1047]	attcccagaa cactcccagt tttttttttt tgagggggaa gtc	26803
[1048]	<210> 19	
[1049]	<211> 26803	

[1050]	<212> DNA	
[1051]	<213> 智人	
[1052]	<400> 19	
[1053]	gccgcaccta ccgctggcct cagacatcag caccceaaag ggtatgttgg agtcccatgg	60
[1054]	tggagggtgcc ggccgctcct ccacgcactt gatgtatacc gaggatccca tgcttgacgt	120
[1055]	cgcagggggc attagccagg agcacgttgc tgggatgcca gtccaggctg aggatggtgg	180
[1056]	agccaatggg cttcttgatg tactttgcaca cccaccagt attctcccgc tggaaataac	240
[1057]	agatggcgat gacacacagc tgccgcccac agcaaacttg tcctgtgggc ccagcacaca	300
[1058]	cagcaggcag tgggtgcggg cttaccctcc tggcccgtca gcgtccacac agaggccttg	360
[1059]	tggcctgtgc cataggtcac gatgaggtta ctcttgagg cccagttgat gccttttacc	420
[1060]	tgcccgttgt gctccttgag ctggggcacc ttggcccact tggcccact cttacagctt	480
[1061]	cgtggttgtt gaggcagatg gtggccatct ggggtgcggc cttgctccag gtttggcagc	540
[1062]	aatgggttcc tgcagtcagc tgtgggagc tgtagtgtct ctcttttca gagtacccca	600
[1063]	gctgcagact ctgggcagga cgcacccaac cagtgtcttg gttttttgaa gtaaaaaatg	660
[1064]	cataatgcaa ttttaccatc ttaaccattt tttaattatg aaatccggtg gtgttaagta	720
[1065]	taattgtgtt gttgtgaaac agatctccac aactttttca ttttgcaaaa ctaataaact	780
[1066]	cctctttccc cctactccca agctccagge agctaccatt tctgtttcta tgaatttgac	840
[1067]	tacttatatt acctcatata aaggggttca taagtatttg tcttttcttg cttggttaca	900
[1068]	tcacttagca tgatttctta agtttcatc atgtttagc acatgtcaag atttcctttt	960
[1069]	ttttttttaa aaaaaaggat gaagactatt cgtttgtatg tatatgccac attttgttta	1020
[1070]	tccatccatt tttcttcaa tgtttgagtt gtgtgatgtt taattatgtg tcaccttgac	1080
[1071]	ggggcaaagg gttgccaga cagctggtaa aacattattt ctgggtatgt tagtgaggct	1140
[1072]	gtttccagaa gagattagca tttgaattgg caggctgaat aatgaagatc tgccctcatc	1200
[1073]	aatgtggatg ggccagaaca aacaaaaaag gtggagaaag gaccagttat ctccccacca	1260
[1074]	ccctgtgcc ctttagctgg gacatccatc ttctgccatc agacatcaga gcttctggtt	1320
[1075]	ctcaggcctt cagactccag aagttatacc agtggcttcc ctggcttttg gactcagact	1380
[1076]	ggggtttcac tgtatgttcc cctgattctc aggcccttgg acttgaattg aattacagca	1440
[1077]	tgaactttcc tagttctcta gcttgcatat ggcatattgt gggacttctt gacctccata	1500
[1078]	atcatgtgag ctaattccca taataaatct cctcttatgt atctataatt catatagata	1560
[1079]	tgatatctat atatcaatcc catagataaa tagatgtctc atatataat caatgtctct	1620
[1080]	atatgtagat gtctcatata tggatctat gtatctgtat catctctata tatctaata	1680
[1081]	tctaataatag atgtctcatg atatctatat agatataatc atatcataga tgcagagata	1740
[1082]	tcatatata gtctgtttct ttggagaatt ctgactgata caggttgctt ccgccttttg	1800
[1083]	gctatcatga gtaatgccgc tgtaaccatg ggtatgcaa tacttctttg agaccctgct	1860
[1084]	ctgagttctt ttgggtaaat acccagaagt ggattgctgg atgatttggg ggttctactt	1920
[1085]	ttaatttttt gaggaatgc catactgttt tccataatgg ttgcaccatt ttataatctc	1980
[1086]	accaagagtg cacagggttt caatttctct acatccatac caacacttat tagtgtgtgt	2040
[1087]	gtgtgtgtgt gtgtgtgttt aatggctgtc ctaatgggtg tgaggtgaca tttcactgtg	2100
[1088]	gttctgattt gcacatctct gataattgct ggtgttgagc atccttccat atgcttgttg	2160
[1089]	gtcatttata tatcatcttt ggaaaaaatg tctattcaag tcttttgtct attttttttc	2220
[1090]	cttccaactt ttattttagg tctgggggta catgtgcagg tttgttacat ggataaattg	2280
[1091]	tgtgtcatgg gggtttgggtg tacagattat ttggctgcct aggtaaatga gcatagtacc	2340

[1092]	tgataggtag	ttttttgacc	ctcccccttc	tcccaccctc	caccctgaag	taggccccag	2400
[1093]	tgtttattgt	tcccttctta	gcatctgtgt	gtagtcaatg	tttagctccc	acttataagt	2460
[1094]	gagaaaatgt	ggtatttgg	tttctgttct	tacattaact	tgcttagaat	gatggcctcc	2520
[1095]	agcagcatcc	atgttgctgc	aaaggacatg	atttcgttct	tcttatagct	gtggtgtata	2580
[1096]	tgtaccacat	tttctttacc	cagtccactg	ctgatgggca	tctaggttga	ttccatgtct	2640
[1097]	ttgatattgt	gaatagtgt	atgatgaaca	tatgtgtgca	tgtgtctttg	tggcagaaca	2700
[1098]	atttacattt	ctttgggtat	atatccagta	atggggttgc	taggtggaat	gattaattca	2760
[1099]	cttttaagtt	ctttaagaaa	tctctaaacc	tctttcccca	gtggctgaac	taacttacat	2820
[1100]	tcccaccagc	agtgccaag	tgtttccttt	tctgcacaac	cttactaaca	tctgttattt	2880
[1101]	tttgactttt	taatgatagc	cattctgact	catatgagat	cgtatctctc	tgtggttttg	2940
[1102]	acttgcatth	ctctgatgat	tagtgatgta	gagcattttt	tcaaatgctt	gttgccgcga	3000
[1103]	tgtgtcttct	tttgagaagt	gtctgtcct	gtcatttgcc	cactttttaa	tgggcttggt	3060
[1104]	tgttttttgc	ttgttaattt	aagtttcatt	tagattctgg	atattagacc	tttgtcaaat	3120
[1105]	gcatagtttg	tgaatatttt	ctccattcc	ataggttggt	tactctgttg	atagtttctt	3180
[1106]	ttgctatgca	gaagctcttt	agtttagtta	ggtactactt	gtcaattttt	gtttttgttg	3240
[1107]	ctttgtccat	tttaaaaaat	agagtaattt	gattattttg	ttgttgaatt	gtaggaattc	3300
[1108]	tttatatatt	atggatgcta	acatcttata	aaatatgatt	tgcaaaacat	tttccctcat	3360
[1109]	tctgtaggtt	gccttttcac	tattgtgtcc	ttcaatgaac	aaaagttttt	atgtttgatg	3420
[1110]	cagtcccatt	tgtccatttt	ttttggttgc	ctgtgatttt	ggtgtcatat	ccaagaatgt	3480
[1111]	ggaatgtgtc	atatccacat	tcaatgtcct	gacgattttt	ttctatgttt	tcttccagaa	3540
[1112]	gttttattgc	tttgggtctt	tggtttaagt	cttttagtcca	ttttgagtta	atttttgtat	3600
[1113]	gtggtgtaag	aaacaggctc	aactgcattg	ttttgcatgt	aaatatccag	ttttcccagc	3660
[1114]	atcatttggt	gaccagactg	tccttttccc	atttagtgct	gttgagctc	ttcttgagg	3720
[1115]	tcagttggcc	atgtgtacac	aagtttatth	ctgggtctct	tattctgttc	tattgatttg	3780
[1116]	tatatctgtc	tttattccag	taccacactg	ttttattctt	ctttttcaaa	attgtttgac	3840
[1117]	tcttagggcc	ctttgagatt	ccatatcaat	tttaggatga	attcttctat	ttctgcaaca	3900
[1118]	aatgctattg	gaattttgat	aaggattgaa	ttgaatctgt	agactgtttt	gagtgatatt	3960
[1119]	aacatcttaa	taatattaag	tctaattccat	gaatgtgaga	tgtttctatt	tatttatctc	4020
[1120]	ttctttgatt	tctttcagta	atgttttata	gttttcatta	tataagtttt	tacttcccta	4080
[1121]	gtcaatttct	aagaattgtt	ttctttttga	tgccattgca	acgggaatca	ttttcttaat	4140
[1122]	tttttcagat	gctttcacta	tttgtgtata	gaaatgtaac	tgattttttg	tatgtgtgtt	4200
[1123]	gattttgtat	ctggttaact	tactgaattt	ttaaatttgt	tctaacctgt	tttttttttt	4260
[1124]	tgggtggaat	tttaggattt	tctgcataata	agatcatgcc	atctacaaac	agaaattttt	4320
[1125]	acttctttct	tccaattttg	gatgcctttt	attgcttttt	cttgtctaat	tgctttggac	4380
[1126]	tggagtcca	atactctgtt	gaatagaagt	gtccagaaca	gacatttttg	ccttgttctt	4440
[1127]	aatcttagag	gaaaagcttc	cagtttttca	ctgagtatgc	cgtttagctgt	ggacttttcc	4500
[1128]	taaacaacct	ttattatgtg	caggtaattt	ccttctcttt	ccacttttga	gtgttttttt	4560
[1129]	tcttttcttt	tctttttttg	tgtgtgaaag	gatattgaat	tttgccaaat	gcttttcttg	4620
[1130]	catcagtgga	gatggctatg	tgggttttgt	cctttattct	gtaaatgtgg	tgtactacat	4680
[1131]	tgattttcat	atgttgaacc	atccttgcat	cccagggata	aatcccactt	gatcatgggt	4740
[1132]	aatgatcttt	tgagtgtgct	gttgaattta	ttttgctagt	atttttttga	ctacgttcat	4800
[1133]	cagacatatt	gggtaattat	ttattttttc	ttgtagtatt	tttgccctagc	tttgatatca	4860

[1134]	cactaatgct gccctcaaa gaatgacctt ggaagtattc ctttctcttc agtttttggg	4920
[1135]	ggattgatgt aaattctttt tttttttttt ttggagacag ggtctcactg tcacccaggc	4980
[1136]	tggagtgcag cggcacaatc atagctcact gcagcctcta actcctgggc tcaagcaatt	5040
[1137]	ctgcttcagc ctctgagta gctgggacta taagcatgtg ccaccatgca cagctaattt	5100
[1138]	atatatatat aatataatag ataaatatat atatatatat atatattttt	5160
[1139]	tttttttttt tttttttttt tttttttttt tgcagagaca aggtaggctt tgctatgttg	5220
[1140]	cccaggtctg tctcagactc ctaggetcaa gtgaacctct cacctcagtc tcccaaagtt	5280
[1141]	ctgggattac aggcattgagc caccacgtct ggccagtgtt aattcttcaa tatttggtag	5340
[1142]	aattcttcag tgaagtcttc tagtcctggg cttttctttg ttgggaggtt tttaattacc	5400
[1143]	aactcaattt cttactagt tattggctta tttatatctt ctatttcttc atgattcagt	5460
[1144]	cttggcaggt ttggtgttct tagaaattta tccatttctt ataggtcctc cagtttgttg	5520
[1145]	gtatagtcca tagtcttctc ttataatcct ttcttatctg tagctcagta cctctatct	5580
[1146]	ggagatgcag aattaggaat tgaactata ataggcccc cttttataat ggggtgtcct	5640
[1147]	tatttttacc ttctcacctt gcaataccct tgtcttgcta gtaaagaaag aagggaatt	5700
[1148]	tgattcagga ggtaatcata cttttcaatt tgtacaagat ctaatagcca tgaactccta	5760
[1149]	tgtattcct caccatccca taattcttag ccagccatc atccttacct caatccctgc	5820
[1150]	tggtgcagcc tggtttattc tgttaatgtg ctgtactgca ttgaggtaag gacttctgct	5880
[1151]	cagctttctt cttgatacca ttgtaccttg attcacactt cctcttgta aataaagttt	5940
[1152]	agcatgaagc tgctttctta catattttaa gttcggtta aaggtttttc tgtacatcgt	6000
[1153]	gaactgtaac aagtgaata taaccagacc gtagcttaca cttgtgcat ttaccaagtt	6060
[1154]	ttggccaatc aaatgtagcc aactgttga actgtattca aataaggga atgctcagct	6120
[1155]	gtaaccaagc caactgttct tgtacctcac ttctgttttc tgtatgtcac ttctctttt	6180
[1156]	ctgtccataa atcatcttcc atggcgtagg tgtgctggag tctcagagtc tattctggct	6240
[1157]	caggaggctg cctgattttg aatcattcat ggctcaatta aacttcttta atttttttt	6300
[1158]	tttttgagat tgagtttcc cttgttgcc caagttggag tgcaatggg cagtctctgc	6360
[1159]	tactgcagc ctctgcctcc tgggttcaag cgattctcct gcctcagcct cctgagtagc	6420
[1160]	tgagattaca ggcacatgcc accatgcca gctaattttt ctatttttag tagagacagg	6480
[1161]	gtttcgccat gttggccagg ctggtctcga actcctgacc tcagcctccc aaagtgtga	6540
[1162]	gattacagat gtgagccact gcacctggt tcaactcttc aaatttaatt cagctaaagt	6600
[1163]	ttttattttt ttctcttct tttttttttt tttttttgag acagagtcac tgtaaccag	6660
[1164]	gctgaagtgc agtggcaca tctcggtca ctgcaacctc cgcctcccag actcaagcga	6720
[1165]	tttctggcta atttttgtgt ttttagtaga gatgggtttt caccatattg gccaggctga	6780
[1166]	tcttgaactc ctgacctcag gtgatctgcc tgccttgcc tcccaaagtg ctaggattac	6840
[1167]	aggcatgagc cactgtgccc agcctcaaat ttaagaagaa acagttaaca tggacttgca	6900
[1168]	tacctccagg atattgtgaa tactctcaa tatttttcta agttctcaaa gtcaaattag	6960
[1169]	actctatgac aatcactcaa ggttccctt gtttccaata tgttgatgac ctgctacttt	7020
[1170]	gcaaccaaag caaacagggt gctcttctg actcccttac tcaccttaag gcactgactg	7080
[1171]	actaagggtta taaatcttcc aggtccaaat gccaacaggt acaaaaaatt cttacctact	7140
[1172]	taggccataa aatatttttag ggtactcaaa aactcgtccc aaaatgcctt gaatcaattt	7200
[1173]	tattcattat ctctcaaaga caaacaatta cgtgaatttt taggagcaac tggatattgc	7260
[1174]	caatggattc ccaattttgc tgcccatgtc taacctttat atgctgtcct cttagatata	7320
[1175]	accacagagc actttacctg gtactctgag gcaccagcct ctttggaagc attgtccaca	7380

[1176]	ccccagccct	tcgactaccc	aactttgaca	atctttttta	cctatatattac	tgtgaaaatg	7440
[1177]	atgggattgt	tgtgggtatc	ttaggacaat	ctttttgtcc	cataacatat	ttctcatgtc	7500
[1178]	aacctagata	tgtccacag	tacctttctc	atgttaagta	gcacaggca	ttcctccatg	7560
[1179]	cttatatgca	atagacttag	ctgccatcct	aattgacaaa	gcaagtattc	ttatactgcc	7620
[1180]	ccaccattca	cctctctgtt	ctccatgctg	ttcctctaca	ttgggtatccc	tttcaaagtg	7680
[1181]	gatcttgcct	caactaaccc	ttaactgttt	ttttttgtt	tttgtttttt	gttttttgac	7740
[1182]	aattctggca	ctacccaac	acctgcttgt	tccaatcttt	caaagcctgg	ccaccttaaa	7800
[1183]	tagttaatct	ggttactgg	taggttaaca	tctacataat	gcagaagagt	ttttgttcct	7860
[1184]	accaatgtaa	atatacctgg	tgaaccatt	ctggacaatg	gatataataa	agcatatggt	7920
[1185]	atccataagc	aggaagacaa	agtcactctg	tctcctctc	tggtagatta	atttggcact	7980
[1186]	gggaagcctc	catggaagct	caaggctcagt	gctttaccca	agtaagacta	ttggaaggaa	8040
[1187]	atctctctac	attgaaaata	aatacagtac	tggacctttt	ctgggtaaca	tttcaaaaat	8100
[1188]	gtattgcaat	caaattctgt	gatttggtt	cacagatggc	actaaacaac	cctccactgt	8160
[1189]	cattgttact	tggattataa	ctaagtattt	caatgtgagt	gaatgtcaga	ttacaggata	8220
[1190]	atattcctgg	ttttaggaa	aaagtagtgg	gatatggaat	agctcaagtg	ttcccctagt	8280
[1191]	tggcttgacc	agcaccatg	actatagtgt	gatggatgga	ccttaacttg	gtcaataaat	8340
[1192]	aaaatacatt	tctatagtaa	ccaaggctaa	attaaagggt	ttctctgcca	ggtgtttcac	8400
[1193]	aacctgtttt	accctcatag	cctaacagaa	gcacattgga	agtgaagatg	tgcagatgcc	8460
[1194]	aacatgattg	atgataagg	ttgtgaaaga	cacagaattc	caacttggtt	gttcacaggt	8520
[1195]	tccaccacta	tgacctgtc	tgtaaacac	actggtctct	ctctcttttt	tttttttttt	8580
[1196]	agaaggaatc	tactctgtt	accaggtc	gagggcagt	gcacaatctc	agctcactgc	8640
[1197]	accctccacc	ttccggttca	agcgattctc	ctgcctcagt	ctcccagata	gctgggagta	8700
[1198]	caggtgccca	ccaccatgcc	cggcttattt	ttgtagtatt	agtagagaca	ggattttctc	8760
[1199]	atgttgccca	ggctggtctt	cacctcaagt	gatccgccag	cctcgccctc	ccaaagtgtc	8820
[1200]	gggattacaa	gcgtgagcca	ctgtgcctgg	cctggtctca	tttttatgta	gcaataagat	8880
[1201]	atataaaagg	ttcccaccta	agtggtcaga	gaaatgtgaa	gttgatatac	tgggtgccttc	8940
[1202]	ccttaccaga	tatcccactt	tgaatgctag	ccacattaca	actgggggtc	ttttatatat	9000
[1203]	aaattaatgc	catgtagatg	cacctgatga	gacatcatag	acaacgcact	tatgtattgc	9060
[1204]	aaccetaagt	tctcagtaat	gagaatgctt	ttccaaagcc	tggcaatgta	cgatgtagaa	9120
[1205]	agaacaatcc	taagcattcc	aaagtaatga	acaagcatct	ggtgccacta	tacagactgg	9180
[1206]	gaagcctgcc	atttacaagt	tagcagtgtg	gcctctgttg	cactccaaaa	ttgtgtccta	9240
[1207]	gatatgctga	ctgccaacaa	gagaggagct	tgtacaatca	ctggcaacaa	tgctacttct	9300
[1208]	atataaatta	gaaaggaaaa	attgtgtcta	atctatatca	tttaaaaaaga	aaggttggcc	9360
[1209]	gggcacggtg	gctcacgcct	gtaatcacag	cacttcggga	ggccgaagcg	ggcgatcat	9420
[1210]	gaggtcaggg	gatcgagacc	atcctagcta	acatggtgaa	accctgtctc	tactaaaaat	9480
[1211]	acaaaaaatt	agccaggcat	ggtggcgggc	acctgtagtc	ccagctactt	gggaggctga	9540
[1212]	ggcaggagaa	tgcggtgaac	atgggaggcg	gagcttgag	tgagcagaga	tcacaccact	9600
[1213]	gcacccagc	ctgggcgaca	gaacgagact	ccgtctcaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	9660
[1214]	aaaaaaaaaa	gaaaggtcaa	cattctacgt	taggtaaata	aggcatagtc	caattaactg	9720
[1215]	aactgaactg	acctattccc	acgactggga	gactggttca	acagaatatg	gaccagtgtg	9780
[1216]	ttcagatttt	tctctgttgt	aatctatgtt	cttctttcat	tttgagatc	tcttacctcc	9840
[1217]	cagcacctaa	tatgagtctt	ttctacatag	gaaataatcc	aaatatattgt	gaaacttcat	9900

[1218]	gtgaagtttc aaatggggga agtgaaggaa cgaacaaccc acctcctaac cccaatttat	9960
[1219]	acccacctgt gttagttcat ttgtattgct atgaagagat acctggaggc tgggaaattt	10020
[1220]	ataaagaaaa gaggttaat tggctcacag ttctgcaggg tgtataggca tggcatcagt	10080
[1221]	atgtgctcag ctcttggtga gggcttcagg gagcttaca tcatagctga aggtgaagg	10140
[1222]	ggagcatgca tcttacatgg tgatagaggg agcaagagag agggtcgggg ggtgccaggc	10200
[1223]	tctttaaaca accagctctc atgtgaaata ccagagccag aactcactca tcaccatggg	10260
[1224]	gatggcacta agccattcat gagggatctg cctcatcacc caaacacttc ccagtaggcc	10320
[1225]	ccacctcaa cttggggatt gtatttcaac atgacatttt gaggggacag atatccaata	10380
[1226]	ttcaaaccat atcaccacca gaaaggcata aagattactt taaactgaaa atattggaac	10440
[1227]	aaacaatcgc tgcggaaagc agccttatct gaccgaaagc agacctgtcc aagagttctg	10500
[1228]	ctatcatcaa ctctttctga gggactttcc agacagcgag gtgacagatg ttacaaaacg	10560
[1229]	tgacgttaaa aaataaagtt gtgtaaatga gtcttatcag aaccttttat actttctcac	10620
[1230]	tgaagcctca gttggtatat aaacccttac cactggctgt ttgggaagtg actccttaca	10680
[1231]	gagtgtccc tcaggcatgg agaataaact tttctcctgt taatgtattt tcaactaatt	10740
[1232]	cgcaggccct agaccactca gatctaagtt gacagatgaa atgttttcct cccaacatga	10800
[1233]	ccaagcttat agtgcittta tgggtatatct gtagagattg cggtcaggca taacattggt	10860
[1234]	tgtaggggt gcagtacctc tcaggaaatg ctcaaagttt aattgattta ggggactttc	10920
[1235]	actggatgag atgcctctct gagtcatcat aggttgcaaa gtattagttt ttgcccactc	10980
[1236]	actgtgtgtt gtgatatgac atactcataa tggggtagga caagatgtca gttttgcttc	11040
[1237]	caaaccttcc ttacttgttt ctttttgggt tcaccactaa tgttgaagaa atgcaagatg	11100
[1238]	gaaaatctca atagttagaca ctgattgatt gattgagatg gagtctcact ctgtcacctg	11160
[1239]	ggctggagtg cagtggcgtg atatcggtc actgcaacct ccacctcca ggttcaagca	11220
[1240]	gttctcctgc ctacagctcc cgaacagctg ggattacagg tgcccgccac tactctcagc	11280
[1241]	taattttttg tatttttagt agagatgggg ttccaccatg ttggccagac tagtctcgaa	11340
[1242]	ttcctaacct tgtgattcgc ccgctcggc ctcccaaggt gctgggatta caggcatgag	11400
[1243]	tagttgacat ttattaagtg ttatatgtg ataagcactg ttagattatc ccatgtaata	11460
[1244]	catcacttga ttgatttaag agattgtcat ttgaaagatt aaagaatatt tcccagaaag	11520
[1245]	gatgcttggg caagcctcat catcctggga tggatgggac cttggttttg ggcaagtta	11580
[1246]	ttacaattta agactattct aggtcatgga agtgtgtgtt aggacatata agtagtttc	11640
[1247]	ttgtccagaa tactttgtaa taatataccc taagtttgat cagctttttg gcattcactt	11700
[1248]	aattaaatg ttcacaagta ggtacatttt tagaattgtt aagtaatata ctattttag	11760
[1249]	tagcaaaaca ctacaaacaa atacctaata taataagagg gagtggttga ataaactagg	11820
[1250]	gcatgtcaac taaaaaacat atttgaaatg cagggaaaat gcttactcta ggcaatagtt	11880
[1251]	acaacttttg tccattatag gtacataaag gaaaagagta cacaagaat tctattaatg	11940
[1252]	atgaaattag gaacaatgtt cccatcccca atttataccc aaaagaaaat atgttctggc	12000
[1253]	tgggcgcggt ggctcatgcc tgtaatccta gcagtttggg aggctgagac aggtggatcg	12060
[1254]	cctgagctca ggagttcaaa accagtctgg gcaacatggc aaaaccccg ctccaccaa	12120
[1255]	aatacaaaaa attagccagg cgtgatggca catgcctgta ggtccagcta cttgggaggc	12180
[1256]	cgaggtggga ggatcgcttg agctcgggat gtggaggctg cagtgagcaa agctcacacc	12240
[1257]	actgcactct agcatgggtg acagagttag accccgtctc aaataaataa ataaataaat	12300
[1258]	gaaaacttat attctataac atgtattctt atgtctttgg ctaaaacaaa agagaagaaa	12360
[1259]	aataagtaga gagctaagtg aagtgaagtg tcttgaaaca gataagccat aaagtgagat	12420

[1260]	atatgagtaa atgagtagtt gctggcctag gaattgtttc tgatgttttc acctattgaa	12480
[1261]	agaatttttt tctttttgta aatctttttt ttggtttgtt aaactgaaaa ataaaagcaa	12540
[1262]	tgaagagata atattgctgt agtaatgtcc cttagtgcac ctttgagatt agttgtcttg	12600
[1263]	aatttggcct gctctgattg tcatttgctg tttgctgcac tgaaaaaatt tcagatttac	12660
[1264]	aaaaatatgt gtgccagggt ggaggaaatt tttaacttga tgaattctca ctttaggac	12720
[1265]	actgtctgct cttatatggc acttagcaag atgctgcaac aattgtccct gtcatactg	12780
[1266]	ttggaggaag agggatattg caggagatt gctggagtca agatgatcca aatttaaatt	12840
[1267]	gcagtgggtga gcagtggcca ctagagggt gtgaagtact taattctaaa atttccacat	12900
[1268]	tttaatctgg agcagaggaa actctggaag gaccactggg actaaggag ctcaatcca	12960
[1269]	aacatcttta tctgagccct aaatgtcttc tacgttattc ttgacaata cttgtttaca	13020
[1270]	tctcagaatt tgtagttttg aggtggaggt ttaagttaga aatagtttaa tatattctat	13080
[1271]	tccagaatat aattcgcttt tttccaaatg aaactggcac taaaagcttt ttacttgaaa	13140
[1272]	gcaaatacac ttcatatgct ttatgtattt ttgtccctat atcattgaaa tagtagattc	13200
[1273]	aaggctgttt gtaaaaataa gtgactatac tgcataatagg aatagcccca cttaaagac	13260
[1274]	tttgatttta aggacattaa gtgggagggt cttttttgcc ttttttttt tgactatcaa	13320
[1275]	aatactttca catttcttca attcaaagaa caactgttct aaatttagaa gacagacaag	13380
[1276]	tgaaagagaa tatgctgcca tttccgatgg ttctttttta ctcttgatcc atcactctcc	13440
[1277]	tgtctttggc tgactcttcc tccaaaaagt accccttatt tttcctatgc ctttaacttc	13500
[1278]	tgttttactt actctattgt agaactttga gaagttgtac accacattca ctgctacctc	13560
[1279]	acattaactc tgcttactca ttgcagtctg cttctctctc ctcaatgatt gctcctgtga	13620
[1280]	aggtcatctt tggtttagca cttgtttgaa atctaatagc ctaaattgcac atcgattact	13680
[1281]	gtttagaatt caaacgacat ttattttatt actttgagat ggagtttcat tcttgctgcc	13740
[1282]	cagctggagt acaatggcat gatcttggt cactgcaacc tccacctccc aggttcaagc	13800
[1283]	gattctctg cctcagcctc ctgagtagct gggattacag gcacctcaa ccacgcctgg	13860
[1284]	ctaagttttg tatttttttt agtagagatg gggtttcgcc atcttgacca ggctggctctc	13920
[1285]	gaactcctga cctcaggtga tctgcctgcc tcagccccac aaagtgtctg gattacaagc	13980
[1286]	gtgagccacc acgcccggcc caaatgacat ttatttttaa aagcaactaa accaggaaag	14040
[1287]	accttactc attcaatcaa aaaacatgca ttgaacacgt attcttggt agatccggtg	14100
[1288]	ctgcaaagat gaaagacgcc actcctagcc tcaaggagct tgcagtttag tggtaggact	14160
[1289]	ggatgtaaaa taatcataag atgtgaggtg aagactgatg aggtctattt tgttgacaca	14220
[1290]	ggtaaacatt ctgagagaat atttaattag caacatgaca aaaattagtt gattttattg	14280
[1291]	aaggatattt aagtgaattt agagatgaga tttgttttta cttttttaat ttgagagagt	14340
[1292]	tatgttggtt gcaaaaatct ttgttttcta gtatctattt tataagccat ctgagaccag	14400
[1293]	gatgttttct ttttaacatg taaacttgat gcagtctctt tgtaaagtaa tgaatcccc	14460
[1294]	cgtgaacctc aaggagaaga aagtttagct tgaacaccta atttcaagta cttgagaag	14520
[1295]	ggaacaggct gtattgctca gagaagaagg ctctattagc taaggtagaa ggacaatgta	14580
[1296]	aaactcttgt gaagacacct aaatgtcatt ccactcaaag ccattatta ataattgaa	14640
[1297]	actgtctgct ctgtgaagge aacgacctat ctttactcat ttttgactct getaacattt	14700
[1298]	ctttttatag ttgaaactga ggcaaggcaa ggaacttgac atgcttgttt tccctttaga	14760
[1299]	ataaagtggc cagaagcagt ttcttctgtg tgatccaaca ctttcttctc cccagagcaa	14820
[1300]	ctctgcatag tctagatgta ccagagccca gcagcctgtg aggtgatgtg atgtgatgtg	14880
[1301]	atgtgaacag aaaggtccca tgttgatga tgcctatgaa tctaatacaga ttctctttct	14940

[1302]	tggtcatttt	gatttccaga	gaaggcagta	gaagcagggt	ctgtgtgtat	aaccagagac	15000
[1303]	tagaggagg	aactgacagg	gaagctgggt	catgagagt	gtgtgctcag	cagagtaggg	15060
[1304]	agtaagagag	agctggctcc	agagaggatg	acaaaatgcc	catgtctcca	gcatttcttt	15120
[1305]	agcattctga	gttcccatcc	tatcatgaat	aggaagagtt	ttctagctct	ccatgaagcc	15180
[1306]	gaaatagggt	tcagactttc	ctttctttcc	cacacacata	ataaataccc	atcaggtaac	15240
[1307]	ctgggcatgg	ccttttat	aggcactaac	aattctaaaa	ggaattaata	aatgcttcac	15300
[1308]	tgccatttca	cagtgttaaca	gcatgccagt	ttaccatacc	attaacattt	agcctcgtgg	15360
[1309]	tatttctgtg	ttttttcagt	cagtaatgat	ggcatttttg	ccaagataat	atagtgttaa	15420
[1310]	actgtattgg	ttgaaatcct	aggcttttta	aatgtaaact	agcactttac	aaagtattac	15480
[1311]	aaaggaaacg	aaccagggaa	acttgagaag	gaactttctt	atccacattg	ttatagggtta	15540
[1312]	taaaatagtt	cctattttaa	ttaaaatacc	tactgttgca	cttttatgtg	tgtttttata	15600
[1313]	tataaataac	atctgggttg	gcaaataatg	gattttcgtc	aaataggctt	tgattgaaga	15660
[1314]	tgaaatattt	ttgtaaaact	agtccttttt	taaagttaaa	attttatgtt	accacatgaa	15720
[1315]	ttgatcagca	gaaatttatt	tacattatgt	aaattgattt	ttaagagtat	ccacaagggt	15780
[1316]	ttagctatta	tttttgaact	tgcttcctag	cccacacaat	taagtaataa	gagtaagaaa	15840
[1317]	aaagaaagca	cacatccaaa	tcatttatca	aaaccagct	tctaccaat	gacacatcat	15900
[1318]	tttatttctt	gatcttgtaa	tgttgagcac	atgccttgga	catattccta	tatgtgggct	15960
[1319]	ctattctctg	cagcacgtca	ctccctcttt	tatccgcccc	tcttatgtgc	tccactcct	16020
[1320]	atcctcttca	attaaaaatg	cctctttctt	ttttttttaa	gttaattaat	taattaattt	16080
[1321]	ttttttattg	atcattcttg	ggtgtttctc	gcagaggggg	atttggcagg	gtcataggat	16140
[1322]	aatagtggag	ggaaggtcag	cagataaaca	agtgaacaaa	ggtctctggt	tttcttaggc	16200
[1323]	agaggaccct	gcgggcttcc	acagtatttg	tgtccctggg	tacttgagat	tagggagtgg	16260
[1324]	tgatgactct	taacgagtct	gctgccttca	agcatctgtt	taacaaagca	catcttgcat	16320
[1325]	ggcccttaat	ccatttaacc	ctgagtggac	acagcacatg	tttcagagag	cacagggttg	16380
[1326]	ggggttaagg	catagatcaa	cagcatccca	aggcacagga	atttttctta	gtacagaaca	16440
[1327]	aaatgaagtc	tcccatgtct	acttctttct	acacagacac	agcaacaatc	tgatttctct	16500
[1328]	atcctttccc	cacctttccc	cctttcctat	tccacaaaaa	ccgccatcgt	catcatggcc	16560
[1329]	cgttctcaat	gagctgttgg	gtacacctcc	cagacggggg	ggtggccggg	cagaggggct	16620
[1330]	cctcacttcc	cagaaggggc	ggccgggcag	aggtgcccc	cacctcccgg	atggggcggc	16680
[1331]	ggctgggtgg	aggcgggccc	ccacctccct	cccagacggg	gcggctggcc	gggcgggggc	16740
[1332]	tgacccccca	cctgcctctg	ggacggggcg	gctggccggg	cgggggctga	ccccccacct	16800
[1333]	gcctccggga	cagggtggct	gctgggcaga	ggggctcctc	acttctcaga	cggggcagct	16860
[1334]	gccgggcgga	ggggctcctc	acttctcaga	cgggggtggc	gggcagagac	gtccttcacc	16920
[1335]	tcccagacgg	ggtcgcggct	gggcagaggc	gtccttcaca	tcccagacgg	ggcggcgggg	16980
[1336]	cagaggcgct	tcccgcatct	cagacgatgg	gcggccgggc	agagacgctc	ctcacttccct	17040
[1337]	agacgtgatg	gtggccggga	agaggcgctc	ctcacttccc	agactgggca	gccaggcaga	17100
[1338]	ggggctcctc	acatcccaga	cgatgggcgg	ccaggcagag	acgctcctca	cttcccagac	17160
[1339]	gggggtggcg	ccaggcagag	gctgcaatct	cggcactttg	ggaggccaag	gcaggctgct	17220
[1340]	gggaggtgga	ggtttagact	agccgagatc	acgccactgc	actccagcct	gggcaacatt	17280
[1341]	gagcactgag	tgaaccagac	tccgtctgca	atcccggcac	ctcgggaggc	cagggtggc	17340
[1342]	ggatcactcg	cggttaggag	ctggagacca	gcccggccaa	cacagcgaaa	ccctgtctcc	17400
[1343]	accaaaaaaa	tacgaaaacc	agtcaggcgt	ggcggcgcgc	acctgcaatc	ccaggcactc	17460

[1344]	ggcaggctga ggcaggagaa tcaggcaggg aggttgacagt gagccgcgat ggcagcagta	17520
[1345]	cagtccagct ttggctcggc atcagaggga taccgtggaa agagaggag agggagactg	17580
[1346]	tggggagagg gagaggaga gaaaaatgcc tctttcaata tgtaaggtaa gattgataga	17640
[1347]	tgattgcctt ccgtagttcc tcccaaaatt cataggttga aatcttagcc ctcagagtgg	17700
[1348]	tggtattagg aagtatggag cttttgggag ataattagct caggagggtg gagccctccc	17760
[1349]	gaataaattt aatgccttta taagcaagac cccagagagc cttttcaccc ttttctaccc	17820
[1350]	tatgaggaca cagcgagaag acagctgtct gtgaaccagg aagcaggccc tctactacata	17880
[1351]	ccgaatctac aagcaacttg atctcagact tcccagtcct ctgaactgcg agatataaat	17940
[1352]	gtttgctgtt taagtcaccc agtctaaggt atttttgtta tagcagcctg aatggactca	18000
[1353]	ggcggtaggc aagaggagga cagtgcacct gagttataca ttgggcaagt catttacctt	18060
[1354]	cattggagcc tcggtttact tgtgttagat atgggaataa tgatagttac actgcagggt	18120
[1355]	ggttgtgaag attagagaaa gtgcatatac tctgatcagc acagtgcatt gtacttcagt	18180
[1356]	acacagtgtt aactgaagac acagtgttaa ctgaagacac agttgaaaac taaagatagc	18240
[1357]	tagtgaaaca catgttctct gcacatcata cagtttcttg ggcagttttc aaagtgtgac	18300
[1358]	tctgcagttc ataccacat tatcacttag tctctaacaa ataatcatat ttgacacatt	18360
[1359]	tggtctggac ttaataattt tatttgggca gcagctggtt tctggaagt ttcatgggaa	18420
[1360]	gaaaatgtat attaataaag ttagcaggta atgttctttg ttgaaatgtt ggatattgtg	18480
[1361]	ggacacaaaa gagtcagggt aaatgtacat ttacagaatt gagcgtcaga gtgtcatagt	18540
[1362]	tctctaataga ttacaaaaga aagaattcct ggaacaagt aaatacttaa taattaattc	18600
[1363]	agcctgtatt tctgcaggta atcaactgca gtgataaaaa aataaaaatg gaactgtctt	18660
[1364]	ttgctcattg gaaagatatt tgctgcattc aaagtcattc aaaaggcgaa gcaatgaaac	18720
[1365]	ttaagacttt tgggttttaa taattaaaaa tccatcttaa agagaacctt gggctctggc	18780
[1366]	acggtggctc attcttgtaa tcctagcact ttcggaggcc cagggtggcg gatcacttga	18840
[1367]	ggtcaggagt ttgagaccag cctgggttaac atggtgaaac cccatctcta ctaaaaatac	18900
[1368]	aaaaattagc tgggtgtggt ggtgtgcgcc tgtaatccca gctacttggg aggctgaggc	18960
[1369]	acgagaatca cttgaacctg ggagatggag gttgcagtga gccaaagattg tgccactgca	19020
[1370]	ttccagcctg ggtgacacag tgagactctg tcttgaaaaa aaaaaaaga gagagagacc	19080
[1371]	gtttgtgaag gtgtgttaca cagagaattc ctgattccta atctccagaa tagaaaaatt	19140
[1372]	caaaggctca gaatcatccc aaatcaatta tccagtggca tctgcatttt ccgatttcat	19200
[1373]	tctcactagc cgtgtgaaca tgggcatgac cccaggagcc aaggaattct ctaatgccta	19260
[1374]	aggacagcca tgaggtcaat gaataacatg tgtcaggttt ccctggcaca gaggagcttc	19320
[1375]	ccagtaaatg ttattttcct tagctatttc ccatthaaca tgtcaattat tcttagtgag	19380
[1376]	tttccattca atatgagagt ttatataatt tgtcatattg aataggaact tgctaaggaa	19440
[1377]	agctgtgtag cagaggaagc agcccaaagt gacaggacat aaactttaaa ttcacaagat	19500
[1378]	gcttgtatgt gaattatgat ggtatctgaa ttaacagtga tatttacagt ttagtaatac	19560
[1379]	atttttcttc cttgtcttg ggctttataa aaacctgta agtcatgtat gtcaggaaatt	19620
[1380]	ttatcctcat aattgagaga aaaatactcc atattttatt ggaaataaga tcagtagatt	19680
[1381]	ctctgtatat catacaatgt cttgcctact taaattatca ccccccttc tatttcaaca	19740
[1382]	aagactttct ctaagtaccc ctggcctctt gccctgatcc atactgttct ctttggtaat	19800
[1383]	ggagtgagtt tcctgcctgg tgggtgcagc cattggccac atttctctag tgtatggaac	19860
[1384]	tcaccggata aaaggcctca gatgtaggtc tctttctgct gtcttcaccc aggtgttgtg	19920
[1385]	gagtgtgtct gtcttggagc actagcttcc cctgtgtgg gctgcctcaa ggccctgatt	19980

[1386]	catcaggtag	ggactgttag	ctggtagacc	taagccacca	ctccagtact	gactgtcagt	20040
[1387]	aaggaaggtg	acatgctgac	ctccatctgc	tacatcattg	tgtatatgtc	ttcattagtt	20100
[1388]	ctgcatattg	gtgagaaaat	ggatgctctg	attcctcttg	aaccccaaga	gaatgaaggt	20160
[1389]	aaaaaaattg	aggtcctaata	gcaaattttc	ttagtacacc	caaatctttg	gatagagtcc	20220
[1390]	tgcactcttt	gagatatata	acacaatctg	tctcactttc	ttttcgcata	tgttatatata	20280
[1391]	tttaaaactt	ttgttttttg	ggccaccact	tactggctct	gtgatttttag	gaaagctttt	20340
[1392]	cagaccctca	gaaccccgat	ctcttcatct	ctaaagtaat	aaaatatatg	taaagaacct	20400
[1393]	atctcagcat	gtgaattctg	ttttcctttt	tcctctagat	gtatcataatc	cagttaaaaa	20460
[1394]	aaaatctact	tgaactttgc	aggtatcttc	agtgtttatt	acttctcatt	tttaacattt	20520
[1395]	attggaaaatt	agcatattgt	cagaattgat	ataatacaat	atgtaacctc	tttcattaag	20580
[1396]	cttatcattt	ttaaaataca	aataactatt	ctttacttaa	atttttattt	ctagacacag	20640
[1397]	ggctctgtc	tctcgaaccc	aggctggagt	gcagtggcac	aatcatagct	cactgcagcc	20700
[1398]	tcaaactctt	gggcttaagt	gatcctctg	cctcacactc	tggagtagct	gggattatag	20760
[1399]	acctgagcca	tggtgtccag	catgacttaa	attttgaata	agttgcactt	actaattaca	20820
[1400]	cttactactgc	tgcatctgaa	agagtaatac	aacaatagaa	gcctttttata	gtaattattt	20880
[1401]	gtggcaggta	gactcctaaa	atgactccca	aatgaccac	acccttgtag	aatcaatacc	20940
[1402]	ctgtcccttg	agtacagtg	acttgctcta	atcagttggc	tttcagttaa	tcaaaagaga	21000
[1403]	gattatcttg	ggctgaacta	aactaatccc	agcaagataa	cagggacttc	agtcttgcaa	21060
[1404]	acagatatca	tataaaggga	atcatactg	cacatttgat	tcttgaccc	tggttaggaa	21120
[1405]	tttgtagag	agcaaggatg	tgaataaagg	tggaataaa	aggtgtatct	ggtgtctctg	21180
[1406]	ctcaaaagct	cacatgtagc	tacaaggcag	agatttaggg	gagtggtagc	cacagtcaag	21240
[1407]	aagaattaat	acatagtgtt	tgagtctggc	ttcttccaat	tagcataatg	cttttgaggt	21300
[1408]	tcatccatat	tggtgcatta	ccagtagttt	ttattttatt	attttatcag	tagtttctaa	21360
[1409]	attgttgagt	agtatattac	attgtgtaga	tatatcctgt	gtgtttatcc	atacacattt	21420
[1410]	atggatattt	gggagttgct	agtttttagc	tattctatga	gcattcacat	acatgtcttt	21480
[1411]	gtgtggaaat	aggttttcat	atctcttggg	taaatatacg	ggagtggaaat	tgctagatca	21540
[1412]	tatggtaaat	actctgtata	cttaaaatga	agagaaactg	tcaaactatt	ttccataatg	21600
[1413]	gctctaccat	acttgatgtt	ttagaaaaga	ggaaaaacac	tagcaatttt	gatgctgtat	21660
[1414]	gtctacaacc	taagagaatc	taataatagc	gtcctggctc	gtcagtgtag	gaattgccta	21720
[1415]	ggtaatacat	ggaaggtgtg	gaggagcag	gtacacagaa	aatgtgcgtc	agaaagtttt	21780
[1416]	gcttttctta	tcccacgtca	tttctgagtc	tgatcctccc	tactcctcac	aaataaattg	21840
[1417]	gtagattcat	ctgttttttg	acccttttct	gctctagtta	ctgaactatc	agagacttca	21900
[1418]	ggaagagctt	aagctaagct	attccaggga	agttttgggtg	ttactctgta	cttacggact	21960
[1419]	cctgcgtgtc	tgtctctgtc	acccagctg	ccaactcaac	ttagagttaa	ttagcctggc	22020
[1420]	attgaccagc	acactgtgat	attctctgag	gcacactgca	tgctgctagt	gtgccctggt	22080
[1421]	tcataaagct	gggccttcag	cattgatccc	actccaagtt	ccttgctctg	tcttcccaca	22140
[1422]	gctgtcccct	tgggggatgt	ggggggctg	acatcatttg	cattattagt	ctattccaag	22200
[1423]	aatgcacct	gtgcactaat	cagttcactt	tttctgtctt	agtcggcaga	tctagccata	22260
[1424]	gcccataccc	tcaatttcta	tactaagcct	tttatattag	taaaactggt	atgttatcta	22320
[1425]	gaaattcatc	agtgggaaaa	ctacttcaag	ggaggtagtt	agaggctgca	aggtgctaaa	22380
[1426]	tatttttctt	tctttctttt	taaatgtaac	ttgatctaa	agtaaggacg	aatttctttt	22440
[1427]	tattatttgt	tcagaatata	ccagctggtc	ctgtgggcag	aagtttgta	aggggcctgg	22500

[1428]	atgtgaaata acagtgtatc tcgtgtctct gctcaagagc tcacatgtag ctacaaggca	22560
[1429]	gagatttagg ggagtggcat atacggccaa ctgagaaata acaatattgt cagggactcc	22620
[1430]	aaggcacttt ggaagatata aagaatttct taaattttct tgtagaattg ttgcaaaagg	22680
[1431]	cagacatgct taaatgttta aataagcttc ttgaaaactc atggaacatt caatcacaac	22740
[1432]	tccaacagtt ctccaaaatt tgatttattc tggccatatt atgcagcaaa gaaacacttg	22800
[1433]	gctatttatac taaatctctt ctgtcttgta aatgatccta gaaaataatc tagaaatata	22860
[1434]	ttttattaaa gtaatgcatg aggtacatat cgattaccag ccaatagttg aacttaaaca	22920
[1435]	taatgcatgg gtgtgagggc tggcattgat gattcacaat gaacacagtt gaatatcact	22980
[1436]	tccttctga gactcgggta tcatcgcaaa accacagtga gcatcagtg g gatctgcat	23040
[1437]	gctctgggtca agacagatct ccatgctgag tgtctgtttg ccatgatgaa gagaacagtc	23100
[1438]	aacaggagtg tttgcatga tgtagagaac agtccgggag gagtgaatgg aggatggggg	23160
[1439]	catgaggaaa gatgaggtt tctctagtta tgacctttg tgtagaagtt aggagtaggg	23220
[1440]	gataaatgtt tctgcctaatt atttaacttg gaagagaaga tgtccatgtg aaaaactgct	23280
[1441]	aaatactgaa acaagagagc atgtgactaa gcaataccat gtgtggcaca gaaaacaagt	23340
[1442]	gcaatagcag tttagcaaag tgagttcagt gtaggctgaa ctggtttagag caggtttccg	23400
[1443]	ggtgaagggtg aggattggtg agggtttggg ttggtagaaa gagacgggga ggacatctca	23460
[1444]	catcaagaag ttatgccagt ggatttcagg agaattgagt gtttgtgtct gaaaagcctg	23520
[1445]	taagaatagg gcatgacagt gtggagaaat gcatgaaagt atgaaggatc gtgatatcca	23580
[1446]	gtttgaggag tgctaactag aggctctgaa gatttgagaa gaaacataat gaaagggtgt	23640
[1447]	ctcagcctga tcttggtatg caggactggg aaaccccaaa caccttacca ttctattacc	23700
[1448]	tctccctcaa ggaatgggtc ctttgataag aatttagtgt aaaaaagatt gtcaattcag	23760
[1449]	tgctgtgct gagtgctagt ttctttaaac acacacagtt ttcttttgag aatttttttt	23820
[1450]	ctattagata gacgaactgt tatttaaatg aaaaaggcac atagtcccat aaaacaatta	23880
[1451]	cacattcggg tgataacttc aaaaggagaa attaaaatgt tcttatgttt tgagcaagca	23940
[1452]	tttccacttc cagactttgc tgcataaaca tctgtggtca tctagggaat gcctgacctg	24000
[1453]	gttcagaggt gtcagagcaa tgtaaagtca cggaagtgtc gcagttctat tctgggtct	24060
[1454]	catctttttg cagcgggtcca ttctctaatt ttcaaccaca tattaccaga caatctctta	24120
[1455]	agtcatacac acaaaactga ttctgtttca atgcttagaa ttagaataaa aaagcctaag	24180
[1456]	caaaaatagc acaaacattt gaaaaacact cttttttct accactccct tcttagaaca	24240
[1457]	gaaataaaag cctgtactt taagaaaatg gatggaagaa ttttctttgt acttcttatt	24300
[1458]	ctccaagtta catttactac ctgatagtgt taataccttt ttgtagtacc tttctttaaa	24360
[1459]	atatacaggg aaatgatctg ttccaagaaa ctgtgttttt aaatttaatt atagtgtgct	24420
[1460]	atgatgattt aaaaaatggc cttttgagta aaggacacga acaagttatt taaaaagtga	24480
[1461]	gcagtaagtg tggtcagtaa acacatcaaa aagttccctt cactaatatt caaagaaatg	24540
[1462]	caaattagaa taataatacc cttgttgctt gtcaaattaa tactttaaca attattatgt	24600
[1463]	aaattttatg gataggattg caaatcaaca cacctttcct ggccactggg gtacataata	24660
[1464]	gaaattctaa aaatgttctt aggcttgacc aagcatttcc acttctagac tttgctgcac	24720
[1465]	aaagatctgt ggtcatctag gagaaggtt gacctggttc agaggtatca gagcaatgca	24780
[1466]	aagtcatgaa aatgctgcaa ttctatcctg gactgtcatc tttttttag tggtccattc	24840
[1467]	tctaattttt caatgacgta gtaccagaca gtctcttaag tcaaatgtat ttgtagggct	24900
[1468]	ctggatttga aattcaatct ggctttcagc cttgatgtgg ccactcccaa cttgtaaagg	24960
[1469]	acctgtgaag acttagacac agaataaaac acagaagata agaaaaccaa ctttgaaaga	25020

[1470]	aaatttattg tcaaaattgt actgggtcaa ttgagcaaaa acttcaaaga gcgttttcat	25080
[1471]	attaaccaaa gcatccctcc tcaattgaaa catataaaga tattgttcac ccctatcctg	25140
[1472]	actcagagat ccacaaatct gggcattcat catcaccata ttctgctggc aatagtttta	25200
[1473]	agcagctaaa ttactgttct ctactcttga gtttcctcca tctcttcaga tacagaaagt	25260
[1474]	tctagaatat attcaaataa tcaaatcttt aattcattcc atatatctgg ctcaagacag	25320
[1475]	tgtcccaata accttattct agagaaagtc agatttagac ttgtgctcat catcatactc	25380
[1476]	atgttcttga catcatttta agctctgagg agacatctca cataactctc attgatacgt	25440
[1477]	gtatacatct gtcactctgt gtttgtgctg tgatggatgg acttgatgt agatatgcat	25500
[1478]	agatgatgaa gcagatagct atatatatgg tattgatgta gattcagtac agctgtataa	25560
[1479]	ttgcatctgt gtttcacata tcttgtgtac tgtatcttga ctgtatctgt gtcaatacct	25620
[1480]	aattgagtta taaggcataa atatgtggag ctcttagcac aatacctggc acactgcaat	25680
[1481]	cagtcgatgt atgtgtttgt gtgtgtgcgt gtgtgtgtgt gtgatacaga cagaacctgc	25740
[1482]	taatatgcat aatagtcagg ttgggttgtt ataacaaaat actatagact gtgtggctta	25800
[1483]	aacggcagac atttgtttct cacagtctg gagtctggga aatccaaggt caagattagt	25860
[1484]	ttctggtgag agcagtcttc ctcttttgca gctcccatg gtttgcaaat cacagatttc	25920
[1485]	tcgtgtatt ctacatagt gtaggaggaa cagagggagg gaagggagga agtgcctaag	25980
[1486]	gacactaatc ccatgatgag agttctatcc accatgacct aattacctcc taatgccacc	26040
[1487]	atctccaaat actatcacac tgggaattag gtctttaaca tgtgaatcat ttgggggtgga	26100
[1488]	gaagacaaac attcagctca taacaggtaa ggtagaaaat ctcaagaatt tatattttgt	26160
[1489]	atatgaaaga tcattaatga gcagaatttt aagtttaatg ccaattttta tctattttta	26220
[1490]	tctttctac gattcttttt tactttttta tttttaaaact ttcatataca aagggataat	26280
[1491]	atttggttaa atgttctctt ctttttgagc tctggatcat tgttacgac accccataat	26340
[1492]	tgatgtgtg cagagatagt gctttataca tttttaaaac aattttatat acagtattaa	26400
[1493]	attttatttt tcaataaaca atccatgaga tagaaagaac atatatattg ttttacagat	26460
[1494]	aagctccagg gagagtctag ggtacctag attgtatggg taaaacatgg tttattttaa	26520
[1495]	tcataaataa acagtcttat ttccctaaat gcacatacag gcatccacat caaatgaaat	26580
[1496]	cacatcacat gaattgaaca ggcagttact gacttagaac tttgcactca caaaagacac	26640
[1497]	actctcctaa atgtctccat catactatac tttttgtccc caaatgccta atcactgaag	26700
[1498]	cttcagactt tgttgctttg attcccttag gaaaaattcc tgggtgtttca gaaaaaaga	26760
[1499]	gccatttaac tacattagaa gttaaccctc ctttaaaaaat gtg	26803
[1500]	<210> 20	
[1501]	<211> 26803	
[1502]	<212> DNA	
[1503]	<213> 智人	
[1504]	<400> 20	
[1505]	cagttaaggt ggggcaggaa taaatcacia tggtggaatg tcatcagtta aggcaggaa	60
[1506]	tggccatttt cacttctttt gtgattcttc acttgcttca ggccatctgg atgtatatgt	120
[1507]	gcaggtcaca gggcatacat tggttagct tgggctcaga ggctgacaa ggcacagaag	180
[1508]	gagctgggat agaggtgcaa agtactcatg ctgacctgac atcccatgcc caggcgagac	240
[1509]	atgactactt gatcggacaa tactttcttg gaatcaaaga cacaacttca cagtcctcag	300
[1510]	catcatagtt caggcagcct gtatcagtag atcagagtgg gcacatggcc tgggtgctatc	360
[1511]	actccatcct gtgaggggag atgggattgg aatggaggtg gaggagtcac aggtggctct	420

[1512]	gatatcacag gcctgggagt ctgaaagaag tgcagtaggt agtattatgg ccctcaaaga	480
[1513]	catctgtgtc ctactgtcta gagtcaatta aagtgttacc taacatagaa aaaaggattt	540
[1514]	tgcaggtggg attaaactaa ggatctcaag atagaaagac tctcctggag tatccagttg	600
[1515]	tgtccaatgt aagaacaagc gttctcaaaa tagggacaca ggagattgaa ttgcaaagga	660
[1516]	gatgtgctga taaacggaga ggttggagtg atgccgccat gaggcaagga atgtgggtgg	720
[1517]	cctctagcag ctagcaatga ttcggaatg gattctcccc cagagtccag aaagatcaca	780
[1518]	gcagtgtga caccttgatt tgagcccagt gtcacctctg tcagacttct gccctataga	840
[1519]	actgtaagag gataaatttg tgttttaagg cacaaagttt atggtaattt gttatagcag	900
[1520]	caatgggaaa ctaatacaag aagggttgtg ttatcaacag aaatacagca atcagaagaa	960
[1521]	agatggttgg ggagagcaga ggggtgggtg ggaaggatg ggattctgtt tgggacattc	1020
[1522]	tgggtgtcat atgaatatta ttggggaaact gtccatcaaa agctcagact tcaaagaaag	1080
[1523]	aaaggaagga gcaacaatat tttgaaagg agaaagtagg taatattcaa tatgtgttga	1140
[1524]	gtacctacaa ggtttttagt tctttcacca agttatttta ttttaatttt atggcatcaa	1200
[1525]	ggggtgtttt tttttttct taaaccaa at tttctcagtt aagcatcca tgtaagtggc	1260
[1526]	caggggttaa gagatgtgac taagactaga cagagtgatt ttcatcatta catggtacta	1320
[1527]	tggttctact gaagcactga ggaaggagt caagagagtt cctgagaaat gtctggagtc	1380
[1528]	ttagtaacat gcaaagtga gcagaggtat tgtcagtggt agctggtcac tttgaaaggt	1440
[1529]	tagaggtaaa taaagttcag ggcaatggta cttggagagg agtgaatctt tggtaacctg	1500
[1530]	gaggagatgc ttctcagagg aaaatttctt cacagcatga agtcaccagc tctaagacta	1560
[1531]	gtgggtgttc tgggggatgt tagcagtga tcactgactg ttggcccagt gaggggaggg	1620
[1532]	atgaaaggct gggtagtgg tagagaatct gactcctcct gccccacat gtctattcct	1680
[1533]	gggccttctc ttggtggggg caaaaggtat gcaaaggat ttccgcagtg tctgagtgtc	1740
[1534]	cccaggagac ggaaaagtaa ctgatgactt ggagttggag tcttgttggc tcaggcagct	1800
[1535]	ggggcgtttt gggatttcaa cacctccctt tagtttctat gtatggtgtc gagcaagtag	1860
[1536]	tcaaagactt tggctctgt ttaccccagt agcccacaag cctgagtaca tggctaacat	1920
[1537]	ttattgggca cttagtgtgt gccaaagagc tttatgagac aggttctttt tgagtcccat	1980
[1538]	tatactgata atgggactga taagaaacag aaggtcagaa aggcccagta acttgggcaa	2040
[1539]	ggtcatgtag ctagtaagtg gtccagctga aattttaa acaggtttatc caactccaaa	2100
[1540]	tcccacatct gatttatttt gccatgaatt aaaacatagt tctgattttg agaaactccc	2160
[1541]	agtcccagtg ggaaaacaga tggaatcaca aattaccata acacagtgtg gtgatgtaga	2220
[1542]	tataaaaaca aagacatggg aaccctgaaa ggaagttgta acaccaatag aggaatgcat	2280
[1543]	ggaggagatc tttcagagga ggtagcctcg tagctgggct caggggtgga tgagtttctg	2340
[1544]	gctagaagcg catttgtggg agaggagaa catatataga aaggcatgaa gatggtggac	2400
[1545]	atgtttggaa agagtga gta ctagactgat gaacacgatg agtcaggagc ttatgacgtc	2460
[1546]	aggggctact gctagcctag ctaatgactg aagattctgt gaaaagaaaa ccctaacatt	2520
[1547]	tccagctgag tactagggcc atggtgatta tatatcatct ctcatgacaa cacaaatgtt	2580
[1548]	tgggcttact tatcatcctg ctcagtaatc attatgtcac tcattaaaga tgtatcaggg	2640
[1549]	taaatttttag gtgagaattg attagaaatg taaactctat atatgtagtt acaggcttca	2700
[1550]	cagtttgcca ctcaacaat atggtcatcc aatcatgagg cacaaccttc tgctcagaac	2760
[1551]	ttttttataa ttgggagaaa gtgacatccg agttccatct cttctgagaa ctgtgcagct	2820
[1552]	cagaaatctt cttccctttt ttgatcccc agttgggtga gatgacatta acagtgtgtt	2880
[1553]	ataagcactt ttcatgttta ctaccccata ttcaaaatta agcatttcaa acaactgtat	2940

[1554]	aattgtctat aaatgtagca ttattagtta attttccttt taacacattg aggttacctc	3000
[1555]	taatgttttg ctatttttaa ctatgttgaa ataatcatgt ggtttttatt ctttgaatta	3060
[1556]	ttttatattg taatgttccc tgaaatgaaa ttagttgatac aaaagatgag taatcttttc	3120
[1557]	atgacttttg atacatgtca ctcaatcacc ttctggaaga gttggaacaa gagcctattg	3180
[1558]	ctggcatccc atttcatagc catctcacca atgttggaaa atgggctttt cctattttct	3240
[1559]	gctaattcat tagttgttaa tggcttattt taactattaa tcccttgta ttgatgaaag	3300
[1560]	ttaagcattt tctgtatttt tattttctgt ctaaattcta ctttttgac aatttccttt	3360
[1561]	gctcacttct tctactggaat ttagtatttt tctttccaat ttgtatgact ccaaaatcag	3420
[1562]	tgataaaata agcaaagggt ctttcttaga ggctaaacaa gggaatgaat aaggaacaag	3480
[1563]	aacagcaaag ggatagtga taaagataca aaataataac ttatttttat ttttgaagct	3540
[1564]	ttccccaggc agtaattctt gaccttttta agattataaa ttattttgag atatgcattc	3600
[1565]	ttatcctcaa aatgaattag tacataaaat ttaaatgggt tgatagatcc cctgaagtgt	3660
[1566]	atccacaaaa tgctctcagg ttaagcaaca ttgttctata ataactgctt taacccaaat	3720
[1567]	gtttaattat tgcttgtgtt tacctgtcct agcaaagagc taattgttaa attttgtgtt	3780
[1568]	agagggtcaa tattataaat aacttaatgt ggcctctctt tcctttcctt tttttgagag	3840
[1569]	ttttgaggct atcactaagt gggctttaga gtaccagtg ggaatctgac ctactgctc	3900
[1570]	aaactttcaa cttcaggcat gaagtgttcc cagtgatgtg ggaacctcag agtctaaaac	3960
[1571]	aaaaatagta gactgaggcc ctacagaaacc agacttatca gattcagaat ttaatataac	4020
[1572]	tatgtttgaa agatttaaag aaaataaatc aaattaaaaa gtgagcaaga agcaagaata	4080
[1573]	acaaatgaac tggcatattt gagaaagaat tttagacttt tagaaataat acatacactt	4140
[1574]	attgaaataa aaactcaagt caataggttt aaacagcaaa atgaatatag ttaaagaaaa	4200
[1575]	ctattgtgct gaaagattta aaaaactatt acacagaatg caaaatgatg aaatagggtta	4260
[1576]	atttaataata tggcagatat gttaagacac tatgaggata gtatgagaag acctgataga	4320
[1577]	catctaataca cagcacctta aggtgaaaat agagagagtg caccaatatt gaggagttaa	4380
[1578]	tgtctgagac tattccagaa ctgataaata gatgaatcta cagatctcag aaacacagct	4440
[1579]	tttacaagg ataaatgaag agaaattcac cagagataca ttgtaatgaa tctgtaaatc	4500
[1580]	accaaagcta aagatattat ttcacaagtg gaatgacagc tgacttctca acaacaacga	4560
[1581]	aagcaaggag acagttgaaa gacatcttga aaatgggtgag agaaaaacta actgttaata	4620
[1582]	taaaattgtg tacctatcaa aaatatcttt tggccaggcg tgggtggtca cgcctataat	4680
[1583]	cctagcactt tgggaagcca aggaacgtgg atcacttgag gtcaggagtt tgagaccgag	4740
[1584]	accgtcctgg ccaacatggt gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaaa aaaaaaaaaa	4800
[1585]	atagccatgt gtggtggtgt gcacctgtaa tcccagctac ttgggaggct gaggcaggag	4860
[1586]	aatcgcttga acccaggagg tagaggttgc agtgagctga gatcatgctg ctgcactcca	4920
[1587]	gtctgggtga cagagtgaga ctgcctcaaa accaaaccaa accaaaccaa accaatcttt	4980
[1588]	caagaagtac accataaaga catttccgga taaacagtga atgagattac ttcctaaacg	5040
[1589]	aatatgtaag gatgtttctt tttaaaattt tttttgggtg tattcatcac ctcaagcatt	5100
[1590]	tattcttttg tgttgttaca actgataaga atatctaagg atgtttcaaa aggaagaaaa	5160
[1591]	atgatcccta agtcttggtt tattagtttc ttattagtgt ctctaagaaa ttactgcaaa	5220
[1592]	cttagtggct ttaaaaaaca cgaaattatc tttcagttct gtaggtcaga aatttaacct	5280
[1593]	cctgatttct ggtcagaagt cttactgggc taaaatcagg gtatcagcag ggctgctgga	5340
[1594]	ggctctggag atgatgtttc tctaatttct agaggcattt gcattcctta gctagtggct	5400
[1595]	tcttcccaca tcttcaaage taacagtggc agtcgagtcc ttctcttctc tttttttttt	5460

[1596]	ggggggggtt ataaatTTTT tttattatta ttatacttta agtttttaggg tacatgtgca	5520
[1597]	caacgtgcag gtttgttaca tatgtataca tgtgccacat tgggtgtgctg caccatttaa	5580
[1598]	ctcatcatTT agcattaggt atatctccta atgctatccg tccccctcc cccacccac	5640
[1599]	aacagtcccc agtgtgtgat gttccccctc ctttctccta tcttatcact ctgacctctt	5700
[1600]	ctgcctcctt tctctacttt taaggacct tgtgattaga ttgggtccac ctaaataatc	5760
[1601]	caggataatc tctttatTTT aaggttagct gattagcaac ctcaattcca tctgtaacct	5820
[1602]	taatttcttt tttgccatgt aacctaacat agtcacaggc ccaagggaat aataggatgt	5880
[1603]	gggaattgCG ggtggtggag taggggcatt attctgctta ccacagggga ccttgatgt	5940
[1604]	cagtaaaaaa tggtagaggaa gaaaacagga aacgtagaat aatctaaaca aatctttgaa	6000
[1605]	aaataagttg aaatgtgggg ttagaaaaag ggcagaacta aaatgttaag acaaatataa	6060
[1606]	atgttaagcc tataagttga gagggagatg atcaaggTTA aaaatactca taaatcatat	6120
[1607]	TTTTTgggt agggggttag atatttatta attttagacc ctgagaagta aaatagtcac	6180
[1608]	gacaaaaatt taatagtaac cactaaaaca agagaaacag agtatataac ttctaaatca	6240
[1609]	atatgggaag gggaatggaa taagaaaaca atagcaacca ccaacacccc acccaaaata	6300
[1610]	aataataagg tgagagagaa aaagaagcat tgaaaagggg ctaaaataaa ataaaaaatt	6360
[1611]	aagtcatgcc cgtaatccca gcactttgag aggccaagat ggggtgatca cctgaggtca	6420
[1612]	ggagtTCgag accagcctga ccaacatggg gaaaccccat ctctactaaa aattcaaaat	6480
[1613]	tagctgggtg tgggggtgca tgcctgtaat ccagctact ctggaggctg aggcaggaga	6540
[1614]	atcgcttgaa ccaggaggc agaggttgTg gtgagcagag attgtgcat tgcattccag	6600
[1615]	cctgggcagc aagagcgaAA cgccatctaa aaaaaaaaaa aaaaaatta agatagtaaa	6660
[1616]	acaaatccaa atacatttaa gattacaaaa aatgaaaatg aactaaactt cctagttgaa	6720
[1617]	agacatatTg tcagattgga ttttaaaatc tggcaatgat atttccagga cacagtccta	6780
[1618]	aaatattaaa cacagaaaag ttgaaagtaa agggatggaa gaacacagtc aaactaacta	6840
[1619]	gaagagagct gggttcaccc ttttatatca gagcagaatt tcaactgagaa aacactaaca	6900
[1620]	ggaaggggga aaggcacaac atagtgatga agcacttaat tctcaacaaa tgtatgacac	6960
[1621]	ttctaaacta ttatgactgc aaaaaaaaaa aaacctcag catatataaa attttggaa	7020
[1622]	agccatggct atcagctgac atgcacttac catatttgca ttgtcctact acaacttta	7080
[1623]	cccatatgac caaggtgctg tcttcacccc cattttacag atggggaaat tccccatag	7140
[1624]	agaaaaagat ttgggccatg ccttggttTc ttcttgactc tgttctctgc tgattgatcc	7200
[1625]	tcacacctca cctggagacc tacttcacat tatccatcag gatgagaact ggtgtgcctt	7260
[1626]	taccaaagga ccacagtcac cttcaaaacg tgttttagata gatctggatg gagacttatg	7320
[1627]	tggttgcaga tgaaaaaaa gtccccatgg tatatctgac tccatgtcat tcaactgatg	7380
[1628]	aacactcaca cacatgcaca cgtacacagg caaacacaat cctgttctgg tccggcagta	7440
[1629]	gtgccaacac tcaaatccca ggtcctactc tgaagccttt gaggaacca ttgtcattct	7500
[1630]	ggggtttatg ggaatatTTc ttcttggtgc cccttggtcc tcacagaagc ttttttctg	7560
[1631]	tgctgtgggc ttgctatcct agctttccaa gctatcctag ttttgcaaat ttctctgatc	7620
[1632]	aatcacatca ggttcttgga tcatcccaaa attaaagagg tacgttttgc tgcaagagac	7680
[1633]	aaagacattc accttcaca cagtttgaat tcttgggtag aaacagattt caatgctggc	7740
[1634]	cagcctctgt agctcccagt gccccctcaa ttatgactcc cgaggcattg gagcaggatc	7800
[1635]	ctcaccttgc gcaaagataa ttaggtgtgc tgaagaaagc cagacactgc tctttcttag	7860
[1636]	ctctgcatcc ttaaaaagtt accactactc cttctctttg aatctttgac ttgtcaatgg	7920
[1637]	taaagtgcct atgattctta aagggataaa aacgcaacct atataaagca cctggcatag	7980

[1638]	tgcttggcac aggtgggtgt ttaacaaatg ttaactcctt tctatccac tgtgggtgtc	8040
[1639]	catatcctct tgggtaggct gcctctggtt tccattgtgt catcagagcc atactaaatc	8100
[1640]	gatgtgttgg acatggatcc caagaactaa tttctggaat gagttatgcc taccaacttc	8160
[1641]	cctgatactt acttctgtct ctccatttat caaatggaaa tgtttgcat tggcctctgc	8220
[1642]	cagttggagt aaccaaagg cttagagggt ttggagaggt cctacactgc catctgtttg	8280
[1643]	accacatact gcctttcacg tgtaataagc attgtttctt acatttgtct aggaattagc	8340
[1644]	agttcacaaa gcacattcgc atataagggc ttgttttgaa ttgatcttgg cagcaattct	8400
[1645]	atgagacaag taaaaggtag gtcaagcatt ataactcctca ttttaaatct gggaaaactg	8460
[1646]	aatctcaaaa aggttgaaag acttgtctag gggacagtgt gtgggtaaat gagaagttaa	8520
[1647]	gatttgcctga actggcattt cctgactaca tatctagtgt ttatttatgg agaaggcact	8580
[1648]	acgggtggcca agtggctcag agtcacacag ctctgtgcct cagtttattt gtctgtaaaa	8640
[1649]	tgaagataat aatatattct gaatactgtt gtggaatttc attgagatag ttcacataat	8700
[1650]	ggcatggata ctgtagtaca ccgcctagat tcacaacccc acgactatcc atgagaatgg	8760
[1651]	cccatagctc aagaggtcac attctttccc caggtgaagc ccgcatcca tgactgtc	8820
[1652]	gtgtgggtat ataaaggcct ggctcccttg ccagtgcac cctacctctt gggaatgga	8880
[1653]	ctgaggttg cattatgact gcattgcagc tcaactgttc tttccattca gtctttcctt	8940
[1654]	tacactcaca caggtgagga ccagccatt aaatgcctca catgatgacc tctattgcat	9000
[1655]	gctaggttc gtgtgcacac acaaaaacca tcctctatca gtcaggcccc ttacttgca	9060
[1656]	aggcaaagag gccagtctgg gttagatgtg caccctgttt ttacaacaga acgagacaaa	9120
[1657]	caggtcctcc ttaggtgtaa gttcatggcc ttggccccc cctgaaact cagccatctg	9180
[1658]	agacagtttt aggactgagg caaccccaga ctttgggttg ttgtttgctg ggcacagcct	9240
[1659]	ccttttgcca atgttgcaat cctttgtaag agaccacagg ttgatcacc gttcctgtta	9300
[1660]	ctgagcacag agaggtttgt aggccagtct ctccaggaat tctgacgcac tgcaaaatcc	9360
[1661]	catggtctga atgtctctac ctccctgtg aaagccccg gcctcagaaa aggaagctgg	9420
[1662]	tttaagtga caacatttg ggtggagctt ccgagggccc agccaccgtg ttacatgcaa	9480
[1663]	caatcaacag agatattctt tggctagagt tgtttttctg ggtataggac cctataatta	9540
[1664]	aaatcagctc tccaacttc ctccctcaa aaagtataca atgtaaggag gaaaatgcaa	9600
[1665]	attgaaaagt tgctagccct tcccgccaga atgccacccc aagcctcccc tgcaggaagt	9660
[1666]	tctggagtcc ccaactctgc cccaagcctg aggccttga taaggtaaag ggatgtgagt	9720
[1667]	gtggaggccg gagccccct cgccctgtg gctgtcccc ttgcttttcc ctttgaatgt	9780
[1668]	tacagtttag ttctgtgact tacttataat tgctgaatt ccccgccac gctttctctt	9840
[1669]	actttggggc ttctaccgt tcctcttct ccatcttct cctctgacc cactcccaag	9900
[1670]	cctgaatggg gtgttcctct tccgtgtcc caaaaaccc tgtgcctctt tcatcgttgc	9960
[1671]	atatattatg ctgtaatgta gttttctgga ggtgtgaaga ctatgaatcc tatgaagaca	10020
[1672]	aatacacacc tacctgtctg accgttgtat cctcagaatc taatactgca cttggcacac	10080
[1673]	agtggttggg agtaaatatt catgaggcaa acacacagga aggactctt tgttatggtt	10140
[1674]	gtttgtgtt gttgcaagta acataacccc acctgatct agctgactga cggctctacc	10200
[1675]	acctgtctt ttgcagcaca agaggaatag gaactgcacc tcttcttca gtttcagctt	10260
[1676]	gaataatatc aggaagattc gtatcgtct gagttgggtc acgtaccga cgtgtctatag	10320
[1677]	ctgaggatgg ggtaagctga ttggagttg caacactgtt cacatagcca agatatggaa	10380
[1678]	agaacctaaa tgtcaactgg tggatgaatg gataaagaaa ttgtggtata tacatacact	10440
[1679]	ggaatattat tcaaccttaa aaagaaggaa atcctaacat ttgtgacaac atggatggac	10500

[1680]	ctggagggaa ttatgctgag tgaaataaga cagacacaaa aagacatttc ttgcaggagc	10560
[1681]	tcacttatat gtggaatcta aaatagtc aa gcttaaagaa gagagtagac tactggttgt	10620
[1682]	caggagcagg agaaaagtg aaatgaagag gtgatatgta aagggtacaa agtttcagtt	10680
[1683]	atacaagata aataagttct ggaggtttac tattaatata tcacatagta cctataagta	10740
[1684]	acaatactgt attgtatact taaaattgct aagagggtat atcttatatg ttcttaccaa	10800
[1685]	taataataat aatggtaata attaaagggc aggaggacac ttcaaaaggt gatggatatg	10860
[1686]	tttatggcct tgatgggtgt gatggtttca tgagagtata cttatcccca aactaattga	10920
[1687]	gatgtaaata ttaaatatgt acagcttttt gtatgtcaat cgtacctcag taaagtagtt	10980
[1688]	taaaaatggt tggactgaga aaaggaggag ctgctcagca acatgaggct ggggtgctggg	11040
[1689]	cagacaaaac ctcacacatg cattactgaa cccacggact catgtctgtg agctttgtgg	11100
[1690]	ctgtggatgc accatgccaa tgtagtcaag gattcttcaa tgtgtacctt actggattag	11160
[1691]	ttccctctgt ttatttgtat tgactcctca gtcccttat gggttgcttg ttggctcttg	11220
[1692]	tggaattatt taagtaaggc tttggttga ggagtcagac atgcttaagc tggttttggc	11280
[1693]	tgtaatgggg aatttgtgag atgtgacaca gtgacaggaa gtgcagccag acgttgtgag	11340
[1694]	aggcagtaac tgggaatagg aaagttatga gaagttaagg cagtagtaat tgtttctcta	11400
[1695]	tcgaaggcca taatgttate attcctgcct ctatctgttt gcttgttctt ctctctcage	11460
[1696]	agaatggtct tctctgcttc tctgtgcacc tgcagaaggt gaccacccta aggcttatgg	11520
[1697]	attcaggagt cctcagtttg agagcagtta ccaaatgcct cgcccctgtg aactctagtc	11580
[1698]	ccagtttctt attcctggta ctggcttagt ttgaggcagc tgcccaccgt aagtccagt	11640
[1699]	agccatggcc tggggacaag gtcaggtaaca tgtgtaatca gctgggtcta tgagttgtgg	11700
[1700]	tgggtggcat ggaggtagct cccagaaaaa tggattacag gttaagaaga gtctatatat	11760
[1701]	cttgaccaca tttgatgtga cttggaagtt tcaatgtgtg accacttaca aagttatgat	11820
[1702]	cagggtctct atttatttat ggtgatgtat gaggccgtgt gtgagtggtg gtgtgtctgt	11880
[1703]	gtttgtgtgt gtgtgtgaga gagagagaga gaatgagaat atgagtggtg gtttccatt	11940
[1704]	tatttttcta tgggccaat cctgggctat gagctggaga tataagagta aacaaaatag	12000
[1705]	acacggtgct tgctgtgacc tgccctggga gacagatatt acacggagga tcacataaat	12060
[1706]	gcagagtctg agctgaggtc ttaagggtga ggataagtaa ctagttagtg gagcagggga	12120
[1707]	gggaagggtg ttccatgcct gtgtcaaggt cctgagggtga gagaaaggg tgaatttgag	12180
[1708]	gaacccaaag gaggttcagg aacaagagg gctgtttcac aagctgagtc tggaaagctga	12240
[1709]	gcaggtgag cagattctta ggaactctgc aaaaacttaa gggcttgtct atgaccgtaa	12300
[1710]	acaactacgg tcgtagataa acaagttggc aaacaactca aggatttaca gtcacagaa	12360
[1711]	ttgtaaaact gatcccatgt attttcaaac ctcaaattcc ttgctctgac cttgtgtgtc	12420
[1712]	taagctagaa ggaagcagga tgcacctctc ccctggctgg aatgaaggga ttcaccaag	12480
[1713]	ctctcagttc tctcacggca tccaggcccc ccctgcttgt gtgtggtcta gatttccatt	12540
[1714]	cccatagtag gaattccttt gggagccttg gggctctctc tgctagaggg cttcacctgt	12600
[1715]	gactgtctca attcaaggga ggggttctaa taacattaaa cctcaatatc ttgctcttcc	12660
[1716]	attcctgatg cctcccttcc cttctaccct tcccctacct cttcttttcc tatgccacag	12720
[1717]	gctggcagggt tagtgccaga gcaagtggcc agtcaccatc attgggggtg tggatcctca	12780
[1718]	gggttcttca gaagccccct caccatgac aagagtctcc agtcactcag aattccacgg	12840
[1719]	ttcccaaatg ccagctctcc cactactccc agcgttctcc atctctggga tgttgggctc	12900
[1720]	caggcttctc agatgcactg agtaccctag gctaagccac tgatccatca gaacttcata	12960
[1721]	gcctgagagg agaggagac aggcttgc aa aggagagttc tgactagaca ctgggggtgt	13020

[1722]	acagatgccc gtaagttgtc cctttaccct cgatgtcccc agtgttggga ccacctggga	13080
[1723]	atgcccagcc ttgtgtgctg attgacttgt agtccccctgg ccctgactgg aagcctagtt	13140
[1724]	ttctctctca tgaccagcta ggcccctage tccccaggga agaaatccaa tctatttccct	13200
[1725]	ctgatagtaa tggctaatac ttaaataatg ccaaccacat gccaaagcact ttacagttgt	13260
[1726]	tagcccagtc ttcacaagca ccttgtgagg tgggcaagag tcttatctta ctctcatttt	13320
[1727]	atagatgtgg cccaggatcc cacagctata gttcatggtg ctgggatttg aacctctggc	13380
[1728]	caccagagcc caccttaatg tgtcctcctc ctgttgtcat aacagaaaag tacaacacca	13440
[1729]	tgatgacaca tcaggctatc ctggcagggt cccaggctgc cccaatgccc aactttctag	13500
[1730]	gtttacaaag ttgacattta cgaagtttcc aggtttacaa atctagtttc tgattcttta	13560
[1731]	gtcagcagga atttctctac aaaagctgct tcgaaaattt ccagccaaac cttacacacc	13620
[1732]	ttggcattac atcttggtga gccaaaggcg aagagaacag gaagtgaagg ccccatggga	13680
[1733]	agtccctgcg gtcgggagca cccaggcggg gcgggggggtg gggggcttct ctgtggccgg	13740
[1734]	ctccctgccc ctcccacccc cattcaggcc ctgtgagttg aatgaagaga ccctgggaat	13800
[1735]	gagtcagggt ctgcagggtt agaggaaatt gaaggccctt accagatccc tgttgagaag	13860
[1736]	tttatgaatt atgagccctt ctgcaaatga gagggttctt ccctgtcagg agggacagat	13920
[1737]	tgtagtggtg aagattggtg gcagccagta ggctgggtctg ctcttctctc tctatttcat	13980
[1738]	atgtgtatga aggcattacc tgcagcaagg gcctgtgtaa atgcatgtga tttacagagc	14040
[1739]	attttatgta ctgcgtgtca ttcatgcttc cggtagagccc taagtctaag atagggcaga	14100
[1740]	tagcatcagg tccattttgc agctgtcaaa atgaggtctg aagggcagaa gtggtgtgcc	14160
[1741]	cacacacaca caactggttg gctgcagacc tggggactag acccgggact tcgtcctgcc	14220
[1742]	caggggtctc ttgccactgc tccccatcaa cttggatggc tttaagcatt tgtgagttgt	14280
[1743]	ctgctccctg atggcagaat gcagagacat gaagctacaa gcaggttcgc tcccaacggc	14340
[1744]	aaaaaggagg aggggtgttc agaacatcag gtgcttctag agaaagcagg gagagagtat	14400
[1745]	ctggccttgt ggacaatgtc acggcagagg ccaggatatag ggcatggggg taactggaag	14460
[1746]	cgggatggac cctgttattc cctaagacat ggcttccacg tagtgctcaa acaaggcctt	14520
[1747]	tgcccttgct gtccctcca cctggaatat tcttcccctt ccttgacatt gctcaggtct	14580
[1748]	ccactcttat gtcaccctct cagagagggc ttccctggcc actttcccta aaatagccac	14640
[1749]	ccactcctag gtccctcaaa agcatatcct gctttggatt ttccctatag caatatgccc	14700
[1750]	tatgaagtta ttttatttgc taacttgttt cttgtctgtt ttcttttgtt agagcgttgg	14760
[1751]	ggaccttgct tggcttggtc ccaatgcctg gaagagtgc tggcacacag gattaagcca	14820
[1752]	acacatatgt tttgaatgaa tgtgtgcaca catgcatgag ctggcggcag tcgggggttg	14880
[1753]	ggtaagcacg aaggcccagc tcagttctct gcatgtgacc tcccatctta cgcagataag	14940
[1754]	aaccagtttg gtttctgcta gcctgagtca ccctcctgga aactgggcct gcttggcatc	15000
[1755]	aagtcagcca tcagccggcc catctcctca tgctggccaa ccctctgtga gtgtgtggga	15060
[1756]	ggggaggctg ggctcctcct tgtactctct gaggtgctct ggaaggaggg gcagctccac	15120
[1757]	cctgggaggg actgtggccc aggtactgcc cgggtgctac tttatgggca gcagctcagt	15180
[1758]	tgagttagag tctggaagac ctcaagaagac ctctgtcct atgaggccct ccccatggct	15240
[1759]	ttaggtaagc tccttccact ctcatTTTTT cacctgagaa atgagagagg aaaatgtcta	15300
[1760]	caattgggtg ttatcaaatg ctttcaggct ctggtgagca agcgtccagg aaaatgtcaa	15360
[1761]	gcgcatggag ctccaggcct gtctggggga tctgggcacg gggaggcatc catgggagac	15420
[1762]	catgcaggca ctctgaggca ggggctgcaa gcctagtgcc tgctggggca gcaggtgaac	15480
[1763]	agagaggtgt aactgctgtg acagaagtca tggagtcctt ggagtgtgag ggtcattttc	15540

[1764]	cactgttgat	agaatagga	aattggtgaa	atagccctgt	taaatgagag	aaagaacagt	15600
[1765]	gtgagctcaa	tgagaaatac	taatagaatg	tggcactgag	ccacaaggtc	tgaggcttga	15660
[1766]	ttgataagga	agggtgggga	ctgtggagaa	ttaagggctt	ggcacaggtc	agttccacca	15720
[1767]	gttgcacaa	gagaatgcag	gctcagggtg	ccagaacttc	tcgcttttcc	agaagagtcc	15780
[1768]	gatatcttga	tttcattata	tatagtattc	tgattaaacc	agacaataaa	gcaagcagat	15840
[1769]	aaaatattta	aagtataagc	tgccagtttg	caacctccgg	ttaggatttg	tgtggggcaa	15900
[1770]	agaaaaaac	tctcaggatc	attggtatgt	agactctaata	tttaagtttc	taattttaaaa	15960
[1771]	ttggcccttg	aggctgggag	tgggtggctca	cacctgtaata	cccagcattt	tgaggaggcca	16020
[1772]	agggtgggtg	atctcttgag	gtcaagagtt	caaggcctgc	ctggccaaca	tgggtgaaacc	16080
[1773]	ctgtctctat	taaaaataca	aaaattagct	gggcatgggtg	gtgcatgtct	gcaatcttag	16140
[1774]	ctacttgggt	agctaaggca	ggagaattgc	tggaaccggg	gaggtagagg	ttgcagtga	16200
[1775]	tggagatcac	accactgcac	tccagtctgg	gcaatagaga	gagacgtct	ctctaaaaaa	16260
[1776]	aaatatgtaa	agataaataa	aatgaaataa	aataggcctc	taatgagcag	gccattctcc	16320
[1777]	tttctgggtc	ttactttcct	tgactcctt	tctgggtgtt	aagaggaggt	ctagaggaag	16380
[1778]	ctggacaact	cttagcttgt	agtaagcaca	gtggaagtat	cagctcttaa	tggtcatgg	16440
[1779]	acacgttaca	agctaggcgc	cgtgctgagc	actttacatg	gtttatccca	ctgaaccctc	16500
[1780]	tcaataaccc	tatgaggaag	ggctattatt	gctcacattt	tcagaagagg	aaatggatat	16560
[1781]	agagagatta	gataatttgc	ccatggccag	acagctagta	taagaggagg	agggtgattg	16620
[1782]	actgcagaca	ttctgtcttc	aaaccactac	actatgctat	ggaggcacag	agacttaatg	16680
[1783]	aatcatgga	gaggggaatt	gctttgtcaa	ccacaagcag	ttattccggg	ggcagcagat	16740
[1784]	cctccctgt	ccccagtg	gtacaatggt	ccctgggtgg	ttgtgctaca	atgttagccc	16800
[1785]	atggtcttat	gtgtttttca	aatgtgtaaa	gtaggatgct	ggaaccactc	ttagaaccag	16860
[1786]	ataccaatac	attgtgaaga	aataaatctc	tgtgcttaaa	actggttcat	cccaaaatat	16920
[1787]	tttgaactga	cacacaatag	gtgctaataa	aatgtgtgtt	aacttgaatt	ggattgaatt	16980
[1788]	cgggaaaaaa	gtgcaataag	cttagtgaag	acaccatgtt	ccctgggtag	aggaaccaca	17040
[1789]	ttctccatct	aaggccagga	gtatgggagg	tatcaatgtt	tgcccagcac	agaacagggt	17100
[1790]	gccaagaaga	gaaaagtga	cgggtgcat	actctgactg	gaaactggaa	gggtgagaac	17160
[1791]	agagggtaaa	ggatagagat	ggaacatgt	gcatacactt	tgtgttacct	tggacaagtc	17220
[1792]	attcatttct	ctggacctct	gctttctctc	tacacaatgg	ggteccacca	cttcccttac	17280
[1793]	agctgacttg	tatgaagaag	gaggtggagg	aggaggagaa	ggtgaagaca	atgctgactc	17340
[1794]	aaagggtaaa	ttatttttag	gatccaagtt	tgaaaacaat	tttaggtac	tagatatgaa	17400
[1795]	caacatcttg	attatgtagt	tgaaggaaat	taaagatgaa	tggtttaatt	aaaaattaat	17460
[1796]	cagaatgaaa	acgattgatt	actaatatat	ctgcaatggt	ttattttcct	gagtggcaga	17520
[1797]	ctcactaagg	tttttgaata	ctcctgtgtg	attgctctat	gtatgtatgt	atgtatgtat	17580
[1798]	gtatgcatgt	atctatctat	ctgttgctta	ataaaatgga	tcacatctct	gctaataaaa	17640
[1799]	acactacact	ggcagggtac	aattataatc	attaactgtg	cctggaattt	gcagcagcag	17700
[1800]	ccaccagagg	taccagtgcc	ctttaagggt	tcataattta	gaataatcca	attatctgag	17760
[1801]	tttttcagg	actgagggtg	ttggcaaggt	gtagaacttt	cagtaataaa	gtcaagaaag	17820
[1802]	tcctggacaa	accaaggtag	ttggctcactc	tagtccataa	ccaggtaaag	agctttccct	17880
[1803]	gtaacctgtg	taaggtttta	gaatcatttc	tttccttatt	acaaaaaatc	ctccccaaat	17940
[1804]	tttcaagaaa	ttatgaacta	aatagttact	ctatgagata	ggagttcagc	ccaaaagaaa	18000
[1805]	caccataaga	acaaatataa	ttcttgctta	tgtttaacat	gcaatgaagc	agagagaaaa	18060

[1806]	agtcagtggc	ctctttagga	ggactgtagt	gtgggaagaa	ataactaaac	tgggtttcaa	18120
[1807]	tcctggcctg	gccaggatct	ggagcaagtg	agttaatctt	tctaagcctt	gagtagtttc	18180
[1808]	ttctttctct	tcttcttctt	ctctccccct	ctctcttctt	tcttctctct	ccttctctct	18240
[1809]	ttctttctct	tcttcttctt	cctcttcttc	ttcttctctc	tcctctctct	cctcttcttc	18300
[1810]	ttcttctctt	tcctcttctt	cttctctctc	ttcttctctc	tcttattctt	cttcgtcgtc	18360
[1811]	ttcgtctctt	ttttattttc	aaagtgaag	caagtttatt	aagaaagtaa	aggaataaaa	18420
[1812]	gaatggccac	tccatagaca	gagtagcctg	aaccttgagt	tcttctataa	agtcactatg	18480
[1813]	aatttatact	cattttgaaa	gtgggtgtca	atatgtctgt	ccactttgca	cagctgttat	18540
[1814]	gtggacaaaa	ggagatctgt	gtgaaagtgt	aacacagagc	ctaaactata	acaggtaagc	18600
[1815]	aacacagtgt	tcctcttccc	catggtgtct	gttcttctcc	atttctctct	gtctgcaggg	18660
[1816]	ggattataaa	actaatcatc	aaagccaaga	aggcaagagc	aagcatgtac	cgctgaaaac	18720
[1817]	acaagataac	tgcataagta	atgactttca	gtgcagattc	atagctaacc	cataaactgc	18780
[1818]	tggggcaaaa	atcatcttgg	aaggctctga	acctcagaaa	ggattcacag	taagttaacc	18840
[1819]	atgtagatct	gagaggagag	tagcttcttg	tagataacag	ttggattata	taccatgtcc	18900
[1820]	tgatccccct	catcatccag	gagagcagag	gtggtcaccc	tgatagcagc	aagcctgggg	18960
[1821]	gctgcagctt	ggtgggtaga	ggtactcagg	ggtacagatg	tctccaaacc	tgctctgctg	19020
[1822]	ccttagggag	cttctaataa	gttgatggat	ttggttaaaa	ttaacttggc	tacttggcag	19080
[1823]	gactgggtca	gtgaggacca	acaaaaagaa	gacatcagat	tataccctgg	gggtttgtat	19140
[1824]	ttcttgtgtt	tctttctctt	ctttgtacta	aaatattttac	ccatgactgg	gaaagagcaa	19200
[1825]	ctggagtctt	tgtagcatta	tcttagcaaa	aattttacaaa	gtttggaaaa	caatattgcc	19260
[1826]	catattgtgt	ggtgtgtcct	gtgacactca	ggattcaagt	gttggccgaa	gccactaaat	19320
[1827]	gtgagatgaa	gccattacaa	ggcagtgtgc	acatctgtcc	acccaagctg	gatgccaaca	19380
[1828]	tttcacaaat	agtgccttgc	tgacacaaat	gcagttccag	gaggcccaaa	tgaaaatgtt	19440
[1829]	tgtactgaaa	tttgttaaag	cttcccgaca	aactagattt	atcagtaagg	attgttttct	19500
[1830]	gcaaggggga	tgaaacttgt	ggggtgagcc	atttgggctg	aggaggaggg	aggttggagc	19560
[1831]	tgagaaatgt	ggagacaatt	tccttttaga	aggactgaat	ctccctgcct	ctctgggggtg	19620
[1832]	cggcagccag	caggatccaa	tggtgtatat	gtctccccag	ctccccattc	agtgatatca	19680
[1833]	tgctagtagc	ttgaaattat	ccgtggtggg	agtattatgt	catggaaatt	ggcaaatgga	19740
[1834]	aacttttatt	ggagattcaa	ttgttaaact	tttaccagca	caacactgcc	ctgccttcag	19800
[1835]	agtcaatgac	cctatccaag	tttaatccat	ctgtccactg	tctccaacac	gatctttata	19860
[1836]	aaacacacct	gacaacatta	cccttttatt	cagtttttta	aaagataagt	ttccagctca	19920
[1837]	tcgggggtggc	tttaaaggcc	atttctctc	tggacctcac	ccaacttttc	aaatcacttt	19980
[1838]	tcctaccctt	acctctaaat	gctactcaaa	ctccagccat	cctgaataat	aagacttttg	20040
[1839]	aaaagtagat	tatgggctgg	gcacagtggc	tcacacctgt	aatcccagca	ctttggggagg	20100
[1840]	ccaagatggg	tgatcacct	gaggtcggga	gttcgagacc	agcctgacta	acatagttaa	20160
[1841]	acctgtctc	tactaaaaat	acaaaattag	ttgggggtgg	tggcacaagc	ctgtaatccc	20220
[1842]	agctactcag	gaggttgagg	caggggaatt	gcttgaacct	gggaggcgga	ggttgcgggtg	20280
[1843]	agcctagatt	gctccactgc	actccagcct	gggcaacaag	agcgaaactc	catctcaaaa	20340
[1844]	aaataaataa	ataaataaag	tagattacat	cagatacctc	tggcctaggt	tgtttatgac	20400
[1845]	caactctcct	gctgagaata	actagaaaag	ctagacaaaa	catatttcca	aaagatctct	20460
[1846]	ttggaggcat	cagagaatgg	ccaaggctgt	aaggaaactgc	ctgagcccag	agagggtggag	20520
[1847]	cccagcactg	gtgcccttta	ctctggggga	catgtgctgg	tttcaaaaac	ttcagctgag	20580

[1848]	cttttgagca	ttcatggaac	ttggtggggg	agatgaaatt	tgtaccttaa	atcctgccta	20640
[1849]	cagggagggt	ccctgataat	ccccaccaa	tttgaaatc	tgggtcagcc	ttcacaggta	20700
[1850]	ctgaagccct	cctctgaatg	atctcaagtc	ctgctagggt	agaggttacc	tgcttttgaa	20760
[1851]	aggctcctgg	cctacctgtg	cagcaggagc	aaaagtgaac	catctcaggg	tacagataac	20820
[1852]	aatcatccag	agccttgaat	gacctctact	gtgcttaata	tatagtattc	agcagtcagt	20880
[1853]	aaaaaggatt	taggcacatg	caagatgacc	tgtgtatcag	ggagaaatag	gcaataaatt	20940
[1854]	gagatccagc	agggatttga	atcatggatt	tgaatcaggg	gcagccttcg	aaagaactat	21000
[1855]	ggagaatata	ctcagattta	aaacataaga	ttggaatttt	tggcagagaa	ctaacaactg	21060
[1856]	tacaaaaaag	gaaccaaag	gaaatcctag	aactgaaaga	tgcaattaac	cgatgttgag	21120
[1857]	aaatagccaa	catctattga	acacttccca	tgtggacagc	tgtgctaaac	actttacagg	21180
[1858]	catcaacata	agatgtgtcc	ccttacagca	gtgcagtgtc	cctcctaaga	catggacagc	21240
[1859]	ctggtttccc	tatctctctg	cttcatcaaa	acccctttac	gtggggctta	gacactcctg	21300
[1860]	ttgtctctag	tgtctagtag	cacagggtc	agcacatgga	agccactaga	tacaatttga	21360
[1861]	tgaccaggac	ctccgatgaa	agccatgggt	gctgattggg	aaggcattgt	cttttatgtg	21420
[1862]	ctatggtctt	aaagcttcat	ccaggaagca	gaactcgggg	ggtgctgagg	accagaacc	21480
[1863]	gagaataaga	ttagtcagag	atttctgtg	ggcagaaatc	ataaggacgc	caactgtttg	21540
[1864]	ggtgagataa	gacgaaacca	agagtggact	tgtggccaga	agcgtgagga	agagggagag	21600
[1865]	agcttccctt	gtcccccttc	ttcctctccc	taagccacag	tgattgacag	ccccccctt	21660
[1866]	ttggagtcag	agcaggcttg	agactggact	gggaaaggag	ggtgggtcag	gatacagagc	21720
[1867]	aggaaggctg	ggagtgcagg	gcaggagcaa	ggggctgggg	cattcattgt	gcctgatctc	21780
[1868]	tcccacttta	cctggggtaa	agaagcatat	gcaaaagcca	cgggtgtgagt	atttcccaag	21840
[1869]	tgccagggtc	agggcattgat	tcattcacgtg	cagcatttca	ttcaatcctt	atagtaaccg	21900
[1870]	atgatgtggc	ttctattatt	agctctatca	gataatgaaa	ctgagaccaa	gacaggctct	21960
[1871]	gcacattgtg	tgggtaaatg	acacaggggg	attcagacct	agactccata	actcctgccc	22020
[1872]	cagggaccac	ccccaccctc	accctgtgca	tgtcgacaaa	ggacagactg	ggccacttct	22080
[1873]	caggacacag	cggggaaatg	acacagagca	gggaggttcc	aggagccccg	agcgtctttt	22140
[1874]	ctccaggaga	atactctctg	aattcagact	ggggctcagag	aaacatttac	ccaggagccg	22200
[1875]	cagtgtgggt	ggggcttttt	acttgaacg	ctgtctgaag	gcagtggcca	ggatggaact	22260
[1876]	ctccacccta	ccttggaag	ccacttctct	tctgcaatct	gtaaggacat	tgttgagaga	22320
[1877]	attatggtct	tccaattccg	gagggttgaa	gaaagacaaa	taggagagaa	cctatcatag	22380
[1878]	tcagggtgcta	gctgccttct	ctttcagaga	gtgtgagaat	aaagtatac	acttgattat	22440
[1879]	tagcaaatac	tttggaat	ttaaacgcta	atattcaaca	cactctggaa	gaggcaaata	22500
[1880]	agtagacagg	ttcatataca	tcattctcct	cagctagtcc	tcacaaaaac	aaacaaatga	22560
[1881]	ataaacaana	ttcttctttg	gccctcatag	gaagacactg	tttcttgaac	gtgtttcaaa	22620
[1882]	aaggatgggt	gactcactca	aggtcacact	gtttatgagg	acagtacagg	aatacagaca	22680
[1883]	tgccattttg	cctgaaaaaa	tccatcaccc	aggaggtga	cacaattttg	cagaaatgtt	22740
[1884]	ctatttctct	tgaaggatac	attctttaaa	cctttgggaa	attcattcat	agtcttctct	22800
[1885]	ctttgaagga	ttaactctct	ggacacaaag	tgtttgattc	tgatttggtg	gttggaagat	22860
[1886]	gtgttggttg	agagaaagat	tctgatttgt	tggttgaaaa	tagactcatc	aagatcaact	22920
[1887]	gctgtagtag	taaatatatt	gacattttgt	ctgtattcct	gtgctgccct	cacaagctgc	22980
[1888]	atcaccttga	gtgagtcatt	catacttttt	tgtttgtttt	tgttttggag	atggagctct	23040
[1889]	actctgttgc	ctaggtctgga	gtgcggtggc	gtgatcttgg	ctcactgcga	cctccatctc	23100

[1890]	ctgggttcaa gtgatcctcc tgcctcagcc tcccagtag ctgggattac aggcacatgc	23160
[1891]	caccatccct gctaattttt gcattttcag tagagacgga gtttcacat gttggtcagg	23220
[1892]	ttggtcttga actcctgacc tcaggtgatc cgcccacctc agcctcccca agtgctggga	23280
[1893]	ttacaggtgt gagccaccgt gccagccca gccatcattt ttgaaacacg tttgagaaac	23340
[1894]	agtgcttcc tttgagggcc aaggagacat tttttttgtt tatttgttg tttttgtgag	23400
[1895]	gactagctga agggggtgat gtatattaac ctgcctactt atttgcctct tcccagagt	23460
[1896]	tgatgaatat tagggtttaa agtttctgaa gcatttgta ataaagcccg gggctggagg	23520
[1897]	tcagaagacc tggatttctc tgcatacttt tgccatcagc aagctgtgtg accttgga	23580
[1898]	gatccctttt ttgtctaaat ctttctgagt cttcttgaaa acaatgccag gttgggacag	23640
[1899]	gatgattgcc aagctcccgt ccagctctaa aacactgcaa cgtatgctc tgcaccagca	23700
[1900]	ctgtccatcc tgtagatcat gcagaaattc tcttcaactt tttcctacc ataaaatagg	23760
[1901]	agcatgetta ctttttccct aatgttccag gccccgggtc tagaatattg taagtaagga	23820
[1902]	agttaatgtg tatcagagcc cattatgggc cagaagttct cctcttccct cctacacctg	23880
[1903]	cttctccct ccctccctcc ctctttccct tcttccctc catccattg tgaagaagac	23940
[1904]	atgatcacc tcattctgag agtgaagaga cagaggctca actaatgaaa tgatttggtc	24000
[1905]	aaggtcacac ggggtggcaca aggcaagtgg cagaggttga atttagacc attcctgtcc	24060
[1906]	aaatgctgag tttatgtcat cgtcccagga ccataactt aaagatgtaa gatagtggga	24120
[1907]	aaagagttga tttcaaagca cctctcagaa ggactcactt tacatcagg gtcagcagac	24180
[1908]	tcaggccaaa tccggtccat tccccgctt tgcaaagaaa gttgtagtgg aacacagcta	24240
[1909]	ggcttattga tttatggatt gccaacgtcc ttttgtgaaa cagacagctg agctgagtaa	24300
[1910]	tcgtggcgca caaaacctaa aatatttact atctcgtcct ttacagaatg tttgccaatc	24360
[1911]	tatggtccgg agtccaaggc tgtccatttt tcaaagaaca caaagtgaca tgagactgtc	24420
[1912]	ccatgtgcag ggagccctat cattttatta tgaaaaaacg gcctttctgc tcaaatctgt	24480
[1913]	tttttaaaaa gtcaacaaac agactctggg tacctgtcag gaacagtagg gagtttggtt	24540
[1914]	tccattgtgc tcttcttccc aggaactcaa tgaaggggaa atagaaatct taattttggg	24600
[1915]	gaaattgcac aggggaaaaa ggggagggaa tcagttacaa cactccattg cgacacttag	24660
[1916]	tggggttgaa agtgacaaca gcaagggttt ctctttttgg aaatgcgagg agggatattc	24720
[1917]	cgcttctcgc agtggggcag ggtggcagac gcctagcttg ggtgagtgc tatttcttta	24780
[1918]	taaaccacaa ctctgggccc gcaatggcag tccactgcct tgcctgcagc acagaatgga	24840
[1919]	aatctgcaga ggcctccga gtcacctaact cactctctc ctcttctgt tccattcaga	24900
[1920]	gacgatctgc cgacctctg ggagaaaatc cagcaagatg caagccttca ggtaaggcta	24960
[1921]	ccccaaggag gagaaggtga ggggtggatca gctggagact ggaaacatat cacagctgcc	25020
[1922]	aggggctgcc agggcccaga gggcctgaga actgggtttg ggctggagag gatgtccatt	25080
[1923]	attcaagaaa gaggtgtta catgcatggg cttcaggact tgtgtttcaa aatatccag	25140
[1924]	atgtggatag tgcgaccgga gggctgtctt actttcccag agactcagga acccagtgag	25200
[1925]	taatagatgc atgccaagga gtgggactgc gattcaggcc tagttgaatg tgctgacaga	25260
[1926]	gaagcagaga ggggcaccag gggcacagcc cgaaggccca gactgatatg ggcaaggcct	25320
[1927]	gtctgtgtg acatgtcgga gggctccact ctccaggac cttggtttcc ccgtctgtga	25380
[1928]	catctgtgac atgagagtca cgataactcc ttgtgtgcct tacagggttg ttgtgaaaat	25440
[1929]	taaatgcaca gataatagcg taacagtatt ccgtgcattg taaagagcct gaaaaccatt	25500
[1930]	atgatttgaa aatggaatcg gctttgtgag accatcacta ttgtaaagat gtgatgctga	25560
[1931]	tagaaatgac aggactgctt gtgcatgccc tctgcagtgt gacattccag cagtgaatc	25620

[1932]	atgttggggt gacttctccc ccactctgac ctttatgttt gtctgggccg aggctgcaag	25680
[1933]	tcgggctctg tgggtgtatg agtgacaagt ctctcccttc cagatatggg gactgtctgc	25740
[1934]	ttccctaggt tgectctccc tgctctgac agctagaagc tccaggagat cctctggag	25800
[1935]	gccccagcag gtgatgttta tccctccaga ctgaggctaa atctagaaac taggataatc	25860
[1936]	acaaacaggc caatgctgcc atatgcaaag cactttgggt tgcctggcca cccctcgtcg	25920
[1937]	agcatgtggg ctcttcagag ccacctgatg aggtgggtac agttagccac acttcacagg	25980
[1938]	tgaagagggt aggcacagggt cccaggtcag gctggccgga gctctgttta ttacgtctca	26040
[1939]	cagctttgag tctgtctctc aaccagagag gccctttacc aagaagaaag gattgggacc	26100
[1940]	cagaatcagg tcaactggctg aggtagagag gaagccgggt tgttcccaag ggtagctgct	26160
[1941]	cctgcaggac tctgagcagg tcaccagcta atggaggaaa ggctctaggg aaagaccctt	26220
[1942]	ctggctctcag actcagagcg agttagctgc aaggtgttcc gtctcttgaa acttctacct	26280
[1943]	aggtgctatg gtagccacta gtctcagggt gctattttaa ttatactta aatgaatgaa	26340
[1944]	aatagaagaa aattttaa atccagaccctt ggctcacta tccacattta aagaggtcaa	26400
[1945]	tagccacatg tggtagtggt ccaccctatt gggcagtgc gctacagaac atttttgcat	26460
[1946]	cccagaaagt tcttttgat gttgctgctc tacagcatgc ttgctgaaa cagaagtgcc	26520
[1947]	ttccctggga atctcagatg ggaagcaagt aaggagggga gtcaaagt ggctcactgc	26580
[1948]	tcaccagctg tgagggttg gctgcctct taaccattgt cagcctcagt cttctcatcc	26640
[1949]	atgcatccg tgggtatact aaaatactat acccctggaa gagctggatg caaatttgac	26700
[1950]	aagttctggg ggacacagga aggtgccaag cacaaggctg ggcacatggt ggctgtgcac	26760
[1951]	tacagctgag tccttttct tttcagaatc tgggatgtta acc	26803
[1952]	<210>	21
[1953]	<211>	177
[1954]	<212>	PRT
[1955]	<213>	智人
[1956]	<400>	21
[1957]	Met Glu Ile Cys Arg Gly Leu Arg Ser His Leu Ile Thr Leu Leu Leu	
[1958]	1 5 10 15	
[1959]	Phe Leu Phe His Ser Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser	
[1960]	20 25 30	
[1961]	Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe	
[1962]	35 40 45	
[1963]	Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn	
[1964]	50 55 60	
[1965]	Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala	
[1966]	65 70 75 80	
[1967]	Leu Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys	
[1968]	85 90 95	
[1969]	Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp	
[1970]	100 105 110	
[1971]	Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser	
[1972]	115 120 125	
[1973]	Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp	

[1974]	130	135	140
[1975]	Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn		
[1976]	145	150	155 160
[1977]	Met Pro Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp		
[1978]	165	170	175
[1979]	Glu		
[1980]	<210> 22		
[1981]	<211> 159		
[1982]	<212> PRT		
[1983]	<213> 智人		
[1984]	<400> 22		
[1985]	Met Ala Leu Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly Arg Lys Ser Ser Lys		
[1986]	1 5 10 15		
[1987]	Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe Tyr Leu		
[1988]	20 25 30		
[1989]	Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn Val Asn		
[1990]	35 40 45		
[1991]	Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala Leu Phe		
[1992]	50 55 60		
[1993]	Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys Ser Gly		
[1994]	65 70 75 80		
[1995]	Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp Leu Ser		
[1996]	85 90 95		
[1997]	Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser Asp Ser		
[1998]	100 105 110		
[1999]	Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp Phe Leu		
[2000]	115 120 125		
[2001]	Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn Met Pro		
[2002]	130 135 140		
[2003]	Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp Glu		
[2004]	145 150 155		
[2005]	<210> 23		
[2006]	<211> 180		
[2007]	<212> PRT		
[2008]	<213> 智人		
[2009]	<400> 23		
[2010]	Met Ala Leu Ala Asp Leu Tyr Glu Glu Gly Gly Gly Gly Gly Glu		
[2011]	1 5 10 15		
[2012]	Gly Glu Asp Asn Ala Asp Ser Lys Glu Thr Ile Cys Arg Pro Ser Gly		
[2013]	20 25 30		
[2014]	Arg Lys Ser Ser Lys Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln		
[2015]	35 40 45		

[2016]	Lys Thr Phe Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln
[2017]	50 55 60
[2018]	Gly Pro Asn Val Asn Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu
[2019]	65 70 75 80
[2020]	Pro His Ala Leu Phe Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser
[2021]	85 90 95
[2022]	Cys Val Lys Ser Gly Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn
[2023]	100 105 110
[2024]	Ile Thr Asp Leu Ser Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe
[2025]	115 120 125
[2026]	Ile Arg Ser Asp Ser Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys
[2027]	130 135 140
[2028]	Pro Gly Trp Phe Leu Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser
[2029]	145 150 155 160
[2030]	Leu Thr Asn Met Pro Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe
[2031]	165 170 175
[2032]	Gln Glu Asp Glu
[2033]	180
[2034]	<210> 24
[2035]	<211> 143
[2036]	<212> PRT
[2037]	<213> 智人
[2038]	<400> 24
[2039]	Met Gln Ala Phe Arg Ile Trp Asp Val Asn Gln Lys Thr Phe Tyr Leu
[2040]	1 5 10 15
[2041]	Arg Asn Asn Gln Leu Val Ala Gly Tyr Leu Gln Gly Pro Asn Val Asn
[2042]	20 25 30
[2043]	Leu Glu Glu Lys Ile Asp Val Val Pro Ile Glu Pro His Ala Leu Phe
[2044]	35 40 45
[2045]	Leu Gly Ile His Gly Gly Lys Met Cys Leu Ser Cys Val Lys Ser Gly
[2046]	50 55 60
[2047]	Asp Glu Thr Arg Leu Gln Leu Glu Ala Val Asn Ile Thr Asp Leu Ser
[2048]	65 70 75 80
[2049]	Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe Ala Phe Ile Arg Ser Asp Ser
[2050]	85 90 95
[2051]	Gly Pro Thr Thr Ser Phe Glu Ser Ala Ala Cys Pro Gly Trp Phe Leu
[2052]	100 105 110
[2053]	Cys Thr Ala Met Glu Ala Asp Gln Pro Val Ser Leu Thr Asn Met Pro
[2054]	115 120 125
[2055]	Asp Glu Gly Val Met Val Thr Lys Phe Tyr Phe Gln Glu Asp Glu
[2056]	130 135 140
[2057]	<210> 25

[2058]	<211> 3804	
[2059]	<212> DNA	
[2060]	<213> 智人	
[2061]	<400> 25	
[2062]	taatttcagt gaaattatat aacttggtta catttaggtt acttattaca aatgaaaata	60
[2063]	aataactaa cagaagctgc ctcatatgca aatgagtaac atgttagaga ctaaaataca	120
[2064]	caaaaaaatg catgtgcttt agctcatata aacaatatac aggacaactt accgggtagc	180
[2065]	ataaacaacc aacaacggac tatcaaaagg aacctcgtca tctagtaact ttaaccttgt	240
[2066]	tggtagatct cttttttcca tctccatata cacaggattg gaacttgcca tttctgaaat	300
[2067]	ataaagcata tccttttcca aactttatct cttaggcgga aatattcaat ttatgaacat	360
[2068]	gttcattcag caatcattag tcacgtacct actgtgtgga cctattatgt gcaaggccca	420
[2069]	atattaagca ttacaagaga aacaaataaa agtacaagag atgtaatttc tacttttaag	480
[2070]	aaccttaaaa tctaattggg aggcaaagca tattaaaagt tttaaataag acgaaggaac	540
[2071]	atataattaa tacatcagtg actattactc ttaaaataat gagtatctag gcctatatat	600
[2072]	agcaactgtc catataagca cacatcaaaa accaatatac atagctatca tcaatgcca	660
[2073]	gttgetcagt tttttctaga actagtatc ctactccatc ttttagaatt aaattcaatg	720
[2074]	aaattaattt taaaatattt gaccttttt taaagttacc agtatagcaa atactcattc	780
[2075]	tctgaagaac agaagatttg actttttgga atagccaaaa gtcacttaaa atcaagtctg	840
[2076]	gtgaaaggag tgatgatcta aaactatttg tggtttaaaa aaaaaagta tgaatctaaa	900
[2077]	gtaaagtggg tttttttcca agtagttttc ttttttagtt ttttagaaac agggctctcat	960
[2078]	tctgttgccc aggctggagt gcagtgtgta tcaactgcaac cttgaactcc tggctgtgtg	1020
[2079]	tgtgtgtgtg tgtgtgtgca gcgacggggt cttctacgt tgcctagctg cagtgcctgt	1080
[2080]	gtgcacacat gcgcacatgc gtgtgtggag agacagggtc ttgctacgtt gcctagctgc	1140
[2081]	aatacctggg tgtgtgcatg tgtgtgtgtg tagagacaag gtcttgaaac gttgtctagg	1200
[2082]	ctggcatgtg tgtgtgtgtt tatatgtatg tgtgtgtaga cagggtcttg ctacattgca	1260
[2083]	taggctgggtg tgtgtgtttt tgtgtgtgta gagacggggt cttgctacgt tgcctaagct	1320
[2084]	gggcaagtat ttttcaactg cctctgaaga caaatcccaa ataacagttc caaaagctgt	1380
[2085]	ttcccataat tatcacatca ttagaagggt gaggcctact caccagggtc taagagccaa	1440
[2086]	cattcathtt ctgatacatg cttttttaaa aaagtcattt tttcccagct ctcatgttt	1500
[2087]	cccatttgac tgtgtcaggc aataagtact ttaaaggaat tcagaggagg aggccattca	1560
[2088]	gaggtttggg gaagcctgat gactgcgcgg gagctaaacc agacatatcc acctaaattc	1620
[2089]	aagtaagcag ccatactact caaattgccc accatgcttc ctctagccag cactggtagt	1680
[2090]	aacaactatc actctggctg atggagactc ttttctgctc ttctgtgact gggtagatc	1740
[2091]	acataataga gacagataca gtaaatttcc aatgagtaat aatgtcacac atttgaactt	1800
[2092]	acctgaggag aaatagcttg tttcttattt cacacaaaag acaatctacc tcaactcaga	1860
[2093]	aaaaaaaaa ttattatgct tttaactgct atatttgaat taaagcagat ctgtaactat	1920
[2094]	agatccatgt ttctagaaag ctaaaatata tttaagtaag atgacataaa aatgtatctc	1980
[2095]	tattcacttt tggtaatgaa tgaaaagtg cttaaagtct aaagtattag aaatatggca	2040
[2096]	tctgttattc aagtaggatt tggaattaag aaaattcact tcttcaaaaa catgggacta	2100
[2097]	tggctgcaga aagggcaatg catatagttt ttagggtagt atagctgggt tctattatat	2160
[2098]	gtcaggatga catatgcgac cttccgcaa ggtagatact gcgggctatg caccaaagtc	2220
[2099]	tctgaggcag acatgtaage gagctcttca cctatattca ttcttttctt cctggacagg	2280

[2100] ttacatttcc cagtttcctt tgcagttagt tgtggctata tgacagaatt ctcatcaatg 2340
 [2101] gaaatgtaca cagaagagag gtaagccact accaggccag gcctataaga cagcactttc 2400
 [2102] tacatgcttt ccccagacat agcaacccaa acatgaccac atcccttaag ggaagatgga 2460
 [2103] gctgaaaata atggaaggaa cttggaatgc tagaatgctg aattaccacc tgggagacag 2520
 [2104] ctaccactg acctggaata cctgtcctgg actgtttacat gagcaagaaa tacacttcta 2580
 [2105] tttatgtatg agttacttca ttatcagata tttattacag cagtttagct acctaagatc 2640
 [2106] tctctctgcc tcagactgct tatctataaa atggaataac accatctact ccaaacatta 2700
 [2107] ttgtaaggat gaaatgagac aatgctgaaa agtgtttacc ataatatctg ccacacaata 2760
 [2108] agtaccocat atagtatttc tgtattagta agttacatga gagattttct tcttttaata 2820
 [2109] catctgcatt tataaacatt ttactttaac ctcaacttcc ccagcactgc tctaccattt 2880
 [2110] tctgaatgct attatgagag aaataaaaact aattttctagg gccaggcatg gtggctcaca 2940
 [2111] cctataatcc cagcattttg ggaggccaag gtgggaagac tgctttgagg tcaggatttc 3000
 [2112] aagaccaacc tgggcaacac agtaagaccc catctctata aaaaaatgaa gaaatcagag 3060
 [2113] ggtacagtgg cacatgcctg taatcccacg actcagaaaa ctgaggcagg aggatcgctt 3120
 [2114] gaaccaagg gatcaaggct acagtgagcc atgatcacac cactgcattc cagcctgggc 3180
 [2115] acagagtgag accctgtctc taaaaataaa aaatagggcc aggcacagtg gttgatgcct 3240
 [2116] gtgatcccaa cactttggga ggccaaggca ggtagatcac ttgaggtcag gcgtttgaga 3300
 [2117] ccagcttggc cgacatggca aaacctgtc tctactaaaa taaaaaatt agctgggcgt 3360
 [2118] ggtggtgcac gcctgcagtc ccagctactt gggaggctga ggcaagacaa tcacttgaac 3420
 [2119] ccaggaggcg gaggttgagc tgagccaaga tggcgccact gcactcaaac agaatgaaac 3480
 [2120] tctgtctcaa aaaaaataaa ataaataaaa atttaaaaac taatttctta taatccagtt 3540
 [2121] gtgaatttaa ccaatgtctg aaagaactat taaaagttaa aatgaatgga aaacagaata 3600
 [2122] aagggttgac cagaacagat gtgattttct acttaaatct tttttttaa ccccaaaatt 3660
 [2123] caaaactgct aatgtttttt aatacgaatt tctatctttg ataaggcaat ctgagtatta 3720
 [2124] cttttcaatc cttcaataaa agtatcccaa acagaagggc tattactgta actaagcttg 3780
 [2125] atactctcct tcgtctcttt caag 3804
 [2126] <210> 26
 [2127] <211> 3804
 [2128] <212> DNA
 [2129] <213> 智人
 [2130] <220>
 [2131] <221> misc_feature
 [2132] <222> (2122) .. (2131)
 [2133] <223> n is a, c, g, or t
 [2134] <400> 26
 [2135] ggcttctggc tctgagtgag gtcctgtgc aaggtttcct agatgagcca ctgagactct 60
 [2136] aataagatcc agtggaaata accaggctct cgtcggaata taagtcccaa gggaagctgt 120
 [2137] gccagtcttg tgggcgactg cctgacttct cttttcattt cagcaccatg aagcttctca 180
 [2138] cgggcctggc tttctgtctc ttggctcctg gtgtcagcag ccgaagcttc ttttcgttcc 240
 [2139] ttggcgaggc ttttgatggc aaggcttcag aaggtttgca ggatttctga agagaaacat 300
 [2140] caccctggac ctgataaact ggggaaaatg atgctttcgg aaggctgctt ttgaaccaca 360
 [2141] gaggttgctag tgtctgcgtt gctgaggcct gccaggaact agggtttgcg gggttgcctg 420

[2142]	tctcagagtct ttcagagctg ctgggaatat cccctttccc cgtagtgcag cttctcagga	480
[2143]	tgtgtttaagt ggatggatca catttcagaa gccgctgcaa ggtgtatcaa aaacacatct	540
[2144]	cctgagccgt aagggacggg gcatccagta acaacgcaca cgggggtatit ttgggcttcc	600
[2145]	ttaagatttg agccgctgcc ttaggttgtg ctgccaatg tgcctgggga gctgctaaac	660
[2146]	agattagaga gtcgaggatt gttgtcagtt actcagagaa agaacaatca tcctttccag	720
[2147]	gagcacctga gctgtttgtt ttgcgtagaa gatgcaaaat aaggcctgca atgggtataa	780
[2148]	aatgtccctc agcataaatc gcataggagt atgactaagg ctgttgactc ttctgtcttc	840
[2149]	tttctccttc ctctctcgat ttcttagttg gataatgtac agggctcttt agcctcgctc	900
[2150]	tgtcaggggc tcccttcctg gtttgttctg tttccattct tcctttctca gcctttctga	960
[2151]	caagagctgg gaactaacgt gcctcaagcc cccacaagga ccacagcatt ttctcattta	1020
[2152]	gtttcagaat gactctgtga cgcaatcttc ctctcttga aggtgagaaa gctgatcttg	1080
[2153]	gaaggtgaga aagctgagac ttagagcagc tgaagccaat gccagggac ttactgccag	1140
[2154]	tcagcaggtg gcagggcaga ggtttgagcc cggctgtgct tgaggtcagg gctcttgcca	1200
[2155]	ggtagacgca tctactacca cctcctagag gttgatggtt atgaatctca ggcacacctt	1260
[2156]	ggcatcacct gaaataccca tgccttcaac tccccagcag agtctgcaga aactggcctg	1320
[2157]	gggtgtggcc tgggcactgg gactttcagt ttctctctgg gtgattagaa agtgcagcca	1380
[2158]	aggctcacgc ctgtaattcc agcactttgg gaggccaagg tggatgaatc acttgaggtc	1440
[2159]	atgagtccg gagcagcctg gccaacatgg tgaacccccg tctctactaa aaatactaaa	1500
[2160]	atgtagccag gcgtgggtggc aggcacctgt aatcccagct actcaggagg ctgaagcacg	1560
[2161]	agaatcactt gaacccgaga agcagagggt gcagtacta gagatcgac cagtgtctc	1620
[2162]	caacctgggt gacagagcga gactccatct aaaaaaaaaatg aaaaagaaag tgcagccaag	1680
[2163]	gcagagcacc actgccctat tgcttctca agcaaccac agcatcagta cagcctacta	1740
[2164]	agaaagtatt tagggacttt tatgtctcta acagtcactg gaactcacgt cacaatgacg	1800
[2165]	tgtattccat ttgcaagaat atatacttta ggtcgggggtg cgggtggctca cgcctgtaat	1860
[2166]	cccagcactt tgggaggcca aggcaggggg atcacgaggt caggagtctg agaccagcct	1920
[2167]	gaccaacatg gtgaaatccc cgtctctact aaaaatacaa aaattagcca ggcgtgatgg	1980
[2168]	cgcatgcctg taatctcagc tactcaggag gctgaggcag aagaatctct tgaacctggg	2040
[2169]	aggtggaggt tgcgatgagc tgagatagca cactgcact ccagcctggg cgacagagca	2100
[2170]	agactctgtc taaaaaaaaa annnnnnnnn naaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	2160
[2171]	aaagaatata aactttagta gtcagggcag aagtactctg tgtctgccac ctttctcagc	2220
[2172]	atcagtattc catgtcacta cctcatcat acacactcct ggatcttctc ataggcagct	2280
[2173]	tcattctata gcagtggctc ttaccagggt cacttgaaga agccaactag gataaaggaa	2340
[2174]	tgtgtctctc aacctatggt atccaaggct gctatgatca caggctgaaa gcttgaagtc	2400
[2175]	agtgaagat ttgtccttcc tcattcccct ctaaggtgtt gttggagtct ttatgttctc	2460
[2176]	ctgatgtccc ttctgccttt ctttcccttt ccaggggctc gggacatgtg gagagcctac	2520
[2177]	tctgacatga gagaagccaa ttacatcggc tcagacaaat acttccatgc tcgggggaac	2580
[2178]	tatgatgctg caaaagggtg acctgggggt gcctgggctg cagaagtgat caggtaactg	2640
[2179]	gagctcctgg gacgttaggg ctgggtgagc agagcttgcc tgccttgagc agtcaggagg	2700
[2180]	gagacgagct cttgttgag aggttagagg ctgcggcccc tcctcctctt gccctctctc	2760
[2181]	tgctctgtg ctcagtgtga ggtctgagtg gatggtagga gtgagtgatt cctcatctc	2820
[2182]	cctctctggg tgctgttcat ccagcctagg ggtgcccgcc ctggctgaat ggggtggtgc	2880
[2183]	ccagtgtttt catccctcct tccttggcct ttctgggctc ctctctgagc cctcccttgg	2940

[2184]	aacagggaga atgggagggt gggctattgc tctactggcct gattattaat ctccttcttg 3000
[2185]	cctgccttga ttacagcgat gccagagaga atatccagag attcctttggc catggtgcgg 3060
[2186]	aggactcgct ggctgatcag gctgccaatg aatggggcag gaggtgcaaa gacccaatc 3120
[2187]	acttccgacc tgctggcctg cctgagaaat actgagcttc ctcttcactc tgctctcagg 3180
[2188]	agatctggct gtgaggccct cagggcaggg atacaaagcg gggagagggt acacaatggg 3240
[2189]	tatctaataa atacttaaga ggtggaattt gtggaaactg ggtgtttatac tttgtggtat 3300
[2190]	agactgcctg tttagtatga aggggcgatc catgcacatc taagtgaacg tggaggctgg 3360
[2191]	gtgggtggga gacgactcct gggcacacag ggcacccctg gcacccctga ggcaaggaca 3420
[2192]	tgatgagttc agtggccacc cccacaggat cccaggggct tcagcagatc ccacccctta 3480
[2193]	ccccatgtga gcagctgccc agtgagtctg taggaaccg agccacattc ccagtgagtt 3540
[2194]	caactgcacc ccggcacgtt ttgctagcac ctcaatggag agctccttgc ttgcagcttt 3600
[2195]	ggcttgtggc acccagcaaa agcttcctgc caccagtggt ctacagccac acactctcca 3660
[2196]	gcaagattta atctcagcct tgtgaggagc cttttcccaa atttatttct ttctgtgttt 3720
[2197]	tttatccctt agtagctaata ctcatgttag ccattaataa ctctctatgt taaacccttc 3780
[2198]	cttttgtatc tgcggctaca ttga 3804
[2199]	<210> 27
[2200]	<211> 3804
[2201]	<212> DNA
[2202]	<213> 智人
[2203]	<400> 27
[2204]	gtataaatgc agaggtgcag taactgggct tttcaggata tccagatgga gttgtgtgt 60
[2205]	tgttttgctt gtggttttta acgttaactt ttttttcccc tttatttttaa gagaagcaca 120
[2206]	aaatgaacaa actagtgcag ccagcaacat ggatggaaat tccggagatg cagactgctt 180
[2207]	tcagccagca gtcaaaaggg tatgggcaaa aaaatatgaa ccatttgggg ctcaagtttc 240
[2208]	tccaaatact ttatgtgact gcaagtactg tatacgtta tttcctgtga ctcagttctt 300
[2209]	ctaactaaga tgtaagcat ttggcttaaa gtgtatagca ttacaaagag tatttcccca 360
[2210]	gctttggctt gccagccaac tttccattga ctctagcctg ttagccattt ttattgtttt 420
[2211]	ttgtttgttt gtttgtttgt tttcctcaca tgtacacata catacagatt gttcttatat 480
[2212]	gtgattttgt tctctgggaa taaaatcttc attcaacaga ggcaatatga cagaaaaacc 540
[2213]	gaagtttcat gtatatgatt tttcaaagaa agtgaattgg cctcatgtt aaacctagca 600
[2214]	tttcagagct gaaagtgtct tctcattaaa tattgaagaa atcatttgag ggtgtggaga 660
[2215]	aggatggaca gaattagctg cttgtgtatt tattcttctc ctgcaacttt gccacgctat 720
[2216]	tttgtacctc ctttctaata tatgataaag ctttcttaga gagcagtcag gcaatgtgta 780
[2217]	ttaaatgttt aaagctttac acccttagtt ctacttgtgg acattttatt ctttaagaaag 840
[2218]	atgtatacta agatttagat agaaatattc attacagtat cataataaag acagtagcaa 900
[2219]	ggattctgtt atctgtgttg cattaatata atagagattg atgcaactgt tcattatatt 960
[2220]	gaaagcatta atgataatat tgcataaag agttcactga acagattgta cagtacagtt 1020
[2221]	ttacacacaa aaaaaatagt ttgtgagctt taaaagggcc ttcaaatgaa tatgctaaac 1080
[2222]	ggttatcttt caataaagag agtatgggta agtcttaatt tctttcattt atttcagtaa 1140
[2223]	tttaatgttt ttgttgtgtt tattgtttgt ttttttgaga cagagtcttg ctctgtcacc 1200
[2224]	caggctggag tgcagtgggt caatctcagc tctactgcaat ctcggtcac tgcaacgtct 1260
[2225]	gcctcctgga ttcaagcaat tcttctgcct cagcctccgg agtagctggg attacaggcg 1320

[2226]	tgcaccacca	tacctagcta	atTTTTgtat	TTTTagtaga	gacggagttt	tgccatattg	1380
[2227]	gccaggctgg	tgTTgaactc	ctggcctcat	gtgatccgcc	catctcagcc	tcccaaagtg	1440
[2228]	ctggggttac	aggcatgagc	cactgtgcc	gcctatttca	gtaacttaat	gtttttacag	1500
[2229]	gcatgtatta	cctataaaat	taataaagcc	agttaggtat	ttctTTTTtg	aactaaagca	1560
[2230]	aagctaataa	taagttatag	agaagttaga	gaagaaatct	attaagtgat	acttttcttg	1620
[2231]	tatactgttg	ggctgagtac	ccttgattct	tggtggtgaa	caagttatca	gaaatttctt	1680
[2232]	ggccaggagc	cgtggctcac	acctgtagtc	ccagcacttt	gggagtccaa	ggtgggtgga	1740
[2233]	tcacttgagg	tcagaatttc	tagatcagcc	tggccagcat	ggtgaaaccc	tgtctctatt	1800
[2234]	aaaaatacag	aaattagcca	ggcatggtga	cgtgcgcctg	taattccagc	tacctgggag	1860
[2235]	gctgaggcag	caaaatcact	tgaacctggc	aggcggagtt	cgcagtgagc	tgggatcgcg	1920
[2236]	tcgctgcact	ccagcctgga	tgacagagca	agactccatc	tcaaagaaaa	aataaaaaag	1980
[2237]	aaatttattt	acttgtgtga	atTTTTtaca	tacagatgct	tctcgactta	aatggggcta	2040
[2238]	catcccaata	aactcataag	ttgcaaatac	tgtaaataca	aaatgcattg	aatacaccta	2100
[2239]	atgtatggaa	caccatagtt	tagcctatcc	tactttaaat	gtgttccgaa	cacttagatt	2160
[2240]	agcctgtagt	tgggcagcat	tacctactat	aaagtgtatt	ttctaataaa	atgttgaata	2220
[2241]	tctcatgtaa	ctcattgaat	actgaaagtg	aaaaacaatg	tatgggtact	caaaatatgg	2280
[2242]	tttctctact	gaatgtgaat	cactttgaca	ccatcataaa	gttgaaaaat	tccaagtcaa	2340
[2243]	accattgtaa	gtcaggggct	atcagtattc	agtggtaa	gctggctcta	actattcttc	2400
[2244]	caagtcagt	gttgactgct	gtttattcta	taaagggtta	caatttatag	attctctcac	2460
[2245]	ttgtagaatg	agagattcag	aattaatagc	agacagagtc	cctaccttga	tggagctttc	2520
[2246]	atttaagtgt	gaaagtcagg	tgacctaa	aggccttggc	ataagtttag	gatttggatt	2580
[2247]	gttatgggag	cttgggtagg	gacatgtcat	aggtaaggca	acagcagggg	tagagataag	2640
[2248]	cttgacatat	gtcaaaaatc	atgaagacat	cagtaatcct	tgaagttggc	tgaaaggtat	2700
[2249]	agagttgaga	aagtagttaa	aaaaaaaaaa	gtcaggctga	gtctaggtaa	ggatgtgttt	2760
[2250]	ctctgaggtc	agatttgttc	ctgtaccata	aagggactat	ttagaatctt	aaagctggag	2820
[2251]	caatttaaaa	cgTTaagttt	tcagattgag	gtcagatttg	tgacttcatg	tgaggtcaga	2880
[2252]	tttgttcctg	taccataaag	ggactattta	gaatcttaa	gctggagcaa	tttaaaacgt	2940
[2253]	taagttttca	gattgacgtt	ttttgaggta	tagttaataa	cctgaatgtt	ctgattctag	3000
[2254]	tcttggtagt	caataagagt	tgaccagatg	aatttcatag	ctttgtagag	gatgaaatat	3060
[2255]	ttcaaggetg	atttgcacaa	atgtttacat	agatcatgta	tctttcataa	gtaatatgtt	3120
[2256]	tgtattatta	caaggctgta	aaaatttaag	caggttgta	atagcacagg	gggtaacaga	3180
[2257]	ttaataaaat	taatgaataa	aattactaaa	agagtccaga	agtaaacc	aaacgtgga	3240
[2258]	ggaattaagc	atatgtatga	tacacatgac	atTTtaaaaa	tcagtgggaa	aaggtaaatt	3300
[2259]	atTTtaaaaa	tggtgttaga	agcactgatt	gataattttg	ttaaaagaaa	cttagattcc	3360
[2260]	ctatTTtact	cctaatacaa	aataaattct	gagtggatct	aagattaagc	aaaaattaag	3420
[2261]	ccggaagctg	agcatggtag	catgtgtctg	taatctccgc	aatttaggag	actgagtttg	3480
[2262]	gctggggagg	tggtgatatg	cgcctagaaa	aaaaaaattt	tttaagccac	agatgtataa	3540
[2263]	gcaaaaagcg	ggcaaagagg	cggaattttt	TTTTTTTTTT	ttgatgaagt	ctcacttgtc	3600
[2264]	gcccaggctg	gaacgcagtg	gcgtgatctc	agctcactgc	aacctctgcc	tcccgggttc	3660
[2265]	aagcgattct	cctgcctcag	cctcccaagt	agctgggatt	acaggcacct	gccgaggaga	3720
[2266]	ggattTTTTT	ataattaaaa	caaaacaaaa	caaaaaaaca	ccaaactgga	agataaagta	3780
[2267]	tttacaacat	gtaaaagact	gttt				3804

151

[2310]	<210> 30
[2311]	<211> 122
[2312]	<212> PRT
[2313]	<213> 智人
[2314]	<400> 30
[2315]	Met Lys Leu Leu Thr Gly Leu Val Phe Cys Ser Leu Val Leu Gly Val
[2316]	1 5 10 15
[2317]	Ser Ser Arg Ser Phe Phe Ser Phe Leu Gly Glu Ala Phe Asp Gly Ala
[2318]	20 25 30
[2319]	Arg Asp Met Trp Arg Ala Tyr Ser Asp Met Arg Glu Ala Asn Tyr Ile
[2320]	35 40 45
[2321]	Gly Ser Asp Lys Tyr Phe His Ala Arg Gly Asn Tyr Asp Ala Ala Lys
[2322]	50 55 60
[2323]	Arg Gly Pro Gly Gly Ala Trp Ala Ala Glu Val Ile Ser Asp Ala Arg
[2324]	65 70 75 80
[2325]	Glu Asn Ile Gln Arg Phe Phe Gly His Gly Ala Glu Asp Ser Leu Ala
[2326]	85 90 95
[2327]	Asp Gln Ala Ala Asn Glu Trp Gly Arg Ser Gly Lys Asp Pro Asn His
[2328]	100 105 110
[2329]	Phe Arg Pro Ala Gly Leu Pro Glu Lys Tyr
[2330]	115 120
[2331]	<210> 31
[2332]	<211> 5687
[2333]	<212> DNA
[2334]	<213> 智人
[2335]	<400> 31
[2336]	ctctctgggt gcccttaaca ttttttcctt catttcaact ttggtgggtc tgatgattat 60
[2337]	gtgtcttggg gttgctcttc tcgaggagta tcttagtagt attctctgta tttcctgaat 120
[2338]	ttgaatgttg gcctgtcttt ctaggttggg gaagttctcc tggataatat cctgaagagt 180
[2339]	atttttcaac ttggttctat tctccttggt actttcaggt acaccaatca aacgtagatt 240
[2340]	tggtcttgtc acatagtecc atatttcttg gaggttttat tcgttccttt ttattctttt 300
[2341]	ttctctagtt ttgtcttctc gctttatttc actaagttga tcttcaatct ctgatattct 360
[2342]	tgcttctgct tgattgattc agctatcccc cgctcgatat taaaacccat gtcacgaggc 420
[2343]	gtggacaccc cccatgatat ggggagattt atcacccccc tcttccccca ctggatatta 480
[2344]	caaaccatgt cataggaggg tggacatccc ccacaatatg aggagtaata tcacaccctt 540
[2345]	ttccccgcag tggatattat gaaccatgtc acaggcgggt aaacaccccc aacgatattg 600
[2346]	ggagtaatat cacactcttc tcccccttg atattacgaa ccatgtcatg gggggtggac 660
[2347]	accctttgca atatggggag taaaatcacc cccctctccc ccaactggat attatgaacc 720
[2348]	atgtcacagt gggggaaaaa tctctgtgta tatgcagagt aatatcacc cactctcacc 780
[2349]	acctggatat tacgaaccat gtcacagggg ggtggacacc cccaagatg ggggagtaat 840
[2350]	atcacctcac tctctgccac cagatattac aaactgtgtc acaggggggt gaacaacccc 900
[2351]	cacaatatgg ggagcactat cccccctc cccagggtta ttatgatcca tgtcacaggg 960

[2352]	gggtggatac caccactat atggggagta atatcacctt tctctcccgc cctggttttt	1020
[2353]	atgaaccgtg tcacaggggg gtggacaccc cttgcgatat ggggagtaat atcaccccc	1080
[2354]	tctccaccat ctggatatta cgaaccatgt cacagggggg tggacacccc tgcgatatgg	1140
[2355]	ggaggaatat gcccctctcc ccacctggat attacaaatc atgtcacggg ggacggacat	1200
[2356]	ccccacaat atggggagta atatcaccac actctcccct gctggatatt acgaaccata	1260
[2357]	tcacaggcgg ctggagacac aaggcattaa caatatttcg agtaatatta tctttccctt	1320
[2358]	tgaacattat gaacaatatg acagaggggt gtacacctcc tgcgatattg ggagtaatgt	1380
[2359]	catcccctcc cccactggat attaggaacc atattactgg gggatgtatt cccccttcta	1440
[2360]	gattgggagg aagatcatac ttgccctccc tgaatatttg aaacaatata ataggggttt	1500
[2361]	gtacactttt acgatattgg gagtaatac atcctttctc cccctggaaa ttaggaacaa	1560
[2362]	tatcacaggg gtggtgtaca cccctgcaat atttagggta atattattgt cttctcccct	1620
[2363]	cgatattagg aacaatatta caaggacggt gtaaagtacc tgccaaattg ggaaaaatac	1680
[2364]	tatcctctcc ctcttgata ttagaaacaa taacacaggg ggaatgtaca cccactgcca	1740
[2365]	tattgggagt aatatcatac tcgccccatc cccagatat taggaacaat atcacagcag	1800
[2366]	gggtgtacac ttttacgata ttgggagtaa tatcactctc tctcccctg gaaattagga	1860
[2367]	ataatatcac agagatggtg tagacctct gcaatactta ggataatatt atcatctccc	1920
[2368]	ccctcgatat taggaacaat attacgggga gtgtaaatta cctgccaaat tggaggtaat	1980
[2369]	cctctcctct ctctccctgt attttagaaa atataacaca caggaaatgt acaacactgc	2040
[2370]	gatattcgga gtaatatctt cttctcccca cctggatatt aggaacaata acacggacgg	2100
[2371]	ggcgtacacc cctcgcgata ttgaatgtaa tgtcatctc tccctccctt tatattacga	2160
[2372]	acaatatcac aggggggtgt acaaccctg caatattgga agtagtatca tccattctcc	2220
[2373]	catgaatatt aggaacaata tcacaggggt agagtacacc ctctgcaatt tcgggagtaa	2280
[2374]	catcatctc tcgttccctg gatattataa acaacaccac gggggggtgg gggtgtacac	2340
[2375]	acccttcgat attgggagta atataatcct ttccctccct atatattaga agcaatatca	2400
[2376]	caggggttgg tgtaaacttc ttgcgatatg gggattaata tcaccccct ctctgcct	2460
[2377]	ggatattatg aaccatatca cagggaggtg gacacactt gcgatatggg gagtaatatc	2520
[2378]	acgcccctct ccccccgat attacgaacc atatcacaag ggagtggacc cccccacga	2580
[2379]	tatggggagt aatatcacc ccctctcccg ccctggatat tacgaacct atcacagggg	2640
[2380]	gatggacacc cccgcgatg cggggagtaa tgtcaccccc ttctgcccc taggatatta	2700
[2381]	cgaaccatat catggacacc ctccacgata ttggaaataa tatcatctc tcccccttg	2760
[2382]	atattaggaa caatatcaca gggggttcta cacctctat gatattggaa gtaatatcat	2820
[2383]	cctctccctc ctggatatta gcaacaatat cacagggagt gtgtacaacc ccagcgatat	2880
[2384]	ttggagtaat atcacctct caccctatg atatgagaaa caatatcaca ggggaggtgt	2940
[2385]	acatcccacg tgatatttg tgtaatatca ttcttcccca accctgcaa tattgtggtg	3000
[2386]	taatataatt ctctccctc ctggacatta tgaacaatat cactactagg tgatacatta	3060
[2387]	ggagtaatgt atccatagga tattatgagg aatatcacag ggtgtacacc cactgtgata	3120
[2388]	ttagaggtaa tatctcccta aaatatgaag aagaatatct tacaccact gtgactttag	3180
[2389]	aagtaatac tcctaaaac gttacaaata acatcgcagg gtgtacactc acagtgatat	3240
[2390]	taggagtaat atctccctag aatattacaa atacacatgg tgtaaaccac ctgtgacttt	3300
[2391]	agaagaacta tctccctaaa ataatacaaa aatatcgcag tgtataccat aatatccct	3360
[2392]	agaatatcat aaataatatc acagggtgta caccactgt gataatagga ataataccac	3420
[2393]	cccaggatat tatgaataat gtcacaggct gtacaccac tatgacatta ggagtaatat	3480

[2394]	ctccctagga cactatgaat aacatcacag attttacacc catggtgtgc acccactatg	3540
[2395]	atattaggag taatatctgc acaggatata acaataata gtacagggtg tacacatatg	3600
[2396]	atatacacc actgtgatat taggagaaat atatccctag gatattatga ataacctctc	3660
[2397]	agagtacaca cacatggtat acaccctctg tggcattagg aacaataact ttctaaaaca	3720
[2398]	ttacgaataa catcacagaa tgtacacaca tggtttacac cactgtgac aggtgcaata	3780
[2399]	tctcccttgg atattatgaa taacaacaaa ctatcactgt catattagga gtaatttctc	3840
[2400]	cctagaatat tacaataaac atcacagggt gttcatttat ggtgcacacc cactgtgata	3900
[2401]	ttaggagtaa tatctcccta ggatattact ttcatataa aagtgtgtac atccactgtg	3960
[2402]	atattgggaa aaatatttct ctaggatatt atgaataata tcacagagcg tacaccact	4020
[2403]	gtgatattag gagtaataat tccctgggtt attatgaata atatcacagg atgtacaacc	4080
[2404]	actgtgatat taggagcaat atcttcttag gatattacaa ataatatcac aggggtgtaca	4140
[2405]	cccactgtga tattaaagta atttttaggt tattgtgaat aatatcacca agtgtacaaa	4200
[2406]	catggtgtac actcactgtg atatcaggag taatatctca gtaaaatatt atgaataata	4260
[2407]	tcacagggtg tacaccact gtgatattag cagtagtadc ttgttaggat attacaaata	4320
[2408]	atatcacagg gtgtatgccc actatgacat tagaagcaat atctccctag gatatcaaaa	4380
[2409]	ataatatcac aggggtgtaca acttctacat ccaggttct aagggttct cctgcttcag	4440
[2410]	cctcctgagt ggctgggatt acagatgccc accaccacac ctggctaatt tcgtattttc	4500
[2411]	agtagagatg gggatcacc atgctgttca ggctggtctg gaacttctga cctcaggtga	4560
[2412]	tccaccagcc tcggccttcc aaagtgtctg gaatacagg gtgagccaac gtgcttgga	4620
[2413]	gagagttata tattaaataa atctggaaac atagctccca tgtttgagtg tgcatttact	4680
[2414]	tttatgaaga aattatgtca gaaaacctaa ggatgataat aaatatgaaa agtaactggc	4740
[2415]	atgtaaaaag gtcttttgat taagaactat aaggttcgat ttcatTTTTA gataacgtga	4800
[2416]	tcctagctct tgtatagtgc ttataaatat tctacatcaa aggaatttgt tgcacagtgt	4860
[2417]	cagaataaaa taaagtgtat ttactgctt cttaattttt aaattagact gagtttgttt	4920
[2418]	tcctagagag agaagaacat tttttatttt ttctgaaaag agtaggcat attttactga	4980
[2419]	gatcttagat ttgttatata ttaggttttg gtcttctaac attctccagt ggattttctc	5040
[2420]	taaagtaggt atgcacagaa agagtgaat agcaaaaaag taaatcatgt aataattctg	5100
[2421]	agatttttgg gttgtcaca actgagaaat attgctgagg gtgtatggtc ctcaagtgtg	5160
[2422]	aaaatgttcc ttgtgaattg cttgtatccg aaatatacac acaacattaa gtcttggttt	5220
[2423]	ttatctttta ttttttccaa tccttttttc ttctcaaggt gtccaagtca cacagagcca	5280
[2424]	cagaatctca cagggtctc agaattctc ctctgggac tctcagagga tccagaactg	5340
[2425]	cagccactcc ttgctgggct gttcctatcc atgtgcctgg tcacgatgct ggggaacctg	5400
[2426]	ctcatcatcc tgccgtcag cctgactcc cacctccaca tccccatga cttcttctc	5460
[2427]	tccaacctgt cttgctga catttggttc acctggcca cgggtcccaa gatgattgta	5520
[2428]	gacatgcaat cacatagcag agtcatctcc catgcaggct gtctgacaca gatactttc	5580
[2429]	tttgccttt ttgtatgtat agatgacatg ctctgactg tgatggccta tgactgattt	5640
[2430]	gtggccatct gtcacccct gcactacca gtcacatga atctca	5687
[2431]	<210>	32
[2432]	<211>	5687
[2433]	<212>	DNA
[2434]	<213>	智人
[2435]	<400>	32

[2436]	attgaatttt atctcagagc ccacatgaag caggatcaaa gtcagtagac atgaaaacta	60
[2437]	gagcccaaag actataaagc atgaaataag gatttaagct aaccctatct tgtaaggggt	120
[2438]	ttgtaaagcc cagcttgcct ctgagctaca ctagcaccag gacagccact cagtaatggg	180
[2439]	gtttctcaag gttattgctt ttcattcagt tgaaatgaga gtcatttctt acccttatgc	240
[2440]	cctgtgagat ttcactggag gttgttctact gaaacatttt catatcattg catcaaccct	300
[2441]	cttgaactca ctgtgcctgc cccagttca gtctgtgact cacaagtacc ctgcagcaaa	360
[2442]	agaaatccaa tagagggcaa atccctcacc ttaccttctt ttctaagacc tttgatgttc	420
[2443]	tcatgtgtca tttcataatt gggattgtca attagtcgcc tcatctctgg tcttactttt	480
[2444]	cctctctccc agccaaactc aaccttcagc ccacacaatg gaattcaaca aaatgaggta	540
[2445]	acagttttct gtgtgagtca ctctgggcaa ctctgttcac agagcactgt gaggtgagca	600
[2446]	gccagaaccc aggcaagtgt ttcagccatc caagaactgg caggcagccc aagagacact	660
[2447]	ctcacctgat gacagactag caggatgagt cctggaggaa atggttccca acagctgcag	720
[2448]	aaggagtctc ttggctcatg cacagcaatg ctcttctcaa ttaaaaacgt tgtcattatt	780
[2449]	gacactgcag tgtaaaatcc ttttactctg tgctcacatt tctacaggcc ttcacctgct	840
[2450]	ctgcccatta aagacaagac ctttccatga gatgatgaca tctctaagtt actgttccac	900
[2451]	ccaaacagtc ctatataatg aagagaaaaa ttttctgtgc cctcaaaaagg caaacacaag	960
[2452]	gagaaaagatt tccacaagct gtttctcttt gctgagcact tagaggaaaa ctgtaagtgg	1020
[2453]	ttggaagaag gctttgtttt ctacaagact tttagttatt cctcagaaat tttctgtctt	1080
[2454]	attcccagag gaggtcatct cttagatgct gtcagtcaga tagggattgg cagccaagca	1140
[2455]	gaggtgctca gagaggtttc caactaatgt ggccagcgga aaactgcca agaagcaggg	1200
[2456]	atccttagga caaataaact ggaagatatt ttggggataa aaataaatcc ttttgaaaat	1260
[2457]	gaaagatgga gagatgctgt atatacaaat tgccctgttc tgaacaatgt tgtcactagg	1320
[2458]	actggccctg gagaccaatg atacaacca aaatgttctc agacatgctt tgatggctctt	1380
[2459]	tttctccaaa gttatctatt ctgtttccat ttcatttctc caggacttgc catggggttc	1440
[2460]	tcataagatt tcacattggt cataatccag gtggccctgg actgcaacct ctgagttggc	1500
[2461]	aacatcagaa taggaattac gaaaaacca tttaaagtta aatacagaca caggcaaaag	1560
[2462]	agagatgggt tgcgaagct agtgcctagg tggacactgc ctcacatttt taattccaga	1620
[2463]	agccatcagt actgagtgtc agatctcatt agtcaaacac agtgatcagg aatcctgttt	1680
[2464]	tcttgaggga tttccttgag ggagggacca ctcaagagtc tgaaatatit cacgtcatag	1740
[2465]	agtatggatc tcacccaac acccaatcag aaaataggga gaactggaaa ccaaaattcc	1800
[2466]	ccctcccgct gtggaaggat gaaaaccaga gtgttggagt tctgtcctga taatggagca	1860
[2467]	gacagctagg cagcaatcaa tgagggccag tacaggaatt cagtgtctag tattgggtca	1920
[2468]	taacagaagt aggggaaggta ttaatccagt gctatatgag gatcctggga cactggctcc	1980
[2469]	tagtaatcta gttataacta ttagcaaaaa agaaaaaaa aatcagtgat gtgaagagat	2040
[2470]	ggcctaaagg agctccagca atatagctaa gcagctggca agtggtctga ggagcattgc	2100
[2471]	aattccaggc ctcctaaggt ggcagtacgg gcactggtta gacattctgc tgttggtgaa	2160
[2472]	ctagtttacc atagaggatt cacaattaaa ataggcaaac aggaaatgca agacagaggc	2220
[2473]	taacaaaggg tttttttttt ggtggggggg agttgtttgt ttgtttgttt gttttctgag	2280
[2474]	acggagtctt cctctgttgc ccaggctgga atgcagtggc acgatctcag ctactacaa	2340
[2475]	cctctgcctc ccaggttcaa gcagttcttc tgccctagcc tcccaggttc aagcagttct	2400
[2476]	tctgcctcag cctcccaagt acctgggact atagctgtgt gccaccacat tgactaattt	2460
[2477]	ttgtactttt agtacagact gggtttcacc atgttggcca ggctgggtgc gaactcctga	2520

[2478]	cctcaagtaa tcccccgcc ttggcctccc aaagtgtctgg aattacaggc atgagccacc	2580
[2479]	acacctggcc agtttttggg aattctttaa gaactcaatg agcaacactc aaacaacccat	2640
[2480]	aaagactata gagctcatgg ttgaatttta gatagctaaa cagacaggag tttttgtaag	2700
[2481]	ttttgtaagt cttgctcatc cttccctctt ccatcctcta tctcaactat tctgtctacc	2760
[2482]	attaaagcac cttagacctt gagtttggca atgcaacaag tgtgtgtctca acacgaaata	2820
[2483]	ggtaattcaa tagcaaagcc ctaaaacagc ctggcttgat tatttctcag ggcattgcagt	2880
[2484]	tcctttgaag caggatcatt ttaataataa taataataga aataataata gaaattgaag	2940
[2485]	acaattatit cacaatttcc atacacctaa gagctataca tatgaatgat aatgcataat	3000
[2486]	tgtaaagcat gcatattaca ggtaataaat atgttagcta attataaaca atgcccattt	3060
[2487]	tcatatagtt tatccttgcc aaataaaact gtaaaaaaaa gacaccttcc aaatgtctgt	3120
[2488]	aaggagtaat acctgaatga ggttgattta atggagtctt agttcctgca tgtgtttctaa	3180
[2489]	ttgaatagac tatgtagtaa ttcccttaca taccatcca tgtccaagaa cagtgaagat	3240
[2490]	ctttatttaa tatgaattat tgcagatgat tagcacagtc tagccaaacc attccagtaa	3300
[2491]	ttgtttttac ttgttatatt aatatataaa ttctcaaagg atataacagt gatgttgggt	3360
[2492]	gaatttccact gaatgatagc tcaaacacct gaaatattga ctaagaaaac taatttatca	3420
[2493]	atactgataa tcaattttaa tatgttaatt gattgtaata caggattctg tggttcaaaa	3480
[2494]	aaaaagaaca agcaaaaaaa ctttcttcca ttcccaaata ccaattaata gatctctact	3540
[2495]	tccccttgga tttctcttta ccacctacca cctccaatct tcattcttcc ctcacaaact	3600
[2496]	aaacataaaa gttacctaca aagcatagaa tctgtgttaa aggatattct tgcttgtttt	3660
[2497]	aagtccaaaa ttaaacagct ctgaattatt aaaaagcaca tgaattcaaa tgctctattc	3720
[2498]	taataagaaa atggtttaca tttctctatg ttcaaggaaa aaaatagtca aggggtgtaca	3780
[2499]	agtggggtaa aaattatttc cagtaggtta tgtgatttaa gttatagaaa cgaaccaggc	3840
[2500]	aattcaatta aatgtcatgg aaagtaggtt ttttcttttc ctcttttttt ctaatatgta	3900
[2501]	cactttgtga gaagataaat ccatagtgtg ataatttgtc cactgggtcc atcagacact	3960
[2502]	ggagacagct tcctaagaat tataaggctt ctaaaggctt ctaaagccta aattgcctag	4020
[2503]	agcattttgt gtgccaggca ctttgctagg tgccctaggg atgcaagaag tataaatgtt	4080
[2504]	ttatgagaat acaggctgga aatgtattct tgattattcc tgtggaattt ctaggcagaa	4140
[2505]	aagagtctaa tggggtatag gtatattttc tcaacacaat tttctgagcc ttaccagat	4200
[2506]	gcagttctat ggtttgaatg tgtccctcag agtttgtgtg ttggaaactt aatccccaat	4260
[2507]	gcaataatgt tggtagggcc taatgaaagc ctaataatgt aggtgaggcc taatgagagc	4320
[2508]	tgtttagacc atgaagctc ttccctcatg gatggattaa tgctgttatg gtgggaatgg	4380
[2509]	gttcattatt actggggtgg gttcataata aaaagatgag tttagcctgc tattctctct	4440
[2510]	ctttctcatc ctctcttcca ccatgggatg acacagcaag aaggccctg caagatgccc	4500
[2511]	tcccctcagt attggacttc acagcctcca ggaccataag ccaataaatt tttgttcatt	4560
[2512]	ataaatttcc cagtctgtgg tattctgtta tagcaacact caatttatgc attacttcca	4620
[2513]	gattcttatg gctataccta cttctcacag ttgtattca cccctcctc aaccaagtac	4680
[2514]	ccttaacaca gttcccatag tcacaaagcc aggtcactga agctgccctc tctccaacca	4740
[2515]	cacacatata gatcaaatga cccagacat agagctgatt gagaaggagg gaccagtacg	4800
[2516]	agctctgctt cccagcagc ttcttgaaa gaagaggcaa tacaacccaa cccaaaagt	4860
[2517]	caagagaagt aacacctcat gggatgagct taattaatca atgggagagg aactagaag	4920
[2518]	aactagagg atctcccttc ctccctttct ttccacttc accccctcca gtctctgaac	4980
[2519]	catgagctat ttcaaagtg cagtaatgct atatttggct tctctgaaga taccctatga	5040

[2520] ggccaagtca tcagctttgt tcattatcta agagtgggtgg ccagctcacc agcacttccc 5100
 [2521] atcatgtttg cctccctct ttccttgtg ttacttcca tttccctta cttctgcttt 5160
 [2522] cttggcatta aattctactc tgcaatgta ggatataagt tttgcctca gattctgttt 5220
 [2523] tctaggaaac ccatgctaag acaacactgg cagtggccct ggaaaagtaa acctcatgat 5280
 [2524] ggatttggag ttggattgtt cactgatctg aaggacagag gactccactt aagtggtaag 5340
 [2525] cagtgtagct atgaactctg ccacgcaggc ctcacaatta ctgaggcttc ttttacctgt 5400
 [2526] ggttaactgg gacacagaac agcaggaaat tgagtgtaga ggttatcaag tagctgcttc 5460
 [2527] acttaattgg tataatttta tggagttaac ctggtttaga gtccagagaa cattccacat 5520
 [2528] agcctagaaa gggtagttat ttgtccttac cataatcaag tcatactttg aatatgagtt 5580
 [2529] ttccttcctt gttcagcacc acttctctta gacttaagaa tgcctgatct gttgatatta 5640
 [2530] tgtcccatgt aacattgcct gagacaaaga tatccatgta ccttaaa 5687
 [2531] <210> 33
 [2532] <211> 140
 [2533] <212> PRT
 [2534] <213> 智人
 [2535] <400> 33
 [2536] Met Gly Phe Gln Lys Phe Ser Pro Phe Leu Ala Leu Ser Ile Leu Val
 [2537] 1 5 10 15
 [2538] Leu Leu Gln Ala Gly Ser Leu His Ala Ala Pro Phe Arg Ser Ala Leu
 [2539] 20 25 30
 [2540] Glu Ser Ser Pro Ala Asp Pro Ala Thr Leu Ser Glu Asp Glu Ala Arg
 [2541] 35 40 45
 [2542] Leu Leu Leu Ala Ala Leu Val Gln Asp Tyr Val Gln Met Lys Ala Ser
 [2543] 50 55 60
 [2544] Glu Leu Glu Gln Glu Gln Glu Arg Glu Gly Ser Ser Leu Asp Ser Pro
 [2545] 65 70 75 80
 [2546] Arg Ser Lys Arg Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr
 [2547] 85 90 95
 [2548] Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly
 [2549] 100 105 110
 [2550] Val Gly Ala Pro Gly Lys Lys Arg Asp Met Ser Ser Asp Leu Glu Arg
 [2551] 115 120 125
 [2552] Asp His Arg Pro His Val Ser Met Pro Gln Asn Ala
 [2553] 130 135 140
 [2554] <210> 34
 [2555] <211> 128
 [2556] <212> PRT
 [2557] <213> 智人
 [2558] <400> 34
 [2559] Met Gly Phe Gln Lys Phe Ser Pro Phe Leu Ala Leu Ser Ile Leu Val
 [2560] 1 5 10 15
 [2561] Leu Leu Gln Ala Gly Ser Leu His Ala Ala Pro Phe Arg Ser Ala Leu

[2562]	20	25	30
[2563]	Glu Ser Ser Pro Ala Asp Pro Ala Thr Leu Ser Glu Asp Glu Ala Arg		
[2564]	35	40	45
[2565]	Leu Leu Leu Ala Ala Leu Val Gln Asp Tyr Val Gln Met Lys Ala Ser		
[2566]	50	55	60
[2567]	Glu Leu Glu Gln Glu Gln Glu Arg Glu Gly Ser Arg Ile Ile Ala Gln		
[2568]	65	70	75
[2569]	Lys Arg Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly		
[2570]	85	90	95
[2571]	Leu Leu Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr		
[2572]	100	105	110
[2573]	Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe Gly Arg Arg Arg Arg Asp Leu Gln Ala		
[2574]	115	120	125
[2575]	<210> 35		
[2576]	<211> 141		
[2577]	<212> PRT		
[2578]	<213> 智人		
[2579]	<400> 35		
[2580]	Met Gly Phe Gln Lys Phe Ser Pro Phe Leu Ala Leu Ser Ile Leu Val		
[2581]	1	5	10
[2582]	Leu Leu Gln Ala Gly Ser Leu His Ala Ala Pro Phe Arg Ser Ala Leu		
[2583]	20	25	30
[2584]	Glu Ser Ser Pro Ala Asp Pro Ala Thr Leu Ser Glu Asp Glu Ala Arg		
[2585]	35	40	45
[2586]	Leu Leu Leu Ala Ala Leu Val Gln Asp Tyr Val Gln Met Lys Ala Ser		
[2587]	50	55	60
[2588]	Glu Leu Glu Gln Glu Gln Glu Arg Glu Gly Ser Ser Leu Asp Ser Pro		
[2589]	65	70	75
[2590]	Arg Ser Lys Arg Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr		
[2591]	85	90	95
[2592]	Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly		
[2593]	100	105	110
[2594]	Val Gly Ala Pro Gly Lys Lys Arg Asp Met Ser Ser Asp Leu Glu Arg		
[2595]	115	120	125
[2596]	Asp His Arg Pro His Val Ser Met Pro Gln Asn Ala Asn		
[2597]	130	135	140
[2598]	<210> 36		
[2599]	<211> 116		
[2600]	<212> PRT		
[2601]	<213> 智人		
[2602]	<400> 36		
[2603]	Ala Pro Phe Arg Ser Ala Leu Glu Ser Ser Pro Ala Asp Pro Ala Thr		

[2604]	1	5	10	15
[2605]	Leu Ser Glu Asp Glu Ala Arg Leu Leu Leu Ala Ala Leu Val Gln Asp			
[2606]	20	25	30	
[2607]	Tyr Val Gln Met Lys Ala Ser Glu Leu Glu Gln Glu Gln Glu Arg Glu			
[2608]	35	40	45	
[2609]	Gly Ser Ser Leu Asp Ser Pro Arg Ser Lys Arg Cys Gly Asn Leu Ser			
[2610]	50	55	60	
[2611]	Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr			
[2612]	65	70	75	80
[2613]	Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro Gly Lys Lys Arg Asp			
[2614]	85	90	95	
[2615]	Met Ser Ser Asp Leu Glu Arg Asp His Arg Pro His Val Ser Met Pro			
[2616]	100	105	110	
[2617]	Gln Asn Ala Asn			
[2618]	115			
[2619]	<210> 37			
[2620]	<211> 187			
[2621]	<212> PRT			
[2622]	<213> 智人			
[2623]	<400> 37			
[2624]	Thr Ser Glu Glu Thr Ile Ser Thr Val Gln Glu Lys Gln Gln Asn Ile			
[2625]	1	5	10	15
[2626]	Ser Pro Leu Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile			
[2627]	20	25	30	
[2628]	Thr Gly Thr Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys			
[2629]	35	40	45	
[2630]	Asn Glu Lys Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg			
[2631]	50	55	60	
[2632]	Ser Gly His Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu			
[2633]	65	70	75	80
[2634]	Val Ile His Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe			
[2635]	85	90	95	
[2636]	Arg Phe Gln Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met			
[2637]	100	105	110	
[2638]	Val Gln Tyr Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu			
[2639]	115	120	125	
[2640]	Met Lys Ser Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly			
[2641]	130	135	140	
[2642]	Leu Tyr Ser Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp			
[2643]	145	150	155	160
[2644]	Arg Ile Phe Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His			
[2645]	165	170	175	

[2646]	Glu Ala Ser Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
[2647]	180 185
[2648]	<210> 38
[2649]	<211> 168
[2650]	<212> PRT
[2651]	<213> 智人
[2652]	<400> 38
[2653]	Val Arg Glu Arg Gly Pro Gln Arg Val Ala Ala His Ile Thr Gly Thr
[2654]	1 5 10 15
[2655]	Arg Gly Arg Ser Asn Thr Leu Ser Ser Pro Asn Ser Lys Asn Glu Lys
[2656]	20 25 30
[2657]	Ala Leu Gly Arg Lys Ile Asn Ser Trp Glu Ser Ser Arg Ser Gly His
[2658]	35 40 45
[2659]	Ser Phe Leu Ser Asn Leu His Leu Arg Asn Gly Glu Leu Val Ile His
[2660]	50 55 60
[2661]	Glu Lys Gly Phe Tyr Tyr Ile Tyr Ser Gln Thr Tyr Phe Arg Phe Gln
[2662]	65 70 75 80
[2663]	Glu Glu Ile Lys Glu Asn Thr Lys Asn Asp Lys Gln Met Val Gln Tyr
[2664]	85 90 95
[2665]	Ile Tyr Lys Tyr Thr Ser Tyr Pro Asp Pro Ile Leu Leu Met Lys Ser
[2666]	100 105 110
[2667]	Ala Arg Asn Ser Cys Trp Ser Lys Asp Ala Glu Tyr Gly Leu Tyr Ser
[2668]	115 120 125
[2669]	Ile Tyr Gln Gly Gly Ile Phe Glu Leu Lys Glu Asn Asp Arg Ile Phe
[2670]	130 135 140
[2671]	Val Ser Val Thr Asn Glu His Leu Ile Asp Met Asp His Glu Ala Ser
[2672]	145 150 155 160
[2673]	Phe Phe Gly Ala Phe Leu Val Gly
[2674]	165

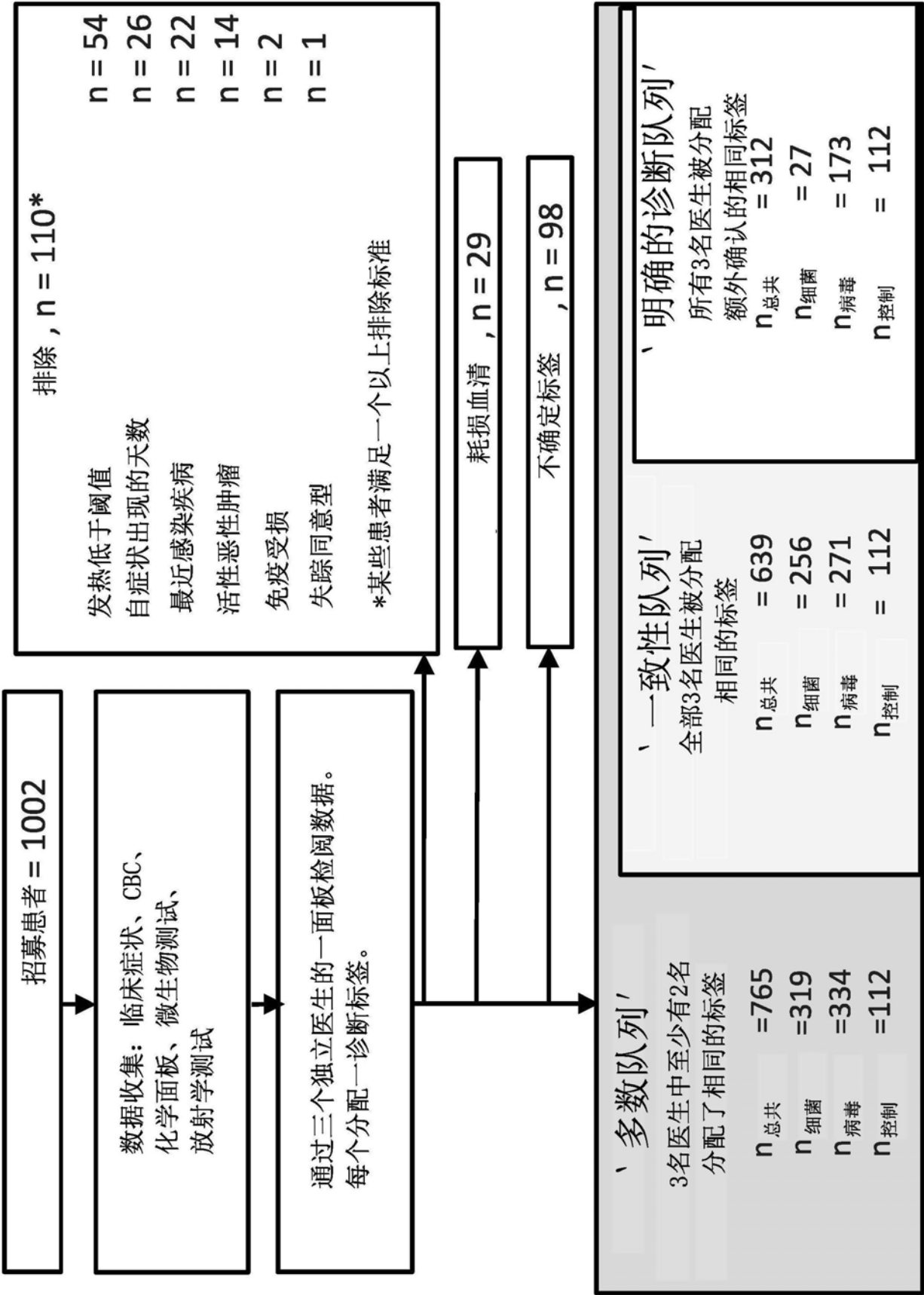


图1A

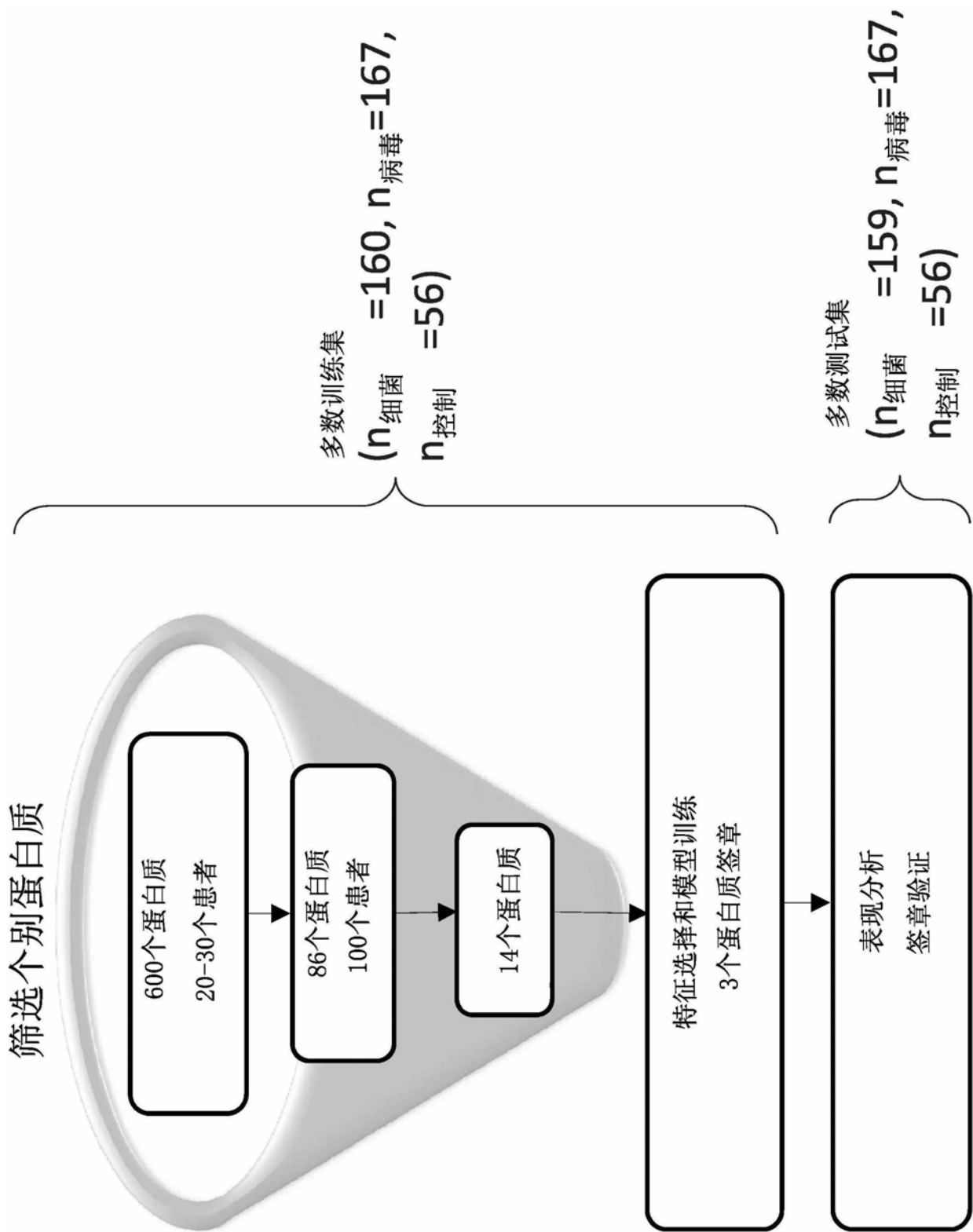


图1B

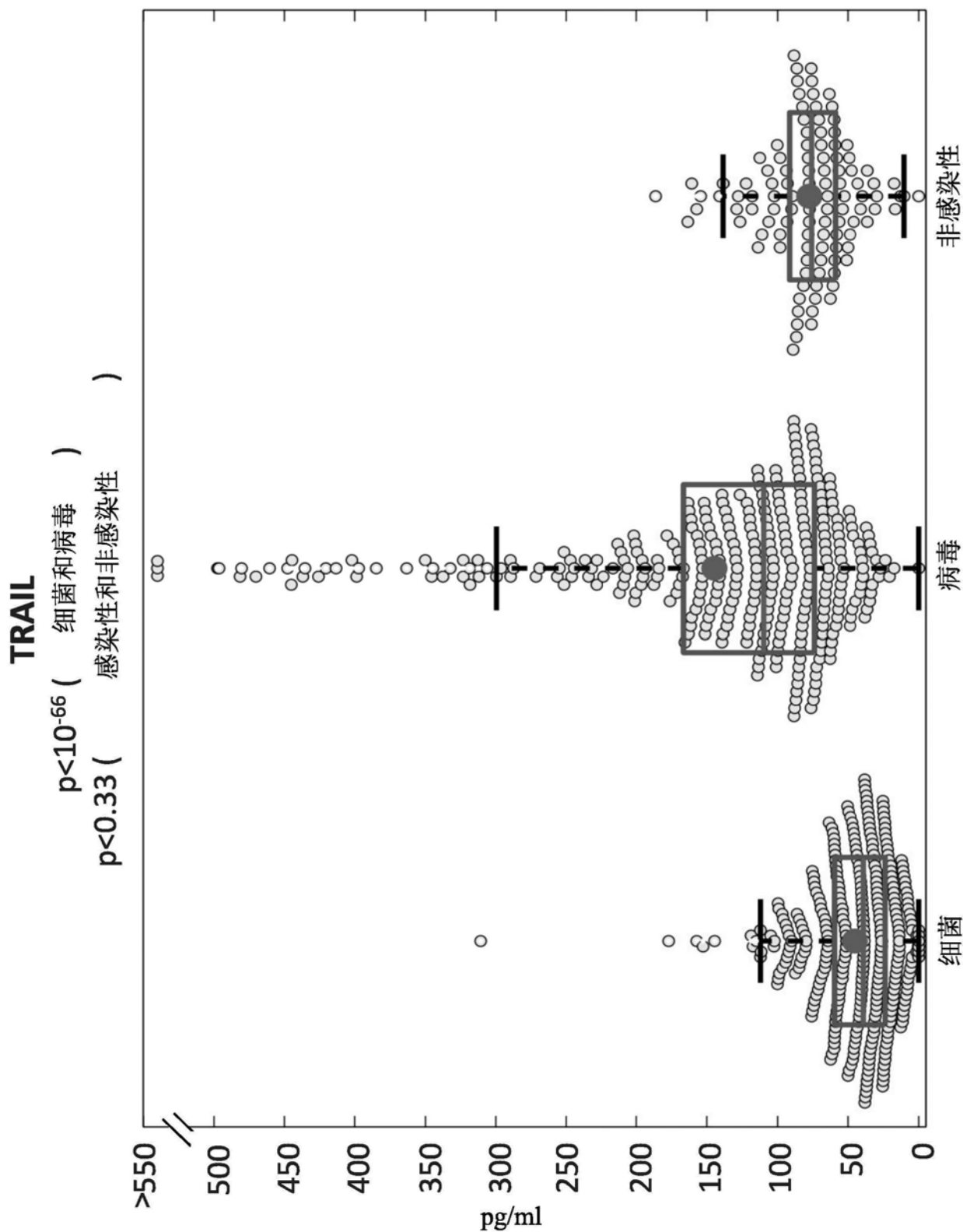


图2A

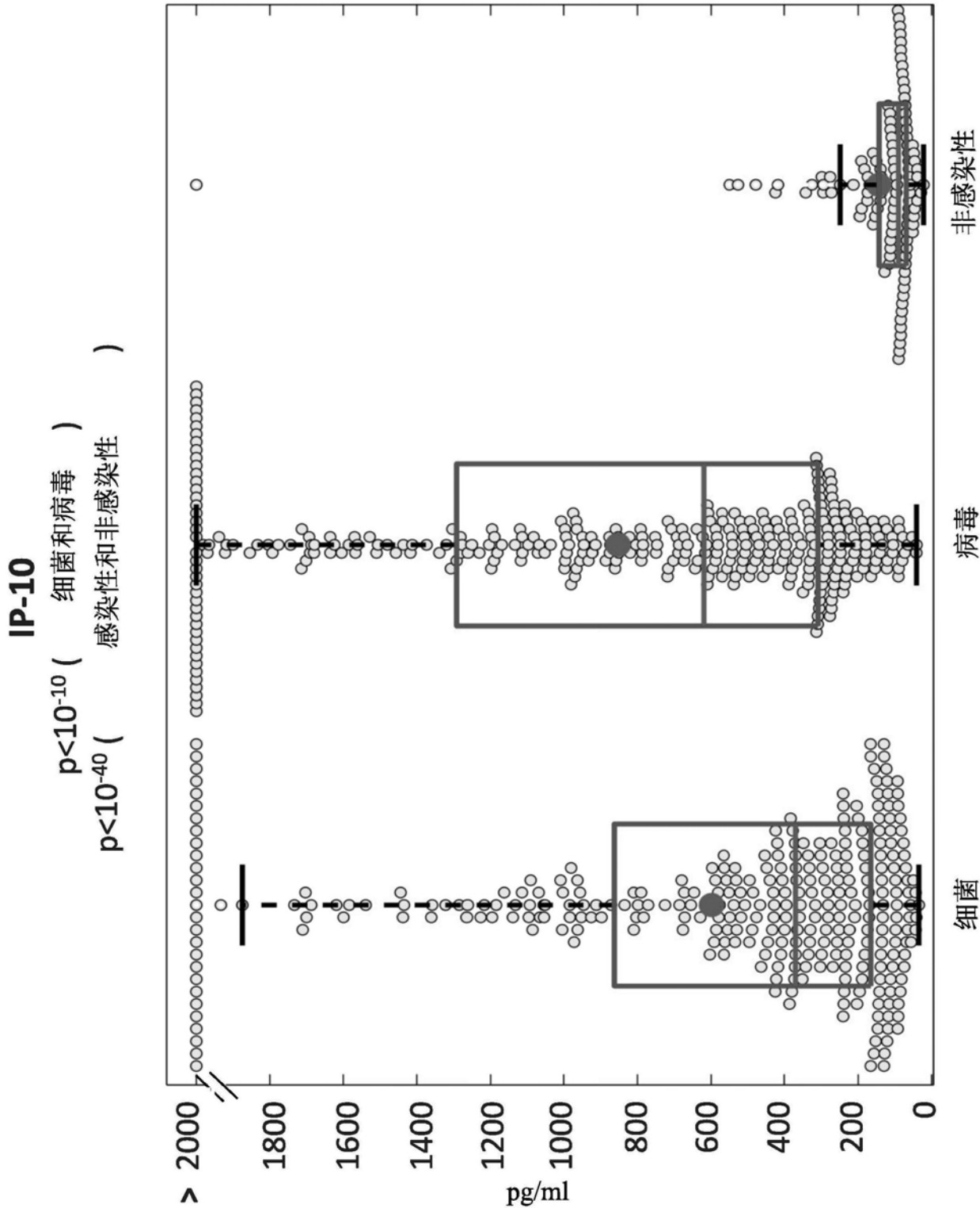


图2B

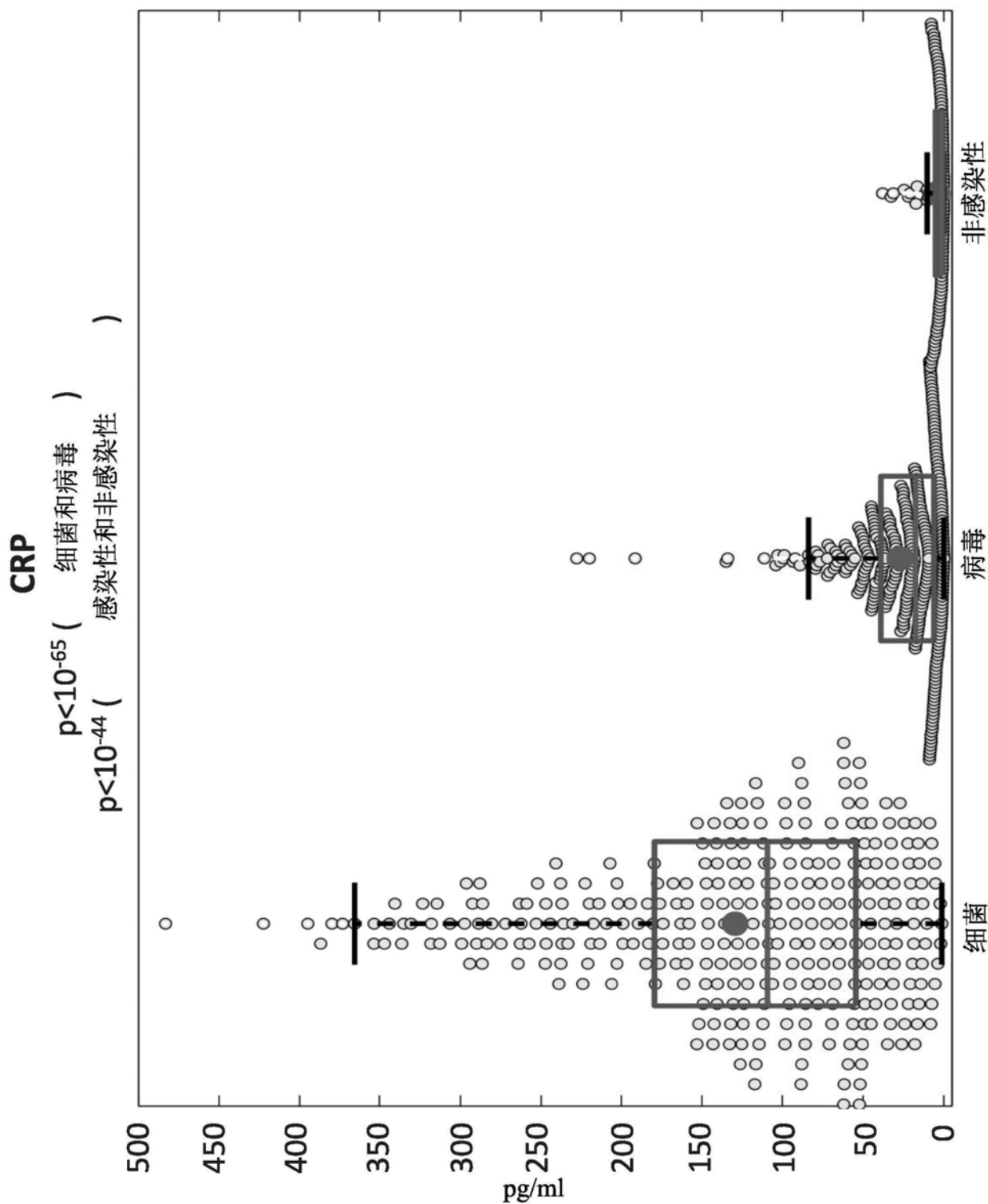


图2C

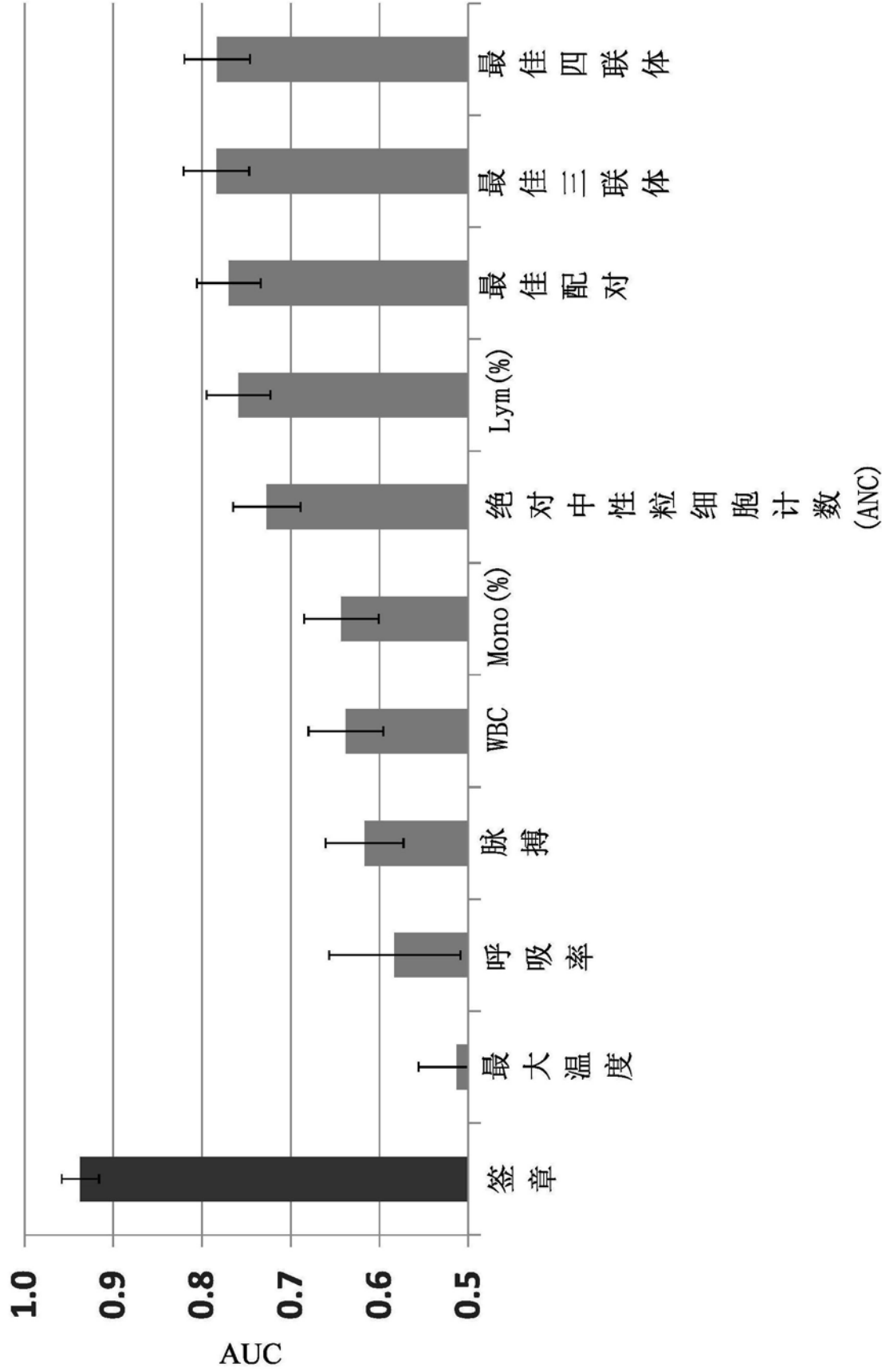


图3A

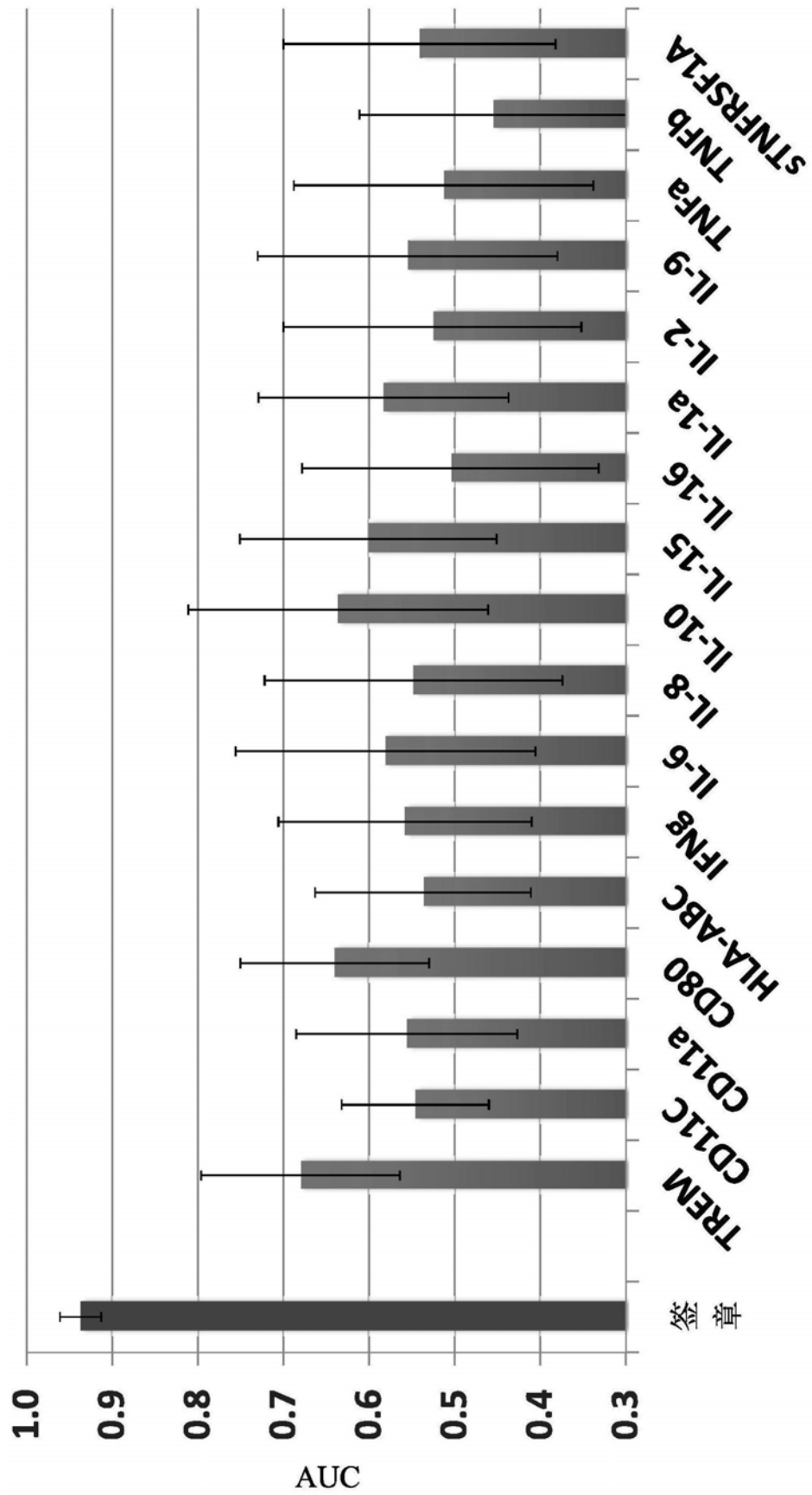


图3B

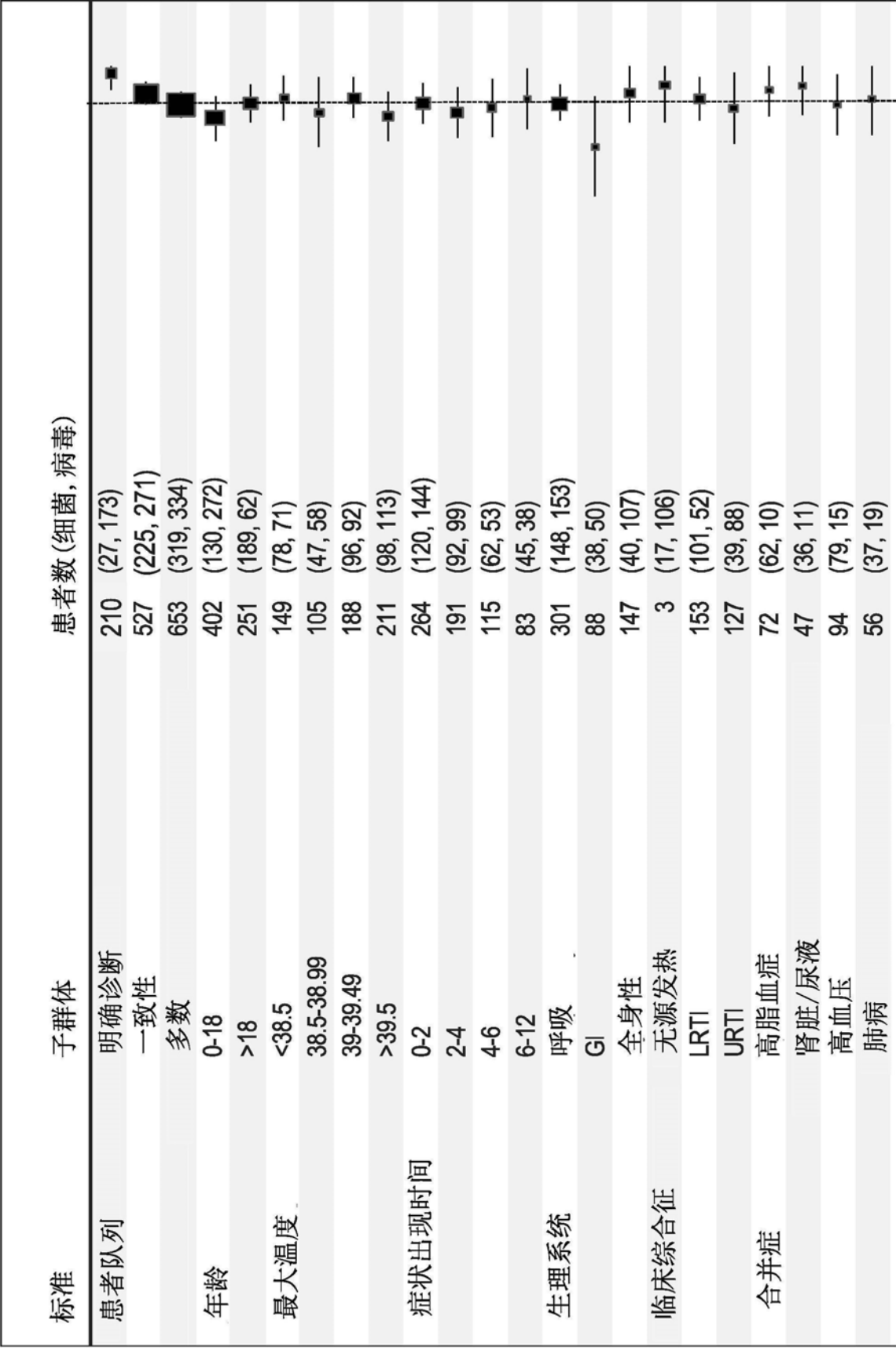


图4

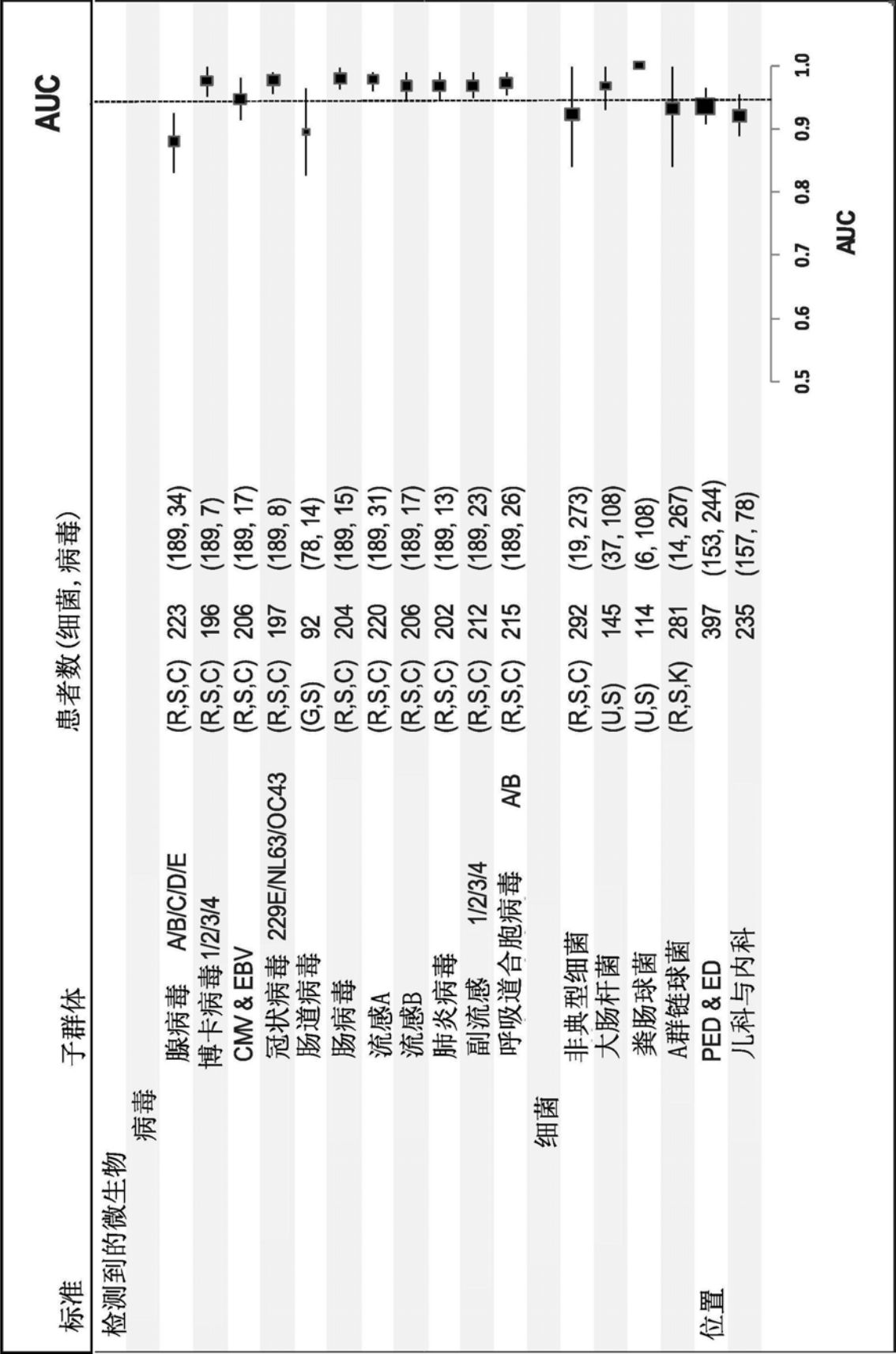


图4 (续)

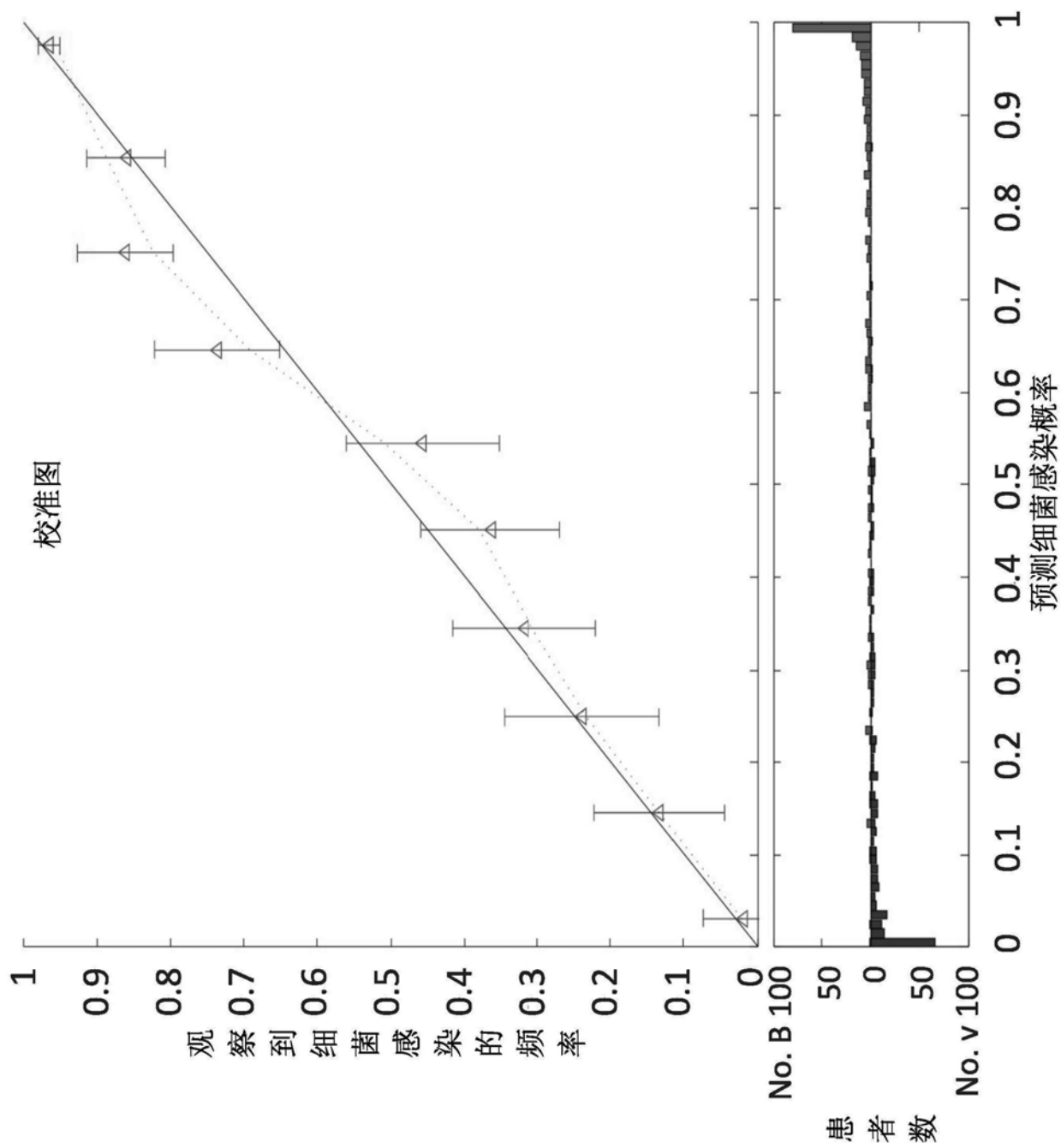


图5

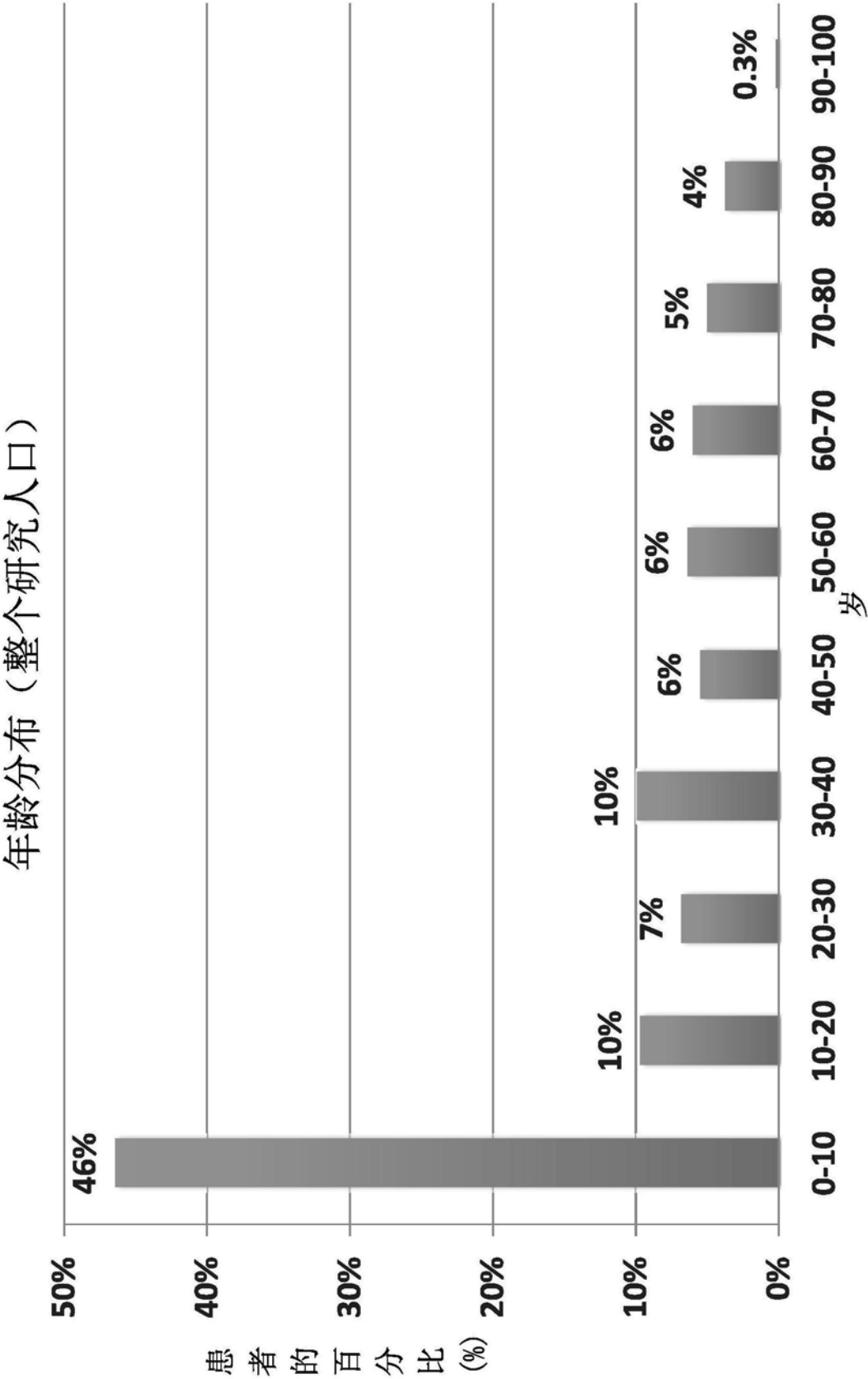


图6A

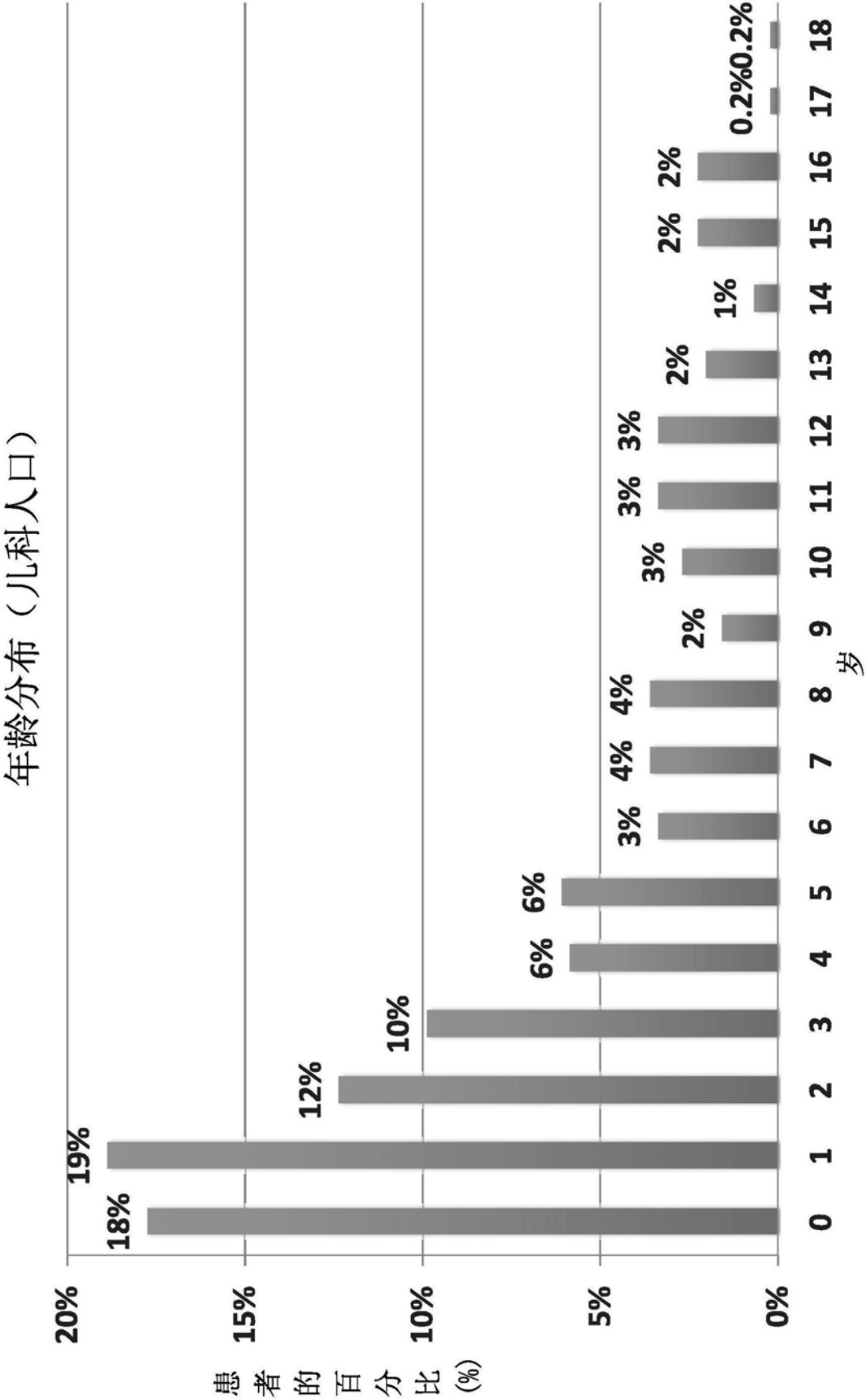


图6B

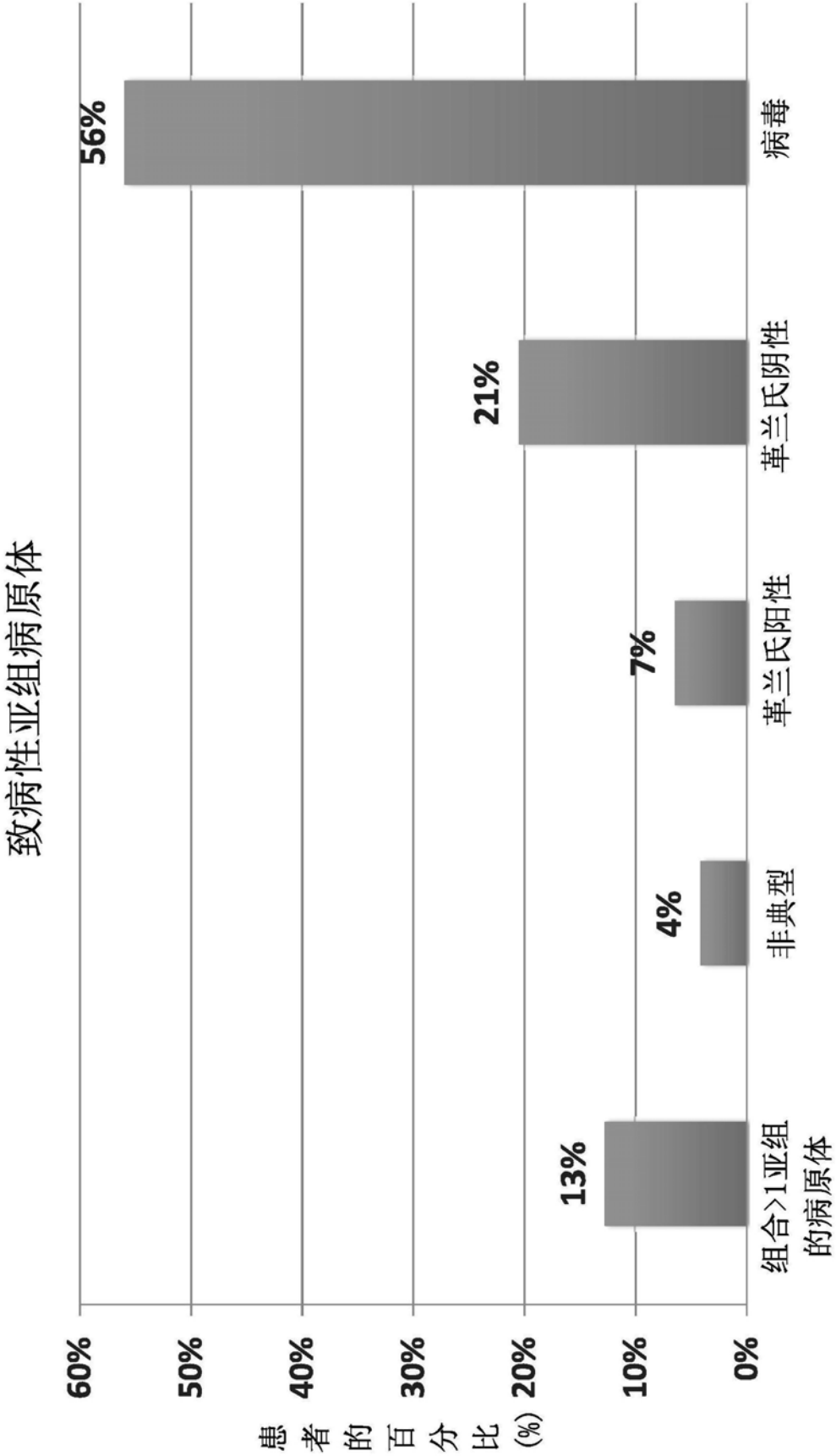


图7A

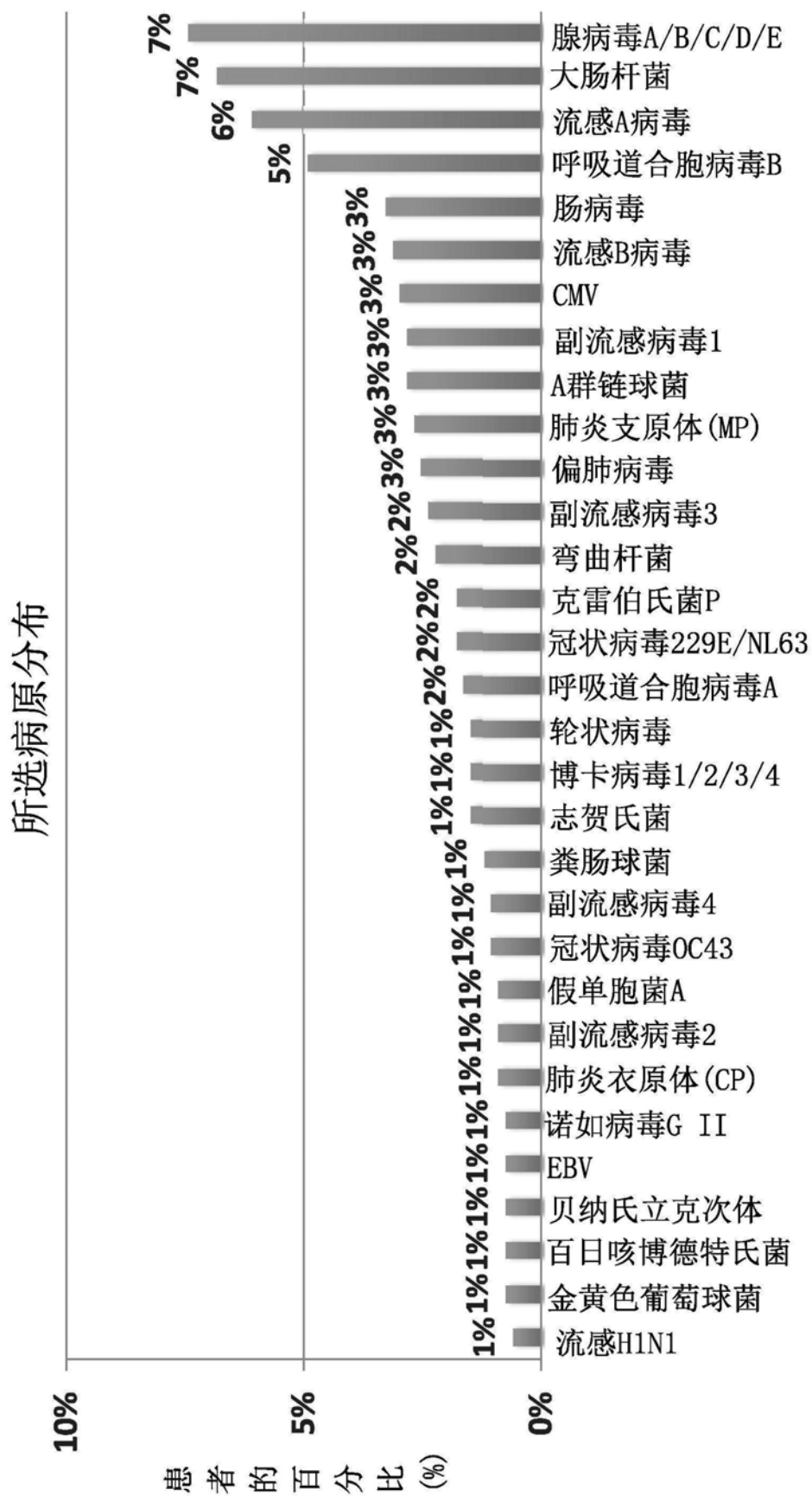


图7B

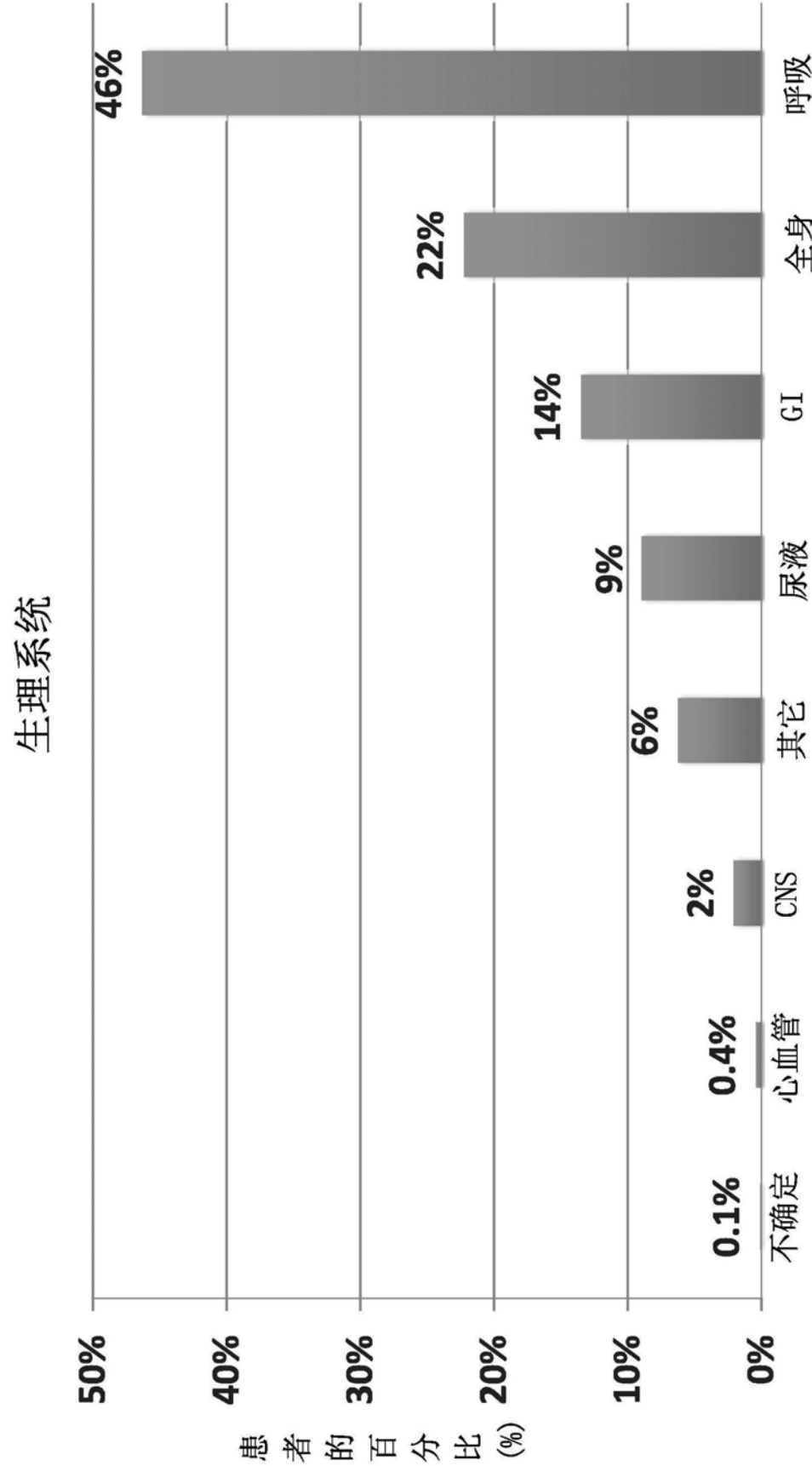


图8

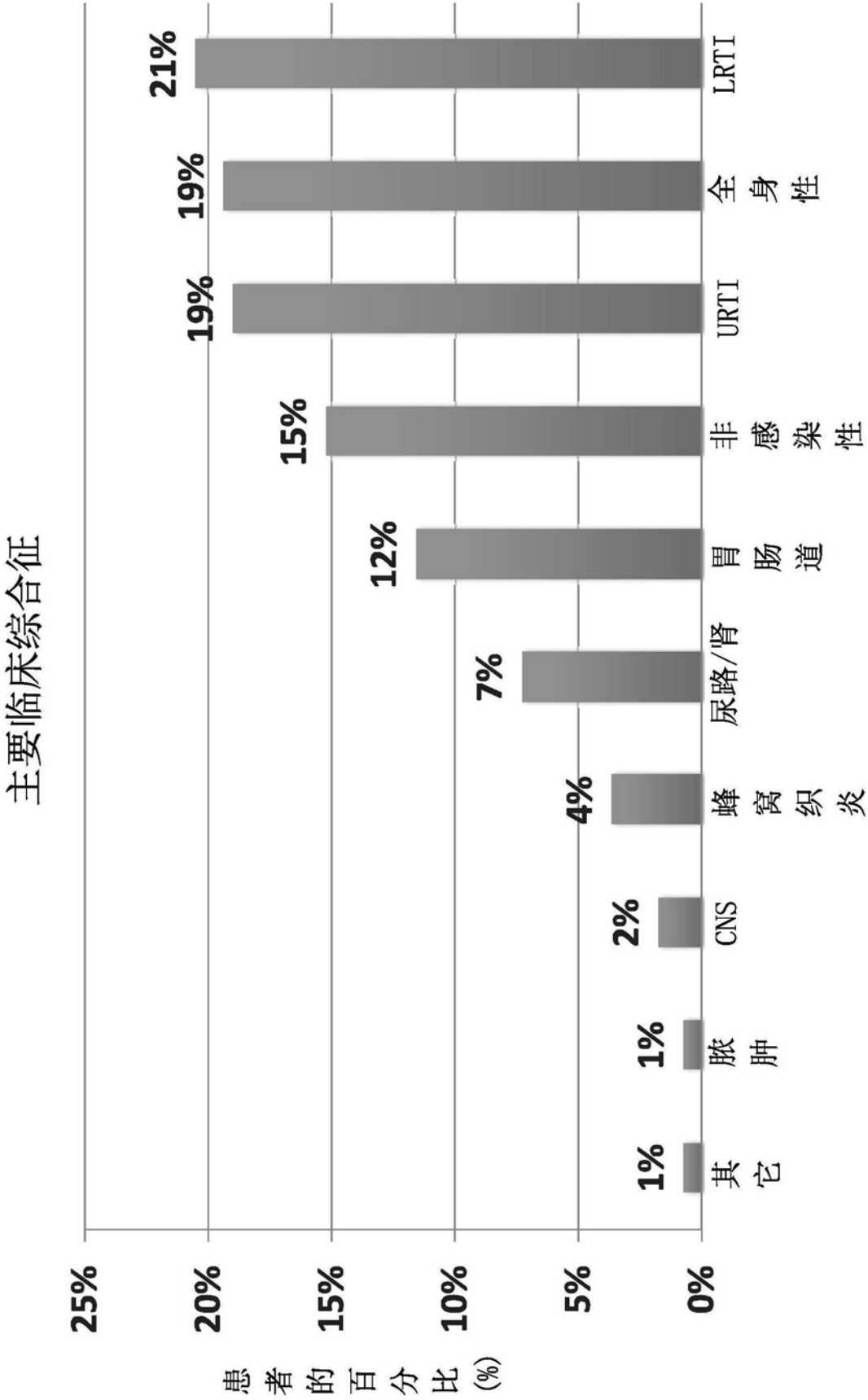


图9A

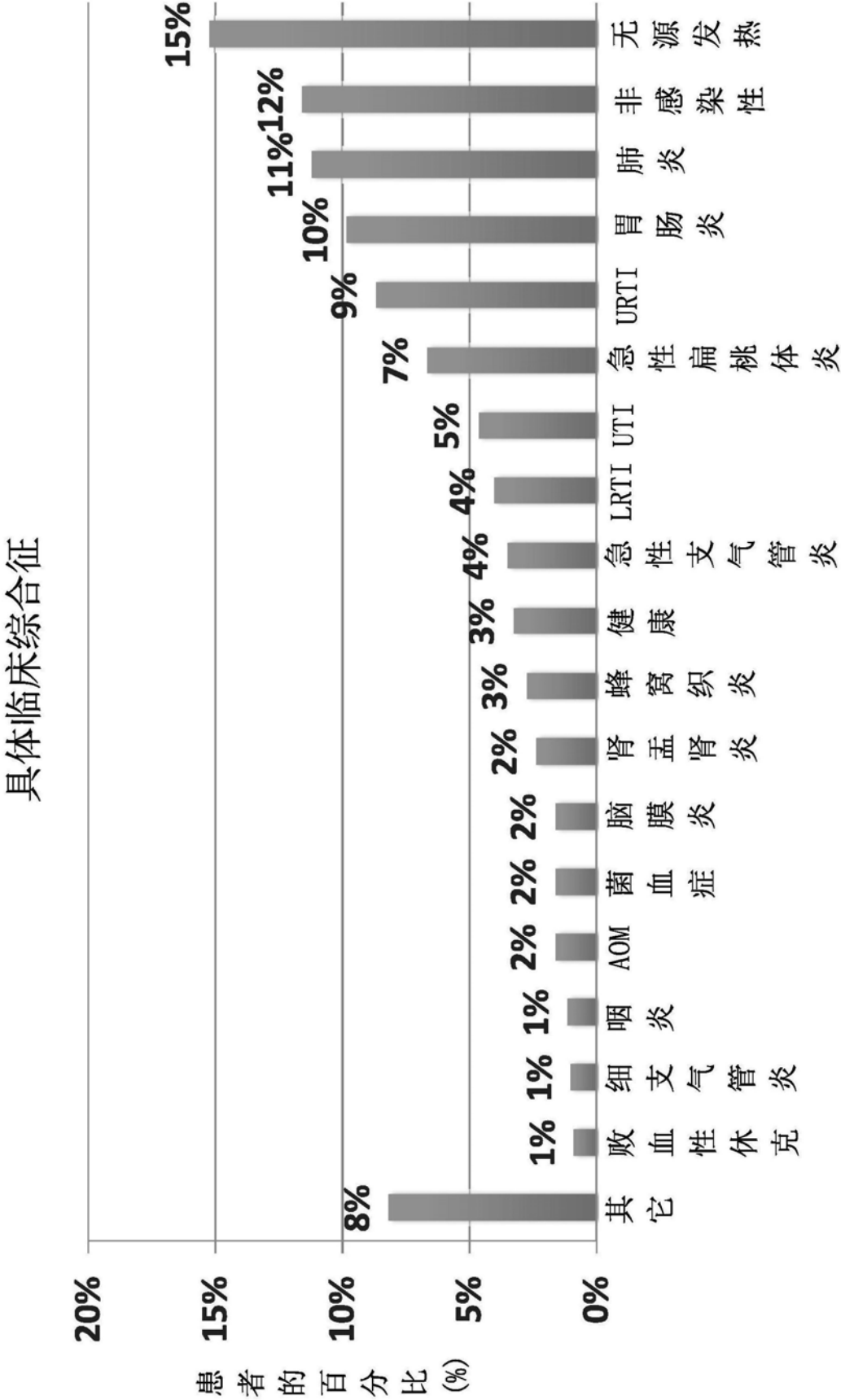


图9B

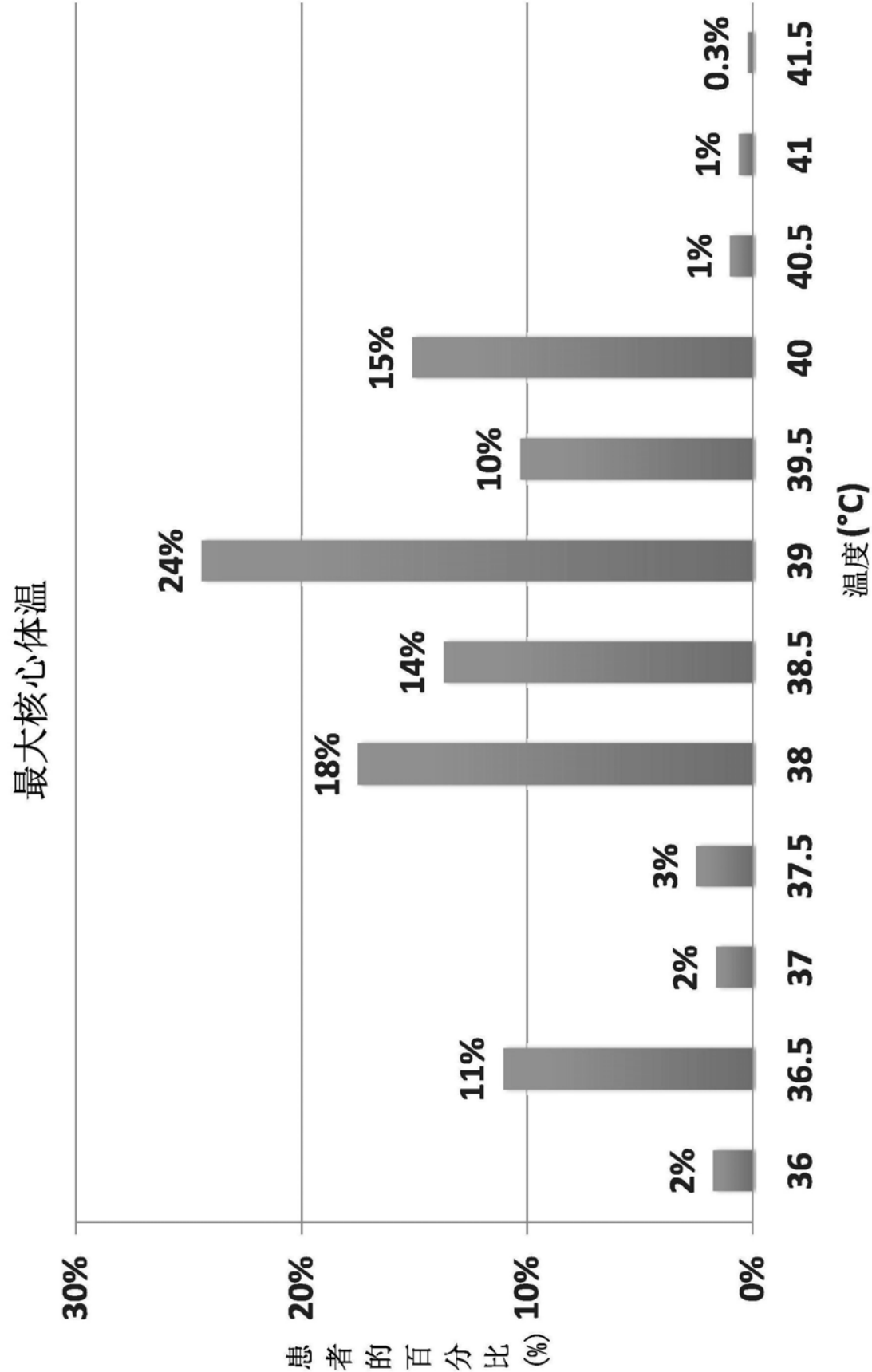


图10

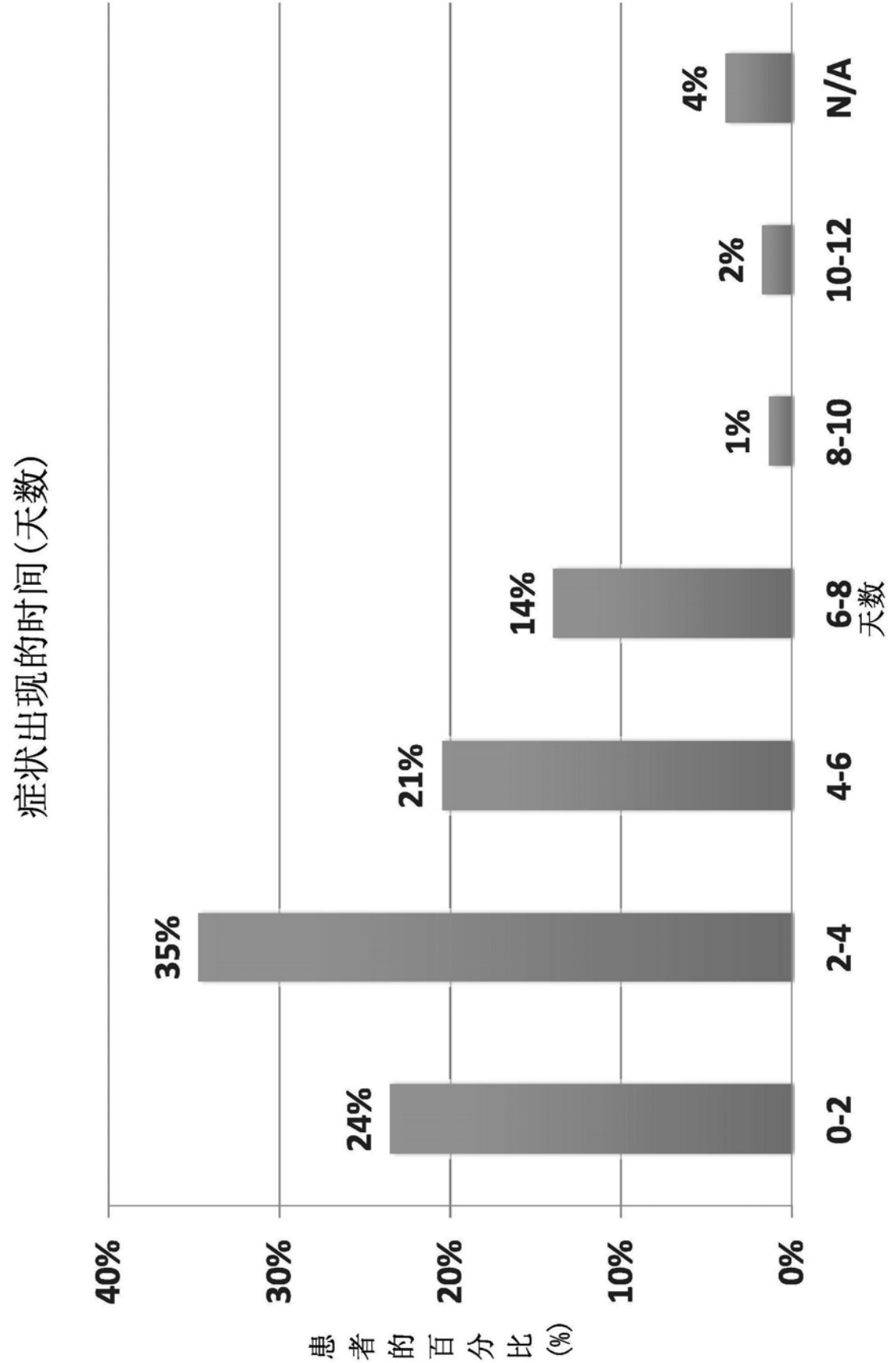


图11

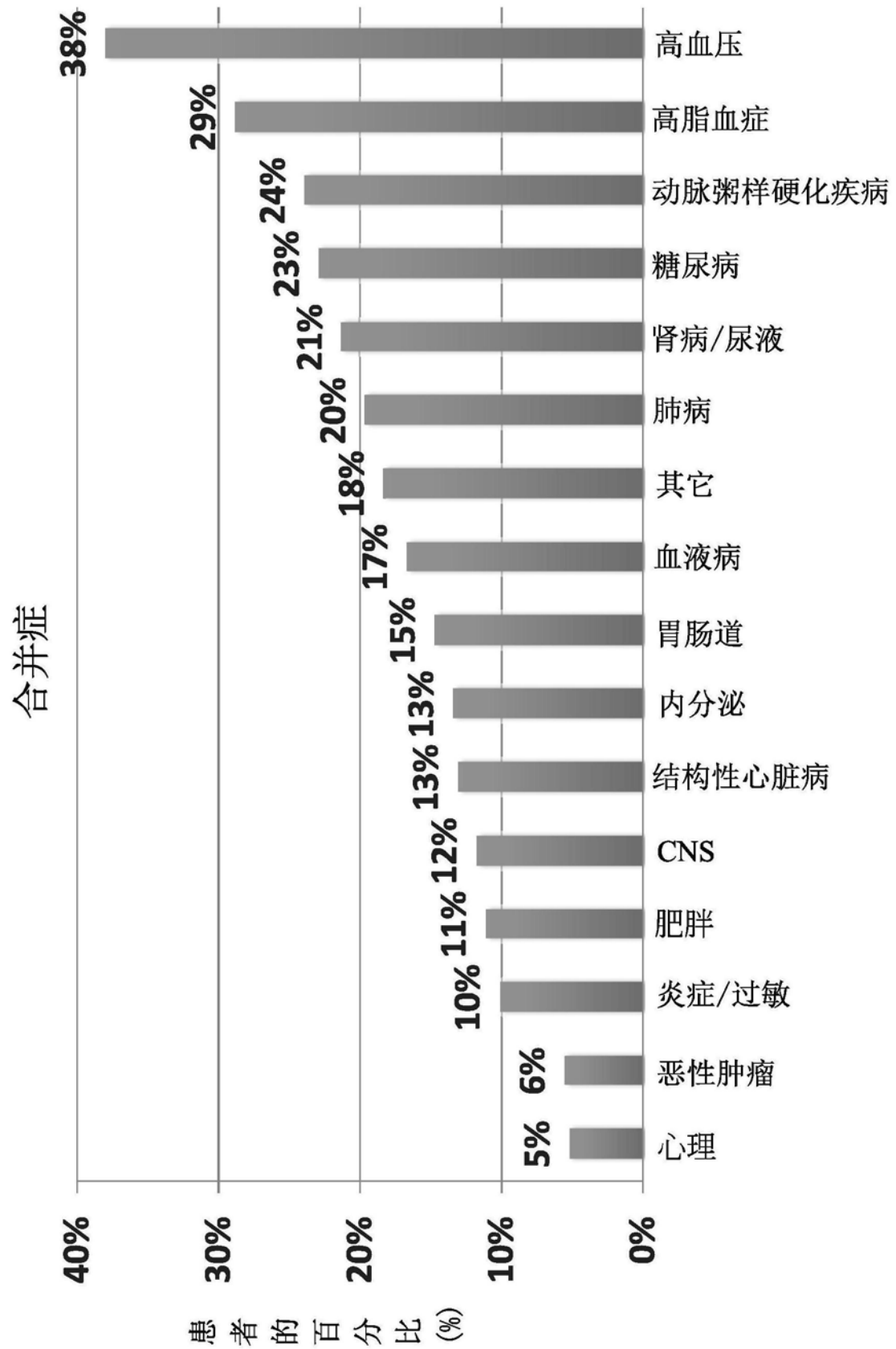


图12A

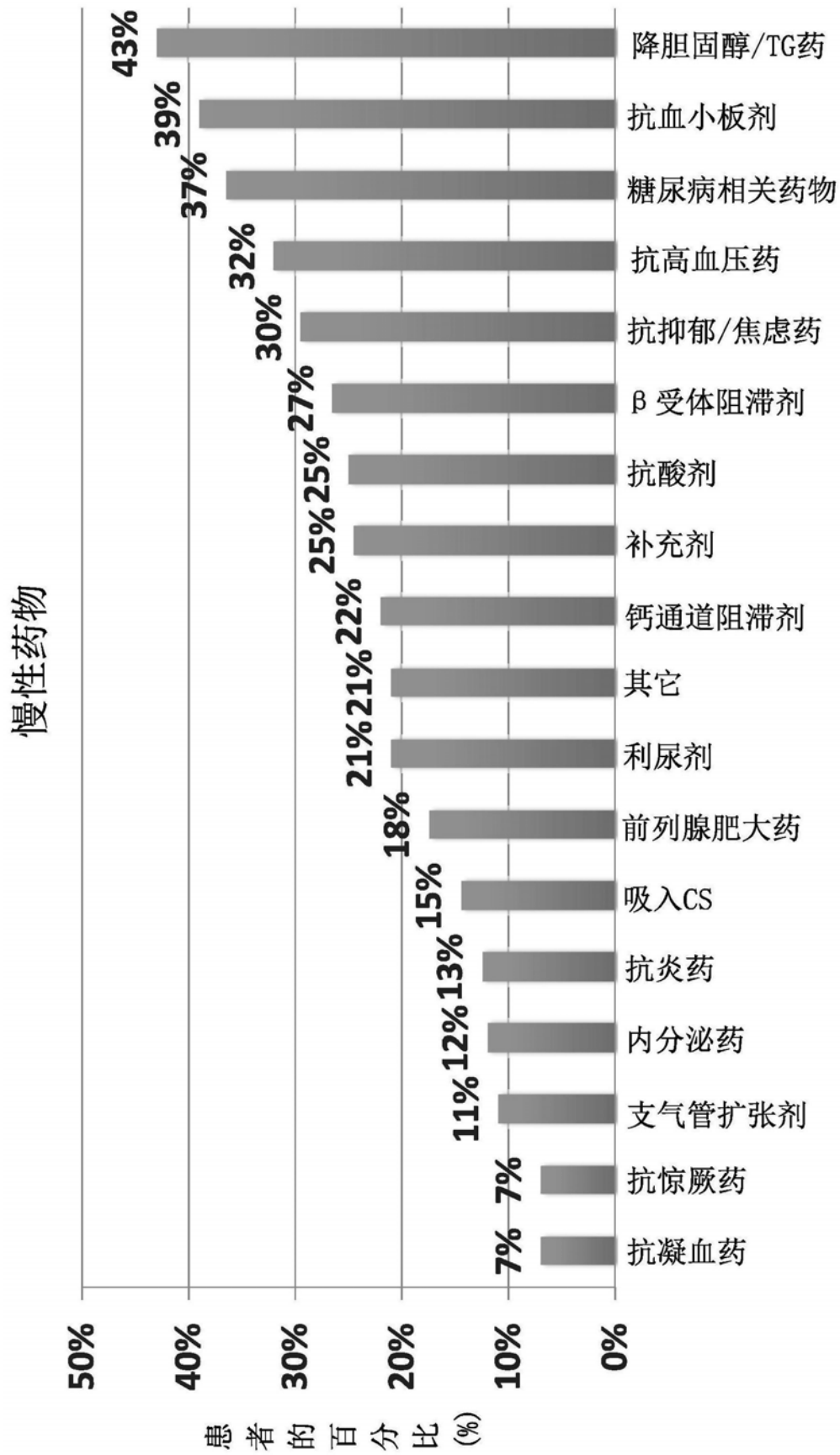


图12B

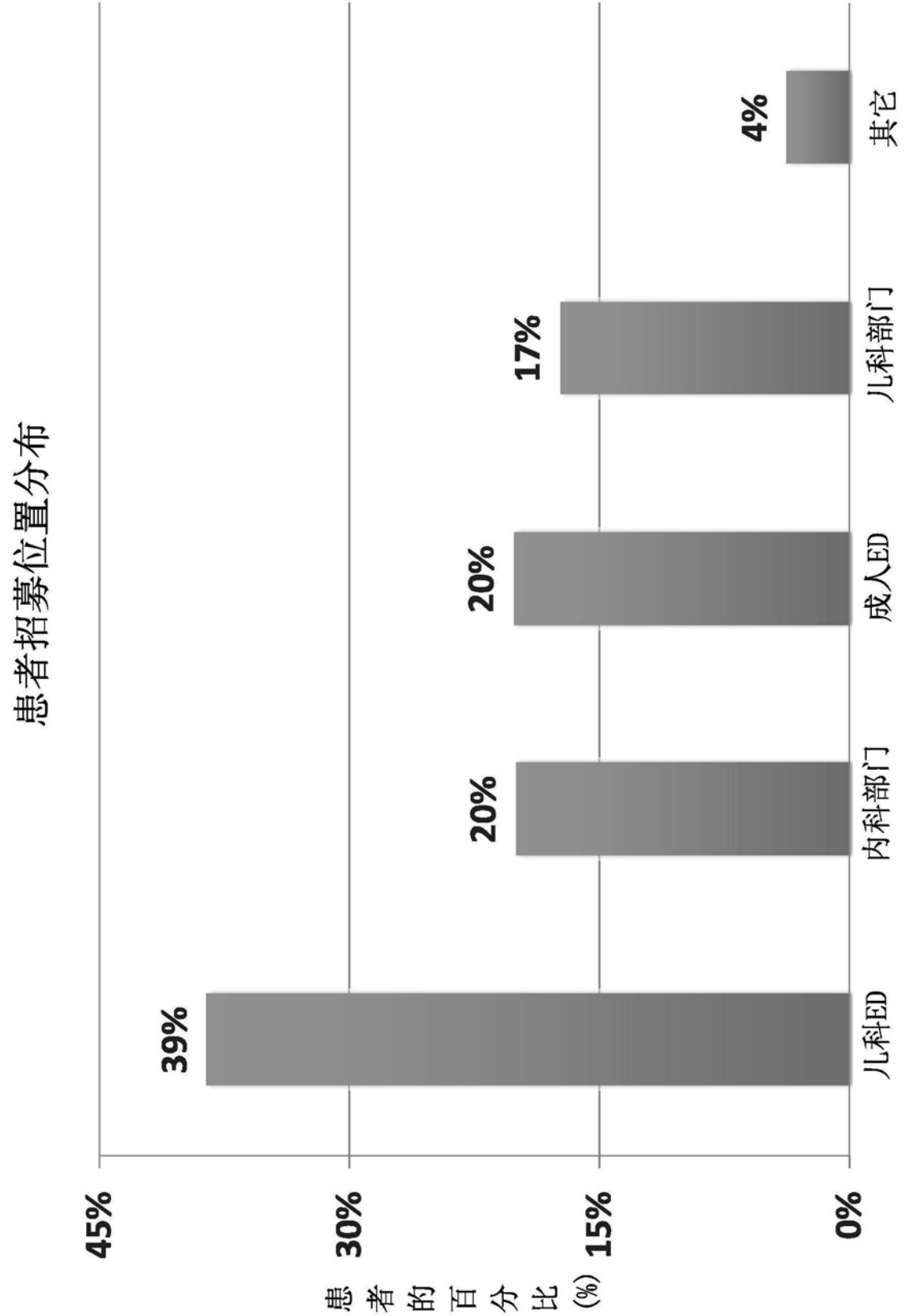


图13

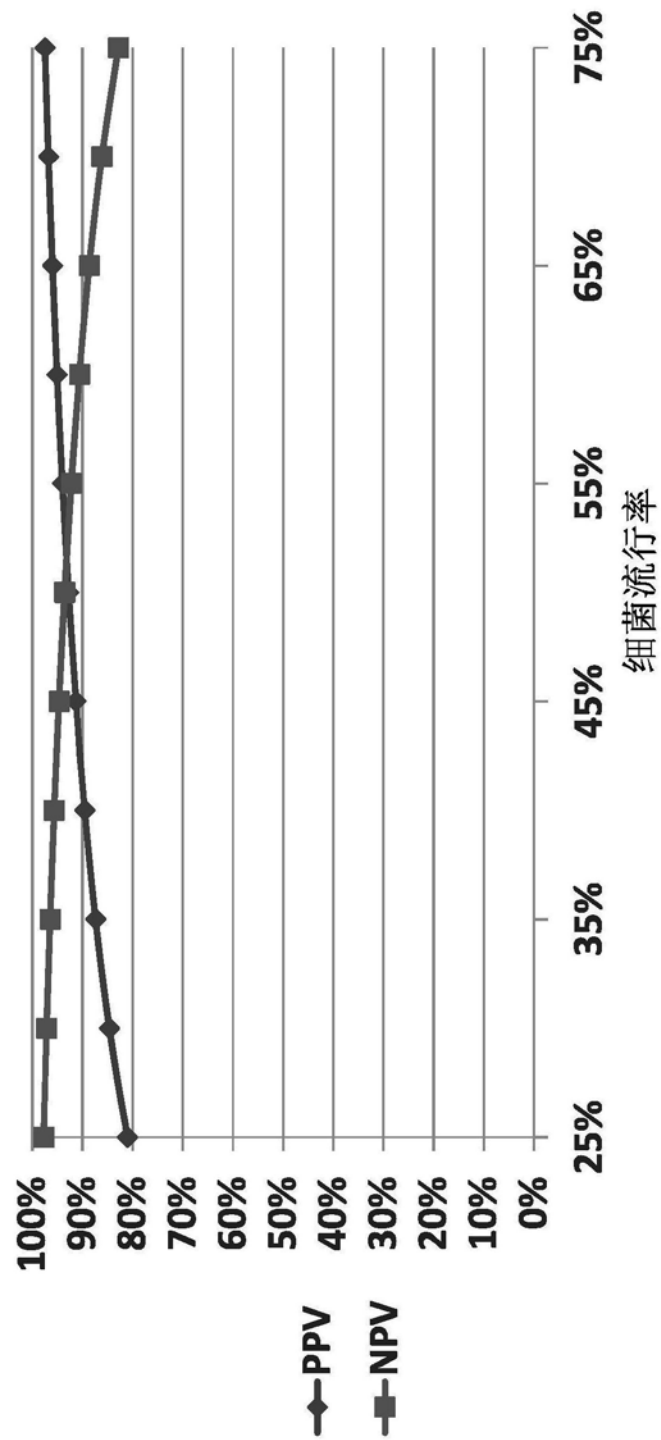


图14A

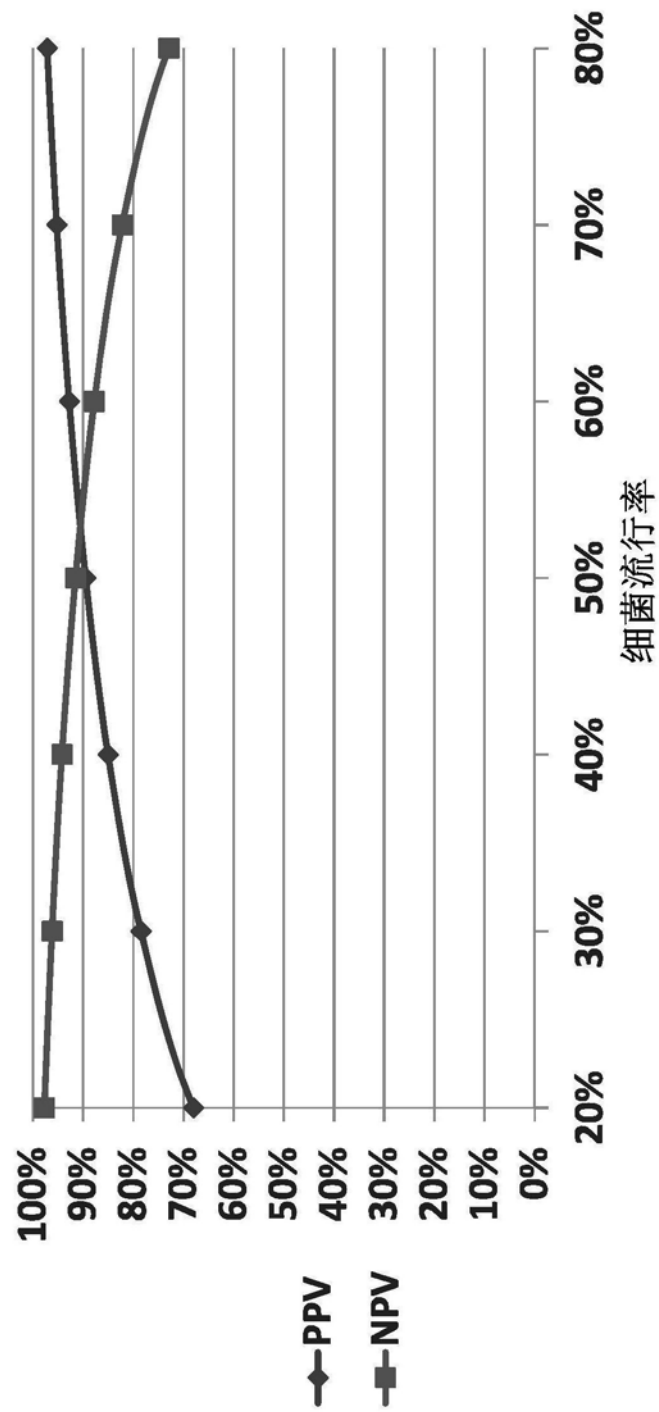


图14B

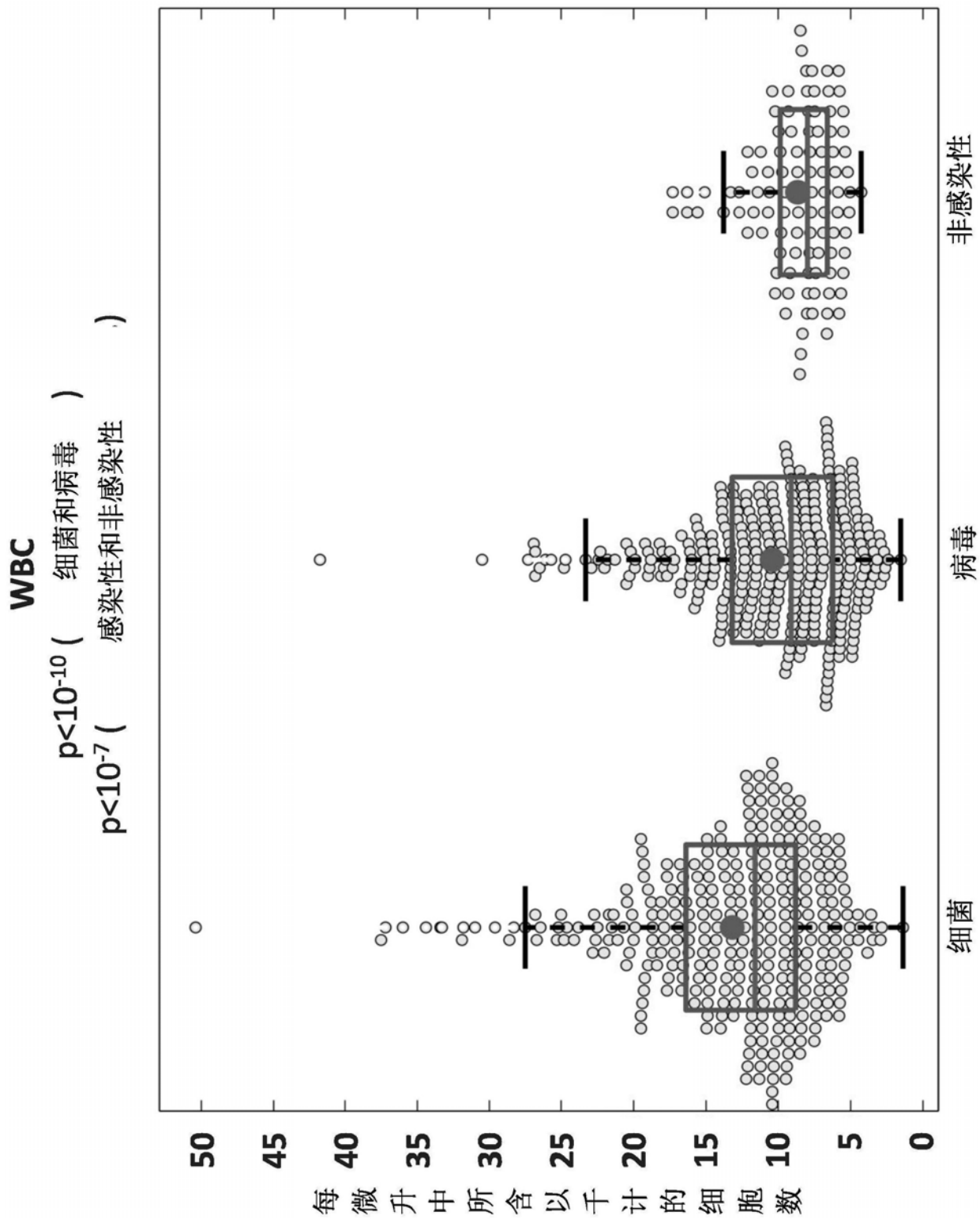


图15A

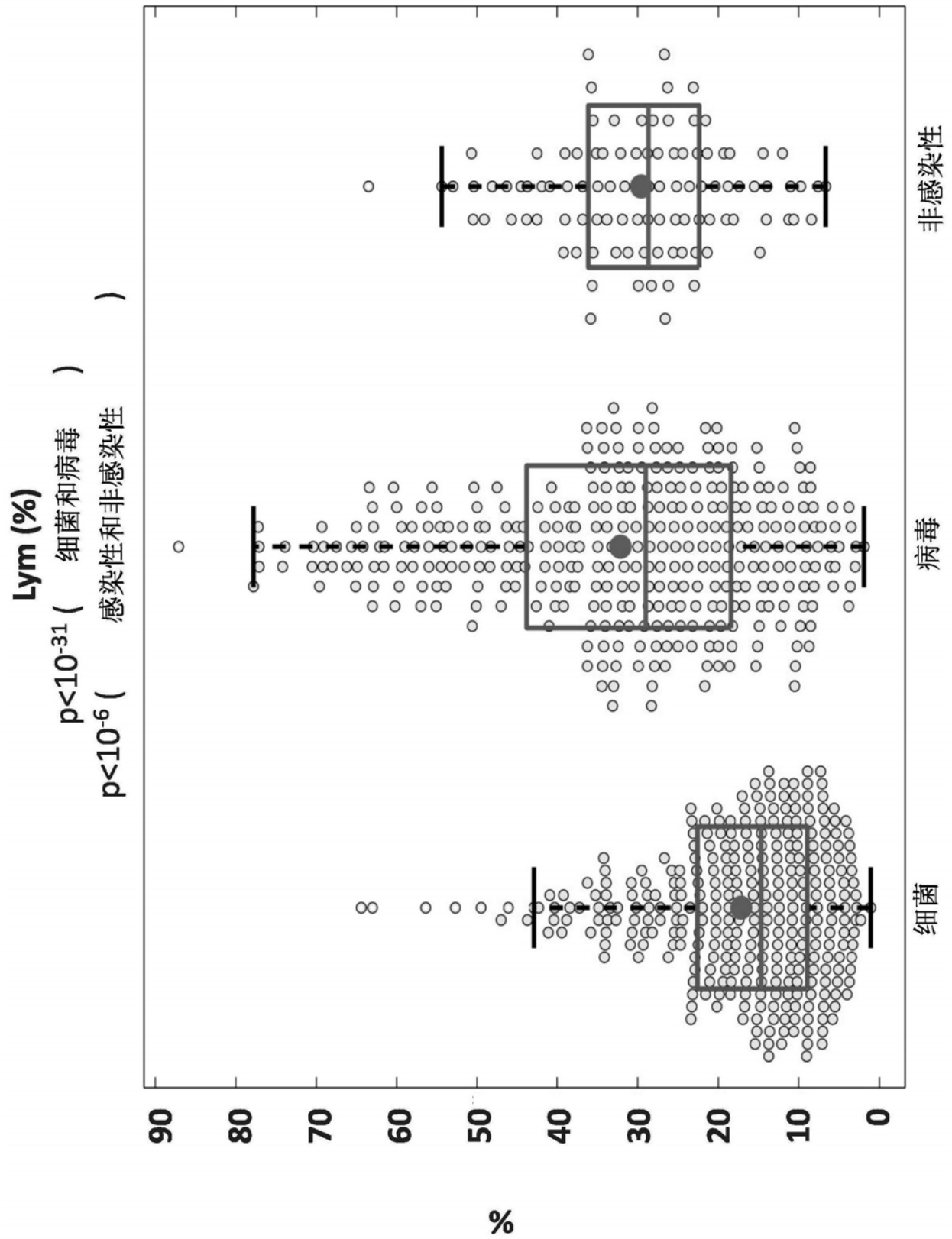


图15B

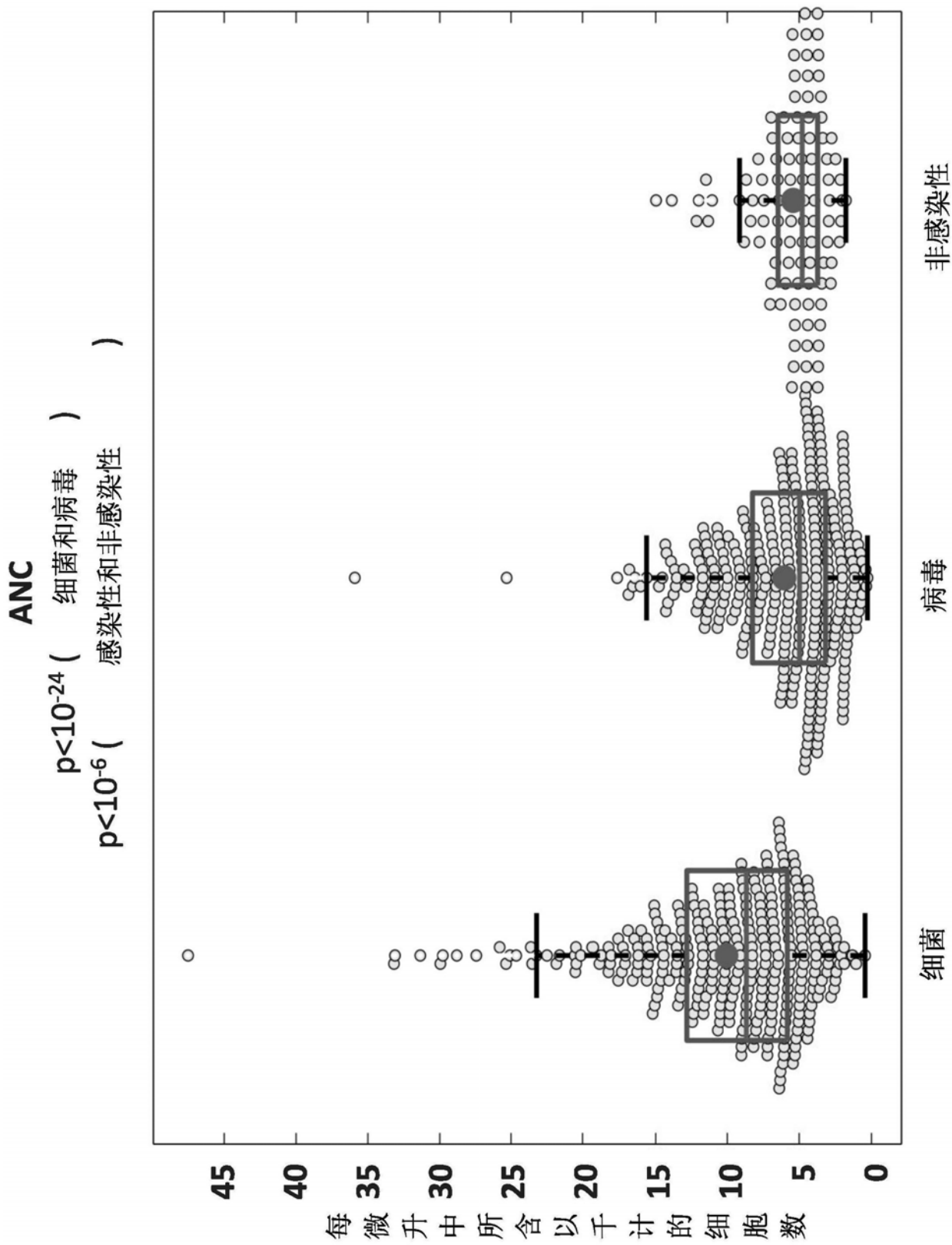


图15C

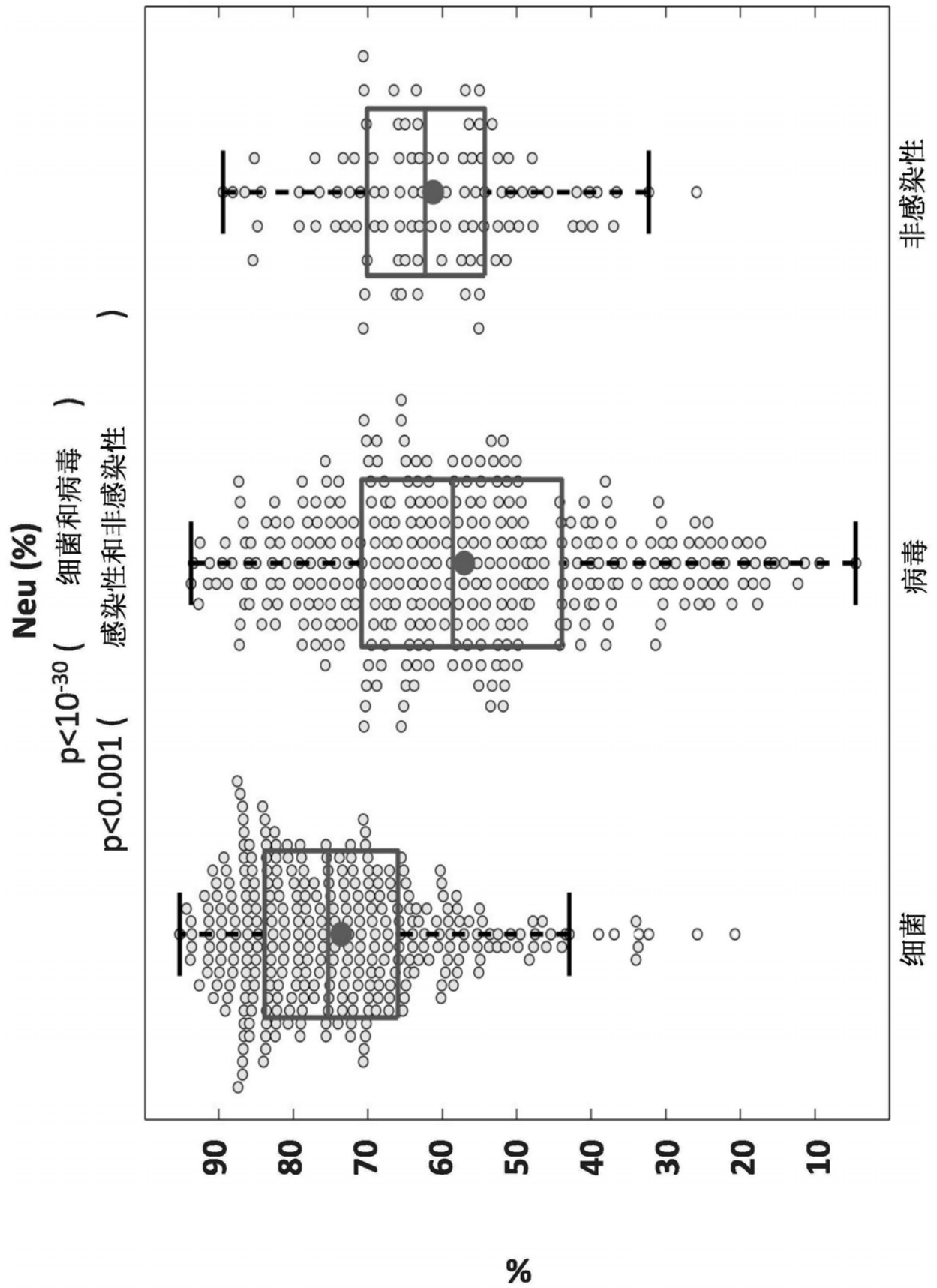


图15D

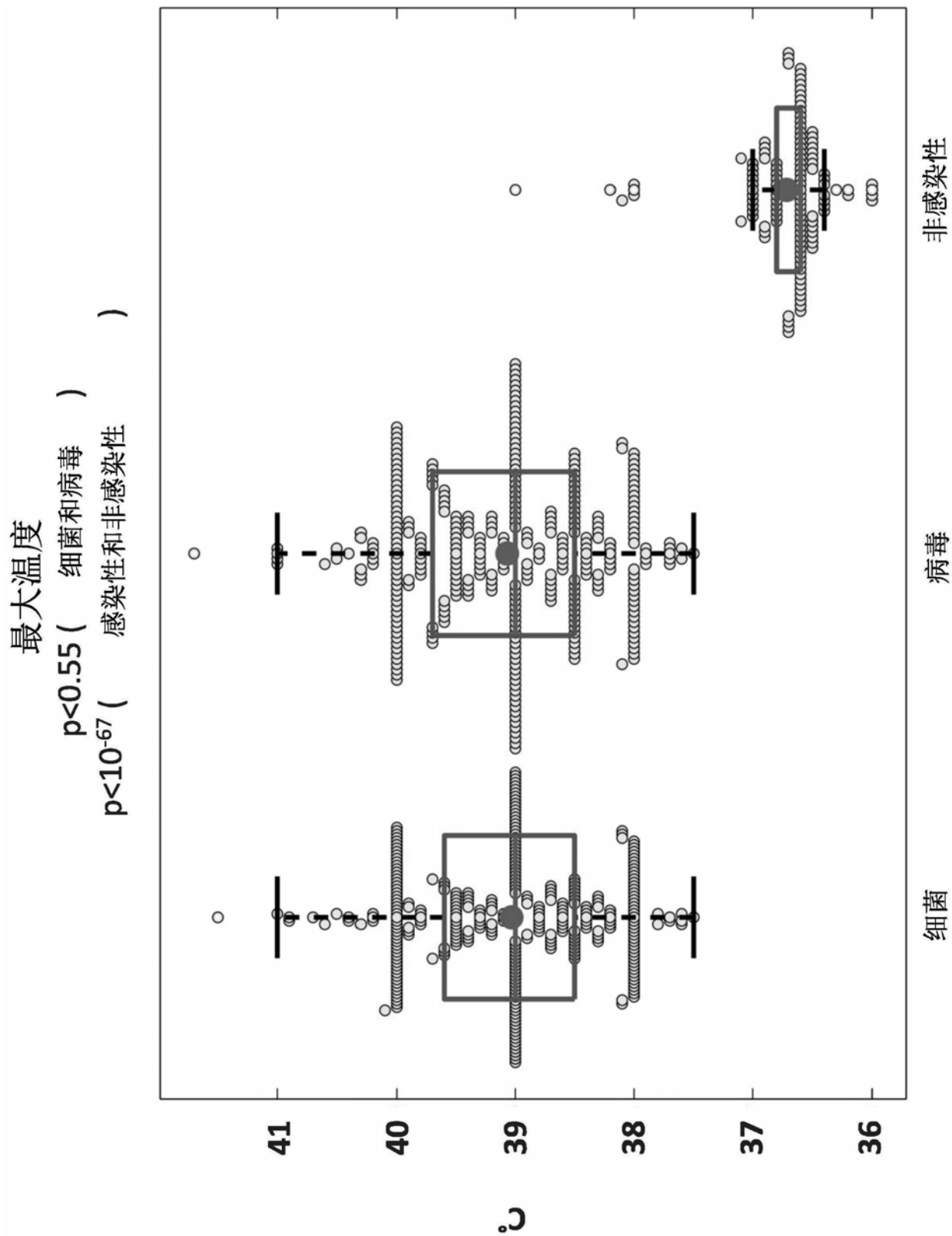


图15E

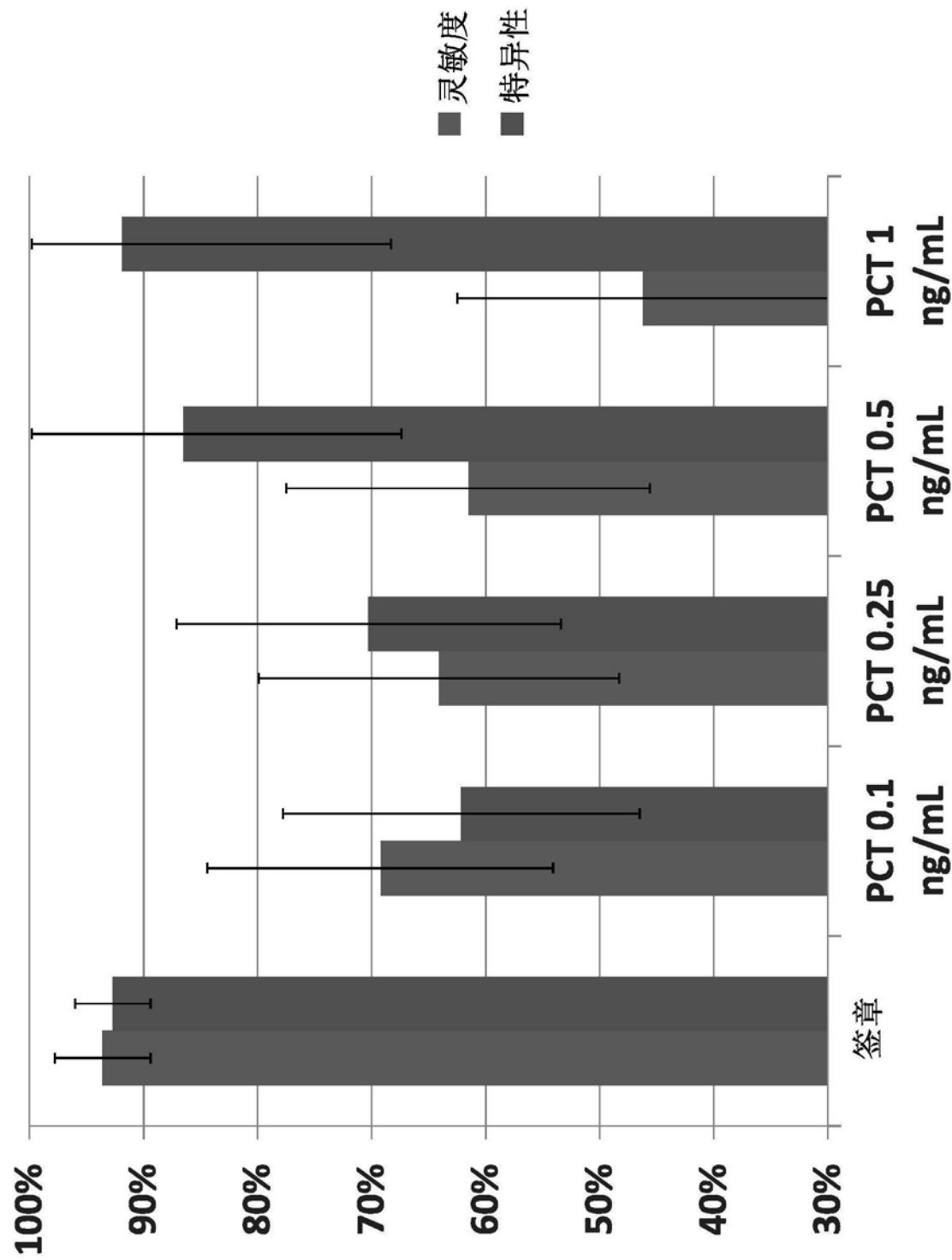


图16A

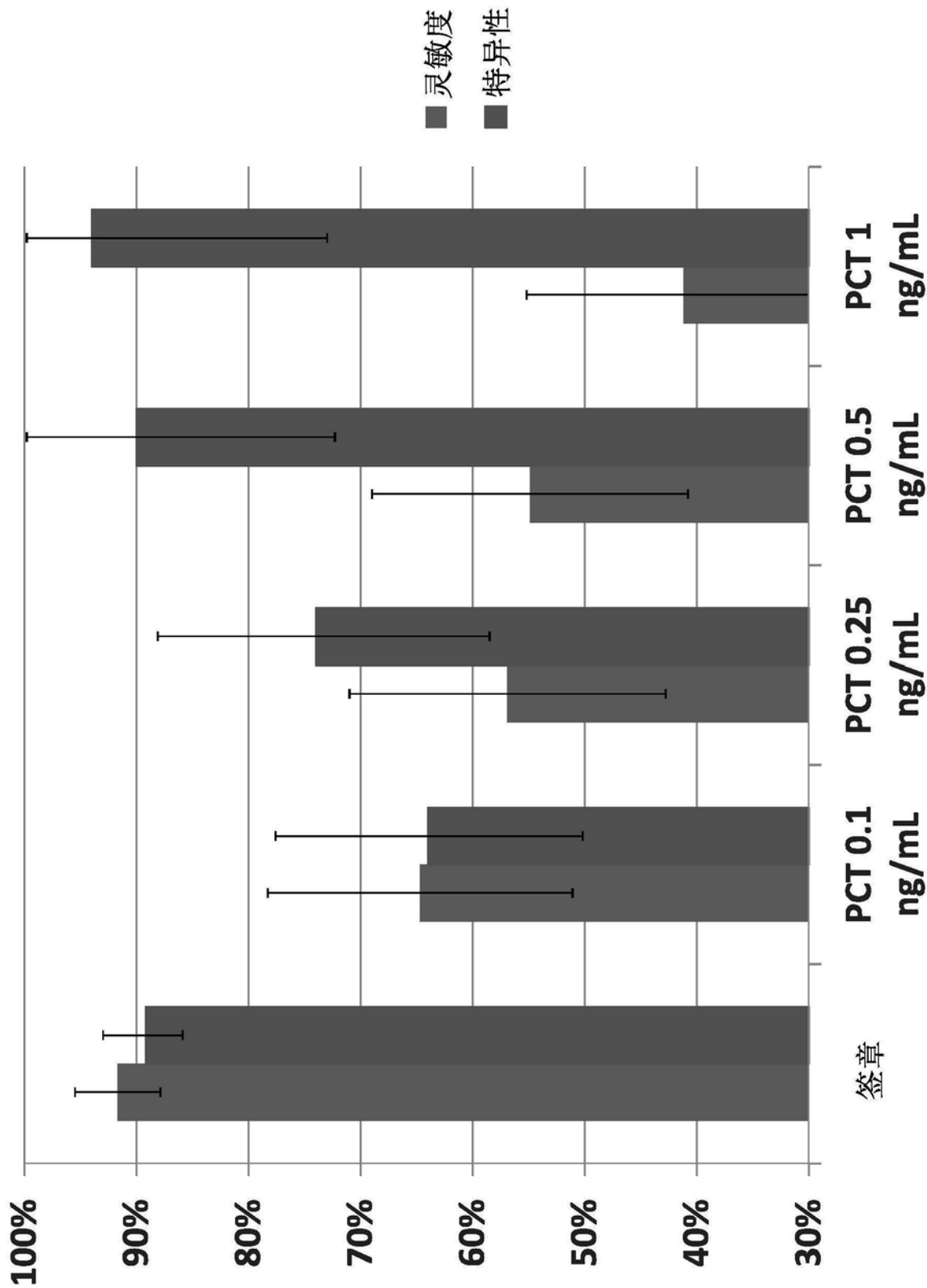


图16B

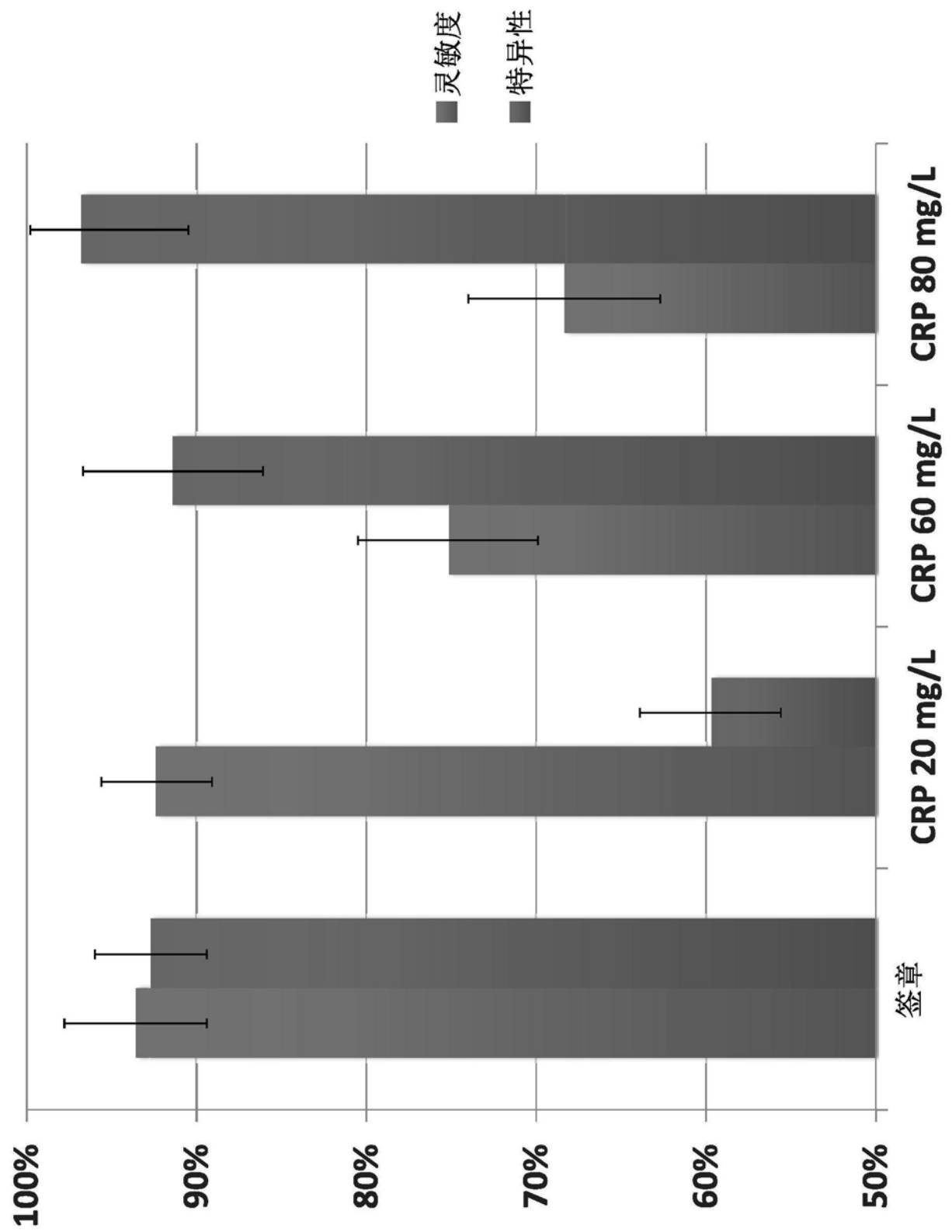


图17A

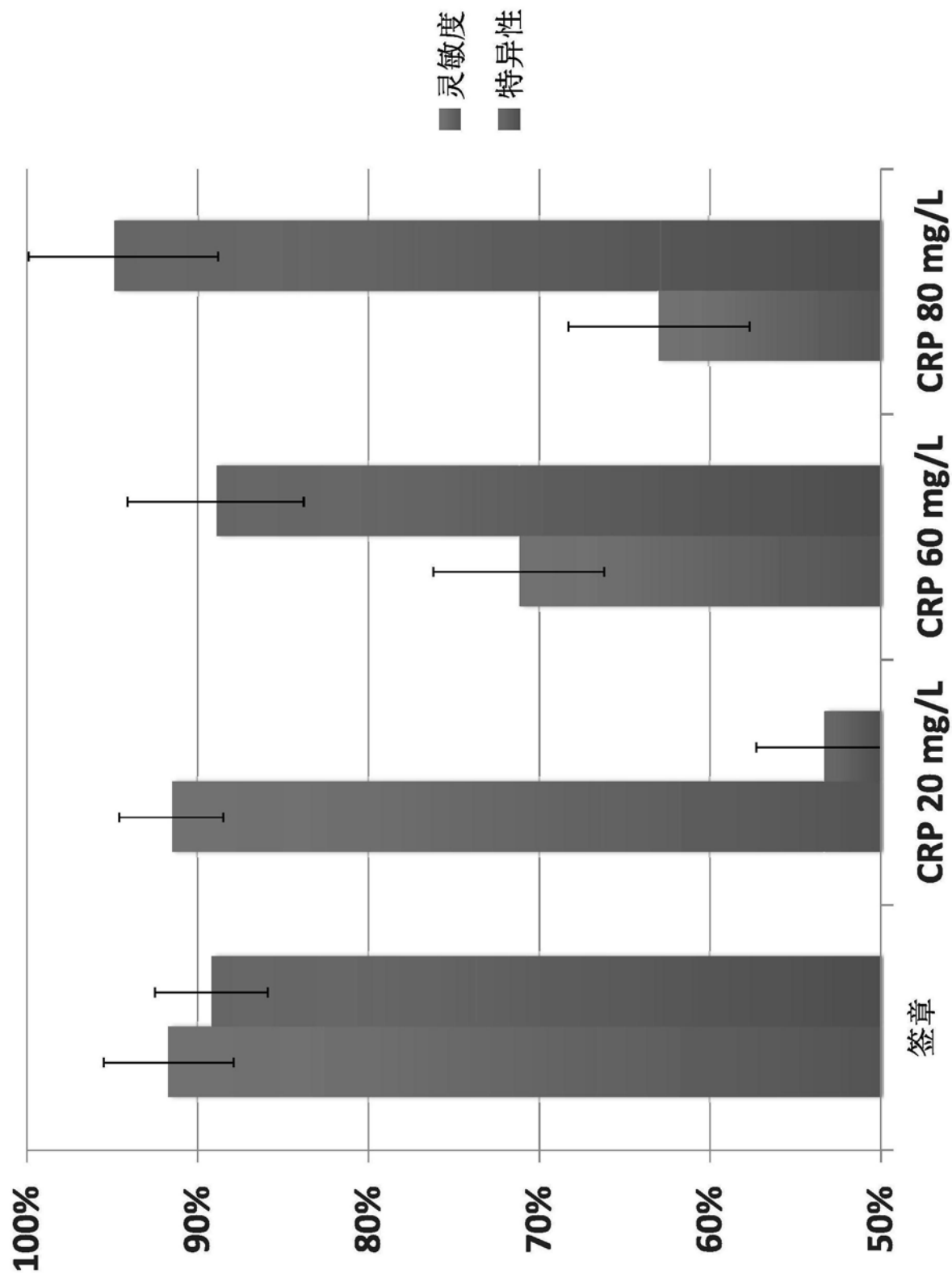


图17B

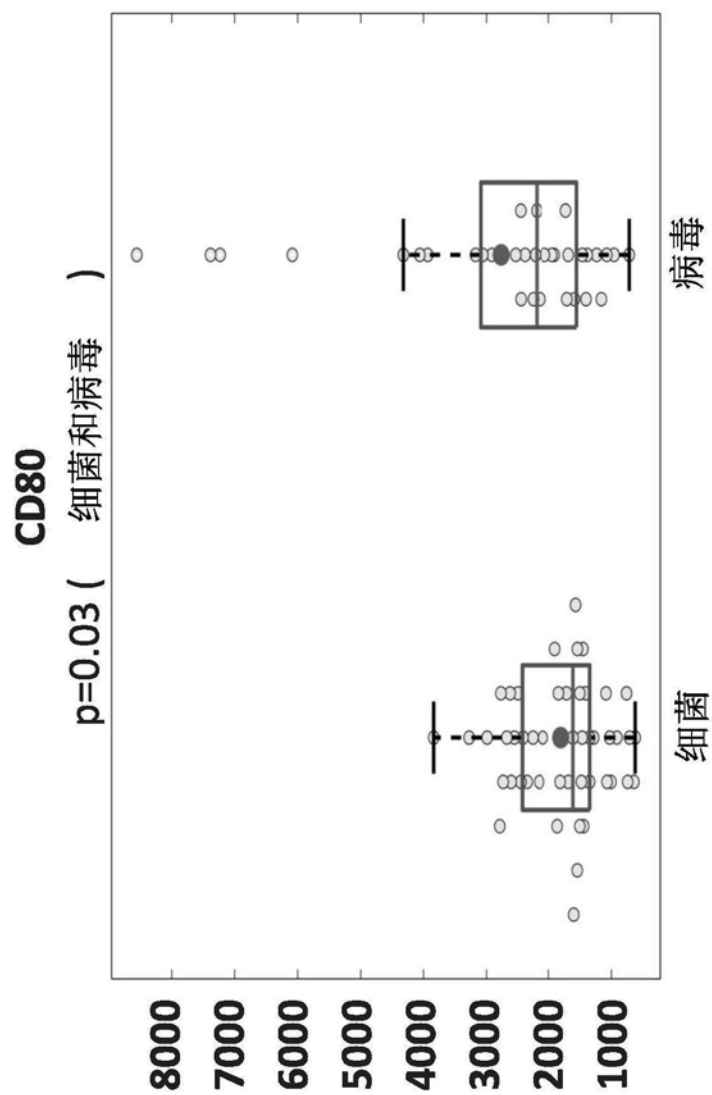


图18A

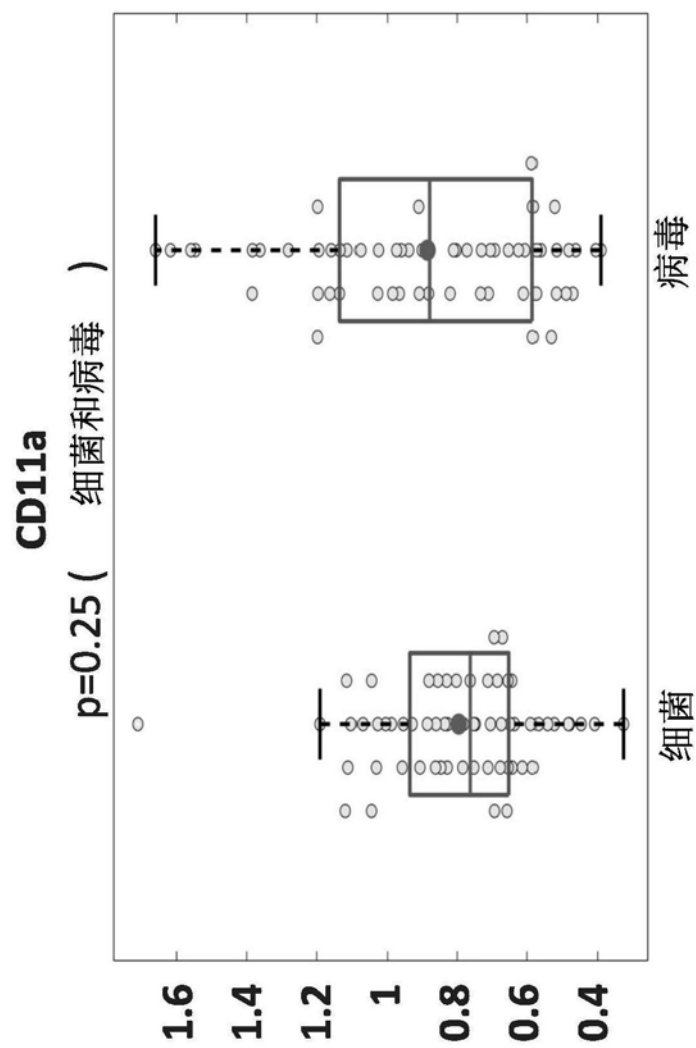


图18B

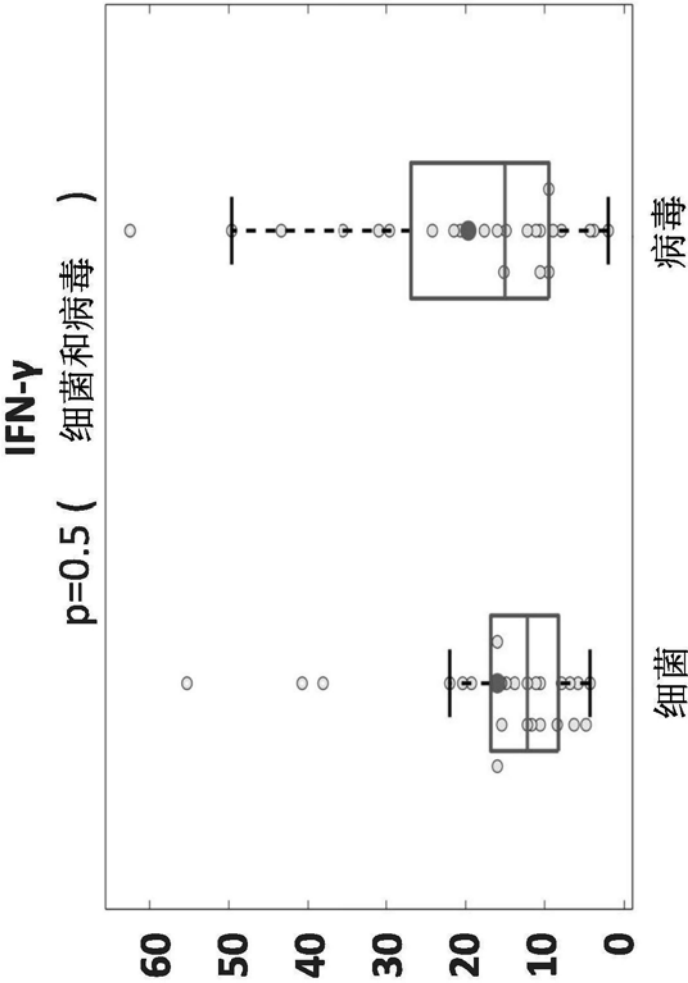


图18C

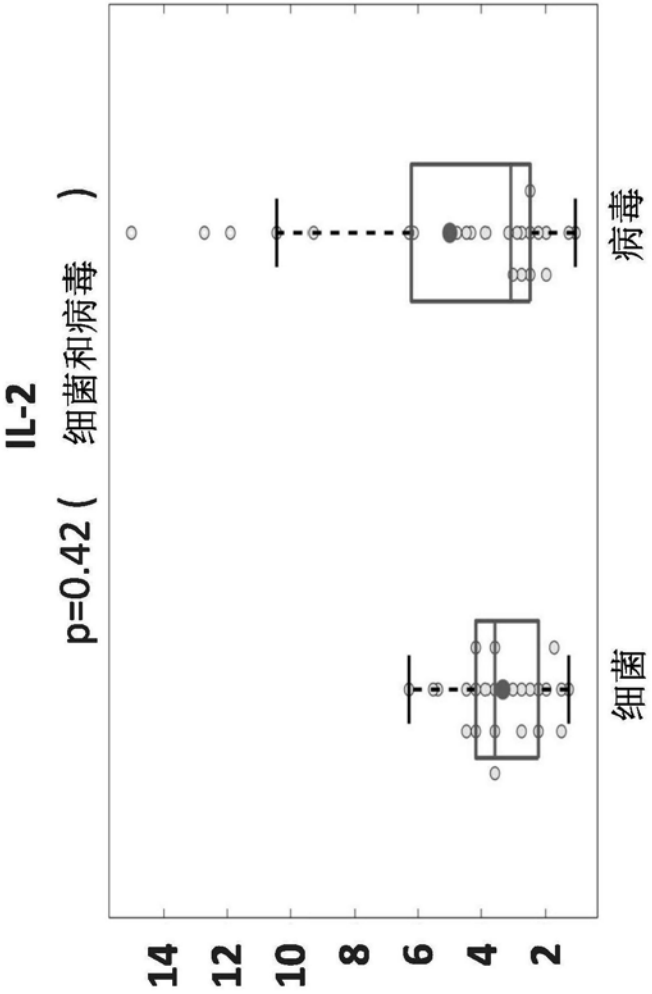


图18D

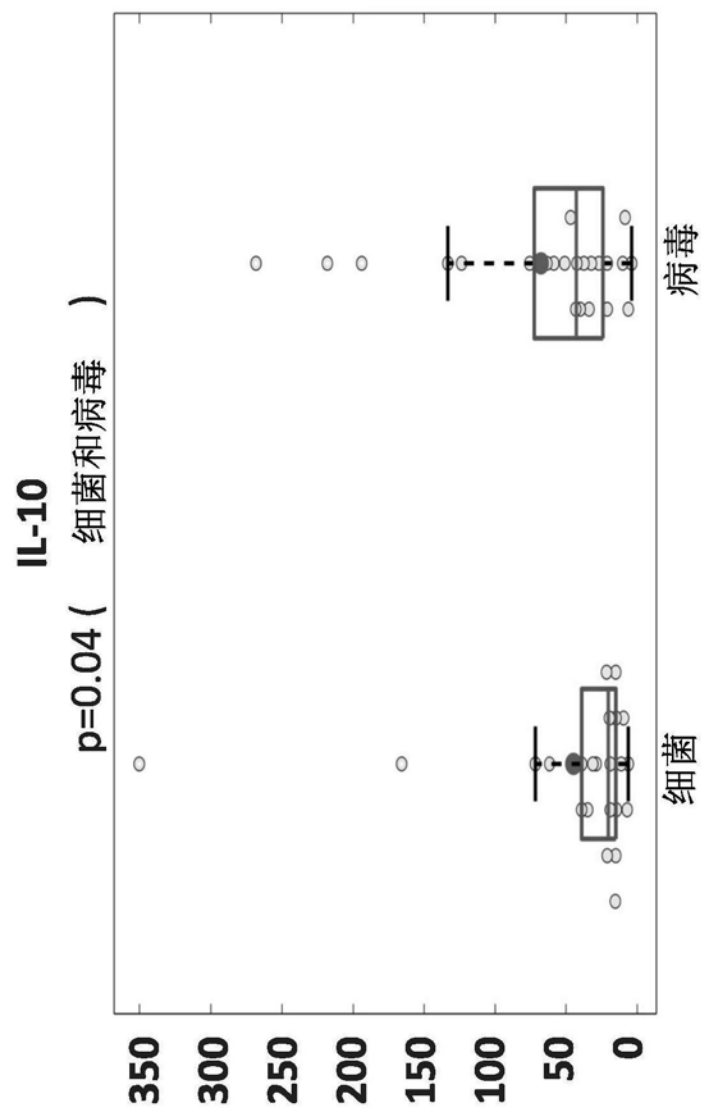


图18E

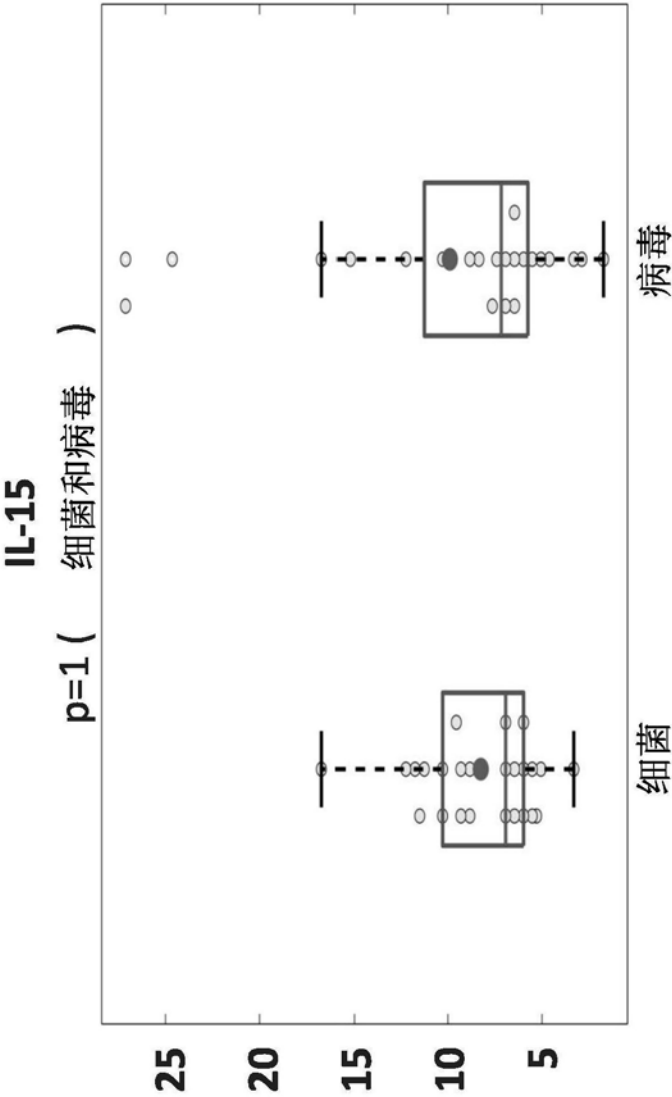


图18F

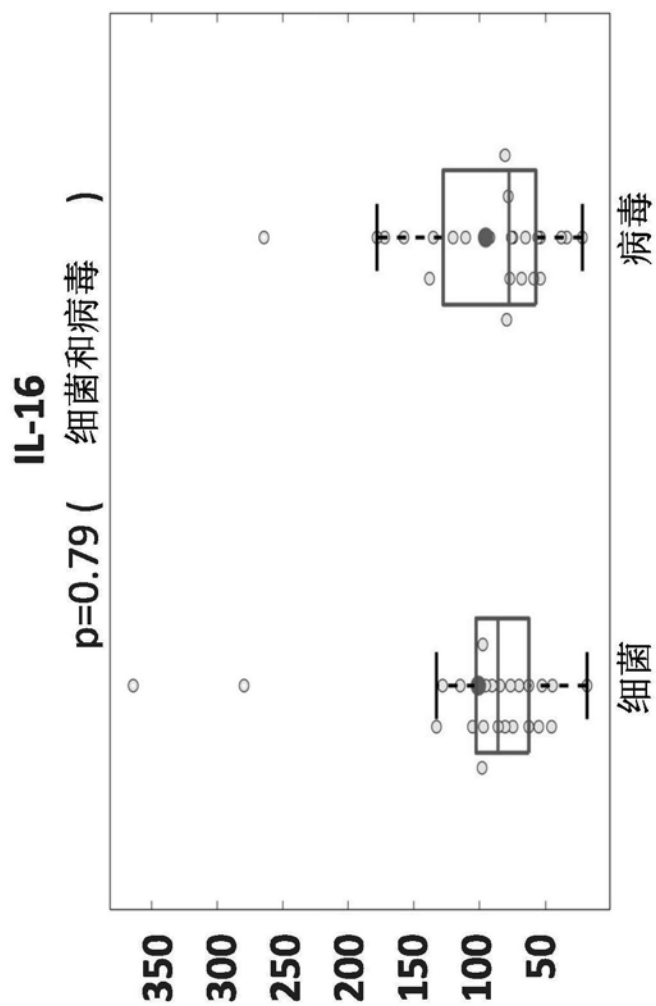


图18G

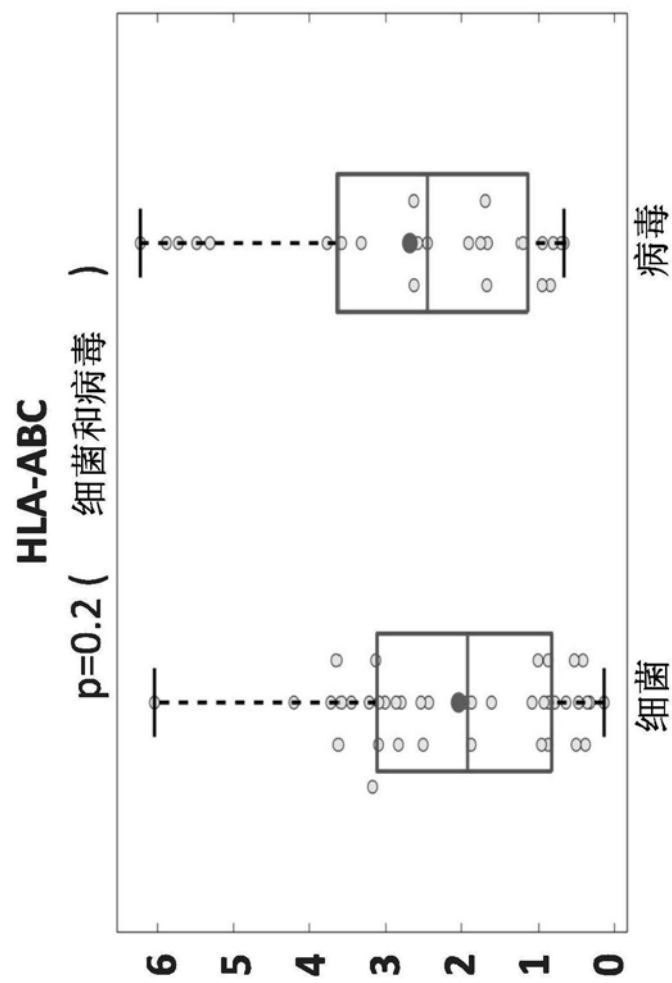


图18H

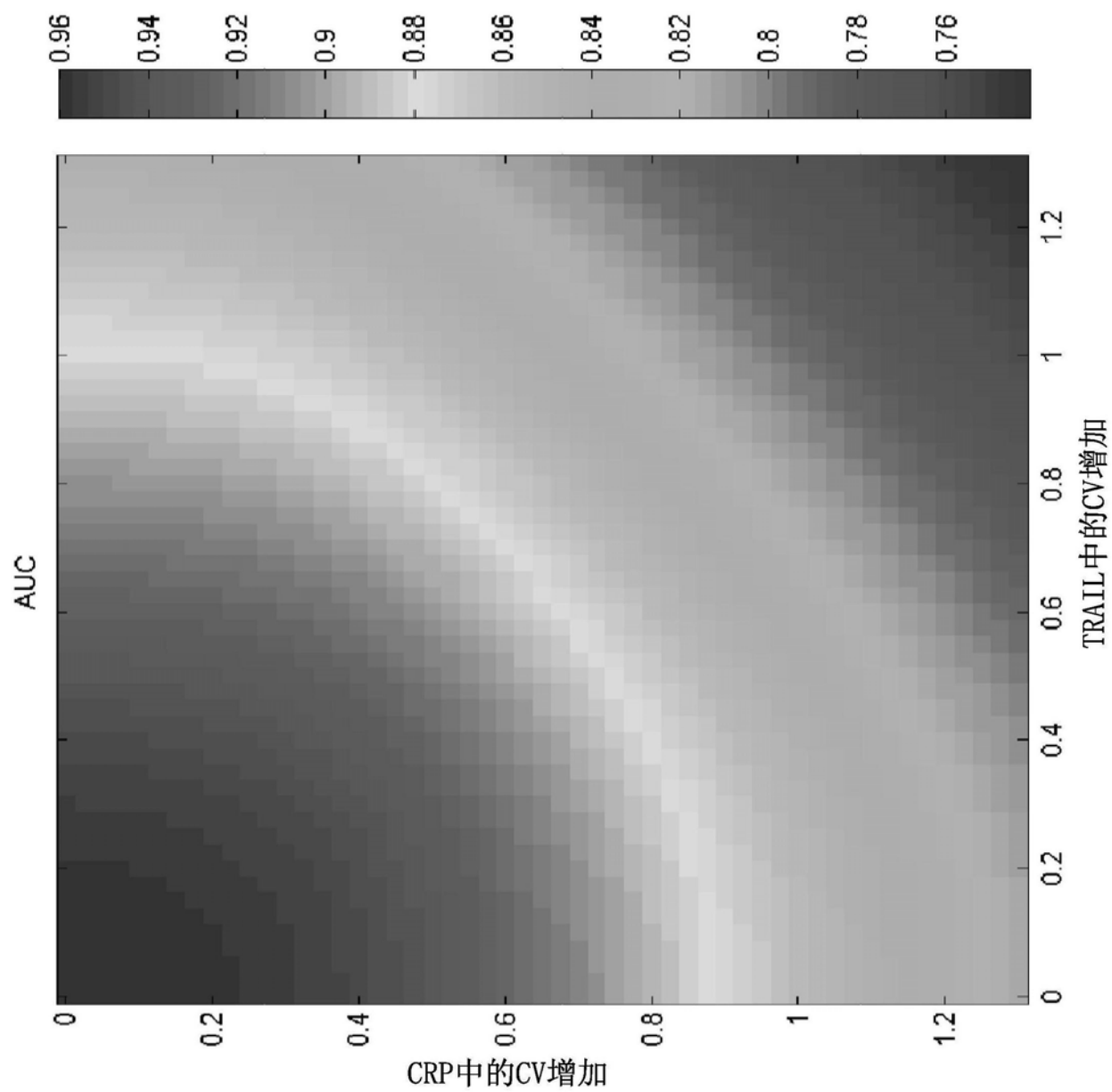


图19A

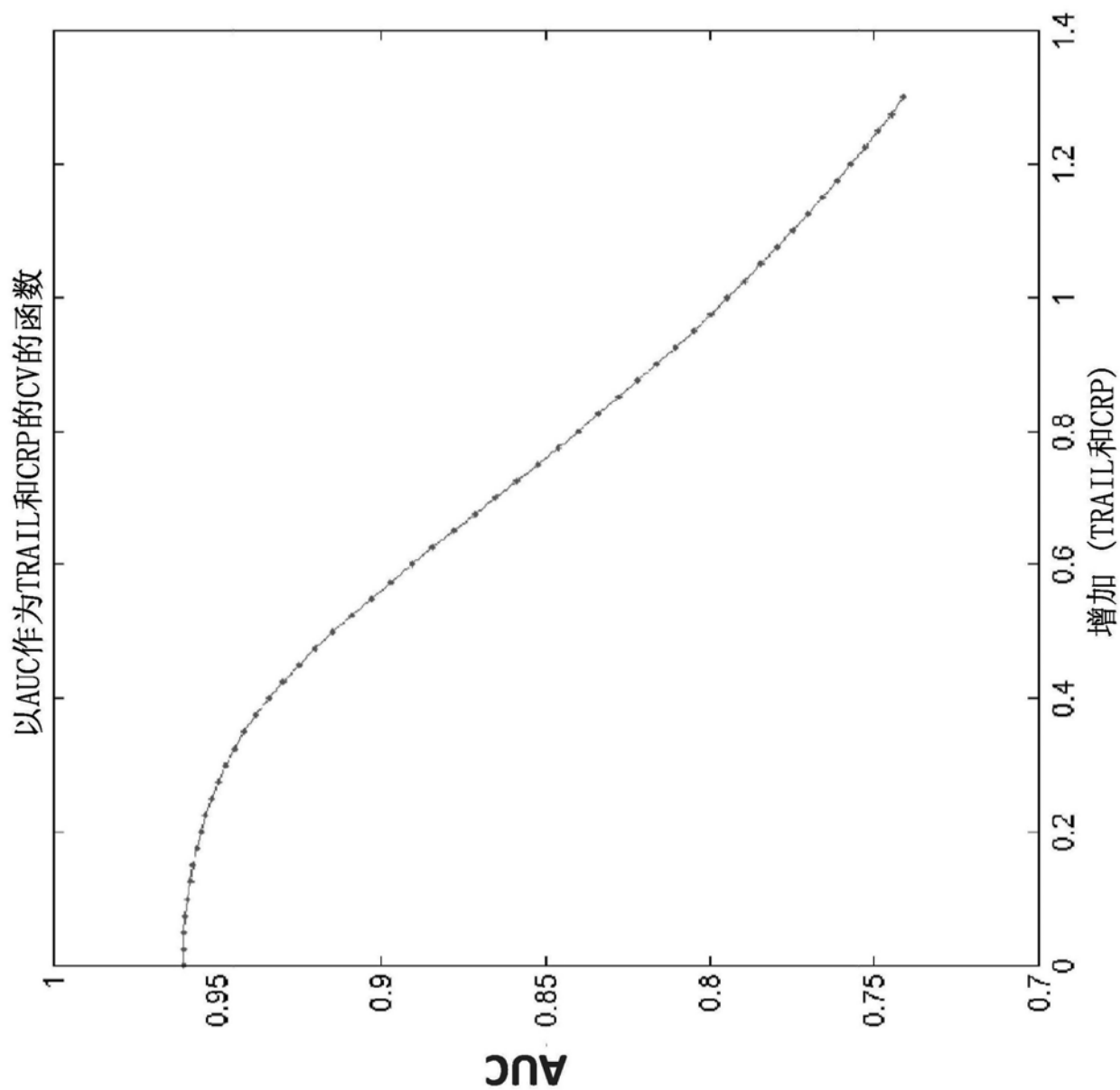


图19B

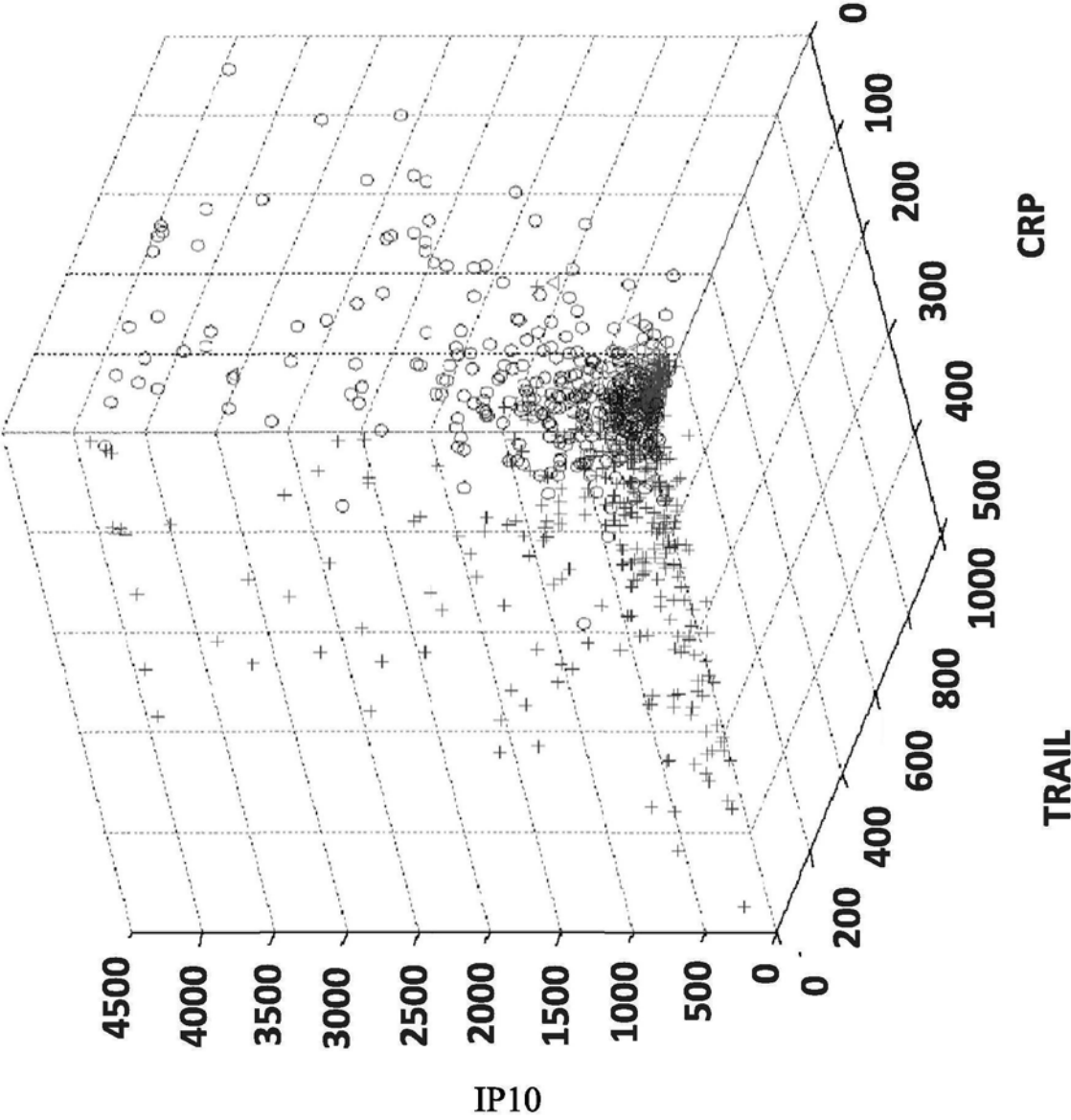
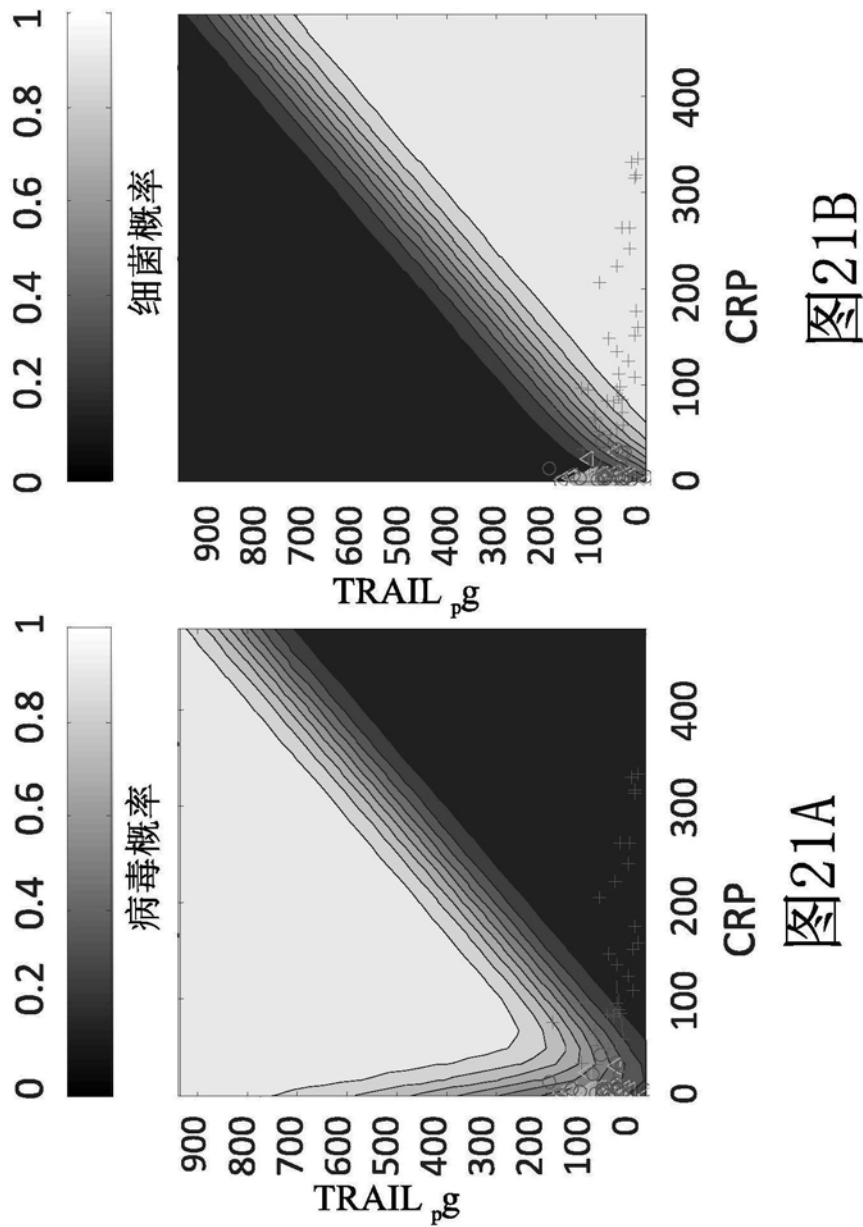


图20



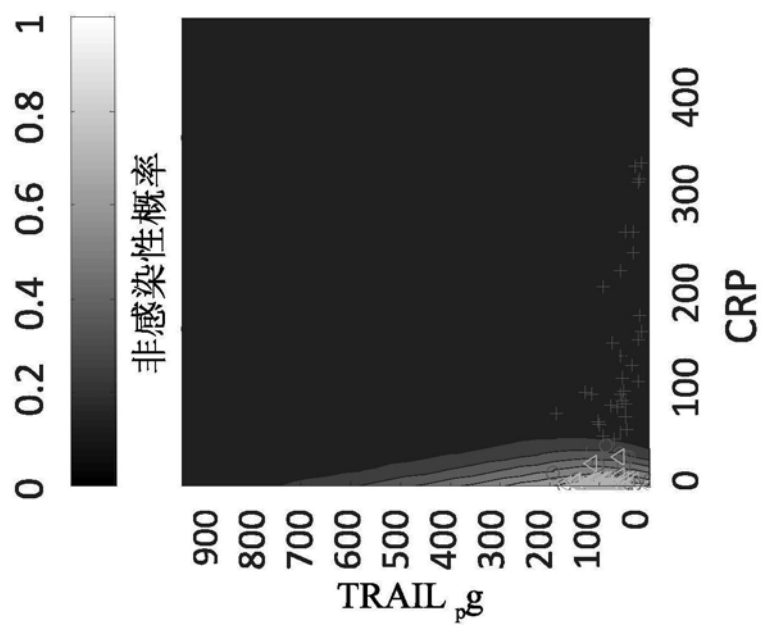


图21C

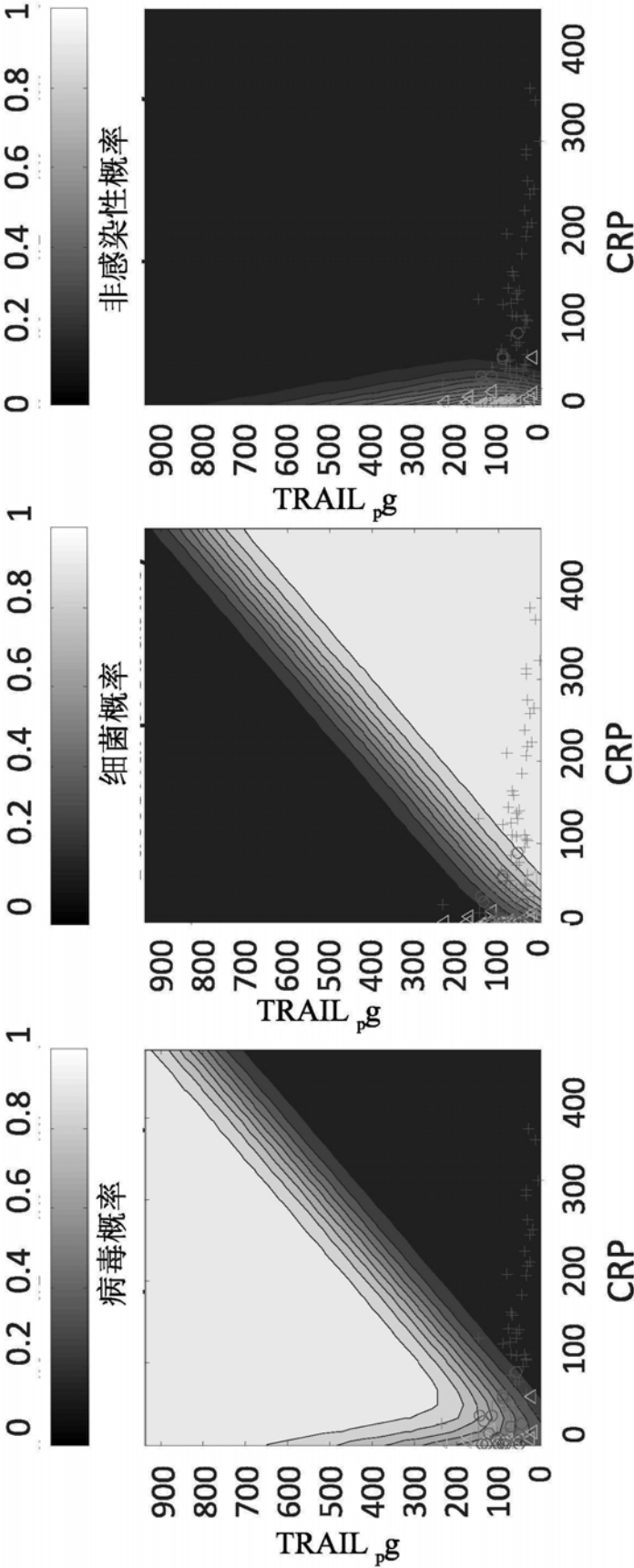


图22C

图22B

图22A

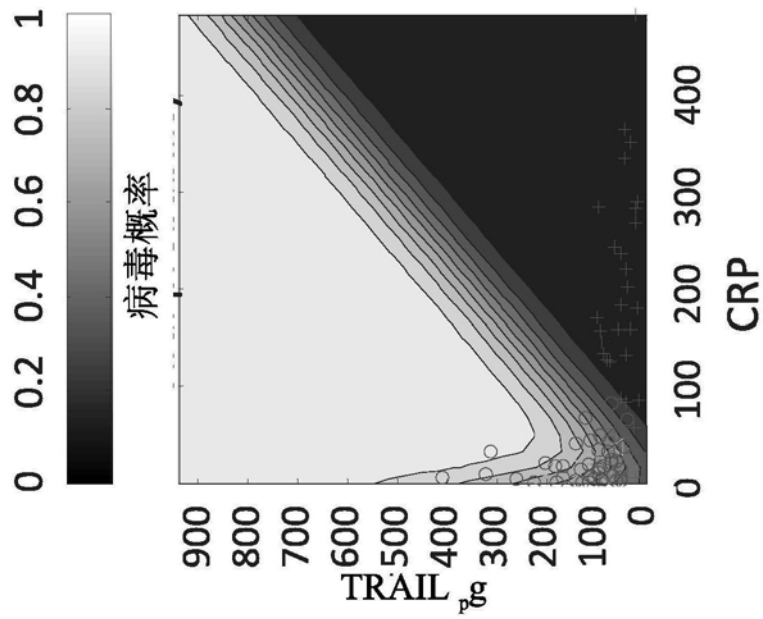


图23A

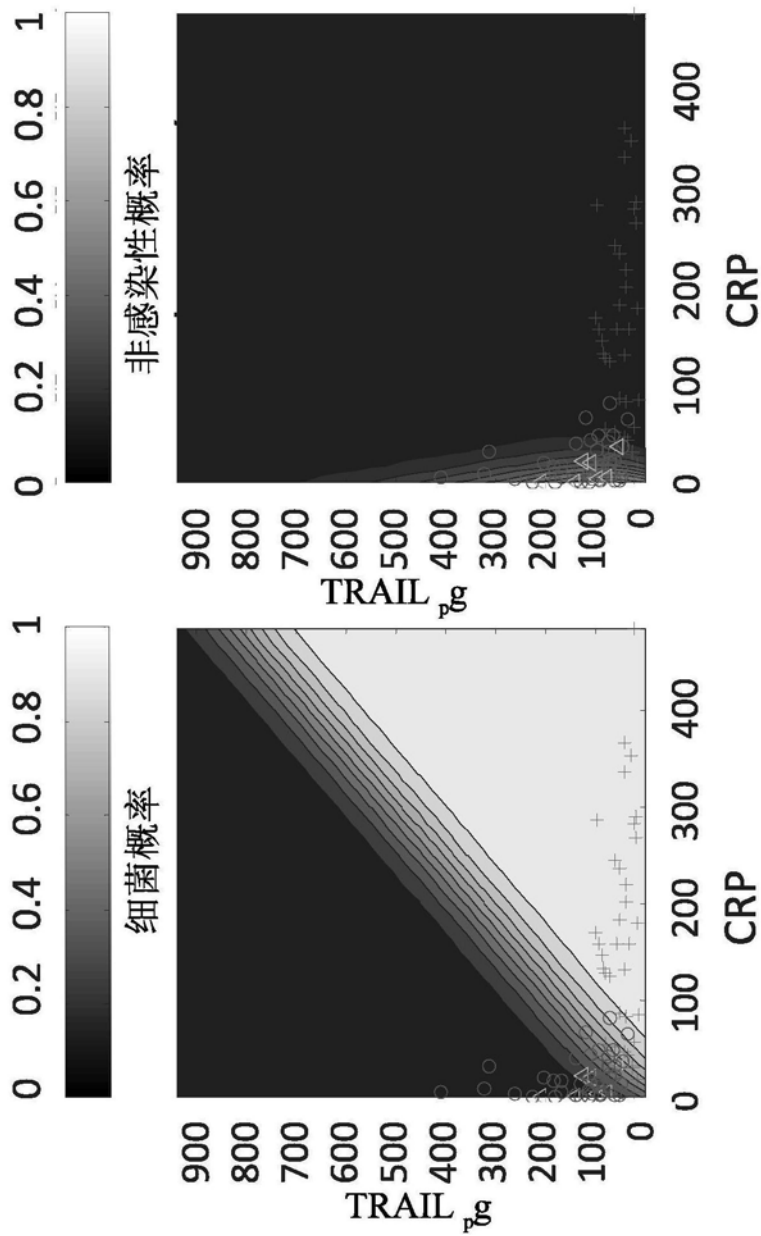


图23C

图23B

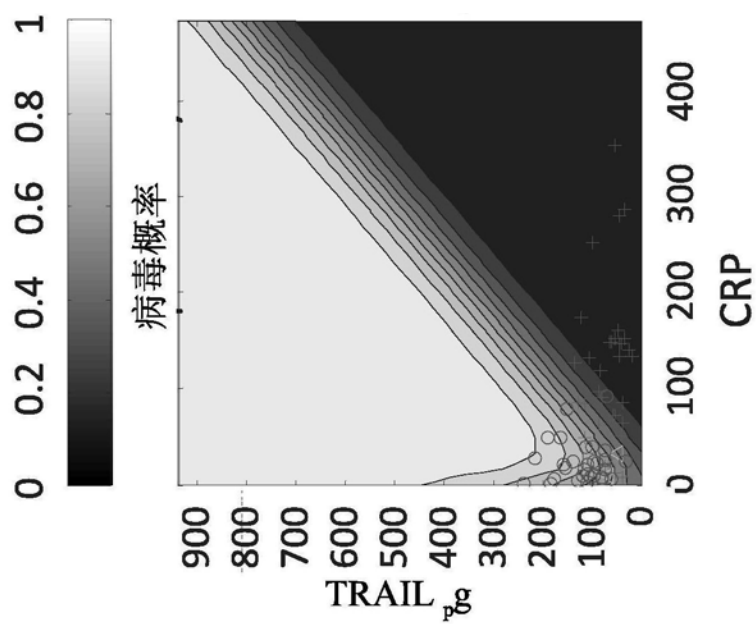


图24A

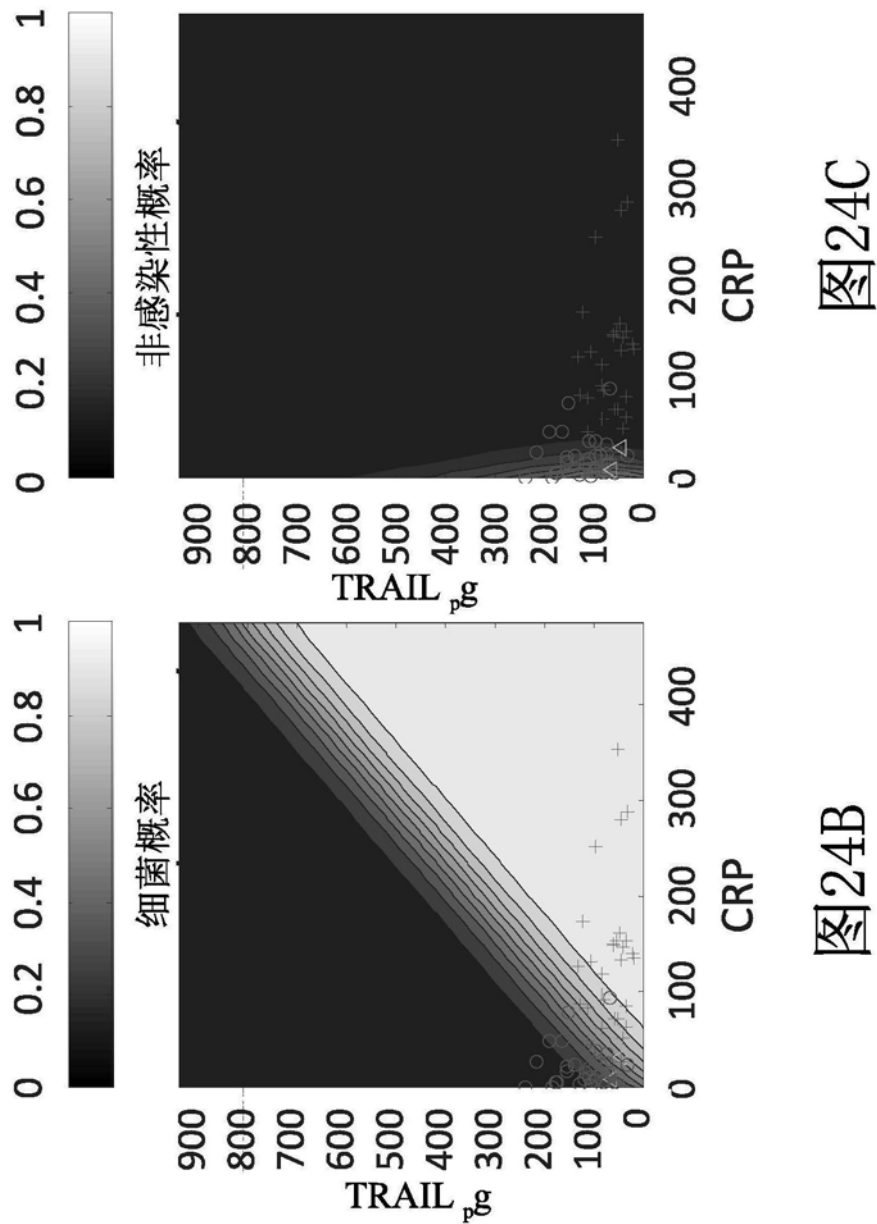


图24C

图24B

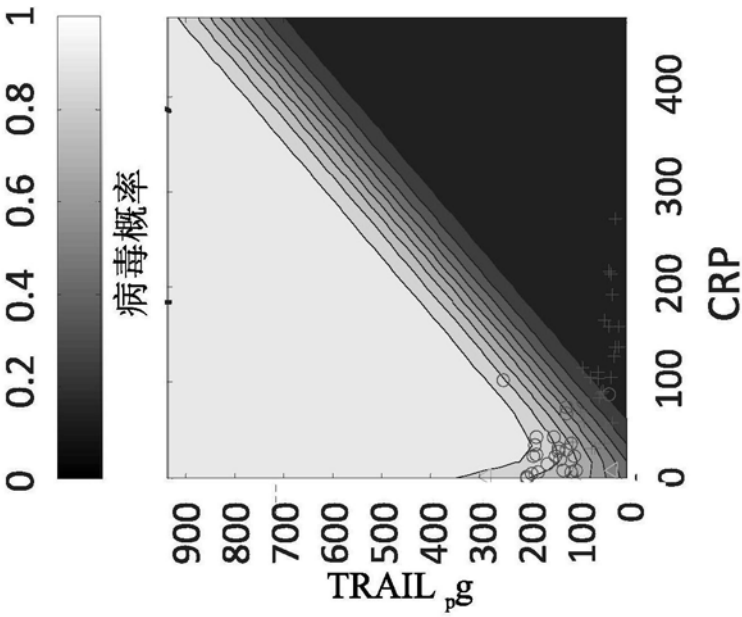


图25A

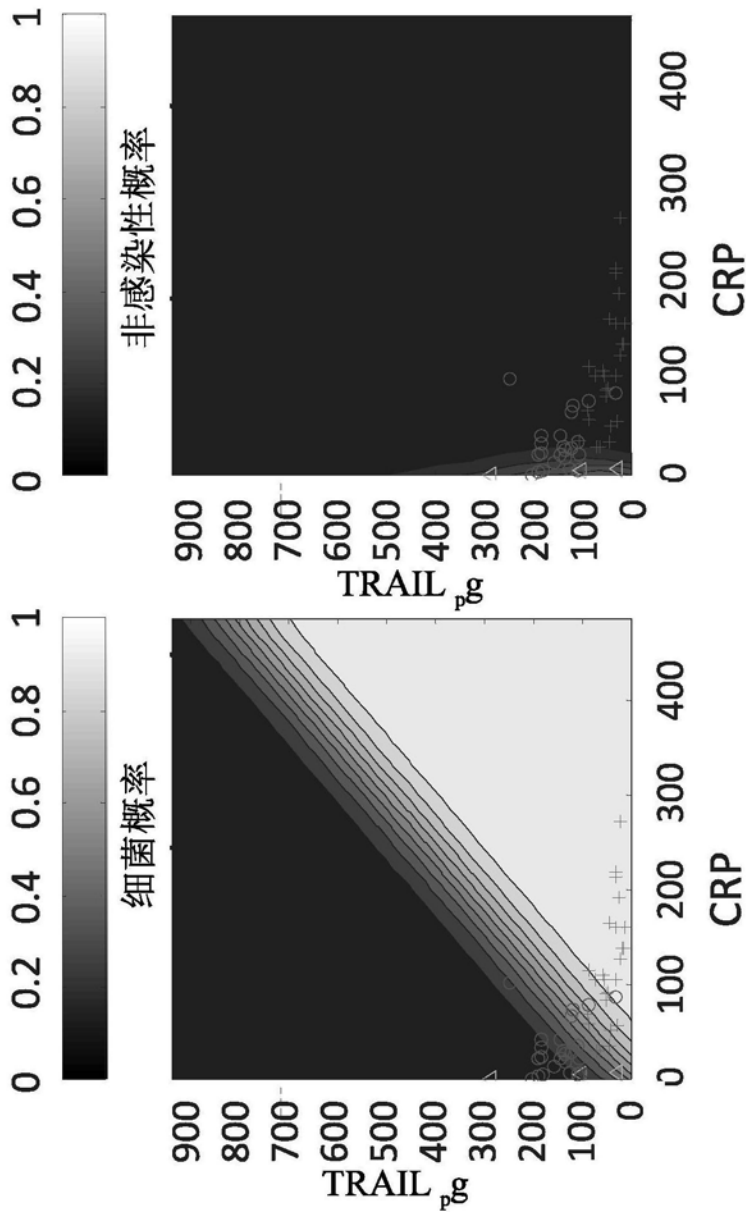


图25C

图25B

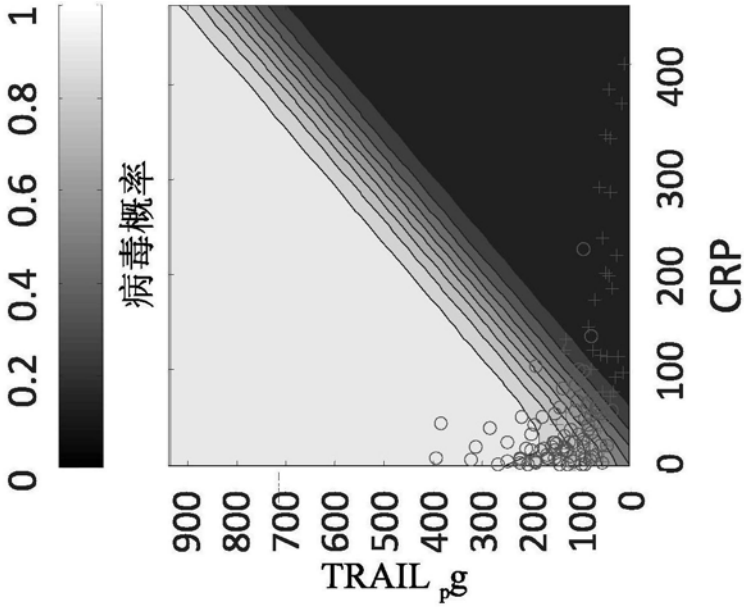


图26A

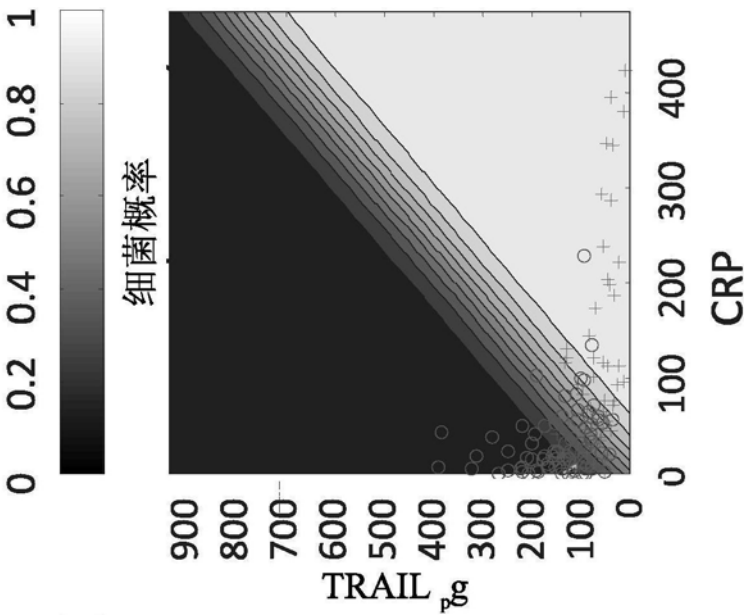


图26B

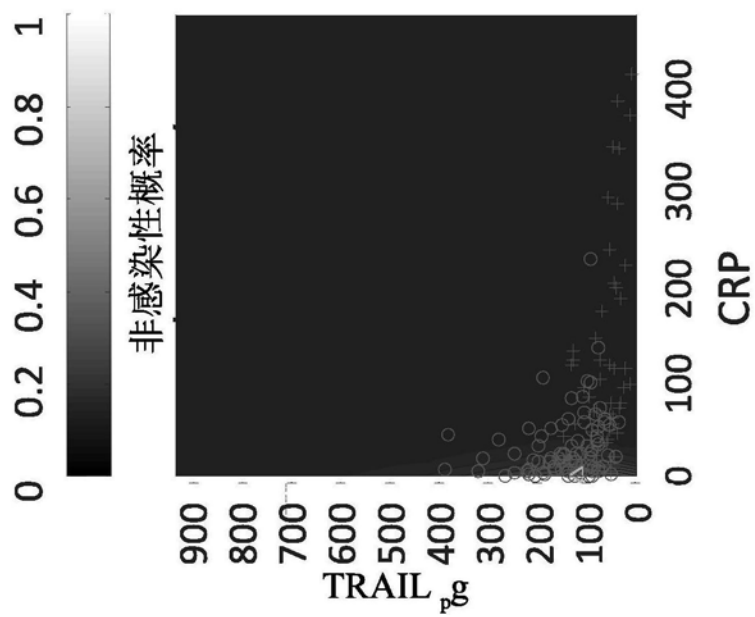


图26C

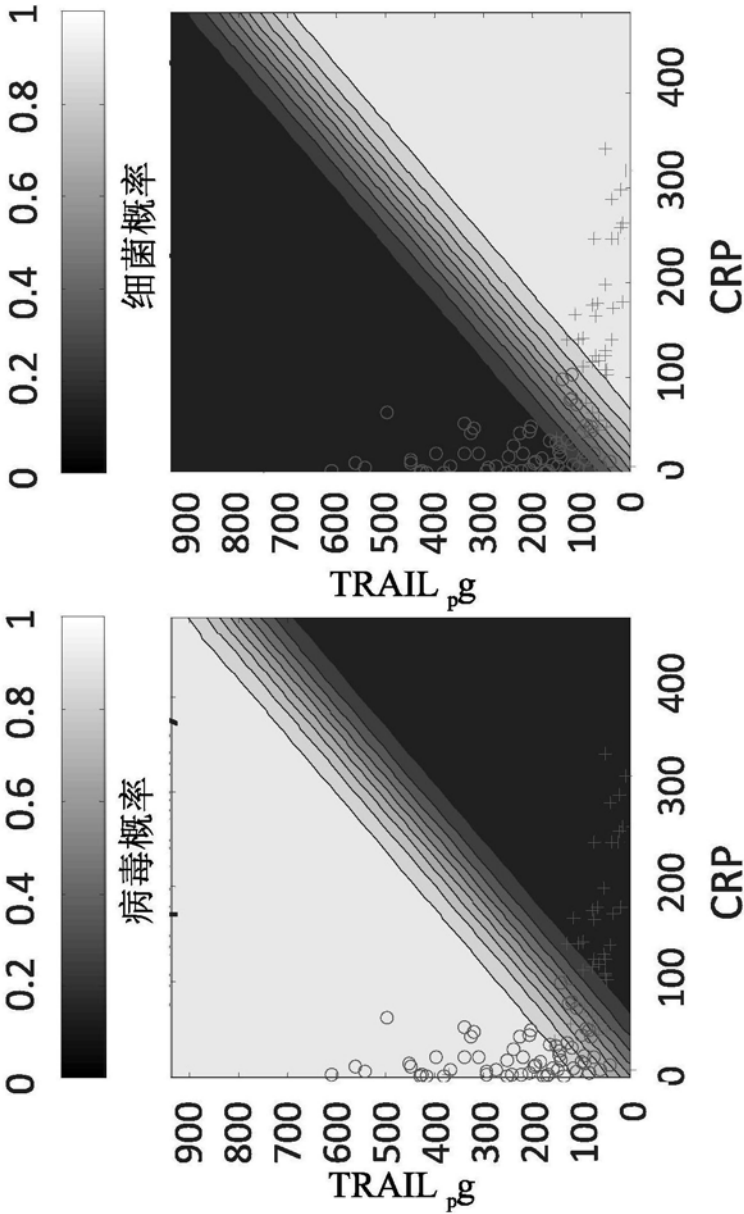


图27B

图27A

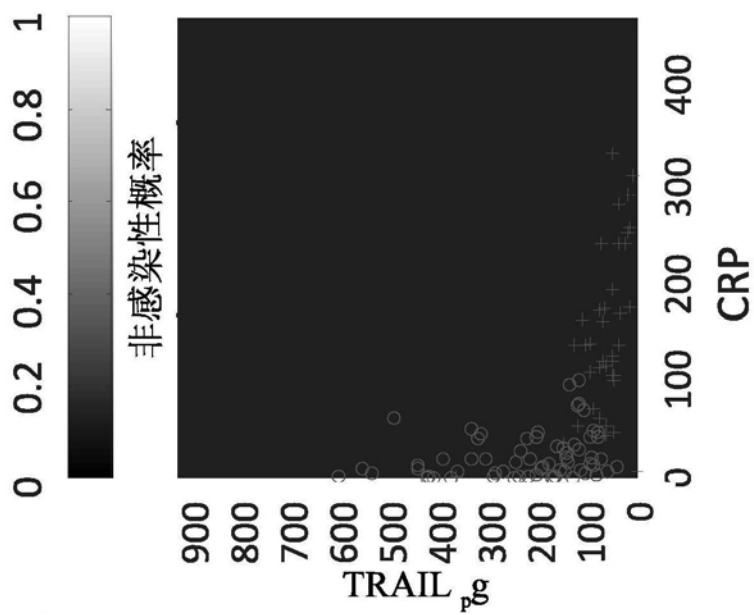


图27C

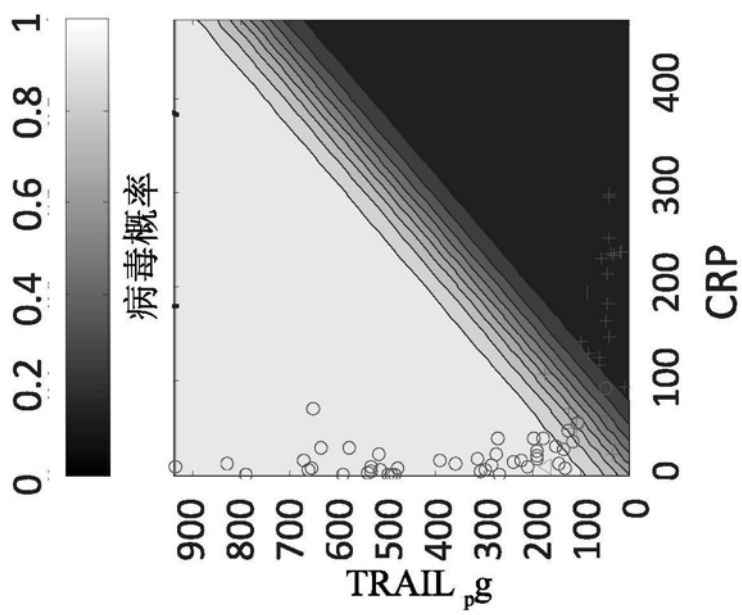


图28A

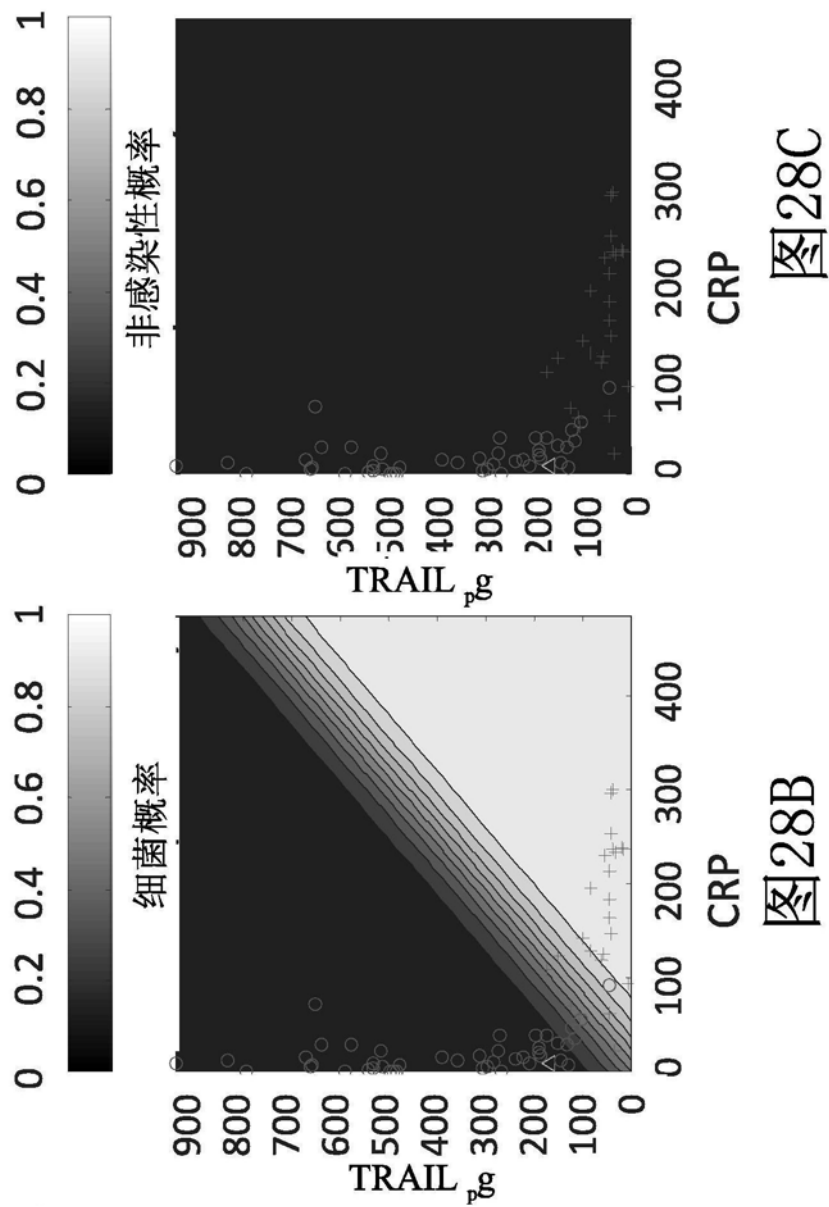




图29A



图29B



图29C

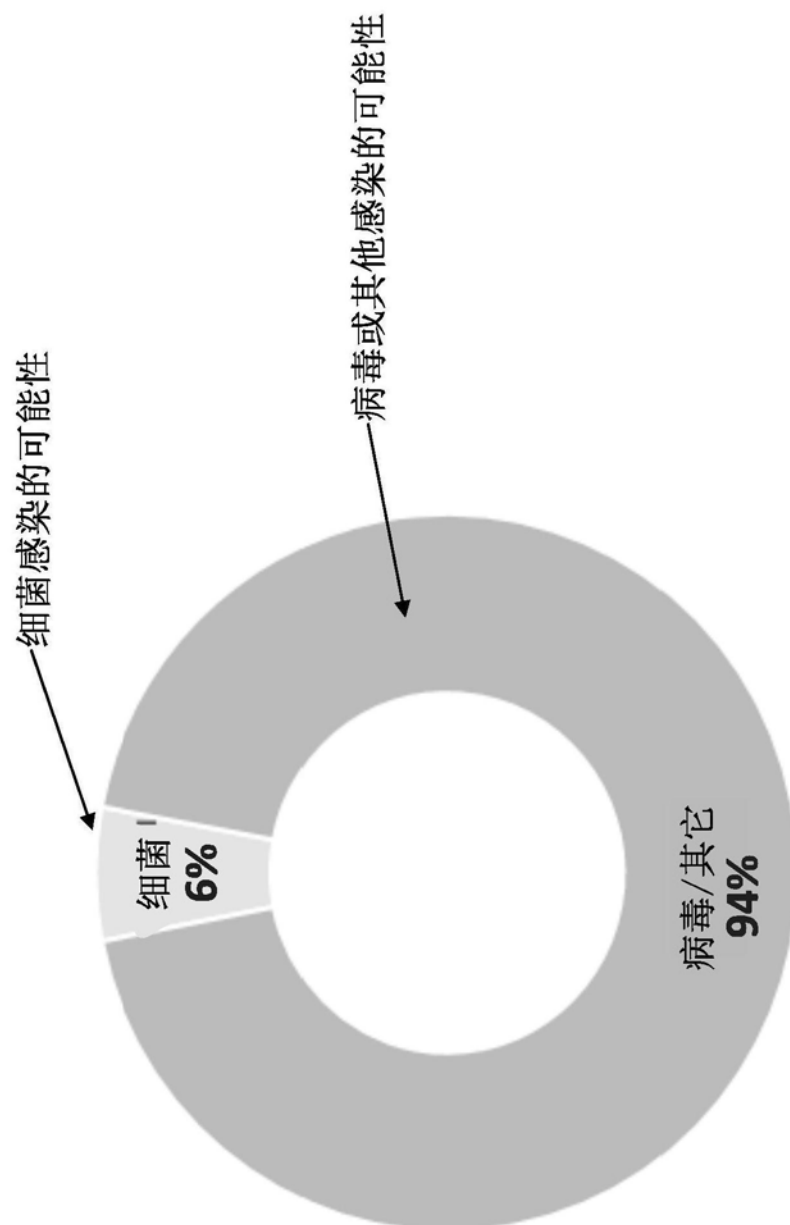


图29D

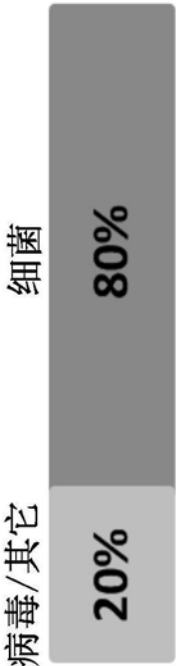


图29E



图29F

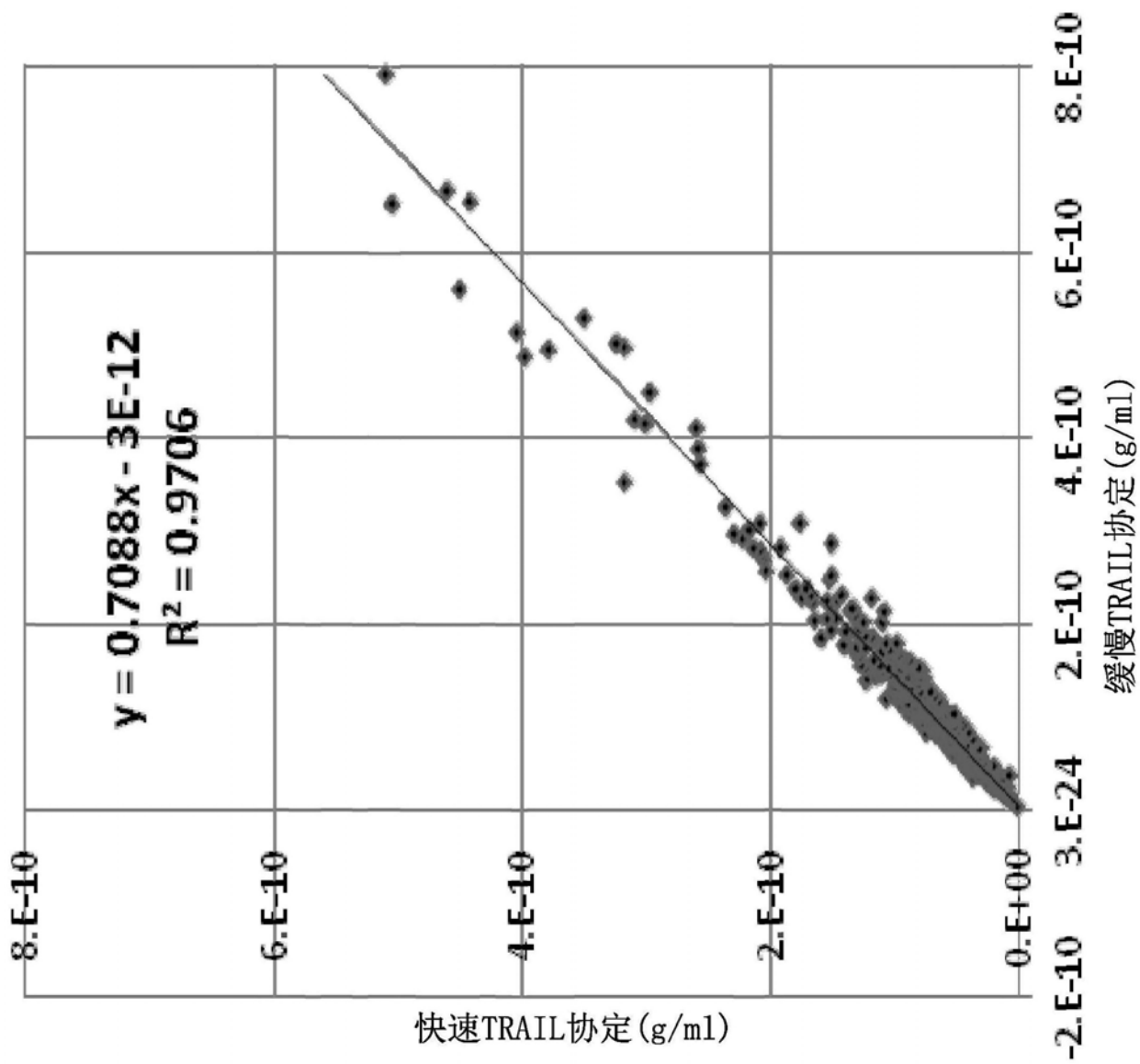


图30A

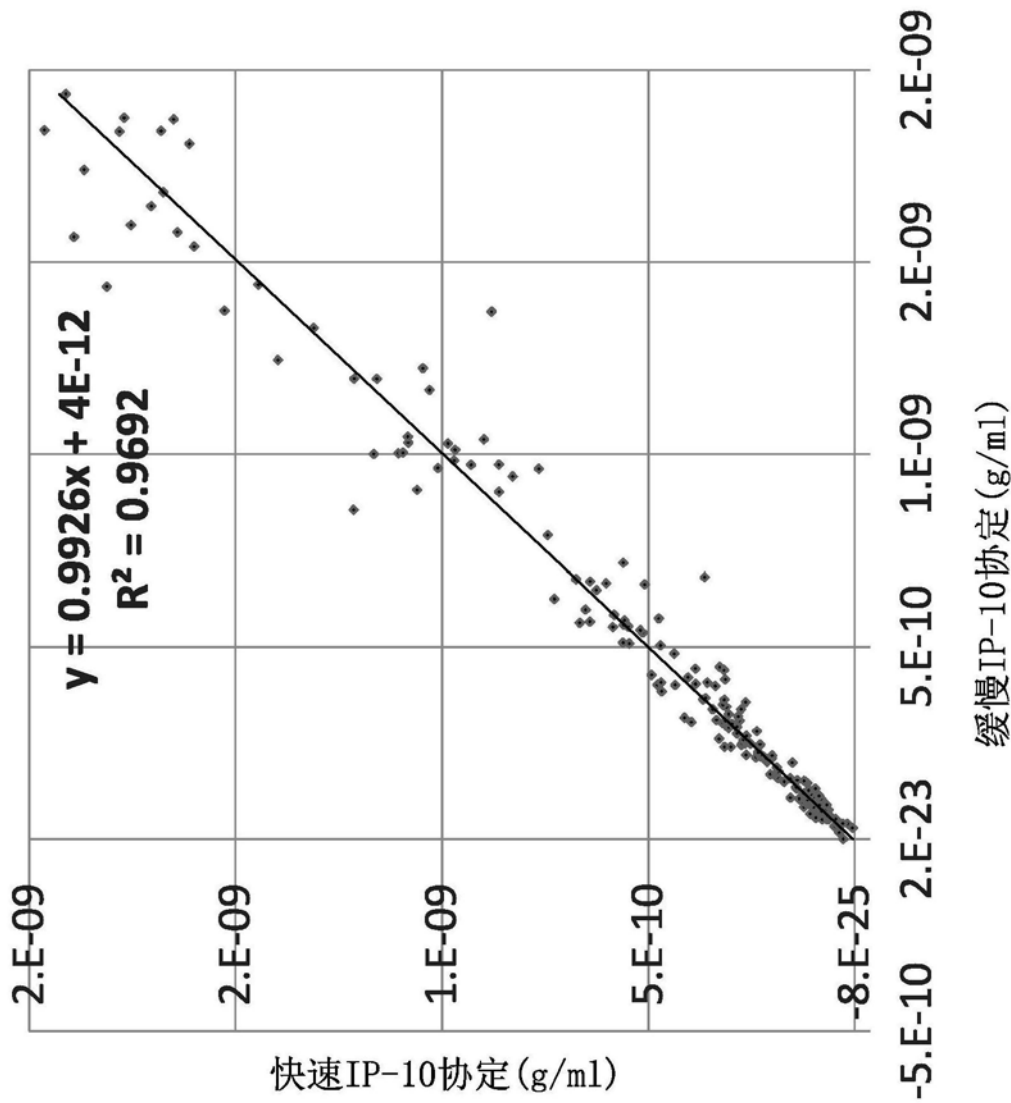


图30B

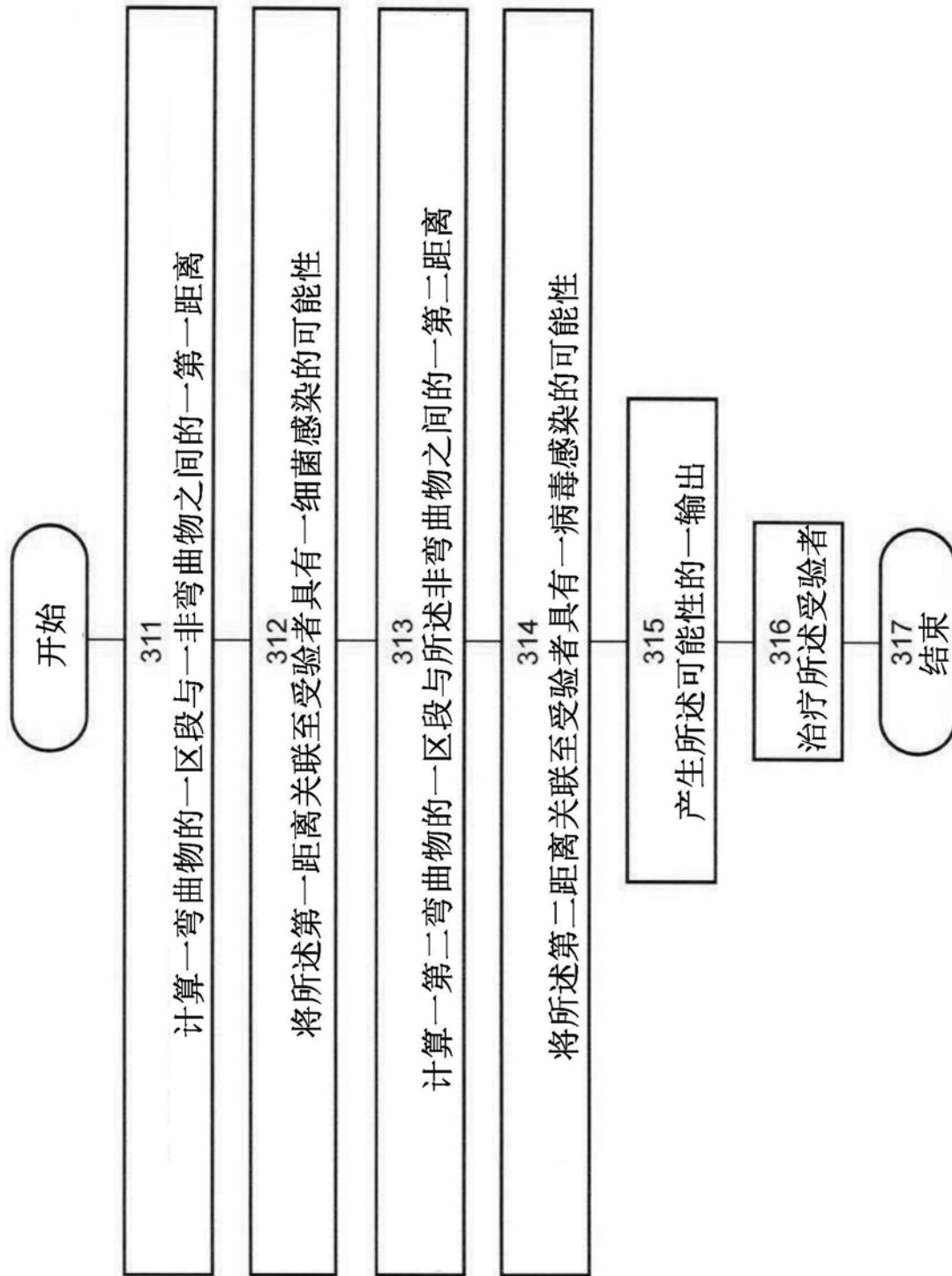


图31

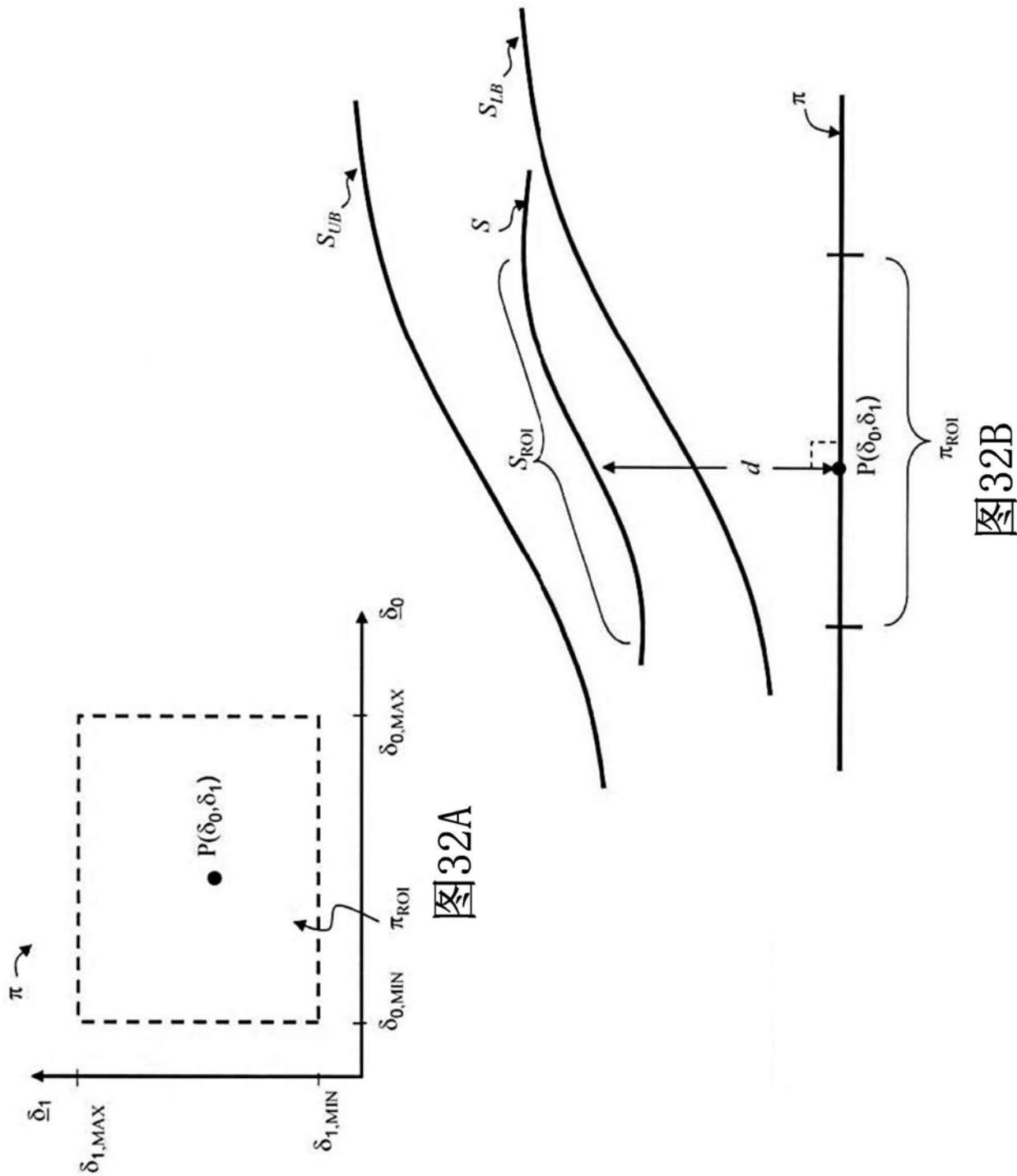


图32A

图32B

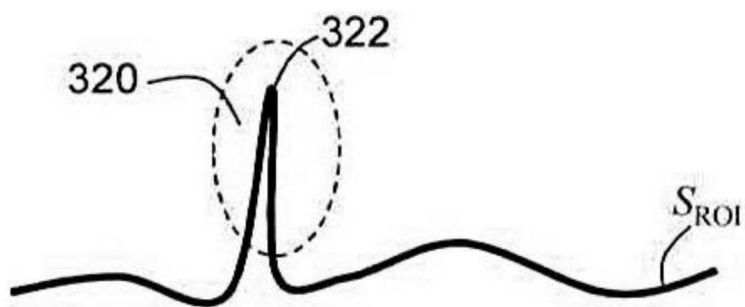


图33A

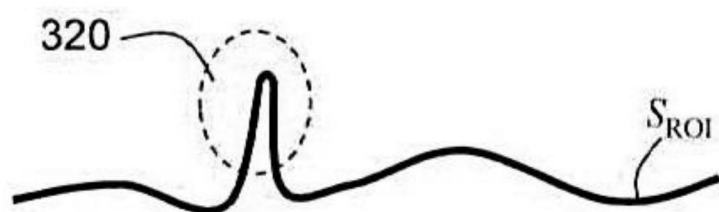


图33B

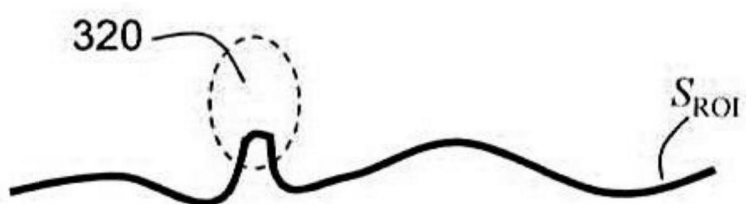


图33C



图33D

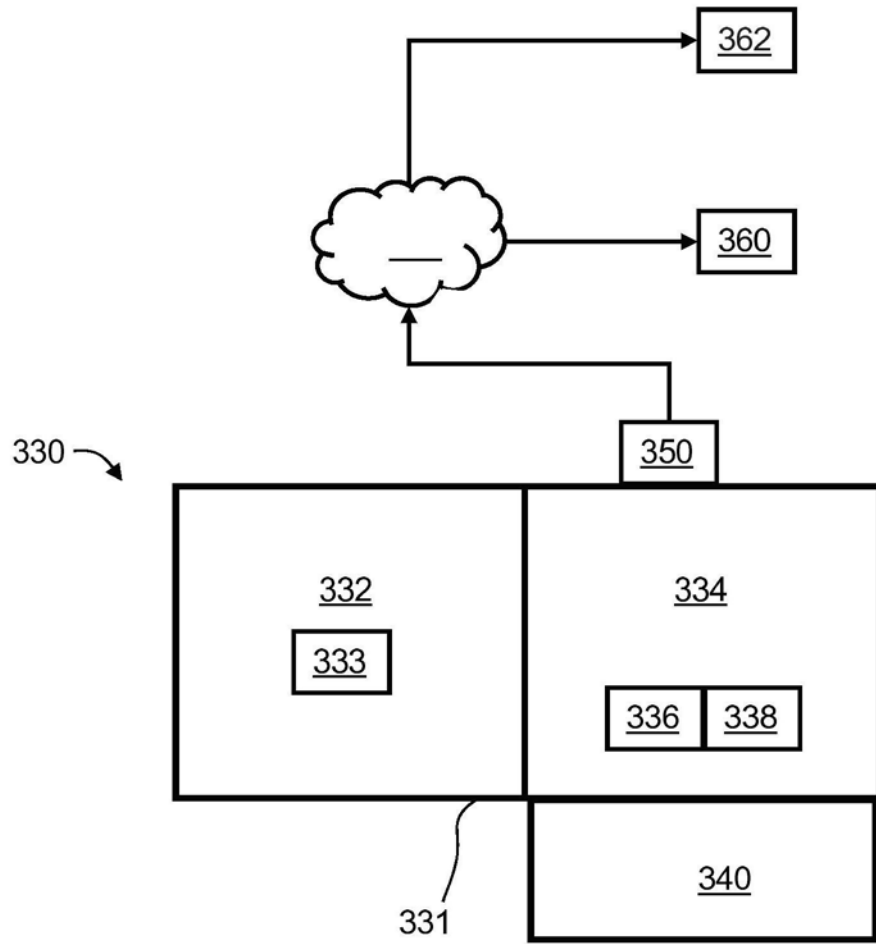


图34

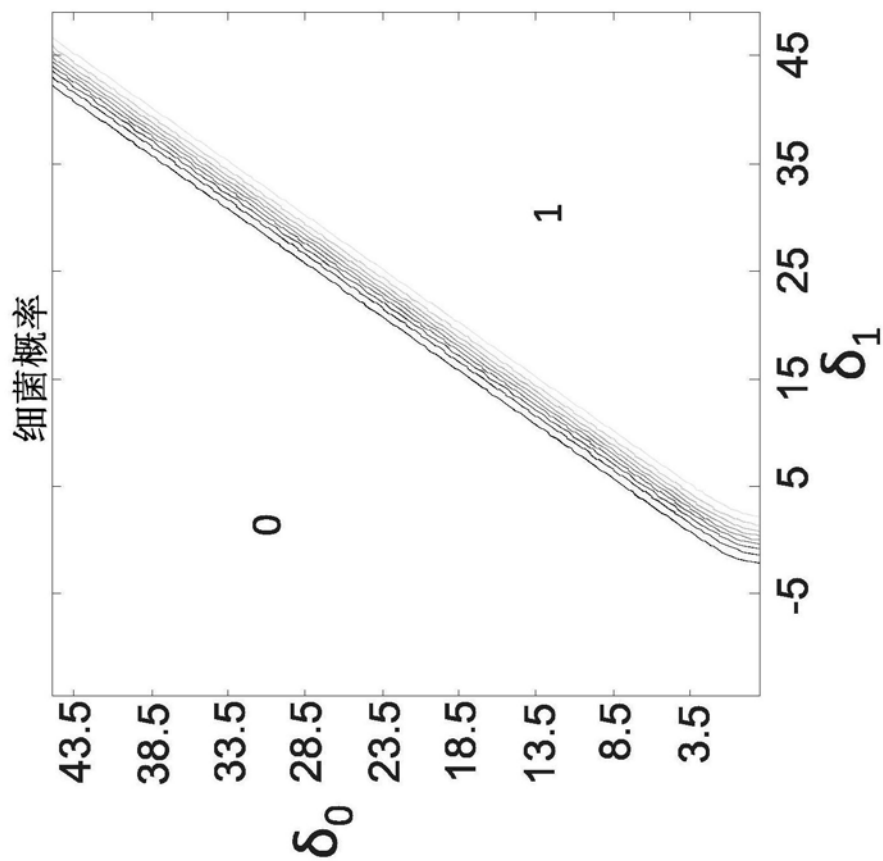


图35A

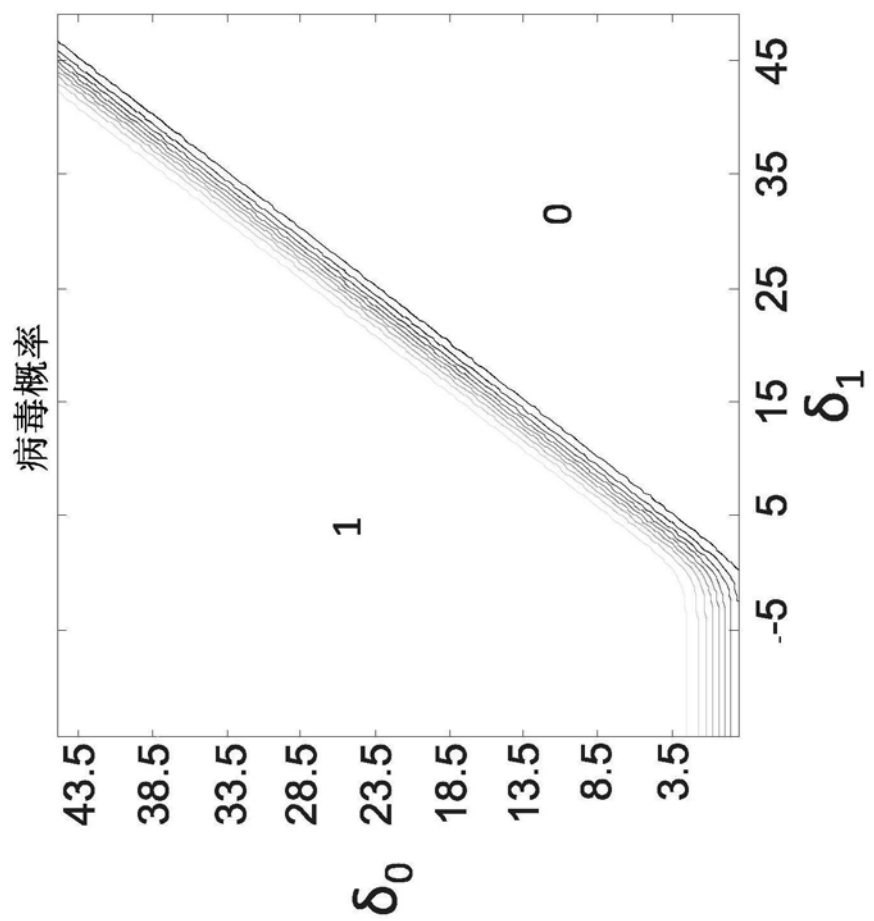


图35B

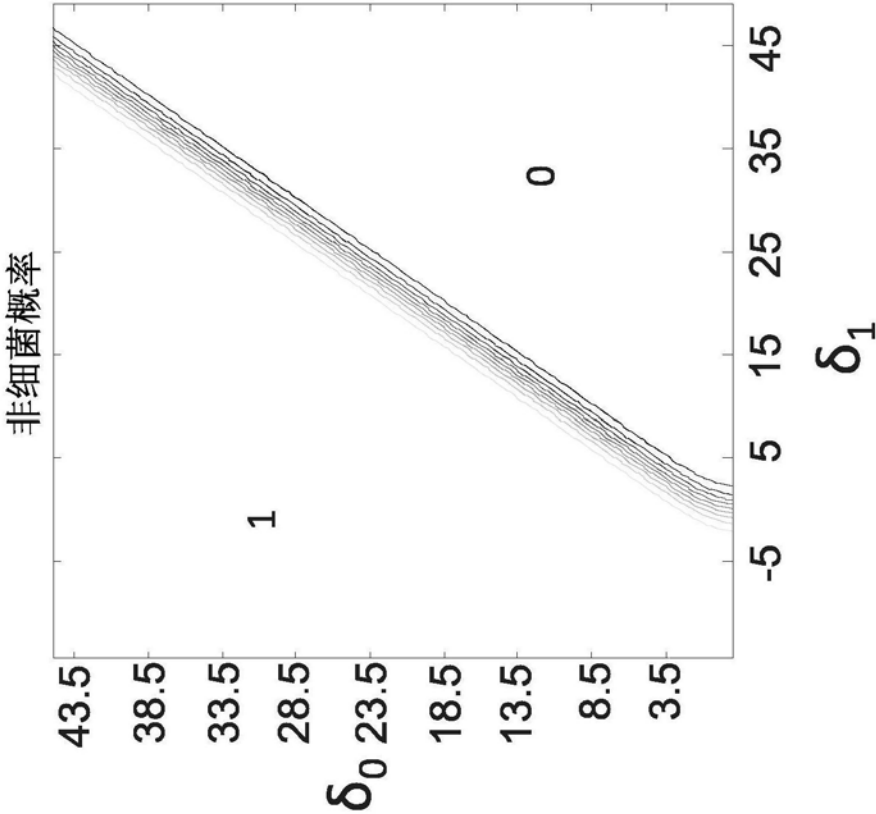


图35C

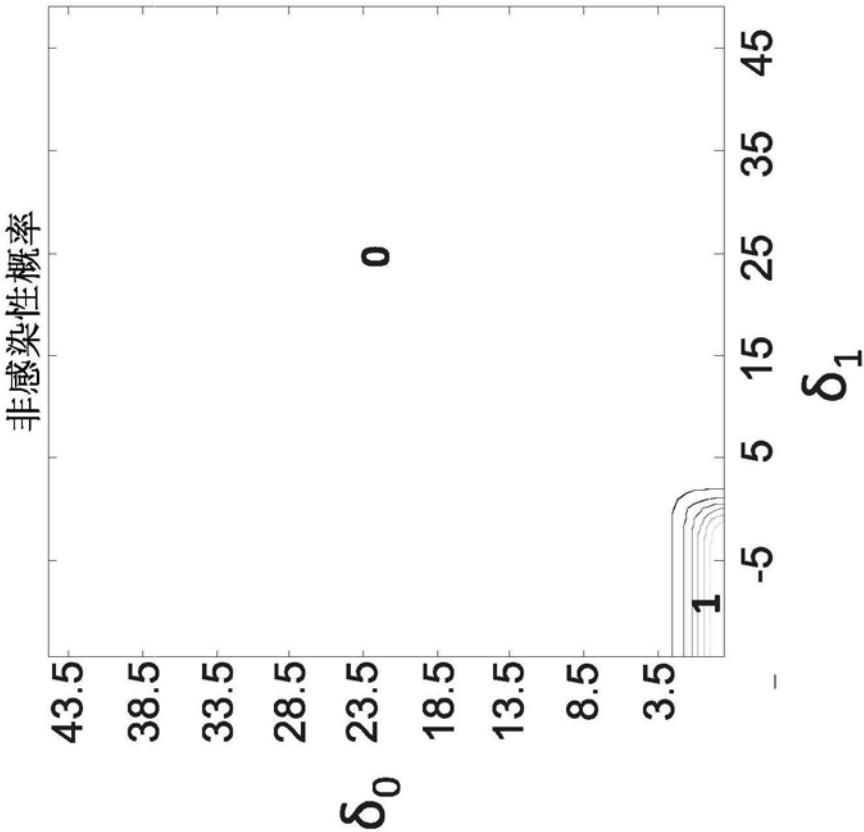


图35D

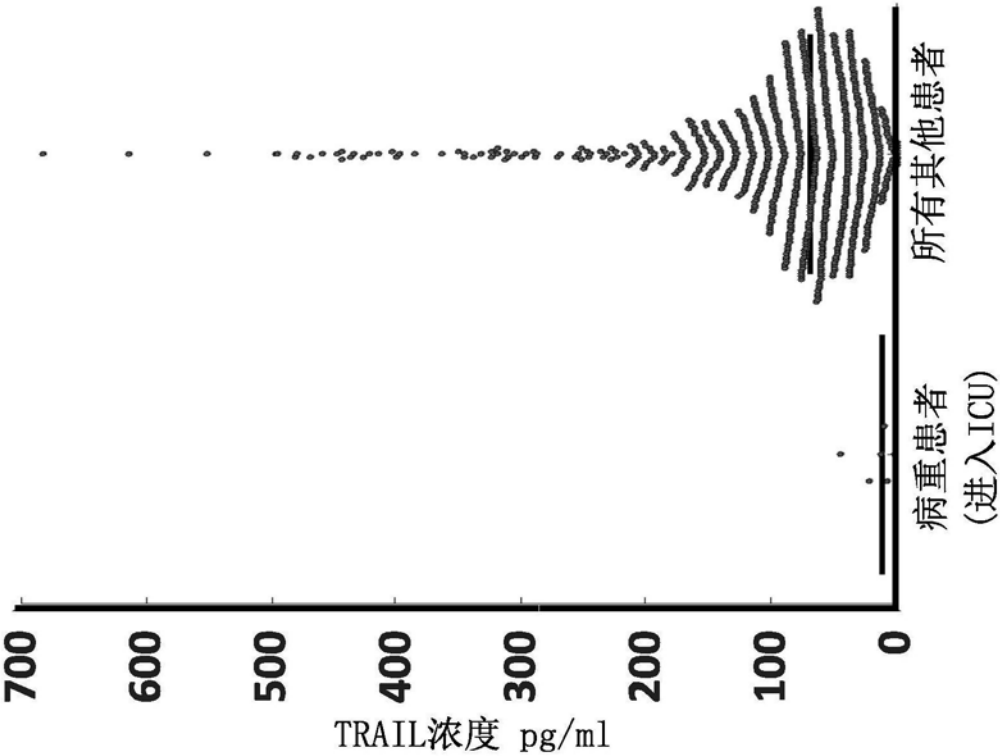


图36A

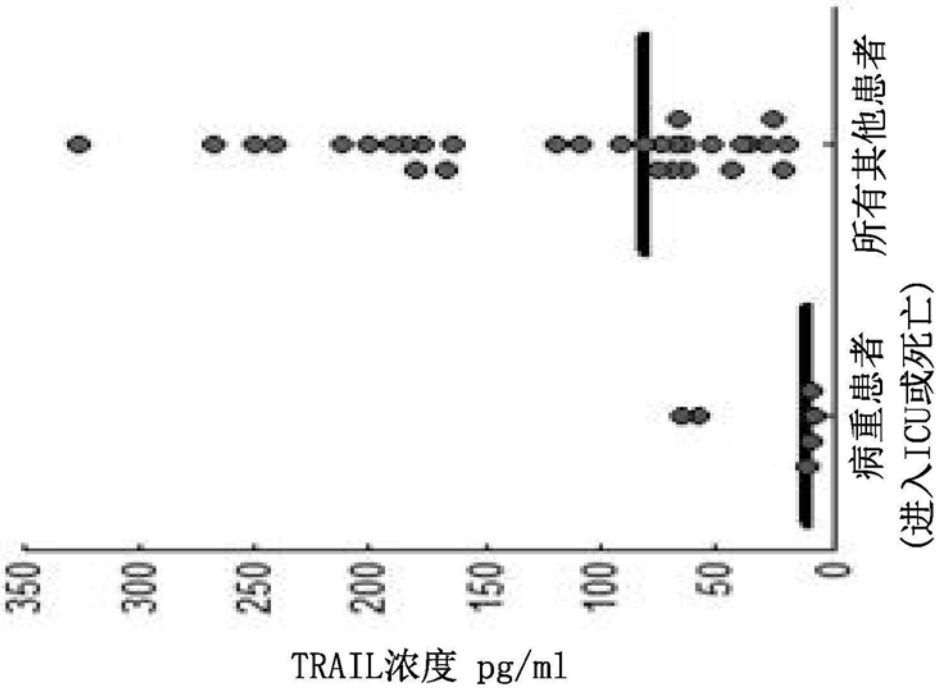


图36B

T-测试 $P < 0.001$

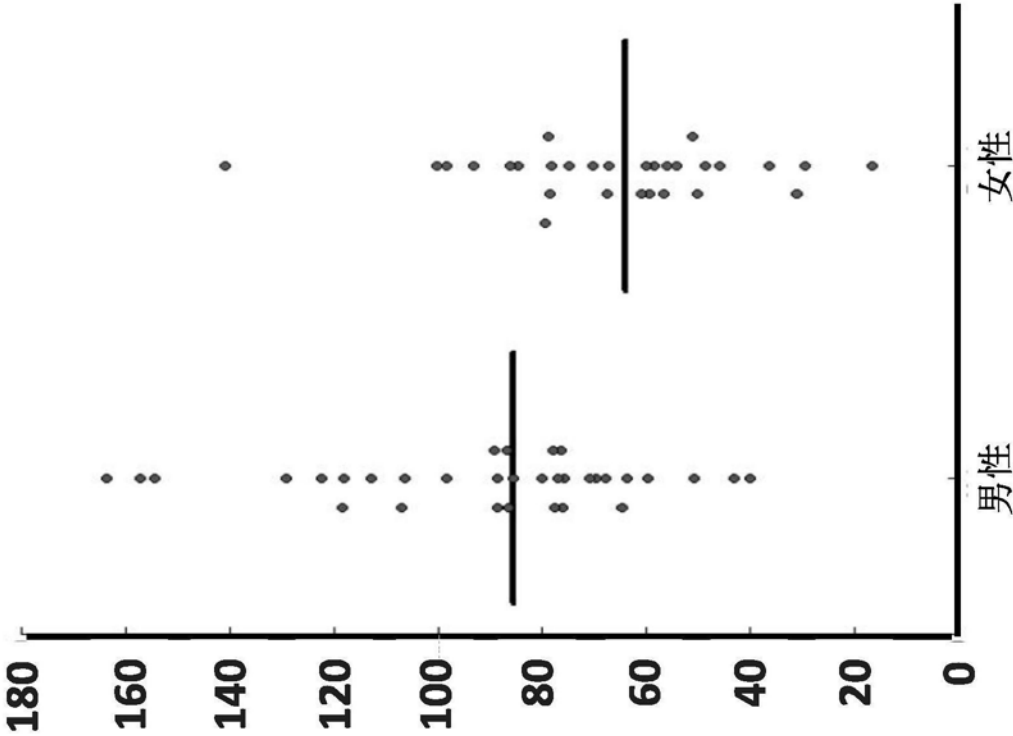


图37A

T-测试 $P = 0.9$

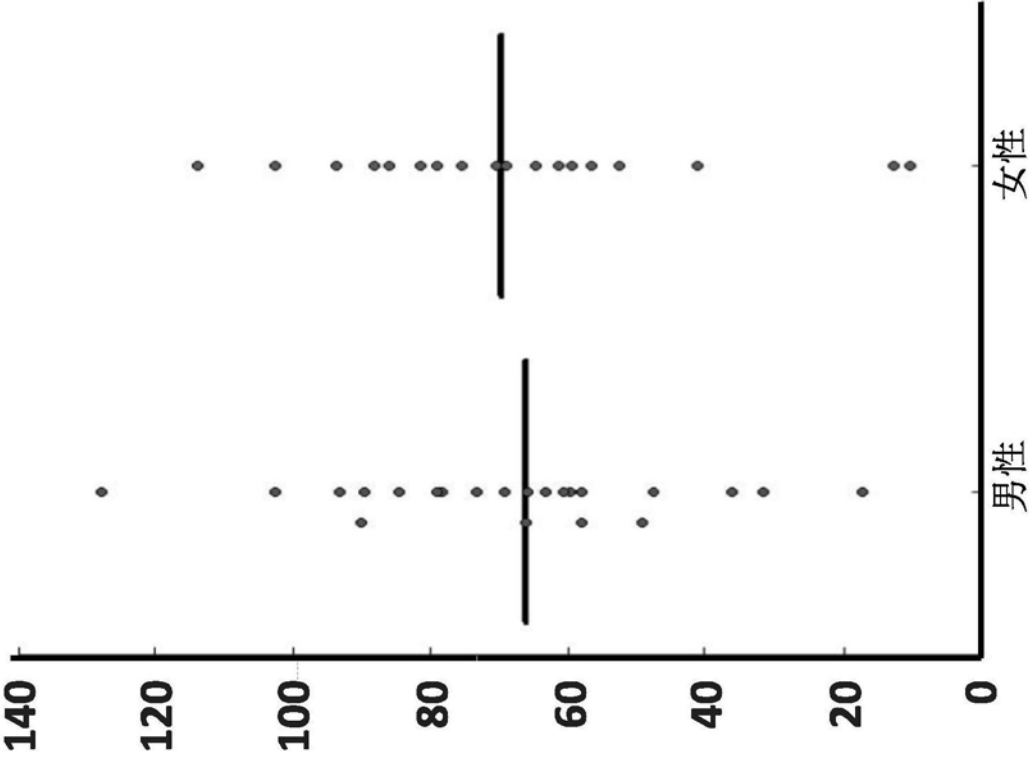


图37B

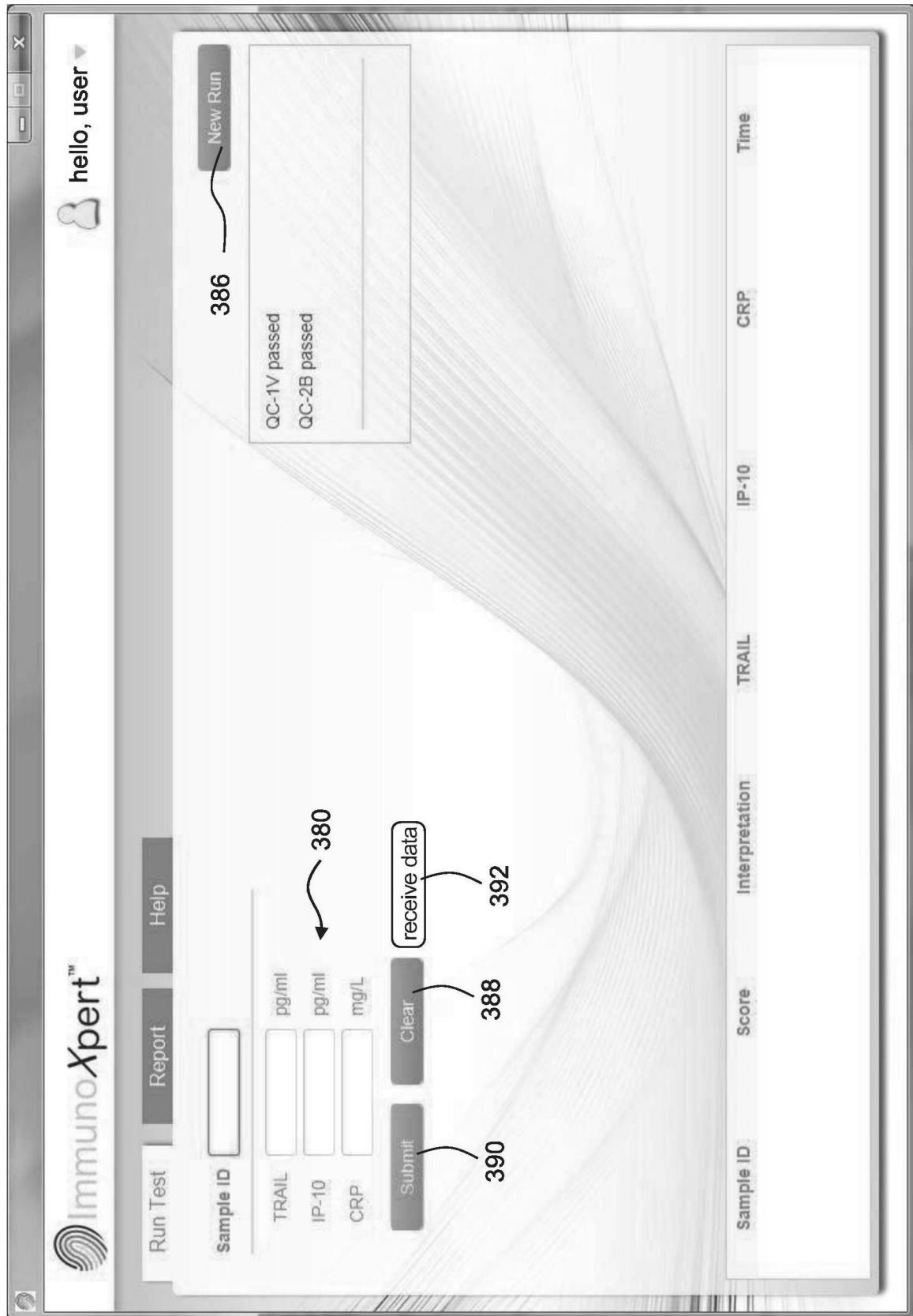


图38A

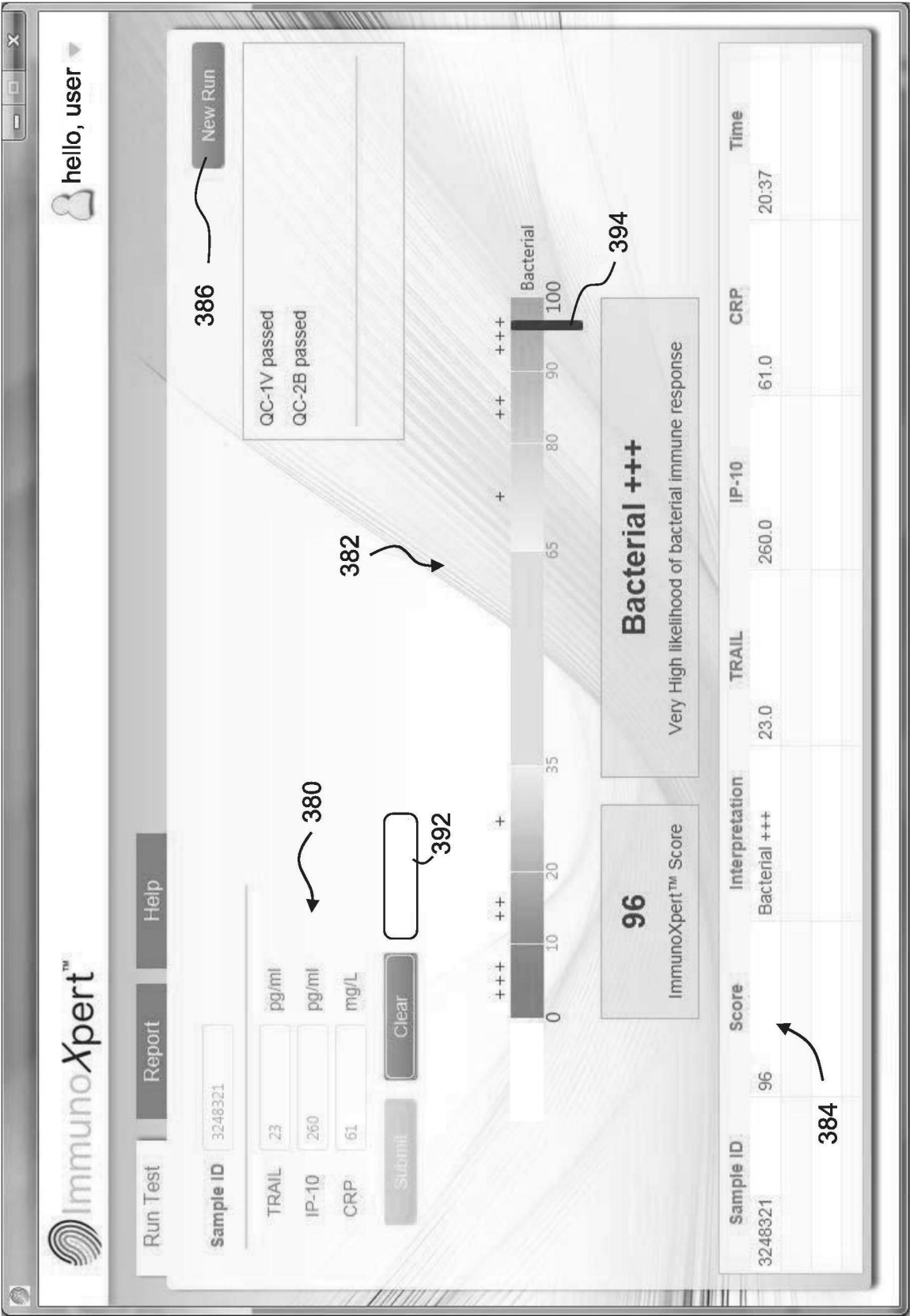


图38B

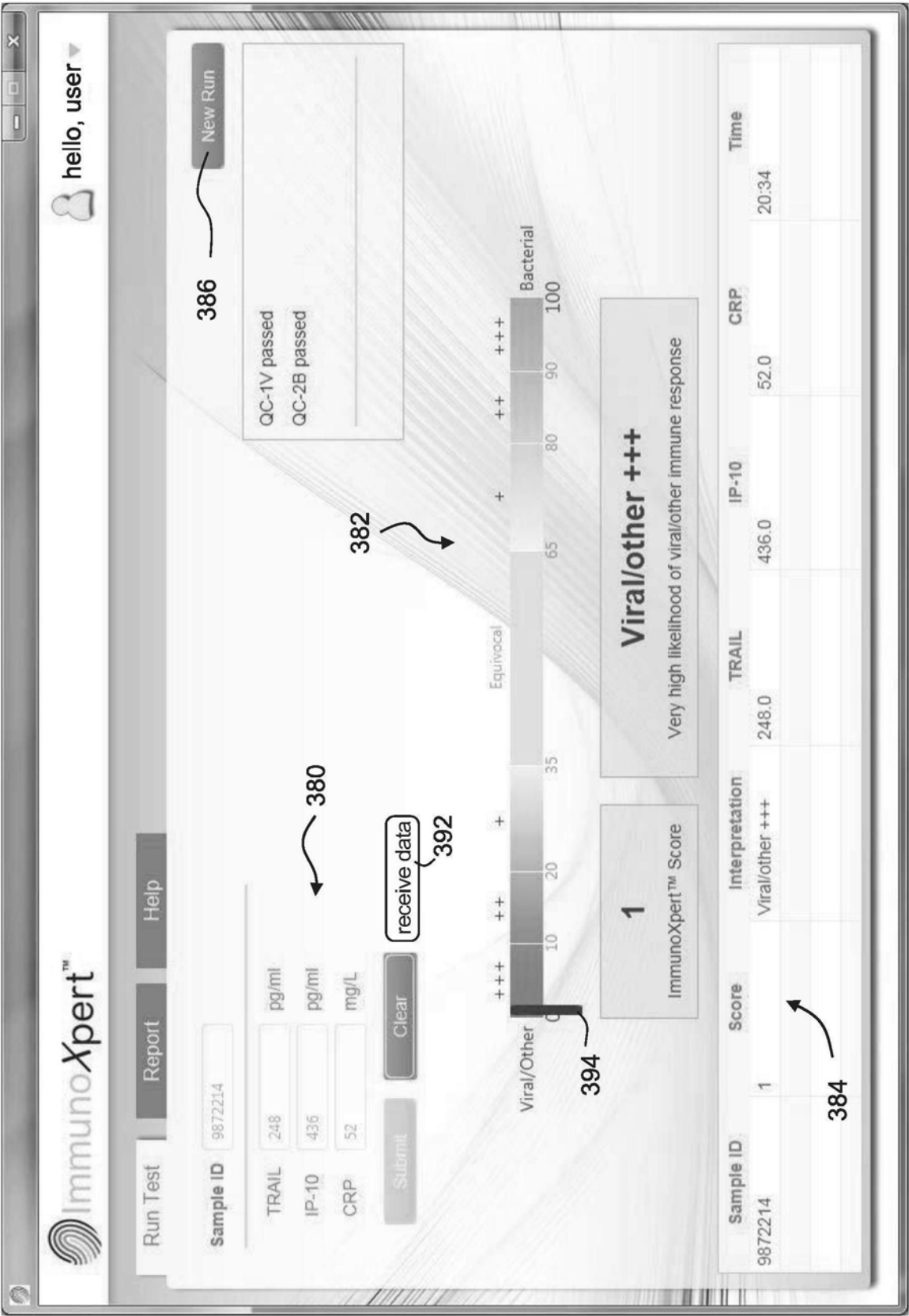


图38C



图38D

hello, user

ImmunoXpert™

Run Test Report Help

Enter date range for report:

From: 18/01/2015 To: 19/01/2015

Clear

OK

Report generated on: 19/01/2015 09:31

Lot No: 123 Invalid Lot No. QC performed on: 18/01/2015 13:06 By: Roy

QC-1V

	Range	Value	Result
TRAIL	[109.0, 151.0]	130.0	✓
IP-10	[475.0, 725.0]	600.0	✓

QC-2B

	Range	Value	Result
TRAIL	[38.0, 62.0]	50.0	✓
IP-10	[50.0, 110.0]	80.0	✓

Sample ID	Score	Interpretation	TRAIL	IP-10	CRP	Time
232	40	Equivocal	100.0	100.0	100.0	13:06
113	1	Viral/other +++	300.0	400.0	30.0	13:07
346	95	Bacterial +++	20.0	450.0	33.0	13:11
434	80	Bacterial ++	33.0	450.0	21.1	13:11
111	80	Bacterial ++	33.0	450.0	21.0	13:22

Run 6) 13:06 of 19

Export to Excel Export to PDF Print Report

图38E

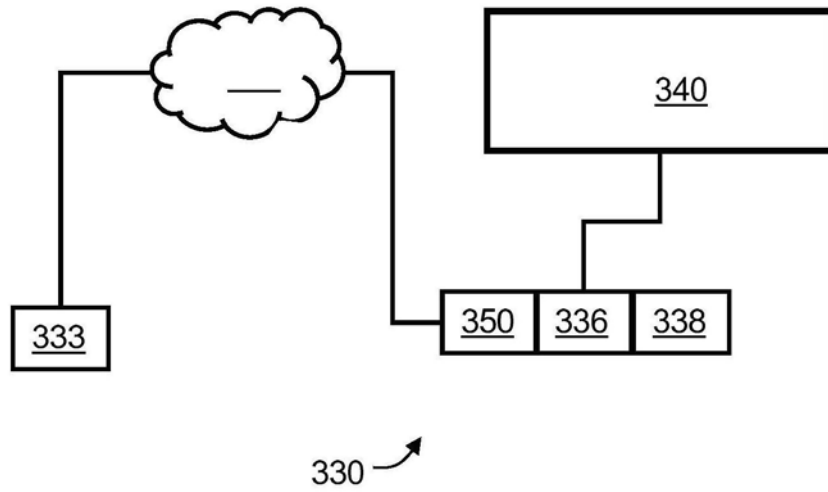


图39A

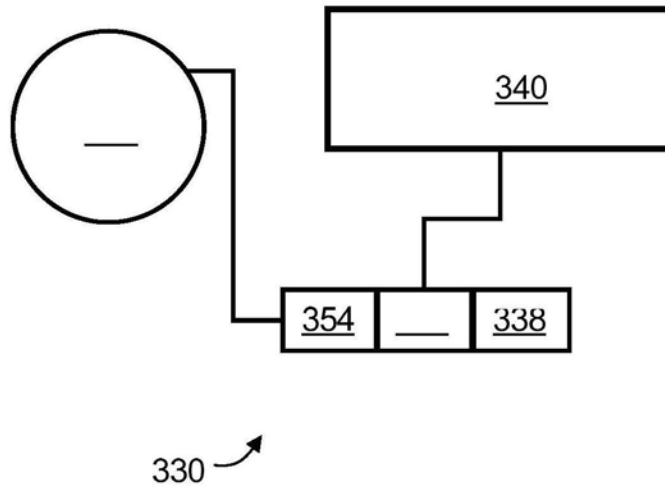


图39B