(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113423410 A
(43)申请公布日 2021.09.21

(21)申请号 201980077665.3

(22)申请日 2019.11.26

(30)优先权数据
62/771965 2018.11.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.05.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/063401 2019.11.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/112869 EN 2020.06.04

(71)申请人 精密科学发展有限责任公司
地址 美国威斯康辛州
申请人 梅约医学教育与研究基金会

(72)发明人 H·阿拉维 G·P·利德加德 M·贾库莫普洛斯 D·A·阿尔奎斯特 W·R·泰勒 D·马奥尼

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 35/17(2015.01)
A61P 35/00(2006.01)
C12Q 1/6886(2018.01)
C12Q 1/6827(2018.01)
C12N 15/11(2006.01)
G01N 33/574(2006.01)

权利要求书4页 说明书59页
序列表93页 附图170页

(54)发明名称

在肺肿瘤检测中表征甲基化DNA、RNA和蛋白质

(57)摘要

本文提供涉及检测肿瘤的技术，并且具体地而非排他地是用于检测肿瘤诸如肺癌的方法、组合物和相关用途。

AGRN 靶标DNA(SEQ ID NO:1)

5'GTTCCCGGAACGGCCTCTTGGGGGCGTTCCAGCCCCACGGACCCGCAGGGAGTCCCCGCCGCAATTTGCATGGGGCTCATTTGCATGACCCCGCCCCGCGCGGGAGTCGGGGGCGC3'

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:2)

5'GTTTTCGGAACGGTTTTTTGGGGGCGTTTTAGTTTTACGGATTCGTAGGGAGTTTTCGTCGTAATTTGTATGGGGTTTATTTGTATGATTTCGTTTCGCGCGGGAGTCGGGGGCGT3'

PCR和侵袭测定寡核苷酸：

AGRN 正向引物: 5' GGCGTTTTAGTTTTACGGATTCG3' (SEQ ID NO:3)
AGRN 反向引物: 5' ACAAATAAACCCCATACAAATTACGAC3' (SEQ ID NO:4)
AGRN 侵袭寡核苷酸: 5' CGCCGAGGCGAAAACTCCCT/3C6/ (SEQ ID NO:5)

CN 113423410 A

1.一种表征样品的方法,其包括:

a)测量来自所述样品的DNA中至少一种甲基化标记基因的量,其中所述至少一种甲基化标记基因包括IFFO1和HOPX中的至少一种;

b)测量所述DNA中至少一种参考标记的量;以及

c)计算所述DNA中测量的所述至少一种甲基化标记的量作为所述DNA中测量的所述参考标记的量的百分比的值,其中所述值指示在所述样品中测量的所述至少一种甲基化标记基因的量。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述至少一种甲基化标记基因由一种至十五种甲基化标记基因组成。

3.如权利要求1所述的方法,其中所述至少一种甲基化标记基因包括一种或多种选自由以下组成的组的基因:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1以及ZNF32。

4.如权利要求1所述的方法,其中所述至少一种甲基化标记基因由IFFO1和HOPX中的至少一种组成,并且还包括以下一种或多种:BARX1、FLJ45983、HOXA9、ZNF781、HOXB2、SOBP、TRH和FAM59B。

5.如权利要求4所述的方法,其中所述至少一种甲基化标记基因由以下组成:

IFFO1和HOPX中的至少一种;以及

由BARX1、FLJ45983、HOXA9、ZNF781、HOXB2、SOBP、TRH和FAM59B组成的组。

6.如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述至少一种参考标记包括一种或多种选自B3GALT6 DNA和β-肌动蛋白DNA的参考标记。

7.如权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述DNA用以对所述DNA的甲基化状态具有特异性的方式选择性修饰DNA的试剂来处理。

8.如权利要求7所述的方法,其中所述试剂包括亚硫酸氢盐试剂、甲基化敏感性限制性酶或甲基化依赖性限制性酶。

9.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述样品包括组织、血液、血清、血浆和痰中的一种或多种。

10.如权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述DNA从所述样品中提取。

11.如权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述DNA用亚硫酸氢盐试剂处理以产生亚硫酸氢盐处理的DNA。

12.如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中测量甲基化标记基因的量包括使用聚合酶链反应、核酸测序、质谱法、甲基化特异性核酸酶、基于质量的分离和靶标捕获中的一种或多种。

13.如权利要求12所述的方法,其中所述测量包括多重扩增。

14.如权利要求1至13中任一项所述的方法,其中测量至少一种甲基化标记基因的量包括使用一种或多种选自由以下组成的组的方法:甲基化特异性PCR、定量甲基化特异性PCR、甲基化特异性DNA限制性酶分析、定量亚硫酸氢盐焦磷酸测序、瓣状核酸内切酶测定、PCR-瓣状测定以及亚硫酸氢盐基因组测序PCR。

15.一种表征来自受试者的至少一种样品的方法,其包括

a)测量来自从受试者获得的样品的DNA中至少一种甲基化标记基因的量,所述方法包括:

i)测量所述DNA中至少一种参考标记的量;以及

iii)计算在所述DNA中测量的所述至少一种甲基化标记基因的量作为在所述DNA中测量的所述参考标记的量的百分比的值,其中所述值指示在所述样品中测量的所述至少一种甲基化标记基因的量;

以及以下一种或多种

b)测量从所述受试者获得的样品中至少一种RNA标记的量;以及

c)测定从所述受试者获得的样品中至少一种蛋白质标记的存在或不存在。

16.如权利要求15所述的方法,其中测量样品中至少一种RNA标记的量包括:

i)测量所述样品中参考RNA的量;以及

ii)计算在所述样品中测量的所述至少一种RNA标记的量作为在所述样品中测量的参考RNA的量的百分比的值,其中所述值指示在所述样品中测量的所述至少一种RNA标记的量,其中所述样品中所述至少一种RNA标记的量指示所述至少一种RNA标记的基因的表达水平。

17.如权利要求15或权利要求16所述的方法,其中所述至少一种RNA标记包括mRNA。

18.如权利要求17所述的方法,其中所述至少一种RNA标记包括选自由以下组成的组的mRNA:GAGE12D、FAM83A、LRG1、XAGE-1d、MAGEA4、SFTPB、AKAP4和CYP24A1。

19.如权利要求15至18中任一项所述的方法,其中所述参考RNA选自由以下组成的组:CASC3 mRNA、β-肌动蛋白mRNA、U1snRNA和U6 snRNA。

20.如权利要求15至19中任一项所述的方法,其中所述至少一种甲基化标记基因包括一种或多种选自由以下组成的组的标记基因:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF32、IFFO1以及HOPX。

21.如权利要求15至20中任一项所述的方法,其中所述蛋白质为自体抗体。

22.如权利要求21所述的方法,其中所述自体抗体为癌症相关抗原的抗体。

23.如权利要求15至20中任一项所述的方法,其中所述蛋白质为癌症相关抗原。

24.如权利要求15至23中任一项所述的方法,其包括测量甲基化标记基因的量、测量RNA的量以及测定蛋白质的存在或不存在。

25.如权利要求15至24中任一项所述的方法,其中所述测量和测定对来自所述受试者的单个样品进行。

26.一种试剂盒,其包括:

a)至少一种标记寡核苷酸,其中所述寡核苷酸的至少一部分与选自由IFFO1和HOPX组成的组的甲基化标记特异性杂交,以及

b)至少一种参考寡核苷酸,其中所述参考寡核苷酸的至少一部分与参考核酸特异性杂交。

27.如权利要求26所述的试剂盒,其还包括一种或多种另外的标记寡核苷酸,其中所述一种或多种另外的标记寡核苷酸中的每一种与选自由以下组成的组的甲基化标记基因特异性杂交:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1和ZNF32。

28.如权利要求26至27中任一项所述的试剂盒,其中所述标记寡核苷酸的所述部分与包含所述甲基化标记的亚硫酸氢盐处理的DNA特异性杂交。

29.如权利要求26至28中任一项所述的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少两种另外的标记寡核苷酸。

30.如权利要求26至29中任一项所述的试剂盒,其中所述试剂盒还包括甲基化特异性限制性酶和亚硫酸氢盐试剂中的一种或多种。

31.如权利要求26至30中任一项所述的试剂盒,其中所述至少一种甲基化标记包括IFFO1和HOPX中的至少一种,并且还包括一种或多种选自由以下组成的组的甲基化标记:BARX1、FLJ45983、HOXA9、ZNF781、HOXB2、SOBP、TRH和FAM59B。

32.如权利要求26至31中任一项所述的试剂盒,其中所述至少一种甲基化标记由以下组成:

IFFO1和HOPX中的至少一种;以及

由BARX1、FLJ45983、HOXA9、ZNF781、HOXB2、SOBP、TRH和FAM59B组成的组。

33.如权利要求26至32中任一项所述的试剂盒,其中所述至少一种标记寡核苷酸选自以下一种或多种:捕获寡核苷酸、核酸引物对、核酸探针和侵入性寡核苷酸。

34.如权利要求26至33中任一项所述的试剂盒,其中所述试剂盒还包括固体支持体。

35.如权利要求34所述的试剂盒,其中所述固体支持体为磁珠。

36.如权利要求34或35所述的试剂盒,其中所述固体支持体包括一种或多种捕获试剂。

37.如权利要求36所述的试剂盒,其中所述捕获试剂为与所述一种或多种甲基化标记互补的寡核苷酸。

38.一种包含反应混合物的组合物,所述反应混合物包含含有甲基化标记DNA和与所述甲基化标记DNA特异性杂交的标记寡核苷酸的至少一种复合物,其中所述甲基化标记DNA选

自IFFO1和HOPX;以及含有另外的甲基化标记DNA和与所述另外的甲基化标记DNA特异性杂交的另外的标记寡核苷酸的另外复合物,其中所述另外的甲基化标记DNA选自由以下组成的组:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12a、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1和ZNF32。

39.如权利要求38所述的组合物,其中所述甲基化标记DNA为亚硫酸氢盐转化的甲基化标记DNA。

40.如权利要求38或权利要求39所述的组合物,其中所述标记寡核苷酸包括以下一种或多种:捕获寡核苷酸、核酸引物对、杂交探针、水解探针、瓣状测定探针和侵入性寡核苷酸。

41.如权利要求38或40中任一项所述的组合物,其包含含有选自SEQ ID NOS:412和426的核酸序列及其互补物的甲基化标记DNA,其中所述另外的甲基化标记DNA包含选自由以下组成的组的核酸序列及其互补物:SEQ ID NO:1、6、11、16、21、28、33、38、43、48、53、58、63、68、73、78、86、91、96、101、106、111、116、121、126、131、136、141、146、151、156、161、166、171、176、181、186、191、196、201、214、219、224、229、234、239、247、252、257、262、267、272、277、282、287、292、298、303、308、313、319、327、336、341、346、351、356、361、366、371、384和403。

42.如权利要求39至40中任一项所述的组合物,其包含含有选自SEQ ID NO:413和427的核酸序列及其互补物的甲基化标记DNA,其中所述另外的甲基化标记DNA包含选自由以下组成的组的核酸序列及其互补物:SEQ ID NO:SEQ ID NO:2、7、12、17、22、29、34、39、44、49、54、59、64、69、74、79、87、92、97、102、107、112、117、122、127、132、137、142、147、152、157、162、167、172、177、182、187、192、197、202、210、215、220、225、230、235、240、248、253、258、263、268、273、278、283、288、293、299、304、309、314、320、328、337、342、347、352、357、362、367、372、385和404。

43.如权利要求38至42中任一项所述的组合物,其中所述标记寡核苷酸中的每一种包含报告分子。

44.如权利要求43所述的组合物,其中所述报告分子包括荧光团。

45.如权利要求38至44中任一项所述的组合物,其中所述标记寡核苷酸中的一种或多种包含瓣状序列。

46.如权利要求38至45中任一项所述的组合物,其还包含以下一种或多种:FRET盒;FEN-1核酸内切酶和热稳定性DNA聚合酶。

在肺肿瘤检测中表征甲基化DNA、RNA和蛋白质

[0001] 本申请要求2018年11月27日提交的美国临时申请序列号62/771,965的优先权,所述申请以引用方式并入本文。

技术领域

[0002] 本文提供与检测肿瘤相关的技术,并且具体地而非排他地是与用于检测肿瘤诸如肺癌的方法、组合物和相关用途相关的技术。

背景技术

[0003] 肺癌在美国仍为排行第一的癌症杀手,并且极度需要有效筛选方法。仅肺癌就每年造成221,000例死亡。DNA甲基化特征已在癌症的情况下在DNA启动子区域中显示独特的模式并且具有用于检测肺部恶性肿瘤的潜在应用。然而,需要最佳辨别的标记和标记小组。

发明内容

[0004] 本文提供一种对组织或血浆测定的甲基化标记的集合,所述集合对于所有类型的肺癌实现极高的辨别,同时在正常肺组织和良性结节中保持阴性。选自所述集合的标记可单独使用或以小组形式使用,例如以表征血液或体液,从而在肺癌筛选和恶性肿瘤与良性结节的辨别方面有应用。在一些实施方案中,来自所述小组的标记用于区别一种形式的肺癌与另一种形式的肺癌,例如用于区别肺腺癌或大细胞癌的存在与肺小细胞癌的存在,或用于检测混合型病变癌。本文提供用于筛选当从获自受试者的样品检测时提供高信噪比和低背景水平的标记的技术。

[0005] 具有选自以下的标注的甲基化标记和/或标记小组(例如,一个或多个染色体区域)在研究中通过比较来自肺癌样品的甲基化标记与正常(非癌)样品中的对应标记的甲基化状态来鉴别:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1和HOPX。

[0006] 如本文所述,本技术提供对肺癌具有高辨别力并且在一些实施方案中具有在肺癌类型之间的辨别力的多种甲基化标记及其子集(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多种标记的集合)。实验将选择筛选器应用于候选标记以出于表征生物样品的目的而鉴别提供高信噪比和低背景水平的标记以提供高特异性和选择性,例如用于癌症筛选或诊断。例如,如下文所述的,8种标记SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2和EMX1的组合的甲基化分析在100%特异性的情况下对于全部测试的癌症组织产生

98.5%敏感性(134/136癌症)。在另一个实施方案中,6种标记的小组(SHOX2、SOBP、ZNF781、CYP26C1、SUCLG2和SKI)在93%特异性下产生92.2%敏感性,并且4种标记的小组(ZNF781、BARX1、EMX1和HOXA9)产生96%的总体敏感性和94%的特异性。

[0007] 因此,本文提供与处理从受试者获得的样品的方法相关的技术,所述方法包括测定所述样品中一种或多种标记基因的甲基化状态。在优选的实施方案中,甲基化标记的甲基化状态通过测量样品中甲基化标记和参考标记的量并且将样品中甲基化标记的量与参考标记的量相比较以确定样品中甲基化标记的甲基化状态来确定。虽然本发明不限于任何一种或多种特定应用,但是所述方法用于例如当甲基化标记的甲基化状态不同于在未患有肿瘤的受试者中测定的该标记的甲基化状态时表征来自患有或疑似患有肺癌的受试者的样品。在优选的实施方案中,甲基化标记包含具有选自以下的标注的染色体区域:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX。在一些实施方案中,参考标记选自B3GALT6DNA和β-肌动蛋白DNA。

[0008] 在一些实施方案中,本技术包括测定多种标记,例如包括测定2至21种标记、优选2至8种标记、优选4至6种标记的甲基化状态。例如,在一些实施方案中,所述方法包括分析两种或更多种选自以下的标记的甲基化状况:SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2、EMX1、CYP26C1、SOBP、SUCLG2、SHOX2、ZDHHC1、NFIX、FLJ45983、HOXA9、B3GALT6、ZNF781、SP9、BARX1以及SKI。在一些优选的实施方案中,所述方法包括分析一个标记集合的甲基化状况,所述标记集合包含SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2以及EMX1。在一些实施方案中,所述方法包括分析选自以下的标记集合的甲基化状况:由ZNF781、BARX1和EMX1组成的组;由SHOX2、SOBP、ZNF781、CYP26C1、SUCLG2和SKI组成的组;由SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2和EMX1组成的组;由SHOX2、SOBP、ZNF781、BTACT、CYP26C1和DLX4组成的组;以及由SHOX2、SOBP、ZNF781、CYP26C1、SUCLG2和SKI组成的组。在某些实施方案中,至少一种甲基化标记包括选自ZNF781、BARX1和EMX1的组,并且还包括SOBP和/或HOXA9。在其他实施方案中,至少一种甲基化标记包括选自BARX1、HOXB2、FLJ45983、IFFO1、HOPX、TRH、HOXA9、SOBP、ZNF781和FAM59B的组。

[0009] 在一些实施方案中,至少一种甲基化标记包括IFFO1和HOPX中的一种或两种,并且任选地还包括一种或多种选自由以下组成的组的标记基因:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、

KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1和ZNF32。在某些实施方案中，至少一种甲基化标记基因由IFFO1和HOPX中的至少一种组成，并且还包括BARX1、FLJ45983、HOXA9、ZNF781、HOXB2、SOBP、TRH和FAM59B中的一种或多种，同时在某些优选的实施方案中，至少一种甲基化标记基因由IFFO1和HOPX中的至少一种和组BARX1、FLJ45983、HOXA9、ZNF781、HOXB2、SOBP、TRH和FAM59B组成。

[0010] 本技术不限于所评定的甲基化状态。在一些实施方案中，评定样品中甲基化标记的甲基化状态包括测定一种碱基的甲基化状态。在一些实施方案中，测定样品中标记的甲基化状态包括测定多种碱基的甲基化程度。此外，在一些实施方案中，标记的甲基化状态包括相对于标记的正常甲基化状态增加的标记的甲基化。在一些实施方案中，标记的甲基化状态包括相对于标记的正常甲基化状态减少的标记的甲基化。在一些实施方案中，标记的甲基化状态包括相对于标记的正常甲基化状态不同的标记甲基化模式。

[0011] 在一些实施方案中，本技术提供一种生成报告受试者中的肺肿瘤的记录的方法，所述方法包括以下步骤：

[0012] a)在获自受试者的样品中测定来自受试者的样品的至少一种选自由以下组成的组的甲基化的甲基化标记基因的量：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX；

[0013] b)在所述样品中测定所述样品的参考标记的量；

[0014] c)比较所述样品中所述至少一种甲基化的甲基化标记的量与参考标记的量以确定所述样品中所述至少一种甲基化标记的甲基化状态；以及

[0015] d)生成报告所述样品中所述至少一种标记基因的甲基化状态的记录，其中所述甲基化标记的甲基化状态指示所述受试者中肺肿瘤的存在或不存在。

[0016] 在一些实施方案中，所述技术提供一种表征样品的方法，其包括：

[0017] a)测量DNA中至少一种选自由以下组成的组的甲基化标记基因的量：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1和HOPX；

[0018] b)测量DNA中至少一种参考标记的量；以及

[0019] c)计算DNA中测量的至少一种甲基化标记基因的量作为DNA中测量的参考标记的

量的百分比的值，其中所述值指示样品中测量的至少有一种甲基化标记DNA的量。

[0020] 在一些优选的实施方案中，至少一种甲基化标记基因由一个至十五个甲基化标记基因组成。

[0021] 在一些实施方案中，测量至少两种标记的量，并且优选地至少两种甲基化标记基因选自由以下组成的组：SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2、EMX1CYP26C1、SOBP、SUCLG2、SHOX2、ZDHHC1、NFIX、FLJ45983、HOXA9、B3GALT6、ZNF781、SP9、BARX1以及SKI。在其他实施方案中，甲基化标记包括选自BARX1、HOXB2、FLJ45983、IFFO1、HOPX、TRH、HOXA9、SOBP、ZNF781和FAM59B的组。在某些优选的实施方案中，所述方法包括分析选自以下的标记集合的甲基化状况：由ZNF781、BARX1和EMX1组成的组；由SHOX2、SOBP、ZNF781、CYP26C1、SUCLG2和SKI组成的组；由SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2和EMX1组成的组；由SHOX2、SOBP、ZNF781、BTACT、CYP26C1和DLX4组成的组；以及由SHOX2、SOBP、ZNF781、CYP26C1、SUCLG2和SKI组成的组。在某些实施方案中，至少一种甲基化标记包括选自ZNF781、BARX1和EMX1的组，并且还包括SOBP和/或HOXA9。在一些实施方案中，甲基化标记被选择来使得所述一种或多种标记的甲基化状况指示肺腺癌、大细胞癌、鳞状细胞癌或小细胞癌中的仅一种。在其他实施方案中，甲基化标记被选择来使得所述一种或多种标记的甲基化状况指示肺腺癌、大细胞癌、鳞状细胞癌和小细胞癌中的多于一种。在其他实施方案中，甲基化标记被选择来使得所述一种或多种标记的甲基化状况指示肺腺癌、大细胞癌、鳞状细胞癌、小细胞癌、一般非小细胞肺癌和/或未定义肺癌中的任一种或其组合。在一些实施方案中，测定或测量样品中甲基化标记的甲基化状态包括测定一种碱基的甲基化状态，而在其他实施方案中测定包括测定多个碱基的甲基化程度。在一些实施方案中，标记的甲基化状态包括相对于标记的正常甲基化状态增加或减少的标记的甲基化，例如当标记将出现于非癌样品中时，而在一些实施方案中，标记的甲基化状态包括相对于标记的正常甲基化状态不同的标记的甲基化模式。在优选的实施方案中，所述参考标记为甲基化参考标记。在一些实施方案中，参考标记包括基因的一部分

[0022] 本技术不限于特定样品类型。例如，在一些实施方案中，样品是组织样品、血液样品、血浆样品、血清样品或痰样品。在某些优选的实施方案中，组织样品包括肺样品。在某些优选的实施方案中，样品包括从血浆中分离的DNA。

[0023] 本技术不限于测定来自样品的DNA的任何特定方法。例如，在一些实施方案中，测定包括使用聚合酶链反应、核酸测序、质谱、甲基化特异性核酸酶、基于质量的分离和/或靶标捕获。在某些优选的实施方案中，测定包括使用瓣状核酸内切酶测定。

[0024] 在一些实施方案中，DNA用以对DNA的甲基化状态具有特异性的方式选择性修饰DNA的试剂来处理。例如，在一些实施方案中，DNA用限制性酶处理，所述限制性酶是甲基化敏感性限制性酶或甲基化依赖性限制性酶。

[0025] 在特别优选的实施方案中，样品DNA和/或参考标记DNA是亚硫酸氢盐转化的并且用于测定DNA甲基化水平的测定通过一种技术来实现，本技术包括使用甲基化特异性PCR、定量甲基化特异性PCR、甲基化特异性性DNA限制性酶分析、定量亚硫酸氢盐焦磷酸测序、瓣状核酸内切酶测定(例如，QUARTS瓣状核酸内切酶测定)和/或亚硫酸氢盐基因组测序PCR。

[0026] 本技术还提供表征来自受试者的样品或样品的组合的方法，其包括分析一种或多

种样品的多个不同类型的标记分子。例如，在一些实施方案中，本技术提供一种方法，其包括测量来自从受试者获得的样品的DNA中至少一种甲基化标记基因的量，并且还包括以下一种或多种：测量从受试者获得的样品中至少一种RNA标记的量以及测定从受试者获得的样品中至少一种蛋白质标记的存在或不存在。在一些实施方案中，分析来自受试者的单个样品的一种或多种甲基化标记DNA、一种或多种标记RNA和一种或多种标记蛋白质。

[0027] DNA、RNA和蛋白质标记的分析不限于使用任何特定技术。用于分析DNA和RNA的方法为熟知的，包括但不限于酶联免疫吸附测定(ELISA)检测、蛋白质免疫沉淀、蛋白质印迹、免疫染色等。

[0028] 本技术也提供试剂盒。例如，在一些实施方案中，本技术提供一种试剂盒，所述试剂盒包括a)至少一种寡核苷酸，其中所述寡核苷酸的至少一部分与选自由以下组成的组的标记特异性杂交：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX。在优选的实施方案中，所述寡核苷酸的与所述标记杂交的部分与包含甲基化标记的亚硫酸氢盐处理的DNA特异性杂交。在一些实施方案中，试剂盒包括至少一种另外的寡核苷酸，其中所述另外的寡核苷酸的至少一部分与参考核酸特异性杂交。在一些实施方案中，所述试剂盒包括至少两种另外的寡核苷酸并且在一些实施方案中，所述试剂盒还包括亚硫酸氢盐试剂。

[0029] 在某些实施方案中，所述寡核苷酸的至少一部分与选自由以下组成的组的至少一种标记特异性杂交：SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2、EMX1CYP26C1、SOBP、SUCLG2、SHOX2、ZDHHC1、NFIX、FLJ45983、HOXA9、B3GALT6、ZNF781、SP9、BARX1以及SKI。在其他实施方案中，寡核苷酸的至少一部分与至少一种选自由以下组成的组的标记特异性杂交：BARX1、HOXB2、FLJ45983、IFFO1、HOPX、TRH、HOXA9、SOBP、ZNF781和FAM59B。

[0030] 在优选的实施方案中，试剂盒包括寡核苷酸的集合，每种寡核苷酸与标记集合中的一种标记杂交，所述标记集合选自：由ZNF781、BARX1和EMX1组成的组；由SHOX2、SOBP、ZNF781、CYP26C1、SUCLG2和SKI组成的组；由SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2和EMX1组成的组；由SHOX2、SOBP、ZNF781、BTACT、CYP26C1和DLX4组成的组；以及由SHOX2、SOBP、ZNF781、CYP26C1、SUCLG2和SKI组成的组。在某些实施方案中，甲基化标记的集合包括选自ZNF781、BARX1和EMX1的组，并且还包括SOBP和/或HOXA9。在一些实施方案中，标记的集合包括IFFO1和HOPX中的一种或两种，并且还包括一种或多种选自由以下组成的组的标记：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、

CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1和ZNF32。在其他实施方案中，甲基化标记的集合包括IFFO1和HOPX中的一种或两种，并且还包括一种或多种选自以下的标记：BARX1、HOXB2、FLJ45983、IFFO1、HOPX、TRH、HOXA9、SOBP、ZNF781和FAM59B。在某些实施方案中，甲基化标记的集合由IFFO1和HOPX中的一种或两种以及一种或多种选自以下的标记组成：BARX1、HOXB2、FLJ45983、IFFO1、HOPX、TRH、HOXA9、SOBP、ZNF781和FAM59B。

[0031] 在一些实施方案中，所述试剂盒中的至少一种寡核苷酸被选择为与指示肺癌例如肺腺癌、大细胞癌、鳞状细胞癌或小细胞癌中的仅一种类型的一种或多种甲基化标记杂交。在其他实施方案中，至少一种寡核苷酸被选择为与指示肺腺癌、大细胞癌、鳞状细胞癌和小细胞癌中的多于一种的一种或多种甲基化标记杂交。在其他实施方案中，至少一种寡核苷酸被选择为与指示肺腺癌、大细胞癌、鳞状细胞癌、小细胞癌和/或未定义肺癌中的任一种或其任何组合的一种或多种甲基化标记杂交。

[0032] 在优选的实施方案中，试剂盒中提供的一种或多种寡核苷酸选自以下一种或多种：捕获寡核苷酸、核酸引物对、核酸探针和侵入性寡核苷酸。在优选的实施方案中，一种或多种寡核苷酸与包含所述一种或多种甲基化标记的亚硫酸氢盐处理的DNA特异性杂交。

[0033] 在一些实施方案中，所述试剂盒还包括固体支持体、此磁珠或颗粒。在优选的实施方案中，固体支持体包含一种或多种捕获试剂，例如与所述一种或多种标记基因互补的寡核苷酸。

[0034] 本技术也提供组合物。例如，在一些实施方案中，本技术提供一种组合物，所述组合物包含一种混合物，例如反应混合物，所述混合物包含选自由以下组成的组的靶标核酸和与所述靶标核酸特异性杂交的寡核苷酸的复合物：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12a、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX。在一些实施方案中，靶标核酸为亚硫酸氢盐转化的靶标核酸。在优选的实施方案中，所述混合物包含选自由以下组成的组的靶标核酸和与所述靶标核酸(无论是未转化还是亚硫酸氢盐转化)特异性杂交的寡核苷酸的复合物：SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2、EMX1、CYP26C1、SOBP、SUCLG2、SHOX2、ZDHHC1、NFIX、FLJ45983、HOXA9、B3GALT6、ZNF781、SP9、BARX1以及SKI。在其他优选的实施方案中，混合物包含选自由以下组成的组的靶核酸和与所述靶核酸(无论是未转化还是亚硫酸氢盐转化)特异性杂交的寡核苷酸的复合物：BARX1、HOXB2、FLJ45983、IFFO1、HOPX、TRH、HOXA9、SOBP、ZNF781和FAM59B。混合物中的寡核苷酸包括但不限于以下一种或多种：捕获寡核苷酸、核酸引物对、杂交探针、水解探针、瓣状测定探针和侵入性寡核苷酸。

[0035] 在一些实施方案中，所述混合物中的靶标核酸包含选自由以下组成的组的核酸序列及其互补物(complement)：SEQ ID NO:1、6、11、16、21、28、33、38、43、48、53、58、63、68、73、78、86、91、96、101、106、111、116、121、126、131、136、141、146、151、156、161、166、171、176、181、186、191、196、201、214、219、224、229、234、239、247、252、257、262、267、272、277、282、287、292、298、303、308、313、319、327、336、341、346、351、356、361、366、371、384、403、412以及426。

[0036] 在一些实施方案中，所述混合物包含亚硫酸氢盐转化的靶标核酸，所述靶标核酸包含选自由以下组成的组的核酸序列及其互补物：SEQ ID NO:2、7、12、17、22、29、34、39、44、49、54、59、64、69、74、79、87、92、97、102、107、112、117、122、127、132、137、142、147、152、157、162、167、172、177、182、187、192、197、202、210、215、220、225、230、235、240、248、253、258、263、268、273、278、283、288、293、299、304、309、314、320、328、337、342、347、352、357、362、367、372、385、404、413以及427。

[0037] 在一些实施方案中，试剂盒包括用于至少两种测定的试剂或材料，其中所述测定选自测量以下的量或以下的存在或不存在：1)至少一种甲基化的DNA标记；2)至少一种RNA标记；以及3)至少一种蛋白质标记。在优选的实施方案中，至少一种甲基化的DNA标记选自由以下组成的组：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12a、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX。在一些实施方案中，所述至少一种蛋白质包括抗原，例如癌症相关抗原，而在一些实施方案中，所述至少一种蛋白质包括抗体，例如癌症相关抗原的自体抗体。

[0038] 在一些实施方案中，所述混合物中的寡核苷酸包含报告分子，并且在优选的实施方案中，所述报告分子包含荧光团。在一些实施方案中，所述寡核苷酸包含瓣状序列。在一些实施方案中，混合物还包含以下一种或多种：FRET盒；FEN-1核酸内切酶和/或热稳定性DNA聚合酶，优选细菌DNA聚合酶。

[0039] 定义

[0040] 为了有助于理解本技术，在下文中定义了大量术语和短语。附加的定义在整个详细描述中阐述。

[0041] 在整个说明书和权利要求书中，除非上下文清楚地另有指明，以下术语采用与本文明确有关的含义。如本文所用的短语“在一个实施方案中”不一定指相同的实施方案，尽管它可能指相同的实施方案。此外，如本文所用的短语“在另一个实施方案中”不一定指不同的实施方案，尽管它可能指不同的实施方案。因此，如下文所述，在不脱离本发明的范围或精神的情况下，本发明的各种实施方案可容易地组合。

[0042] 另外，除非上下文清楚地另有指明，否则如本文所用的术语“或”是包含性的“或”操作符，并且等于术语“和/或”。术语“基于”不是排他性的，并且允许基于未描述的附加因

素,除非上下文清楚地另有指明。另外,在整个说明书中,“一个/种”和“所述”的含义包括复数引用。“在…中”的含义包括“在…中”和“在…上”。

[0043] 如中本申请的权利要求书中所用的过渡短语“基本上由…组成”将权利要求的范围限制为指定材料或步骤“和不实质改变要求保护的发明的一种或多种基本和新颖特征的那些”,如In re Herz,537F.2d549,551-52,190USPQ 461,463(CCPA 1976)中所讨论的。例如,“基本上由所陈述要素组成”的组合物可以含有一定水平的未陈述污染物,使得尽管存在,但是所述污染物不会改变所陈述组合物与纯组合物,即“基本上由所陈述组分组成”的组合物相比的功能。

[0044] 如本文所用,“甲基化”是指在胞嘧啶的位置C5或N4处的胞嘧啶甲基化、腺嘌呤的N6位置处的甲基化、或其他类型的核酸甲基化。体外扩增的DNA通常是未甲基化的,因为典型体外DNA扩增方法不会保留扩增模板的甲基化模式。然而,“未甲基DNA”或“甲基化DNA”也可以是指扩增的DNA,其初始模板分别为未甲基化或甲基化的。

[0045] 因此,如本文所用,“甲基化核苷酸”或“甲基化核苷酸碱基”是指甲基部分中核苷酸碱基上的存在,其中甲基部分不存在于所识别的典型核苷酸碱基中。例如,胞嘧啶在其嘧啶环上不含有甲基部分,但是5-甲基胞嘧啶在其嘧啶环的位置5处含有甲基部分。因此,胞嘧啶不是甲基化核苷酸并且5-甲基胞嘧啶是甲基化核苷酸。中另一个实例中,胸腺嘧啶在其嘧啶环的位置5处含有甲基部分;然而,出于本文中的目的,胸腺嘧啶当存在于DNA中时不被视为甲基化核苷酸,因为胸腺嘧啶是DNA的典型核苷酸碱基。

[0046] 如本文所用,“甲基化核酸分子”是指含有一个或多个甲基化核苷酸的核酸分子。

[0047] 如本文所用,核酸分子的“甲基化状态”、“甲基化特征”和“甲基化状况”是指一种或多种甲基化核苷酸碱基在核酸分子中的存在或不存在。例如,含有甲基化胞嘧啶的核酸分子被认为是甲基化的(例如核酸分子的甲基化状态是甲基化的)。不含有任何核苷酸的核酸分子被认为是未甲基化的。在一些实施方案中,如果核酸在特定基因座(例如特定单一CpG二核苷酸的基因座)或基因座特定组合处不是甲基化的,则核酸可表征为“未甲基化”,即使它在相同基因或分子的其他基因座处为甲基化的,也如此。

[0048] 特定核酸序列(例如,如本文所述的基因标记或DNA区域)的甲基化状态可以指示序列中每个碱基的甲基化状态,或者可以指示序列内所述碱基(例如一个或多个胞嘧啶)的子集的甲基化状态,或者可以在提供或不提供序列内甲基化出现的位置的精确信息的情况下指示关于序列内的区域甲基化密度的信息。如本文所用,术语“标记基因”和“标记”可互换地用于是指与一种病状例如癌症相关的DNA(或其他样品组分),无论标记区域是否在DNA的编码区域内。标记可包括例如调控区域、侧接区域、基因间区域等。类似地,术语“标记”参考样品的任何组分(例如蛋白质、RNA、碳水化合物、小分子等)使用时是指在样品中可以测定(例如测量或以其他方式表征)并与受试者的病状或来自受试者的样品的病状相关的组分。术语“甲基化标记”是指其中基因或DNA的甲基化状态与病状例如癌症相关的基因或DNA。

[0049] 核酸分子中核苷酸基因座的甲基化状态是指在核酸分子中的特定基因座处的甲基化核苷酸的存在或不存在。例如,当存在于核酸分子的第7个核苷酸处的核苷酸是5-甲基胞嘧啶时,在核酸分子中的第7核苷酸处的胞嘧啶的甲基化状态是甲基化的。类似地,当存在于核酸分子的第7个核苷酸处的核苷酸是胞嘧啶(并且不是5-甲基胞嘧啶)时,在核酸分

子中的第7个核苷酸处的胞嘧啶的甲基化状态是未甲基化的。

[0050] 甲基化状况可以任选地由“甲基化值”表示或指示(例如表示甲基化频率、分数、比率、存在等)。甲基化值可以例如通过定量在用甲基化依赖性限制性酶进行限制性消化之后存在的完整核酸的量或者通过比较亚硫酸氢盐反应之后的扩增特征或者通过比较亚硫酸氢盐处理的和未处理的核酸的序列来生成。因此,值(例如甲基化值)表示甲基化状况并且可因此用作跨越基因座的多个拷贝的甲基化状况的定量指示物。当希望比较样品中的序列的甲基化状况与阈值或参考值时,这是特别有用的。

[0051] 如本文所用,“甲基化频率”或“甲基化百分比(%)”是指分子或基因座为甲基化的情况数目相对于分子或基因座为未甲基化的情况的数目。

[0052] 这样,甲基化状态描述了核酸(例如基因组序列)的甲基化的状态。另外,甲基化状态是指在特定基因组基因座处的核酸区段与甲基化相关的特征。此类特征包括但不限于此DNA序列内的任何胞嘧啶(C)残基是否为甲基化的、一个或多个甲基化C残基的位置、贯穿核酸的任何特定区域的甲基化C的频率或百分比以及由于例如等位基因起点的差异而导致的甲基化等位基因差异。术语“甲基化状态”、“甲基化特征”和“甲基化状况”也是指在生物样品中贯穿核酸的任何特定区域的甲基化C或未甲基化C的相对浓度、绝对浓度或模式。例如,如果核酸序列内的一个或多个胞嘧啶(C)残基是甲基化的,则其可称为“超甲基化”或具有“增加的甲基化”,而如果DNA序列内的一个或多个胞嘧啶(C)残基是未甲基化的,则其可称为“去甲基化”或具有“减少的甲基化”。同样地,如果核酸序列内的一个或多个胞嘧啶(C)残基与另一个核酸序列(例如来自不同区域或来自不同个体等)相比是甲基化的,则该序列被认为与其他核酸序列相比是超甲基化的或具有增加的甲基化。或者,如果DNA序列内的一个或多个胞嘧啶(C)残基与另一个核酸序列(例如来自不同区域或来自不同个体等)相比是未甲基化的,则该序列被认为与其他核酸序列相比是去甲基化的或具有减少的甲基化。另外,如本文所用的术语“甲基化模式”是指在核酸的一个区域上的甲基化和未甲基化核苷酸的集合性位点。当甲基化和未甲基化核苷酸的数目贯穿所述区域是相同或类似的但是甲基化和未甲基化核苷酸的位置是不同的时,两种核酸可具有相同或类似的甲基化频率或甲基化百分比,但是具有不同的甲基化模式。当序列的甲基化程度(例如一个相对于另一个具有增加或减少的甲基化)、频率或模式不同时,所述序列被认为是“差异甲基化的”或具有“甲基化差异”或具有“不同的甲基化状态”。术语“差异甲基化”是指癌症阳性样品中的核酸甲基化水平或模式与癌症阴性样品中的核酸甲基化水平或模式相比的差异。其也可以是指在手术之后具有癌症复发的患者对比不具有复发的患者之间的水平或模式的差异。DNA甲基化的差异甲基化和特定水平或模式是预后和预测的生物标记,例如一旦已定义正确截止值或预测特征。

[0053] 甲基化状态频率可以用于描述个体群体或来自单一个体的样品。例如,具有50%甲基化状态频率的核苷酸基因座在50%情况下是甲基化的并且在50%情况下是未甲基化的。此频率可以用于例如描述在个体群体或核酸集合中核苷酸基因座或核酸区域甲基化的程度。因此,当第一核酸分子群体或集合中的甲基化不同于第二核酸分子群体或集合中的甲基化时,第一群体或集合的甲基化状态或频率将不同于第二群体或集合的甲基化状态频率。此频率也可以用于例如描述在单一个体中核苷酸基因座或核酸区域甲基化的程度。例如,此频率可以用于描述来自组织样品的一组细胞在核苷酸基因座或核酸区域处是甲基化

或未甲基化的程度。

[0054] 如本文所用,“核苷酸基因座”是指核苷酸在核酸分子中的位置。甲基化核苷酸的核苷酸基因座是指甲基化核苷酸在核酸分子中的位置。

[0055] 通常,人类DNA的甲基化出现于包括相邻鸟嘌呤和胞嘧啶的二核苷酸序列(也称为CpG二核苷酸序列)上,在所述二核苷酸序列中胞嘧啶位于鸟嘌呤的5’处。在人类基因组中CpG二核苷酸内的大部分胞嘧啶是甲基化的,然而一些胞嘧啶在富含特定CpG二核苷酸的基因组区域(也称为CpG岛)中保持未甲基化(参见例如Antequera等人(1990)Cell 62:503-514)。

[0056] 如本文所用,“CpG岛”是指相对于总基因组DNA含有增加数目的CpG二核苷酸的基因组DNA的富含G:C的区域。CpG岛可为至少100、200或更多个碱基对长度,其中所述区域的G:C含量为至少50%并且所观察到的CpG频率相对于预期频率的比率为0.6;在一些情况下,CpG岛可为至少500个碱基对长度,其中所述区域的G:C含量为至少55%)并且所观察到的CpG频率相对于预期频率的比率为0.65。所观察到的CpG频率相对于预期频率可以根据Gardiner-Garden等人(1987)J.Mol.Biol.196:261-281中提供的方法来计算。例如,所观察到的CpG频率相对于预期频率可以根据公式R=(A×B)/(C×D)计算,其中R是所观察到的CpG频率相对于预期频率的比率,A是所分析序列中CpG二核苷酸的数目,B是所分析序列中核苷酸的总数目,C是所分析序列中C核苷酸的总数目,并且D是所分析序列中G核苷酸的总数目。通常确定在CpG岛中,例如在启动子区域处的甲基化状态。尽管应当理解,人类基因组中的其他序列易于DNA甲基化诸如CpA和CpT(参见Ramsahoye(2000)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:5237-5242;Salmon和Kaye(1970)Biochim.Biophys.Acta.204:340-351;Grafstrom(1985)Nucleic Acids Res.13:2827-2842;Nyce(1986)Nucleic Acids Res.14:4353-4367;Woodcock(1987)Biochem.Biophys.Res.Commun.145:888-894)。

[0057] 如本文所用,“甲基化特异性试剂”是指随着核酸分子甲基化状态的变化而修饰核酸分子的核苷酸的试剂,或者甲基化特异性试剂是指可以反映核酸分子的甲基化状态的方式改变核酸分子的核苷酸序列的化合物或组合物或其他试剂。用此试剂处理核酸分子的方法可包括将核酸分子与试剂接触,根据需要与额外步骤结合以实现核苷酸序列的所需改变。此类方法可以未甲基化核苷酸(例如每个未甲基化胞嘧啶)被修饰成不同核苷酸的方式应用。例如,在一些实施方案中,此试剂可以使未甲基化胞嘧啶核苷酸脱氨基以产生脱氧尿嘧啶残基。示例性试剂是亚硫酸氢盐试剂。

[0058] 术语“亚硫酸氢盐试剂”是指包含亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐、酸式亚硫酸盐或其组合的试剂,如本文所公开的,适用于区分甲基化与未甲基化CpG二核苷酸序列。所述处理的方法在本领域中是已知的(例如,PCT/EP2004/011715和WO 2013/116375,其各自全文以引用方式并入)。在一些实施方案中,亚硫酸氢盐处理在变性试剂(诸如但不限于正亚烷基二醇或二乙二醇二甲基醚(DME))存在下进行或在二氧杂环己烷或二氧杂环己烷衍生物存在下进行。在一些实施方案中,变性试剂以1%与35%(v/v)之间的浓度使用。在一些实施方案中,亚硫酸氢盐反应在清除剂存在下进行,所述清除剂诸如但不限于苯并二氢吡喃衍生物,例如6-羟基-2,5,7,8,-四甲基苯并二氢吡喃2-羧酸或三羟基苯甲酸以及其衍生物,例如没食子酸(参见:PCT/EP2004/011715,其全文以引用方式并入)。在某些优选的实施方案中,亚

硫酸氢盐反应包括用亚硫酸氢铵处理，例如，如WO 2013/116375所述的。

[0059] 通过甲基化特异性试剂进行的核酸核苷酸序列的改变也产生每个甲基化核苷酸被修饰成不同核苷酸的核酸分子。

[0060] 术语“甲基化测定”是指用于确定核酸序列内一个或多个CpG二核苷酸序列的甲基化状态的任何测定。

[0061] 如本文所用，给定标记(或一起使用的标记集合)的“敏感性”是指报告DNA甲基化值高于阈值的样品百分比，所述阈值区分肿瘤与非肿瘤样品。在一些实施方案中，阳性被定义为报告DNA甲基化值高于阈值(例如，与疾病相关的范围)的组织学确认的肿瘤，并且假阴性被定义为报告DNA甲基化值低于阈值(例如，与无疾病相关的范围)的组织学确认的肿瘤。因此，敏感性值反映以下可能性：从已知患病样品获得的给定标记的DNA甲基化测量值将处于疾病相关性测量值的范围内。如在此所定义的，所计算的敏感性值的临床相关性表示以下可能性的估值：给定标记当应用于患有临床病状的受试者时将检测到该病状的存在。

[0062] 如本文所用，给定标记(或一起使用的标记集合)的“特异性”是指报告DNA甲基化值低于阈值的非肿瘤样品百分比，所述阈值区分肿瘤与非肿瘤样品。在一些实施方案中，阴性被定义为报告DNA甲基化值低于阈值(例如，与无疾病相关的范围)的组织学确认的非肿瘤样品，并且假阳性被定义为报告DNA甲基化值高于阈值(例如，与疾病相关的范围)的组织学确认的非肿瘤样品。因此，特异性值反映以下可能性：从已知非肿瘤样品获得的给定标记的DNA甲基化测量值将处于非疾病相关性测量值的范围内。如在此所定义的，所计算的特异性值的临床相关性表示以下可能性的估值：给定标记当应用于未患有临床病状的受试者时将检测到该病状不存在。

[0063] 如本文所用，“所选核苷酸”是指核酸分子中四种通常出现的核苷酸(对于DNA为C、G、T和A并且对于RNA为C、G、U和A)中的一种核苷酸，并且可包括通常出现的核苷酸的甲基化衍生物(例如，当C为所选的核苷酸时，值所选的核苷酸的含义内包括甲基化和未甲基化C)，而甲基化所选核苷酸特别地是指通常甲基化的核苷酸并且未甲基化的所选核苷酸特别地是指通常以未甲基化形式出现的核苷酸。

[0064] 术语“甲基化特异性限制性酶”是指根据其识别位点的甲基化状态选择性消化核酸的限制性酶。在识别位点是未甲基化或半甲基化的(甲基化敏感性酶)时特异性切割的限制性酶的情况下，如果识别位点在一条链或两条链上是甲基化的，则该切割将不会发生(或者将以显著减小的效率发生)。在只要识别位点是甲基化的(甲基化依赖性酶)就特异性切割的限制性酶的情况下，如果识别位点是未甲基化的，则该切割将不会发生(或者将以显著减小的效率发生)。优选甲基化特异性限制性酶，所述限制性酶的识别序列含有CG二核苷酸(例如识别序列，诸如CGCG或CCCGGG)。对于一些实施方案进一步优选的是在此二核苷酸中的胞嘧啶在碳原子C5处是甲基化的时不会切割的限制性酶。

[0065] 术语“引物”是指下述寡核苷酸：所述寡核苷酸无论是作为例如来自限制性消化的核酸片段天然存在还是以合成方式产生，当置于其中诱导与核酸模板链互补的引物延伸产物的合成的条件下(例如，在核苷酸和诱导剂诸如DNA聚合酶存在下并且在适合的温度和pH下)时能够用作合成起始点。为了获得扩增中的最大效率，引物优选地是单链，但是可替代地是双链。如果为双链的，则引物首先进行处理来将其链分开，然后用于制备延伸产物。优选地，引物为寡脱氧核苷酸。引物必须足够长以在诱导剂存在下引发延伸产物的合成。引物

的确切长度取决于许多因素，包括温度、引物来源和使用方法。

[0066] 术语“探针”是指下述寡核苷酸(例如核苷酸的序列)：所述寡核苷酸无论是在纯化的限制性消化中天然存在或合成、重组或通过PCR扩增产生，能够与另一种目标寡核苷酸杂交。探针可为单链或双链。探针适用于检测、鉴别和分离特定基因序列(例如“捕获探针”)。预期在一些实施方案中，本发明中所用的任何探针可以用任何“报告分子”标记，使得在任何检测系统中可检测，所述检测系统包括但不限于酶(例如ELISA以及酶基组织化学测定)、荧光、放射性和发光系统。不希望本发明限于任何特定系统或标签。

[0067] 如本文所用的术语“靶标”是指旨在从其他核酸中分选出来的核酸，例如通过探针结合、扩增、分离、捕获等。例如，当参考聚合酶链反应使用时，“靶标”是指核酸的由用于聚合酶链反应的引物结合的区域，而当用于靶标DNA未扩增的测定中时，例如在侵入性裂解测定的一些实施方案中，靶标包含探针和侵入性寡核苷酸(例如INVADER寡核苷酸)结合以形成侵入性裂解结构，使得可以检测靶标核酸的存在的位点。“区段”被定义为在靶标序列内的核酸区域。如参考双链核酸所用，术语“靶标”不限于双链体靶标的特定链，例如编码链，但可以参考例如双链基因或参考DNA的任一条链或两条链来使用。

[0068] 如本文所用的术语“标记”是指可以用于例如基于标记物质的存在、不存在或状况(例如甲基化状态)区分非正常细胞(例如癌细胞)与正常细胞(非癌细胞)的物质(例如核酸或核酸的区域或蛋白质)。如本文所用，标记的“正常”甲基化是指正常细胞，例如非癌细胞中通常可见的甲基化程度。

[0069] 如本文所用的术语“肿瘤”是指任何新的和异常的组织生长。因此，肿瘤可以是恶化前的肿瘤或恶性肿瘤。

[0070] 如本文所用的术语“肿瘤特异性标记”是指可以用于指示肿瘤的存在的任何生物材料或元素。生物材料的实例包括但不限于核酸、多肽、碳水化合物、脂肪酸、细胞组分(例如细胞膜和线粒体)以及全细胞。在一些情况下，标记是特别的核酸区域(例如基因、基因间区域、特定基因座等)。核酸的作为标记的区域可以称为例如“标记基因”、“标记区域”、“标记序列”、“标记基因座”等。

[0071] 术语“样品”以其最广泛的意义使用。在一种意义中，其可以是指动物细胞或组织。在另一种意义上，其是指从任何来源获得的试样或培养物，以及生物和环境样品。生物样品可从植物或动物(包括人类)获得，并且涵盖流体、固体、组织和气体。环境样品包括环境材料诸如地表物质、土壤、水和工业样品。这些实例不能理解为限制适用于本发明的样品类型。

[0072] 如本文所用，术语“患者”或“受试者”是指经历由本技术提供的各种测试的生物体。术语“受试者”包括动物，优选哺乳动物，包括人类。在一个优选实施方案中，受试者为灵长类动物。在甚至更优选的实施方案中，受试者是人类。此外，关于诊断方法，优选受试者是脊椎动物受试者。优选的脊椎动物是温血的；优选的温血脊椎动物是哺乳动物。优选的哺乳动物最优选地是人类。如本文所用，术语“受试者”包括人类和动物受试者二者。因此，本文中提供兽医治疗用途。因此，本技术提供了哺乳动物的诊断，诸如人类以及那些由于濒危而对人类具有重要意义的哺乳动物(诸如西伯利亚虎)；对人类具有经济价值的哺乳动物(诸如农场饲养的用于人类消费的动物)；和/或对人类具有社会价值的动物(诸如宠物或动物园中的动物)。这类动物的实例包括但不限于：食肉动物，诸如猫和狗；猪类，包括猪(pig)、

猪(hog)和野猪;反刍动物和/或有蹄动物,诸如牛、公牛、绵羊、长颈鹿、鹿、山羊、野牛和骆驼;鳍足类动物;以及马。因此,还提供了家畜的诊断和治疗,包括但不限于驯养的猪类、反刍动物、有蹄动物、马(包括赛马)等等。目前公开的主题进一步包括一种用于诊断受试者中的肺癌的系统。所述系统可以例如作为商用试剂盒提供,所述商用试剂盒可用于在已收集生物样品的受试者中筛选肺癌的风险或诊断肺癌。根据本技术提供的示例性系统包括评定本文所述的标记的甲基化状态。

[0073] 在核酸背景下术语"扩增(amplifying/amplification)"是指多核苷酸或所述多核苷酸的多个拷贝的一部分的产生,其通常由少量多核苷酸(例如单一多核苷酸分子)开始,其中扩增产物或扩增子通常是可检测的。多核苷酸的扩增涵盖多种化学和酶促过程。在聚合酶链反应(PCR)或连接酶链反应(LCR;参见例如美国专利号5,494,810;全文以引用方式并入本文中)期间由靶标或模板DNA分子的一个或几个拷贝生成多个DNA拷贝是扩增的形式。另外的扩增类型包括但不限于等位基因特异性PCR(参见例如美国专利号5,639,611;全文以引用的方式并入本文)、装配PCR(参见例如美国专利号5,965,408;全文以引用的方式并入本文)、解旋酶依赖性扩增(参见例如美国专利号7,662,594;全文以引用的方式并入本文)、热启动PCR(参见例如美国专利号5,773,258和5,338,671;其各自全文以引用的方式并入本文)、序列间特异性PCR、反向PCR(参见例如Triglia等人(1988)Nucleic Acids Res.,16:8186;全文以引用的方式并入本文)、连接介导的PCR(参见例如Guilfoyle,R.等人,Nucleic Acids Research,25:1854-1858(1997);美国专利号5,508,169;其各自全文以引用的方式并入本文),methylation-specific PCR(参见例如Herman等人,(1996)PNAS 93(13)9821-9826;全文以引用的方式并入本文)、微型引物PCR、多重连接依赖性探针扩增(参见例如Schouten等人,(2002)Nucleic Acids Research 30(12):e57;全文以引用的方式并入本文)、多重PCR(参见例如Chamberlain等人,(1988)Nucleic Acids Research 16(23)11141-11156;Ballabio等人,(1990)Human Genetics 84(6)571-573;Hayden等人,(2008)BMC Genetics 9:80;其各自全文以引用的方式并入本文)、嵌套式PCR、重叠延伸PCR(参见例如Higuchi等人,(1988)Nucleic Acids Research 16(15)7351-7367;全文以引用的方式并入本文)、实时PCR(参见例如Higuchi等人,(1992)Biotechnology10:413-417;Higuchi等人,(1993)Biotechnology 11:1026-1030;其各自全文以引用的方式并入本文)、逆转录PCR(参见例如Bustin,S.A.(2000)J.Molecular Endocrinology 25:169-193;全文以引用的方式并入本文)、固相PCR、热不对称交错PCR以及递降PCR(参见例如Don等人,Nucleic Acids Research(1991)19(14)4008;Roux,K.(1994)Biotechniques 16(5)812-814;Hecker等人,(1996)Biotechniques 20(3)478-485;其各自全文以引用的方式并入本文)。多核苷酸扩增也使用数字PCR实现(参见例如Kalinina等人,Nucleic Acids Research.25;1999-2004,(1997);Vogelstein和Kinzler,Proc Natl Acad Sci USA.96;9236-41,(1999);国际专利公布号WO05023091A2;美国专利公布号20070202525;其各自全文以引用的方式并入本文)。

[0074] 术语"聚合酶链反应"("PCR")是指K.B.Mullis美国专利号4,683,195、4,683,202和4,965,188的方法,所述文献描述了一种用于在未克隆或扩增的情况下增加基因组或其他DNA或RNA的混合物中靶标序列区段的浓度的方法。这种用于扩增靶标序列的方法由以下各项组成:将大量的两种寡核苷酸引物引入到含有所需靶标序列的DNA混合物中,接着在DNA聚合酶存在下引入热循环的精确序列。两种引物与双链靶标序列的相应链互补。为了实

现扩增，使混合物变性并且然后使引物退火到其在靶标分子内的互补序列上。在退火后，使用聚合酶延伸所述引物以便形成一对新的互补链。变性、引物退火和聚合酶延伸的步骤可重复许多次(即，变性、退火和延伸构成一个“循环”；可存在许多个“循环”)，以获得高浓度的所需靶标序列的扩增区段。所需靶标序列的扩增区段的长度通过所述引物相对于彼此的相对位置来确定，并且因此，此长度为可控制的参数。通过重复所述过程的方面，所述方法被称为“聚合酶链反应”(“PCR”)。因为靶标序列的所需扩增区段在混合物中变成主要序列(就浓度而言)，所以它们被称为“PCR扩增的”并且是“PCR产物”或“扩增子”。本领域技术人员将理解，术语“PCR”涵盖最初描述的使用例如实时PCR、嵌套式PCR、逆转录PCR(RT-PCR)、单一引物和任意引物PCR等的方法的许多变体。

[0075] 如本文所用，术语“核酸检测测定”是指确定目标核酸的核苷酸组成的任何方法。核酸检测测定包括但不限于DNA测序方法、探针杂交方法、结构特异性裂解测定(例如，INVADER测定，(Hologic,Inc.)并且描述于例如美国专利号5,846,717、5,985,557、5,994,069、6,001,567、6,090,543和6,872,816；Lyamichev等人，Nat.Biotech.，17:292(1999)，Hall等人，PNAS,USA,97:8272(2000)，以及美国专利号9,096,893，其各自出于所有目的全文以引用的方式并入本文)；酶错配裂解方法(例如，Variagenics，美国专利号6,110,684、5,958,692、5,851,770，其全文以引用的方式并入本文)；以上所述的聚合酶链反应(PCR)；分支杂交方法(例如，Chiron，美国专利号5,849,481、5,710,264、5,124,246和5,624,802，其全文以引用的方式并入本文)；滚环式复制(例如，美国专利号6,210,884、6,183,960和6,235,502，其全文以引用的方式并入本文)；NASBA(例如，美国专利号5,409,818，其全文以引用的方式并入本文)；分子信标技术(例如，美国专利号6,150,097，其全文以引用的方式并入本文)；E-传感器技术(Motorola，美国专利号6,248,229、6,221,583、6,013,170和6,063,573，其全文以引用的方式并入本文)；环状探针技术(例如美国专利号5,403,711、5,011,769和5,660,988，其全文以引用的方式并入本文)；Dade Behring信号扩增方法(例如美国专利号6,121,001、6,110,677、5,914,230、5,882,867和5,792,614，其全文以引用的方式并入本文)；连接酶链反应(例如，Baranay Proc.Natl.Acad.Sci USA 88,189-93(1991))；以及夹心杂交方法(例如，美国专利号5,288,609，其全文以引用的方式并入本文)。

[0076] 在一些实施方案中，靶标核酸被扩增(例如，通过PCR)并且扩增的核酸同时使用侵入性裂解测定来检测。配置用于执行检测测定(例如侵入性裂解测定)的测定与扩增测定的组合描述于美国专利号9,096,893中，所述专利出于所有目的全文以引用的方式并入本文。额外扩增加上侵入性裂解检测配置(称为QuARTS方法)描述于例如美国专利号8,361,720；8,715,937；8,916,344；9,212,392，以及美国专利申请号15/841,006，所述专利各自出于所有目的以引用的方式并入本文。如本文所用的术语“侵入性裂解结构”是指包含以下各项的裂解结构：i)靶标核酸、ii)上游核酸(例如，侵入性或“INVADER”寡核苷酸)以及iii)下游核酸(例如，探针)，其中所述上游和下游核酸退火至靶标核酸的连续区域，并且其中重叠在上游核酸的3′部分与介于下游核酸与靶标核酸之间形成的双链体之间形成。在以下情况下发生重叠：来自上游和下游核酸的一个或多个碱基占据与靶标核酸碱基相同的位置，无论所述上游核酸的一个或多个重叠碱基是否与靶标核酸互补，并且无论那些碱基是否是天然碱基或非天然碱基。在一些实施方案中，上游核酸的与下游双链体重叠的3′部分是非碱基化学部分，诸如芳族环结构，例如，如美国专利号6,090,543所公开的，所述专利全文以引用的

方式并入本文。在一些实施方案中，核酸中的一个或多个可彼此附接，例如通过共价键诸如核酸茎环，或者通过非核酸化学键(例如多碳链)。如本文所用，术语“瓣状核酸内切酶测定”包括如以上所述的“INVADER”侵入性裂解测定和QuARTS测定。

[0077] 术语“探针寡核苷酸”或“瓣状寡核苷酸”当参考瓣状测定使用时是指与靶标核酸相互作用以在侵入性寡核苷酸存在下形成裂解结构的寡核苷酸。

[0078] 术语“侵入性寡核苷酸”是指在与探针和靶标核酸之间的杂交区域相邻的位置处与靶标核酸杂交的寡核苷酸，其中侵入性寡核苷酸的3’端包含与探针和靶标之间的杂交区域重叠的部分(例如化学部分或一个或多个核苷酸)。侵入性寡核苷酸的3’端核苷酸可以或可以不与靶标中的核苷酸碱基配对。在一些实施方案中，侵入性寡核苷酸在其3’端含有与位于探针寡核苷酸的退火至靶链的部分的5’端处的序列基本上相同的序列。

[0079] 如本文所用的术语“瓣状核酸内切酶”或“FEN”是指在具有含有单链5’突出部的双链体或在由核酸另一条链置换(例如，使得在单链和双链DNA之间的接合处存在重叠核苷酸)的一条链上具有瓣状物的DNA结构上用作结构特异性核酸内切酶的一类溶核酶，通常为5’核酸酶。FEN催化磷酸二酯键在单链和双链DNA的接点处水解裂解，从而释放突出部或瓣状物。瓣状核酸内切酶由Ceska和Savers(Trends Biochem.Sci.1998 23:331-336)和Liu等人(Annu.Rev.Biochem.200473:589-615;所述文献全文以引用方式并入本文)审查。FEN可为单个酶、多亚基酶，或者可作为另一种酶或蛋白质复合物(例如，DNA聚合酶)的活性而存在。

[0080] 瓣状核酸内切酶可为热稳定性的。例如，来自归档的嗜热生物体的FEN-1瓣状核酸内切酶是典型热稳定性的。如本文所用，术语“FEN-1”是指来自真核生物或古细菌生物体的非聚合酶瓣状核酸内切酶。参见例如WO 02/070755和Kaiser M.W.等人(1999)J.Biol.Chem.,274:21387，所述文献出于所有目的全文以引用方式并入本文中。

[0081] 如本文所用，术语“裂解瓣状物”是指为瓣状测定的裂解产物的单链寡核苷酸。

[0082] 术语“盒”当参考瓣状裂解反应使用时是指配置成响应于瓣状物或探针寡核苷酸的裂解(例如在瓣状裂解测定中形成的初级结构或第一裂解结构)而生成可检测信号的寡核苷酸或寡核苷酸组合。在优选的实施方案中，所述盒与通过裂解瓣状寡核苷酸产生的非靶标裂解产物杂交以形成二级重叠裂解结构，使得所述盒然后可由同一酶例如FEN-1核酸内切酶裂解。

[0083] 在一些实施方案中，所述盒是包含发夹部分的单一寡核苷酸(即，其中盒寡核苷酸的一个部分与同一寡核苷酸的第二部分在反应条件下杂交以形成双链体的区域)。在其他实施方案中，盒包含至少两个寡核苷酸，其包含可在反应条件下形成双链体的互补部分。在优选的实施方案中，盒包含标签，例如荧光团。在特别优选的实施方案中，盒包含产生FRET效应的标记部分。

[0084] 如本文所用，术语“FRET”是指荧光共振能量转移，这是其中部分(例如荧光团)例如在其本身中或从荧光团到非荧光团(例如淬灭剂分子)转移能量的过程。在一些情况下，FRET涉及经由短范围(例如约10nm或更小)偶极-偶极相互作用将能量转移到低能量受体荧光团的激发的供体荧光团。在其他情况下，FRET涉及来自供体的荧光能量的损失和受体荧光团中的荧光增加。还在其他形式的FRET中，能量可以从激发的供体荧光团交换至非荧光分子(例如，“黑暗”淬火分子)。FRET为本领域技术人员已知的并且已得到描述(参见例如

Stryer等人,1978,Ann.Rev.Biochem.,47:819;Selvin,1995,Methods Enzymol.,246:300;Orpana,2004Biomol Eng 21,45-50;Olivier,2005Mutant Res 573,103-110,所述文献各自全文以引用方式并入本文)。

[0085] 在示例性瓣状检测测定中,侵入性寡核苷酸和瓣状寡核苷酸与靶标核酸杂交以产生具有如上所述的重叠的第一复合物。在瓣状寡核苷酸的5'端上包含未配对"瓣状物"。第一复合物为瓣状核酸内切酶例如FEN-1核酸内切酶的底物,所述核酸内切酶裂解瓣状寡核苷酸以释放5'瓣状部分。在次级反应中,释放的5'瓣状产物用作FRET盒上的侵入性寡核苷酸,以再次形成由瓣状核酸内切酶识别的结构,使得FRET盒得到切割。当荧光团和淬灭剂通过裂解FRET盒来分离时,产生高于背景荧光的可检测荧光信号。

[0086] 如本文参考核酸扩增或信号扩增的检测所用的术语"实时"是指在反应进行中时,例如在孵育或热循环期间反应中产物或信号积累的检测或测量。此检测或测量可同时发生,或者其可在扩增反应过程期间的多个离散点时发生,或者其可为组合。例如,在聚合酶链反应中,可在全部或部分热循环期间同时发生检测(例如荧光检测),或者可在一个或多个循环期间的一个或多个点时瞬时发生检测。在一些实施方案中,PCR或QuARTS反应的实时检测通过确定在多个循环中的每个循环中或在每个循环中的同一点(例如循环中的时间点或循环中的温度步骤)时的荧光水平来实现。扩增的实时检测也可称为在扩增反应"期间"的检测。

[0087] 如本文所用,术语"定量扩增数据集"是指在靶标样品例如靶标DNA的定量扩增期间获得的数据。在定量PCR或QuARTS测定的情况下,定量扩增数据集为在扩增期间,例如在多个热循环或全部热循环期间获得的荧光值的集合。定量扩增的数据不限于在反应的任何特定点时收集的数据,并且应该可在每个循环的离散点时测量或贯穿每个循环连续测量。

[0088] 如本文参考值实时PCR和PCR+INVADER测定期间收集的数据使用的缩写"Ct"和"Cp"是指跨越预定阈值的信号(例如荧光信号)指示正信号的循环。已使用各种方法计算用作信号对比浓度的决定因素的阈值,并且所述值通常表示为"跨越阈值"(Ct)或"跨越点"(Cp)。Cp值或Ct值可用于本文呈现的用于分析实时信号以确定测定或样品中变体和/或非变体组成的百分比的方法的实施方案中。

[0089] 如本文所用,术语"试剂盒"是指递送材料的任何递送系统。在反应测定的情况下,这类输送系统包括允许存储、运输反应试剂(例如,适当容器中的寡核苷酸、酶等)和/或支持材料(例如,缓冲剂、执行测定的书面指令等)或将其从一个位置输送至另一个位置的系统。举例来说,试剂盒包括一个或多个套罩(例如,盒),其含有相关反应试剂和/或支持材料。如本文使用,术语"零散试剂盒"是指包括两个或更多个单独容器的输送系统,每个容器含有全部试剂盒组分的子部分。这些容器可共同或单独输送至预定接受者。举例来说,第一容器可含有用于测定的酶,而第二容器含有寡核苷酸。

[0090] 如本文所用的术语"系统"是指出于特定目的使用的物品的集合。在一些实施方案中,物品包括使用说明书,作为例如物品、纸或可记录介质(例如DVD、CD、闪存驱动器等)上供应的信息。在一些实施方案中,说明书引导使用者到在线位置,例如网站。

[0091] 如本文所用,术语"信息"是指事实或数据的任何集合。参考使用一个或多个计算机系统(包括但不限于因特网)储存或加工的信息,所述术语是指以任何格式(例如对话、数字、光等)存储的任何数据。如本文所用,术语"与受试者相关的信息"是指关于受试者(例如

人类、植物或动物)的事实或数据。术语“基因组信息”是指关于基因组的信息,包括但不限于核酸序列、基因、甲基化百分比、等位基因频率、RNA表达水平、蛋白质表达、与基因型相关的表型等。“等位基因频率信息”是指关于等位基因频率的事实或数据,包括但不限于等位基因身份、等位基因的存在与受试者(例如人类受试者)的特征之间的统计相关性、个体或群体中等位基因的存在或不存在、等位基因存在于具有一种或多种特定特征的个体中的可能性百分比等。

[0092] 附图简述

[0093] 图1示出未转化形式和亚硫酸氢盐转化形式的标记靶标区域的示意图。示出用于检测亚硫酸氢盐转化的靶标DNA的瓣状测定引物和探针。

[0094] 图2-5提供比较简化基因组甲基化测序(RRBS,Reduced Representation Bisulfite Sequencing)结果以用于选择与肺癌相关的如实施例2所述的标记的表格,其中每行示出所指示的标记区域的平均值(通过染色体和起始和终止位置所鉴别)。对于每个区域示出每种组织类型(正常(Norm)、腺癌(Ad)、大细胞癌(LC)、小细胞癌(SC)、鳞状细胞癌(SQ)和未定义癌症(UND))的平均甲基化与来自正常受试者的血沉棕黄层样品(WBC或BC))的平均甲基化相比的比率,并且指示用每个区域标识的基因和转录物。

[0095] 图2提供比较RRBS结果以用于选择与肺腺癌相关的标记的表格。

[0096] 图3提供比较RRBS结果以用于选择与肺大细胞癌相关的标记的表格。

[0097] 图4提供比较RRBS结果以用于选择与肺小细胞癌相关的标记的表格。

[0098] 图5提供比较RRBS结果以用于选择与肺鳞状细胞癌相关的标记的表格。

[0099] 图6提供具有对应SEQ ID NO的测定靶标和检测寡核苷酸的核酸序列的表格。为了方便起见,将靶核酸(特别是靶DNA(包括亚硫酸氢盐转化的DNA))示出为单链,但应理解,本技术的实施方案包括所示序列的互补链。例如,引物和瓣状寡核苷酸可被选择来与所示靶标杂交或与和所示靶标互补的链杂交。

[0100] 图7提供示出来自实施例3的使用标记SHOX2、SOBP、ZNF781、BTACT、CYP26C1和DLX4获得的数据的6标记逻辑拟合的图表。ROC曲线分析示出0.973的曲线下面积(AUC)。

[0101] 图8提供示出来自实施例3的使用标记SHOX2、SOBP、ZNF781、CYP26C1、SUCLG2和SKI获得的数据的6标记逻辑拟合的图表。ROC曲线分析示出0.97982的曲线下面积(AUC)。

[0102] 图9A-9I示出显示来自实施例6的数据的个别标记逻辑拟合的图表。

[0103] 图10提供示出使用标记BARX1、FLJ45983、SOBP、HOPX、IFFO1和ZNF781得到的来自实施例6的数据的6标记逻辑拟合的图表。

具体实施方案

[0104] 本文提供与选择用于测定中的核酸标记以用于检测和定量DNA例如甲基化DNA并中核酸检测测定中使用所述标记相关的技术。具体地,本技术设计使用甲基化测定检测肺癌。

[0105] 在各种实施方案的该详细描述中,出于解释的目的,阐述了大量具体的细节,以提供对所公开的实施方案的透彻理解。然而,本领域的技术人员将理解,可利用或无需这些具体的细节来实践这些各种实施方案。在其他情况下,结构和设备以框图的形式示出。另外,本领域的技术人员能够容易地理解,方法呈现和执行的特定顺序是说明性的,并且可以设

想所述顺序可以改变且仍保持在本文公开的各种实施方案的精神和范围内。

[0106] 在一些实施方案中，标记为100个或更少个碱基的区域，标记为500个或更少个碱基的区域，标记为1000个或更少个碱基的区域，标记为5000个或更少个碱基的区域，或者在一些实施方案中标记为一个碱基。在一些实施方案中，标记为高CpG密度启动子。

[0107] 本技术不受样品类型的限制。例如，在一些实施方案中，样品是粪便样品、组织样品、痰、血液样品(例如血浆、血清、全血)、排泄物或尿液样品。

[0108] 另外，本技术不限于用于确定甲基化状态的方法。在一些实施方案中，测定包括使用甲基化特异性聚合酶链反应、核酸测序、质谱、甲基化特异性核酸酶、基于质量的分离或靶标捕获。在一些实施方案中，测定包括使用甲基化特异性寡核苷酸。在一些实施方案中，本技术使用大量平行测序(例如下一代测序)来确定甲基化状态，例如合成测序、实时(例如单分子)测序、珠粒乳液测序、纳米孔测序等。

[0109] 本技术提供用于检测差异甲基化的区域(DMR)的试剂。在一些实施方案中，提供一种寡核苷酸，所述寡核苷酸包含以下序列：与具有选自BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX的标注的染色体区域互补，优选地与选自子集SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2、EMX1、CYP26C1、SOBP、SUCLG2、SHOX2、ZDHHC1、NFIX、FLJ45983、HOXA9、B3GALT6、ZNF781、SP9、BARX1和SKI的标记互补；或者与选自限定以下各项的任何标记子集的标记互补：选自由ZNF781、BARX1和EMX1组成的组；选自由SHOX2、SOBP、ZNF781、CYP26C1、SUCLG2和SKI组成的组；选自由SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2和EMX1组成的组；选自由SHOX2、SOBP、ZNF781、BTACT、CYP26C1和DLX4组成的组；或者选自由SHOX2、SOBP、ZNF781、CYP26C1、SUCLG2和SKI组成的组。

[0110] 提供试剂盒实施方案，例如包含以下各项的试剂盒：亚硫酸氢盐试剂；以及对照核酸，所述对照核酸包含具有选自以下的标注的染色体区域：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX，优选地来自如上所述的任何标记子集，并且具有与未患有癌症(例如肺癌)的受试者相关的甲基化状态。在一些实施方案中，试剂盒包括亚硫酸氢盐试剂和如本文所述的寡核苷酸。在一些实施方案中，试剂盒包括亚硫酸氢盐试剂和对照核酸，所述对照核酸包含来自此染色体区域的序列并具有与

患有肺癌的受试者相关的甲基化状态。

[0111] 本技术涉及组合物(例如反应混合物)的实施方案。在一些实施方案中,提供一种包含核酸和亚硫酸氢盐试剂的组合物,所述核酸包含具有选自以下的标注的染色体区域:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX,优选地来自如上所述的任何标记子集。一些实施方案提供一种包含核酸和如本文所述的寡核苷酸的组合物,所述核酸包含具有选自以下的标注的染色体区域:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX,优选地来自如上所述的任何标记子集。一些实施方案提供一种包含核酸和甲基化特异性限制性酶的组合物,所述核酸包含具有选自以下的标注的染色体区域:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX,优选地来自如上所述的任何标记子集。一些实施方案提供一种包含核酸和聚合酶的组合物,所述核酸包含具有选自以下的标注的染色体区域:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX,优选地来自如上所述的任何标记子集。

[0112] 提供用于在从受试者获得的样品中筛选肿瘤(例如肺癌)的另外相关方法实施方

案，例如一种方法包括确定样品中标记的甲基化状态，所述标记包含具有选自以下的标注的染色体区域中的碱基：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX，优选地来自如上所述的任何标记子集；比较来自所述受试者样品的标记的甲基化状态与来自未患有肺癌的受试者的正常对照样品的标记的甲基化状态；以及确定所述受试者样品与正常对照样品的甲基化状态的差异的置信区间和/或p值。在一些实施方案中，置信区间为90％、95％、97.5％、98％、99％、99.5％、99.9％或者99.99％并且p值为0.1、0.05、0.025、0.02、0.01、0.005、0.001或0.0001。方法的一些实施方案提供以下步骤：将包含具有选自以下的标注的染色体区域的核酸与亚硫酸氢盐试剂反应以产生亚硫酸氢盐反应的核酸：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX，优选地来自如上所述的任何标记子集；对所述亚硫酸氢盐反应的核酸进行测序以提供所述亚硫酸氢盐反应的核酸的核苷酸序列；比较所述亚硫酸氢盐反应的核酸的核苷酸序列与包含来自未患有肺癌的受试者的染色体区域的核酸的核苷酸序列以鉴别两种序列的差异；以及当存在差异时将所述受试者鉴别为患有肿瘤。

[0113] 通过本技术提供用于在从受试者获得的样品中筛选肺癌的系统。系统的示例性实施方案包括例如一种用于在从受试者获得的样品中筛选肺癌的系统，所述系统包括被配置成确定样品的甲基化状态的分析部件、被配置成比较所述样品的甲基化状态与数据库中记录的对照样品或参考样品甲基化状态、以及被配置成警告使用者癌症相关的甲基化状态的警告。在一些实施方案中通过接收来自多个测定的结果的软件部件确定警告(例如，确定多种标记的甲基化状态，例如具有选自以下的标注的染色体区域，以及基于所述多个结果计算报告的值或结果：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、

TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX，优选地来自如上所述的任何标记子集。一些实施方案提供与具有选自以下的标注的每个染色体区域相关的加权参数的数据库，在本文中提供用于计算使用者(例如像外科医生、护士、临床医生等)报告的值或结果和/或警告：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX，优选地来自如上所述的任何标记子集。在一些实施方案中，报告来自多个测定的全部结果，并且在一些实施方案中，使用一个或多个结果以基于来自多个测定的指示受试者肺癌风险的一个或多个结果的组合提供评分、值或结果。

[0114] 在系统的一些实施方案中，样品包含核酸，所述核酸包含具有选自以下的标注的染色体区域：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX，优选地来自如上所述的任何标记子集。在一些实施方案中，所述系统还包括用于分离核酸的部件、用于收集样品的部件，诸如用于收集粪便样品的部件。在一些实施方案中，所述系统包含核酸序列，所述核酸序列包含具有选自以下的标注的染色体区域：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX，优选地来自如上所述的任何标记子集。在一些实施方案中，数据集包含来自未患有肺癌的受试者的核酸序列。还提供核酸，例如核酸集合，每种核酸具有包含具有选自以下的标注的染色体区域的序列：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、

KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX，优选地来自如上所述的任何标记子集。

[0115] 相关系统实施方案包括所述的核酸集合和与所述核酸集合相关的核酸序列的数据库。一些实施方案还包括亚硫酸氢盐试剂。而且，一些实施方案还包括核酸测序仪。

[0116] 在某些实施方案中，提供用于表征从人类受试者获得的样品的方法，包括a)从人类受试者获得样品；b)测定所述样品中的一种或多种标记的甲基化状态，其中所述标记包含具有选自以下标记组的标注的染色体区域中的碱基：BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX，优选地来自如上所述的任何标记子集；以及c)比较所测定标记的甲基化状态与在未患有肿瘤的受试者中测定的标记的甲基化状态。

[0117] 在一些实施方案中，本技术涉及评定生物样品中一种或多种本文所鉴别的标记的存在和甲基化状态。这些标记包含如本文所讨论的一个或多个差异甲基化区域(DMR)。在本技术的实施方案中评定甲基化状态。这样，本文所提供的技术不限于测量基因甲基化状态的方法。例如，在一些实施方案中，通过基因组扫描方法测量甲基化状态。例如，一种方法涉及限制性地标基因组扫描(Kawai等人(1994)Mol.Cell.Biol.14:7421-7427)并且另一种方法涉及甲基化特异性的任意引物PCR(Gonzalgo等人.(1997)Cancer Res.57:594-599)。在一些实施方案中，通过用甲基化特异性限制性酶(特别是甲基化敏感性酶)消化基因组DNA随后对目标区域进行DNA印迹分析(消化-DNA印迹法)来监测站特定CpG位点处的甲基化模式的改变。在一些实施方案中，分析甲基化模式的改变涉及包括用一种或多种甲基化特异性限制性酶消化基因组DNA并分析指示所分析区域的甲基化状态的裂解或非裂解区域的过程。在一些实施方案中，分析处理的DNA包括PCR扩增，其中扩增结果指示DNA是否被限制性酶裂解。在一些实施方案中，评定所产生的扩增产物的存在、不存在、量、大小和序列中的一种或多种，以分析目标DNA的甲基化状态。参见例如Melnikov等人，(2005)Nucl.Acids Res,33(10):e93;Hua等人，(2011)Exp.Mol.Pathol.91(1):455-60;以及Singer-Sam等人.(1990)Nucl.Acids Res.18:687。另外，已报告其他技术，其利用DNA的亚硫酸氢盐处理作为甲基化分析的起始点。这些包括甲基化特异性PCR(MSP)(Herman等人.(1992)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93:9821-9826)和由亚硫酸氢盐转化的DNA扩增的PCR产物的限制性酶消化(Sadri和Hornsby(1996)Nucl.Acids Res.24:5058-5059;以及Xiong和Laird(1997)Nucl.Acids Res.25:2532-2534)。已开发用于检测基因突变(Kuppuswamy等人.(1991)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:1143-1147)和定量等位基因特异性表达(Szabo和Mann(1995)Genes Dev.9:3097-3108;以及Singer-Sam等人.(1992)PCR Methods Appl.1:160-163)的PCR技术。此类技术使用内部引物，所述内部引物退火至PCR生成的模板并且在

有待测定的单一核苷酸的5'处立即终止。在一些实施方案中使用如美国专利号7,037,650所述的使用“定量Ms-SNuPE测定”的方法。

[0118] 在评价甲基化状态时，甲基化状态通常表示为在特定位点处(例如，在单一核苷酸处、在特定区域或基因座处、在更长目标序列处，例如多至约100-bp、200-bp、500-bp、1000-bp的DNA子序列或更长)甲基化的DNA单独链相对于样品中包含该特定位点的DNA的总群体的分数或百分比。传统上，通过PCR使用校准器测定未甲基化核酸的量。然后，已知量的DNA为亚硫酸氢盐处理的并且所得甲基化特异性序列使用实时PCR或其他指数扩增，例如QuARTS测定(例如，如美国专利号8,361,720;8,715,937;8,916,344;以及9,212,392，以及美国专利申请序列号15/841,006所提供)来确定。

[0119] 例如，在一些实施方案中，方法包括通过使用外部标准物生成未甲基化靶标的标准曲线。所述标准曲线由至少两个点构造并且使未甲基化DNA的实时Ct值与已知定量标准相关联。然后，甲基化靶标的第二标准化曲线由至少两个点和外部标准物构造。此第二标准曲线使甲基化DNA的Ct与已知定量标准物相关联。接着，确定甲基化和未甲基化群体的测试样品Ct值并且由通过前两个步骤产生的标准曲线计算DNA的基因组等效物。在目标位点处的甲基化百分比由甲基化DNA的量相对于群体中DNA的总量来计算，例如(甲基化DNA的数目)/(甲基化DNA的数目+未甲基化DNA的数目)×100。

[0120] 本文还提供用于实践所述方法的组合物和试剂盒。例如，在一些实施方案中，单独或以集合形式提供对一种或多种标记有特异性的试剂(例如引物、探针)(例如，用于扩增多种标记的引物对集合)。还提供用于执行检测测定的额外试剂(例如，用于进行QuARTS、PCR、测序、亚硫酸氢盐或其他测定的酶、缓冲液、阳性和阴性对照)。在一些实施方案中，提供含有执行方法所必需、所足够或适用于执行方法的一种或多种试剂的试剂盒。还提供含有所述试剂的反应混合物。进一步提供含有多种试剂的主混合物试剂集合，所述试剂可以添加到彼此中和/或添加到测试样品中以完成反应混合物。

[0121] 用于分离适用于这些测定技术的DNA的方法在本领域中是已知的。具体地，一些实施方案包括分离核酸，如美国专利申请序列号13/470,251(“Isolation of Nucleic Acids”)所述的，所述申请全文以引用的方式并入本文。

[0122] 基因组DNA可以通过任何手段分离，包括使用可商购获得的试剂盒。简言之，其中目标DNA由细胞膜封装，生物样品必须通过酶促、化学或机械手段破坏和裂解。然后可从DNA溶液中清除蛋白质和其他污染物，例如通过用蛋白酶K消化。然后从所述溶液中回收基因组DNA。这可以通过多种方法进行，包括盐析、有机提取、或将DNA结合到固相支持物。方法的选择将受到多种因素的影响，包括时间、成本和需要的DNA量。包含肿瘤物质或肿瘤前物质的全部临床样品类型适用于在本发明方法中使用，例如细胞系、组织玻片、活检物、石蜡包埋组织、体液、粪便、结肠流出物、尿液、血浆、血清、全血、分离的血细胞、从血液分离的细胞以及其组合。

[0123] 本技术不限于用于准备样品并提供用于测试的核酸的方法。例如，在一些实施方案中，使用直接基因捕获(例如，如美国专利申请序列号61/485386所详述的)或通过相关方法从粪便样品或从血液或从血浆样品中分离DNA。

[0124] 本技术涉及分析可能与肺癌相关的或可被检查来确定不存在肺癌的任何样品。例如，在一些实施方案中，样品包括从患者获得的组织和/或生物流体。在一些实施方案中，所

述样品包括分泌物。在一些实施方案中，所述样品包括痰、血液、血清、血浆、胃分泌物、肺组织样品、从粪便回收的肺细胞或肺DNA。在一些实施方案中，受试者是人类。此类样品可以通过本领域已知的任何数目的手段获得，诸如技术人员将清楚的。

[0125] I.检测肺癌的甲基化测定

[0126] 候选的甲基化DNA标记通过对所选肺癌病例和肺对照样品进行非偏置全甲基化组测序来鉴别。首先标记候选物进一步在具有119种对照的255位独立患者中评价，所述对照中37种来自良性结节，并且136个病例包括全部肺癌亚型。从患者组织样品提取的DNA是亚硫酸氢盐处理的并且然后作为归一化基因的候选标记和β-肌动蛋白(ACTB)通过定量等位基因特异性实时靶标和信号扩增(QuARTS扩增)来测定。QuARTS测定化学对于甲基化标记选择和筛选产生高辨别力。

[0127] 在对个别标记候选物进行接收器操作者特征分析时，曲线下面积(AUC)的范围从0.512至0.941。在100％特异性下，8种甲基化标记(SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.12.526、HOXB2和EMX1)的组合小组跨越全部肺癌亚型产生98.5％的敏感性。另外，使用8种标记的小组，良性肺结节不会产生假阳性。

[0128] II.甲基化检测测定和试剂盒

[0129] 本文所述的标记可用于多种甲基化检测测定。用于分析核酸是否存在5-甲基胞嘧啶的最频繁使用的方法是基于Frommer等人描述的用于检测DNA中的5-甲基胞嘧啶的亚硫酸氢盐方法(Frommer等人.(1992)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:1827-31，出于所有目的全文以引用的方式明确并入本文)或其变型。映射5-甲基胞嘧啶的亚硫酸氢盐方法是基于以下观察：胞嘧啶而非5-甲基胞嘧啶与亚硫酸氢离子(也称为亚硫酸氢根)反应。所述反应通常根据以下步骤进行：首先，胞嘧啶与亚硫酸氢根反应以形成磺化嘧啶。接着，磺化反应中间体自发脱氨基产生磺化尿嘧啶。最终，磺化尿嘧啶在碱性条件下脱磺化以形成尿嘧啶。检测是可能的，因为尿嘧啶碱基与腺嘌呤配对(因此像胸腺嘧啶一样起作用)，而5-甲基胞嘧啶与鸟嘌呤配对(因此像胞嘧啶一样起作用)。这使得甲基化胞嘧啶与未甲基化胞嘧啶的辨别可以通过例如亚硫酸氢盐基因组测序(Grigg G和Clark S,Bioessays(1994)16:431-36;Grigg G,DNA Seq.(1996)6:189-98)、甲基化特异性PCR(MSP)(如例如美国专利号5,786,146所公开)、或使用包括序列特异性探针裂解的测定例如QuARTS瓣状核酸内切酶测定(参见例如Zou等人.(2010)“Sensitive quantification of methylated markers with a novel methylation specific technology”Clin Chem 56:A199;以及美国专利号8,361,720;8,715,937;8,916,344;以及9,212,392来进行。

[0130] 一些常规技术涉及包括以下的方法：将有待分析的DNA包封在琼脂糖基质中，从而防止DNA扩散和复性(亚硫酸氢盐仅与单链DNA反应)，以及用快速渗析置换沉淀和纯化步骤(Olek A等人.(1996)“Amodified and improved method for bisulfite based cytosine methylation analysis”Nucleic Acids Res.24:5064-6)。因此可以分析个别细胞的甲基化状况，说明所述方法的实用性和敏感性。用于检测5-甲基胞嘧啶的常规方法的概述由Rein,T.等人.(1998)Nucleic Acids Res.26:2255提供。

[0131] 亚硫酸氢盐技术通常涉及在亚硫酸氢盐处理之后扩增已知核酸的短特异性片段，然后通过测序(Olek和Walter(1997)Nat.Genet.17:275-6)或引物延伸反应(Gonzalgo和Jones(1997)Nucleic Acids Res.25:2529-31;WO 95/00669;美国专利号6,251,594)测定

产物以分析个别胞嘧啶位置。一些方法使用酶促消化(Xiong和Laird(1997)Nucleic Acids Res.25:2532-4)。在本领域中也已描述通过杂交进行的检测(Olek等人,WO 99/28498)。另外,已描述用于对个别基因进行甲基化检测的亚硫酸氢盐技术的使用(Grigg和Clark(1994)Bioessays 16:431-6;Zeschnigk等人(1997)Hum Mol Genet.6:387-95;Feil等人(1994)Nucleic Acids Res.22:695;Martin等人(1995)Gene 157:261-4;WO 9746705;WO 9515373)。

[0132] 各种甲基化测定程序可以与根据本技术的亚硫酸氢盐处理结合使用。这些测定允许确定核酸序列内一个或多个CpG二核苷酸(例如,CpG岛)的甲基化状态。除其他技术之外,此类测定涉及亚硫酸氢盐处理的核酸的测序、PCR(用于序列特异性扩增)、DNA印迹分析以及使用甲基化特异性限制性酶(例如甲基化敏感性酶或甲基化依赖性酶)。

[0133] 例如,已简化基因组测序以用于通过使用亚硫酸氢盐处理来分析甲基化模式和5-甲基胞嘧啶分布(Frommer等人(1992)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:1827-1831)。另外,由亚硫酸氢盐转化的DNA扩增的PCR产物的限制性酶消化可用于评定甲基化状态,例如,如Sadri和Hornsby(1997)Nucl.Acids Res.24:5058-5059所述的或者如称为COBRA(组合亚硫酸氢盐限制性分析)的方法中所体现的(Xiong和Laird(1997)Nucleic Acids Res.25:2532-2534)。

[0134] COBRA™分析时适用于测定少量基因组DNA中特定基因座处的DNA甲基化水平的定量甲基化测定(Xiong和Laird,Nucleic Acids Res.25:2532-2534,1997)。简言之,限制性酶消化用于揭示亚硫酸氢钠处理的DNA的PCR产物中的甲基化依赖性序列差异。甲基化依赖性序列差异首先通过根据Frommer等人描述的程序进行的标准亚硫酸氢盐处理引入到基因组DNA中(Proc.Natl.Acad.Sci.USA89:1827-1831,1992)。亚硫酸氢盐转化的DNA的PCR扩增然后使用对目标CpG岛有特异性的引物进行,随后进行限制性核酸内切酶消化、凝胶电泳和使用特异性标记的杂交探针的检测。初始DNA样品中的甲基化水平以线性定量方式跨越广谱的DNA甲基化水平由相对量的消化和未消化PCR产物表示。另外,此技术可以可靠地应用于从显微切割的石蜡包埋的组织样品获得的DNA。

[0135] 用于COBRA™分析的典型试剂(例如,如典型基于COBRA™的试剂盒中可见的)可以包括但不限于:用于特定基因座(例如,特定基因、标记、基因区域、标记区域、亚硫酸氢盐处理的DNA序列、CpG岛等)的PCR引物;限制性酶和适当缓冲液;基因杂交寡核苷酸;对照杂交寡核苷酸;用于寡核苷酸探针的激酶标记试剂盒;以及标记的核苷酸。另外,亚硫酸氢盐转化试剂可包括:DNA变性缓冲液;磺化缓冲液;DNA回收试剂或试剂盒(例如,沉淀、超滤、亲和力柱);脱磺化缓冲液;以及DNA回收组分。

[0136] 测定诸如“MethyLight™”(基于荧光的实时PCR技术)(Eads等人.,Cancer Res.59:2302-2306,1999)、Ms-SNuPE™(甲基化敏感性单核苷酸引物延伸)反应(Gonzalgo和Jones,Nucleic Acids Res.25:2529-2531,1997)、甲基化特异性PCR(“MSP”;Herman等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93:9821-9826,1996;美国专利号5,786,146)以及甲基化CpG岛扩增(“MCA”;Toyota等人,Cancer Res.59:2307-12,1999)单独使用或与这些方法中的一种或多种组合使用。

[0137] “HeavyMethyl™”测定技术是用于基于亚硫酸氢盐处理的DNA的甲基化特异性扩增来评定甲基化差异的定量方法。覆盖扩增引物之间的CpG位置或者由扩增引物覆盖的甲基

化特异性阻断探针(“阻断剂”)使得能够对核酸样品进行甲基化特异性选择性扩增。

[0138] 术语“HeavyMethyl™MethyLight™”测定是指MethyLight™测定变型的HeavyMethyl™MethyLight™测定,其中MethyLight™测定与覆盖扩增引物之间的CpG位置的甲基化特异性阻断探针组合。HeavyMethyl™测定也可以与甲基化特异性扩增引物组合使用。

[0139] 用于HeavyMethyl™分析的典型试剂(例如,如典型基于MethyLight™的试剂盒中可见的)可以包括但不限于:用于特定基因座(例如,特定基因、标记、基因区域、标记区域、亚硫酸氢盐处理的DNA序列、CpG岛或亚硫酸氢盐处理的DNA序列或CpG岛等)的PCR引物;阻断寡核苷酸;优化的PCR缓冲液和脱氧核苷酸;以及Taq聚合酶。

[0140] MSP(甲基化特异性PCR)允许独立于甲基化特异性限制性酶的使用而评定CpG岛内事实上任何CpG位点组的甲基化状况(Herman等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93:9821-9826,1996;美国专利号5,786,146)。简言之,DNA通过亚硫酸氢钠修饰,所述亚硫酸氢钠将未甲基化而非甲基化胞嘧啶转化成尿嘧啶,并且随后用对甲基化对比未甲基化DNA有特异性的引物扩增产物。MSP仅需要少量DNA,对给定CpG岛基因座的0.1%甲基化等位基因敏感,并且可以对从石蜡包埋的样品提取的DNA进行。用于MSP分析的典型试剂(例如,如典型基于MSP的试剂盒中可见的)可包括但不限于:用于特定基因座(例如,特定基因、标记、基因区域、标记区域、亚硫酸氢盐处理的DNA序列、CpG岛等)的甲基化和未甲基化PCR引物;优化的PCR缓冲液和脱氧核苷酸,以及特定探针。

[0141] MethyLight™测定是利用基于荧光的实时PCR(例如TaqMan®)的高通量定量甲基化测定,其不需要在PCR步骤之后进一步操纵(Eads等人,Cancer Res.59:2302-2306,1999)。简言之,MethyLight™过程以基因组DNA的混合样品开始,所述基因组DNA根据标准程序在亚硫酸氢钠反应中转化成甲基化依赖性序列差异的混合集合(亚硫酸氢盐过程将未甲基化胞嘧啶残基转化成尿嘧啶)。然后在“偏置的”反应中例如用重叠已知CpG二核苷酸的PCR引物进行基于荧光的PCR。在扩增过程的水平下并且在荧光检测过程的水平下进行序列辨别。

[0142] 将MethyLight™测定用作核酸(例如基因组DNA样品)中的甲基化模式的定量测试,其中序列辨别在探针杂交水平下发生。在定量型式中,PCR反应在重叠特定推定甲基化位点的荧光探针存在下提供甲基化特定扩增。其中引物和探针二者均不重叠任何CpG二核苷酸的反应提供一定量输入DNA的未偏置对照。或者,用于基因组甲基化的定性测试通过用不覆盖已知甲基化位点(例如,HeavyMethyl™和MSP技术的基于荧光的型式)的对照寡核苷酸或者用覆盖潜在甲基化位点的寡核苷酸探测偏置的PCR集合来实现。

[0143] MethyLight™过程与任何适合探针(例如“TaqMan®”探针、Lightcycler®探针等)一起使用。例如,在一些应用中,双链基因组DNA用亚硫酸氢钠处理并且经历使用TaqMan®探针,例如使用MSP引物和/或HeavyMethyl阻断剂寡核苷酸和TaqMan®探针进行的两组PCR反应之一。TaqMan®探针用荧光“报告基因”和“淬灭剂”分子双重标记并且被设计为对相对高GC含量的区域有特异性,使得其在PCR循环中在比正向或反向引物高约10℃的高温度下熔化。这允许TaqMan®探针在PCR退火/延长步骤期间保持完全杂交。

随着Taq聚合酶在PCR期间酶促合成新链，它最终将到达退火的TaqMan®探针。Taq聚合酶5′至3′内切核苷酸活性将通过消化TaqMan®探针来置换所述探针以释放荧光报告分子，以使用实时荧光检测系统定量检测器新的未淬灭信号。

[0144] 用于MethyLight™分析的典型试剂(例如，如典型基于MethyLight™的试剂盒中可见的)可以包括但不限于：用于特定基因座(例如，特定基因、标记、基因区域、标记区域、亚硫酸氢盐处理的DNA序列、CpG岛等)的PCR引物；TaqMan®或Lightcycler®探针；优化的PCR缓冲液和脱氧核苷酸；以及Taq聚合酶。

[0145] QM™(定量甲基化)测定是用于基因组DNA样品中的甲基化模式的替代性定量测试，其中序列辨别在探针杂交水平下发生。在此定量型式中，PCR反应在重叠特定推定甲基化位点的荧光探针存在下提供未偏置扩增。其中引物和探针二者均不重叠任何CpG二核苷酸的反应提供一定量输入DNA的未偏置对照。或者，用于基因组甲基化的定性测试通过用不覆盖已知甲基化位点(HeavyMethyl™和MSP技术的基于荧光的型式)的对照寡核苷酸或者用覆盖潜在甲基化位点的寡核苷酸探测偏置的PCR集合来实现。

[0146] QM™过程可以与任何适合的探针，例如“TaqMan®”探针、Lightcycler®探针一起用于扩增过程中。例如，双链基因组DNA用亚硫酸氢钠处理并且经历未偏置引物和TaqMan®探针。TaqMan®探针用荧光“报告基因”和“淬灭剂”分子双重标记并且被设计为对相对高GC含量的区域有特异性，使得其在PCR循环中在比正向或反向引物高约10℃的高温度下熔化出来。这允许TaqMan®探针在PCR退火/延长步骤期间保持完全杂交。随着Taq聚合酶在PCR期间酶促合成新链，它最终将到达退火的TaqMan®探针。Taq聚合酶5′至3′内切核苷酸活性将通过消化TaqMan®探针来置换所述探针以释放荧光报告分子，以使用实时荧光检测系统定量检测器新的未淬灭信号。用于QM™分析的典型试剂(例如，如典型基于QM™的试剂盒中可见的)可以包括但不限于：用于特定基因座(例如，特定基因、标记、基因区域、标记区域、亚硫酸氢盐处理的DNA序列、CpG岛等)的PCR引物；TaqMan®或Lightcycler®探针；优化的PCR缓冲液和脱氧核苷酸；以及Taq聚合酶。

[0147] Ms-SNuPE™技术为用于基于DNA的亚硫酸氢盐处理评定在特定CpG位点处的甲基化差异的定量方法，随后进行单核苷酸引物延长(Gonzalgo和Jones,Nucleic Acids Res.25:2529-2531,1997)。简言之，基因组DNA与亚硫酸氢钠反应以将未甲基化胞嘧啶转化成尿嘧啶，同时留下5-甲基胞嘧啶未改变。然后使用对亚硫酸氢盐转化的DNA有特异性的PCR引物进行所需靶标序列的扩增，并且分离所得产物并将其用作在目标CpG位点处进行甲基化分析的模板。可以分析少量DNA(例如，显微切割病理切片)并且这避免利用限制性酶来确定CpG位点处的甲基化状况。

[0148] 用于Ms-SNuPE™分析的典型试剂(例如，如典型基于Ms-SNuPE™的试剂盒中可见的)可以包括但不限于：用于特定基因座(例如，特定基因、标记、基因区域、标记区域、亚硫酸氢盐处理的DNA序列、CpG岛等)的PCR引物；优化的PCR缓冲液和脱氧核苷酸；凝胶提取试剂盒；阳性对照引物；用于特定基因座的Ms-SNuPE™引物；反应缓冲液(用于Ms-SNuPE反应)；以及标记的核苷酸。另外，亚硫酸氢盐转化试剂可包括：DNA变性缓冲液；磺化缓冲液；DNA回

收试剂或试剂盒(例如,沉淀、超滤、亲和力柱);脱磺化缓冲液;以及DNA回收组分。

[0149] 简化基因组甲基化测序(RRBS)以核酸的亚硫酸氢盐处理开始,以将所有未甲基化胞嘧啶转化成尿嘧啶,随后进行限制性酶消化(例如,通过识别包括CG序列的位点的酶诸如MspI)并在偶合至衔接子配体之后对片段进行完全测序。限制性酶的选择丰富了CpG密集区域的片段,从而减少可在分析期间映射到多个基因位置的冗余序列的数目。这样,RRBS通过选择用于测序的限制性片段的子集(例如通过使用制备型凝胶电泳进行尺寸选择)来减小核酸样品的复杂性。与全基因组亚硫酸氢盐测序相反,通过限制性酶消化产生的每个片段含有至少一个CpG二核苷酸的DNA甲基化信息。这样,RRBS使样品富集在这些区域中具有高频率限制性酶切割位点的启动子、CpG岛和其他基因组特征部并且因此提供评定一个或多个基因组基因座的甲基化状态的测定。

[0150] RRBS的典型方案包括用限制性酶诸如MspI消化核酸样品、在突出部和A-尾部填充、连接衔接子、亚硫酸氢盐转化以及PCR的步骤。参见例如等人(2005)"Genome-scale DNA methylation mapping of clinical samples at single-nucleotide resolution"Nat Methods 7:133-6;Meissner等人(2005)"Reduced representation bisulfite sequencing for comparative high-resolution DNA methylation analysis"Nucleic Acids Res.33:5868-77。

[0151] 在一些实施方案中,使用定量等位基因特异性实时靶标和信号扩增(QuARTS)测定来评价甲基化状态。三种反应依次在每个QuARTS测定中发生,包括初级反应中的扩增(反应1)和靶标探针裂解(反应2);以及次级反应中的FRET裂解和荧光信号生成(反应3)。当用特定引物扩增靶标核酸时,具有瓣状序列的特定检测探针松散地结合扩增子。特定侵入性寡核苷酸在靶标结合位点处的存在使得5′核酸酶例如FEN-1核酸内切酶通过在检测探针与瓣状序列之间切割来释放瓣状序列。瓣状序列与对应FRET盒的非发夹部分互补。因此,瓣状序列用作FRET盒上的侵入性寡核苷酸并且在FRET盒荧光团与淬灭剂之间实现裂解,从而产生荧光信号。裂解反应可以每个靶标切割多个探针并且因此每个瓣状物释放多个荧光团,从而提供指数信号扩增。QuARTS可以在单个反应中通过使用具有不同染料的FRET盒良好检测多个靶标。参见例如,Zou等人(2010)"Sensitive quantification of methylated markers with a novel methylation specific technology"Clin Chem 56:A199),以及美国专利号8,361,720;8,715,937;8,916,344;以及9,212,392,其各自出于所有目的以引用的方式并入本文。

[0152] 在一些实施方案中,纯化亚硫酸氢盐处理的DNA,之后定量。这可以通过本领域已知的任何手段进行,诸如但不限于超滤,例如通过Microcon™柱(由Millipore™制造)。根据修改的制造商方案进行纯化(参见例如,PCT/EP2004/011715,其全文以引用的方式并入本文)。在一些实施方案中,亚硫酸氢盐处理的DNA结合固体支持体,例如磁珠,并且在DNA结合支持体时进行脱磺化和洗涤。例如在WO2013/116375和美国专利号9,315,853中提供此类实施方案的实例。在某些优选的实施方案中,支持体结合的DNA准备好用于在支持体上进行脱磺化和洗涤之后立即进行甲基化测定。在一些实施方案中,在测定之前从支持体洗脱脱磺化DNA。

[0153] 在一些实施方案中,使用根据本发明的引物寡核苷酸集合(例如参见图1)和扩增酶扩增处理的DNA的片段。若干DNA区段的扩增可以在同一个反应容器中同时进行。通常,扩

增使用聚合酶链反应(PCR)进行。

[0154] 用于分离适用于这些测定技术的DNA的方法在本领域中是已知的。具体地，一些实施方案包括分离核酸，如美国专利号9,000,146和9,163,278所述的，所述专利各自全文以引用的方式并入本文。

[0155] 在一些实施方案中，本文所述的标记用于对粪便样品进行的QUARTS测定中。在一些实施方案中，提供用于产生DNA样品的方法并且具体地是用于产生包含小体积(例如小于100、小于60微升)的高度纯化的低丰度核酸并且基本上和/或有效地不含抑制用于测试DNA样品的测定(例如，PCR、INVADER、QuARTS测定等)的物质的DNA样品的方法。此类DNA样品可用于诊断测定中，所述诊断测定定性地检测存在于从患者采集的样品中的基因、基因变体(例如等位基因)或基因修饰(例如甲基化)的存在或者定量测量它们的活性、表达或量。例如，一些癌症与特定突变体等位基因或特定甲基化状态的存在相关，并且因此检测和/或定量此类突变体等位基因或甲基化状态在癌症的诊断和治疗方面具有预测价值。

[0156] 许多有价值的基因标记以极低的量存在于样品中并且产生此类标记的许多事件是罕见的。因此，甚至敏感性检测方法诸如PCR需要大量DNA以提供足够的低丰度靶标以满足或取代测定的检测阈值。此外，甚至少量抑制性物质的存在会损害涉及检测此少量靶标的这些测定的准确性和精确性。因此，本文提供了提供体积和浓度的必需管理以产生此类DNA样品的方法。

[0157] 在一些实施方案中，样品包括血液、血清、血浆或唾液。在一些实施方案中，受试者是人类。此类样品可以通过本领域已知的任何数目的手段获得，诸如技术人员将清楚的。无细胞或基本上无细胞样品可以通过使样品经历本领域技术人员已知的各种技术来获得，本技术包括但不限于离心和过滤。尽管通常优选的是不使用侵入性技术获得样品，但是获得诸如组织均质物、组织切片和活检物试样仍可为优选的。本技术不限于用于准备样品并提供用于测试的核酸的方法。例如，在一些实施方案中，使用直接基因捕获(例如，如美国专利号8,808,990和9,169,511以及WO 2012/155072所详述的)或通过相关方法从粪便样品或从血液或从血浆样品中分离DNA。

[0158] 标记的分析可以单独进行或与一种测试样品内的额外标记同时进行。例如，若干种标记可以组合到用于有效处理多种样品并用于潜在提供更大诊断和/或预后准确性的一种测试中。另外，本领域技术人员将认识到测试来自同一位受试者的多个样品(例如，在连续时间点)的价值。系列样品的此测试可允许鉴别标记甲基化状态随着时间的改变。甲基化状态的改变以及甲基化状态的改变的不存在可以提供关于疾病状况的有用信息，包括但不限于鉴别从事件开始的近似时间、可挽救组织的存在和量、药物疗法的适当性、不同疗法的有效性以及受试者结果的鉴别，包括未来事件的风险。

[0159] 生物标记的分析可以各种物理形式进行。例如，微升板或自动化的使用可以用于帮助处理大量测试样品。或者，可开发单一样品形式以例如在回廊走动或急诊室环境中及时帮助进行即时处理和诊断。

[0160] 预期本技术的实施方案以试剂盒的形式提供。所述试剂盒包括本文所述的组合物、设备、装置等的实施方案和试剂盒的使用说明书。此类说明书描述了用于制备来自样品的分析物的适当方法，例如用于收集样品并由所述样品制备核酸的方法。试剂盒的个别组分被包装在适当容器和包装(例如，小瓶、箱、泡罩包装、安瓿、广口瓶、瓶、管等)中并且所述

组分一起包装在适当容器(例如,一个或多个箱)中以方便存储、运输和/或由使用者使用试剂盒。应当理解,液体组分(例如缓冲液)可以冻干形式提供以由使用者重构。试剂盒可包括用于评定、验证和/或确保试剂盒的性能的对照或参考。例如,用于测定存在于样品中的核酸的量的试剂盒可包括对照,所述对照包括已知浓度的同一种或另一种用于比较的核酸并且在一些实施方案中为对于对照核酸有特异性的检测试剂(例如,引物)。试剂盒适用于在临床环境中使用并且在一些实施方案中适用于在使用者家中使用。在一些实施方案中,试剂盒的组分提供系统用于由样品制备核酸溶液的功能。在一些实施方案中,系统的某些组分由使用者提供。

[0161] III.应用

[0162] 在一些实施方案中,诊断测定鉴别个体中疾病或病状的存在。在一些实施方案中,疾病为癌症(例如肺癌)。在一些实施方案中,使用异常甲基化与肺癌相关联的标记(例如一种或多种选自表1中所列出的标记的标记,或者优选以下一种或多种:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、MAX.chr8.124、RASSF1、ZNF671、ST8SIA1、NKX6_2、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、SOBP、MAX_chr10.226、ZMIZ1、MAX_chr8.145、MAX_chr10.225、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2、MAX_chr19.163、ZNF132、MAX chr19.372、HOXA9、TRH、SP9、DMRTA2、ARHGEF4、CYP26C1、ZNF781、PTGDR、GRIN2D、MATK、BCAT1、PRKCB_28、ST8SIA_22、FLJ45983、DLX4、SHOX2、EMX1、HOXB2、MAX.chr12.526、BCL2L11、OPLAH、PARP15、KLHDC7B、SLC12A8、BHLHE23、CAPN2、FGF14、FLJ34208、B3GALT6、BIN2_Z、DNMT3A、FERMT3、NFIX、S1PR4、SKI、SUCLG2、TBX15、ZDHHC1、ZNF329、IFFO1以及HOPX)。在一些实施方案中,测定还包括参考基因(例如,β-肌动蛋白、ZDHHC1、B3GALT6的检测。参见例如12/11/2015提交的美国专利申请号14/966,617和07/19/2016提交的美国专利申请号62/364,082,其各自出于所有目的以引用的方式并入本文)。

[0163] 在一些实施方案中,本技术应用于治疗患者(例如,患有肺癌、患有早期肺癌或可能发展肺癌的患者),所述方法包括确定如本文所提供的一种或多种标记的甲基化状态并基于确定所述甲基化状态的结果向患者施用治疗。所述治疗可为药物化合物、疫苗、执行手术、对患者成像、执行另一种测试的施用。优选地,所述使用是在临床筛选方法、预后评定方法、监测疗法的结果的方法中、鉴别最可能响应于特定治疗性治疗的患者的方法中、对患者或受试者成像的方法、以及用于药物筛选和开发的方法中。

[0164] 在一些实施方案中,本技术应用于所提供的用于诊断受试者中的肺癌的方法。如本文所用的术语“诊断(diagnosing/diagnosis)”是指技术人员可以评估并且甚至确定受试者是否罹患给定疾病或病状或在未来可能发展给定疾病或病状的方法。技术人员通常基于一个或多个诊断指示因子例如像生物标记做出诊断,所述生物标记的甲基化状态指示病状的存在、严重性或不存在。

[0165] 连同诊断一起,临床癌症预后涉及确定癌症的侵袭性和肿瘤复发的可能性以计划最有效的疗法。如果可以做出更准确的预后或者甚至可以评定发展癌症的潜在风险,则可以选择适当疗法并且在一些情况下为患者选择较不严重的疗法。癌症生物标记的评定(例如,确定甲基化状态)适用于区分具有良好预后和/或发展癌症的低风险并将不需要疗法或需要有限疗法的受试者与更可能发展癌症或遭遇癌症复发并受益于更强烈的治疗的那些受试者。

[0166] 这样，如本文所用的“做出诊断”或“诊断”进一步包括基于本文所公开的诊断生物标记的测量来确定发展癌症的风险或确定预后(这可提供预测临床结果(使用或未使用医学治疗))、选择适当治疗(或治疗是否将有效)或监测当前治疗以及潜在地改变治疗。

[0167] 另外，在本技术的一些实施方案中，可以随着时间对生物标记进行多次确定以帮助诊断和/或预后。生物标记的暂时改变可以用于预测临床结果、监测肺癌的进展、和/或监测针对癌症的适当疗法的功效。在此实施方案中，例如，可以预期在有效疗法过程期间看到生物样品中本文所公开的一种或多种生物标记(以及如果监测的话，潜在地一种或多种另外的生物标记)的甲基化状态的改变。

[0168] 本技术进一步应用于用于确定在受试者中是否开始或继续癌症的预防或治疗的方法。在一些实施方案中，所述方法包括提供在一个时间段内来自受试者的一系列生物样品；分析所述系列生物样品以确定在每种生物样品中本文所公开的至少一种生物标记的甲基化状态；以及比较每种生物样品中一种或多种生物标记的甲基化状态的任何可测量改变。生物标记的甲基化状态随着时间段的任何改变可以用于预测发展癌症的风险、预测临床结果、确定是否开始或继续癌症的预防或疗法和当前疗法是否有效于治疗癌症。例如，第一时间点可以选择在治疗开始之前并且第二时间点可以选择在治疗开始之后的一些时间。甲基化状态可以在从不同时间点获得的每种样品中测量并且标注定性和/或定量差异。来自不同样品的生物标记水平的甲基化状态的改变可能与发展肺部的风险、预后、确定治疗功效和/或受试者中癌症的进展相关。

[0169] 在优选的实施方案中，本发明的方法和组合物用于治疗或诊断早期阶段的疾病，例如在疾病症状出现之前的疾病。在一些实施方案中，本发明的方法和组合物用于治疗或诊断临床阶段的疾病。

[0170] 如以上所注，在一些实施方案中，可以对一种或多种诊断或预后生物标记做出多次测定，并且标记的临时改变可以用于确定诊断或预后。例如，诊断标记可以在初始时间测定并且在第二个时间再次测定。在此类实施方案中，标记从初始时间到第二个时间的增加可以诊断癌症的特定类型或严重性或者给定的预后。同样，标记从初始时间到第二个时间的减少可以指示癌症的特定类型或严重性或者给定的预后。另外，一种或多种标记的改变程度可能与癌症的严重性和未来的不良事件相关。技术人员将理解的是，当在某些实施方案中可以在多个时间点对同一种生物标记进行比较性测量时，也可以在一个时间点测量给定生物标记，并且在第二时间点测量第二生物标记，并且这些标记的比较可以提供诊断信息。

[0171] 如本文所用，短语“确定预后”是指技术人员可以预测受试者的病状的过程或结果的方法。术语“预后”并不是指以100％准确性预测病状的过程或结果的能力或者甚至给定的过程或结果是基于生物标记的甲基化状态可预测的以或多或少可以发生。相反，本领域技术人员将理解术语“预后”是指某一过程或结果将发生的可能性增加；也就是说，与未表现出病状的那些个体相比，在表现出给定病状的受试者中更容易出现所述过程或结果。例如，在未表现出病状的个体中，给定结果(例如罹患肺癌)的机会可能非常低。

[0172] 在一些实施方案中，统计学分析使预后指示因子与不良结果的倾向相关联。例如，在一些实施方案中，与从未患有癌症的患者获得的正常对照样品中的甲基化状态不同的甲基化状态可以发信号表明受试者比具有更类似于对照样品中的甲基化状态的水平的受试

者更可能罹患癌症，如通过统计学显著性水平所确定的。另外，甲基化状态相对于基线(例如“正常”)水平的改变可以反映受试者预后，并且甲基化状态的改变程度可能与不良事件的严重性相关。统计学显著性通常通过比较两个或更多个群体并且确定置信区间和/或p值来确定。参见例如Dowdy和Wearden,Statistics for Research,John Wiley&Sons,New York,1983，其全文以引用的方式并入本文。本发明主题的示例性置信区间为90％、95％、97.5％、98％、99％、99.5％、99.9％和99.99％，而示例性p值为0.1、0.05、0.025、0.02、0.01、0.005、0.001和0.0001。

[0173] 在其他实施方案中，可以确定本文所公开的预后或诊断生物标记的甲基化状态的改变阈值，并且生物样品中生物标记的甲基化状态的改变程度简单地与甲基化状态的改变阈值相比较。本文所提供的生物标记的甲基化状态的优选阈值改变为约5％、约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约50％、约75％、约100％以及约150％。在其他实施方案中，可以建立“诺模图”，通过它，预后或诊断指示因子(生物标记或生物标记的组合)的甲基化状态与朝向给定结果的相关处置直接相关。技术人员利用此类诺模图知道将两个数值与此测量中的不确定性与标记浓度中的不确定性相同的理解相关联，因为引用个别样品测量值，而非群体平均值。

[0174] 在一些实施方案中，对照样品与生物样品同时分析，使得从生物样品获得的结果可以与从对照样品获得的结果相比较。另外，预期可以提供标准曲线，其可以与生物样品的测定结果相比较。如果使用荧光标签，则此类标准曲线存在作为测定单元(例如荧光信号强度)的函数的生物标记的甲基化状态。使用从多个供体获得的样品，可以提供正常组织中的一种或多种生物标记的对照甲基化状态以及从患有肺癌的供体获得的组织中的一种或多种生物标记的“风险”水平的标准曲线。

[0175] 标记的分析可以单独进行或与一种测试样品内的额外标记同时进行。例如，若干种标记可以组合到用于有效处理多种样品并用于潜在提供更大诊断和/或预后准确性的一种测试中。另外，本领域技术人员将认识到测试来自同一位受试者的多个样品(例如，在连续时间点)的价值。系列样品的此测试可允许鉴别标记甲基化状态随着时间的改变。甲基化状态的改变以及甲基化状态的改变的不存在可以提供关于疾病状况的有用信息，包括但不限于鉴别从事件开始的近似时间、可挽救组织的存在和量、药物疗法的适当性、不同疗法的有效性以及受试者结果的鉴别，包括未来事件的风险。

[0176] 生物标记的分析可以各种物理形式进行。例如，微升板或自动化的使用可以用于帮助处理大量测试样品。或者，可开发单一样品形式以例如在回廊走动或急诊室环境中及时帮助进行即时处理和诊断。

[0177] 在一些实施方案中，如果当与对照甲基化状态相比较时样品中至少一种生物标记的甲基化状态存在可测量的差异，则受试者诊断为患有肺癌。相反，当在生物样品中鉴别甲基化状态无改变时，受试者可以鉴别为不含有肺癌、未处于癌症的风险下或者具有低癌症风险。关于这一点，患有肺癌或具有其风险的受试者可以与具有低癌症至基本上没有癌症或者没有癌症风险的患者区别开来。具有发展肺癌的风险的那些受试者可以置于更强烈和/或规则的筛选方案下。在另一方面，具有低风险至基本上不具有风险的那些受试者可以避免经历筛选程序，直到诸如未来筛选，例如根据本技术进行的筛选指示在那些受试者中出现肺癌的风险。

[0178] 如以上所提及的，根据本技术的方法的实施方案，检测一种或多种生物标记的甲基化状态的改变可为定性测定或者其可为定量测定。这样，将受试者诊断为患有肺癌或处于发展肺癌的风险下的步骤指示进行某些阈值测量，例如生物样品中一种或多种生物标记的甲基化状态从预定对照甲基化状态发生改变。在所述方法的一些实施方案中，对照甲基化状态为生物标记的任何可检测甲基化状态。在其中对照样品与生物样品同时测试的所述方法的其他实施方案中，预定甲基化状态为对照样品中的甲基化状态。在所述方法的其他实施方案中，预定甲基化状态是基于标准曲线和/或由标准曲线鉴别。在所述方法的其他实施方案中，预定甲基化状态为明确的状态或状态范围。这样，可以部分基于正在实践的方法和所需特异性的实施方案等在本领域技术人员将清楚的可接受限制内选择预定甲基化状态。

[0179] 在一些实施方案中，使用一种或多种甲基化标记和适合的测定方法筛选来自患有或疑似患有肺癌的受试者的样品，所述测定方法提供区分不同类型的肺癌例如非小细胞癌(腺癌、大细胞癌、鳞状细胞癌)和小细胞癌的数据。参见例如标记参考号AC27(图2;PLEC)，其在腺癌和小细胞癌中为高度甲基化的(示出为与正常血沉棕黄层中的该基因座处的平均甲基化相比的平均甲基化)，而在大细胞癌或鳞状细胞癌中并非如此;标记参考号AC23(图2;ITPRIPL1)，其在腺癌中比在任何其他样品类型中更高度甲基化;标记参考号LC2(图3;DOCK2))，其在大细胞癌中比在任何其他样品类型中更高度甲基化;标记参考号SC221(图4;ST8SIA4)，其在小细胞癌中比在任何其他样品类型中更高度甲基化;以及标记参考号SQ36(图5,DOK1)，其在鳞状细胞癌中比在任何其他样品类型中更高度甲基化。

[0180] 如本文所述地选择的甲基化标记可以单独使用或组合(例如，以小组形式)使用，使得来自受试者的样品的分析揭示肺肿瘤的存在并且还提供足够的信息来区分肺癌类型，例如小细胞癌对比非小细胞癌。在优选的实施方案中，标记或标记的组合进一步提供足以区分腺癌、大细胞癌和鳞状细胞癌;和/或表征未确定或混合病理的数据。在其他实施方案中，在没有区分数据的情况下选择甲基化标记或其组合以提供阳性结果(即结果指示肺肿瘤的存在)，无论存在的肺癌类型如何。

[0181] 在最近几年内，清楚的是在许多患有癌症的患者的血液中可以检测到表示转移性肿瘤细胞的循环上皮细胞。罕见细胞的分子谱在生物和临床研究中是重要的。应用范围从癌症患者的外周血液中用于疾病预后和个人化治疗的循环上皮细胞(CEpC)的表征开始(参见例如Cristofanilli M等人(2004)N Engl J Med 351:781-791;Hayes DF等人(2006)Clin Cancer Res 12:4218-4224;Budd GT等人,(2006)Clin Cancer Res 12:6403-6409;Moreno JG等人(2005)Urology65:713-718;Pantel等人,(2008)Nat Rev 8:329-340;以及Cohen SJ等人(2008)J Clin Oncol 26:3213-3221)。因此，本公开的实施方案提供用于通过鉴别血浆或全血中甲基化标记的存在来检测受试者中转移性癌症的存在的组合物和方法。

[0182] 实验实施例

[0183] 实施例1

[0184] 样品制备方法

[0185] 用于DNA分离和QUARTS测定的方法

[0186] 以下提供用于在分析和之前进行DNA分离的示例性方法和示例性QUARTS测定，诸

如可以根据本技术的实施方案使用。在此实施例中描述了QuARTS技术对来自血液和不同组织样品的DNA的应用，但是本技术容易应用于其他核酸样品，如其他实施例中所示的。

[0187] 来自细胞和血浆的DNA分离

[0188] 对于细胞系，基因组DNA可以使用例如“Maxwell® RSC ccfDNA血浆试剂盒(Promega Corp.,Madison,WI)从细胞条件培养基中分离。遵循试剂盒方案，使用1mL细胞条件培养基(CCM)替代血浆，并且根据试剂盒程序进行处理。洗脱体积为100μL，其中70μL通常用于亚硫酸氢盐转化。

[0189] 用于从4mL血浆样品分离DNA的示例性程序如下：

[0190] • 向4mL血浆样品中添加300μL蛋白酶K(20mg/mL)并将其混合。

[0191] • 将3μL的1μg/μL鱼DNA添加到血浆蛋白酶K混合物中。

[0192] • 将2mL血浆裂解缓冲液添加到血浆中。

[0193] 血浆裂解缓冲液为：

[0194] -4.3M硫氰酸胍

[0195] -10％IGEPAL CA-630(辛基苯氧基聚(乙烯氧基)乙醇，支链)

[0196] (5.3g IGEPAL CA-630与45mL 4.8M硫氰酸胍组合)

[0197] • 在55℃下在500rpm振荡下将混合物孵育1小时。

[0198] • 添加并混合

[0199] ○3mL血浆裂解缓冲液

[0200] ○200μL磁二氧化硅结合珠粒(16μg珠粒/μL)

[0201] ○添加2mL 100％异丙醇

[0202] (任选地在每次添加后混合和/或预混合裂解缓冲液和异丙醇，之后添加到混合物中)

[0203] • 在30℃下在500rpm振荡下孵育30分钟。

[0204] • 将一个或多个管置于磁体上并且使珠粒集中。抽出并丢弃上清液。

[0205] • 将750μL GuHCl-EtOH添加到含有结合珠粒的容器中并且混合。

[0206] GuHCl-EtOH洗涤缓冲液为：

[0207] -3M GuHCl(盐酸胍)

[0208] -57％EtOH(乙醇)

[0209] • 在400rpm下振荡1分钟。

[0210] • 将样品转移到深孔板或2mL微量离心管中。

[0211] • 将管置于磁体上并且使珠粒集中10分钟。抽出并丢弃上清液。

[0212] • 将1000μL洗涤缓冲液(10mM Tris HCl、80％EtOH)添加到珠粒中，并且在30℃下在振荡下孵育3分钟。

[0213] • 将管置于磁体上并且使珠粒集中。抽出并丢弃上清液。

[0214] • 将500μL洗涤缓冲液添加到珠粒中，并且在30℃下在振荡下孵育3分钟。

[0215] • 将管置于磁体上并且使珠粒集中。抽出并丢弃上清液。

[0216] • 添加250μL洗涤缓冲液，并且在30℃下在振荡下孵育3分钟。

[0217] • 将管置于磁体上并且使珠粒集中。抽出并丢弃其余缓冲液。

[0218] • 添加250μL洗涤缓冲液，并且在30℃下在振荡下孵育3分钟。

[0219] • 将管置于磁体上并且使珠粒集中。抽出并丢弃其余缓冲液。

[0220] • 在70℃下将珠粒干燥15分钟，同时振荡。

[0221] • 将125μL洗脱缓冲液(10mM Tris Hcl pH 8.0、0.1mM EDTA)添加到珠粒中，并且在65℃下在振荡下孵育25分钟。

[0222] • 将管置于磁体上并且使珠粒集中10分钟。

[0223] • 抽出含有DNA的上清液并且将其转移到新容器或管中。

[0224] 亚硫酸氢盐转化

[0225] I.使用亚硫酸氢铵使DNA磺化

[0226] 1.在每个管中，将64μL DNA、7μL 1N NaOH和9μL含有0.2mg/mL BSA和0.25mg/mL鱼DNA的载体溶液组合。

[0227] 2.在42℃下孵育20分钟。

[0228] 3.添加120μL 45％亚硫酸氢铵并在66°下孵育75分钟。

[0229] 4.在4℃下孵育10分钟。

[0230] II.使用磁珠脱磺化

[0231] 材料

[0232] • 磁珠(Promega MagneSil Paramagnetic Particles，Promega目录号AS1050，16μg/μL)。

[0233] • 结合缓冲液：6.5-7M盐酸胍。

[0234] • 转化后洗涤缓冲液：80％乙醇和10mM Tris HCl(pH 8.0)。

[0235] • 脱磺化缓冲液：70％异丙醇，选择0.1N NaOH用于脱磺化缓冲液。

[0236] 使用任何适当的装置或技术混合样品以在基本上如下文所述的温度和混合速度下混合或孵育样品。例如，可以使用热混合器(Eppendorf)混合或孵育样品。示例性脱磺化如下：

[0237] 1.通过将瓶涡旋1分钟来将珠粒原液彻底混合。

[0238] 2.将50μL珠粒等分到2.0mL管中(例如，来自USA Scientific)。

[0239] 3.将750μL结合缓冲液添加到珠粒中。

[0240] 4.添加150μL来自步骤I的磺化DNA。

[0241] 5.混合(例如，在30℃下1000RPM持续30分钟)。

[0242] 6.将管置于磁体支架并且将其留在适当位置上5分钟。在将管置于支架上的情况下，移出并丢弃上清液。

[0243] 7.添加1,000μL洗涤缓冲液。混合(例如，在30℃下1000RPM持续3分钟)。

[0244] 8.将管置于磁体支架并且将其留在适当位置上5分钟。在将管置于支架上的情况下，移出并丢弃上清液。

[0245] 9.添加250μL洗涤缓冲液。混合(例如，在30℃下1000RPM持续3分钟)。

[0246] 10.将管置于磁道上；在1分钟后移出并丢弃上清液。

[0247] 11.添加200μL脱磺化缓冲液。混合(例如，在30℃下1000RPM持续5分钟)。

[0248] 12.将管置于磁道上；在1分钟后移出并丢弃上清液。

[0249] 13.添加250μL洗涤缓冲液。混合(例如，在30℃下1000RPM持续3分钟)。

[0250] 14.将管置于磁道上；在1分钟后移出并丢弃上清液。

[0251] 15.将250μL洗涤缓冲液添加到管中。混合(例如,在30℃下1000RPM持续3分钟)。

[0252] 16.将管置于磁道上;在1分钟后移出并丢弃上清液。

[0253] 17.在30℃下在盖打开的情况下将所有管孵育15分钟。

[0254] 18.从磁道移除管并且将70μL洗脱缓冲液直接添加到珠粒中。

[0255] 19.用洗脱缓冲液孵育珠粒(例如,在40℃下1000RPM持续45分钟)。

[0256] 20.将管置于磁道上约一分钟;移出并保存上清液。

[0257] 然后将转化的DNA用于检测测定中,例如预扩增和/或瓣状核酸内切酶测定,如下文所述。

[0258] 还参见2015年10月30日提交的美国专利申请序列号62/249,097;均在2016年10月26日提交的美国专利申请序列号15/335,111和15/335,096;以及2016年10月26日提交的国际申请序列号PCT/US16/58875,其各自出于所有目的全文以引用的方式并入本文。

[0259] QuARTS测定

[0260] QuARTS技术将基于聚合酶的靶标DNA扩增过程与侵入性基于裂解的信号扩增过程组合。本技术描述于例如美国专利号8,361,720;8,715,937;8,916,344;以及9,212,392,以及美国专利申请号15/841,006,其各自以引用的方式并入本文。由QuARTS反应生成的荧光信号以与实时PCR类似的方式监测并且允许定量样品中靶标核酸的量。

[0261] 示例性QuARTS反应通常包含约400-600nmol/L(例如,500nmol/L)每种引物和检测探针、约100nmol/L侵入性寡核苷酸、约600-700nmol/L每种FRET盒(FAM,例如,如由Hologic,Inc.在商业上供应;HEX,例如,如由BioSearch Technologies在商业上供应;以及Quasar 670,例如,如由BioSearch Technologies在商业上供应)、6.675ng/μL FEN-1核酸内切酶(例如,Cleavase®2.0,Hologic,Inc.)、30μL反应体积中的1个单元的Taq DNA聚合酶(例如,GoTaq®DNA聚合酶,Promega Corp.,Madison,WI)、10mmol/L 3-(正吗啉代)丙磺酸(MOPS)、7.5mmol/L $MgCl_2$以及250μmol/L每种dNTP。示例性QuARTS循环条件如下表所示。在一些应用中,定量循环(C_q)的分析提供样品中靶标DNA链(例如,拷贝数)的初始数目的测量。

[0262]

阶段	温度/时间	循环次数
变性	95℃ /3'	1
扩增 1	95℃ / 20"	10
	67℃/ 30"	
	70℃ / 30"	
扩增 2	95℃/ 20"	37
	53℃/ 1'	
	70℃/ 30"	
冷却	40℃/ 30"	1

[0263] 大体积亚硫酸氢盐转化的DNA的多种靶向预扩增

[0264] 为了预先扩增大部分或所有来自输入样品的亚硫酸氢盐处理的DNA,可在单一大体积多重扩增反应中使用大体积的处理的DNA。例如,使用例如如上所述的Maxwell Promega血液试剂盒AS1400从细胞系(例如,DFCI032细胞系(腺癌);H1755细胞系(神经内分泌)提取DNA。DNA为亚硫酸氢盐转化的,例如,如上文所述的。

[0265] 例如在含有以下各项的反应混合物中进行预先扩增:7.5mM $MgCl_2$、10mM MOPS、0.3mM Tris-HCl pH 8.0、0.8mM KCl、0.1μg/μLBSA、0.0001％Tween-20,0、0001％IGEPAL CA-630、250μM每种dNTP、寡核苷酸引物(例如,对于12种靶标、12个引物对/24个引物,以等摩尔量计(包括但不限于例如200-500nM每种引物的范围),或者其中个别引物浓度被调整以平衡不同靶标区域的扩增效率)、0.025个单位/μL HotStart GoTaq浓度以及20体积％至50体积％的亚硫酸氢盐处理的靶标DNA(例如,10μL靶标DNA到50μL反应混合物中或者50μL靶标DNA到125μL反应混合物中)。选择对于反应的体积和扩增容器而言适当的热循环时间和温度。例如,反应可如下循环

[0266]

阶段	温度/时间	循环次数
预孵育	95℃/5'	1
扩增1	95℃/30"	10-12
	64℃/30"	
	72℃/30"	
冷却	4℃/保持	1

[0267] 在热循环之后,将预扩增反应的等分试样(例如,10μL)在10mM Tris、0.1mM EDTA中在具有或不具有鱼DNA的情况下稀释到500μL。将稀释的预扩增的DNA的等分试样(例如,10μL)用于QuARTS PCR-瓣状测定中,例如,如上文所述的。还参见2015年10月30日提交的美国专利申请序列号62/249,097;2016年10月26日提交的美国专利申请序列号15/335,096;以及2016年10月26日提交的PCT/US16/58875,其各自出于所有目的全文以引用的方式并入本文。

[0268] 实施例2

[0269] 甲基化标记的选择和测试

[0270] 标记选择过程:

[0271] 对来自16个腺癌肺癌、11个大细胞肺癌、14个小细胞肺癌、24个磷状细胞肺癌和18个非癌肺的组织获得简化基因组甲基化测序(RRBS)结果以及从26位健康患者获得的血沉棕黄层样品的RRBS结果。

[0272] 在与人类基因组序列的亚硫酸氢盐转化的形式比对后,计算每种样品(即组织或血沉棕黄层)中每个CpG岛处的平均甲基化并且基于以下标准选择标记区域:

[0273] • 选择50个碱基对或更长的区域。

[0274] • 对于QuARTS瓣状测定设计,选择在以下各项下具有最少1个甲基化CpG的区域:a)探针区域、b)正向引物结合区域以及c)反向引物结合区域。对于正向引物和反向引物,优选的是甲基化CpG接近于引物的3′端,而非在3'端核苷酸处。示例性瓣状核酸内切酶测定寡核苷酸示出在图1中。

[0275] • 优选地,目标区域内的任何CpG处的血沉棕黄层甲基化不超过>0.5％。

[0276] • 优选地,目标区域内的癌症组织甲基化>10％。

[0277] • 对于设计用于组织分析的测定,目标区域内的正常组织甲基化优选地<0.5％。

[0278] 不同肺癌组织类型的RRBS数据示出在图2-5中。基于以上标准,选择下表所示的标记并且设计它们的QuARTS瓣状测定,如图1所示。

[0279] 表1

[0280]

标记名称	基因组坐标
AGRN	chr1:968467-968582，链=+
ANGPT1	chr8:108509559-108509684，链=-
ANKRD13B	chr17:27940470-27940578，链=+
ARHGEF4	chr2:131792758-131792900，链=-
B3GALT6	chr1: 1163595-1163733，链=+
BARX1	chr9:96721498-96721597，链=-
BCAT1	chr12:25055868-25055986，链=-
BCL2L11	chr2: 111876620-111876759，链=-
BHLHE23	chr20:61638462-61638546，链=-
BIN2	chr12:51717898-51717971，链=-
BIN2_Z	chr12:51718088-51718165，链=+
CAPN2	chr1:223936858-223936998，链=+
chr17_737	chr17:73749814-73749919，链=-
chr5_132	chr5:132161371-132161482，链=+
chr7_636	chr7:104581684-104581817，链=-
CYP26C1	chr10: 94822396-94822502，链=+
DIDO1	chr20:61560669-61560753，链=-
DLX4	chr17:48042426-48042820，链=-
DMRTA2	chr1:50884390-50884519，链=-
DNMT3A	chr2:25499967-25500072，链=-
DOCK2	chr5:169064370- 169064454，链=-
EMX1	chr2: 73147685-73147792，链=+
FAM59B	chr2:26407701-26407828，链=+
FERMT3	chr11:63974820-63974959，链=+
FGF14	chr13:103046888-103046991，链=+
FLJ34208	chr3:194208249-194208355，链=+
FLJ45983	chr10:8097592-8097699，链=+
GRIN2D	chr19:48918160-48918300，链=-

[0281]

HIST1H2BE	chr6:26184248-26184340，链=+
HOPX	chr4:57521932-57522261 5'pad=0 3'pad=0 链=-
IFFO1	chr12:6665277-6665348 链=+
HOXA9	chr7:27205002-27205102，链=-
HOXB2	chr17:46620545-46620639，链=-
KLHDC7B	chr22: 50987199-50987256，链=+
LOC100129726	chr2:43451705-43451810，链=+
MATK	chr19:3786127-3786197，链=+
MAX.chr10.22541891-22541946	chr10:22541881-22541975，链=+
MAX.chr10.22624430-22624544	chr10:22624411-22624553，链=-
MAX.chr12.52652268-52652362	chr12:52652262-52652377，链=-
MAX.chr16.50875223-50875241	chr16:50875167-50875274，链=-
MAX.chr19.16394489-16394575	chr19:16394457-16394593，链=-
MAX.chr19.37288426-37288480	范围=chr19:37288396-37288512，链=-
MAX.chr8.124173236-124173370	chr8:124173231-124173386，链=-
MAX.chr8.145105646-145105653	chr8:145105572-145105685，链=-
MAX_Chr1.110	chr1:110627118-110627224 链=-
NFIX	chr19:13207426-13207513，链=+
NKX2-6	chr8:23564052-23564145，链=-
OPLAH	chr8:145106777-145106865，链=-
PARP15	chr3:122296692-122296805，链=+
PRDM14	chr8:70981945-70982039，链=-
PRKAR1B	chr7:644172-644237，链=+
PRKCB_28	chr16:23847607-23847698，链=-
PTGDR	chr14:52735270-52735400，链=-
PTGDR_9	chr14:52735221-52735300，链=+
RASSF1	chr3:50378408-50378550，链=-
SHOX2	chr3:157821263-157821382，链=-
SHROOM1	chr5:132161371-132161425，链=+
SIPR4	chr19:3179921-3180068 链=-
SKI	chr1:2232328-2232423，链=+
SLC12A8	chr3:124860704-124860791，链=+
SOBP	chr6: 107956176-107956234，链=+
SP9	chr2:175201210-175201341，链=-
SPOCK2	chr10:73847236-73847324，链=-
ST8SIA1	chr12:22487518-22487630，链=+
ST8SIA1_22	chr12:22486873-22487009，链=-
SUCLG2	chr3:67706477-677065610，链=-
TBX15 区域 1	chr1:119527066-119527655，链=+
TBX15 区域 2	chr1:119532813-119532920 链=-
TRH	chr3:129693481-129693580，链=+
TSC22D4	chr7:100075328-100075445，链=-

[0282]

ZDHHC1	chr16:67428559-67428628，链=-
ZMIZ1	chr10:81002910-81003005，链=+
ZNF132	chr19:58951403-58951529，链=-
ZNF329	chr19: 58661889- 58662028，链=-
ZNF671	chr19:58238790-58238906，链=+
ZNF781	ch19 : 38183018-38183137，链=-

[0283] 分析所选标记与血沉棕黄层的交叉反应性。

[0284] 1)血沉棕黄层筛选

[0285] 对从10mL健康患者血液获得的血沉棕黄层提取的DNA筛选以上列表的标记。使用Promega Maxwell RSC系统(Promega Corp.,Fitchburg,WI)提取DNA并且使用Zymo EZ DNA Methylation™试剂盒(Zymo Research,Irvine,CA)转化。使用与亚硫酸氢盐转化的β-肌动蛋白DNA的双重反应(“BTACT”)并且使用大约40,000个靶标基因组DNA的链,使用如上所述的QuARTS瓣状核酸内切酶测试样品,以测试交叉反应性。这样,3种标记的测试显示显著的交叉反应性:

[0286]

标记	交叉反应性%
HIST1H2B	72.93%
chr7_636	3495.47%
chr5_132	0.20%

[0287] 2)组织筛选

[0288] 从不同商业和非商业来源获得264种组织样品(Asuragen、BioServe、ConversantBio、Cureline、Mayo Clinic、M D Anderson以及PrecisionMed),如下表2所示。

[0289]

病例编号	病变	亚型	详情
82	正常	NA	68位吸烟者、34位从不吸烟者、17位未知是否吸烟者
37	正常	良性结节	
7	NSCLC	细支气管	
13	NSCLC	大细胞	
2	NSCLC	神经内分泌	
42	NSCLC	鳞状细胞	
68	NSCLC	腺癌	
4	SCLC	小细胞	

[0290]

9	NSCLC	良性肿瘤	

[0291] 由组织学包围不同病变以指导显微切割的病理学家检查组织切片。使用Promega Maxwell RSC系统进行总核酸提取。刮掉福尔马林固定的石蜡包埋的(FFPE)滑片并且使用Maxwell®RSC DNA FFPE试剂盒(#AS1450)使用制造商程序但跳过RNA酶处理步骤来提取DNA。将相同程序用于FFPE卷曲。对于冷冻穿刺活检样品,利用使用来自RSC DNA FFPE试剂盒和Maxwell®RSC Blood DNA试剂盒(#AS1400)且省略RNA酶步骤的修改程序。在10mM Tris、0.1mM EDTA、pH 8.5中洗脱样品并且将10uL用于设置6次多重PCR反应。

[0292] 以10X浓度(10X＝2μM每种引物)制备以下多重PCR引物混合物:

[0293] • 多重PCR反应1由每种以下标记组成:BARX1、LOC100129726、SPOCK2、TSC22D4、PARP15、MAX.chr8.145105646-145105653、ST8SIA1_22、ZDHHC1、BIN2_Z、SKI、DNMT3A、BCL2L11、RASSF1、FERMT3和BTACT。

[0294] • 多重PCR反应2由每种以下标记组成:ZNF671、ST8SIA1、NKX6-2、SLC12A8、FAM59B、DIDO1、MAX_Chr1.110、AGRN、PRKCB_28、SOBP和BTACT。

[0295] • 多重PCR反应3由每种以下标记组成:MAX.chr10.22624430-22624544、ZMIZ1、MAX.chr8.145105646-145105653、MAX.chr10.22541891-22541946、PRDM14、ANGPT1、MAX.chr16.50875223-50875241、PTGDR_9、ANKRD13B、DOCK2和BTACT。

[0296] • 多重PCR反应4由每种以下标记组成:MAX.chr19.16394489-16394575、HOXB2、ZNF132、MAX.chr19.37288426-37288480、MA X.chr12.52652268-52652362、FLJ45983、HOXA9、TRH、SP9、DM RTA2和BTACT。

[0297] • 多重PCR反应5由每种以下标记组成:EMX1、ARHGEF4、OPLAH、CYP26C1、ZNF781、DLX4、PTGDR、KLHDC7B、GRIN2D、chr17_737和BTACT。

[0298] • 多重PCR反应6由每种以下标记组成:TBX15、MATK、SHOX2、BCAT1、SUCLG2、BIN2、PRKAR1B、SHROOM1、S1PR4、NFIX和BTACT。

[0299] 每种多重PCR反应设置成0.2μM反应缓冲液、0.2μM每种引物、0.05μM Hotstart GoTaq(5U/μL)的最终浓度,从而得到40μL主混合物,其与10μL DNA模板组合成50μL最终反应体积。

[0300] 多重PCR的热剖面需要95°持续5分钟的预孵育阶段、95°持续30秒、64°持续30秒、72°持续30秒的10个扩增循环、以及在进一步处理之前保持4°的冷却阶段。一旦完成多重PCR,使用20ng/μL鱼DNA的稀释液(例如,在水或缓冲液中,参见美国专利号9,212,392,以引用的方式并入本文中)以1:10稀释PCR产物并且将10μL稀释的扩增样品用于每个QuARTS测定方法。

[0301] 每个QuARTS测定以三重形式配置,由2个甲基化标记和作为参考基因的BTACT组成。

[0302] • 从多重PCR产物1,运行以下7种三重QuARTS测定:(1)BARX1、LOC100129726、BTACT;(2)SPOCK2、TSC22D4、BTACT;(3)PARP15、MAXchr8145105646-145105653、BTACT;(4)ST8SIA1_22、ZDHHC1、BTACT;(5)BIN2_Z、SKI、BTACT;(6)DNMT3A、BCL2L11、BTACT;(7)RASSF1、FERMT3和BTACT。

[0303] • 从多重PCR产物2,运行以下5种三重QuARTS测定:(1)ZNF671、ST8SIA1、BTACT;(2)NKX6-2、SLC12A8、BTACT;(3)FAM59B、DIDO1、BTACT;(4)MAX_Chr1110、AGRN、BTACT;(5)PRKCB_28、SOBP和BTACT。

[0304] • 从多重PCR产物3,运行以下5种三重QuARTS测定:(1)MAXchr1022624430-22624544、ZMIZ1、BTACT;(2)MAXchr8145105646-145105653、MAXchr1022541891-22541946、BTACT;(3)PRD M14、ANGPT1、BTACT;(4)MAXchr1650875223-50875241、PTG DR_9、BTACT;(5)ANKRD13B、DOCK2和BTACT。

[0305] • 从多重PCR产物4,运行以下5种三重QuARTS测定:(1)MAXchr1916394489-16394575、HOXB2、BTACT;(2)ZNF132、MA Xchr1937288426-37288480、BTACT;(3)MAXchr1252652268-52652362、FLJ45983、BTACT;(4)HOXA9、TRH、BTACT;(5)SP9、DMRTA2和

BTACT.

[0306] • 从多重PCR产物5,运行以下5种三重QuARTS测定:(1)EMX1、ARHGEF4、BTACT;(2)OPLAH、CYP26C1、BTACT;(3)ZNF781、DLX4、BTACT;(4)PTGDR、KLHDC7B、BTACT;(5)GRIN2D、chr17_737和BTACT。

[0307] • 从多重PCR产物6,运行以下5种三重QuARTS测定:(1)TBX15、MATK、BTACT;(2)SHOX2、BCAT1、BTACT;(3)SUCLG2、BIN2、BTACT;(4)PRKAR1B、SHROOM1、BTACT;(5)S1PR4、NFIX和BTACT。

[0308] 3)数据分析:

[0309] 对于组织数据分析,包括具有正常组织中<0.5%甲基化且癌症组织中>10%甲基化的RRBS标准选择的标记。这产生51种标记用于进一步分析。

[0310] 为了确定标记敏感性,进行以下各项:

[0311] 1.通过将对每种特异性标记获得的链值除以ACTB(β-肌动蛋白)的链值来计算每种标记的甲基化%。

[0312] 2.对正常组织测定每种标记的最大甲基化%。这定义为100%特异性。

[0313] 3.将每种标记的癌症组织阳性确定为具有大于该标记的最大正常组织甲基化%的癌症组织数量。

[0314] 下文示出51种标记的敏感性。

[0315] 表2

[0316]

		癌症(N=136)		
标记	正常的最大甲基化%	#阴性	#阳性	敏感性
BARX1	1.665	66	70	51%
LOC100129726	1.847	109	27	20%
SPOCK2	0.261	86	50	37%
TSC22D4	0.618	70	66	49%
MAX.chr8.124	0.293	45	91	67%
RASSF1	1.605	79	57	42%
ZNF671	0.441	73	63	46%
ST8SIA1	1.56	119	17	13%
NKX6_2	15.58	102	34	25%
FAM59B	0.433	85	51	38%
DIDO1	2.29	93	43	32%
MAX_Chr1.110	0.076	85	51	38%
AGRN	2.16	66	70	51%
SOBP	38.5	110	26	19%
MAX_chr10.226	0.7	52	84	62%
ZMIZ1	0.025	72	64	47%
MAX_chr8.145	5.56	57	79	58%
MAX_chr10.225	0.77	72	64	47%
PRDM14	0.22	35	101	74%
ANGPT1	1.6	99	37	27%
MAX.chr16.50	0.27	92	44	32%
PTGDR_9	4.62	82	54	40%
ANKRD13B	7.03	93	43	32%
DOCK2	0.001	71	65	48%
MAX_chr19.163	0.61	56	80	59%
ZNF132	1.3	83	53	39%
MAX chr19.372	0.676	79	57	42%
HOXA9	16.7	53	83	61%
TRH	2.64	61	75	55%
SP9	14.99	75	61	45%
DMRTA2	7.9	55	81	60%

[0317]

ARHGEF4	7.41	113	23	17%
CYP26C1	39.2	101	35	26%
ZNF781	5.28	44	92	68%
PTGDR	6.13	76	60	44%
GRIN2D	16.1	113	23	17%
MATK	0.04	93	43	32%
BCAT1	0.64	75	61	45%
PRKCB_28	1.68	57	79	58%
ST8SIA_22	1.934	55	81	60%
FLJ45983	8.34	39	97	71%
DLX4	15.1	41	95	70%
SHOX2	7.48	32	104	76%
EMX1	11.34	34	102	75%
HOXB2	0.114	61	75	55%
MAX.chr12.526	5.58	34	102	75%
BCL2L11	10.7	44	92	68%
OPLAH	5.11	29	107	79%
PARP15	3.077	42	94	69%
KLHDC7B	8.86	38	98	72%
SLC12A8	0.883	34	102	75%

[0318] 标记的组合可以用于增加特异性和敏感性。例如，8种标记SLC12A8、KLHDC7B、PARP15、OPLAH、BCL2L11、MAX.chr12.526、HOXB2和EMX1的组合在100％特异性的情况下对于所有测试的癌症组织产生98.5％敏感性(134/136癌症)。

[0319] 在一些实施方案中，选择标记以用于例如通过使用对特定癌症类型或类型的组合显示敏感性和特异性的标记进行与特定类型的肺癌组织例如腺癌、大细胞癌、磷状细胞癌或小细胞癌相关的敏感性和特异性检测。

[0320] 对组织测定的此甲基化DNA标记小组对于所有类型的肺癌实现极高的辨别同时在正常肺组织和良性结节中保持阴性。此标记小组的测定也可以阴阳眼基于血液或体液的测试，并且应用于例如肺癌筛选和恶性肿瘤与良性结节的辨别。

[0321] 实施例3

[0322] 测试对血浆样品设定的30种标记集合

[0323] 从实施例2的标记列表中，选择30种标记用于测试来自295位受试者(64位患有肺癌，231位正常对照)的血浆样品的DNA。从来自每位受试者的2mL血浆提取DNA并且用如实施例1所述的亚硫酸氢盐处理。在两个多重QuARTS测定中使用亚硫酸氢盐转化的DNA的等分试样，如实施例1所述的。选择用于分析的标记为：

[0324] 1.BARX1

[0325] 2.BCL2L11

[0326] 3.BIN2_Z

[0327] 4.CYP26C1

[0328] 5.DLX4

[0329] 6.DMRTA2

[0330] 7.DNMT3A

[0331] 8.EMX1

[0332] 9.FERMT3

[0333] 10.FLJ45983

[0334] 11.HOXA9

[0335] 12.KLHDC7B

[0336] 13.MAX.chr10.22624430-22624544

[0337] 14.MAX.chr12.52652268-52652362

[0338] 15.MAX.chr8.124173236-124173370

[0339] 16.MAX.chr8.145105646-145105653

[0340] 17.NFIX

[0341] 18.OPLAH

[0342] 19.PARP15

[0343] 20.PRKCB_28

[0344] 21.S1PR4

[0345] 22.SHOX2

[0346] 23.SKI

[0347] 24.SLC12A8

[0348] 25.SOBP

[0349] 26.SP9

[0350] 27.SUCLG2

[0351] 28.TBX15

[0352] 29.ZDHHC1

[0353] 30.ZNF781

[0354] 靶标序列、亚硫酸氢盐转化的靶标序列和用于这些标记的测定寡核苷酸如图1所示。用于每种转化的靶标的引物和瓣状寡核苷酸(探针)如下：

[0355] 表3

[0356]

标记	寡核苷酸名称	组分	序列(5'-3')	SEQ ID NO:
BARX1	BARX1_FP	正向引物	CGTTAATTTGTTAGATAGAGGGCG	23
	BARX1_RP	反向引物	ACGATCGTCCGAACAACC	24
	BARX1_PB_A5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGCGCCTACGAAAA/3C6/	25
SLC12A8	SLC12A8_FP	正向引物	GGTTTTTTATTTTTGGATTAGCGATCGA	289
	SLC12A8_RP	反向引物	CGCTAACTATTCTCGATTACGC	290
	SLC12A8_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGACGATTAGTTAG/3C6/	291
PARP15	PARP15_FP	正向引物	GGTTGAGTTTGGGGTTCG	236
	PARP15_RP	反向引物	CGTAACGTAAAATCTCTACGCCC	237
	PARP15_Pb_A5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGCGCTCGAACTAC/3C6/	238
MAX.Chr8.124	MAX.Chr8.124_FP	正向引物	GGTTGAGGTTTTCGGGTTTTTAG	203
	MAX.Chr8.124_RP	反向引物	CCTCCCCACGAAATCGC	204
	MAX.Chr8.124_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGGGTTTTCGT/3C6/	205
SHOX2	SHOX2_FP	正向引物	GTTCGAGTTTAGGGGTAGCG	269
	SHOX2_RP	反向引物	CCGCACAAAAAACCGCA	270
	SHOX2_Pb_A5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGATCCGCAAACGC/3C6/	271
ZDHHC1	ZDHHC1FP	正向引物	GTCGGGGTCGATAGTTTACG	348
	ZDHHC1RP_V3	反向引物	ACTCGAACTCACGAAAACG	349
	ZDHHC1Probe_v3_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGGACGAACGCACG/3C6/	350
BIN2_Z	BIN2_FP_Z	正向引物	GGGTTTATTTTTAGGTAGCGTTCG	50
	BIN2_RP_Z	反向引物	CGAAATTTCGAACAAAAATTAAAACTCGA	51
	BIN2_Pb_A5_Z	瓣状寡核	CCACGGACGGTTCGAGGTT	52

[0357]

		苷酸	AG/3C6/	
SKI	SKI_FP	正向引物	ACGGTTTTTTCGTTATTTTTACGGG	279
	SKI_RP	反向引物	CAACGCCTAAAAACACGACTC	280
	SKI_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGGGCGGTTGTTGG/3C6/	281
DNMT3A	DNMT3A_FP	正向引物	GTTACGAATAAAGCGTTGGCG	93
	DNMT3A_RP	反向引物	AACGAAACGTCTTATCGCGA	94
	DNMT3A_Pb_A5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGGAGTGCGCGTTC/3C6/	95
BC2L11	BCL2L11_FP	正向引物	CGTAATGTTTCGCGTTTTTCG	35
	BCL2L11_RP	反向引物	ACTTTCTTCTACGTAATTCTTTTCCGA	36
	BCL2L11_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGGGGTCGGGC/3C6/	37
TBX15	TBX15_Reg2_FP	正向引物	AGGAAATTGCGGGTTTTCG	332
	TBX15_Reg2_RP	反向引物	CCAAAAATCGTCGCTAAAAATCAAC	334
	TBX15_Reg2_Pb_A5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGCGCGCATTCACT/3C6/	335
FERMT3	FERMT3_FP	正向引物	GTTTTCGGGGATTATATCGATTCG	118
	FERMT3_RP	反向引物	CCCAATAACCCGCAAAATAACC	119
	FERMT3_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGCGACTCGACCTC/3C6/	120
PRKCB_28	PRKCB_28_FP	正向引物	GGAAGGTGTTTTGCGCG	249
	PRKCB_28_RP	反向引物	CTTCTACAACCACTACACCGA	250
	PRKCB_28_Pb_A5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGGCGCGCGTTTAT/3C6/	251
SOBP_HM	SOBP_HM_FP	正向引物	TTTCGGCGGGTTTCGAG	294
	SOBP_HM_RP	反向引物	CGTACCGTTCACGATAACGT	295
	SOBP_HM_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGGGCGGTCGCGGT/3C6/	296
MAX.chr8.145	MAX.Chr8.145_FP	正向引物	GCGGTATTAGTTAGAGTTTTAGTCG	211
	MAX.Chr8.145_RP	反向引物	ACAACCCTAAACCCTAAATATCGT	212

[0358]

	MAX.Chr8.145_Pb_A5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGGACGGCGTTTTT/3C6/	213
MAX.chr10.226	MAX.Chr10.226_FP	正向引物	GGGAAATTTGTATTTCGTAAAATCG	178
	MAX.Chr10.226_RP	反向引物	ACAACTAACTTATCTACGTAACATCGT	179
	MAX_Chr10.226_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGGTTAAGAAA/3C6/	180
MAX.chr12.52	MAX.Chr12.52_FP	正向引物	TCGTTCGTTTTTGTCGTTATCG	183
	MAX.Chr12.52_RP	反向引物	AACCGAAATACAACTAAAAACGC	184
	MAX.Chr12.52PbA1	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGCGAACCCCGCAA/3C6/	185
FLJ45983	FLJ45983_FP	正向引物	GGGCGCGAGTATAGTCG	133
	FLJ45983_RP	反向引物	CAACGCGACTAATCCGC	134
	FLJ45983_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGCCGTCACCTCCA/3C6/	135
HOXA9	HOXA9_FP	正向引物	TTGGGTAATTATTACGTGGATTCG	148
	HOXA9_RP	反向引物	ACTCATCCGCGACGTC	149
	HOXA9_Pb_A5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGCGACGCCCAACA/3C6/	150
EMX1	EMX1_FP	正向引物	GGCGTCGCGTTTTTTAGAGAA	108
	EMX1_RP	反向引物	TTCCTTTTCGTTCGTATAAAATTTCGTT	109
	EMX1PbA1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGATCGGGTTTTAG/3C6/	110
SP9	SP9_FP	正向引物	TAGCGTCGAATGGAAGTTCGA	315
	SP9_RP	反向引物	GCGCGTAAACATAACGCACC	317
	SP9_Pb_A5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGCCGTACGAATCC/3C6/	318
DMRTA2	DMRTA2_FP	正向引物	TGGTGTTTACGTTCGGTTTTCGT	88
	DMRTA2_RP	反向引物	CCGCAACAACGACGACC	89
	DMRTA2_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGCGAACGATCACG/3C6/	90
OPLAH	FPrimerOPLAH	正向引物	cGTcGcGTTTTTcGGTTATACG	231
	RPrimerOPLAH	反向引物	CGCGAAAACTAAAAAACCGCG	232

[0359]

	ProbeA5OPLAH	瓣状寡核苷酸	CCACGGACG-GCACCGTAAAAC/3C6/	233
CYP26C1	CYP26C1_FP	正向引物	TGGTTTTTTGGTTATTTCGGAATCGT	70
	CYP26C1_RP	反向引物	GCGCGTAATCAACGCTAAC	71
	CYP26C1_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGCGACGATCTAAC/3C6/	72
ZNF781	ZNF781F.引物	正向引物	CGTTTTTTTGTTTTTCGAGTGCG	373
	ZNF781R.引物	反向引物	TCAATAACTAAACTCACCGCGTC	374
	ZNF781probe.A5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGGCGGATTTATCG/3C6/	375
DLX4	DLX4_FP	正向引物	TGAGTGCGTAGTGTTTTCGG	80
	DLX4_RP	反向引物	CTCCTCTACTAAAACGTACGATAAACA	81
	DLX4_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGATCGTATAAAAC/3C6/	82
SUCLG2	SUCLG2_HM_FP	正向引物	TCGTGGGTTTTTAATCGTTTCG	321
	SUCLG2_HM_RP	反向引物	TCACGCCATCTTTACCGC	322
	SUCLG2_HM_Pb_A5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGCGAAAATCTACA/3C6/	323
KLHDC7B	KLHDC7B_FP	正向引物	AGTTTTCGGGTTTTGGAGTTCGTTA	158
	KLHDC7B_RP	反向引物	CCAAATCCAACCGCCGC	159
	KLHDC7B_PbA1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGACGGCGGTAGTT/3C6/	160
S1PR4_HM	S1PR4_HM_FP	正向引物	TTATATAGGCGAGGTTGCGT	284
	S1PR4_HM_RP	反向引物	CTTACGTATAAATAATACAACCACCGAATA	285
	S1PR4_HM_PbA5	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGACGTACCAAACA/3C6/	286
NFIX_HM	NFIX_HM_FP	正向引物	TGGTTCGGGCGTGACGCG	221
	NFIX_HM_RP	反向引物	TCTAACCCTATTTAACCAACCGA	222
	NFIX_HM_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGGTTAAAGTG/3C6/	223
参考 DNA	**寡核苷酸名称**	**组分**	**序列(5'-3')**	
斑马鱼合成(RASSF1)	ZF_RASSF1_FP	BT 正向引物	TGCGTATGGTGGGCGAG	394

[0360]

BT 转化的)†	ZF_RASSF1_RP	BT 反向引物	CCTAATTTACACGTCAACCAATCGAA	395
	ZF_RASSF1_Pb_A5	BT 瓣状寡核苷酸	CCACGGACGGCGCGTGCGTTT/3C6/	397
B3GALT6*	B3GALT6_FP_V2	正向引物	GGTTTATTTTGGTTTTTTGAGTTTTCGG	386
	B3GALT6_RP	反向引物	TCCAACCTACTATATTTACGCGAA	387
	B3GALT6_Pb_A1	瓣状寡核苷酸	CCACGGACGGCGGATTTAGGG/3C6/	388
BTACT	ACTB_BT_FP65	正向引物	GTGTTTGTTTTTTTGATTAGGTGTTTAAGA	381
	ACTB_BT_RP65	反向引物	CTTTACACCAACCTCATAACCTTATC	382
	ACTBBTPbA3	瓣状寡核苷酸	GACGCGGAGATAGTGTTGTGG/3C6/	383

[0361] *B3GALT6标记用作癌症甲基化标记和参考靶标。参见07/19/16提交的美国专利申请序列号62/364,082,其全文以引用的方式并入本文中。

[0362] †对于斑马鱼参考DNA,参见07/19/16的美国专利申请序列号62/364,049,其全文以引用的方式并入本文。

[0363] 在两个多重预扩增反应中扩增如以上所述的由血浆制备的DNA,如实施例1所述。多重预扩增反应包括试剂以扩增以下标记组合。

[0364] 表4

[0365]

多重混合物 1	多重混合物 2
B3GALT6 (参考)	B3GALT6 (参考)
ZF_RASSF1 (参考)	ZF_RASSF1 (参考)
BARX1	CYP26C1
BCL2L11	DLX4
BCL2L11	DMRTA2
BIN2_Z	EMX1
DNMT3A	HOXA9
FERMT3	KLHDC7B
PARP15	MAX.chr8.125
PRKCB_28	MAX_chr10.226
SHOX2	NFIX

[0366]

SLC12A8	OPLAH
SOBP	S1PR4
TBX15_Reg2	SP9
ZDHHC1	SUCLG2
	ZNF781

[0367] 在预扩增后,在10mM Tris HCl、0.1mM EDTA中1:10稀释预扩增的混合物的等分试样,然后在如实施例1所述的三重QuARTS PCR瓣状测定中测定。第1组三重反应使用来自多重混合物1的预扩增材料,并且第2组反应使用来自多重混合物2的预扩增材料。三重组合如

下：

[0368] 第1组：

ZF_RASSF1-B3GALT6-BTACT	(ZBA 三链体)
BARX1-SLC12A8-BTACT	(BSA2 三链体)
PARP15-MAX.chr8.124-BTACT	(PMA 三链体)
SHOX2-ZDHHC1-BTACT	(SZA2 三链体)
BIN2_Z-SKI-BTACT	(BSA 三链体)
DNMT3A-BCL2L11-BTACT	(DBA 三链体)
TBX15-FERMT3-BTACT	(TFA 三链体)
PRKCB_28-SOBP-BTACT	(PSA2 三链体)

[0369]

[0370] 第2组：

ZF_RASSF1-B3GALT6-BTACT	(ZBA 三链体)
MAX.chr8.145-MAX_chr10.226-BTACT	(MMA2 三链体)
MAX.chr12.526-FLJ45983-BTACT	(MFA 三链体)
HOXA9-EMX1-BTACT	(HEA 三链体)
SP9-DMRTA2-BTACT	(SDA 三链体)
OPLAH-CYP26C1-BTACT	(OCA 三链体)
ZNF781-DLX4-BTACT	(ZDA 三链体)
SUCLG2-KLHDC7B-BTACT	(SKA 三链体)
S1PR4-NFIX-BTACT	(SNA 三链体)

[0371]

[0372] 每个三首字母缩略词使用每个基因名称的第一个字母(例如,HOXA9-EMX1-BTACT的组合＝“HEA”)。如果对于不同的标记组合或来自另一个实验的组合重复首字母缩略词,则具有该首字母缩略词的第二组包括数字2。对以上所列出的三链体的每个成员的FRET盒使用的染料报告基因分别为FAM-HEX-Quasar670。

[0373] 使用含有靶标DNA序列的质粒校准定量反应。对于每个校准物质粒,制备鱼DNA稀释物(在10mM Tris-HCl、0.1mM EDTA中的20ng/mL鱼DNA)中每μl具有10至10^6个靶标链拷贝的一系列10X校准物稀释原液。对于三重反应,使用具有含有三链体靶标中的每一种的质粒的组合原液。制备具有$1x10^5$个拷贝/μL的每种质粒的混合物并且将其用于形成1:10稀释系列。未知样品中的链使用通过将Cp相对于Log作图来生成的标准曲线回算(质粒链)。

[0374] 使用接收者操作特征(ROC)曲线分析,计算每种标记的曲线下面积(AUC)并且示出在下表中,通过上部95%覆盖区间分选。

[0375] 表5

[0376]

标记名称	AUC	在90%特异性下的敏感性
CYP26C1	0.940	80%
SOBP	0.929	80%
SHOX2	0.905	73%
SUCLG2	0.905	64%
NFIX	0.895	63%
ZDHHC1	0.890	69%
BIN2_Z	0.872	59%
DLX4	0.856	56%
FLJ45983	0.834	67%
HOXA9	0.824	53%
TBX15	0.813	53%
ACTB	0.803	50%
S1PR4	0.802	55%
SP9	0.782	38%
FERMT3	0.773	36%
ZNF781	0.769	55%
B3GALT6	0.746	39%
BTACT	0.742	44%

[0377]

标记名称	AUC	在90%特异性下的敏感性
BCL2L11	0.732	39%
PARP15	0.673	31%
DNMT3A	0.689	20%
MAX.chr12.526	0.668	33%
MAX.chr10.226	0.671	30%
SLC12A8	0.655	19%
BARX1	0.663	25%
KLHDC7B	0.604	10%
OPLAH	0.571	14%
MAX.chr8.145	0.572	16%
SKI	0.521	14%

[0378] 标记非常适用于区分来自癌症患者的样品与来自正常受试者的样品(参见以上ROC表)。使用标记的组合改进敏感性。例如,使用数据的逻辑拟合和六种标记拟合,ROC曲线分析显示AUC＝0.973。

[0379] 使用6种标记拟合,在93%特异性下获得92.2%的敏感性。一起产生最佳拟合的6种标记的组为SHOX2、SOBP、ZNF781、BTACT、CYP26C1和DLX4(参见图7)。使用SHOX2、SOBP、ZNF781、CYP26C1、SUCLG2和SKI产生AUC为0.97982的ROC曲线(参见图8)。

[0380] 实施例4

[0381] 以盲方式测试来自第二独立研究组的归档血浆。平衡每个组的肺癌病例和对照(明显健康的吸烟者)的年龄和性别(23例,80个对照)。使用多重PCR接着进行如实施例1所述的QuARTS(定量等位基因特异性实时靶标和信号扩增)测定,对从血浆提取的DNA进行甲基化DNA标记的亚硫酸氢盐后定量。在此实验中测试来自实施例3的首先个别甲基化标记,

以鉴别用于肺癌检测的最佳标记小组(2ml/患者)。

[0382] 结果:测试13种高性能甲基化DNA标记(CYP26C1、SOBP、SUCLG2、SHOX2、ZDHHC1、NFIX、FLJ45983、HOXA9、B3GALT6、ZNF781、SP9、BARX1和EMX1)。使用两种方法分析数据:逻辑回归拟合和回归划分树方法。逻辑拟合模型鉴别具有0.96的AUC和91%总体敏感性和90%特异性的4种标记小组(ZNF781、BARX1、EMX1和SOBP)。使用回归划分树方法分析数据鉴别具有0.96的AUC和96%总体敏感性和94%特异性的4种标记(ZNF781、BARX1、EMX1和HOXA9)。对于两种方法,将B3GALT6用作总DNA输入的标准化标记。血浆中测定的甲基化DNA标记的这些小组对于所有类型的肺癌实现高敏感性和特异性。

[0383] 实施例5

[0384] 区分肺癌

[0385] 使用以上所述的方法,选择在检测与肺癌特定类型相关的甲基化方面展示高性能的甲基化标记。

[0386] 对于疑似患有肺癌的受试者,收集样品,例如血浆样品,并且从样品中分离DNA并用亚硫酸氢盐试剂处理,例如,如实施例1所述。使用多重PCR分析转化的DNA,接着进行如实施例1所述的QuARTS瓣状核酸内切酶测定,其配置成提供不同甲基化标记或甲基化标记的组合的不同可鉴别信号,从而提供被配置成特异性鉴别受试者中一种或多种不同类型的肺癌(例如,腺癌、大细胞癌、鳞状细胞癌和/或小细胞癌)的存在的数据集。在优选的实施方案中,生成指示一种测定结果的存在或不存在的报告,该测定结果指示肺癌存在并且在存在时指示一种或多种鉴别类型的肺癌的存在。在一些实施方案中,在时间段过程中或在治疗过程中收集来自受试者的样品,并且比较测定结果以监测癌症病理的改变。

[0387] 对不同类型的肺癌敏感的标记和标记小组适用于例如将存在的癌症分成一种或多种类型、鉴别混合型病理和/或监测随着时间和/或响应于治疗的癌症进展。

[0388] 实施例6

[0389] 使用多重PCR然后使用如实施例1所述的QuARTS(定量等位基因特异性实时靶标和信号扩增)测定,对从血浆提取的DNA上的甲基化DNA标记进行亚硫酸氢盐后定量。靶标序列、亚硫酸氢盐转化的靶标序列和这些标记的测定寡核苷酸如图1所示。用于每个转化的靶标的引物和瓣状寡核苷酸(探针)如下:

[0390] 表6

[0391]

标记	寡核苷酸名称	组分	序列(5'-3')	SEQ ID NO:	臂
BARX1	BARX1_FP	引物	CGTTAATTTGTTAGATAGAGGGCG	23	5-FAM
	BARX1_RP_通用	引物	TCCGAACAACCGCCTAC	26	
	BARX1_PbA5_63_v6	瓣状寡核苷酸	**AGGCCACGGACG** CGAAAAATCCCACGC/3C6/	405	
FLJ45983	FLJ45983_FP_v4	引物	CGAGGTTATGGAGGTGACG	409	5-FAM
	FLJ45983_RP_v4	引物	CGAATACTACCCGTTAAACACG	410	
	FLJ45983_Pb_A5_63_v4	瓣状寡核苷酸	**AGGCCACGGACG** GGCGGATTAGTCGCG/3C6/	411	
HOXA9	HOXA9_FP	引物	TTGGGTAATTATTACGTGGATTCG	148	5-FAM
	HOXA9_RP_v2	引物	CAACTCATCCGCGACG	423	
	HOXA9_PbA5_63	瓣状寡核苷酸	**AGGCCACGGACG** GTCGACGCCCAACAA/3C6/	424	
HOPX	HOPX_2149_FP	引物	GTAGCGCGTAGGGATTATGTCG	417	5-FAM
	HOPX_2149_RP	引物	TTTCCACCTAATCCTCTATAAAACCGC	418	
	HOPX_2149_Pb_A5	瓣状寡核苷酸	**AGGCCACGGACG** CTCGCGATCTCCGC/3C6/	419	
ZNF781	ZNF781 F.引物	引物	CGTTTTTTTGTTTTTCGAGTGCG	373	5-FAM
	ZNF781 R.引物	引物	TCAATAACTAAACTCACCGCGTC	374	
	ZNF781_PbA5_63_v2	瓣状寡核苷酸	**AGGCCACGGACG** GCGGATTTATCGGGTTATAGT/3C6/	435	
HOXB2	HOXB2_FP	引物	GTTAGAAGACGTTTTTTCGGGG	153	1-HEX
	HOXB2_RP	引物	AAAACAAAAATCGACCGCGA	154	
	HOXB2_PbA1_63	瓣状寡核苷酸	**CGCGCCGAGG** GCGTTAGGATTTATTTTTTTTTTCGA/3C6/	425	

[0392]

IFFO1	IFFO1_FP_HQ_corrected	引物	CGGGATAGAGTCGATTAATTAGGC	428	1-HEX
	IFFO1_RP	引物	TAACTTCCCCTCGACCCG	429	
	IFFO1_Pb_A1_63	瓣状寡核苷酸	**CGCGCCGAGG** CGGTTCGGTAGCGG/3C6/	430	
SOBP	SOBP HM FP	引物	TTTCGGCGGGTTTCGAG	294	1-HEX
	SOBP HM RP	引物	CGTACCGTTCACGATAACGT	295	
	SOBP HM Pb A1 63	瓣状寡核苷酸	**CGCGCCGAGG** TTACAAACCGCGACCG/3C6/	431	
TRH	TRH_FP	引物	TTTTCGTTGATTTTATTCGAGTCGTC	432	1-HEX
	TRH_RP	引物	GAACCCTCTTCAAATAAACCGC	433	
	TRH_Pb_A1_63	瓣状寡核苷酸	**CGCGCCGAGG** CGTTTGGCGTAGATATAAGC/3C6/	434	
FAM59B	FAM59B_FP_V3	引物	GTCGAGCGTTTGGTGCG	406	1-HEX
	FAM59B_RP_V3	引物	CTCGTCGAAATCGAAACGC	407	
	FAM59B_Pb_A1_63_V3	瓣状寡核苷酸	**CGCGCCGAGG** GCGATAGCGTTTTTTATTGTCG/3C6/	408	

[0393] *所有甲基化测定均用亚硫酸氢盐转化的B3GALT6标记的测定重复三次，报告至Quasar：

[0394]

标记	**寡核苷酸名称**	**组分**	**序列(5'-3')**	**SEQ ID NO:**	
B3GALT6 (BST)	B3GALT6_FP_V2	引物	GGTTTATTTTGGTTTTTTGAGTTTTCGG	386	3-Quasar
	B3GALT6_RP	引物	TCCAACCTACTATATTTACGCGAA	387	
	B3GALT6_Pb_A3_63	瓣状寡核苷酸	ACGGACGCGGAGGCGGATTTAGGGTATTTAAGGAG/3C6/	436	

[0395] 在如实施例1所述的多重预扩增反应中扩增如上文所述的由血浆制备的DNA。在预扩增之后，在10mM Tris HCl、0.1mM EDTA中1:10稀释预扩增混合物的等分试样，然后在如实施例1所述的三重QuARTS PCR-瓣状测定中测定。三重组合如下：

[0396]

三重测定

BARX1/HOXB2/B3GALT6(BHB)
FLJ45983/IFFO1/B3GALT6(FIB)
HOXA9/SOBP/B3GALT6(HSB)
HOPX 2149/TRH/B3GALT6(HTB)
ZNF781/FAM59B/B3GALT6(ZFB)

[0397] 使用含有靶标DNA序列的质粒校准定量反应。对于每个校准物质粒，制备鱼DNA稀释物(在10mM Tris-HCl、0.1mM EDTA中的20ng/mL鱼DNA)中每μl具有10至10^6个靶标链拷贝的一系列10X校准物稀释原液。对于三重反应，使用具有含有三链体靶标中的每一种的质粒的组合原液。制备具有$1x10^5$个拷贝/μL的每种质粒的混合物并且将其用于形成1:10稀释系列。未知样品中的链使用通过将Cp相对于Log作图来生成的标准曲线回算(质粒链)。

[0398] 使用相对于B3GALT6链的甲基化％的个别标记ROC示出在图9A至9I中。对于标记的组合的ROC分析，图10提供示出使用标记BARX1、FLJ45983、SOBP、HOPX、IFFO1和ZNF781的6标记逻辑拟合的图表。ROC曲线分析示出0.85881的曲线下面积(AUC)。使用标记的组合改进敏感性。

[0399] 实施例7

[0400] mRNA和甲基化标记的组合改进肺癌检测敏感性

[0401] FPR1mRNA(甲酰肽受体1)的表达水平先前已显示为在血液中可检测到的肺癌标记(Morris,S.等人,Int J Cancer.,(2018)142:2355-2362)。在一些实施方案中，上文所述的甲基化标记测定与一种或多种表达标记的测量组合使用。示例性组合测定包括测量来自同一受试者的一个或多个样品中的FPR1mRNA水平以及检测其中的一个或多个甲基化标记DNA(例如，如实施例1-6中所述)。

[0402] FPR1序列(NM_001193306.1智人甲酰肽受体1(FPR1)转录物变体1mRNA示出在SEQ ID NO:437中。如Morris等人，同上所述，在适用于后续RNA检测的血液收集管(例如PAXgene Blood RNA管;Qiagen,Inc.)中收集血液样品。可以立即测定样品或冷冻直至未来分析。通过标准方法例如Qiasymphony PAXgene血液RNA试剂盒从样品中提取RNA。使用适用于测量样品中存在的特异性RNA的测定(例如RT-PCR)来确定RNA(例如mRNA标记)的水平。在一些实施方案中，使用QuARTS瓣状核酸内切酶测定反应，其包括逆转录步骤。参见例如美国专利申请号15/587,806，其以引用的方式并入本文中。在优选的实施方案中，设计用于RT-PCR或RT-QuARTS测定的测定探针和/或引物来跨越一个或多个外显子接合部，使得所述测定将特别检测到mRNA靶标，而非检测到对应基因组基因座。

[0403] 示例性RT-QuARTS反应含有20U MMLV逆转录酶(MMLV-RT)、219ng of Cleavase® 2.0、1.5U GoTaq®DNA聚合酶、200nM每种引物、500nM每种探针和FRET寡核苷酸、10mM MOPS缓冲液pH 7.5、7.5mM $MgCl_2$以及250μM每种dNTP。通常在被配置为实时(例如连续或在一些或所有循环的相同时间点)收集荧光数据的热循环器上运行反应。例如，可以在以下条件下使用Roche LightCycler 480系统:42℃持续30分钟(RT反应)，95℃持续3分钟，95℃持续20秒、63℃持续30秒、70℃持续30秒的10个循环，随后95℃持续20秒、53℃持续1分钟、70℃持续30秒以及保持在40℃持续30秒的35个循环。

[0404] 在一些实施方案中，RT-QuARTS测定可以报考多重预扩增的步骤，例如在样品中预

扩增2、5、10、12种或更多种靶标(或大于1种靶标的任何数目的靶标)，如以上实施例1中所述。在优选的实施方案中，在含有例如20U MMLV逆转录酶、1.5U GoTaq®DNA聚合酶、10mM MOPS缓冲液pH7.5、7.5mM $MgCl_2$、250μM每种dNTP和寡核苷酸引物(例如，对于12种靶标、12个引物对/24种引物，为等摩尔量(例如200nM每种引物)，或使用被调节以平衡不同靶标的扩增效率的个别引物浓度)的反应混合物中进行RT-预扩增。选择热循环时间和温度以适用于反应体积和扩增容器。例如，反应如下循环：

[0405]

阶段	温度/时间	循环次数
RT	42°C/30'	1
	95°C/3'	1
扩增 1	95°C/20"	10
	63°C/30"	
	70°C/30"	
冷却	4°C/保持	1

[0406] 在热循环之后，将预扩增反应的等分试样(例如10μL)以具有或不具有鱼DNA的10mM Tris、0.1mM EDTA稀释至500μL。在如上文所述的QuARTS PCR-瓣状测定中使用稀释的预扩增的DNA的等分试样(例如10μL)。在一些实施方案中，可以扩增DNA靶标，例如甲基化DNA标记基因、突变标记基因和/或对应于RNA标记的基因等，并且其连同逆转录cDNA在例如如以上实施例1中所述的QuARTS测定反应中检测。在一些实施方案中，共扩增DNA和cDNA并且在单管反应中检测，即不需要在将试剂组合与收集输出数据之间的任何时间点打开反应容器。在其他实施方案中，可以在使用或不使用亚硫酸氢盐转化步骤的情况下单独分离来自相同样品或不同样品的标记DNA，并且在RT-QuARTS测定中其可以与样品RNA组合。在其他实施方案中，可以如上文所述预扩增RNA和/或DNA样品。

[0407] 在Morris中，FPR1mRNA比率相对于管家基因(HNRNPA1)的ROC曲线分析在89％特异性下产生68％敏感性，并且如图11B所示，使用甲基化标记BARX1、FAM59B、HOXA9、SOBP和IFFO1的ROC曲线分析在92.3％特异性下产生77.2％敏感性。使用这些测定一起在82％特异性下产生92.7％理论敏感性。

[0408] 此分析显示，用于FPR1mRNA水平连同检测一种或多种甲基化标记的组合测定产生与单独任一种方法相比具有改进的敏感性的测定。将不同类别的标记组合的癌症检测测定具有能够检测早期疾病阶段与晚期疾病阶段之间的生物学差异以及癌症的不同生物反应或来源的优点。本领域技术人员将清楚的是，其他RNA靶标(包括除FPR1以外的mRNA靶标，诸如LunX mRNA)(Yu等人，2014，Chin J Cancer Res.，26:89-94)可以与甲基化标记组合以用于增强的敏感性。

[0409] 实施例8

[0410] 蛋白质(例如自体抗体)与甲基化标记的组合改进肺癌检测敏感性

[0411] 肺肿瘤和其他实体肿瘤中的肿瘤相关抗原可以激发自体抗体形式的体液免疫反应，并且这些抗体已观察到存在于疾病进程极早期，例如在症状呈现之前(参见Chapman CJ,Murray A,McElveen JE等人Thorax 2008;63:228-233，其出于所有目的以引用的方式整体并入本文中)。然而，用于检测肺癌的自体抗体检测的敏感性相对低。例如，在所述文献中已显示肿瘤抗原NY-ESO-1(登录号P78358，序列示出为SEQ ID NO:442;也称为CTAG1B)的

自体抗体是非小细胞肺癌(NSCLC;Chapman,同上)的良好标记,但其敏感性不足以单独使用。一种或多种肿瘤相关自体抗体的检测与一种或多种甲基化标记的检测的组合提供具有更大敏感性的测定。

[0412] 收集血液样品,并且使用如Chapman,同上所述的标准方法(例如ELISA检测)来检测自体抗体。如以上实施例1中所述,在DNA分离的样品中检测甲基化和/或突变标记。

[0413] 单独检测NY-ESO-1自体抗体在95%特异性下产生40%敏感性(Türeci等人,Cancer Letters 236(1):64(2006)。如上文所讨论,测定BARX1、FAM59B、HOXA9、SOBP和IFFO1标记的组合的甲基化在92.3%特异性下产生77.2%敏感性。将此自体抗体标记的分析与用于甲基化标记的此组合的测定组合产生86.3%组合的理论敏感性和在87.7%特异性下。

[0414] 此分析显示,自体抗体的水平与一种或多种甲基化标记的分析的组合测定导致与单独任一种方法相比具有改进的敏感性的测定。将不同类别的标记组合的癌症检测测定具有能够检测早期疾病阶段与晚期疾病阶段之间的生物学差异以及癌症的不同生物学反应或来源的优点。

[0415] 实施例9

[0416] mRNA、一个或多个甲基化标记和蛋白质(例如自体抗体)的组合改进肺癌检测敏感性

[0417] 对来自受试者的一个或多个样品中的一种或多种RNA、标记DNA和自体抗体的组合进行分析以用于增强检测受试者的肺癌和其他癌症。用于样品制备和DNA、RNA和蛋白质检测的方法如上文所讨论。

[0418] 如实施例7中所讨论,如由Morris等人所报告,FPR1mRNA比率相对于管家基因(HNRNPA1)的分析在89%特异性下产生68%敏感性(Morris,同上);如Chapman所报告,单独检测NY-ESO-1自体抗体在95%特异性下产生40%敏感性;并且测定BARX1、FAM59B、HOXA9、SOBP和IFFO1标记的组合的甲基化在92.3%特异性下产生77.2%敏感性。将mRNA、自体抗体标记的分析与用于甲基化标记的此组合的测定组合产生95.6%组合的理论敏感性和77.9%特异性,这表明mRNA的水平和自体抗体的水平与一种或多种甲基化标记的分析的组合测定导致与这些方法中单独任一种相比具有改进的敏感性的测定。

[0419] 如上文所述的测定可以通过添加检测一种或多种抗原的测定来进一步增强。本领域技术人员将了解的是,可以将抗原的检测添加到以下任一种的检测中:一种或多种RNA、一种或多种甲基化标记基因和/或一种或多种自体抗体,单独地或以任何组合检测,并且将进一步增强总体敏感性。

[0420] 本申请中引用的所有文献和类似的材料,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、论文和因特网网页,出于任何目的以引用的方式明确地整体并入。除非另外定义,否则本文中使用的所有技术性和科学性术语具有与本文所描述的各种实施方案所属领域中的普通技术人员通常所理解的相同的含义。当引入的参考文献中的术语的定义与本教义中提供的定义不同时,以本教义中提供的定义为主。

[0421] 本技术的所描述的组合物、方法和用途的各种修改和变化对于本领域技术人员是显而易知的,而不背离所描述的技术的范围和精神。虽然已结合具体的示例性实施方案描述了本技术,但应理解的是,要求保护的本发明不应不适当地局限于这些具体的实施方案。

事实上，对药理学、生物化学、医学科学或相关领域的技术人员来说显而易见的用于执行本发明的所描述模式的各种修改意图在以下权利要求的范围内。

序列表

<110> 精密科学发展公司(EXACT SCIENCES DEVELOPMENT COMPANY, LLC)

梅约医学教育与研究基金会(MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH)

<120> 在肺肿瘤检测中表征甲基化DNA、RNA和蛋白质

<130> EXCTD-36402.601

<150> US 62/771,965

<151> 2018-11-27

<160> 441

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 116

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

gttcccggaa cggcctcttg ggggcgttcc agccccacgg acccgcaggg agtccccgcc 60

gcaatttgca tggggctcat ttgcatgacc ccgccccgcg cgggagtcgg gggcgc 116

<210> 2

<211> 116

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 2

gttttcggaa cggtttttg ggggcgtttt agttttacgg attcgtaggg agttttcgtc 60

gtaatttgta tggggtttat ttgtatgatt tcgtttcgcg cgggagtcgg gggcgt 116

<210> 3

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 3

ggcgttttag ttttacggat tcg 23

<210> 4

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 4
acaaataaac cccatacaaa ttacgac 27
<210> 5
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 5
cgccgaggcg aaaactccct 20
<210> 6
<211> 126
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 6
cggattcaac atgggcaatg tgcctacact ttcattcttc cagaacacga tggcaactgt 60
cgtgagagta cgacagacca gtacaacaca aacgctctgc agagagatgc tccacacgtg 120
gaaccg 126
<210> 7
<211> 126
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 7
cggatttaat atgggtaatg tgtttatatt tttatttttt tagaatacga tggtaattgt 60
cgtgagagta cgatagatta gtataatata aacgttttgt agagagatgt tttatacgtg 120
gaatcg 126
<210> 8
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 8
ttttagaata cgatggtaat tgtcgt 26
<210> 9

<211> 35
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 9
acatctctct acaaaacgtt tatattatac taatc 35
<210> 10
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 10
cgccgaggct atcgtactct 20
<210> 11
<211> 109
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 11
ggagctacga cgagcagctg cggctggcga tggaactgtc ggcgcaggag caggaggaga 60
ggcggcggcg cgcgcgccag gaggaggagg agctggagcg catcctgag 109
<210> 12
<211> 109
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 12
ggagttacga cgagtagttg cggttggcga tggaattgtc ggcgtaggag taggaggaga 60
ggcggcggcg cgcgcgttag gaggaggagg agttggagcg tattttgag 109
<210> 13
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 13
agttacgacg agtagttgcg 20

<210> 14
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 14
tcctcctact cctacgcc 18
<210> 15
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 15
ccacggacgc gacaattcca t 21
<210> 16
<211> 143
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 16
ggtggcaacg gctggagtgc cgtcgcccgc gccactcacc ccggcgcggc gccctgcgcg 60
gccgctcagc ggaaggccag caggaagatc agtacgacgt tgatgagaac caggagcgcc 120
agcacggcgg agaccaccac gcg 143
<210> 17
<211> 143
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 17
ggtggtaacg gttggagtgt cgtcgttcgc gttatttatt tcggcgcggc gttttgcgcg 60
gtcgtttagc ggaaggttag taggaagatt agtacgacgt tgatgagaat taggagcgtt 120
agtacggcgg agattattac gcg 143
<210> 18
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成
<400> 18
cgttcgcgtt atttatttcg gcg 23
<210> 19
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 19
gctcctaatt ctcatcaacg tcgt 24
<210> 20
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 20
cgccgagggc ggcgttttgc 20
<210> 21
<211> 100
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 21
ggcccggggc cgcctgggcc cctaggggct ggacgtcaac ctgttagata gagggcgtgg 60
gacccccccgc aggcggctgc tcggacgacc gcatccggag 100
<210> 22
<211> 100
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 22
ggttcggggt cgtttgggtt tttaggggtt ggacgttaat ttgttagata gagggcgtgg 60
gatttttcgt aggcggttgt tcggacgatc gtattcggag 100
<210> 23
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 23
cgttaatttg ttagatagag ggcg 24
<210> 24
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 24
acgatcgtcc gaacaacc 18
<210> 25
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 25
ccacggacgc gcctacgaaa a 21
<210> 26
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 26
tccgaacaac cgcctac 17
<210> 27
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 27
ccacggacgc gaaaaatccc a 21
<210> 28
<211> 119
<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 28
gcttccagcc gcgcgctccg tgccactgcc gctctctgca gccccgcgtc cccgcagcct 60
ccccatggcc agcccgcttc gctccgctgc ggcccttgcc cgccaggtac ctcgaaccc 119
<210> 29
<211> 119
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 29
gtttttagtc gcgcgtttcg tgttattgtc gttttttgta gtttcgcgtt ttcgtagttt 60
ttttatggtt agttcgtttc gtttcgttgc ggtttttgtt cgttaggtat ttcgaattt 119
<210> 30
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 30
gtgttattgt cgtttttttgt agtttcg 27
<210> 31
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 31
cgcaacgaaa cgaaacga 18
<210> 32
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 32
cgccgagggc gttttcgtag 20
<210> 33
<211> 140

<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 33
gcccgccgca cgccgcaatg ctccgcgctc cccgcggggt cgggcgactc agacagggac 60
cggaaaagaa ccacgcagaa gaaagcccta tttcttgtcg tctgttcctg tgcagccttg 120
cagcctcgcc gcccccgcgt 140
<210> 34
<211> 140
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 34
gttcgtcgta cgtcgtaatg tttcgcgttt ttcgcggggt cgggcgattt agatagggat 60
cggaaaagaa ttacgtagaa gaaagtttta ttttttgtcg tttgtttttg tgtagttttg 120
tagtttcgtc gttttcgcgt 140
<210> 35
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 35
cgtaatgttt cgcgtttttc g 21
<210> 36
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 36
actttcttct acgtaattct tttccga 27
<210> 37
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 37

cgccgagggc ggggtcgggc 20

<210> 38

<211> 85

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 38

gccggggagt cgagaagcaa gtactagcgc tccaggaccg cgcgcgccgc cccgcgccgc 60

cccgcgccgc ccctcggtcc agagc 85

<210> 39

<211> 85

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 39

gtcggggagt cgagaagtaa gtattagcgt tttaggatcg cgcgcgtcgt ttcgcgtcgt 60

ttcgcgtcgt ttttcggttt agagt 85

<210> 40

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 40

agtattagcg ttttaggatc gcg 23

<210> 41

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 41

actctaaacc gaaaaacgac g 21

<210> 42

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 42
ccacggacgg cgaaacgacg c 21
<210> 43
<211> 74
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 43
gccgggagcc cgcacttcct cctcgggggc ctcagaaaac cacagggcgc ggggccaggg 60
cggcggcccc cagg 74
<210> 44
<211> 74
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 44
gtcgggagtt cgtatttttt tttcgggggt tttagaaaat tatagggcgc ggggttaggg 60
cggcggtttt tagg 74
<210> 45
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 45
tcgggagttc gtatttttt ttcgg 25
<210> 46
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 46
aaaaccgccg ccctaac 17
<210> 47
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成
<400> 47
cgccgaggcc ccgcgcccta 20
<210> 48
<211> 78
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 48
cggggcctac cctcaggcag cgctcgctcg aggccagctt ccgagctcca acccctgccc 60
gaaacctcgg cctcactg 78
<210> 49
<211> 78
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 49
cggggtttat ttttaggtag cgttcgttcg aggttagttt tcgagtttta atttttgttc 60
gaaatttcgg ttttattg 78
<210> 50
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 50
gggtttattt ttaggtagcg ttcg 24
<210> 51
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 51
cgaaatttcg aacaaaaatt aaaactcga 29
<210> 52
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 52
ccacggacgg ttcgaggtta g 21
<210> 53
<211> 141
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 53
tgtcctgaca cgatggccac aggcacagtt tgtggtgatg cccaggggcc cgcgcggccc 60
cacggtggtc cagtttacac tcgggccccg cactcctgaa gttccgcgcg ggaggagaag 120
ggcgtccctt tcgcagctcg g 141
<210> 54
<211> 141
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 54
tgttttgata cgatggttat aggtatagtt tgtggtgatg tttaggggtt cgcgcggttt 60
tacggtggtt tagtttatat tcgggtttcg tatttttgaa gtttcgcgcg ggaggagaag 120
ggcgtttttt tcgtagttcg g 141
<210> 55
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 55
tgatgtttag gggttcgcg 19
<210> 56
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 56
cgaaacttca aaaatacgaa acccga 26
<210> 57

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 57
cgccgagggc ggttttacgg 20
<210> 58
<211> 112
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 58
ccggagcact cgccgctgcg cgccctgaag ccgctggcgg taggcggccc tcgaggccgg 60
cgggctgggc ggctcggcag cctgcgccgc ggcctccgcc tcggccgcca gc 112
<210> 59
<211> 112
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 59
tcggagtatt cgtcgttgcg cgttttgaag tcgttggcgg taggcggttt tcgaggtcgg 60
cgggttgggc ggttcggtag tttgcgtcgc ggttttcgtt tcggtcgtta gt 112
<210> 60
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 60
gtattcgtcg ttgcgcg 17
<210> 61
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 61
cctcgaaaac cgcctacc 18

<210> 62
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 62
ccacggacgc gccaacgact t 21
<210> 63
<211> 134
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 63
cgccgtgagt gttatagttc ttaaaggcgg cgtgtccgga gtttcttcct tctggtgggg 60
ttcgtggtct cgccggctca ggagtgaagc tgcagatctt cgcggtgagt gttacagctc 120
ctaaggcggc gcat 134
<210> 64
<211> 134
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 64
cgtcgtgagt gttatagttt ttaaaggcgg cgtgttcgga gttttttttt tttggtgggg 60
ttcgtggttt cgtcggttta ggagtgaagt tgtagatttt cgcggtgagt gttatagttt 120
ttaaggcggc gtat 134
<210> 65
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 65
taaaggcggc gtgttcg 17
<210> 66
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成
<400> 66
caacttcact cctaaaccga c 21
<210> 67
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 67
ccacggacgc gaaaccacga a 21
<210> 68
<211> 107
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 68
aactggcctt ctggctactc cggaatcgcc aagcagatga ggccagaccg ccgccagcgc 60
tgatcacgcg cgctcccaca ggtcctggcg cgcgtgttca gccgcgc 107
<210> 69
<211> 107
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 69
aattggtttt ttggttattt cggaatcgtt aagtagatga ggttagatcg tcgttagcgt 60
tgattacgcg cgtttttata ggttttggcg cgcgtgttta gtcgcgt 107
<210> 70
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 70
tggttttttg gttatttcgg aatcgt 26
<210> 71
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 71
gcgcgtaatc aacgctaac 19
<210> 72
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 72
cgccgaggcg acgatctaac 20
<210> 73
<211> 85
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 73
ggagcgggca gaggaggagc ccagcgccga ggcccaggcg cgccccgccc tcgcccctcc 60
ccgtgccccc cccccgctgc tcccc 85
<210> 74
<211> 85
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 74
ggagcgggta gaggaggagt ttagcgtcga ggtttaggcg cgtttcgttt tcgttttttt 60
tcgtgttttt ttttcgttgt ttttt 85
<210> 75
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 75
gaggaggagt ttagcgtcg 19
<210> 76
<211> 24
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 76
cacgaaaaaa aacgaaaacg aaac 24
<210> 77
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 77
cgccgaggcg cgcctaaacc 20
<210> 78
<211> 107
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 78
gcggtctatc acgggcaccc ctaacacttg gtgagtgcgc agtgctctcg gcagtctctg 60
ggctccatac gatgcctacc gcacgcccta gcagaggagg tctctgt 107
<210> 79
<211> 107
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 79
gcggtttatt acgggtattt ttaatatttg gtgagtgcgt agtgttttcg gtagtttttg 60
ggttttatac gatgtttatc gtacgtttta gtagaggagg tttttgt 107
<210> 80
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 80
tgagtgcgta gtgttttcgg 20
<210> 81
<211> 27

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 81
ctcctctact aaaacgtacg ataaaca 27
<210> 82
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 82
cgccgaggat cgtataaaac 20
<210> 83
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 83
atatttggtg agtgcgtagt g 21
<210> 84
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 84
acgtacgata aacatcgtat aaaacc 26
<210> 85
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 85
cgccgagggt tttcggtagt 20
<210> 86

<211> 121
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 86
tactccactg ccggcttggt gcccacgctc ggcttccgcc cacccatgga ctacgccttt 60
agcgatctca tgcgtgaccg ctcggccgcc gctgctgcgg cggtgcacaa ggagccgacc 120
t 121
<210> 87
<211> 121
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 87
tattttattg tcggtttggt gtttacgttc ggttttcgtt tatttatgga ttacgttttt 60
agcgatttta tgcgtgatcg ttcggtcgtc gttgttgcgg cggtgtataa ggagtcgatt 120
t 121
<210> 88
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 88
tggtgtttac gttcggtttt cgt 23
<210> 89
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 89
ccgcaacaac gacgacc 17
<210> 90
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成

<400> 90
cgccgaggcg aacgatcacg 20
<210> 91
<211> 106
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 91
aggccggtca cgaacaaagc gctggcgagt gcgcgcccgc ccacgcgcac aggtgcccgc 60
gacaagacgc cccgtccccg cccacgcggc ccccgcgggc tgagcc 106
<210> 92
<211> 106
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 92
aggtcggtta cgaataaagc gttggcgagt gcgcgttcgt ttacgcgtat aggtgttcgc 60
gataagacgt ttcgttttcg tttacgcggt tttcgcgggt tgagtt 106
<210> 93
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 93
gttacgaata aagcgttggc g 21
<210> 94
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 94
aacgaaacgt cttatcgcga 20
<210> 95
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成
<400> 95
ccacggacgg agtgcgcgtt c 21
<210> 96
<211> 85
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 96
gccggccccg cagcatcctc ctgctcgcgg ctctcccgcc acctgtcccg ctccctgccg 60
cgccctgggg cccgcaccta cccac 85
<210> 97
<211> 85
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 97
gtcggtttcg tagtattttt ttgttcgcgg ttttttcgtt atttgtttcg ttttttgtcg 60
cgttttgggg ttcgtattta tttat 85
<210> 98
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 98
cggtttcgta gtatttttt gttcg 25
<210> 99
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 99
gaaccccaaa acgcgac 17
<210> 100
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 100
cgccgagggc ggtttttcg 20
<210> 101
<211> 134
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 101
cgcctcctgg gctccccccg gagtgggagg gagccgcggt cccgcctccg cgcccgttcc 60
ctcccaggcc cctcggccgc cgcgccgagc tttccgcgcg tggacagact gcccggccga 120
cggacggacg cagg 134
<210> 102
<211> 134
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 102
cgttttttgg gttttttttcg gagtgggagg gagtcgcggt ttcgttttcg cgttcgtttt 60
tttttaggtt tttcggtcgt cgcgtcgagt ttttcgcgcg tggatagatt gttcggtcga 120
cggacggacg tagg 134
<210> 103
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 103
gagtcgcggt ttcgttttc 19
<210> 104
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 104
gacgcgacga ccgaaaaac 19
<210> 105

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 105
cgccgaggcg cgttcgtttt 20
<210> 106
<211> 108
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 106
tccggcgccg cgttttctag agaaccgggt ctcagcgatg ctcatttcag ccccgtctta 60
atgcaacaaa cgaaacccca cacgaacgaa aaggaacatg tctgcgct 108
<210> 107
<211> 107
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 107
tcggcgtcgc gtttttaga gaatcgggtt ttagcgatgt ttattttagt ttcgttttaa 60
tgtaataaac gaaattttat acgaacgaaa aggaatatgt ttgcgtt 107
<210> 108
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 108
ggcgtcgcgt tttttagaga a 21
<210> 109
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 109
ttccttttcg ttcgtataaa atttcgtt 28

<210> 110
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 110
ccacggacga tcgggtttta g 21
<210> 111
<211> 128
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 111
gggcctgctg gccggggacc cgcgcgtcga gcgcctggtg cgcgacagcg cctcctactg 60
ccgcgagcgc ttcgaccccg acgagtactc cacggccgtg cgcgaggcgc cagcggagct 120
cgccgaag 128
<210> 112
<211> 128
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 112
gggtttgttg gtcggggatt cgcgcgtcga gcgtttggtg cgcgatagcg ttttttattg 60
tcgcgagcgt ttcgatttcg acgagtattt tacggtcgtg cgcgaggcgt tagcggagtt 120
cgtcgaag 128
<210> 113
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 113
cgatagcgtt ttttattgtc gcg 23
<210> 114
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成
<400> 114
gcacgaccgt aaaatactcg tc 22
<210> 115
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 115
ccacggacgc gaaatcgaaa c 21
<210> 116
<211> 140
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 116
tagcagcagc cgcagccatg gcggggatga agacagcctc cggggactac atcgactcgt 60
catgggagct gcgggtgttt gtgggagagg aggacccaga ggccgagtcg gtcaccctgc 120
gggtcactgg ggagtcgcac 140
<210> 117
<211> 140
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 117
tagtagtagt cgtagttatg gcggggatga agatagtttt cggggattat atcgattcgt 60
tatgggagtt gcgggtgttt gtgggagagg aggatttaga ggtcgagtcg gttattttgc 120
gggttattgg ggagtcgtat 140
<210> 118
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 118
gttttcgggg attatatcga ttcg 24
<210> 119
<211> 22

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 119
cccaataacc cgcaaaataa cc 22
<210> 120
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 120
cgccgaggcg actcgacctc 20
<210> 121
<211> 104
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 121
gtcccagaga cgccctaggg tcagaggtca tctccgtggc aacggaaact tcccgcgcta 60
cggcggctcc aacgggccgc ttccgccgca ttgcgtagcg aagc 104
<210> 122
<211> 104
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 122
gttttagaga cgttttaggg ttagaggtta ttttcgtggt aacggaaatt tttcgcgtta 60
cggcggtttt aacgggtcgt tttcgtcgta ttgcgtagcg aagt 104
<210> 123
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 123
tttcgtggta acggaaattt ttcg 24
<210> 124

<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 124
cgacgaaaac gacccgt 17
<210> 125
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 125
cgccgagggc gttacggcgg 20
<210> 126
<211> 107
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 126
gcgccccggc cgcaggcgga ggacagggag gagcgcacac gagaaagctc ccacgcgccc 60
gcgcctcgcc tccgacggga aggcgcctct tccgaccgtc ctggatg 107
<210> 127
<211> 107
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 127
gcgtttcggt cgtaggcgga ggatagggag gagcgtatac gagaaagttt ttacgcgttc 60
gcgtttcgtt ttcgacggga aggcgttttt ttcgatcgtt ttggatg 107
<210> 128
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 128
gagcgtatac gagaaagttt ttacg 25

<210> 129
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 129
aacgccttcc cgtcgaa 17
<210> 130
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 130
ccacggacgg cgttcgcgtt t 21
<210> 131
<211> 108
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 131
cgagagggcg cgagcacagc cgaggccatg gaggtgacgg cggaccagcc gcgctgggtg 60
agccaccacc accccgccgt gctcaacggg cagcacccgg acacgcac 108
<210> 132
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 132
cgagagggcg cgagtatagt cgaggttatg gaggtgacgg cggattagtc gcgttgggtg 60
agttattatt atttcgtcgt gtttaacggg tagtattcgg atacgtat 108
<210> 133
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 133

gggcgcgagt atagtcg 17

<210> 134

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 134

caacgcgact aatccgc 17

<210> 135

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 135

cgccgaggcc gtcacctcca 20

<210> 136

<211> 141

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 136

cgccccctca cctccccgat catgccgttc cagacgccat cgatcttctt tccgtgcttg 60

ccattggtga ccaggtagag gtcgtagctg aagccgatgg tatgcgccag ccgcttcaga 120

atgtcgatgc agaaaccctt g 141

<210> 137

<211> 141

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 137

cgttttttta ttttttcgat tatgtcgttt tagacgttat cgatttttt ttcgtgtttg 60

ttattggtga ttaggtagag gtcgtagttg aagtcgatgg tatgcgttag tcgttttaga 120

atgtcgatgt agaaattttt g 141

<210> 138

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 138
tcgattatgt cgttttagac gttatcg 27
<210> 139
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 139
tctacatcga cattctaaaa cgactaac 28
<210> 140
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 140
ccacggacgc gcataccatc g 21
<210> 141
<211> 93
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 141
cggcgaggct tcccgcctgg cgcattacaa caagcgctcg accatcacct ccagggagat 60
ccagacggcc gtgcgcctgc tgcttcccgg gga 93
<210> 142
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 142
cggcgaggtt tttcgtttgg cgtattataa taagcgttcg attattattt ttagggagat 60
ttagacggtc gtgcgtttgt tgtttttcgg gga 93
<210> 143
<211> 23
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 143
tggcgtatta taataagcgt tcg 23
<210> 144
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 144
aacaacaaac gcacgacc 18
<210> 145
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 145
ccacggacgc gtctaaatct c 21
<210> 146
<211> 101
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 146
gggcgggcca ggcgctgggc acggtgatgg ccaccactgg ggccctgggc aactactacg 60
tggactcgtt cctgctgggc gccgacgccg cggatgagct g 101
<210> 147
<211> 101
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 147
gggcgggtta ggcgttgggt acggtgatgg ttattattgg ggttttgggt aattattacg 60
tggattcgtt tttgttgggc gtcgacgtcg cggatgagtt g 101
<210> 148
<211> 24

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 148
ttgggtaatt attacgtgga ttcg 24
<210> 149
<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 149
actcatccgc gacgtc 16
<210> 150
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 150
ccacggacgc gacgcccaac a 21
<210> 151
<211> 95
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 151
gggccattgc cagaagacgt cttctcgggg cgccaggatt cacctttcct tcccgacctc 60
aacttcttcg cggccgactc ctgtctccag ctatc 95
<210> 152
<211> 95
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 152
gggttattgt tagaagacgt tttttcgggg cgttaggatt tatttttttt tttcgatttt 60
aatttttttcg cggtcgattt ttgtttttag ttatt 95
<210> 153

<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 153
gttagaagac gttttttcgg gg 22
<210> 154
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 154
aaaacaaaaa tcgaccgcga 20
<210> 155
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 155
cgccgagggc gttaggattt 20
<210> 156
<211> 106
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 156
ggccccggaa gcccagctcc cgggccctgg agcccgccac ggcggcagcc ctgcggcggc 60
ggctggacct gggcagttgc ctggacgtgc tggcctttgc ccagca 106
<210> 157
<211> 106
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 157
ggtttcggaa gtttagtttt cgggttttgg agttcgttac ggcggtagtt ttgcggcggc 60
ggttggattt gggtagttgt ttggacgtgt tggtttttgt ttagta 106

<210> 158
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 158
agttttcggg ttttggagtt cgtta 25
<210> 159
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 159
ccaaatccaa ccgccgc 17
<210> 160
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 160
cgccgaggac ggcggtagtt 20
<210> 161
<211> 106
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 161
ggcggcgccg gcggctgcgc ggggggcgcc aggccctgct gctgctgctg ctgctgactg 60
cggtagtagg cggcggcggc cacggcggca aagttgtggg tctgga 106
<210> 162
<211> 106
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 162
ggcggcgtcg gcggttgcgc ggggggcgtt aggttttgtt gttgttgttg ttgttgattg 60

cggtagtagg cggcggcggt tacggcggta aagttgtggg tttgga 106

<210> 163

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 163

ttgattgcgg tagtaggcg 19

<210> 164

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 164

aacccacaac tttaccgcc 19

<210> 165

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 165

cgccgaggcg taaccgccgc 20

<210> 166

<211> 154

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 166

ggtttccccc caccccggcc tcggggtctc tccacgtctc cccgccgacg tgctcacctg 60

ctcaggggggc gcccccgagc cgcgccccgc gcccgccccc aggagggcct ccgcgagccg 120

gctgcacacc ccgaggcggt cccggctgca caac 154

<210> 167

<211> 154

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 167
ggtttttttt tatttcggtt tcggggtttt tttacgtttt ttcgtcgacg tgtttatttg 60
tttaggggggc gttttcgagt cgcgtttcgc gttcgttttt aggagggttt tcgcgagtcg 120
gttgtatatt tcgaggcggt ttcggttgta taat 154
<210> 168
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 168
gtttcggggt ttttttacgt tttttcg 27
<210> 169
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 169
aaacgcgact cgaaaacgc 19
<210> 170
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 170
cgccgagggt cgacgtgttt 20
<210> 171
<211> 95
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 171
ctccggtttt cgcggttctc agcgatatta ggcgcggcca gtgtctgaaa gctcctcggg 60
gttacgtcct ggggcgactg gaggcggctc acgac 95
<210> 172
<211> 95
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 172
tttcggtttt cgcggttttt agcgatatta ggcgcggtta gtgtttgaaa gtttttcggg 60
gttacgtttt ggggcgattg gaggcggttt acgat 95
<210> 173
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 173
cggtttttag cgatattagg cg 22
<210> 174
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 174
cccaaaacgt aaccccga 18
<210> 175
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 175
cgccgagggc ggttagtgtt 20
<210> 176
<211> 143
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 176
cgacggccgc ggaggaggaa ggccaggggg aaatttgcat ttcgtaaaac cgcggttaag 60
aaatgacgat gccacgtaga caagccagtt gtgacgttca gcacaacgtg ctactgaact 120
accgagatcc gccaccaaat ggc 143
<210> 177
<211> 143

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 177
cgacggtcgc ggaggaggaa ggttaggggg aaatttgtat ttcgtaaaat cgcggttaag 60
aaatgacgat gttacgtaga taagttagtt gtgacgttta gtataacgtg ttattgaatt 120
atcgagattc gttattaaat ggt 143
<210> 178
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 178
gggaaatttg tatttcgtaa aatcg 25
<210> 179
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 179
acaactaact tatctacgta acatcgt 27
<210> 180
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 180
ccacggacgg cggttaagaa a 21
<210> 181
<211> 116
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 181
ggcttggggt ccagccgccc gcccctgccg ccaccgcacc atgtcctgcc tctactcccg 60
cctcagcgcc ccctgcgggg tccgcgcctt cagctgcatc tcggcctgcg ggcccc 116

<210> 182
<211> 116
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 182
ggtttggggt ttagtcgttc gtttttgtcg ttatcgtatt atgttttgtt tttattttcg 60
ttttagcgtt ttttgcgggg ttcgcgtttt tagttgtatt tcggtttgcg ggtttt 116
<210> 183
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 183
tcgttcgttt ttgtcgttat cg 22
<210> 184
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 184
aaccgaaata caactaaaaa cgc 23
<210> 185
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 185
ccacggacgc gaaccccgca a 21
<210> 186
<211> 108
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 186
ggaaggctgc agcgagagat ttacatattc atccgagctt aaggaagccg cgataatgca 60

ggtacagccc gaaacccacg cccccagacc ttatctgcgc gccccgcc 108

<210> 187

<211> 108

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 187

ggaaggttgt agcgagagat ttatatattt attcgagttt aaggaagtcg cgataatgta 60

ggtatagttc gaaatttacg tttttagatt ttatttgcgc gtttcgtt 108

<210> 188

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 188

ttcgagttta aggaagtcg 19

<210> 189

<211> 23

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 189

tctaaaaacg taaatttcga act 23

<210> 190

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 190

ccacggacgg cgataatgta g 21

<210> 191

<211> 137

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 191

ggagttattt ttaaccatcg cctcccagaa cattacggag cttcctctct ccaacacgca 60
ggaaacccta cttggctgtg cttcctgcta acacgaggcc ctgcgattgc tgagaacaac 120
agccccgaga ctgcgcg 137
<210> 192
<211> 137
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 192
ggagttattt ttaattatcg ttttttagaa tattacggag ttttttttt ttaatacgta 60
ggaaatttta tttggttgtg ttttttgtta atacgaggtt ttgcgattgt tgagaataat 120
agtttcgaga ttgcgcg 137
<210> 193
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 193
tttaattatc gtttttttaga atattacgga 30
<210> 194
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 194
actattattc tcaacaatcg caaaac 26
<210> 195
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 195
ccacggacgc ctcgtattaa c 21
<210> 196
<211> 117

<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 196
ggcgggcgct tggccaaaca gcccaagact gcggaatcac actcgccact gtgtacctgg 60
acgccatctg cagacccagc gcctgcgggg attccggaaa cgggagagcg ggcttcc 117
<210> 197
<211> 117
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 197
ggcgggcgtt tggttaaata gtttaagatt gcggaattat attcgttatt gtgtatttgg 60
acgttatttg tagatttagc gtttgcgggg atttcggaaa cgggagagcg ggttttt 117
<210> 198
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 198
agtttaagat tgcggaatta tattcgt 27
<210> 199
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 199
ttccgaaatc cccgcaa 17
<210> 200
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 200
cgccgaggaa cgctaaatct 20
<210> 201

<211> 156
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 201
cgcaggctga ggccctcggg tccccagcgg gtcctcgcca tcagtcactc tctacgggcc 60
aggcctgggg gtcacggcct gcaggagcct ccctgcgcgg ccccactccc tcatctgcga 120
ccccgtgggg aggcgaccct gaccaccctc gttccg 156
<210> 202
<211> 156
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 202
cgtaggttga ggttttcggg tttttagcgg gttttcgtta ttagttattt tttacgggtt 60
aggtttgggg gttacggttt gtaggagttt ttttgcgcgg ttttatttttt ttatttgcga 120
tttcgtgggg aggcgatttt gattattttc gtttcg 156
<210> 203
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 203
ggttgaggtt ttcgggtttt tag 23
<210> 204
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 204
cctccccacg aaatcgc 17
<210> 205
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成

<400> 205
cgccgagggc gggttttcgt 20
<210> 206
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 206
aggagttttt ttgcgcgg 18
<210> 207
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 207
acgaaaataa tcaaaatcgc ctcc 24
<210> 208
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 208
cgccgaggcc cacgaaatcg 20
<210> 209
<211> 114
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 209
cgggggaggg cggcatcagc cagagcctca gccgacggcg ctccccaggt ccacttcccg 60
ctccgatacc ctccccctaa gcacgatacc cagggcccag ggctgctctt ggcg 114
<210> 210
<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成

<400> 210
cgggggaggg cggtattagt tagagtttta gtcgacggcg ttttttaggt ttatttttcg 60
tttcgatatt tttttttaa gtacgatatt tagggtttag ggttgttttt ggcg 114
<210> 211
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 211
gcggtattag ttagagtttt agtcg 25
<210> 212
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 212
acaaccctaa accctaaata tcgt 24
<210> 213
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 213
ccacggacgg acggcgtttt t 21
<210> 214
<211> 107
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 214
ctccgctccc cgcaggcctg gccgcgcgac gggcacccag cgggttgtta tcaattattc 60
aggccccaag ttcacgggca ctgcatccat ttccctcgcg tgcgccc 107
<210> 215
<211> 107
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成
<400> 215
tttcgttttt cgtaggtttg gtcgcgcgac gggtatttag cgggttgtta ttaattattt 60
aggttttaag tttacgggta ttgtatttat ttttttcgcg tgcgttt 107
<210> 216
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 216
tttcgtaggt ttggtcgcg 19
<210> 217
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 217
aacctaaata attaataaca acccgc 26
<210> 218
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 218
ccacggacgg cgacgggtat t 21
<210> 219
<211> 88
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 219
gtgggccggg cgtgacgcgc ggtcaaagtg caatgatttt tcagttcggt tggctaaaca 60
gggtcagagc tgagagcgaa gcagaagg 88
<210> 220
<211> 88
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 220
gtgggtcggg cgtgacgcgc ggttaaagtg taatgatttt ttagttcggt tggttaaata 60
gggttagagt tgagagcgaa gtagaagg 88
<210> 221
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 221
tggttcgggc gtgacgcg 18
<210> 222
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 222
tctaacccta tttaaccaac cga 23
<210> 223
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 223
cgccgagggc ggttaaagtg 20
<210> 224
<211> 94
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 224
ggacctcctc ggccccgccc catccgcctt cgggatgctg ctgagccccg tcacctccac 60
ccccttctcg gtcaaggaca tcctgcgact ggag 94
<210> 225
<211> 94
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 225
ggatttttc ggtttcgttt tattcgtttt cgggatgttg ttgagtttcg ttatttttat 60
ttttttttcg gttaaggata ttttgcgatt ggag 94
<210> 226
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 226
gatttttcg gtttcgtttt attcg 25
<210> 227
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 227
caatcgcaaa atatccttaa ccga 24
<210> 228
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 228
ccacggacgg ttttcgggat g 21
<210> 229
<211> 89
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 229
ctgtcagtgc tgaccgagcg ccgcgccttc cggccatacg ggctccacgg tgcgcggttc 60
cccagccctc gcggccctcc ccgccccccg 89
<210> 230
<211> 89

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 230
ttgttagtgt tgatcgagcg tcgcgttttt cggttatacg ggttttacgg tgcgcggttt 60
tttagttttc gcggtttttt tcgttttcg 89
<210> 231
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 231
cgtcgcgttt ttcggttata cg 22
<210> 232
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 232
cgcgaaaact aaaaaaccgc g 21
<210> 233
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 233
ccacggacgg caccgtaaaa c 21
<210> 234
<211> 114
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 234
cggagtatgg tgaggagcgc gggggacggg tgcgggaagg ggacagcagg gctgagcctg 60
gggcccgcaa gacccagcag cccgagcggg cgcagagacc ccacgccacg caca 114
<210> 235

<211> 114
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 235
cggagtatgg tgaggagcgc gggggacggg tgcgggaagg ggatagtagg gttgagtttg 60
gggttcgtaa gatttagtag ttcgagcggg cgtagagatt ttacgttacg tata 114
<210> 236
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 236
ggttgagttt ggggttcg 18
<210> 237
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 237
cgtaacgtaa aatctctacg ccc 23
<210> 238
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 238
ccacggacgc gctcgaacta c 21
<210> 239
<211> 95
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 239
ggagagcagc ccgcagaacc tggccgcgta ctacacgcct ttcccgtcct atggacacta 60
cagaaacagc ctggccaccg tggaggaaga cttcc 95

<210> 240
<211> 95
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 240
ggagagtagt tcgtagaatt tggtcgcgta ttatacgttt ttttcgtttt atggatatta 60
tagaaatagt ttggttatcg tggaggaaga ttttt 95
<210> 241
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 241
gagtagttcg tagaatttgg tcg 23
<210> 242
<211> 31
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 242
ccacgataac caaactattt ctataatatc c 31
<210> 243
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 243
ccacggacgg cgtattatac g 21
<210> 244
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成

<400> 244
ggagagtagt tcgtagaatt tgg 23
<210> 245
<211> 35
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 245
ctatttctat aatatccata aaacgaaaaa aacgt 35
<210> 246
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 246
ccacggacgg tcgcgtatta t 21
<210> 247
<211> 92
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 247
gggaaggtgc cctgcgcgcg cgcgctcacc agatgaagtc ggtgcagtgg ctgcagaagg 60
tgggctgctt gaagaagcgg gcggtgaatt tg 92
<210> 248
<211> 92
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 248
gggaaggtgt tttgcgcgcg cgcgtttatt agatgaagtc ggtgtagtgg ttgtagaagg 60
tgggttgttt gaagaagcgg gcggtgaatt tg 92
<210> 249
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成
<400> 249
ggaaggtgtt ttgcgcg 17
<210> 250
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 250
cttctacaac cactacaccg a 21
<210> 251
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 251
ccacggacgg cgcgcgttta t 21
<210> 252
<211> 107
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 252
gcctcggggc ccggggactc acaattacgg gcagagaaca catagtgaag agcacggtca 60
tcagcgccag cagcaggagg tgatccagct cctccagggg ctgaggg 107
<210> 253
<211> 107
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 253
gtttcggggt tcggggattt ataattacgg gtagagaata tatagtgaag agtacggtta 60
ttagcgttag tagtaggagg tgatttagtt tttttagggg ttgaggg 107
<210> 254
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 254
gggttcgggg atttataatt acgg 24
<210> 255
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 255
cctcctacta ctaacgctaa taacc 25
<210> 256
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 256
ccacggacgc gtactcttca c 21
<210> 257
<211> 80
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 257
ggcggctgca gcggcacccg cgctcctgca ccagggactg tgccgagccg cgcgcggacg 60
ggagggaagc gtcccctcag 80
<210> 258
<211> 80
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 258
ggcggttgta gcggtattcg cgtttttgta ttagggattg tgtcgagtcg cgcgcggacg 60
ggagggaagc gttttttag 80
<210> 259
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 259
gttgtagcgg tattcgcg 18
<210> 260
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 260
cttctctccc gtccgcgc 18
<210> 261
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 261
cgccgaggcg cgactcgaca 20
<210> 262
<211> 143
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 262
tccagaaaca cgggtatctc cgcgtggtgc tttgcggtcg ccgtcgttgt ggccgtccgg 60
ggtggggtgt gaggagggga cgaaggaggg aaggaagggc aaggcggggg gggctctgcg 120
agagcgcgcc cagccccgcc ttc 143
<210> 263
<211> 143
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 263
tttagaaata cgggtatttt cgcgtggtgt tttgcggtcg tcgtcgttgt ggtcgttcgg 60
ggtggggtgt gaggagggga cgaaggaggg aaggaagggt aaggcggggg gggttttgcg 120
agagcgcgtt tagtttcgtt ttt 143

<210> 264
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 264
agaaatacgg gtattttcgc g 21
<210> 265
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 265
ccacaacgac gacgacc 17
<210> 266
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 266
ccacggacgc gcaaaacacc a 21
<210> 267
<211> 120
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 267
cggtcgggca ggcgggacgg agattacctg gctgtccagg ggaccttatg cagggtttgg 60
cccgagccca ggggcagcga ggggcgtctg cggatgcggc tccctgtgcg gcacaacacc 120
<210> 268
<211> 120
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 268
cggtcgggta ggcgggacgg agattatttg gttgtttagg ggattttatg tagggtttgg 60

ttcgagttta ggggtagcga ggggcgtttg cggatgcggt tttttgtgcg gtataatatt 120

<210> 269

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 269

gttcgagttt aggggtagcg 20

<210> 270

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 270

ccgcacaaaa aaccgca 17

<210> 271

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 271

ccacggacga tccgcaaacg c 21

<210> 272

<211> 55

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 272

ccggagcact cgccgctgcg cgccctgaag ccgctggcgg taggcggccc tcgag 55

<210> 273

<211> 55

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 273

tcggagtatt cgtcgttgcg cgttttgaag tcgttggcgg taggcggttt tcgag 55

<210> 274
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 274
ggagtattcg tcgttgcg 18
<210> 275
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 275
cgaaaaccgc ctaccgc 17
<210> 276
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 276
cgccgagggc gttttgaagt 20
<210> 277
<211> 96
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 277
cccgggccta cggtcctccc gccacctcca cggggcggct gttggggccc caccaggcag 60
agccgtgttc tcaggcgttg gctctcatgg aggtgg 96
<210> 278
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 278
ttcgggttta cggtttttc gttattttta cggggcggtt gttggggttt tattaggtag 60

agtcgtgttt ttaggcgttg gtttttatgg aggtgg 96

<210> 279

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 279

acggtttttt cgttattttt acggg 25

<210> 280

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 280

caacgcctaa aaacacgact c 21

<210> 281

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 281

cgccgagggg cggttgttgg 20

<210> 282

<211> 148

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 282

gggcctgtcc cgttccctgc tccccataca ggcgaggctg cgtgcacaca gcttcctgta 60

ccccaggagg gcctgcctgg cacgcacccg gtggctgcac catccacacg caagactgca 120

acttcagatg ctccgcacgc tggagatg 148

<210> 283

<211> 148

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 283
gggtttgttt cgtttttgt tttttatata ggcgaggttg cgtgtatata gttttttgta 60
ttttaggagg gtttgtttgg tacgtattcg gtggttgtat tatttatacg taagattgta 120
attttagatg tttcgtacgt tggagatg 148
<210> 284
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 284
ttatataggc gaggttgcgt 20
<210> 285
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 285
cttacgtata aataatacaa ccaccgaata 30
<210> 286
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 286
ccacggacga cgtaccaaac a 21
<210> 287
<211> 88
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 287
cggagctagg agggtggggc tcggagggcg caggaagagc ggctctgcga ggaaagggaa 60
aggagaggcc gcttctggga agggaccc 88
<210> 288
<211> 88
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 288
cggagttagg agggtggggt tcggagggcg taggaagagc ggttttgcga ggaaagggaa 60
aggagaggtc gtttttggga agggattt 88
<210> 289
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 289
ttaggagggt ggggttcg 18
<210> 290
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 290
ctttcctcgc aaaaccgc 18
<210> 291
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 291
ccacggacgg gagggcgtag g 21
<210> 292
<211> 59
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 292
gccccggcgg gccccgaggc ggccgcggcc tgcaacgtca tcgtgaacgg cacgcgcgg 59
<210> 293
<211> 59
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 293
gtttcggcgg gtttcgaggc ggtcgcggtt tgtaacgtta tcgtgaacgg tacgcgcgg 59
<210> 294
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 294
tttcggcggg tttcgag 17
<210> 295
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 295
cgtaccgttc acgataacgt 20
<210> 296
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 296
cgccgagggg cggtcgcggt 20
<210> 297
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 297
cgccgaggtt acaaaccgcg 20
<210> 298
<211> 89
<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 298
ctaggcgaga tggtggaagg cgtgtccgta cgggggtggg ctggggtccc cgtgcagaag 60
ggcgcgcgag gacccaggct ggttttccc 89
<210> 299
<211> 89
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 299
ttaggcgaga tggtggaagg cgtgttcgta cgggggtggg ttggggtttt cgtgtagaag 60
ggcgcgcgag gatttaggtt ggttttttt 89
<210> 300
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 300
cgagatggtg gaaggcg 17
<210> 301
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 301
gcgcccttct acacgaa 17
<210> 302
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 302
ccacggacgg tgttcgtacg g 21
<210> 303
<211> 145

<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 303
gcgctgctgc gccgccaggc aaggcgaggg tccgggagaa ggctcggctc cctcctaaac 60
atgtggcccg tggcgtcccc ttgtcccctc cgagcgatgc tcctgcgccc ttcgccgcct 120
cccgcgctgc tgcgccgcca ggcaa 145
<210> 304
<211> 123
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 304
ggcgagggtt cgggagaagg ttcggttttt ttttaaatat gtggttcgtg gcgtttttt 60
gttttttcg agcgatgttt ttgcgttttt cgtcgttttt cgcgttgttg cgtcgttagg 120
taa 123
<210> 305
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 305
aaatatgtgg ttcgtggcgt t 21
<210> 306
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 306
acgcaacaac gcgaaaaac 19
<210> 307
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 307

cgccgaggcg acgaaaaacg 20

<210> 308

<211> 137

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 308

acgagaaaga gatcgtgcag ggggtgctgc aacagggcac ggcgtggagg aggaaccaga 60

ccgcggccag agcgttcagg tactcctgcc ctcgcggctc ctcccctcta gcgtcctttc 120

ctccccgagt gcagagg 137

<210> 309

<211> 137

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 309

acgagaaaga gatcgtgtag ggggtgttgt aatagggtac ggcgtggagg aggaattaga 60

tcgcggttag agcgtttagg tatttttgtt ttcgcggttt ttttttttta gcgttttttt 120

tttttcgagt gtagagg 137

<210> 310

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 310

ggggtgttgt aatagggtac g 21

<210> 311

<211> 19

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 311

ctaaacgctc taaccgcga 19

<210> 312

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 312
ccacggacgg gcgtggagga g 21
<210> 313
<211> 117
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 313
cgcgccgttg gtcacctcgc cggccgccag cgtcgaatgg aagcccgact tgtaccagga 60
ctcgtacggg tgcgccatgc ccacgcgcgg gtacagcccg tcggctgccg tcgtgtg 117
<210> 314
<211> 117
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 314
cgcgtcgttg gttatttcgt cggtcgttag cgtcgaatgg aagttcgatt tgtattagga 60
ttcgtacggg tgcgttatgt ttacgcgcgg gtatagttcg tcggttgtcg tcgtgtg 117
<210> 315
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 315
tagcgtcgaa tggaagttcg a 21
<210> 316
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 316
ggtcgttagc gtcgaatg 18
<210> 317
<211> 20
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 317
gcgcgtaaac ataacgcacc 20
<210> 318
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 318
ccacggacgc cgtacgaatc c 21
<210> 319
<211> 85
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 319
ggttccttcc cgtgggttct taatcgtctc gctgacttcc agaatgaaac tgcagaccct 60
cgcggtaaag atggcgtgac cagaa 85
<210> 320
<211> 85
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 320
ggttttttt cgtgggtttt taatcgtttc gttgattttt agaatgaaat tgtagatttt 60
cgcggtaaag atggcgtgat tagaa 85
<210> 321
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 321
tcgtgggttt ttaatcgttt cg 22
<210> 322
<211> 18

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 322
tcacgccatc tttaccgc 18
<210> 323
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 323
ccacggacgc gaaaatctac a 21
<210> 324
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 324
ggtttttttt cgtgggtttt taatcg 26
<210> 325
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 325
ctaatcacgc catctttacc g 21
<210> 326
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 326
ccacggacgg tttcgttgat t 21
<210> 327

<211> 115
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 327
ggagtgagtg cctacaacgc gcaggccgga ctgatccccc gttgctgcag gttggtgccc 60
caagctgcgg gtgctcgggc gccaactaaa gccagctctg tccagacgcg gaaag 115
<210> 328
<211> 115
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 328
ggagtgagtg tttataacgc gtaggtcgga ttgatttttc gttgttgtag gttggtgttt 60
taagttgcgg gtgttcgggc gttaattaaa gttagttttg tttagacgcg gaaag 115
<210> 329
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 329
cgtaggtcgg attgattttt cgt 23
<210> 330
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 330
tctaaacaaa actaacttta attaacgccc 30
<210> 331
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 331
ccacggacgc gaacacccgc a 21

<210> 332
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 332
aggaaattgc gggttttcg 19
<210> 333
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 333
ggaaggaaat tgcgggtttt c 21
<210> 334
<211> 25
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 334
ccaaaaatcg tcgctaaaaa tcaac 25
<210> 335
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 335
ccacggacgc gcgcattcac t 21
<210> 336
<211> 100
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 336
ggcggccgcg acccctcccc gctgacctca ctcgagccgc cgcctggcgc agatataagc 60
ggcggcccat ctgaagaggg ctcggcaggc gcccggggtc 100

<210> 337
<211> 100
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 337
ggcggtcgcg attttttttc gttgatttta ttcgagtcgt cgtttggcgt agatataagc 60
ggcggtttat ttgaagaggg ttcggtaggc gttcggggtt 100
<210> 338
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 338
tttcgttgat tttattcgag tcg 23
<210> 339
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 339
tcttcaaata aaccgccgc 19
<210> 340
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 340
cgccgagggt cgtttggcgt 20
<210> 341
<211> 118
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 341
cgggtggtga agctgcccca cggcctggga gagccttatc gccgcggtcg ctggacgtgt 60

gtggatgttt atgagcgaga cctggagccc cacagcttcg gcggactcct ggagggaa 118

<210> 342

<211> 118

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 342

cgggtggtga agttgtttta cggtttggga gagttttatc gtcgcggtcg ttggacgtgt 60

gtggatgttt atgagcgaga tttggagttt tatagtttcg gcggattttt ggagggaa 118

<210> 343

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 343

gtttgggaga gttttatcgt cg 22

<210> 344

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 344

cctccaaaaa tccgccga 18

<210> 345

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 345

cgccgagggc ggtcgttgga 20

<210> 346

<211> 70

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 346

ggggcggggg ccgacagccc acgctggcgc ggcaggcgcg tgcgcccgcc gttttcgtga 60
gcccgagcag 70
<210> 347
<211> 70
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 347
ggggtcgggg tcgatagttt acgttggcgc ggtaggcgcg tgcgttcgtc gttttcgtga 60
gttcgagtag 70
<210> 348
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 348
gtcggggtcg atagtttacg 20
<210> 349
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 349
actcgaactc acgaaaacg 19
<210> 350
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 350
cgccgaggga cgaacgcacg 20
<210> 351
<211> 96
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 351
ggagccccca gccccacgcg ggcacacgca gggtgggtgg tcacgcccgc agggtccgcg 60
agcgcggcgc agagcgcggg ccgtgggaag tttctc 96
<210> 352
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 352
ggagttttta gttttacgcg ggtatacgta gggtgggtgg ttacgttcgt agggttcgcg 60
agcgcggcgt agagcgcggg tcgtgggaag tttttt 96
<210> 353
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 353
gtagggtggg tggttacg 18
<210> 354
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 354
aacttcccac gacccgc 17
<210> 355
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 355
cgccgagggt tcgtagggtt 20
<210> 356
<211> 127
<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 356
ggcgccgcca ttgcggtcct cattttgctg ctggtgggtt gggctacagc aggcctctgg 60
agccacacca gggcacggga gtgggtgcag ggaccgtcac cgcgccttca cacgcaccat 120
agtgccc 127
<210> 357
<211> 127
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 357
ggcgtcgtta ttgcggtttt tattttgttg ttggtgggtt gggttatagt aggtttttgg 60
agttatatta gggtacggga gtgggtgtag ggatcgttat cgcgttttta tacgtattat 120
agtgttt 127
<210> 358
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 358
tggagttata ttagggtacg gga 23
<210> 359
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 359
acactataat acgtataaaa acgcgata 28
<210> 360
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 360
ccacggacga acgatcccta c 21

<210> 361
<211> 140
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 361
ggcggcgagg ggcgcgtccg cgggtgggtt tcacctgggt ggtgggcatg tcgggcccgc 60
tagggcgagg gtctggccag gggcgtagtt ctcctggtgg gtggggacgc tccgtggcga 120
ttggggtcac tcctctgagg 140
<210> 362
<211> 140
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 362
ggcggcgagg ggcgcgttcg cgggtgggtt ttatttgggt ggtgggtatg tcgggttcgt 60
tagggcgagg gtttggttag gggcgtagtt tttttggtgg gtggggacgt ttcgtggcga 120
ttggggttat ttttttgagg 140
<210> 363
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 363
ggtggtgggt atgtcgg 17
<210> 364
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 364
ccaatcgcca cgaaacg 17
<210> 365
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成
<400> 365
ccacggacgg gttcgttagg g 21
<210> 366
<211> 117
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 366
ccgtgggcgc ggacagctgc cgggagcggc aggcgtctcg atcggggacg caggcacttc 60
cgtccctgca gagcatcaga cgcgtctcgg gacactgggg acaacatctc ctccgcg 117
<210> 367
<211> 117
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 367
tcgtgggcgc ggatagttgt cgggagcggt aggcgtttcg atcggggacg taggtatttt 60
cgtttttgta gagtattaga cgcgtttcgg gatattgggg ataatatttt tttcgcg 117
<210> 368
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 368
gttgtcggga gcggtagg 18
<210> 369
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 369
ccaatatccc gaaacgcgtc t 21
<210> 370
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 370
ccacggacgg cgtttcgatc g 21
<210> 371
<211> 120
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 371
aagctgcgcc cggagacgtg ggagcgttct cttgttttcc gagtgcgcgg actcatcggg 60
tcacagttta tgcttttatg acgcggtgag tccagccact gattcctaac ggtttagagt 120
<210> 372
<211> 120
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 372
aagttgcgtt cggagacgtg ggagcgtttt tttgtttttc gagtgcgcgg atttatcggg 60
ttatagttta tgtttttatg acgcggtgag tttagttatt gatttttaac ggtttagagt 120
<210> 373
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 373
cgtttttttg tttttcgagt gcg 23
<210> 374
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 374
tcaataacta aactcaccgc gtc 23
<210> 375
<211> 21
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 375
ccacggacgg cggatttatc g 21
<210> 376
<211> 224
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 376
ctctgacctg agtctccttt ggaactctgc aggttctatt tgctttttcc cagatgagct 60
ctttttctgg tgtttgtctc tctgactagg tgtctaagac agtgttgtgg gtgtaggtac 120
taacactggc tcgtgtgaca aggccatgag gctggtgtaa agcggccttg gagtgtgtat 180
taagtaggtg cacagtaggt ctgaacagac tccccatccc aaga 224
<210> 377
<211> 224
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 377
ttttgatttg agttttttt ggaattttgt aggttttatt tgttttttt tagatgagtt 60
ttttttttgg tgtttgtttt tttgattagg tgtttaagat agtgttgtgg gtgtaggtat 120
taatattggt ttgtgtgata aggttatgag gttggtgtaa agtggttttg gagtgtgtat 180
taagtaggtg tatagtaggt ttgaatagat tttttatttt aaga 224
<210> 378
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 378
ccatgaggct ggtgtaaag 19
<210> 379
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成

<400> 379
ctactgtgca cctacttaat acac 24
<210> 380
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 380
cgccgagggc ggccttggag 20
<210> 381
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 381
gtgtttgttt ttttgattag gtgtttaaga 30
<210> 382
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 382
ctttacacca acctcataac cttatc 26
<210> 383
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 383
gacgcggaga tagtgttgtg g 21
<210> 384
<211> 139
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 384

ggccacacag gcccactctg gccctctgag cccccggcgg acccagggca ttcaaggagc 60
ggctctgggc tgccagcgca ggcctccgcg caaacacagc aggctggaag tggcgctcat 120
caccggcacg tcttcccag 139
<210> 385
<211> 139
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 385
ggttatatag gtttattttg gttttttgag ttttcggcgg atttagggta tttaaggagc 60
ggttttgggt tgttagcgta ggttttcgcg taaatatagt aggttggaag tggcgtttat 120
tatcggtacg ttttttttag 139
<210> 386
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 386
ggtttatttt ggtttttttga gttttcgg 28
<210> 387
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 387
tccaacctac tatatttacg cgaa 24
<210> 388
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 388
ccacggacgg cggatttagg g 21
<210> 389
<211> 171

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 389
tccacgtggt gcccactctg gacaggtgga gcagagggaa ggtggtggca tggtggggag 60
ggtggcctgg aggacccgat tggctgagtg taaaccagga gaggacatga ctttcagccc 120
tgcagccaga cacagctgag ctggtgtgac ctgtgtggag agttcatctg g 171
<210> 390
<211> 180
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 390
tttatcgtgg tgtttatttt ggataggtgg agtagaggga aggtggtgcg tatggtgggc 60
gagcgcgtgc gtttggagga tttcgattgg ttgacgtgta aattaggacg aggatatgat 120
ttttagtttt gtagttagat atagttgagt tggtgtgatt tgtgtggaga gtttatttgg 180
<210> 391
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 391
cgcatggtgg gcgag 15
<210> 392
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 392
acacgtcagc caatcggg 18
<210> 393
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>

<223> 合成
<400> 393
gacgcggagg cgcgtgcgcc 20
<210> 394
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 394
tgcgtatggt gggcgag 17
<210> 395
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 395
cctaatttac acgtcaacca atcgaa 26
<210> 396
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 396
gacgcggagg cgcgtgcgtt t 21
<210> 397
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 397
ccacggacgg cgcgtgcgtt t 21
<210> 398
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 398
agccggtttt ccggctgaga cctcggcg 28
<210> 399
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 399
agccggtttt ccggctgaga cctcggcg 28
<210> 400
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 400
agccggtttt ccggctgaga ctccgcgtc 29
<210> 401
<211> 29
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 401
agccggtttt ccggctgaga cgtccgtgg 29
<210> 402
<211> 28
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 402
agccggtttt ccggctgaga ggacgcgc 28
<210> 403
<211> 108
<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 403
ggaaggaaat tgcgggttcc cgtctgcctt gtctccagct tctctgctga agcccggtag 60
cagtgaatgc gcgctgactt tcagcgacga ctcctggaag caacgcca 108
<210> 404
<211> 108
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 404
ggaaggaaat tgcgggtttt cgtttgtttt gtttttagtt ttttgttga agttcggtag 60
tagtgaatgc gcgttgattt ttagcgacga tttttggaag taacgtta 108
<210> 405
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 405
aggccacgga cgcgaaaaat cccacgc 27
<210> 406
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 406
gtcgagcgtt tggtgcg 17
<210> 407
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 407
ctcgtcgaaa tcgaaacgc 19
<210> 408
<211> 32

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 408
cgcgccgagg gcgatagcgt tttttattgt cg 32
<210> 409
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 409
cgaggttatg gaggtgacg 19
<210> 410
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 410
cgaatactac ccgttaaaca cg 22
<210> 411
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 411
aggccacgga cgggcggatt agtcgcg 27
<210> 412
<211> 330
<212> DNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 412
ggcggcgccg cgaccgcctt ccttcgctgc gtcccgcccg ctccacgcct cgctcaccgc 60
cgccgcttct ccctgccccg cagcgcgcag ggaccatgtc ggcggagacc gcgagcggcc 120
ccacagagga ccaggtggaa atcctggagt acaacttcaa caaggtcgac aagcacccgg 180
attccaccac gctgtgcctc atcgcggccg aggcaggcct ttccgaggag gagacccagg 240

tgcgtcccca cacgcgccca gcgcgccccg acccctgcct gggctgagcc ttctcgcggc 300
tgggcggtcc tgttcgtccg cgcctcccgc 330
<210> 413
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 413
ggcggcgtcg cgatcgtttt ttttcgttgc gtttcgttcg ttttacgttt cgtttatcgt 60
cgtcgttttt ttttgtttcg tagcgcgtag ggattatgtc ggcggagatc gcgagcggtt 120
ttatagagga ttaggtggaa attttggagt ataattttaa taaggtcgat aagtattcgg 180
attttattac gttgtgtttt atcgcggtcg aggtaggttt tttcgaggag gagatttagg 240
tgcgttttta tacgcgttta gcgcgtttcg atttttgttt gggttgagtt ttttcgcggt 300
tgggcggttt tgttcgttcg cgtttttcgt 330
<210> 414
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 414
gcgtcgcgat cgttttttt cg 22
<210> 415
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 415
aacgacgacg ataaacgaaa cgta 24
<210> 416
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 416
aggccacgga cggttgcgtt tcgttcgttt 30

<210> 417
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 417
gtagcgcgta gggattatgt cg 22
<210> 418
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 418
tttccaccta atcctctata aaaccgc 27
<210> 419
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 419
aggccacgga cgctcgcgat ctccgc 26
<210> 420
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 420
acgttgtgtt ttatcgcgg 19
<210> 421
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 421

ctaaacgcgt ataaaaacgc ac 22

<210> 422

<211> 32

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 422

aggccacgga cggtcgaggt aggttttttc ga 32

<210> 423

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 423

caactcatcc gcgacg 16

<210> 424

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 424

aggccacgga cggtcgacgc ccaacaa 27

<210> 425

<211> 37

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 425

cgcgccgagg gcgttaggat ttatttttt ttttcga 37

<210> 426

<211> 72

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 426

cgggacagag ccgaccaatc aggcggctcg gcagcggggc agaggtcagg gggcgggccg 60

aggggaagcc aa 72

<210> 427

<211> 72

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 427

cgggatagag tcgattaatt aggcggttcg gtagcggggt agaggttagg gggcgggtcg 60

aggggaagtt aa 72

<210> 428

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 428

cgggatagag tcgattaatt aggc 24

<210> 429

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 429

taacttcccc tcgacccg 18

<210> 430

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成

<400> 430

cgcgccgagg cggttcggta gcgg 24

<210> 431

<211> 26

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>

<223> 合成
<400> 431
cgcgccgagg ttacaaaccg cgaccg 26
<210> 432
<211> 26
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 432
ttttcgttga ttttattcga gtcgtc 26
<210> 433
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 433
gaaccctctt caaataaacc gc 22
<210> 434
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 434
cgcgccgagg cgtttggcgt agatataagc 30
<210> 435
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 435
aggccacgga cggcggattt atcgggttat agt 33
<210> 436
<211> 35
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)

<220>
<223> 合成
<400> 436
acggacgcgg aggcggattt agggtattta aggag 35
<210> 437
<211> 1371
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 437
aaucauuaga gccugaguca cucuccccag gagacccaga ccuagaacua cccagagcaa 60
gaccacagcu ggugaacagu ccagccuguc uccaguugga cuagccacaa uucaagugcu 120
ugaaaaccac auguggagca gacaagaugg agacaaauuc cucucucccc acgaacaucu 180
cuggagggac accugcugua ucugcuggcu aucucuuccu ggauaucauc acuuaucugg 240
uauuugcagu caccuuuguc cucggggucc ugggcaacgg gcuugugauc uggguggcug 300
gauuccggau gacacacaca gucaccacca ucaguuaccu gaaccuggcc guggcugacu 360
ucuguuucac cuccacuuug ccauucuuca uggucaggaa ggccauggga ggacauuggc 420
cuuucggcug guuccugugc aaauucgucu uuaccauagu ggacaucaac uuguucggaa 480
gugucuuccu gaucgcccuc auugcucugg accgcugugu uugcguccug cauccagucu 540
ggacccagaa ccaccgcacc gugagccugg ccaagaaggu gaucauuggg cccuggguga 600
uggcucugcu ccucacauug ccaguuauca uucgugugac uacaguaccu gguaaaacgg 660
ggacaguagc cugcacuuuu aacuuuucgc ccuggaccaa cgacccuaaa gagaggauaa 720
auguggccgu ugccauguug acggugagag gcaucauccg guucaucauu ggcuucagcg 780
cacccauguc caucguugcu gucaguuaug ggcuuauugc caccaagauc cacaagcaag 840
gcuugauuaa guccagucgu cccuuacggg uccucuccuu ugucgcagca gccuuuuuuc 900
ucugcugguc cccauaucag gugguggccc uuauagccac agucagaauc cgugaguuau 960
ugcaaggcau guacaaagaa auugguauug caguggaugu gacaagugcc cuggccuucu 1020
ucaacagcug ccucaacccc augcucuaug ucuucauggg ccaggacuuc cgggagaggc 1080
ugauccacgc ccuucccgcc agucuggaga gggcccugac cgaggacuca acccaaacca 1140
gugacacagc uaccaauucu acuuuaccuu cugcagaggu ggaguuacag gcaaagugag 1200
gagggagcug ggggacacuu ucgagcuccc agcuccagcu ucgucucacc uugaguuagg 1260
cugagccaca ggcauuuccu gcuuauuuua ggauuaccca cucaucagaa aaaaaaaaaa 1320
aagccuuugu gucccugau uuggggagaa uaaacagaua ugaguuuauu a 1371
<210> 438
<211> 106
<212> RNA
<213> 智人(Homo sapiens)
<400> 438
guugccaugu ugacggugag aggcaucauc cgguucauca uuggcuucag cgcacccaug 60
uccaucguug cugucaguua ugggcuuauu gccaccaaga uccaca 106

<210> 439
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 439
tgacggtgag aggcatca 18
<210> 440
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 440
ggtggcaata agcccataac tg 22
<210> 441
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial sequence)
<220>
<223> 合成
<400> 441
cggttcatca ttggcttcag cgc 23

AGRN 靶标DNA(SEQ ID NO:1)

5′GTTCCCGGAACGGCCTCTTGGGGGCGTTCCAGCCCCACGGACCCGCAGGGAGTCCCCGCCGCAATTTGCATGGGG
CTCATTTGCATGACCCCGCCCCGCGCGGGAGTCGGGGGGCGC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:2)

5′GTTTTCGGAACGGTTTTTTGGGGGCGTTTTAGTTTTACGGATTCGTAGGGAGTTTTCGTCGTAATTTGTATGGGG
TTTATTTTGTATGATTTCGTTTCGCGCGGGAGTCGGGGGCGT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸：

AGRN 正向引物: 5′ GGCGTTTTAGTTTTACGGATTCG3′ (SEQ ID NO:3)
AGRN 反向引物: 5′ ACAAATAAACCCCATACAAATTACGAC3′ (SEQ ID NO:4)
AGRN 瓣状寡核苷酸: 5′ CGCCGAGGCGAAAACTCCCT/3C6/ (SEQ ID NO:5)

图1

ANGPT1 靶标DNA:(SEQ ID NO:6)

5′CGGATTCAACATGGGCAATGTGCCTACACTTTCATTCTTCCAGAACACGATGGCAACTGTCGTGAGAGTACGACA
GACCAGTACAACACAACGCTCTGCAGAGATGCTCCACACGTGGAACCG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:7)

5′CGGATTTAATATGGGTAATGTGTTTATATTTTTTTTTAGAATACGATGGTAATTGTCGTGAGAGTACGATA
GATTAGTATATAATATAACGTTTTGTAGAGATGTTTTATACGTGGAATCG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸 :

ANGPT1 正向引物: 5′TTTAGAATACGATGGTAATTGTCGT3′ (SEQ ID NO:8)
ANGPT1 反向引物: 5′ACATCTCTCTACAAAACGTTTATATTATACTAATC3′(SEQ ID NO:9)
ANGPT1 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGCTATCGTACTCT/3C6/ (SEQ ID NO:10)

图1(续)

ANKRD13B 靶标DNA:(SEQ ID NO:11)

5′GGAGCTACGACGAGCAGCTGCGGCTGGCGATGGAACTGTCGGCGCAGGAGGAGAGGCGGCGGCGCGCGC
GCCAGGAGGAGGAGGAGCTGGAGCGCATCCTGAG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:12)

5′GGAGTTACGACGAGTAGTTGCGGTTGGCGATGGAATTGTCGGCGTAGGAGTAGGAGAGGCGGCGGCGCGC
GTTAGGAGGAGGAGGAGTTGGAGCGTATTTTGAG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸：

ANKRD13B 正向引物:	5′AGTTACGACGAGTAGTTGCG3′(SEQ ID NO:13)
ANKRD13B 反向引物:	5′TCCTCCTACTCCTACGCCC3′(SEQ ID NO:14)
ANKRD13B 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGCGACAATTCCAT/3C6/(SEQ ID NO:15)

图1(续)

ARHGEF4 靶标DNA:(SEQ ID NO:16)

5′GGTGGCAACGGCTGGAGTGCCGTCGCCCGCGCCACTCACCCCGGCGCGGCGCCCTGCGCGGCCGCTCAGCGGAAG
GCCAGCAGGAAGATCAGTACGTACGACGTTGATGAGAACCAGGAGCGCCAGCACGGCGGAGACCACCACGCG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:17)

5′GGTGGTAACGGTTGGAGTGTCGTCGTTCGCGTTATTTATTTCGGCGCGGCGTTTTGCGCGGTCGTTTAGCGGAAG
GTTAGTAGGAAGATTAGTACGACGTTGATGAGAATTAGGAGCGTTAGTACGGCGGAGATTATTACGCG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

ARHGEF4 正向引物: 5′CGTTCGCGTTATTTATTTCGGCG3′ (SEQ ID NO:18)
ARHGEF4 反向引物: 5′GCTCCTAATTCTCATCAACGTCGT3′ (SEQ ID NO:19)
ARHGEF4 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGGCGGCGTTTTGC/3C6/ (SEQ ID NO:20)

图1(续)

B3GALT6 靶标DNA:(SEQ ID NO:384)

5′GGCCACACAGGCCCACTCTGGCCCTCTGAGCCCCCGGCGGACCCAGGGCATTCAAGGAGCGGCTCTGGGCTGCCA
GCGCAGGCCTCCGCGCGCAAACACAGCAGGCTGGAAGTGGCGCTCATCACCGGCACGTCTTCCCAG3′

具有引物和瓣状寡核苷酸位点的亚硫酸氢盐转化的靶标DNA(SEQ ID NO:385)

5′GGTTATATAGGTTTATTTTGGTTTTTTGAGTTTTCGGCGGATTTAGGGTATTTAAGGAGCGGTTTTGGGTTGTTA
GCGTAGGTTTTCGCGTAAATATAGTAGGTTGGAAGTGGCGTTTATTATCGGTACGTTTTTTTTAG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

B3GALT6 正向引物:	5′GGTTTATTTTGGTTTTTTGAGTTTTCGG3′ (SEQ ID NO:386)
B3GALT6 反向引物:	5′TCCAACCTACTATATTTACGCGAA3′ (SEQ ID NO:387)
B3GALT6 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGGCGGATTTAGGG/3C6/ (SEQ ID NO:388)
B3GALT6 瓣状寡核苷酸v2.:	5′ACGGACGCGGAGGCGGATTTAGGGTATTTAAGGAG/3C6/ (SEQ ID NO:436)

图1(续)

BARX1 靶标DNA:(SEQ ID NO:21)

5′GGCCCGGGGCCGCCTGGGCCCCTAGGGGCTGGACGTCAACCTGTTAGATAGAGGGCGTGGGACCCCCCCGCAGGCG
GCTGCTCGGACGACCGCATCCGGAG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:22)

5′GGTTCGGGGTCGTTTGGGTTTTTAGGGGTTGGACGTTAATTTGTTAGATAGAGGGCGTGGGATTTTTCGTAGGCG
GTTGTTCGGACGATCGTATTCGGAG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

BARX1 正向引物:	5′CGTTAATTTGTTAGATAGAGGGCG3′ (SEQ ID NO:23)
BARX1 反向引物:	5′ACGATCGTCCGAACACC3′ (SEQ ID NO:24)
BARX1 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGCGCCTACGAAAA/3C6/ (SEQ ID NO:25)
BARX1 正向引物:	5′CGTTAATTTGTTAGATAGAGGGCG3′ SEQ ID NO:23)
BARX1 通用反向引物:	5′ TCCGAACAACCGCCTAC3′(SEQ ID NO:26)
BARX1 通用瓣状寡核苷酸:	5′ CCACGGACGCGAAAAATCCCA/3C6/ (SEQ ID NO:27)
BARX1_瓣状寡核苷酸_v6:	5′ AGGCCACGGACGCGAAAAATCCCACGC/3C6/ (SEQ ID NO: 405)

图1(续)

BCAT1 靶标DNA:(SEQ ID NO:28)

5′GCTTCCAGCCGCGCGCTCCGTGCCACTGCCGCTCTCTGCAGCCCCGCGTCCCCGCAGCCTCCCCATGGCCAGCCC
GCTTCGCTCCGCTGCGGCCCTTGCCCGCCAGGTACCTCGAACCCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:29)

5′GTTTTTAGTCGCGCGTTTCGTGTTATTGTCGTTTTTTGTAGTTTCGCGTTTTCGTAGTTTTTTTATGGTTAGTTC
GTTTCGTTTCGTTGCGGTTTTTTGTTCGTTAGGTATTTCGAATTT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

BCAT1 正向引物:	5′GTGTTATTGTCGTTTTTTGTAGTTTCG3′ (SEQ ID NO:30)
BCAT1 反向引物:	5′CGCAACGAAACGAAACGA3′ (SEQ ID NO:31)
BCAT1 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGGCGTTTTCGTAG/3C6/ (SEQ ID NO:32)

图1(续)

BCL2L11 靶标DNA:(SEQ ID NO:33)

5′GCCCGCCGCACGCCGCAATGCTCCGCGCTCCCCGCGGGGTCGGGCGACTCAGACAGGGACCGGAAAGAACCACG
CAGAAGAAAGCCCTATTTCTTGTCGTCTGTTCCTGTGCAGCCTTGCAGCCTCGCCGCCCCCGCGT3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:34)

5′GTTCGTCGTACGTCGTAATGTTTCGCGTTTTTCGCGGGGTCGGGCGATTTAGATAGGGATCGGAAAGAATTACG
TAGAAGAAAGTTTTATTTTTTGTCGTTTGTTTTTGTGTAGTTTTGTAGTTTCGTCGTTTTCGCGT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

BCL2L11 正向引物:	5′CGTAATGTTTCGCGTTTTTCG3′ (SEQ ID NO:35)
BCL2L11 反向引物:	5′ACTTTCTTCTACGTAATTCTTTTCCGA3′ (SEQ ID NO:36)
BCL2L11 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGGCGGGGTCGGGC/3C6/ (SEQ ID NO:37)

图1(续)

BHLHE23 靶标DNA:(SEQ ID NO:38)

5′GCCGGGGAGTCGAGAAGCAAGTACTAGCGCTCCAGGACCGCGCGCCGCCCCGCGCCCCGCGCCGCCCCTC
GGTCCAGAGC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:39)

5′GTCGGGGAGTCGAGAAGTAAGTATTAGCGTTTTAGGATCGCGCGCGTCGTTTCGCGTTTCGCGTCGTTTTC
GGTTTAGAGT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

BHLHE23_正向引物: 5′AGTATTAGCGTTTTAGGATCGCG3′ (SEQ ID NO:40)
BHLHE23_反向引物: 5′ACTCTAAACCGAAAAACGACG3′ (SEQ ID NO:41)
BHLHE23_瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGGCGAAACGACGC/3C6/ (SEQ ID NO:42)

图1(续)

BIN2_HM 靶标DNA:(SEQ ID NO:43)

5′GCCGGGAGCCCGCACTTCCTCCTCGGGGGCCTCAGAAACCACAGGGCGCGGGGCCAGGGCGGCGGCCCC
CAGG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:44)

5′GTCGGGAGTTCGTATTTTTTTTTCGGGGGTTTTAGAAATTATAGGGCGCGGGGTTAGGGCGGCGGTTTT
TAGG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

BIN2_HM 正向引物: 5′TCGGGAGTTCGTATTTTTTTTTCGG3′ (SEQ ID NO:45)
BIN2_HM 反向引物: 5′AAAACCGCCGCCCTAAC3′ (SEQ ID NO:46)
BIN2_HM 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGCCCCGCGCCCTA/3C6/ (SEQ ID NO:47)

图1(续)

BIN2_Z 靶标DNA:(SEQ ID NO:48)

5′CGGGGCCTACCCTCAGGCAGCGCTCGCTCGAGGCCAGCTTCCGAGCTCCAACCCCTGCCCCGAAACCTCGGCCTCA
CTG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:49)

5′CGGGGTTTATTTTTAGGTAGCGTTCGTTCGAGGTTAGTTTTCGAGTTTTAATTTTTGTTCGAAATTTCGGTTTTA
TTG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

BIN2_Z 正向引物: 5′GGGTTTATTTTTAGGTAGCGTTCG3′ (SEQ ID NO:50)
BIN2_Z 反向引物: 5′CGAAATTTCGAACAAAAATTAAAACTCGA3′ (SEQ ID NO:51)
BIN2_Z 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGGTTCGAGGTTAG/3C6/ (SEQ ID NO:52)

图1(续)

CAPN2 靶标DNA:(SEQ ID NO:53)

5′TGTCCTGACACGATGGCCACAGGCACAGTTTGTGGTGATGCCCAGGGGCCCGCGCGGCCCCACGGTGGTCCAGTT
TACACTCGGGCCCCCGCACTCCTGAAGTTCCGCGCGGGAGGAGAAGGGCGTCCCTTTCGCAGCTCGG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:54)

5′TGTTTTGATACGATGGTTATAGGTATAGTTTGTGGTGATGTTTAGGGGTTCGCGCGGTTTTACGGTGGTTTAGTT
TATATTCGGGTTTCGTATTTTTTGAAGTTTCGCGCGGGAGGAGAAGGGCGTTTTTTTTCGTAGTTCGG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

CAPN2 正向引物:	5′TGATGTTTAGGGGTTCGCG3′ (SEQ ID NO:55)
CAPN2 反向引物:	5′CGAAACTTCAAAAATACGAAACCCGA3′ (SEQ ID NO:56)
CAPN2 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGGCGGTTTTACGG/3C6/ (SEQ ID NO:57)

图1(续)

chr5_132 靶标DNA:(SEQ ID NO:58)

5′CCGGAGCACTCGCCGCTGCGCGCCCTGAAGCCGCTGGCGGTAGGCGGCCCTCGAGGCCGGCGGGCTGGGCGGCTC
GGCAGCCTGCGCCGCGGCCTCCGCCTCGGCCGCCAGC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:59)

5′TCGGAGTATTCGTCGTTGCGCGTTTTGAAGTCGTTGGCGGTAGGCGGTTTTCGAGGTCGGCGGGTTGGGCGGTTC
GGTAGTTTGCGTCGCGGTTTTCGTTTCGGTCGTTAGT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

chr5_132 正向引物:	5′GTATTCGTCGTTGCGCG3′ (SEQ ID NO:60)
chr5_132 反向引物:	5′CCTCGAAAACCGCCTACC3′ (SEQ ID NO:61)
chr5_132 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGCGCCAACGACTT/3C6/ (SEQ ID NO:62)

图1(续)

chr7_636 靶标DNA:(SEQ ID NO:63)

5′CGCCGTGAGTGTTATAGTTCTTAAAGGCGGCGTGTCCGGAGTTTCTTCCTTCTGGTGGGGTTCGTGGTCTCGCCG
GCTCAGGAGTGAAGCTGCAGATCTTCGCGGTGAGTGTTACAGCTCCTAAGGCGGCGCAT3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:64)

5′CGTCGTGAGTGTTATAGTTTTTAAAGGCGGCGTGTTCGGAGTTTTTTTTTTTGGTGGGGTTCGTGGTTTCGTCG
GTTTAGGAGTGAAGTTGTAGATTTTTCGCGGTGAGTGTTATAGTTTTTAAGGCGGCGTAT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

chr7_636_HM 正向引物:	5′TAAAGGCGGCGTGTTCG3′ (SEQ ID NO:65)
chr7_636_HM 反向引物:	5′CAACTTCACTCCTAAACCGAC3′ (SEQ ID NO:66)
chr7_636_HM 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGCGAAACCACGAA/3C6/ (SEQ ID NO:67)

图1(续)

CYP26C1 靶标DNA:(SEQ ID NO:68)

5′AACTGGCCTTCTGGCTACTCCGGAATCGCCAAGCAGATGAGGCCAGACCGCCGCCAGCGCTGATCACGCGCGCTC
CCACAGGTCCTGGCGCGCGTGTTCAGCCGCGC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:69)

5′AATTGGTTTTTTGGTTATTTCGGAATCGTTAAGTAGATGAGGTTAGATCGTCGTTAGCGTTGATTACGCGCGTTT
TTATAGGTTTTTGGCGCGCGTGTTTAGTCGCGT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

CYP26C1 正向引物:	5′TGGTTTTTTGGTTATTTCGGAATCGT3′ (SEQ ID NO:70)
CYP26C1 反向引物:	5′GCGCGTAATCAACGCTAAC3′ (SEQ ID NO:71)
CYP26C1 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGCGACGATCTAAC/3C6/ (SEQ ID NO:72)

图1(续)

DIDO1 靶标DNA:(SEQ ID NO:73)

5′GGAGCGGGCAGAGGAGGAGCCCAGCGCCGAGGCCCAGGCGCGCCCGCCCTCGCCCCTCCCCGTGCCCCTCCCCC
GCTGCTCCCCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:74)

5′GGAGCGGGTAGAGGAGGAGTTTAGCGTCGAGGTTTAGGCGCGTTTCGTTTCGTTTTTTTTCGTGTTTTTTTTC
GTTGTTTTTTT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

DIDO1 正向引物: 5′GAGGAGGAGTTTAGCGTCG3′ (SEQ ID NO:75)
DIDO1 反向引物: 5′CACGAAAAAAAAACGAAAACGAAAC3′ (SEQ ID NO:76)
DIDO1 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGCGCGCCTAAACC/3C6/ (SEQ ID NO:77)

图1(续)

DLX4 靶标DNA:(SEQ ID NO:78)

5′GCGGTCTATCACGGGCACCCCTAACACTTGGTGAGTGCGCAGTGCTCTCGGCAGTCTCTGGGCTCCATACGATGC
CTACCGCACGCCCTAGCAGAGGAGGTCTCTGT3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:79)

5′GCGGTTTATTACGGGTATTTTTAATATTTGGTGAGTGCGTAGTGTTTTCGGTAGTTTTTGGGTTTTATACGATGT
TTATCGTACGTTTTAGTAGAGGAGGTTTTTGT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

DLX4 正向引物:	5′TGAGTGCGTAGTGTTTTCGG3′ (SEQ ID NO:80)
DLX4 反向引物:	5′CTCCTCTACTAAAACGTACGATAAACA3′ (SEQ ID NO:81)
DLX4 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGATCGTATAAAAC/3C6/ (SEQ ID NO:82)
DLX4 通用正向引物:	5′ATATTTGGTGAGTGCGTAGTG3′ (SEQ ID NO:83)
DLX4 通用反向引物:	5′ACGTACGATAAACATCGTATAAAACC3′(SEQ ID NO:84)
DLX4 通用瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGGTTTTCGGTAGT/3C6/(SEQ ID NO:85)

图1(续)

DMRTA2 靶标DNA:(SEQ ID NO:86)

5′TACTCCACTGCCGGCTTGGTGCCCACGCTCGGCTTCCGCCCACCCATGGACTACGCCTTTAGCGATCTCATGCGT
GACCGCTCGGCCGCCGCTGCTGCGGCGGTGCACAAGGAGCCGACCT3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:87)

5′TATTTTATTGTCGGTTTGGTGTTTACGTTCGGTTTTCGTTTATTTATGGATTACGTTTTTAGCGATTTTATGCGT
GATCGTTCGGTCGTCGTTGTTGCGGCGGTGTATAAGGAGTCGATTT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

DMRTA2 正向引物: 5′TGGTGTTTACGTTCGGTTTTCGT3′ (SEQ ID NO:88)
DMRTA2 反向引物: 5′CCGCAACAACGACGACC3′ (SEQ ID NO:89)
DMRTA2 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGCGAACGATCACG/3C6/ (SEQ ID NO:90)

图1(续)

DNMT3A 靶标DNA:(SEQ ID NO:91)

5′AGGCCGGTCACGAACAAAGCGCTGGCGAGTGCGCGCCCGCCCACGCGCACACAGGTGCCCCGCGACAAGACGCCCCGT
CCCCGCCCCACGCGGCCCCCGCGGGCTGAGCCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:92)

5′AGGTCGGTTACGAATAAAGCGTTGGCGAGTGCGCGTTCGTTTACGCGTATAGGTGTTCGCGATAAGACGTTTCGT
TTTCGTTTTACGCGGTTTTTCGCGGGTTGAGTT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

DNMT3A 正向引物:	5′GTTACGAATAAAGCGTTGGCG3′ (SEQ ID NO:93)
DNMT3A 反向引物:	5′AACGAAACGTCTTATCGCGA3′ (SEQ ID NO:94)
DNMT3A 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGGAGTGCGCGTTC/3C6/ (SEQ ID NO:95)

图1(续)

DOCK2 靶标DNA:(SEQ ID NO:96)

5′GCCGGCCCCGCAGCATCCTCCTGCTCGCGGCTCTCCCGCCACCTGTCCCGCTCCCTGCCGCGCCCCTGGGGCCCGC
ACCTACCCAC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:97)

5′GTCGGTTTCGTAGTATTTTTTTTCGCGGTTTTTTCGTTATTTGTTTCGTTTTTTGTCGCGTTTTTGGGGTTCGT
ATTTATTTTAT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

DOCK2 正向引物: 5′CGGTTTCGTAGTATTTTTTTTGTTCG3′ (SEQ ID NO:98)
DOCK2 反向引物: 5′GAACCCCCAAAACGCGAC3′ (SEQ ID NO:99)
DOCK2 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGGCGGTTTTTTCG/3C6/ (SEQ ID NO:100)

图1(续)

DTX1 靶标DNA:(SEQ ID NO:101)

5′CGCCTCCTGGGCTCCCCCCGGAGTGGGAGGGAGCCGCGGTCCCGCCTCCGCGCCCGTTCCCTCCCAGGCCCCTCG
GCCGCCGCGCCGAGCTTTCCGCGCGTGGACAGACTGCCCGGCCGACGGACGGACGCAGG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:102)

5′CGTTTTTTGGGTTTTTTTCGGAGTGGGAGGGAGTCGCGGTTTCGTTTTCGCGTTCGTTTTTTTTTAGGTTTTTCG
GTCGTCGCGTCGAGTTTTTTCGCGCGTGGATAGATTGTTCGGTCGACGGACGGACGTAGG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

DTX1 正向引物_49:	5′GAGTCGCGGTTTCGTTTTC3′ (SEQ ID NO:103)
DTX1 反向引物_Ver2:	5′GACGCGACGACCGAAAAAC3′ (SEQ ID NO:104)
DTX1 瓣状寡核苷酸S_49:	5′CGCCGAGGCGCGTTCGTTTT/3C6/ (SEQ ID NO:105)

图1(续)

EMX1 靶标DNA:(SEQ ID NO:106)

5′TCCGGCGCCGCGTTTTCTAGAGAACCGGGTCTCAGCGATGCTCATTTCAGCCCCGTCTTAATGCAACAAACGAAA
CCCCACACGAACGAAAAGGAACATGTCTGCGCT3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:107)

5′TCGGCGTCGCGTTTTTTAGAGAATCGGGTTTTAGCGATGTTTATTTTAGTTTCGTTTTAATGTAATAAACGAAAT
TTTATACGAACGAAAAGGAATATGTTTGCGTT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

EMX1 正向引物: 5′GGCGTCGCGTTTTTTTAGAGAA3′ (SEQ ID NO:108)
EMX1 反向引物: 5′TTCCTTTTTCGTTCGTATAAAATTTCGTT3′ (SEQ ID NO:109)
EMX1 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGATCGGGTTTTAG/3C6/ (SEQ ID NO:110)

图1(续)

FAM59B 靶标DNA:(SEQ ID NO:111)

5′GGGCCTGCTGGCCGGGGACCCGCGCGTCGAGCGCCTGGTGCGCGACAGCGCCTCCTACTGCCGCGAGCGCTTCGA
CCCCGACGAGTACTCCACGGCCGTGCGCGAGGCGCCAGCGGAGCTCGCCGCGAAG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:112)

5′GGGTTTGTTGGTCGGGGATTCGCGCGTCGAGCGTTTGGTGCGCGATAGCGTTTTTTATTGTCGCGAGCGTTTCGA
TTTCGACGAGTATTTTACGGTCGTGCGCGAGGCGTTAGCGGAGTTCGTCGCGAAG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

FAM59B 正向引物:	5′CGATAGCGTTTTTTATTGTCGCG3′ (SEQ ID NO:113)
FAM59B 反向引物:	5′GCACGACCGTAAAATACTCGTC3′ (SEQ ID NO:114)
FAM59B 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGCGAAATCGAAAC/3C6/ (SEQ ID NO:115)
FAM59B_正向引物v3:	5′GTCGAGCGTTTGGTGCG (SEQ ID NO:406)
FAM59B_反向引物v3:	5′CTCGTCGAAATCGAAACGC (SEQ ID NO:407)
FAM59B_瓣状寡核苷酸v3:	5′CGCGCCGAGGGCGATAGCGTTTTTTATTGTCG/3C6/(SEQ ID NO:408)

图1(续)

FERMT3 靶标DNA:(SEQ ID NO:116)

5′TAGCAGCAGCCGCAGCCATGGCGGGGATGAAGACAGCCTCCGGGGACTACATCGACTCGTCATGGGAGCTGCGGG
TGTTTGTGGGAGAGGAGGACCCAGAGGCCGAGTCGGTCACCCTGCGGGGTCACTGGGGAGTCGCAC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:117)

5′TAGTAGTAGTCGTAGTTATGGCGGGGATGAAGATAGTTTTCGGGGATTATATCGATTCGTTATGGGAGTTGCGGG
TGTTTGTGGGAGAGGAGGATTTAGAGGTCGAGTCGGTTATTTTGCGGGGTTATTGGGGAGTCGTAT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

FERMT3 正向引物: 5′GTTTTCGGGGATTATATCGATTCG3′ (SEQ ID NO:118)
FERMT3 反向引物: 5′CCCAATAACCCGCAAAATAACC3′ (SEQ ID NO:119)
FERMT3 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGCGACTCGACCTC/3C6/ (SEQ ID NO:120)

图1(续)

FGF14 靶标DNA:(SEQ ID NO:121)

5′GTCCCAGAGACGCCCTAGGGTCAGAGGTCATCTCCGTGGCAACGGAAACTTCCCGCGCTACGGCGGCTCCAACGG
GCCGCTTCCGCCGCATTGCGTAGCGAAGC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:122)

5′GTTTTAGAGACGTTTTAGGGTTAGAGGTTATTTTCGTGGTAACGGAAATTTTTCGCGTTACGGCGGTTTTAACGG
GTCGTTTTTCCGTCGTATTGCGTAGCGAAGT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

FGF14 正向引物:	5′TTTCGTGGTAACGGAAATTTTTCG3′ (SEQ ID NO:123)
FGF14 反向引物:	5′CGACGAAAACGACCCGT3′ (SEQ ID NO:124)
FGF14 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGGCGTTACGGCGG/3C6/ (SEQ ID NO:125)

图1(续)

FLJ34208 靶标DNA:(SEQ ID NO:126)

5′GCGCCCCGGCCGCAGGCGGAGGACAGGGAGGAGCGCACACGAGAAAGCTCCCACGCGCCCGCGCCTCGCCTCCGA
CGGGAAGGCGCCTCTTCCGACCGTCCTGGATG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:127)

5′GCGTTTCGGTCGTAGGCGGAGGATAGGGAGGAGCGTATACGAGAAAGTTTTTACGCGTTCGCGTTTCGTTTTCGA
CGGGAAGGCGTTTTTTTTCGATCGTTTTGGATG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

FLJ34208 正向引物:	5′GAGCGTATACGAGAAAGTTTTTACG (SEQ ID NO:128)
FLJ34208 反向引物:	5′AACGCCTTCCCGTCGAA (SEQ ID NO:129)
FLJ34208 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGGCGTTCGCGTTT/3C6/ (SEQ ID NO:130)

图1(续)

FLJ45983 靶标DNA:(SEQ ID NO:131)

5′CGAGAGGGCGCGAGCACAGCCGAGGCCATGGAGGTGACGGCGGACCAGCCGCGCTGGGTGAGCCACCACCCCC
GCCGTGCTCAACGGGCAGCACCCGGACACGCAC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:132)

5′CGAGAGGGCGCGAGTATAGTCGAGGTTATGGAGGTGACGGCGGATTAGTCGCGTTGGGTGAGTTATTATTTTC
GTCGTGTTTAACGGGTAGTATTCGGATACGTAT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

FLJ45983 正向引物:	5′GGGCGCGAGTATAGTCG3′ (SEQ ID NO:133)
FLJ45983 反向引物:	5′CAACGCGACTAATCCGC3′ (SEQ ID NO:134)
FLJ45983 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGCCGTCACCTCCA/3C6/ (SEQ ID NO:135)
FLJ45983 正向引物v4	5′CGAGGTTATGGAGGTGACG (SEQ ID NO:409)
FLJ45983 反向引物v4	5′CGAATACTACCCGTTAAACACG (SEQ ID NO:410)
FLJ45983 瓣状寡核苷酸v4:_	5′AGGCCACGGACGGGCGGATTAGTCGCG/3C6/ (SEQ ID NO:411)

图1(续)

GRIN2D 靶标DNA:(SEQ ID NO:136)

5′CGCCCCCTCACCTCCCCGATCATGCCGTTCCAGACGCCATCGATCTTCTTTCCGTGCTTGCCATTGGTGACCAGG
TAGAGGTCGTAGCTGAAGCCGATGGTATGCGCCAGCCGCTTCAGAATGTCGATGCAGAAACCCTTG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:137)

5′CGTTTTTTATTTTTTCGATTATGTCGTTTTAGACGTTATCGATTTTTTTTTTCGTGTTTGTTATTGGTGATTAGG
TAGAGGTCGTAGTTGAAGTCGATGGTATGCGTTAGTCGTTTTAGAATGTCGATGTAGAAATTTTTG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

GRIN2D 正向引物:	5′TCGATTATGTCGTTTTAGACGTTATCG3′ (SEQ ID NO:138)
GRIN2D 反向引物:	5′TCTACATCGACATTCTAAAACGACTAAC3′(SEQ ID NO:139)
GRIN2D 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGCGCATACCATCG/3C6/(SEQ ID NO:140)

图1(续)

HIST1H2BE 靶标DNA:(SEQ ID NO:141)

5′CGGCGAGGCTTCCCGCCTGGCGCATTACAACAAGCGCTCGACCATCACCTCCAGGGAGATCCAGACGGCCGTGCG
CCTGCTGCTTCCCGGGGGA3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:142)

5′CGGCGAGGTTTTTCGTTTGGCGTATTATAAGCGTTCGATTATTTTTAGGGAGATTTAGACGGTCGTGCG
TTTGTTGTTTTTTCGGGGGA3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

HIST1H2BE 正向引物: 5′TGGCGTATTATAATAAGCGTTCG3′ (SEQ ID NO:143)
HIST1H2BE 反向引物: 5′AACAACAAACGCACGACCC3′ (SEQ ID NO:144)
HIST1H2BE 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGCGTCTAAATCTC/3C6/ (SEQ ID NO:145)

图1(续)

HOPX 靶标DNA:(SEQ ID NO:412)

5′GGCGGCGCCGCGACCGCCTTCCTTCGCTGCGTCCCGCCCGCTCCACGCCTCGCTCACCGCCGCCGCTTCTCCCTG
CCCCGCAGCGCGCAGGGACCATGTCGGCGGAGACCGCGAGCGGCCCCACAGAGGACCAGGTGGAAATCCTGGAGTAC
AACTTCAACAAGGTCGACAAGCACCCGGATTCCACCACGCTGTGCCTCATCGCGGCCGAGGCAGGCCTTTCCGAGGA
GGAGACCCAGGTGCGTCCCCACACGCGCCCAGCGCGCCCCGACCCCTGCCTGGGCTGAGCCTTCTCGCGGCTGGGCG
GTCCTGTTCGTCCGCGCCTCCCGC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:413)

5′GGCGGCGTCGCGATCGTTTTTTTTCGTTGCGTTTCGTTTTACGTTTCGTTTATCGTCGTTTTTTTTTG
TTTCGTAGCGCGTAGGGATTATGTCGGCGGAGATCGCGAGCGGTTTTATAGAGGATTAGGTGGAAATTTTGGAGTAT
AATTTTAATAAGGTCGATAAGTATTCGGATTTTATTACGTTGTGTTTTATCGCGGTCGAGGTAGGTTTTTTCGAGGA
GGAGATTTAGGTGCGTTTTTATACGCGTTTAGCGCGTTTCGATTTTTGTTTGGGTTGAGTTTTTTTCGCGGTTGGGCG
GTTTTGTTCGTTCGCGTTTTTTCGT3′

图1(续)

HOPX 测定续

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

HOPX_2236 正向引物	5′GCGTCGCGATCGTTTTTTTTCG (SEQ ID NO:414)
HOPX_2236 反向引物	5′AACGACGACGATAAACGAAACGTA (SEQ ID NO:415)
HOPX_2236 瓣状寡核苷酸	5′AGGCCACGGACG GTTGCGTTTCGTTCGTTT/3C6/ (SEQ ID NO:416)
HOPX_2149 正向引物	5′GTAGCGCGTAGGGATTATGTCG (SEQ ID NO:417)
HOPX_2149 反向引物	5′TTTCCACCTAATCCTCTATAAACCGC (SEQ ID NO:418)
HOPX_2149 瓣状寡核苷酸	5′AGGCCACGGACG CTCGCGATCTCCGC/3C6/ (SEQ ID NO:419)
HOPX 正向引物	5′ACGTTGTGTTTTATCGCGG (SEQ ID NO:420)
HOPX 反向引物	5′CTAAACGCGTATAAAAACGCAC (SEQ ID NO:421)
HOPX 瓣状寡核苷酸	5′AGGCCACGGACG GTCGAGGTAGGTTTTTTCGA (SEQ ID NO:422)

图1(续)

HOXA9 靶标DNA:(SEQ ID NO:146)

5′GGGCGGGCCAGGCGCTGGGCACGGTGATGGCCACCACTGGGGCCCTGGGCAACTACTACGTGGACTCGTTCCTGC
TGGGCGCCCGACGCCGCGGATGAGCTG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:147)

5′GGGCGGGTTAGGCGTTGGGTACGGTGATGGTTATTATTGGGGTTTTGGGTAATTATTACGTGGATTCGTTTTTGT
TGGGCGTCCGACGTCGCGGATGAGTTG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

HOXA9 正向引物:	5′TTGGGTAATTATTACGTGGATTCG3′ (SEQ ID NO:148)
HOXA9 反向引物:	5′ACTCATCCGCGACGTC3′ (SEQ ID NO:149)
HOXA9 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGCGACGCCCAACA/3C6/ (SEQ ID NO:150)
HOXA9 正向引物:	5′TTGGGTAATTATTACGTGGATTCG (SEQ ID NO:148)
HOXA9 反向引物v2:	5′CAACTCATCCGCGACG (SEQ ID NO:423)
HOXA9 瓣状寡核苷酸: v2	5′AGGCCACGGACGGTCGACGCCCAACAA/3C6/(SEQ ID NO:424)

图1(续)

HOXB2 靶标DNA:(SEQ ID NO:151)

5′GGGCCATTGCCAGAAGACGTCTTCTCGGGGCGCCAGGATTCACCTTTCCTTCCCGACCTCAACTTCTTCGCGGCC
GACTCCTGTCTCCAGCTATC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:152)

5′GGGTTATTGTTAGAAGACGTTTTTTCGGGGCGTTAGGATTTATTTTTTTTTCGATTTTAATTTTTTCGCGGTC
GATTTTTGTTTTTAGTTATT3′

PCR和癣状测定寡核苷酸:

HOXB2 正向引物:	5′GTTAGAAGACGTTTTTTCGGGG3′ (SEQ ID NO:153)
HOXB2 反向引物:	5′AAAACAAAAATCGACCGCGA3′ (SEQ ID NO:154)
HOXB2 癣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGGCGTTAGGATTT/3C6/ (SEQ ID NO:155)
HOXB2 癣状寡核苷酸2:	5′CGCGCCGAGGGCGTTAGGATTTATTTTTTTTTTCGA/3C6/ (SEQ ID NO:425)

图1(续)

IFFO1 靶标DNA:(SEQ ID NO:426)

5′ CGGGACAGAGCCGACCAATCAGGCGGCTCGGCAGCGGGGGCAGAGGTCAGGGGGCGGCCGAGGGGAAGCCAA3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:427)

5′ CGGGATAGATCGATTAATTAGGCGGTTCGGTAGCGGGGTAGAGGTTAGGGGGCGGGTCGAGGGGAAGTTAA3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

IFFO1 正向引物: 5′CGGGATAGAGTCGATTAATTAGGC (SEQ ID NO:428)

IFFO1 反向引物: 5′TAACTTCCCCTCCGACCCG (SEQ ID NO:429)

IFFO1 瓣状寡核苷酸: 5′CGCGCCGAGGCGGTTCGGTAGCGG/3C6/ (SEQ ID NO:430)

图1(续)

KLHDC7B.chr22.50987185-50987290 靶标DNA:(SEQ ID NO:156)

5′GGCCCCGGAAGCCCAGCTCCCGGGCCCTGGAGCCCGCCACGGCGGCAGCCCTGCGGCGGCGGCTGGACCTGGGCA
GTTGCCTGGACGTGCTGGCCTTTGCCCAGCA3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:157)

5′GGTTTCGGAAGTTTAGTTTTCGGGTTTTGGAGTTCGTTACGGCGGTAGTTTTGCGGCGGCGGTTGGATTTGGGTA
GTTGTTTGGACGTGTTGGTTTTTGTTTTAGTA3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

KLHDC7B 正向引物:	5′AGTTTTCGGGTTTTGGAGTTCGTTA3′ (SEQ ID NO:158)
KLHDC7B 反向引物:	5′CCAAATCCAACCGCCGC3′ (SEQ ID NO:159)
KLHDC7B 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGACGGCGGTAGTT/3C6/ (SEQ ID NO:160)

图1(续)

LOC100129726 靶标DNA:(SEQ ID NO:161)

5′GGCGGCGCCGGCGGCTGCGCGGGGGGCGCCAGGCCCTGCTGCTGCTGACTGCGGTAGTAGGCGGCG
GCGGCCACGGCGGCAAAGTTGTGGGTCTGGA

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:162)

5′GGCGGCGTCGGCGGTTGCGCGGGGGGCGTTAGGTTTTTGTTGTTGTTGTTGATTGCGGTAGTAGGCGGCG
GCGGTTACGGCGGTAAAGTTGTGGGTTTGGA

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

LOC100129726 正向引物:	5′TTGATTGCGGTAGTAGGCG3′ (SEQ ID NO:163)
LOC100129726 反向引物:	5′AACCCACACAACTTTACCGCC3′ (SEQ ID NO:164)
LOC100129726 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGCGTAACCGCCGC/3C6/(SEQ ID NO:165)

图1(续)

MATK 靶标DNA:(SEQ ID NO:166)

5′GGTTTCCCCCCACCCCGGCCTCGGGGTCTCTCCACGTCTCCCCGCCGACGTGCTCACCTGCTCAGGGGGCGCCCC
CGAGCCGCGCCCCGCGCCCCCCAGGAGGGCCTCCGCGAGCCGGCTGCACACCCCGAGGCGGTCCCGGCTGCACA
AC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:167)

5′GGTTTTTTTTTATTTCGGTTTCGGGGTTTTTTTACGTTTTTTCGTCGACGTGTTTATTTGTTTAGGGGCGTTTT
CGAGTCGCGTTTCGCGTTCGTTTTTAGGAGGGTTTTCGCGAGTCGGTTGTATATTTCGAGGCGGTTTCGGTTGTATA
AT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

MATK 正向引物: 5′GTTTCGGGGTTTTTTTACGTTTTTTCG3′ (SEQ ID NO:168)
MATK 反向引物: 5′AAACGCGACTCGAAAACGC3′ (SEQ ID NO:169)
MATK 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGGTCGACGTGTTT/3C6/ (SEQ ID NO:170)

图1(续)

MAX.chr10.22541891-22541946 靶标DNA:(SEQ ID NO:171)

5′CTCCGGTTTTCGCGGTTCTCAGCGATATTAGGCGCGGCCAGTGTCTGAAAGCTCCTCGGGGTTACGTCCTGGGGC
GACTGGAGGCGGCTCACGAC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:172)

5′TTTCGGTTTTCGCGGTTTTTAGCGATATTAGGCGCGGTTAGTGTTTGAAAGTTTTTCGGGGTTACGTTTTTGGGGC
GATTGGAGGCGGTTTACGAT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

MAX_Chr10.225 正向引物:	5′CGGTTTTTAGCGATATTAGGCG3′(SEQ ID NO:173)
MAX_Chr10.225 反向引物:	5′CCCAAAACGTAACCCCGA3′(SEQ ID NO:174)
MAX_Chr10.225 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGGCGGTTAGTGTT/3C6/(SEQ ID NO:175)

图1(续)

MAX.chr10.22624430-22624544 靶标DNA:(SEQ ID NO:176)

5′CGACGGCCGCGGAGGAGGCCAGGGGGAAATTTGCATTTCGTAAAACCGCGGTTAAGAAATGACGATGCCAC
GTAGACAAGCCAGTTGTGACGTTCAGCACAACGTGCTACTGAACTACCGAGATCCGCCACCCAAATGGC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:177)

5′CGACGGTCGCGGAGGAGGTTAGGGGGAAATTTGTATTTCGTAAAATCGCGGTTAAGAAATGACGATGTTAC
GTAGATAAGTTAGTTGTGACGTTTAGTATAACGTGTTATTGAATTATCGAGATTCGTTATTTAAATGGT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

MAX_Chr10.226 正向引物:	5′GGGAAATTTGTATTTCGTAAAATCG3′ (SEQ ID NO:178)
MAX_Chr10.226 反向引物:	5′ACAACTAACTTATCTACGTAACATCGT3′(SEQ ID NO:179)
MAX_Chr10.226 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGGCGGTTAAGAAA/3C6/ (SEQ ID NO:180)

图1(续)

MAX.chr12.52652268-52652362 靶标DNA:(SEQ ID NO:181)

5′GGCTTGGGGTCCAGCCGCCCGCCCCTGCCGCCACCGCACCATGTCCTGCCTCTACTCCCGCCTCAGCGCCCCCTG
CGGGGTCCGCGCCTTCAGCTGCATCTCGGCCTGCGGGCCCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:182)

5′GGTTTGGGGTTTAGTCGTTCGTTTTTGTCGTTATCGTATTATGTTTTGTTTTTATTTTCGTTTTAGCGTTTTTTG
CGGGGTTCGCGTTTTTTAGTTGTATTTCGGTTTGCGGGTTTT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

MAX.chr12.52 正向引物:	5′TCGTTCGTTTTTGTCGTTATCG3′ (SEQ ID NO:183)
MAX.chr12.52 反向引物:	5′AACCGAAATACAACTAAAAACGC3′(SEQ ID NO:184)
MAX.chr12.52 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGCGAACCCCGCAA/3C6/(SEQ ID NO:185)

图1(续)

MAX.chr16.50875223-50875241 靶标DNA:(SEQ ID NO:186)

5′GGAAGGCTGCAGCGAGAGATTTACATATTCATCCGAGCTTAAGGAAGCCGCGATAATGCAGGTACAGCCCGAAAC
CCACGCCCCCAGACCTTATCTGCGCGCCCCGCCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:187)

5′GGAAGGTTGTAGCGAGAGATTTATATTTATTCGAGTTTAAGGAAGTCGCGATAATGTAGGTATAGTTCGAAAT
TTACGTTTTTTAGATTTTATTTGCGCGTTTCGTT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

MAX.chr16.50 正向引物V2:	5′TTCGAGTTTAAGGAAGTCG3′ (SEQ ID NO:188)
MAX.chr16.50 反向引物V2:	5′TCTAAAAACGTAAATTTCGAACT3′(SEQ ID NO:189)
MAX.chr16.50 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGGCGATAATGTAG/3C6/(SEQ ID NO:190)

图1(续)

MAX.chr19.16394489-16394575 靶标DNA:(SEQ ID NO:191)

5′GGAGTTATTTTTAACCATCGCCTCCCAGAACATTACGGAGCTTCCTCTCTCCAACACGCAGGAAACCCTACTTGG
CTGTGCTTCCTGCTAACACGAGGCCCTGCGATTGCTGAGAACAACAGCCCCGAGACTGCGCGG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:192)

5′GGAGTTATTTTTAATTATCGTTTTTTAGAATATTACGGAGTTTTTTTTTTTTAATACGTAGGAAATTTTATTTGG
TTGTGTTTTTTTGTTAATACGAGGTTTTTGCGATTGTTGAGAATAATAGTTTCGAGATTGCGCGG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

MAX.chr19.16 正向引物:	5′TTTAATTATCGTTTTTTAGAATATTACGGA3′(SEQ ID NO:193)
MAX.chr19.16 反向引物:	5′ACTATTATTCTCAACAATCGCAAAAC3′(SEQ ID NO:194)
MAX.chr19.16 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGCCTCGTATTAAC/3C6/(SEQ ID NO:195)

图1(续)

MAX.chr19.37288426-37288480 靶标DNA:(SEQ ID NO:196)

5′GGCGGGCGCTTGGCCAAACAGCCCAAGACTGCGGAATCACACTCGCCACTGTGTACCTGGACGCCATCTGCAGAC
CCAGCGCCTGCGGGGGATTCCGGAAACGGGAGAGCGGGGCTTCCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:197)

5′GGCGGGCGTTTGGTTAAATAGTTTAAGATTGCGGAATTATATTCGTTATTGTGTATTTGGACGTTATTTGTAGAT
TTAGCGTTTGCGGGGGATTTCGGAAACGGGAGAGCGGGGTTTTT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

MAX.chr19.37 正向引物_v2:	5′AGTTTAAGATTGCGGAATTATATTCGT3′(SEQ ID NO:198)
MAX.chr19.37 反向引物:	5′TTCCGAAATCCCCGCAA3′ (SEQ ID NO:199)
MAX.chr19.37 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGAACGCTAAATCT/3C6/ (SEQ ID NO:200)

图1(续)

MAX.chr8.124173236-124173370 靶标DNA:(SEQ ID NO:201)

5′CGCAGGCTGAGGCCCTCGGGTCCCCAGCGGGTCCTCGCCATCAGTCACTCTCTACGGCCAGGCCTGGGGGTCAC
GGCCTGCAGGAGCCTCCCTGCGCGGCCCCACTCCCTCATCTGCGACCCCCGTGGGGAGGCGACCCTGACCACCCTCGT
TCCG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:202)

5′CGTAGGTTGAGGTTTTCGGGTTTTTAGCGGGTTTTCGTTATTAGTTATTTTTTACGGGTTAGGTTTGGGGGTTAC
GGTTTGTAGGAGTTTTTTTGCGCGGTTTTATTTTTTATTTGCGATTTCGTGGGGAGGCGATTTTGATTATTTTCGT
TTCG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

MAX_Chr8.124 正向引物:	5′GGTTGAGGTTTTCGGGTTTTTAG3′ (SEQ ID NO:203)
MAX_Chr8.124 反向引物:	5′CCTCCCCACGAAATCGC3′ (SEQ ID NO:204)
MAX_Chr8.124 瓣状寡核苷酸:	5′CGCCGAGGGCGGGTTTTCGT/3C6/ (SEQ ID NO:205)
MAX_Chr8.124 正向引物v2:	5′AGGAGTTTTTTTGCGCGG3′ (SEQ ID NO:206)
MAX_Chr8.124 反向引物v2:	5′ACGAAAATAATCAAAATCGCCTCC3′ (SEQ ID NO:207)
MAX_Chr8.124 瓣状寡核苷酸v2:	5′CGCCGAGGCCCACGAAATCG/3C6/ (SEQ ID NO:208)

图1(续)

MAX.chr8.145105646-145105653 靶标DNA:(SEQ ID NO:209)

5′CGGGGGAGGGCGGCATCAGCCAGAGCCTCAGCCGACGGCGCTCCCCAGGTCCACTTCCCGCTCCGATACCCTCCC
CCTAAGCACGATACCCAGGGCCCAGGGCTGCTCTTGGCG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:210)

5′CGGGGGAGGGCGGTATTAGTTTAGAGTTTTAGTCGACGGCGTTTTTTAGGTTTATTTTTCGTTTCGATATTTTTTT
TTTAAGTACGATATTTAGGGTTTGTTTTTTGGCG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

MAX_Chr8.145 正向引物:	5′GCGGTATTAGTTTAGAGTTTTAGTCG3′ (SEQ ID NO:211)
MAX_Chr8.145 反向引物:	5′ACAACCCTAAACCCTAAATATCGT3′ (SEQ ID NO:212)
MAX_Chr8.145 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGGACGGCGTTTTT/3C6/ (SEQ ID NO:213)

图1(续)

MAX_Chr1.110 (MAX.chr1.110627198-110627213) 靶标DNA:(SEQ ID NO:214)

5′CTCCGCTCCCCGCAGGCCTGGCCGCGCGACGGGCACCCAGCGGGTTGTTATCAATTATTCAGGCCCCAAGTTCAC
GGGCACTGCATCCATTTCCCTCGCGTGCGCCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:215)

5′TTTCGTTTTTCGTAGGTTTGGTCGCGCGACGGGTATTTAGCGGGTTGTTATTAATTATTTAGGTTTTAAGTTTAC
GGGTATTGTATTTATTTTTTTCGCGTGCGTTT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

MAX_Chr1.110 正向引物:	5′TTTCGTAGGTTTGGTCGCG3′ (SEQ ID NO:216)
MAX_Chr1.110 反向引物:	5′AACCTAAATAATTAATAACAACCCGC3′ (SEQ ID NO:217)
MAX_Chr1.110 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGGCGACGGGTATT/3C6/(SEQ ID NO:218)

图1(续)

NFIX 靶标DNA:(SEQ ID NO:219)

5′GTGGGCCGGGCGTGACGCGCGGTCAAAGTGCAATGATTTTTCAGTTCGGTTGGCTAAACAGGGTCAGAGCTGAGA
GCGAAGCAGAAGG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:220)

5′GTGGGTCGGGCGTGACGCGCGGTTAAAGTGTAATGATTTTTTAGTTCGGTTGGTTAAATAGGGTTAGAGTTGAGA
GCGAAGTAGAAGG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

NFIX_HM 正向引物: 5′TGGTTCGGGCGTGACGCG3′ (SEQ ID NO:221)
NFIX_HM 反向引物: 5′TCTAACCCTATTTAACCAACCGA3′ (SEQ ID NO:222)
NFIX_HM 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGGCGGTTAAAGTG/3C6/ (SEQ ID NO:223)

图1(续)

NKX2-6 靶标DNA:(SEQ ID NO:224)

5′GGACCTCCTCGGCCCCGCCCCATCCGCCTTCGGGATGCTGCTGAGCCCCGTCACCTCCACCCCCTTCTCGGTCAA
GGACATCCTGCGACTGGAG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:225)

5′GGATTTTTTCGGTTTCGTTTTATTCGTTTTCGGGATGTTGTTGAGTTTCGTTATTTTTATTTTTTTCGGTTAA
GGATATTTTGCGATTGGAG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

NKX2-6 正向引物:	5′GATTTTTTCGGTTTCGTTTTATTCG3′ (SEQ ID NO:226)
NKX2-6 反向引物:	5′CAATCGCAAAATATCCTTAACCGA3′ (SEQ ID NO:227)
NKX2-6 瓣状寡核苷酸:	5′CCACGGACGGTTTTCGGGATG/3C6/ (SEQ ID NO:228)

图1(续)

OPLAH 靶标DNA:(SEQ ID NO:229)

5′CTGTCAGTGCTGACCGAGCGCCGCGCCTTCCGGCCATACGGGCTCCACGGTGCGCGGTTCCCCAGCCCTCGCGGC
CCTCCCCCGCCCCCCG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:230)

5′TTGTTAGTGTTGATCGAGCGTCGCGTTTTTCGGTTATACGGGTTTTACGGTGCGCGGTTTTTAGTTTTCGCGGT
TTTTTTCGTTTTTCG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

OPLAH 正向引物: 5′CGTCGCGTTTTTCGGTTATACG3′ (SEQ ID NO:231)
OPLAH 反向引物: 5′CGCGAAAACTAAAAAACCGCG3′ (SEQ ID NO:232)
OPLAH 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGGCACCGTAAAAC/3C6/ (SEQ ID NO:233)

图1(续)

PARP15 靶标DNA:(SEQ ID NO:234)

5′CGGAGTATGGTGAGGAGCGCGGGGGACGGGTGCGGGAAGGGGACAGCAGGCTGAGCCTGGGGCCCGCAAGACCC
AGCAGCCCGAGCGGGCGCAGAGACCCCACGCCACGCACA3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:235)

5′CGGAGTATGGTGAGGAGCGCGGGGGACGGGTGCGGGAAGGGGATAGTAGGGTTGAGTTTGGGGTTCGTAAGATTT
AGTAGTTCGAGCGGGCGTAGAGATTTTACGTTACGTATA3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

PARP15 正向引物: 5′GGTTGAGTTTGGGGTTCG3′ (SEQ ID NO:236)
PARP15 反向引物: 5′CGTAACGTAAAATCTCTACGCCCC3′ (SEQ ID NO:237)
PARP15 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGCGCTCGAACTAC/3C6/ (SEQ ID NO:238)

图1(续)

PRDM14 靶标DNA:(SEQ ID NO:239)

5′GGAGAGCAGCCCCGCAGAACCTGGCCGCGTACTACACGCCTTTCCCGTCCTATGGACACTACAGAAACAGCCTGGC
CACCGTGGAGGAAGACTTCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:240)

5′GGAGAGTAGTTCGTAGAATTTGGTCGCGTATTATACGTTTTTTTCGTTTTATGGATATTATAGAAATAGTTTGGT
TATCGTGGAGGAAGATTTTTT3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

PRDM14 正向引物: 5′GAGTAGTTCGTAGAATTTGGTCG3′ (SEQ ID NO:241)
PRDM14 反向引物v2: 5′CCACGATAACCAAACTATTTCTATAATATCC3′ (SEQ ID NO:242)
PRDM14 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGGCGTATTATACG/3C6/(SEQ ID NO:243)

PRDM14 正向引物v3: 5′GGAGAGTAGTTCGTAGAATTTGG3′ (SEQ ID NO:244)
PRDM14 反向引物v3: 5′CTATTTCTATAATATCCATAAAACGAAAAAAACGT3′(SEQ ID NO:245)
PRDM14 瓣状寡核苷酸v3: 5′CCACGGACGGTCGCGTATTAT/3C6/ (SEQ ID NO:246)

图1(续)

PRKCB_28 靶标DNA: (SEQ ID NO:247)

5′GGGAAGGTGCCCTGCGCGCGCGCTCACCAGATGAAGTCGGTGCAGTGGCTGCAGAAGGTGGGCTGCTTGAAGA
AGCGGGCGGTGAATTTG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA: (SEQ ID NO:248)

5′GGGAAGGTGTTTTGCGCGCGCGCGTTTATTAGATGAAGTCGGTGTAGTGGTTGTAGAAGGTGGGTTGTTTGAAGA
AGCGGGCGGTGAATTTG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

PRKCB_28 正向引物: 5′GGAAGGTGTTTTGCGCGCG3′ (SEQ ID NO:249)
PRKCB_28 反向引物: 5′CTTCTACAACCACTACACCGA3′ (SEQ ID NO:250)
PRKCB_28 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGGCGCGCGTTTAT/3C6/ (SEQ ID NO:251)

图1(续)

PTGDR 靶标DNA:(SEQ ID NO:252)

5′GCCTCGGGGCCCGGGGACTCACAATTACGGGCAGAGAACACATAGTGAAGAGCACGGTCATCAGCGCCAGCAGCA
GGAGGTGATCCAGCTCCTCCAGGGGCTGAGGG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:253)

5′GTTTCGGGGTTCGGGGATTTATAATTACGGGTAGAGAATATATAGTGAAGAGTACGGTTATTAGCGTTAGTAGTA
GGAGGTGATTTAGTTTTTTTAGGGGTTGAGGG3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

PTGDR 正向引物: 5′GGGTTCGGGGATTTATAATTACGG3′ (SEQ ID NO:254)
PTGDR 反向引物: 5′CCTCCTACTACTAACGCTAATAACC3′ (SEQ ID NO:255)
PTGDR 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGCGTACTCTTCAC/3C6/ (SEQ ID NO:256)

图1(续)

PTGDR_9 靶标DNA: (SEQ ID NO:257)

5′GGCGGCTGCAGCGGCACCCGCGCTCCTGCACCAGGGACTGTGCCGAGCCGCGCGGCGGACGGGAGGGAAGCGTCCC
CTCAG

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA: (SEQ ID NO:258)

5′GGCGGTTGTAGCGGTATTCGCGTTTTTGTATTAGGGATTGTGTCGAGTCGCGCGCGGACGGGAGGGAAGCGTTTT
TTTAG

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

PTGDR_9 正向引物: 5′GTTGTAGCGGTATTCGCG3′ (SEQ ID NO:259)
PTGDR_9 反向引物: 5′CTTCTCTCCCGTCCGCGC3′ (SEQ ID NO:260)
PTGDR_9 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGCGCGACTCGACA/3C6/ (SEQ ID NO:261)

图1(续)

人类RASSF1靶标DNA:(SEQ ID NO:262)

5′TCCAGAAACACGGGTATCTCCGCGTGGTGCTTGCGGTCGCCGTCGTTGTGGCCGTCGGGGTGGGGTGTGAGGA
GGGGACGAAGGAGGGAAGGAAGGGCAAGGCGGGGGGGGGCTCTGCGAGAGCGCGCCCAGCCCCGCCTTC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:263)

5′TTTAGAAATACGGGTATTTTCGCGTGGTGTTTTGCGGTCGTCGTTGTGGTCGTTCGGGGTGGGGTGTGAGGA
GGGGACGAAGGAGGGAAGGAAGGGTAAGGCGGGGGGGGTTTTGCGAGAGCGCGTTTAGTTTCGTTTTTT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

人类RASSF1正向引物v2: 5′AGAAATACGGGTATTTTCGCG3′ (SEQ ID NO:264)
人类RASSF1反向引物v2: 5′CCACAACGACGACGACC3′(SEQ ID NO:265)
人类RASSF1瓣状寡核苷酸V2: 5′CCACGGACGCGCAAAACACCA/3C6/(SEQ ID NO:266)

图1(续)

SHOX2 靶标DNA:(SEQ ID NO:267)

5′CGGTCGGGCAGGCGGGACGGAGATTACCTGGCTGTCCAGGGGACCTTATGCAGGGTTTGGCCCGAGCCCAGGGGC
AGCGAGGGGCGTCTGCGGATGCGGCTCCCTGTGCGGCACAACACCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:268)

5′CGGTCGGGTAGGCGGGACGGAGATTATTTGGTTGTTTAGGGGATTTTATGTAGGGTTTGGTTCGAGTTTAGGGGT
AGCGAGGGGCGTTTGCGGATGCGGTTTTTTGTGCGGTATAATATT3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

SHOX2 正向引物: 5′GTTCGAGTTTAGGGGTAGCG3′ (SEQ ID NO:269)
SHOX2 反向引物: 5′CCGCACAAAAAACCGCA3′ (SEQ ID NO:270)
SHOX2 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGATCCGCAAACGC/3C6/ (SEQ ID NO:271)

图1(续)

SHROOM1 靶标DNA:(SEQ ID NO:272)

5′CCGGAGCACTCGCCGCTGCGCGCCCTGAAGCCGCTGGCGGTAGGCGGCCCTCGAG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:273)

5′TCGGAGTATTCGTCGTTGCGCGTTTTGAAGTCGTTGGCGGTAGGCGGTTTTCGAG

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

SHROOM1_HM 正向引物: 5′GGAGTATTCGTCGTTGCG3′ (SEQ ID NO:274)
SHROOM1_HM 反向引物: 5′CGAAAACCGCCTACCGC3′ (SEQ ID NO:275)
SHROOM1_HM 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGGCGTTTTGAAGT/3C6/ (SEQ ID NO:276)

图1(续)

SKI 靶标DNA: (SEQ ID NO:277)

5′CCCGGGCCTACGGTCCTCCCGCCACCTCCACGGGGCGGCTGTTGGGGCCCCACCAGGCAGAGCCGTGTTCTCAGG
CGTTGGCTCTCATGGAGGTGG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA: (SEQ ID NO:278)

5′TTCGGGTTTACGGTTTTTTCGTTATTTTTACGGGGCGGTTGTTGGGGTTTTATTAGGTAGAGTCGTGTTTTTAGG
CGTTGGTTTTTTATGGAGGTGG3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

SKI 正向引物: 5′ACGGTTTTTTCGTTATTTTTACGGG3′ (SEQ ID NO:279)
SKI 反向引物: 5′CAACGCCTAAAAACACGACTC3′ (SEQ ID NO:280)
SKI 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGGGCGGTTGTTGG/3C6/ (SEQ ID NO:281)

图1(续)

S1PR4 靶标DNA:(SEQ ID NO:282)

5′GGGCCTGTCCCGTTCCCTGCTCCCCATACAGGCGAGGCTGCGTGCACACAGCTTCCTGTACCCCAGGAGGGCCTG
CCTGGCACGCACCCGGTGGCTGCACCATCCACACGCAAGACTGCAACTTCAGATGCTCCGCACGCTGGAGATG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:283)

5′GGGTTTGTTTCGTTTTTTGTTTTTATATAGGCGAGGTTGCGTGTATATAGTTTTTTGTATTTTAGGAGGGTTTG
TTTGGTACGTATTCGGTGGTTGTATTTATTTATACGTAAGATTGTAATTTTAGATGTTTCGTACGTTGGAGATG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

S1PR4_HM正向引物: 5′TTATATAGGCGAGGTTGCGT3′ (SEQ ID NO:284)
S1PR4_HM反向引物: 5′CTTACGTATAAATAATACAACCACCGAATA3′ (SEQ ID NO:285)
S1PR4_HM瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGACGTACCAAACA/3C6/(SEQ ID NO:286)

图1(续)

SLC12A8 靶标DNA:(SEQ ID NO:287)

5′CGGAGCTAGGAGGGTGGGGCTCGGAGGGCGCAGGAAGAGCGGCTCTGCGAGGAAAGGAAGGAGAGGCCGCTTC
TGGGAAGGGACCCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:288)

5′CGGAGTTAGGAGGGTGGGGTTCGGAGGGCGTAGGAAGAGCGGTTTTGCGAGGAAAGGAAGGAGAGGTCGTTTT
TGGGAAGGGATTT3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

SLC12A8 正向引物: 5′TTAGGAGGGTGGGGTTCG3′ (SEQ ID NO:289)
SLC12A8 反向引物: 5′CTTTCCTCGCAAAACCGC3′ (SEQ ID NO:290)
SLC12A8 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGGGAGGGCGTAGG/3C6/ (SEQ ID NO:291)

图1(续)

SOBP 靶标DNA: (SEQ ID NO:292)

5′GCCCCGGCGGGCCCCGAGGCGGCCGCGGCCTGCAACGTCATCGTGAACGGCACGCGCGG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA: (SEQ ID NO:293)

5′GTTTCGGCGGGTTTCGAGGCGGTCGCGGTTTGTAACGTTATCGTGAACGGTACGCGCGG3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

SOBP_HM 正向引物: 5′TTTCGGCGGGTTTCGAG3′ (SEQ ID NO:294)
SOBP_HM 反向引物: 5′CGTACCGTTCACGATAACGT3′ (SEQ ID NO:295)
SOBP_HM 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGGGCGGTCGCGGT/3C6/ (SEQ ID NO:296)
SOBP_HM 瓣状寡核苷酸v2: 5′CGCCGAGGTTACAAACCGCG/3C6/ (SEQ ID NO:297)
SOBP_HM 瓣状寡核苷酸V3:5′CGCGCCGAGGTTACAAACCGCGACCG/3C6/ (SEQ ID NO:431)

图1(续)

SPOCK2 靶标DNA:(SEQ ID NO:298)

5′CTAGGCGAGATGGTGGAAGGCGTGTCCGTACGGGGGTGGGCTGGGGTCCCCGTGCAGAAGGGCGCGCGAGGACCC
AGGCTGGTTTTCCCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:299)

5′TTAGGCGAGATGGTGGAAGGCGTGTTCGTACGGGGGTGGGTTGGGGTTTTCGTGTAGAAGGGCGCGCGAGGATTT
AGGTTGGTTTTTTT3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

SPOCK2 正向引物: 5′CGAGATGGTGGAAGGCG3′ (SEQ ID NO:300)
SPOCK2 反向引物: 5′GCGCCCTTCTACACGAA3′ (SEQ ID NO:301)
SPOCK2 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGGTGTTCGTACGG/3C6/ (SEQ ID NO:302)

图1(续)

ST8SIA1 靶标DNA: (SEQ ID NO:303)

5′GCGCTGCTGCGCCGCCAGGCAAGGCGAGGGTCCGGGAGAAGGCTCGGCTCCCTCCTAAACATGTGGCCCGTGGCG
TCCCCTTGTCCCCTCCGAGCGATGCTCCTGCGCCCCTTCGCCGCGCTCCCGCGCTGCTGCGCCGCCAGGCAA3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA: (SEQ ID NO:304)

5′GGCGAGGGTTCGGGAGAAGGTTCGGTTTTTTTTTAAATATGTGGTTCGTGGCGTTTTTTTTGTTTTTTCGAGCGA
TGTTTTTGCGTTTTTTCGTCGTTTTTCGCGTTGTTGCGTCGTTAGGTAA3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

ST8SIA1 正向引物: 5′AAATATGTGGTTCGTGGCGTT3′ (SEQ ID NO:305)
ST8SIA1 反向引物: 5′ACGCAACAACGCGAAAAAC3′ (SEQ ID NO:306)
ST8SIA1 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGCGACGAAAAACG/3C6/ (SEQ ID NO:307)

图1(续)

ST8SIA1_22 靶标DNA: (SEQ ID NO:308)

5′ACGAGAAAGAGATCGTGCAGGGGGTGCTGCAACAGGGCACGGCGTGGAGGAGGAACCAGACCGCGGCCAGAGCGT
TCAGGTACTCCTGCCCTCGCGGCTCCTCCCCTCTAGCGTCCTTCCTCCCCGAGTGCAGAGG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA: (SEQ ID NO:309)

5′ACGAGAAAGAGATCGTGTAGGGGGTGTTGTAATAGGGTACGGCGTGGAGGAGGAATTAGATCGCGGTTAGAGCGT
TTAGGTATTTTTGTTTTCGCGGTTTTTTTTTTTAGCGTTTTTTTTTTCGAGTGTAGAGG3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

ST8SIA1_22 正向引物: 5′GGGGTGTTGTAATAGGGTACG3′ (SEQ ID NO:310)
ST8SIA1_22 反向引物: 5′CTAAACGCTCTAACCGCGA3′ (SEQ ID NO:311)
ST8SIA1_22 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGGGCGTGGAGGAG/3C6/ (SEQ ID NO:312)

图1(续)

SP9 靶标DNA:(SEQ ID NO:313)

5′CGCGCCGTTGGTCACCTCGCCGGCCGCCAGCGTCGAATGGAAGCCCGACTTGTACCAGGACTCGTACGGGTGCGC
CATGCCCCACGCGCGGGTACAGCCCGTCGGCTGCCGTCGTGTG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:314)

5′CGCGTCGTTGGTTATTTCGTCGGTCGTTAGCGTCGAATGGAAGTTCGATTTGTATTAGGATTCGTACGGGTGCGT
TATGTTTACGCGCGGGTATAGTTCGTCGGTTGTCGTCGTGTG3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

SP9 正向引物: 5′TAGCGTCGAATGGAAGTTCGA3′ (SEQ ID NO:315)
SP9 反向引物: 5′GCGCGTAAACATAACGCACC3′ (SEQ ID NO:317)
SP9 瓣状寡核苷酸:`5′CCACGGACGCCGTACGAATCC/3C6/ (SEQ ID NO:318)

SP9 通用正向引物: 5′GGTCGTTAGCGTCGAATG3′ (SEQ ID NO:316)
SP9 反向引物: 5′GCGCGTAAACATAACGCACC3′ (SEQ ID NO:317)
SP9 瓣状寡核苷酸:5′CCACGGACGCCGTACGAATCC/3C6/ (SEQ ID NO:318)

图1(续)

SUCLG2 靶标DNA:(SEQ ID NO:319)

5′GGTTCCTTCCCGTGGGTTCTTAATCGTCTCGCTGACTTCCAGAATGAAACTGCAGACCCTCGCGGTAAAGATGGC
GTGACCAGAA3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:320)

5′GGTTTTTTTTCGTGGGTTTTTAATCGTTTCGTTGATTTTTAGAATGAAATTGTAGATTTTCGCGGTAAAGATGGC
GTGATTAGAA3′

PCR和辫状测定寡核苷酸:

SUCLG2_HM 正向引物: 5′TCGTGGGTTTTTAATCGTTTCG3′ (SEQ ID NO:321)
SUCLG2_HM 反向引物: 5′TCACGCCATCTTTACCGC3′ (SEQ ID NO:322)
SUCLG2_HM 辫状寡核苷酸: 5′CCACGGACGCGAAAATCTACA/3C6/ (SEQ ID NO:323)

SUCLG2_HM 通用正向引物: 5′GGTTTTTTTTCGTGGGTTTTTAATCG3′(SEQ ID NO:324)
SUCLG2_HM 通用反向引物: 5′CTAATCACGCCATCTTTACCG3′(SEQ ID NO:325)
SUCLG2_HM 通用辫状寡核苷酸: 5′CCACGGACGGTTTCGTTGATT/3C6/(SEQ ID NO:326)

图1(续)

TBX15 靶标DNA区域1:(SEQ ID NO:327)

5′GGAGTGAGTGCCTACAACGCGCAGGCCGGACTGATCCCCCGTTGCTGCAGGTTGGTGCCCCAAGCTGCGGGTGCT
CGGGCGCCAACTAAAGCCAGCTCTGTCCAGACGCGGAAAG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:328)

5′GGAGTGAGTGTTTATAACGCGTAGGTCGGATTGATTTTTCGTTGTTGTAGGTTGGTGTTTTTAAGTTGCGGGTGTT
CGGGCGTTAATTAAAGTTAGTTTTGTTTAGACGCGGAAAG3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

TBX15 正向引物: 5′CGTAGGTCGGATTGATTTTTCGT3′ (SEQ ID NO:329)
TBX15 反向引物: 5′TCTAAACAAAACTAACTTTAATTAACGCCC3′ (SEQ ID NO:330)
TBX15 瓣状寡核苷酸:5′CCACGGACGCGAACACCCGCA/3C6/ (SEQ ID NO:331)

图1(续)

TBX15 靶标DNA区域2:(SEQ ID NO:403)

5′GGAAGGAAATTGCGGGTTCCCGTCTGCCTTGTCTCCAGCTTCTCTGCTGAAGCCCGGTAGCAGTGAATGCGCGCT
GACTTTCAGCGACGACTCCTGGAAGCAACGCCA3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:404)

5′GGAAGGAAATTGCGGGTTTTCGTTTGTTTTAGTTTTTTTGTTGAAGTTCGGTAGTAGTGAATGCGCGTT
GATTTTTAGCGACGATTTTTGGAAGTAACGTTA3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

TBX15 Reg. 2 正向引物: 5′ AGGAAATTGCGGGTTTTCG3′ (SEQ ID NO:332)
TBX15 Reg. 2 通用正向引物: 5′GGAAGGAAATTGCGGGTTTTC3′ (SEQ ID NO:333)
TBX15 Reg. 2 反向引物: 5′CCAAAAATCGTCGCTAAAAATCAAC3′ (SEQ ID NO:334)
TBX15 Reg. 2 瓣状寡核苷酸:5′CCACGGACGCGCGCATTCACT/3C6/ (SEQ ID NO:335)

图1(续)

TRH 靶标DNA: (SEQ ID NO:336)

5′GGCGGCCGCGACCCCTCCCCGCTGACCTCACTCGAGCCGCCGCCTGGCGCAGATATAAGCGGCGGCCCATCTGAA
GAGGGCTCGGCAGGCGCCCGGGGTC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA: (SEQ ID NO:337)

5′GGCGGTCGCGATTTTTTTCGTTGATTTTATTCGAGTCGTCGTTTGGCGTAGATATAAGCGGCGGTTTATTTGAA
GAGGGTTCGGTAGGCGTTCGGGGTT3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

TRH 正向引物: 5′TTTCGTTGATTTTATTCGAGTCG3′ (SEQ ID NO:338)
TRH 反向引物: 5′TCTTCAAATAAACCGCCGC3′ (SEQ ID NO:339)
TRH 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGGTCGTTTGGCGT/3C6/ (SEQ ID NO:340)
TRH_正向引物2: 5′TTTTCGTTGATTTTATTCGAGTCGTC (SEQ ID NO:432)
TRH_反向引物2: 5′GAACCCTCTTCAAATAAACCGC (SEQ ID NO:433)
TRH_瓣状寡核苷酸2: 5′CGCGCCGAGGCGTTTGGCGTAGATATAAGC/3C6/ (SEQ ID NO:434)

图1(续)

TSC22D4 靶标DNA:(SEQ ID NO:341)

5′CGGGTGGTGAAGCTGCCCCACGGCCTGGGAGAGCCTTATCGCCGCGGTCGCTGGACGTGTGTGGATGTTTATGAG
CGAGACCTGGAGCCCCACAGCTTCGGCGGACTCCTGGAGGGAA3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:342)

5′CGGGTGGTGAAGTTGTTTTACGGTTTGGGAGAGTTTTATCGTCGCGGTCGTTGGACGTGTGTGGATGTTTATGAG
CGAGATTTGGAGTTTTATAGTTTCGGCGGATTTTTGGAGGGAA3′

PCR和瓣状测定寡核苷酸:

TSC22D4 正向引物: 5′GTTTGGGAGAGTTTTATCGTCG3′ (SEQ ID NO:343)
TSC22D4 反向引物: 5′CCTCCAAAAATCCGCCGA3′ (SEQ ID NO:344)
TSC22D4 瓣状寡核苷酸:5′CGCCGAGGGCGGTCGTTGGA/3C6/ (SEQ ID NO:345)

图1(续)

ZDHHC1-锌指，含DHHC型1靶标DNA:(SEQ ID NO:346)

5′GGGGCGGGGCCGACAGCCCACGCTGGCGCGGCAGGCGCGTGCGCCCGCCGTTTCGTGAGCCCGAGCAG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:347)

5′GGGGTCGGGGTCGATAGTTTACGTTGGCGCGGTAGGCGCGTGCGTTCGTCGTTTTCGTGAGTTCGAGTAG3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

ZDHHC1 正向引物: 5′GTCGGGGTCGATAGTTTACG3′ (SEQ ID NO:348)
ZDHHC1 反向引物_v3: 5′ACTCGAACTCACGAAAACG3′ (SEQ ID NO:349)
ZDHHC1 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGGACGAACGCACG/3C6/ (SEQ ID NO:350)

图1(续)

ZMIZ1靶标DNA:(SEQ ID NO:351)

5′GGAGCCCCCAGCCCCACGCGGGCACACGCAGGGTGGGTGGTCACGCCCCGCAGGGTCCGCGAGCGGCGCAGAGC
GCGGGCCGTGGGAAGTTTCTC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:352)

5′GGAGTTTTTAGTTTTACGCGGGTATACGTAGGGTGGGTGGTTACGTTCGTAGGGTTCGCGAGCGGCGGTAGAGC
GCGGGTCGTGGGAAGTTTTTT3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

ZMIZ1 正向引物: 5′GTAGGGTGGGTGGTTACG3′ (SEQ ID NO:353)
ZMIZ1 反向引物: 5′AACTTCCCACGACCCGC3′ (SEQ ID NO:354)
ZMIZ1 瓣状寡核苷酸: 5′CGCCGAGGGTTCGTAGGGTT/3C6/ (SEQ ID NO:355)

图1(续)

ZNF132 靶标DNA: (SEQ ID NO:356)

5′GGCGCCGCCATTGCGGTCCTCATTTTGCTGCTGGTGGGTTGGGCTACAGCAGGCCTCTGGAGCCACACCAGGGCA
CGGGAGTGGGTGCAGGGACCGTCACCGCGCCTTCACACGCACCATAGTGCCC3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA: (SEQ ID NO:357)

5′GGCGTCGTTATTGCGGTTTTTATTTTGTTGTTGGTGGGTTGGGTTATAGTAGGTTTTTGGAGTTATATTAGGGTA
CGGGAGTGGGTGTAGGGATCGTTATCGCGTTTTTATACGTATTATAGTGTTT3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

ZNF132 正向引物v2: 5′TGGAGTTATATTAGGGTACGGGA3′ (SEQ ID NO:358)
ZNF132 反向引物: 5′ACACTATAATACGTATAAAAACGCGATA3′ (SEQ ID NO:359)
ZNF132 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGAACGATCCCTAC/3C6/ (SEQ ID NO:360)

图1(续)

ZNF329 靶标DNA:(SEQ ID NO:361)

5′GGCGGCGAGGGGCGCGTCCGCGGGTGGGTTTCACCTGGGTGGTGGGCATGTCGGGCCCGCTAGGGCGAGGGTCTG
GCCAGGGGCGTAGTTCTCCTGGTGGGTGGGGACGCTCCGTGGCGATTGGGGTCACTCCTCTGAGG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:362)

5′GGCGGCGAGGGGCGCGTTCGCGGGTGGGTTTTATTTGGGTGGTGGGTATGTCGGGTTCGTTAGGGCGAGGGTTTG
GTTAGGGGCGTAGTTTTTTTGGTGGGTGGGGACGTTTCGTGGCGATTGGGGTTATTTTTTTGAGG3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

ZNF329 正向引物: 5′GGTGGTGGGTATGTCGG3′ (SEQ ID NO:363)
ZNF329 反向引物: 5′CCAATCGCCACGAAACG3′ (SEQ ID NO:364)
ZNF329 瓣状寡核苷酸:5′CCACGGACGGGTTCGTTAGGG/3C6/ (SEQ ID NO:365)

图1(续)

ZNF671 靶标DNA:(SEQ ID NO:366)

5′CCGTGGGCGCGGACAGCTGCCGGGAGCGGCAGGCGTCTCGATCGGGGACGCAGGCACTTCCGTCCCTGCAGGCA
TCAGACGCGTCTCGGGACACTGGGGACAACATCTCCTCCGCG3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:367)

5′TCGTGGGCGCGGATAGTTGTCGGGAGCGGTAGGCGTTTCGATCGGGGACGTAGGTATTTTCGTTTTTGTAGAGTA
TTAGACGCGTTTCGGGATATTGGGGATAATATTTTTTTCGCG3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

ZNF671 正向引物: 5′GTTGTCGGGAGCGGTAGG3′ (SEQ ID NO:368)
ZNF671 反向引物: 5′CCAATATCCCGAAACGCGTCT3′ (SEQ ID NO:369)
ZNF671 瓣状寡核苷酸: 5′CCACGGACGGCGTTTCGATCG/3C6/ (SEQ ID NO:370)
ZNF671 瓣状寡核苷酸v2: 5′AGGCCACGGACGGCGGATTTATCGGGTTATAGT/3C6/
(SEQ ID NO:435)

图1(续)

ZNF781:Chr19:38183137-38183018(GRCh37/hg19)靶标DNA:(SEQ ID NO:371)

5′AAGCTGCGCCCGGAGACGTGGGAGCGTTCTCTTGTTTTCCGAGTGCGCGGACTCATCGGGTCACAGTTTATGCTT
TTATTGACGCGGTGAGTCCAGCCACTGATTCCTAACGGTTTAGAGT3′

亚硫酸氢盐转化的靶标DNA:(SEQ ID NO:372)

5′AAGTTGCGTTCGGAGACGTGGGAGCGTTTTTTTGTTTTTCGAGTGCGCGGATTTATAGTTTATGTTT
TTATTGACGCGGTGAGTTTAGTTATTGATTTTTTAACGGTTTAGAGT3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

ZNF781 正向引物: 5′CGTTTTTTTGTTTTTCGAGTGCG3′ (SEQ ID NO:373)
ZNF781 反向引物: 5′TCAATAACTAAACTCACCGCGTC3′ (SEQ ID NO:374)
ZNF781 瓣状寡核苷酸:5′CCACGGACGGCGGATTTATCG/3C6/ (SEQ ID NO:375)

图1(续)

FPR1 靶标DNA: (SEQ ID NO:438)

5′GUUGCCAUGUUGACGGUGAGAGGCAUCAUCCGGUUCAUCAUUGGCUUCAGCGCACCCAUGUCCAUCGUUGCUGUC
AGUUAUGGGCUUAUUGCCACCAAGAUCCACA3′

PCR 和瓣状测定寡核苷酸:

FPR1 正向引物: 5′TGACGGTGAGAGGCATCA3′ (SEQ ID NO:439)
FPR1 反向引物: 5′GGTGGCAATAAGCCCATAACTG3′ (SEQ ID NO:440)
FPR1 水解探针寡核苷酸: 5′CGGTTCATCATTGGCTTCAGCGC (SEQ ID NO:441)

(Morris, S., et al., Int J Cancer., (2018) 142:2355-2362)

图1(续)

聚类标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肝正常岛	平均胰腺肿岛	平均大细胞肿岛	平均小细胞肿岛	平均梭状肿岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
AC1	10	81002926	81002992	0%	1%	21%	15%	22%	8%	32%	1.31	42.51	30.95	45.31	15.74	64.67
AC2	2	73147720	73147790	1%	3%	24%	36%	50%	28%	59%	3.25	26.10	38.89	54.76	30.96	64.51
AC3	20	37435530	37435681	1%	1%	21%	6%	5%	9%	8%	1.55	33.32	9.43	7.37	15.07	12.88
AC4	19	3785837	3785923	0%	1%	19%	20%	5%	7%	56%	4.69	66.90	68.62	19.25	26.13	195.13
AC5	2	74726554	74726617	1%	4%	38%	47%	68%	31%	49%	3.10	27.46	34.21	49.28	22.18	35.41
AC6	12	25056015	25056162	0%	1%	10%	18%	25%	10%	35%	1.51	27.62	50.51	68.55	27.10	95.52
AC7	12	52400959	52401020	1%	1%	12%	19%	3%	1%	19%	1.59	24.05	36.73	5.80	2.58	36.73
AC8	1	156863477	156863554	1%	3%	24%	19%	32%	14%	13%	2.42	20.38	15.89	26.82	11.70	10.87
AC9	8	145106353	145106439	0%	2%	24%	29%	9%	25%	26%	4.89	59.66	71.50	22.47	62.77	65.19
AC10	7	27135634	27135679	0%	0%	10%	10%	7%	1%	40%	1.74	44.26	42.10	28.73	4.44	172.75
AC11	7	27135772	27135823	0%	1%	15%	21%	7%	2%	44%	4.72	91.85	132.84	43.76	10.27	270.65
AC12	8	145106742	145106827	0%	2%	26%	34%	10%	21%	14%	5.40	81.76	108.02	31.02	68.54	45.26
AC13	11	830323	830382	0%	1%	16%	9%	7%	1%	2%	3.56	60.14	31.27	24.44	3.55	5.83
AC14	3	124860573	124860665	0%	1%	12%	34%	12%	37%	39%	1.55	29.73	84.15	28.68	91.45	97.00
AC15	2	97193509	97193639	1%	1%	14%	7%	16%	13%	16%	2.04	26.57	14.00	30.21	23.54	29.84
AC16	1	65731423	65731507	0%	1%	14%	20%	7%	6%	5%	4.05	40.31	57.98	20.18	17.71	15.74
AC17	1	968477	968584	1%	1%	25%	22%	2%	12%	9%	2.07	40.71	35.38	3.80	18.61	15.35
AC18	14	101033514	101033620	0%	2%	18%	7%	40%	5%	14%	4.29	36.37	14.15	82.74	10.45	29.35
AC19	17	27467359	27467467	0%	0%	10%	7%	28%	4%	5%	2.69	61.89	42.49	170.64	26.04	31.95
AC20	8	145105570	145105675	1%	3%	30%	26%	9%	29%	23%	3.15	29.77	25.41	9.23	28.54	22.59
AC21	9	88137543	88137628	1%	1%	13%	9%	3%	7%	13%	1.79	24.24	16.71	5.68	13.54	22.96

图2

胰岛标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	Tss距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因描述
AC1	10	ZMIZ1	NM_020338	+	0 174135	1	57178	锌指，含MIZ型1	
AC2	2	EMX1	NM_004097	+	0 3117	1	2016	空气门同源框1	
AC3	20	PPP1R16B	NM_001172735;NM_015568	+	0 1183;1183	1	26051	蛋白质磷酸酶1，调控性(抑制剂)亚基16B	
AC4	19	MATK	NM_002378;NM_139355;NM_139354	-	0 15973;578;578	1	4145	巨核细胞相关酪氨酸激酶	
AC5	2	LBX2	NM_001009812	-	0 3889	1	85474	盒虫同源框2	
AC6	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178094;NM_001178091;NM_001178093	-	0 46378;46378;-693;46378;-6	1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞溶质型	
AC7	12	GRASP	NM_181711	+	1 212	1	160622	GRIP1(谷酸肌醇的一般受体1)相关性支架蛋白	
AC8	1	PEAR1	NM_001080471	+	0 -45	1	375033	血小板内皮凝集受体1	
AC9	8	OPLAH	NM_017570	-	1 9231	1	26873	5-羟脯氨酸酶(ATP-水解)	
AC10	7	HOXA1	NM_005522;NM_153620	-	0 -9;-9	1	3198	同源框A1	
AC11	7	HOXA1	NM_005522;NM_153620	-	0 -147;-147	1	3198	同源框A1	
AC12	8	OPLAH	NM_017570	-	0 8842	1	26873	5-羟脯氨酸酶(ATP-水解)	
AC13	11	CD151	NM_004357;NM_139029;NM_139030;NM_001039490	+	1 -2628;-2628;-2628;-2628	1	977	CD151分子(Raph血型)	
AC14	3	SLC12A8	NM_001195483;NM_024628	-	0 69670;71036	1	84561	溶质载体家族12(钾/氯化物转运蛋白)，成员8	
AC15	2	MAX.chr2.97193509-97193639	-	-	0 -	0	-	-	
AC16	1	DNAJC6	NM_014787	+	0 994	1	9829	DnaJ(Hsp40)同源物，子家族C，成员6	
AC17	1	AGRN	NM_198576	+	0 12975	1	375790	集聚蛋白	
AC18	14	BEGAIN	NM_001159531;NM_020836	-	0 893;2617	0	57596	大脑富集的鸟苷酸激酶相关同源物(大鼠)	
AC19	17	MYO18A	NM_078471;NM_203318	-	0 40048;40048	0	399687	肌球蛋白XVIIIA	
AC20	8	MAX.chr8.145105570-145105675	-	-	0 -	1	-	-	
AC21	9	MAX.chr9.88137543-88137628	-	-	0 -	0	-	-	

图2(续)

限制标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均异正常岛	平均跳频岛	平均大细胞岛	平均小细胞岛	平均梯状岛	平均未定义染色岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
AC22	19	36909350	36909447	0%	1%	11%	15%	2%	8%	0%	1.86	29.45	41.75	5.10	22.88	1.28
AC23	2	96991058	96991212	0%	1%	15%	6%	4%	7%	4%	6.00	176.53	76.85	44.00	81.37	50.29
AC24	1	2165937	2166058	0%	0%	12%	17%	64%	6%	16%	1.37	45.20	63.35	232.04	20.22	59.05
AC25	19	58661757	58661861	1%	1%	20%	12%	9%	7%	4%	2.71	36.53	22.37	17.50	12.26	8.10
AC26	2	97193166	97193253	0%	1%	13%	8%	18%	12%	21%	1.71	42.20	25.79	55.43	37.48	67.24
AC27	8	145013661	145013775	0%	0%	26%	6%	32%	2%	10%	5.69	361.21	80.01	444.31	30.71	144.38
AC28	17	26699039	26699117	0%	1%	13%	14%	6%	1%	12%	10.25	110.62	119.15	55.00	11.44	105.40
AC29	19	58661880	58662026	1%	1%	15%	6%	7%	3%	4%	2.75	27.79	11.93	12.58	5.88	7.42
AC30	12	50297879	50297912	1%	2%	17%	20%	4%	7%	19%	2.26	22.36	27.00	5.77	9.22	24.93
AC31	1	32237695	32237880	1%	3%	22%	25%	44%	10%	14%	2.78	22.43	25.97	45.37	10.13	14.59
AC32	1	65731622	65731666	1%	2%	27%	35%	11%	12%	17%	2.00	31.36	39.95	13.18	14.20	19.04
AC33	16	23847586	23847684	0%	2%	15%	23%	18%	2%	26%	12.77	119.07	189.49	148.49	13.87	209.78
AC34	7	100075307	100075425	0%	2%	21%	18%	54%	15%	16%	3.87	45.55	39.16	116.74	32.72	34.94
AC35	1	44031599	44031658	0%	2%	24%	18%	21%	21%	18%	4.80	75.23	56.94	66.66	64.67	56.57
AC36	16	23847871	23847925	0%	1%	10%	11%	6%	2%	19%	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
AC37	16	23847938	23848020	0%	1%	15%	12%	10%	2%	15%	25.58	293.90	237.97	199.65	41.02	298.01
AC38	19	3785977	3786032	0%	1%	14%	24%	3%	5%	34%	5.84	54.36	93.77	12.00	19.42	135.15
AC39	19	37288523	37288615	1%	2%	19%	22%	26%	18%	30%	2.72	25.92	30.28	34.88	24.73	40.51
AC40	13	103046898	103046982	0%	0%	14%	10%	1%	1%	13%	1.60	47.29	32.21	2.55	1.96	41.48
AC41	2	25439185	25439264	0%	1%	10%	11%	31%	3%	7%	2.31	25.89	26.41	77.49	6.89	18.37
AC42	20	61638472	61638536	0%	1%	15%	11%	1%	5%	17%	5.21	56.31	41.95	4.97	19.39	63.96
AC43	1	32237893	32237988	1%	2%	19%	29%	52%	10%	27%	2.51	24.19	36.61	65.03	12.62	34.40
AC44	3	50378496	50378540	0%	1%	13%	14%	62%	6%	16%	6.77	84.98	89.94	406.60	38.31	101.31

图2(续)

胰腺癌标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
AC22	19	LOC644189	NR_033748	+	0 -3088	1	644189	酰基-CoA氧酸酶4假基因
AC23	2	ITPRIPL1	NM_178495;NM_001163524;NM_001008949;NM_001163523	+	0 -876;-886;-3;-10	1	150771	肌醇基1,4,5-三磷酸受体互作蛋白样1
AC24	1	SKI	NM_003036	+	0 5804	0	6497	v-ski肉瘤病毒癌基因同源物(禽类)
AC25	19	ZNF329	NM_024620	-	0 391	1	79673	锌指蛋白329
AC26	2	MAX.chr2.97193166-97193253	-	-	0 -	1	-	-
AC27	8	PLEC	NM_201381;NM_201383;NM_000445;NM_201378;NM_201380;NM_201384;NM_201382;NM_201379	-	1 5244;3031;37252;34036;11383;97;4449;14427	0	5339	网蛋白
AC28	17	SARM1	NM_015077	+	1 53	1	23098	不育冬α和TIR基序1
AC29	19	ZNF329	NM_024620	-	0 268	1	79673	锌指蛋白329
AC30	12	FAIM2	NM_012306	-	0 -159	1	23017	Fas细胞凋亡性抑制性分子2
AC31	1	MAX.chr1.32237695-32237880	-	-	0 -	0	-	-
AC32	1	DNAJC6	NM_014787	+	0 1193	1	9829	DnaJ (Hsp40)同源物，子家族C，成员6
AC33	16	PRKCB	NM_002738;NM_212535	+	1 287;287	1	5579	蛋白激酶C，β
AC34	7	TSC22D4	NM_030935	-	1 1595	1	81628	TSC22结构域家族，成员4
AC35	1	PTPRF	NM_002840;NM_130440	+	0 35053;35053	1	5792	蛋白质酪氨酸磷酸酶，受体类型，F
AC36	16	PRKCB	NM_002738;NM_212535	+	0 572;572	1	5579	蛋白激酶C，β
AC37	16	PRKCB	NM_002738;NM_212535	+	0 639;639	1	5579	蛋白激酶C，β
AC38	19	MATK	NM_002378;NM_139355;NM_139354	-	0 15833;438;438	1	4145	巨核细胞相关性酪氨酸激酶
AC39	19	MAX.chr19.37288523-37288615	-	-	0 -	1	-	-
AC40	13	FGF14	NM_175929	-	0 7226	1	2259	成纤维细胞生长因子14
AC41	2	MAX.chr2.25439185-25439264	-	-	0 -	1	-	-
AC42	20	BHLHE23	NM_080606	-	0 -85	1	128408	碱性螺旋环螺旋家族，成员e23
AC43	1	MAX.chr1.32237893-32237998	-	-	0 -	1	-	-
AC44	3	RASSF1	NM_170714;NM_007182;NM_170712;NM_170713	-	0 -129;-129;-2832;-3601	1	11186	Ras相关(RalGDS/AF-6)结构域家族成员1

图2(续)

腺癌标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
AC45	8	99439151	99439192	0%	1%	14%	18%	4%	1%	26%	1.44	31.01	40.63	8.77	1.90	57.44
AC46	19	37288426	37288510	0%	1%	15%	22%	30%	19%	27%	1.79	39.22	55.94	78.85	49.81	69.01
AC47	9	96715209	96715360	1%	3%	24%	15%	29%	10%	6%	3.21	29.13	17.97	35.67	11.96	6.87
AC48	15	65116396	65116440	0%	1%	11%	21%	5%	25%	2%	5.61	51.82	98.18	22.13	114.94	10.41
AC49	17	17627469	17627534	1%	1%	17%	7%	0%	19%	11%	0.77	21.31	8.72	0.57	23.63	14.12

图2(续)

腺瘤标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
AC45	8	KCNS2	NM_020697	+	0 -98		1	3788	钾电压门控通道延迟整流器，子家族S，成员2
AC46	19	MAX.chr19.37288426-37288510	-	-	0	-	1	-	-
AC47	9	BARX1	NM_021570	-	1	2399	1	56033	BARX同源框1
AC48	15	PIF1	NM_025049	-	1	1442	1	80119	PIF1 5'-至-3' DNA解旋酶同源物（酿酒酵母）
AC49	17	RAI1	NM_030665	+	1	42683	1	10743	视黄酸诱导型1

图2(续)

腺癌肺北区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
LC1	16	23847871	23847925	0%	1%	10%	11%	6%	2%	19%	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
LC2	5	169064343	169064446	0%	1%	10%	11%	40%	2%	13%	29.90	255.47	295.59	1054.27	55.31	339.16
LC3	5	42992328	42992393	0%	4%	27%	38%	43%	23%	50%	29.14	179.62	252.75	288.47	156.43	334.25
LC4	7	37488072	37488105	0%	0%	3%	19%	6%	1%	16%	5.21	36.35	238.74	72.25	9.26	203.41
LC5	16	23847938	23848020	0%	1%	15%	12%	10%	2%	15%	25.58	293.90	237.97	199.65	41.02	298.01
LC6	19	17346461	17346549	0%	2%	9%	21%	0%	14%	26%	17.37	84.73	202.32	0.58	132.88	247.58
LC7	16	23847586	23847684	0%	2%	15%	23%	18%	2%	26%	12.77	119.07	189.49	148.49	13.87	209.78
LC8	5	42995328	42995393	0%	4%	12%	28%	50%	30%	55%	24.55	77.50	185.42	325.38	198.95	362.13
LC9	19	58238816	58238842	0%	1%	8%	15%	24%	17%	33%	8.09	94.63	175.66	277.57	203.93	390.90
LC10	7	37488118	37488163	0%	0%	2%	11%	2%	0%	12%	2.85	29.53	155.86	33.00	6.18	159.79
LC11	5	42995477	42995528	0%	5%	20%	35%	60%	39%	62%	18.40	82.13	141.62	245.53	158.96	254.67
LC12	1	110627264	110627325	0%	1%	5%	28%	52%	8%	31%	3.49	23.92	137.94	259.29	39.55	152.85
LC13	19	58011421	58011488	0%	1%	3%	22%	12%	6%	0%	3.89	17.87	129.28	71.80	35.25	1.25
LC14	12	49484143	49484184	0%	1%	5%	15%	5%	2%	9%	6.92	36.99	121.11	43.30	15.20	72.91
LC15	17	26699039	26699117	0%	1%	13%	14%	6%	1%	12%	10.25	110.62	119.15	55.00	11.44	105.40
LC16	20	47443870	47443961	0%	1%	6%	10%	4%	2%	9%	8.85	64.06	110.72	46.66	17.90	96.24
LC17	17	46675164	46675237	0%	1%	8%	20%	6%	7%	11%	4.38	43.34	109.94	35.52	37.61	58.29
LC18	8	145106742	145106827	0%	2%	26%	34%	10%	21%	14%	5.40	81.76	108.02	31.02	68.54	45.26
LC19	17	75447560	75447708	0%	0%	2%	15%	2%	0%	5%	1.28	17.71	107.93	17.41	2.23	37.60
LC20	4	102711879	102711959	0%	2%	8%	23%	12%	11%	19%	8.25	32.43	99.18	50.15	48.17	80.58
LC21	11	14926886	14926955	0%	3%	6%	29%	78%	21%	20%	8.70	18.97	99.05	266.28	70.91	68.97
LC22	17	42287927	42287988	0%	0%	11%	15%	26%	18%	32%	1.27	71.79	95.09	167.27	117.62	206.97
LC23	19	3785977	3786032	0%	1%	14%	24%	3%	5%	34%	5.84	54.36	93.77	12.00	19.42	135.15
LC24	2	182322274	182322403	0%	1%	9%	11%	10%	2%	8%	7.64	78.53	92.41	84.05	18.74	72.85

图3

膜蛋白区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
LC1	18	PRKCB	NM_002738:NM_212535	+	0 572;572	1	5579	蛋白激酶C，β
LC2	5	DOCK2	NM_004946	+	1 93	1	1794	细胞分裂2的易感者
LC3	5	MAX.chr5.42992328-42992393	-	-	0 -	1	-	-
LC4	7	ELMO1	NM_014800	-	0 439	1	9844	参与和细胞运动性1
LC5	16	PRKCB	NM_002738:NM_212535	+	0 639;639	1	5579	蛋白激酶C，β
LC6	19	NR2F6	NM_005234	-	1 9690	1	2063	核受体亚家族2，组F，成员6
LC7	16	PRKCB	NM_002738:NM_212535	+	1 287;287	1	5579	蛋白激酶C，β
LC8	5	MAX.chr5.42995328-42995393	-	-	0 -	1	-	-
LC9	19	ZNF671	NM_024833	-	1 179	1	79891	锌指蛋白671
LC10	7	ELMO1	NM_014800	-	0 393	1	9844	参与和细胞运动性1
LC11	5	MAX.chr5.42995477-42995528	-	-	0 -	0	-	-
LC12	1	MAX.chr1.110827264-110827325	-	-	0 -	1	-	-
LC13	19	ZNF773	NM_198542	+	1 113	1	374928	锌指蛋白773
LC14	12	DHH	NM_021044	-	1 4459	1	50846	沙漠刺猬
LC15	17	SARM1	NM_015077	+	1 53	1	23098	不育α样TIR基序1
LC16	20	PREX1	NM_020820	-	0 550	1	57580	磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸依赖性Rac交换因子1
LC17	17	HOXB5	NM_002147	-	1 -4061	1	3215	同源框B5
LC18	8	OPLAH	NM_017570	-	0 8842	1	26873	5-羟脯氨酸酶(ATP-水解)
LC19	17	sep9	NM_006640:NM_001113494:NM_001113496:NM_001113492:NM_001113493:NM_001113491	+	0 131964;75396;948;1635;88;78289;170069	1	10801	隔膜蛋白9
LC20	4	BANK1	NM_017935:NM_001127507	+	1 116;116	1	55024	具有锚蛋白重复域的B细胞支架蛋白
LC21	11	MAX.chr11.14926886-14926955	-	-	0 -	1	-	-
LC22	17	UBTF	NM_001076684:NM_001076683:NM_014233	-	0 8997;10323;7737	1	7343	上游结合转录因子，RNA聚合酶I
LC23	19	MATK	NM_002378:NM_139355:NM_139354	-	0 15833;438;438	1	4145	巨核细胞相关性酪氨酸激酶
LC24	2	ITGA4	NM_000885	+	1 656	1	3676	整联蛋白，α4(抗原CD49D，VLA-4受体的α4亚基)

图3(续)

肿瘤标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均胰癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
LC25	3	50378496	50378540	0%	1%	13%	14%	62%	6%	16%	6.77	84.98	89.94	406.60	38.31	101.31
LC26	5	157098339	157098381	0%	1%	9%	18%	11%	2%	13%	5.53	45.71	89.03	53.16	11.52	64.27
LC27	8	124173236	124173386	0%	1%	11%	15%	49%	14%	29%	7.50	63.79	86.89	276.90	78.49	166.63
LC28	4	42153564	42153601	0%	0%	5%	13%	6%	1%	10%	2.47	36.03	85.84	37.84	7.67	70.13
LC29	19	17346401	17346450	0%	1%	5%	15%	2%	6%	14%	5.69	25.74	84.33	13.37	34.47	78.56
LC30	3	124860573	124860665	0%	1%	12%	34%	12%	37%	39%	1.55	29.73	84.15	28.68	91.45	97.00
LC31	7	37488225	37488303	0%	0%	4%	15%	4%	1%	13%	2.22	22.77	82.00	24.55	6.84	70.81
LC32	12	25055873	25055997	0%	1%	10%	22%	29%	12%	40%	4.32	36.00	77.51	103.02	44.17	140.87
LC33	3	194118747	194118919	0%	2%	13%	26%	43%	19%	41%	6.97	38.31	74.49	125.02	55.43	117.27
LC34	8	145106353	145106439	0%	2%	24%	29%	9%	25%	26%	4.89	59.66	71.50	22.47	62.77	65.19
LC35	17	46620564	46620622	0%	1%	11%	34%	21%	12%	29%	2.90	22.12	70.90	43.06	25.10	59.41
LC36	2	173099757	173099817	0%	1%	4%	16%	7%	4%	3%	3.23	17.04	69.46	30.54	19.33	11.52
LC37	19	3785837	3785923	0%	1%	19%	20%	5%	7%	56%	4.69	66.90	68.62	19.25	26.13	185.13
LC38	7	37487776	37487893	0%	1%	3%	12%	6%	0%	11%	3.09	17.32	66.89	32.54	1.97	64.09
LC39	6	6004298	6004338	1%	5%	21%	40%	58%	34%	61%	7.31	33.74	64.23	93.83	54.50	99.42
LC40	10	22541891	22541996	0%	2%	13%	22%	49%	18%	24%	5.71	36.56	63.36	141.74	52.16	69.90
LC41	1	2165937	2166058	0%	0%	12%	17%	64%	6%	18%	1.37	45.20	63.35	232.04	20.22	59.05
LC42	1	223936868	223936997	0%	1%	7%	18%	45%	16%	28%	2.13	26.29	63.20	158.81	57.13	99.50
LC43	5	1295194	1295314	0%	1%	8%	12%	26%	2%	14%	3.69	41.84	62.47	142.53	9.07	77.02
LC44	11	128564667	128564773	0%	0%	3%	13%	7%	3%	25%	2.36	15.22	60.67	32.31	14.64	120.57
LC45	1	65731423	65731507	0%	1%	14%	20%	7%	6%	5%	4.05	40.31	57.98	20.18	17.71	15.74
LC46	7	142494769	142494904	0%	1%	7%	11%	5%	2%	23%	5.22	34.83	57.90	28.83	12.03	123.00

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
LC25	3	RASSF1	NM_170714;NM_007182;NM_170712;NM_170713	-	0	-129;-129;-2832;-3601	1	11186	Ras相关(RalGDS/AF-6)结构域家族成员1
LC26	5	C5orf52	NM_001145132	+	0	-221	1	100190949	5号染色体开放阅读框52
LC27	8	MAX.chr8.124173236-124173386	-	-	0	-	1	-	-
LC28	4	BEND4	NM_001159547;NM_207406	-	0	1331;1331	1	389206	含BEN结构域4
LC29	19	NR2F6	NM_005234	-	1	9750	1	2063	核受体超家族2，组F，成员6
LC30	3	SLC12A8	NM_001195483;NM_024828	-	0	69670;71036	1	84561	溶质载体家族12(钾/氯化物转运蛋白)，成员8
LC31	7	ELMO1	NM_014800	-	0	286	1	9844	参与细胞运动性1
LC32	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178094;NM_001178091;NM_001178093	-	0	46520;46520;-551;46520;136	1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞溶质型
LC33	3	GP5	NM_004488	-	1	1248	1	2814	糖蛋白V(血小板)
LC34	8	OPLAH	NM_017570	-	1	9231	1	26873	5-羟脯氨酸酶(ATP-水解)
LC35	17	HOXB2	NM_002145	-	1	1829	1	3212	同源框B2
LC36	2	MAX.chr2.173099757-173099817	-	-	0	-	1	-	-
LC37	19	MATK	NM_002378;NM_139355;NM_139354	-	0	15973;578;578	1	4145	巨核细胞相关酪氨酸激酶
LC38	7	ELMO1	NM_014800	-	0	735	1	9844	参与细胞运动性1
LC39	6	NRN1	NM_016588	-	0	3335	1	51299	神经突蛋白1
LC40	10	MAX.chr10.22541891-22541998	-	-	0	-	1	-	-
LC41	1	SKI	NM_003036	+	0	5804	0	6497	v-ski肉瘤病毒癌基因同源物(禽类)
LC42	1	CAPN2	NM_001146068;NM_001748	+	0	47574;36750	1	824	钙蛋白酶2，(m/II)大亚基
LC43	5	TERT	NM_001193376;NM_198253	-	0	-32;-32	1	7015	端粒酶逆转录酶
LC44	11	FLI1	NM_002017;NM_001167681	+	0	855;2279	1	2313	Friend白血病病毒整合1
LC45	1	DNAJC6	NM_014787	+	0	994	1	9829	DnaJ (Hsp40)同源物，子家族C，成员6
LC46	7	MAX.chr7.142494769-142494904	-	-	0	-	1	-	-

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
LC47	1	161275664	161275801	0%	0%	3%	11%	0%	6%	0%	2.20	15.83	57.68	1.19	32.84	2.04
LC48	1	32237619	32237654	1%	5%	32%	35%	60%	14%	28%	7.65	53.16	57.57	100.17	23.82	46.87
LC49	1	44031599	44031658	0%	2%	24%	18%	21%	21%	18%	4.80	75.23	56.94	66.66	64.67	56.57
LC50	20	61560692	61560749	0%	1%	6%	13%	62%	19%	28%	5.65	24.19	56.55	258.74	79.08	115.84
LC51	3	122296709	122296828	0%	3%	17%	23%	65%	25%	61%	5.87	39.97	54.78	151.39	57.49	143.28
LC52	8	145104291	145104342	0%	1%	6%	13%	3%	12%	10%	3.80	26.23	54.77	13.90	49.84	41.94
LC53	4	140201231	140201277	1%	2%	7%	34%	11%	7%	21%	3.04	10.87	54.63	18.35	12.07	33.86
LC54	4	15780145	15780191	0%	2%	5%	16%	19%	8%	19%	5.10	17.13	53.63	61.39	27.48	61.88
LC55	1	111217635	111217682	0%	1%	8%	18%	3%	4%	28%	2.24	22.91	52.55	9.59	10.61	83.04
LC56	3	124860704	124860798	0%	1%	10%	21%	9%	35%	22%	1.98	23.37	51.32	20.78	84.00	51.80
LC57	12	25056015	25056162	0%	1%	10%	18%	25%	10%	35%	1.51	27.62	50.51	68.55	27.10	95.52
LC58	17	48042562	48042606	1%	3%	24%	47%	56%	25%	44%	3.67	25.97	50.24	59.12	26.78	46.42
LC59	12	107713157	107713254	0%	2%	6%	24%	2%	3%	17%	3.60	12.28	49.38	4.01	5.33	34.97
LC60	19	37464151	37464219	0%	1%	6%	20%	19%	17%	40%	2.12	15.10	47.57	43.26	38.92	93.33
LC61	12	65218381	65218413	0%	0%	1%	11%	4%	1%	8%	1.99	6.49	47.47	17.50	5.10	35.85
LC62	10	94834101	94834171	0%	1%	4%	14%	3%	1%	9%	2.24	13.39	46.30	10.38	4.51	27.46
LC63	5	169064211	169064314	0%	1%	9%	15%	30%	2%	22%	3.71	29.12	46.14	93.41	5.35	71.09
LC64	12	4273887	4274003	0%	1%	8%	17%	9%	3%	6%	3.02	22.67	45.94	24.63	7.65	17.15
LC65	12	25055634	25055804	1%	3%	14%	27%	30%	17%	50%	5.65	23.18	44.87	51.11	28.60	83.14
LC66	3	13115009	13115073	1%	2%	46%	40%	16%	3%	42%	2.26	51.11	44.54	17.94	2.82	47.14

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
LC47	1	MPZ	NM_000530	-	1	4098	0	4359	髓鞘蛋白零
LC48	1	MAX.chr1.32237619-32237654	-	-	0	-	0	-	-
LC49	1	PTPRF	NM_002840;NM_130440	+	0	35053;35053	1	5792	蛋白质酪氨酸磷酸酶，受体类型，F
LC50	20	DIDO1	NM_033081;NM_001193369;NM_022105;NM_080797;NM_001193370;NM_080796	-	0	8612;-2789;8612;8612;-2789;-2789	1	11083	死亡诱导物-删除因子1
LC51	3	PARP15	NM_001113523	+	0	261	1	165631	聚(ADP-核糖)聚合酶家族，成员15
LC52	8	MAX.chr8:145104291-145104342	-	-	0	-	1	-	-
LC53	4	C4orf49	NM_032623	-	1	261	1	84709	4号染色体开放阅读框49
LC54	4	CD38	NM_001775	+	1	215	1	952	CD38 分子
LC55	1	KCNA3	NM_002232	-	1	20	1	3738	钾电压门控通道，哺相关性子家族，成员3
LC56	3	SLC12A8	NM_001195483;NM_024628	-	0	69539;70905	1	84561	溶质载体家族12（钾/氯化物转运蛋白），成员8
LC57	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178094;NM_001178091;NM_001178093	-	0	46378;46378;-693;46378;-6	1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞浆质型
LC58	17	DLX4	NM_138281	+	0	-3999	1	1748	端部减小的同源框4
LC59	12	BTBD11	NM_0010018072	+	1	961	1	121551	含BTB (POZ)结构域11
LC60	19	MAX.chr19.37464151-37464219	-	-	0	-	1	-	-
LC61	12	TBC1D30	NM_015279	+	1	30	1	23329	TBC1结构域家族，成员30
LC62	10	CYP26A1	NM_000783;NM_057157	+	1	455;870	1	1592	细胞色素P450，家族26，亚家族A，多肽1
LC63	5	DOCK2	NM_004946	+	0	-39	0	1794	细胞分裂2的奉献者
LC64	12	MAX.chr12.4273887-4274003	-	-	0	-	1	-	-
LC65	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178094;NM_001178091;NM_001178093	-	0	46759;46759;-312;46759;375	1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞浆质型
LC66	3	IQSEC1	NM_001134382	-	0	-392	1	9922	IQ基序和Sec7结构域1

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
LC67	20	37434670	37434793	0%	1%	7%	10%	1%	1%	10%	2.23	31.25	44.50	2.57	3.70	43.59
LC68	7	100273764	100273857	0%	0%	2%	11%	0%	9%	10%	0.72	7.67	44.09	0.23	37.98	38.77
LC69	2	118981859	118981945	1%	3%	14%	33%	42%	28%	29%	4.14	18.40	42.45	53.71	35.86	36.89
LC70	8	70981960	70982028	1%	4%	26%	36%	65%	28%	58%	5.02	30.29	41.91	74.59	32.63	66.72
LC71	20	61638221	61638352	0%	1%	7%	15%	1%	2%	18%	2.59	20.85	40.85	3.78	6.32	50.89
LC72	5	77268624	77268718	1%	2%	12%	22%	34%	7%	21%	3.72	21.82	40.13	61.10	12.77	38.23
LC73	1	65731622	65731666	1%	2%	27%	35%	11%	12%	17%	2.00	31.36	39.95	13.18	14.20	19.04
LC74	1	78511734	78511827	1%	2%	15%	32%	24%	15%	51%	2.91	18.47	39.63	29.28	18.15	62.64
LC75	7	100075307	100075425	0%	2%	21%	18%	54%	15%	16%	3.87	45.55	39.16	116.74	32.72	34.94
LC76	17	73073700	73073810	0%	0%	0%	15%	8%	17%	0%	1.26	1.07	39.05	21.72	46.29	0.42
LC77	2	73147720	73147790	1%	3%	24%	36%	50%	28%	59%	3.25	26.10	38.89	54.76	30.96	64.51
LC78	12	103352075	103352138	0%	1%	3%	10%	1%	4%	16%	2.48	12.32	38.77	3.39	15.06	62.03
LC79	10	22624410	22624553	1%	2%	7%	30%	63%	11%	58%	2.80	9.42	38.62	82.32	14.11	75.75
LC80	8	98290125	98290161	0%	1%	5%	18%	10%	5%	17%	2.98	10.47	38.51	20.42	10.93	35.54
LC81	2	66808687	66808728	1%	7%	24%	48%	74%	37%	80%	5.37	19.49	38.15	58.88	29.21	63.62
LC82	15	84748786	84748909	1%	1%	9%	19%	1%	5%	13%	2.55	16.56	36.80	1.01	8.97	25.40
LC83	12	52400959	52401020	1%	1%	12%	19%	3%	1%	19%	1.59	24.05	36.73	5.80	2.58	36.73
LC84	1	32237893	32237998	1%	2%	19%	29%	52%	10%	27%	2.51	24.19	36.61	65.03	12.62	34.40
LC85	7	27205013	27205081	1%	7%	29%	50%	83%	42%	48%	5.20	20.79	36.52	60.30	30.77	35.13
LC86	4	8859253	8859363	0%	1%	4%	14%	14%	7%	18%	3.88	9.54	36.29	35.88	18.16	46.41
LC87	20	47444641	47444682	0%	1%	7%	15%	2%	1%	5%	3.03	16.83	36.12	5.94	2.12	11.01

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
LC67	20	PPP1R16B	NM_001172735;NM_015568	+	0 323;323		1	26051	蛋白质磷酸酶1，调控性(抑制剂)亚基16B
LC68	7	GNB2	NM_005273	+	0 2402		1	2783	鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G蛋白)，β多肽2
LC69	2	MAX.chr2.118981859-118981945	-	-	0 -		1	-	-
LC70	8	PRDM14	NM_024504	-	1 1602		1	63978	含PR结构域14
LC71	20	BHLHE23	NM_080606	-	1 166		1	128408	碱性螺旋环螺旋家族，成员e23
LC72	5	MAX.chr5.77268624-77268718	-	-	0 -		1	-	-
LC73	1	DNAJC6	NM_014787	+	0 1193		1	9829	DnaJ (Hsp40)同源物，子家族C，成员6
LC74	1	GIPC2	NM_017655	+	1 146		1	54810	含GIPC PDZ结构域家族，成员2
LC75	7	TSC22D4	NM_030935	-	1 1595		1	81628	TSC22结构域家族，成员4
LC76	17	MAX.chr17.73073700-73073810	-	-	0 -		1	-	-
LC77	2	EMX1	NM_004097	+	0 3117		1	2016	空气门同源框1
LC78	12	ASCL1	NM_004316	+	1 624		1	429	无刚毛酵甲复合同源物1 (果蝇)
LC79	10	MAX.chr10.22624410-22624553	-	-	0 -		1	-	-
LC80	8	TSPYL5	NM_033512	-	1 51		1	85453	TSPY样5
LC81	2	MAX.chr2.66808687-66808728	-	-	0 -		1	-	-
LC82	15	LOC648809	NR_036652	+	0 -152		1	648809	伸长因子含Tu GTP-结合结构域，蛋白1假基因
LC83	12	GRASP	NM_181711	+	1 212		1	160622	GRP1 (磷酸肌醇的一般受体1)相关性支架蛋白
LC84	1	MAX.chr1.32237893-32237998	-	-	0 -		1	-	-
LC85	7	HOXA9	NM_152739	-	1 136		1	3205	同源框A9
LC86	4	MAX.chr4.8859253-8859363	-	-	0 -		1	-	-
LC87	20	PREX1	NM_020820	-	0 -221		1	57580	磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸依赖性Rac交换因子1

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均蝉状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
LC88	19	54486055	54486134	1%	2%	11%	21%	10%	3%	34%	2.95	18.45	36.01	16.74	5.84	57.48
LC89	2	26407721	26407876	0%	1%	2%	11%	47%	18%	16%	2.39	8.36	36.01	160.15	60.97	56.07
LC90	7	27196035	27196154	1%	3%	21%	31%	37%	18%	56%	3.72	24.32	35.89	42.10	20.22	64.49
LC91	7	158937376	158937476	1%	2%	8%	20%	9%	5%	21%	3.81	14.17	35.70	16.30	8.28	37.29
LC92	12	103352229	103352268	0%	1%	2%	14%	2%	3%	25%	2.42	5.87	35.68	4.29	6.57	62.78
LC93	1	968477	968584	1%	1%	25%	22%	2%	12%	9%	2.07	40.71	35.38	3.80	18.61	15.35
LC94	7	157483370	157483425	0%	1%	9%	14%	1%	3%	23%	3.36	22.18	35.26	3.79	7.43	58.67
LC95	5	178957576	178957695	1%	2%	15%	18%	41%	17%	24%	3.97	29.20	34.94	78.81	31.81	45.24
LC96	17	46675383	46675464	0%	1%	4%	11%	3%	5%	3%	1.83	12.26	34.87	9.04	14.87	8.78
LC97	19	51831114	51831160	1%	2%	17%	20%	26%	4%	26%	4.03	29.10	34.38	43.50	6.23	44.43
LC98	2	74726554	74726617	1%	4%	38%	47%	68%	31%	49%	3.10	27.46	34.21	49.28	22.18	35.41
LC99	14	70654555	70654616	0%	1%	9%	15%	1%	5%	7%	3.08	19.47	33.99	3.28	12.22	15.29
LC100	5	134879621	134879709	1%	2%	5%	21%	40%	6%	35%	3.43	8.06	33.63	65.55	9.28	56.82
LC101	12	107715041	107715084	0%	1%	5%	11%	2%	1%	19%	2.19	16.32	33.62	5.06	2.98	57.40
LC102	14	52734489	52734592	0%	1%	7%	13%	5%	3%	24%	3.42	16.75	33.53	12.05	7.48	59.56
LC103	1	101004818	101004860	0%	1%	10%	16%	3%	2%	23%	3.10	20.44	33.24	5.47	4.02	49.05
LC104	4	13524253	13524378	1%	2%	7%	21%	28%	11%	23%	3.50	10.37	32.37	43.87	17.49	36.14
LC105	10	81002926	81002992	0%	1%	21%	15%	22%	8%	32%	1.31	42.51	30.95	45.31	15.74	64.67
LC106	11	14926627	14926716	1%	1%	5%	16%	62%	16%	11%	1.78	10.57	30.66	119.53	31.77	21.41
LC107	2	176945102	176945135	1%	2%	7%	18%	7%	7%	38%	2.93	11.98	30.46	10.98	11.55	63.00
LC108	1	248020671	248020722	1%	4%	31%	40%	63%	33%	63%	3.31	23.46	30.04	47.26	24.66	47.74
LC109	11	31820365	31820418	1%	4%	19%	39%	74%	21%	59%	3.41	14.93	30.02	57.24	16.07	45.33
LC110	17	26699373	26699456	1%	2%	14%	20%	8%	2%	8%	2.84	21.52	29.85	12.44	3.28	12.27
LC111	1	214158912	214158969	1%	4%	20%	33%	50%	18%	46%	3.39	17.95	29.64	45.85	16.83	41.54

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体		基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
LC88	19	CACNG8	NM_031895	+	1	19766	1	59283	钙通道，电压依赖性，γ亚基8
LC89	2	FAM59B	NM_001191033;NM_001168241	+	1	4137;11762	1	150946	具有序列相似性的家族59，成员B
LC90	7	HOXA7	NM_006896	-	1	261	1	3204	同源框A7
LC91	7	VIPR2	NM_003382	-	0	273	1	7434	血管活性肠肽受体2
LC92	12	ASCL1	NM_004316	+	1	778	1	429	无刚毛脾甲复合同源物1（果蝇）
LC93	1	AGRN	NM_198576	+	0	12975	1	375790	集聚蛋白
LC94	7	PTPRN2	NM_130842;NM_002847;NM_130843	-	0	897112;897112;897112	1	5799	蛋白质酪氨酸磷酸酶，受体类型，N多肽2
LC95	5	MAX.chr5.178957576-178957695	-	-	0	-	1	-	-
LC96	17	HOXB5	NM_002147	-	1	-4280	1	3215	同源框B5
LC97	19	IGLON5	NM_001101372	+	1	16013	1	402865	IgLON家族成员5
LC98	2	LBX2	NM_001009812	-	0	3889	1	85474	酪蛋同源框2
LC99	14	SLC8A3	NM_183002;NM_058240;NM_182932;NM_033262	-	0	1232;1232;1232;1232	0	6547	溶质载体家族8（钠/钙交换体），成员3
LC100	5	MAX.chr5.134879621-134879709	-	-	0	-	1	-	-
LC101	12	BTBD11	NM_001018072	+	0	2845	0	121551	含BTB (POZ)结构域11
LC102	14	PTGDR	NM_000953	+	1	59	1	5729	前列腺素D2受体(DP)
LC103	1	GPR88	NM_022049	+	1	1091	1	54112	G蛋白偶联受体88
LC104	4	MAX.chr4.13524253-13524378	-	-	0	-	1	-	-
LC105	10	ZMIZ1	NM_020338	+	0	174135	1	57178	锌指，含MIZ型1
LC106	11	MAX.chr11.14926627-14926716	-	-	0	-	1	-	-
LC107	2	EVX2	NM_001080458	-	1	3588	1	344191	偶肢性同源框2
LC108	1	TRIM58	NM_015431	+	1	171	1	25893	含三重基序的蛋白58
LC109	11	PAX6	NM_000280;NM_001604;NM_001127612	-	0	12514;12514;19144	1	5080	成对框6
LC110	17	SARM1	NM_015077	+	1	387	1	23098	不育α和TIR基序1
LC111	1	PROX1	NM_002763	+	0	-2947	1	5629	prospero同源框1

图3(续)

大细胞标记 区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常 岛	平均腺癌 肺岛	平均大细胞 肺岛	平均 小细胞肺岛	平均鳞状 肺岛	平均未定义 癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
LC112	11	13984886	13984972	1%	3%	14%	25%	6%	11%	31%	3.40	16.30	29.63	7.65	12.51	36.31
LC113	5	134879362	134879483	0%	1%	5%	13%	35%	5%	17%	3.15	10.56	29.38	80.54	10.94	39.68
LC114	4	8859990	8860023	1%	3%	13%	31%	21%	15%	34%	2.85	12.04	28.82	19.00	14.14	31.74
LC115	14	52735425	52735485	1%	3%	15%	29%	18%	15%	63%	3.09	15.29	28.53	17.82	14.71	61.82
LC116	18	12254306	12254366	0%	1%	3%	10%	1%	2%	5%	2.01	9.00	28.44	3.39	4.24	14.73
LC117	6	2903614	2903705	0%	1%	2%	13%	21%	2%	1%	1.58	3.90	28.42	45.90	4.89	1.60
LC118	8	72755971	72756053	1%	1%	17%	25%	6%	2%	23%	1.61	19.29	28.37	7.16	1.82	25.68
LC119	8	23564059	23564136	1%	2%	12%	23%	30%	12%	50%	2.76	14.60	27.91	36.65	14.91	61.08
LC120	19	30017795	30017896	1%	1%	13%	19%	10%	3%	14%	1.80	18.06	27.33	13.50	4.20	20.21
LC121	12	25056183	25056246	1%	5%	19%	37%	54%	29%	64%	4.03	13.60	27.03	39.72	21.36	47.09
LC122	12	50297879	50297912	1%	2%	17%	20%	4%	7%	19%	2.26	22.36	27.00	5.77	9.22	24.93
LC123	14	52735223	52735373	1%	2%	12%	22%	14%	7%	62%	2.15	14.58	26.97	17.16	8.92	74.66
LC124	2	25439185	25439264	0%	1%	10%	11%	31%	3%	7%	2.31	25.89	26.41	77.49	6.89	18.37
LC125	1	32237695	32237880	1%	3%	22%	25%	44%	10%	14%	2.78	22.43	25.97	45.37	10.13	14.59
LC126	5	32713586	32713669	2%	5%	25%	42%	17%	11%	33%	3.07	15.16	25.58	10.49	6.68	20.46
LC127	8	145105570	145105675	1%	3%	30%	26%	9%	29%	23%	3.15	29.77	25.41	9.23	28.54	22.59
LC128	12	52401041	52401138	1%	1%	12%	16%	1%	2%	12%	1.36	19.11	25.37	2.04	2.89	19.80
LC129	7	27195748	27195829	1%	5%	25%	36%	38%	24%	69%	3.68	17.21	25.20	26.39	16.93	48.45
LC130	2	99439270	99439356	1%	3%	24%	31%	81%	32%	56%	2.54	19.21	25.16	66.32	26.30	45.23

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
LC112	11	SPON1	NM_006108	+	0 973		1	10418	脊椎蛋白1，细胞外基质蛋白
LC113	5	MAX.chr5.134879362-134879483	-	-	0 -		0	-	-
LC114	4	MAX.chr4.8859990-8860023	-	-	0 -		1	-	-
LC115	14	PTGDR	NM_000953	+	0 995		1	5729	前列腺素D2受体(DP)
LC116	18	CIDEA	NM_001279;NR_036468	+	0 -11;-53		1	1149	细胞死亡诱导型DFFA样效应子a
LC117	6	SERPINB9	NM_004155	-	0 -69		1	5272	丝氨酸肽酶抑制剂，分化体B(卵清蛋白)，成员9
LC118	8	LOC100132891	NR_033651;NR_033652	+	1 -379;614		1	100132891	假定的LOC100132891
LC119	8	NKX2-6	NM_001136271	-	0 -137		1	137814	NK2转录因子相关性，基因座6(果蝇)
LC120	19	VSTM2B	NM_001146339	+	0 305		1	342865	含V-set和跨膜结构域2B
LC121	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178094;NM_001178091;NM_001178093	-	0 46210;46210;-861;46210;-174		1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞浆质型
LC122	12	FAIM2	NM_012306	-	0 -159		1	23017	Fas细胞凋亡性抑制性分子2
LC123	14	PTGDR	NM_000953	+	1 793		1	5729	前列腺素D2受体(DP)
LC124	2	MAX.chr2.25439185-25439264	-	-	0 -		1	-	-
LC125	1	MAX.chr1.32237695-32237880	-	-	0 -		0	-	-
LC126	5	NPR3	NM_000908	+	0 1922		1	4883	利钠肽受体C/鸟苷酸环化酶C(心房利钠肽受体C)
LC127	8	MAX.chr8.145105570-145105675	-	-	0 -		1	-	-
LC128	12	GRASP	NM_181711	+	1 294		1	160622	GRP1(磷酸肌醇的一般受体1)相关性支架蛋白
LC129	7	HOXA7	NM_006896	-	0 548		1	3204	同源框A7
LC130	2	C2orf55	NM_207362	-	1 113414		1	343990	2号染色体开放阅读框55

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
LC131	10	124910562	124910715	1%	3%	7%	31%	26%	11%	16%	2.57	5.42	24.87	20.86	8.77	13.03
LC132	7	35293717	35293754	2%	6%	21%	44%	37%	17%	55%	3.29	11.74	24.80	21.20	9.72	31.02
LC133	1	161275580	161275649	1%	1%	6%	20%	1%	12%	2%	1.19	7.61	24.72	1.32	14.12	2.90
LC134	17	44896701	44896855	0%	1%	5%	11%	5%	6%	2%	1.54	10.77	24.70	10.80	12.84	3.79
LC135	6	108440646	108440760	1%	3%	23%	30%	56%	23%	29%	2.73	19.07	24.47	45.83	18.68	23.23
LC136	6	2903051	2903104	1%	1%	2%	16%	9%	3%	0%	1.13	2.43	24.28	13.65	4.40	0.45
LC137	12	57618791	57618831	2%	4%	21%	37%	78%	30%	61%	2.91	13.94	23.92	50.79	19.55	39.93
LC138	21	36042030	36042110	1%	2%	4%	22%	41%	13%	55%	1.88	3.80	23.37	43.13	13.73	57.60
LC139	2	233352635	233352699	1%	1%	8%	18%	3%	3%	18%	1.40	9.63	22.92	3.72	3.82	21.94
LC140	14	52536106	52536240	1%	2%	15%	21%	17%	9%	42%	2.36	16.40	22.80	18.91	10.21	46.04
LC141	10	105036730	105036777	1%	2%	17%	25%	14%	6%	53%	2.01	15.78	22.74	12.57	5.11	48.13
LC142	1	110627121	110627221	1%	3%	7%	25%	39%	7%	33%	2.37	6.55	22.73	36.30	6.54	30.81
LC143	8	143592229	143592285	1%	1%	8%	12%	5%	2%	16%	2.49	15.63	22.64	9.72	4.31	29.27
LC144	7	158938047	158938133	1%	4%	9%	30%	14%	7%	29%	3.07	6.84	22.63	10.90	5.54	22.04
LC145	17	43339264	43339345	1%	1%	4%	11%	41%	12%	11%	1.45	8.50	22.19	82.48	23.48	21.17
LC146	10	119312919	119312997	1%	3%	15%	26%	28%	5%	11%	2.57	12.66	22.08	23.61	4.33	9.25
LC147	17	77179798	77179841	1%	1%	12%	22%	3%	4%	26%	1.14	11.60	21.93	3.21	3.68	26.04
LC148	4	155412291	155412375	1%	1%	5%	12%	6%	2%	10%	2.01	10.12	21.79	11.77	3.65	19.36
LC149	8	70947017	70947084	1%	2%	19%	31%	46%	19%	38%	1.50	13.80	21.67	32.73	13.18	26.96
LC150	15	65116474	65116558	1%	1%	9%	15%	9%	18%	1%	1.58	12.74	21.62	13.62	26.30	1.26
LC151	14	52535777	52535870	1%	2%	6%	14%	6%	4%	21%	2.36	8.67	21.61	8.65	6.18	32.65
LC152	12	103352291	103352323	1%	1%	3%	26%	3%	7%	31%	1.13	2.73	21.57	2.19	5.76	25.28

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
LC131	10	BUB3	NM_001007793;NM_004725	+	0 -3197;-3197		1	9184	通过蛋白质嘧3同源物(酵母)抑制发芽
LC132	7	TBX20	NM_001166220;NM_001077653	-	0 -6;-6		1	57057	T-框20
LC133	1	MPZ	NM_000530	-	1 4182		0	4359	髓鞘蛋白零
LC134	17	WNT3	NM_030753	-	0 -619		1	7473	无翼型MMTV整合位点家族，成员
LC135	6	MAX.chr6.108440646-108440760	-	-	0 -		1	-	-
LC136	6	SERPINB9	NM_004155	-	0 494		0	5272	丝氨酸肽酶抑制剂，分化体B(卵清蛋白)，成员9
LC137	12	NXPH4	NM_007224	+	1 8214		1	11247	神经外营养蛋白4
LC138	21	CLIC6	NM_053277	+	1 343		1	54102	氯化物细胞内通道6
LC139	2	ECEL1	NM_004826	-	0 -103		1	9427	内皮转化酶样1
LC140	14	NID2	NM_007361	-	0 -160		1	22795	巢蛋白2(假巢蛋白)
LC141	10	INA	NM_032727	+	0 -189		1	9118	internexin神经元中间丝蛋白，α
LC142	1	MAX.chr1.110627121-110627221	-	-	0 -		1	-	-
LC143	8	BAI1	NM_001702	+	0 46853		1	575	大脑特异性血管新生抑制剂1
LC144	7	VIPR2	NM_003382	-	0 -398		1	7434	血管活性肠肽受体2
LC145	17	C17orf46	NM_152343	-	0 215		1	124783	17号染色体开放阅读框46
LC146	10	MAX.chr10.119312919-119312997	-	-	0 -		1	-	-
LC147	17	RBFOX3	NM_001082575	-	0 298765		1	146713	RNA结合蛋白，fox-1同源物(秀丽隐杆线虫)3
LC148	4	DCHS2	NM_001142552;NM_001142553	-	1 586;639		1	54798	dachsous 2(果蝇)
LC149	8	MAX.chr8.70947017-70947084	-	-	0 -		1	-	-
LC150	15	PIF1	NM_025049	-	1 1364		1	80119	PIF1 5'-至-3' DNA解旋酶同源物(酿酒酵母)
LC151	14	NID2	NM_007361	-	1 169		1	22795	巢蛋白2(假巢蛋白)
LC152	12	ASCL1	NM_004316	+	1 840		1	429	毛刺毛蜂甲复合同源物1(果蝇)

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
LC153	9	114075	114141	1%	1%	7%	14%	6%	3%	10%	1.46	11.00	21.51	9.66	4.36	14.91
LC154	2	26407567	26407639	1%	1%	5%	12%	62%	27%	16%	1.73	9.78	21.33	112.60	49.01	28.67
LC155	17	80329497	80329526	2%	4%	15%	35%	15%	7%	18%	2.19	9.12	21.26	9.30	4.01	11.06
LC156	2	946378	946438	1%	1%	10%	13%	4%	3%	20%	2.16	16.72	21.25	7.07	5.17	32.61
LC157	2	87088958	87088997	2%	4%	23%	42%	10%	8%	34%	2.06	11.42	21.20	4.83	4.08	16.97
LC158	1	78511892	78512047	1%	2%	5%	21%	12%	10%	16%	2.00	4.64	21.05	12.33	10.20	15.52
LC159	17	46832435	46832494	2%	4%	18%	51%	64%	10%	45%	1.74	7.35	20.82	26.15	4.19	18.31
LC160	5	1876308	1876340	2%	3%	21%	42%	5%	24%	30%	1.64	10.14	20.71	2.63	11.89	14.89
LC161	4	8859049	8859184	1%	1%	6%	14%	12%	6%	23%	2.12	8.57	20.70	18.12	9.42	34.78
LC162	1	8277482	8277571	1%	2%	10%	22%	48%	31%	59%	1.59	9.26	20.67	45.68	29.57	56.50
LC163	5	10563569	10563607	1%	2%	6%	16%	9%	2%	23%	2.00	7.48	20.66	12.20	2.30	30.00
LC164	2	74726082	74726257	1%	1%	5%	19%	13%	7%	22%	1.42	5.07	20.56	13.46	7.60	23.48
LC165	9	129377645	129377714	1%	1%	2%	12%	2%	7%	4%	1.91	3.68	20.35	3.27	11.71	7.54
LC166	12	106979840	106979932	2%	3%	13%	32%	4%	11%	39%	1.93	7.96	20.27	2.45	7.05	24.97
LC167	3	170137371	170137439	2%	5%	15%	34%	49%	33%	62%	2.78	9.08	20.26	29.02	19.46	36.27
LC168	2	74726270	74726331	1%	1%	6%	24%	22%	9%	22%	1.27	5.44	20.19	19.04	7.96	18.84
LC169	7	50343331	50343395	1%	2%	6%	20%	11%	3%	16%	2.36	5.94	20.12	11.47	2.74	15.82
LC170	8	687683	687729	2%	4%	29%	46%	31%	24%	58%	1.75	12.72	20.04	13.43	10.27	25.10

图3(续)

大细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
LC153	9	MAX.chr9.114075-114141	-	-	0	-	1	-	-
LC154	2	FAM59B	NM_001191033;NM_001168241	+	1	3983;11608	1	150946	具有序列相似性的家族59，成员B
LC155	17	UTS2R	NM_018949	+	0	-2703	1	2837	硬骨鱼紧张肽2受体
LC156	2	SNTG2	NM_018968	+	0	-175	1	54221	互养蛋白，γ2
LC157	2	CD8B	NM_004931;NM_172102;NM_001178100;NM_172213;NM_172101	-	1	89;89;89;89;89	1	926	CD8b分子
LC158	1	GIPC2	NM_017655	+	1	304	1	54810	含GIPC PDZ结构域家族，成员2
LC159	17	MAX.chr17.46832435-46832494	-	-	0	-	1	-	-
LC160	5	MAX.chr5.1876308-1876340	-	-	0	-	1	-	-
LC161	4	MAX.chr4.8859049-8859184	-	-	0	-	1	-	-
LC162	1	MAX.chr1.8277482-8277571	-	-	0	-	1	-	-
LC163	5	ANKRD33B	NM_001164440	+	0	-865	1	651746	锚蛋白重复结构域33B
LC164	2	LBX2	NM_001009812	-	0	4361	1	85474	酥虫同源框2
LC165	9	LMX1B	NM_002316;NM_001174146;NM_001174147	+	0	924;924;924	1	4010	LIM同源框转录因子1，β
LC166	12	RFX4	NM_213594	+	0	2808	1	5992	调控因子X，4（影响HLA类别II表达）
LC167	3	CLDN11	NM_001185056;NM_005602	+	0	-1656;719	1	5010	密封蛋白11
LC168	2	LBX2	NM_001009812	-	0	4173	1	85474	酥虫同源框2
LC169	7	IKZF1	NM_006060	+	0	-1046	1	10320	IKAROS家族锌指1 (Ikaros)
LC170	8	MAX.chr8.687683-687729	-	-	0	-	1	-	-

图3(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC肽	平均肺正常肽	平均腺癌肺肽	平均大细胞肺肽	平均小细胞肺肽	平均鳞状肺肽	平均未定义癌肺肽	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC1	5	42995102	42995171	0%	4%	8%	21%	43%	32%	59%	37.37	88.00	220.17	459.69	335.17	627.38
SC2	11	14926886	14926955	0%	3%	6%	29%	78%	21%	20%	8.70	18.97	99.05	266.28	70.91	68.97
SC3	11	14926795	14926853	0%	2%	9%	26%	78%	27%	10%	6.70	27.57	84.20	249.90	86.19	33.11
SC4	5	42995477	42995528	0%	5%	20%	35%	60%	39%	62%	18.40	82.13	141.62	245.53	158.96	254.67
SC5	9	124132797	124132861	0%	3%	6%	8%	49%	10%	55%	15.58	27.54	37.71	217.46	45.00	246.29
SC6	17	27467359	27467467	0%	0%	10%	7%	28%	4%	5%	2.69	61.89	42.49	170.64	26.04	31.95
SC7	11	14926995	14927132	0%	4%	6%	16%	66%	14%	13%	10.65	16.01	42.26	168.75	35.65	33.15
SC8	6	149803478	149803586	0%	4%	6%	16%	48%	19%	25%	14.98	19.63	54.98	164.84	66.15	87.14
SC9	19	17403238	17403270	0%	2%	3%	4%	46%	5%	22%	8.35	9.57	14.66	154.96	15.55	74.38
SC10	3	122296709	122296828	0%	3%	17%	23%	65%	25%	61%	5.87	39.97	54.78	151.39	57.49	143.28
SC11	10	22541891	22541996	0%	2%	13%	22%	49%	18%	24%	5.71	36.56	63.36	141.74	52.16	69.90
SC12	8	72754556	72754648	1%	4%	18%	23%	65%	21%	50%	8.04	33.54	42.57	119.67	39.04	91.67
SC13	7	100075307	100075425	0%	2%	21%	18%	54%	15%	16%	3.87	45.55	39.16	116.74	32.72	34.94
SC14	8	144328573	144328649	0%	2%	10%	13%	32%	7%	22%	5.38	32.52	41.01	101.81	21.45	68.46
SC15	9	96721507	96721564	1%	3%	11%	22%	77%	19%	28%	2.86	11.67	24.03	83.04	20.71	29.71
SC16	10	22624410	22624553	1%	2%	7%	30%	63%	11%	58%	2.80	9.42	38.62	82.32	14.11	75.75
SC17	8	70981960	70982028	1%	4%	26%	36%	65%	28%	58%	5.02	30.29	41.91	74.59	32.63	66.72
SC18	3	138658597	138658705	1%	4%	15%	29%	50%	25%	58%	6.02	21.20	39.97	68.59	34.74	79.20
SC19	2	99439270	99439356	1%	3%	24%	31%	81%	32%	56%	2.54	19.21	25.16	66.32	26.30	45.23
SC20	14	33402226	33402304	1%	4%	24%	21%	71%	15%	49%	3.48	22.10	19.50	64.55	13.58	45.05
SC21	1	223936705	223936773	1%	4%	15%	30%	65%	24%	31%	4.19	14.48	28.80	62.06	22.68	29.92
SC22	7	27205013	27205081	1%	7%	29%	50%	83%	42%	48%	5.20	20.79	36.52	60.30	30.77	35.13
SC23	17	48042562	48042606	1%	3%	24%	47%	56%	25%	44%	3.67	25.97	50.24	59.12	26.78	46.42
SC24	11	31820365	31820418	1%	4%	19%	39%	74%	21%	59%	3.41	14.93	30.02	57.24	16.07	45.33
SC25	2	71116233	71116269	1%	4%	14%	24%	62%	15%	51%	4.02	12.56	21.37	55.76	13.59	46.07
SC26	2	239140226	239140351	1%	2%	7%	16%	42%	5%	15%	2.14	8.36	19.00	51.66	6.30	17.68
SC27	18	55095158	55095201	1%	5%	11%	31%	64%	13%	42%	3.65	9.00	23.92	50.49	10.38	32.83
SC28	15	89914730	89914776	1%	3%	4%	10%	59%	18%	16%	2.44	3.73	8.26	49.97	15.08	13.65
SC29	2	74726554	74726617	1%	4%	38%	47%	68%	31%	49%	3.10	27.46	34.21	49.28	22.18	35.41

图4

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC1	5	MAX.chr5.42995102-42995171	-	-	0	-	0	-	-
SC2	11	MAX.chr11.14926886-14926955	-	-	0	-	1	-	-
SC3	11	MAX.chr11.14926795-14926853	-	-	0	-	1	-	-
SC4	5	MAX.chr5.42995477-42995528	-	-	0	-	0	-	-
SC5	9	STOM	NM_198194;NM_004099	-	0	-252;-252	1	2040	红细胞膜基合蛋白
SC6	17	MYO18A	NM_078471;NM_203318	-	0	40048;40048	0	399687	肌球蛋白XVIIIA
SC7	11	MAX.chr11.14926995-14927132	-	-	0	-	1	-	-
SC8	6	ZC3H12D	NM_207360	-	0	2670	0	340152	锌指含CCCH型12D
SC9	19	ABHD8	NM_024527	-	1	11044	1	79575	含自水解酶结构域8
SC10	3	PARP15	NM_001113523	+	0	261	1	165631	聚(ADP-核糖)聚合酶家族，成员15
SC11	10	MAX.chr10.22541891-22541996	-	-	0	-	1	-	-
SC12	8	LOC100132891	NR_033651;NR_033652	+	1	-1794;-801	1	100132891	假定的LOC100132891
SC13	7	TSC22D4	NM_030935	-	1	1595	1	81628	TSC22结构域家族，成员4
SC14	8	ZFP41	NM_173832	+	0	-535	1	286128	锌指蛋白41同源物(小鼠)
SC15	9	BARX1	NM_021570	-	0	-3899	1	56033	BARX同源框1
SC16	10	MAX.chr10.22624410-22624553	-	-	0	-	1	-	-
SC17	8	PRDM14	NM_024504	-	1	1602	1	63978	含PR结构域14
SC18	3	MAX.chr3.138658597-138658705	-	-	0	-	1	-	-
SC19	2	C2orf55	NM_207362	-	1	113414	1	343990	2号染色体开放阅读框55
SC20	14	MAX.chr14.33402226-33402304	-	-	0	-	1	-	-
SC21	1	CAPN2	NM_001146068;NM_001748	+	0	47411;36587	1	824	钙蛋白酶2，(m/II)大亚基
SC22	7	HOXA9	NM_152739	-	1	136	1	3205	同源框A9
SC23	17	DLX4	NM_138281	+	0	-3999	1	1748	端部减小的同源框4
SC24	11	PAX6	NM_000280;NM_001604;NM_001127612	-	0	12514;12514;19144	1	5080	成对框6
SC25	2	MAX.chr2.71116233-71116269	-	-	0	-	1	-	-
SC26	2	LOC151174	NR_026926;NR_026925	-	1	92;92	1	151174	假定的LOC151174
SC27	18	MAX.chr18.55095158-55095201	-	-	0	-	1	-	-
SC28	15	MAX.chr15.89914730-89914776	-	-	0	-	1	-	-
SC29	2	LBX2	NM_001009812	-	0	3889	1	85474	蜂巢同源框2

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC30	12	133481464	133481521	1%	5%	25%	28%	54%	26%	49%	4.21	22.69	24.67	48.26	23.58	43.20
SC31	10	22624260	22624375	1%	2%	6%	21%	53%	13%	56%	1.91	5.10	18.41	47.17	11.24	50.06
SC32	20	61560462	61560535	2%	3%	9%	19%	72%	30%	26%	1.81	5.48	11.30	42.16	17.75	15.47
SC33	1	151811410	151811523	2%	8%	20%	39%	68%	16%	34%	4.65	12.47	24.13	42.10	9.64	20.83
SC34	5	1295444	1295496	2%	3%	16%	28%	76%	15%	58%	1.93	8.89	15.80	42.04	8.35	32.46
SC35	7	8482598	8482670	2%	4%	19%	34%	80%	14%	54%	2.23	9.82	17.57	41.49	7.09	27.92
SC36	9	96722680	96722762	2%	4%	13%	18%	81%	18%	54%	1.81	6.40	9.21	40.62	9.17	27.11
SC37	19	13617166	13617235	2%	3%	16%	24%	79%	7%	42%	1.52	7.95	12.14	40.60	3.55	21.30
SC38	11	31825851	31825955	1%	5%	12%	28%	56%	18%	49%	3.29	8.47	20.02	40.60	12.92	35.78
SC39	1	47696594	47696674	1%	4%	13%	16%	46%	9%	51%	3.76	10.92	13.85	39.04	7.83	43.54
SC40	5	1295519	1295587	2%	4%	17%	28%	72%	11%	60%	2.15	9.27	15.05	38.74	6.15	32.15
SC41	19	16394457	16394575	1%	2%	18%	14%	52%	21%	23%	1.72	13.16	10.15	38.09	15.47	17.08
SC42	14	101033663	101033775	1%	2%	12%	8%	32%	4%	15%	1.82	13.80	9.61	37.74	5.12	17.01
SC43	2	71116047	71116131	2%	5%	20%	37%	73%	21%	66%	2.54	10.30	19.16	37.51	11.04	34.09
SC44	3	157821297	157821378	2%	5%	15%	35%	77%	33%	48%	2.18	7.42	16.95	37.26	15.88	23.32
SC45	20	39597822	39597893	1%	5%	8%	7%	50%	8%	38%	3.36	5.53	5.14	36.66	5.59	27.57
SC46	8	23564059	23564136	1%	2%	12%	23%	30%	12%	50%	2.76	14.60	27.91	36.65	14.91	61.08
SC47	20	25061836	25061911	1%	4%	19%	19%	54%	8%	55%	2.39	12.78	12.56	36.50	5.35	36.91
SC48	2	171678927	171678966	2%	5%	23%	43%	83%	36%	56%	2.35	10.01	18.83	36.28	15.71	24.53
SC49	1	165323561	165323624	2%	5%	18%	29%	62%	19%	60%	2.83	10.55	16.83	35.93	10.85	34.56
SC50	4	2765684	2765768	2%	5%	13%	20%	73%	13%	44%	2.44	6.44	9.67	35.86	6.17	21.87
SC51	14	38724873	38724946	2%	5%	26%	28%	54%	28%	39%	3.19	17.27	18.37	35.74	18.39	25.84

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC30	12	MAX.chr12.133481464-133481521	-	-	0	-	0	-	-
SC31	10	MAX.chr10.22624260-22624375	-	-	0	-	1	-	-
SC32	20	DIDO1	NM_033081;NM_001193369;NM_022105;NM_080797;NM_001193370;NM_080796	-	0	8842;-2559;8842;8842;-2559;-2559	1	11083	死亡诱导物-删除因子1
SC33	1	C2CD4D	NM_001136003	-	1	1623	1	100191040	含C2钙依赖性结构域4D
SC34	5	TERT	NM_001193376;NM_198253	-	0	-282;-282	1	7015	端粒酶逆转录酶
SC35	7	NXPH1	NM_152745	+	0	9014	1	30010	神经外营养蛋白1
SC36	9	MAX.chr9.96722680-96722762	-	-	0	-	1	-	-
SC37	19	CACNA1A	NM_001127222;NM_023035;NM_001127221;NM_000068;NM_001174080	-	1	108;108;108;108;108	1	773	钙通道，电压依赖性，P/Q型，α1A亚基
SC38	11	PAX6	NM_000280;NM_001604;NM_001127612	-	0	7028;7028;13658	1	5080	成对框6
SC39	1	TAL1	NM_003189	-	0	-1151	1	6886	T细胞急性淋巴细胞性白血病1
SC40	5	TERT	NM_001193376;NM_198253	-	0	-357;-357	1	7015	端粒酶逆转录酶
SC41	19	MAX.chr19.16394457-16394575	-	-	0	-	1	-	-
SC42	14	BEGAIN	NM_001159531;NM_020836	-	0	744;2468	0	57596	大脑富集的鸟苷酸激酶相关同源物(大鼠)
SC43	2	MAX.chr2.71116047-71116131	-	-	0	-	1	-	-
SC44	3	SHOX2	NM_001163678;NM_006884;NM_003030	-	0	2655;2655;2655	1	6474	身材矮小-相同源框2
SC45	20	MAX.chr20.39597822-39597893	-	-	0	-	0	-	-
SC46	8	NKX2-6	NM_001136271	-	0	-137	1	137814	NK2转录因子相关性，基因座6(果蝇)
SC47	20	VSX1	NM_014588;NM_199425	-	0	931;931	1	30813	视觉系统同源框1
SC48	2	GAD1	NM_000817;NM_013445	+	0	5728;5728	1	2571	谷氨酸脱羧酶1(大脑，67kDa)
SC49	1	LMX1A	NM_001174069;NM_177398	-	0	1917;2391	1	4009	LIM同源框转录因子1，α
SC50	4	MAX.chr4.2765684-2765768	-	-	0	-	1	-	-
SC51	14	CLEC14A	NM_175060	-	1	701	1	161198	C型凝集素结构域家族14，成员A

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC52	14	57275051	57275128	2%	5%	23%	23%	69%	33%	62%	2.46	12.11	12.16	35.71	17.08	32.11
SC53	1	119527180	119527255	2%	5%	18%	33%	66%	26%	59%	2.62	9.32	17.22	34.40	13.57	30.76
SC54	17	37321375	37321560	1%	2%	14%	16%	46%	20%	28%	1.69	10.17	11.26	33.55	14.38	20.12
SC55	19	2282589	2282652	2%	4%	17%	18%	70%	8%	34%	1.95	8.09	8.43	33.32	3.73	16.12
SC56	14	57275166	57275267	2%	3%	17%	15%	58%	23%	58%	1.81	9.89	8.63	33.21	12.99	32.92
SC57	8	70947017	70947084	1%	2%	19%	31%	46%	19%	38%	1.50	13.80	21.67	32.73	13.18	26.96
SC58	17	37321636	37321779	2%	4%	25%	28%	56%	24%	35%	2.13	14.57	16.29	32.47	13.78	20.19
SC59	7	156796836	156796900	2%	6%	34%	35%	65%	13%	44%	3.16	16.78	17.33	32.09	6.32	22.05
SC60	13	112708072	112708131	2%	4%	16%	19%	60%	29%	52%	2.28	8.17	9.98	30.61	15.09	26.55
SC61	15	60287478	60287520	3%	3%	7%	24%	75%	11%	56%	1.34	2.93	9.22	29.60	4.15	21.93
SC62	2	176964778	176964812	3%	5%	29%	35%	80%	40%	78%	1.72	10.48	12.64	28.72	14.52	27.93
SC63	17	59529152	59529199	2%	4%	8%	27%	64%	27%	19%	1.93	3.71	12.10	28.70	11.98	8.64
SC64	16	79623678	79623752	2%	4%	14%	9%	60%	12%	31%	1.67	6.46	4.23	28.57	5.92	14.79
SC65	9	37002603	37002649	3%	4%	18%	31%	74%	17%	51%	1.40	6.83	11.99	28.51	6.44	19.72
SC66	17	35299945	35299975	3%	7%	34%	41%	70%	30%	67%	2.75	13.34	15.98	27.54	11.92	26.15
SC67	9	96714376	96714430	3%	5%	22%	26%	84%	23%	35%	1.73	7.31	8.50	27.40	7.43	11.57
SC68	8	23564008	23564050	1%	4%	16%	23%	33%	14%	48%	2.96	12.99	19.51	27.33	11.90	40.25
SC69	2	162280520	162280586	2%	5%	25%	32%	61%	22%	48%	2.23	11.24	14.21	27.13	9.78	21.69
SC70	17	35300794	35300829	2%	6%	17%	32%	62%	19%	36%	2.40	6.98	13.40	26.28	7.88	14.98
SC71	14	60952425	60952483	2%	4%	16%	17%	57%	16%	53%	1.86	7.61	7.86	26.23	7.50	24.42
SC72	7	156814766	156814822	2%	2%	10%	17%	47%	7%	25%	1.21	5.45	9.24	25.65	3.68	13.51
SC73	17	46711207	46711240	2%	7%	27%	33%	61%	22%	46%	2.92	11.03	13.61	24.97	8.80	18.91
SC74	11	74178467	74178613	2%	3%	4%	8%	50%	5%	10%	1.26	2.15	4.04	24.88	2.51	5.18
SC75	5	42993534	42993659	2%	5%	10%	21%	53%	18%	49%	2.27	4.60	9.88	24.87	8.31	22.95
SC76	5	72595672	72595716	3%	6%	21%	29%	73%	17%	66%	2.06	7.13	9.82	24.53	5.88	22.18
SC77	19	13617366	13617505	3%	4%	14%	12%	70%	6%	34%	1.32	4.91	4.33	24.48	2.22	11.85

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC52	14	OTX2	NM_172337;NM_021728	-	0	-2706;2133	1	5015	正小齿同源框2
SC53	1	TBX15	NM_152380	-	0	4999	1	6913	T-框15
SC54	17	ARL5C	NM_001143968	-	1	1039	0	390790	ADP核糖基化因子样5C
SC55	19	C19orf35	NM_198532	-	0	-408	0	374872	19号染色体开放阅读框35
SC56	14	OTX2	NM_172337;NM_021728	-	0	-2821;2018	1	5015	正小齿同源框2
SC57	8	MAX.chr8.70947017-70947084	-	-	0	-	1	-	-
SC58	17	ARL5C	NM_001143968	-	0	778	1	390790	ADP核糖基化因子样5C
SC59	7	MAX.chr7.156796836-156796900	-	-	0	-	1	-	-
SC60	13	MAX.chr13.112708072-112708131	-	-	0	-	1	-	-
SC61	15	MAX.chr15.60287478-60287520	-	-	0	-	1	-	-
SC62	2	HOXD12	NM_021193	+	1	249	1	3238	同源框D12
SC63	17	TBX4	NM_018488	+	0	-4654	1	9496	T-框4
SC64	16	MAX.chr16.79623678-79623752	-	-	0	-	1	-	-
SC65	9	PAX5	NM_016734	-	0	31873	1	5079	成对框5
SC66	17	LHX1	NM_005568	+	0	5174	1	3975	LIM同源框1
SC67	9	BARX1	NM_021570	-	1	3232	1	56033	BARX同源框1
SC68	8	NKX2-6	NM_001136271	-	0	-86	1	137814	NK2转录因子相关性，基因座6(果蝇)
SC69	2	TBR1	NM_006593	+	1	7901	1	10716	T-框，大脑，1
SC70	17	LHX1	NM_005568	+	1	6023	1	3975	LIM同源框1
SC71	14	C14orf39	NM_174978	-	0	339	1	317761	14号染色体开放阅读框39
SC72	7	MAX.chr7.156814766-156814822	-	-	0	-	0	-	-
SC73	17	MIR196A1	NR_029582	-	0	-1286	1	406972	微小RNA 196a-1
SC74	11	KCNE3	NM_005472	-	1	133	1	10008	钾电压门控通道，Isk相关家族，成员3
SC75	5	MAX.chr5.42993534-42993659	-	-	0	-	0	-	-
SC76	5	MAX.chr5.72595672-72595716	-	-	0	-	1	-	-
SC77	19	CACNA1A	NM_001127222;NM_023035;NM_001127221;NM_000068;NM_001174080	-	0	-92;-92;-92;-92	0	773	钙通道，电压依赖性，P/Q型，α1A亚基

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC78	11	74178305	74178408	2%	2%	4%	9%	49%	5%	13%	1.05	2.00	4.30	23.91	2.45	6.46
SC79	1	50885167	50885250	3%	5%	19%	22%	79%	31%	60%	1.35	5.67	6.59	23.78	9.13	18.04
SC80	3	138659030	138659082	2%	8%	27%	27%	59%	25%	36%	3.18	10.80	10.88	23.77	10.05	14.63
SC81	6	45631289	45631363	3%	6%	14%	34%	59%	20%	74%	2.29	5.52	13.60	23.49	8.10	29.57
SC82	6	10421453	10421550	3%	6%	14%	28%	68%	23%	50%	2.12	4.84	9.60	23.21	7.79	17.17
SC83	11	20627327	20627367	3%	5%	15%	16%	74%	11%	43%	1.49	4.59	5.07	23.06	3.31	13.58
SC84	9	37030436	37030506	3%	4%	9%	11%	71%	7%	24%	1.33	2.87	3.44	22.93	2.40	7.84
SC85	3	138658429	138658507	2%	5%	15%	35%	43%	23%	52%	2.49	8.08	18.45	22.68	12.15	27.67
SC86	7	8482447	8482526	3%	6%	22%	35%	70%	17%	55%	1.84	7.01	11.06	22.36	5.51	17.36
SC87	7	157478020	157478086	4%	6%	19%	28%	80%	17%	63%	1.53	5.18	7.78	22.02	4.63	17.28
SC88	1	149672622	149672714	2%	4%	12%	20%	50%	19%	33%	1.78	5.42	8.91	21.77	8.39	14.44
SC89	9	96588741	96588774	4%	5%	23%	24%	76%	18%	60%	1.40	6.54	6.62	21.42	5.00	16.79
SC90	6	106429477	106429533	3%	6%	14%	25%	55%	17%	37%	2.21	5.42	9.91	21.29	6.62	14.36
SC91	9	96714225	96714363	3%	4%	14%	17%	58%	15%	20%	1.50	5.03	6.36	21.29	5.43	7.33
SC92	17	35300086	35300164	3%	6%	23%	44%	67%	23%	66%	1.90	7.45	13.87	21.26	7.40	20.98
SC93	15	89914568	89914681	3%	4%	9%	15%	70%	26%	25%	1.31	2.63	4.57	20.96	7.72	7.48
SC94	11	31827697	31827758	3%	4%	10%	39%	68%	21%	16%	1.29	2.95	11.78	20.63	6.35	4.88
SC95	2	239140132	239140170	3%	5%	19%	21%	57%	11%	26%	1.73	6.70	7.55	20.48	4.03	9.37
SC96	2	177001697	177001736	3%	5%	21%	34%	60%	29%	67%	1.62	6.93	11.53	20.37	9.82	22.55
SC97	2	175193478	175193572	3%	5%	7%	18%	59%	25%	32%	1.64	2.40	6.03	20.11	8.41	10.89
SC98	2	176931886	176931980	4%	6%	24%	32%	75%	36%	66%	1.63	6.52	8.48	20.07	9.48	17.58

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC78	11	KCNE3	NM_005472	-	0 295		1	10008	钾电压门控通道，Isk相关性家族，成员3
SC79	1	DMRTA2	NM_032110	-	1 3974		1	63950	DMRT样家族A2
SC80	3	MAX.chr3.138659030-138659082	-	-	0 -		1	-	-
SC81	6	MAX.chr6.45631289-45631383	-	-	0 -		1	-	-
SC82	6	TFAP2A	NM_001042425	-	0 -1656		1	7020	转录因子AP-2α (活化增强子结合蛋白2α)
SC83	11	SLC6A5	NM_004211	+	0 6382		0	9152	溶质载体家族6 (神经递质转运蛋白，甘氨酸)，成员5
SC84	9	PAX5	NM_016734	-	0 4040		0	5079	成对框5
SC85	3	MAX.chr3.138658429-138658507	-	-	0 -		1	-	-
SC86	7	NXPH1	NM_152745	+	0 8863		1	30010	神经外营养蛋白1
SC87	7	PTPRN2	NM_130842;NM_002847;NM_130843	-	0 902462;902462;902462		1	5799	蛋白质酪氨酸磷酸酶，受体类型，N多肽2
SC88	1	MAX.chr1.149672622-149672714	-	-	0 -		1	-	-
SC89	9	MAX.chr9.96588741-96588774	-	-	0 -		1	-	-
SC90	6	MAX.chr6.106429477-106429533	-	-	0 -		1	-	-
SC91	9	BARX1	NM_021570	-	1 3383		1	56033	BARX同源框1
SC92	17	LHX1	NM_005568	+	1 5315		1	3975	LIM同源框1
SC93	15	MAX.chr15.89914568-89914681	-	-	0 -		1	-	-
SC94	11	PAX6	NM_000280;NM_001604;NM_001127612	-	0 5182;5182;11812		1	5080	成对框6
SC95	2	LOC151174	NR_026926;NR_026925	-	1 186;186		1	151174	假定的LOC151174
SC96	2	MAX.chr2.177001697-177001736	-	-	0 -		1	-	-
SC97	2	MAX.chr2.175193478-175193572	-	-	0 -		1	-	-
SC98	2	MAX.chr2.176931886-176931980	-	-	0 -		1	-	-

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC99	14	60952634	60952756	3%	5%	14%	20%	57%	15%	59%	1.90	4.95	7.09	20.00	5.23	20.49
SC100	11	14926627	14926716	1%	1%	5%	16%	62%	16%	11%	1.78	10.57	30.66	119.53	31.77	21.41
SC101	2	66666637	66666685	1%	7%	32%	35%	66%	28%	67%	5.39	24.98	27.27	51.35	22.00	51.95
SC102	1	6269157	6269209	1%	7%	26%	22%	61%	23%	61%	5.21	19.42	15.89	45.08	17.31	44.99
SC103	17	72353079	72353146	2%	3%	20%	32%	84%	10%	74%	1.79	10.73	17.31	44.61	5.54	39.28
SC104	1	39980533	39980614	2%	6%	18%	13%	68%	13%	77%	3.63	10.23	7.34	39.03	7.64	44.50
SC105	10	8097914	8097973	1%	5%	19%	31%	54%	21%	52%	3.35	12.62	20.86	36.48	14.17	35.54
SC106	17	27038627	27038718	1%	1%	6%	4%	23%	6%	12%	1.91	8.68	5.96	35.81	9.42	17.97
SC107	9	972186	972250	3%	5%	10%	31%	63%	14%	39%	1.89	3.69	11.26	22.88	4.95	14.22
SC108	8	76316557	76316616	2%	4%	16%	17%	42%	19%	48%	1.88	8.48	8.63	22.16	9.85	25.03
SC109	4	155663905	155663938	2%	4%	21%	28%	32%	13%	31%	2.76	13.76	18.57	21.03	8.54	20.27
SC110	17	27940477	27940568	0%	1%	5%	9%	59%	22%	25%	3.44	21.98	34.20	238.86	87.69	99.96
SC111	1	2165761	2165877	1%	2%	14%	17%	58%	9%	21%	3.72	23.15	27.86	92.49	13.90	33.78
SC112	10	94822422	94822464	1%	8%	11%	30%	63%	19%	54%	5.15	7.55	20.17	42.86	13.14	37.12
SC113	19	31842678	31842822	1%	2%	10%	17%	27%	7%	9%	2.58	10.59	19.10	30.03	7.96	9.88
SC114	12	54812201	54812346	1%	3%	14%	15%	28%	8%	13%	2.51	13.59	13.91	26.63	7.20	12.05
SC115	1	110626702	110626798	0%	2%	12%	17%	59%	11%	48%	5.10	25.49	36.85	129.67	24.94	105.67
SC116	14	65007294	65007341	0%	0%	0%	3%	31%	3%	45%	0.68	0.87	8.06	84.42	7.09	121.70
SC117	12	104609954	104610035	1%	3%	2%	19%	68%	10%	23%	5.01	3.26	30.04	104.45	14.99	35.53
SC118	2	97193509	97193639	1%	1%	14%	7%	16%	13%	16%	2.04	26.57	14.00	30.21	23.54	29.84
SC119	22	19754481	19754550	0%	6%	18%	24%	48%	33%	46%	16.82	56.38	72.02	146.30	101.74	140.35
SC120	7	121950506	121950608	1%	1%	8%	11%	44%	15%	35%	0.98	5.54	7.95	30.55	10.22	24.53
SC121	19	17791129	17791220	0%	0%	2%	1%	53%	1%	15%	1.35	4.63	4.30	158.54	2.85	45.50
SC122	22	28198280	28198349	0%	1%	4%	3%	22%	3%	16%	2.42	11.11	8.66	64.31	7.42	45.69
SC123	2	97193166	97193253	0%	1%	13%	8%	18%	12%	21%	1.71	42.20	25.79	55.43	37.48	67.24

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC99	14	C14orf39	NM_174978	-	0 130	1	317761	14号染色体开放阅读框39
SC100	11	MAX.chr11.14926627-14926716	-	-	0 -	1	-	-
SC101	2	MEIS1	NM_002398	+	0 4106	0	4211	Meis同源框1
SC102	1	RNF207	NM_207396	+	0 2969	1	388591	环指蛋白207
SC103	17	BTBD17	NM_001080466	-	1 4879	1	388419	含BTB (POZ)结构域17
SC104	1	BMP8A	NM_181809	+	0 23216	1	353500	骨形态生成蛋白8a
SC105	10	FLJ45983	NR_024255;NR_024256	-	0 -2467;-2467	1	399717	假定的LOC399717
SC106	17	PROCA1	NM_152465	-	1 245	1	147011	与细胞周期蛋白A1相互作用的蛋白质
SC107	9	DMRT3	NM_021240	+	0 -4777	1	58524	双性和mab-3相关转录因子3
SC108	8	MAX.chr8.76316557-76316616	-	-	0 -	0	-	-
SC109	4	LRAT	NM_004744	+	0 -1257	1	9227	卵磷脂视黄醇酰基转移酶(磷脂酰胆碱--视黄醇O-酰基转移酶)
SC110	17	ANKRD13B	NM_152345	+	1 19951	1	124930	锚蛋白重复结构域13B
SC111	1	SKI	NM_003036	+	0 5628	0	6497	v-ski肉瘤病毒癌基因同源物(禽类)
SC112	10	CYP26C1	NM_183374	+	0 1402	1	340665	细胞色素P450，家族26，亚家族C，多肽1
SC113	19	TSHZ3	NM_020856	-	0 -2488	1	57616	teashirt锌指同源框3
SC114	12	ITGA5	NM_002205	-	0 849	1	3678	整联蛋白，α5 (纤连蛋白受体，α多肽)
SC115	1	MAX.chr1.110626702-110626798	-	-	0 -	1	-	-
SC116	14	HSPA2	NM_021979	+	1 109	1	3306	热休克70 kDa蛋白2
SC117	12	TXNRD1	NM_001093771	+	0 396	1	7296	硫氧还蛋白还原酶1
SC118	2	MAX.chr2.97193509-97193639	-	-	0 -	0	-	-
SC119	22	TBX1	NM_005992;NM_080647;NM_080646	+	1 10256;10256;10256	1	6899	T-框1
SC120	7	MAX.chr7.121950506-121950608	-	-	0 -	1	-	-
SC121	19	UNC13A	NM_001080421	-	0 7879	1	23025	unc-13同源物A (秀丽隐杆线虫)
SC122	22	MN1	NM_002430	-	0 -794	1	4330	脑膜瘤(中衡易位受到破坏) 1
SC123	2	MAX.chr2.97193166-97193253	-	-	0 -	1	-	-

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺肿岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC124	6	1620240	1620379	1%	6%	4%	10%	45%	21%	12%	4.88	2.92	8.66	36.89	17.72	10.09
SC125	6	27064644	27064775	1%	3%	11%	11%	38%	6%	23%	2.23	7.75	7.75	25.78	4.29	15.70
SC126	8	145013661	145013775	0%	0%	26%	6%	32%	2%	10%	5.69	361.21	80.01	444.31	30.71	144.38
SC127	14	101033514	101033620	0%	2%	18%	7%	40%	5%	14%	4.29	36.37	14.15	82.74	10.45	29.35
SC128	1	32237893	32237998	1%	2%	19%	29%	52%	10%	27%	2.51	24.19	36.61	65.03	12.62	34.40
SC129	17	58217191	58217358	1%	1%	6%	9%	30%	1%	20%	1.26	5.55	8.49	27.20	1.31	18.28
SC130	17	72350351	72350446	2%	2%	10%	8%	54%	11%	21%	1.36	5.77	4.55	31.81	6.33	12.32
SC131	19	46380017	46380063	1%	2%	7%	13%	43%	8%	20%	2.99	8.59	17.60	57.01	10.67	26.25
SC132	2	118982155	118982248	2%	6%	24%	41%	60%	34%	51%	2.62	11.31	19.18	28.19	15.99	23.95
SC133	2	85361426	85361486	2%	3%	6%	9%	42%	15%	22%	1.26	3.07	4.62	20.61	7.25	10.58
SC134	9	131007357	131007440	1%	2%	7%	10%	20%	5%	11%	1.66	7.04	9.96	20.01	5.36	11.03
SC135	9	35675856	35675991	1%	1%	9%	10%	23%	7%	23%	1.38	11.08	12.62	28.05	8.69	28.17
SC136	8	124173236	124173386	0%	1%	11%	15%	49%	14%	29%	7.50	63.79	86.89	276.90	78.49	166.63
SC137	8	108509567	108509637	1%	1%	14%	3%	62%	7%	58%	1.01	15.24	3.44	67.53	8.05	63.61
SC138	8	72754380	72754425	1%	6%	31%	30%	74%	31%	62%	4.73	24.20	23.17	57.79	24.17	48.85
SC139	9	123631470	123631561	0%	1%	0%	2%	37%	2%	6%	1.90	1.41	6.49	124.61	6.16	20.92
SC140	12	57618791	57618831	2%	4%	21%	37%	78%	30%	61%	2.91	13.94	23.92	50.79	19.55	39.93
SC141	19	17958807	17958893	0%	3%	10%	10%	22%	9%	14%	42.72	161.42	159.54	345.13	136.09	214.13
SC142	2	43451713	43451822	0%	2%	4%	11%	61%	9%	14%	8.52	18.71	44.66	258.11	38.21	56.72
SC143	12	1906517	1906559	0%	1%	0%	6%	27%	1%	7%	7.16	3.35	49.38	217.21	10.98	54.50
SC144	9	21965528	21965573	1%	1%	2%	11%	75%	13%	27%	1.65	2.60	13.05	89.72	16.03	31.66
SC145	10	94822484	94822576	1%	5%	8%	22%	58%	16%	31%	4.97	7.48	20.48	53.91	15.39	29.40
SC146	19	39993535	39993600	1%	2%	8%	10%	76%	9%	43%	1.71	5.62	6.73	53.20	5.98	29.81
SC147	6	163837552	163837584	1%	1%	1%	1%	37%	1%	2%	0.73	0.85	1.06	47.13	0.91	2.76

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	Tss距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC124	6	MAX.chr6.1620240-1620379	-	-	0	-	1	-	-
SC125	6	MAX.chr6.27064644-27064775	-	-	0	-	1	-	-
SC126	8	PLEC	NM_201381;NM_201383;NM_000445;NM_201378;NM_201380;NM_201384;NM_201382;NM_201379	-	1	5244;3031;37252;3403;11383;97;4449;14427	0	5339	网蛋白
SC127	14	BEGAIN	NM_001159531;NM_020836	-	0	893;2617	0	57596	大脑富集的鸟苷酸激酶相关同源物(大鼠)
SC128	1	MAX.chr1.32237893-32237998	-	-	0	-	1	-	-
SC129	17	MAX.chr17.58217191-58217358	-	-	0	-	1	-	-
SC130	17	KIF19	NM_153209	+	1	28001	1	124602	驱动蛋白家族成员19
SC131	19	MAX.chr19.46380017-46380063	-	-	0	-	1	-	-
SC132	2	MAX.chr2.118982155-118982248	-	-	0	-	1	-	-
SC133	2	TCF7L1	NM_031283	+	0	844	1	83439	转录因子7样1(T细胞特异性，HMG-框)
SC134	9	DNM1	NM_001005336;NM_004408	+	0	41695;41695	0	1759	发动蛋白1
SC135	9	CA9	NM_001216	+	1	1942	1	768	碳酸酐酶IX
SC136	8	MAX.chr8.124173236-124173386	-	-	0	-	1	-	-
SC137	8	ANGPT1	NM_001146;NM_001199859	-	1	687;687	0	284	促血管生成素1
SC138	8	LOC100132891	NR_033651;NR_033652	+	1	-1970;-977	1	100132891	假定的LOC100132891
SC139	9	PHF19	NM_015651	-	1	8136	1	26147	PHD指蛋白19
SC140	12	NXPH4	NM_007224	+	1	8214	1	11247	神经外营养蛋白4
SC141	19	JAK3	NM_000215	-	1	34	1	3718	JAK激酶3
SC142	2	LOC100129726	NR_027251	+	1	-2636	1	100129726	假定的LOC100129726
SC143	12	CACNA2D4	NM_172364	-	0	121353	1	93589	钙通道，电压依赖性，α2/δ亚基4
SC144	9	C9orf53	NR_024274	+	0	-1609	1	51198	9号染色体开放阅读框53
SC145	10	CYP26C1	NM_183374	+	1	1464	1	340665	细胞色素P450，家族26，亚家族C，多肽1
SC146	19	DLL3	NM_016941;NM_203486	+	1	3979;3979	1	10683	δ样3(果蝇)
SC147	6	LOC100526820	NR_037593	-	0	-2570	0	-	-

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC148	6	108440646	108440760	1%	3%	23%	30%	56%	23%	29%	2.73	19.07	24.47	45.83	18.68	23.23
SC149	3	184099224	184099335	1%	4%	18%	10%	59%	26%	24%	2.97	13.39	7.63	43.10	19.14	17.55
SC150	14	92980747	92980787	2%	3%	3%	4%	50%	7%	17%	1.85	2.10	2.30	32.86	4.78	10.93
SC151	3	128201932	128202122	1%	7%	21%	18%	60%	22%	40%	4.99	15.77	13.22	44.94	16.26	29.75
SC152	11	518925	518978	0%	1%	1%	1%	28%	3%	7%	3.52	2.42	3.68	135.42	14.75	33.97
SC153	10	102497213	102497267	2%	4%	11%	23%	33%	19%	21%	2.47	6.79	14.51	20.88	12.23	13.18
SC154	20	61560692	61560749	0%	1%	6%	13%	62%	19%	28%	5.65	24.19	56.55	258.74	79.08	115.84
SC155	12	1906566	1906598	0%	2%	1%	7%	32%	1%	8%	8.47	4.68	33.66	163.92	7.51	38.65
SC156	19	15695457	15695579	1%	1%	3%	2%	41%	1%	40%	1.76	5.19	3.78	77.31	2.65	76.95
SC157	1	17215983	17216025	1%	2%	3%	13%	34%	11%	17%	1.88	3.55	15.12	38.96	12.50	19.16
SC158	5	10565409	10565490	1%	2%	24%	22%	50%	7%	31%	1.84	17.95	16.36	37.52	5.45	23.84
SC159	17	72353261	72353424	2%	4%	13%	24%	58%	9%	59%	2.30	7.21	13.50	32.83	5.34	33.27
SC160	5	72732853	72732891	0%	3%	7%	12%	43%	9%	44%	8.51	21.79	35.57	125.15	26.22	126.99
SC161	17	37856733	37856801	2%	1%	2%	1%	67%	2%	17%	0.76	1.07	0.73	41.58	0.98	10.58
SC162	2	26407721	26407876	0%	1%	2%	11%	47%	18%	16%	2.39	8.36	36.01	160.15	60.97	56.07
SC163	19	13950008	13950055	1%	0%	6%	4%	40%	7%	21%	0.28	8.91	6.93	63.59	10.57	33.61
SC164	1	203236695	203236828	0%	0%	1%	2%	11%	3%	2%	0.95	1.76	6.71	35.95	8.17	6.07
SC165	16	70771681	70771770	1%	3%	17%	18%	53%	17%	28%	4.46	24.22	25.13	76.49	23.80	39.51
SC166	12	58021623	58021670	1%	7%	16%	30%	68%	27%	26%	5.02	11.65	22.46	50.71	20.53	19.86
SC167	16	54971076	54971118	2%	5%	7%	19%	62%	27%	27%	2.10	2.81	7.63	25.26	10.87	11.18
SC168	14	38724686	38724772	2%	4%	22%	23%	44%	18%	28%	1.89	11.29	11.83	22.26	9.16	14.44
SC169	17	72462912	72462993	2%	8%	31%	36%	50%	18%	23%	3.54	12.93	15.09	20.99	7.48	9.78

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC148	6	MAX.chr6.108440646-108440760	-	-	0	-	1	-	-
SC149	3	CHRD	NM_003741	+	0	1364	1	8646	脆蛋白
SC150	14	RIN3	NM_024832	+	0	623	1	79890	Ras和Rab交互蛋白3
SC151	3	GATA2	NM_001145662;NM_032638;NM_001145661	-	0	4832;10098;5441	0	2624	GATA结合蛋白2
SC152	11	MAX.chr11.518925-518978	-	-	0	-	1	-	-
SC153	10	MAX.chr10.102497213-102497267	-	-	0	-	1	-	-
SC154	20	DIDO1	NM_033081;NM_001193369;NM_022105;NM_080797;NM_001193370;NM_080796	-	0	8612;-2789;8612;8612;-2789;-2789	1	11083	死亡诱导物-剔除因子1
SC155	12	CACNA2D4	NM_172364	-	0	121304	1	93589	钙通道，电压依赖性，α2/δ亚基4
SC156	19	MAX.chr19.15695457-15695579	-	-	0	-	1	-	-
SC157	1	MAX.chr1.17215983-17216025	-	-	0	-	1	-	-
SC158	5	ANKRD33B	NM_001164440	+	0	975	1	651746	锚蛋白重复结构域33B
SC159	17	BTBD17	NM_001080466	-	1	4697	1	388419	含BTB (POZ)结构域17
SC160	5	MAX.chr5.72732853-72732891	-	-	0	-	1	-	-
SC161	17	ERBB2	NM_001005862;NM_004448	+	0	12341;480	1	2064	V-erb-b2成红细胞白血病病毒癌基因同源物2，神经/胶质母细胞瘤来源的癌基因同源物(禽类)
SC162	2	FAM59B	NM_001191033;NM_001168241	+	1	4137;11762	1	150946	具有序列相似性的家族59，成员B
SC163	19	LOC284454	NR_036515	-	0	-2905	0	284454	假定的LOC284454
SC164	1	MAX.chr1.203236695-203236828	-	-	0	-	0	-	-
SC165	16	VAC14	NM_018052	-	0	63380	0	55697	Vac14同源物(酿酒酵母)
SC166	12	B4GALNT1	NM_001478	-	1	5362	1	2583	β-1,4-N-乙酰基-氨基半乳糖基转移酶1
SC167	16	MAX.chr16.54971076-54971118	-	-	0	-	1	-	-
SC168	14	CLEC14A	NM_175060	-	1	888	1	161198	C型凝集素结构域家族14，成员A
SC169	17	CD300A	NM_007261	+	0	391	0	11314	CD300a 分子

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC170	6	137809402	137809447	3%	6%	15%	26%	52%	17%	30%	2.25	5.60	9.81	20.00	6.36	11.62
SC171	1	2165937	2166058	0%	0%	12%	17%	64%	6%	16%	1.37	45.20	63.35	232.04	20.22	59.05
SC172	5	1295194	1295314	0%	1%	8%	12%	26%	2%	14%	3.69	41.84	62.47	142.53	9.07	77.02
SC173	2	162275439	162275474	1%	3%	10%	14%	48%	9%	36%	5.70	18.84	25.90	90.26	17.46	68.42
SC174	10	101290842	101290919	1%	4%	15%	18%	38%	14%	23%	4.38	16.87	19.48	38.83	15.36	24.73
SC175	1	234812135	234812224	1%	2%	10%	6%	29%	5%	28%	1.88	11.68	7.82	35.70	5.65	34.50
SC176	11	19263923	19264036	3%	5%	7%	20%	60%	25%	17%	1.74	2.61	7.65	22.68	9.43	6.62
SC177	9	140172812	140172891	1%	3%	15%	19%	59%	14%	22%	3.41	18.18	22.23	69.29	17.02	25.45
SC178	5	10565521	10565594	2%	4%	19%	22%	58%	10%	25%	2.38	12.25	14.08	37.71	6.27	15.94
SC179	4	185089599	185089691	1%	1%	1%	3%	21%	2%	13%	0.84	1.68	4.37	28.95	2.54	18.51
SC180	16	54970281	54970313	2%	6%	8%	18%	62%	27%	23%	2.59	3.50	8.08	27.15	11.87	9.87
SC181	17	66596248	66596303	1%	3%	3%	5%	29%	4%	14%	2.13	2.04	4.21	22.21	3.41	11.14
SC182	16	66462102	66462185	1%	5%	18%	10%	43%	10%	9%	4.54	17.45	9.65	41.88	10.12	8.33
SC183	1	32237619	32237654	1%	5%	32%	35%	60%	14%	28%	7.65	53.16	57.57	100.17	23.82	46.87
SC184	8	38614991	38615104	2%	2%	3%	5%	49%	2%	40%	1.28	1.74	3.01	29.81	1.51	24.22
SC185	9	100610931	100611004	2%	4%	17%	22%	47%	23%	37%	2.05	8.53	10.73	22.99	11.47	18.03
SC186	15	63795434	63795521	0%	3%	2%	9%	61%	14%	12%	7.47	4.71	19.91	136.24	30.85	26.64
SC187	9	79627082	79627152	1%	4%	9%	18%	64%	23%	69%	5.03	10.01	21.19	74.36	26.24	80.47
SC188	17	75315486	75315625	1%	1%	3%	4%	61%	4%	12%	0.78	2.49	2.93	50.04	3.41	10.23
SC189	2	43452148	43452243	0%	6%	8%	16%	70%	12%	23%	25.05	34.78	66.17	297.87	50.55	97.10
SC190	12	4382022	4382106	0%	1%	6%	5%	11%	1%	9%	16.03	84.94	83.33	170.21	19.51	137.90
SC191	22	42353835	42353881	0%	4%	2%	12%	70%	13%	30%	9.74	4.94	29.71	168.53	31.52	71.80
SC192	19	39993602	39993646	1%	1%	7%	9%	74%	8%	41%	1.30	6.55	8.24	66.85	6.94	37.03

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC170	6	MAX.chr6.137809402-137809447	-	-	0	-	1	-	-
SC171	1	SKI	NM_003036	+	0	5804	0	6497	v-ski肉瘤病毒癌基因同源物(禽类)
SC172	5	TERT	NM_001193376;NM_198253	-	0	-32;-32	1	7015	端粒酶逆转录酶
SC173	2	TBR1	NM_006593	+	1	2820	1	10716	T-框，大脑，1
SC174	10	NKX2-3	NM_145285	+	0	-1847	1	159296	NK2转录因子相关性，基因座3(果蝇)
SC175	1	MAX.chr1.234812135-234812224	-	-	0	-	0	-	-
SC176	11	E2F8	NM_024680	-	0	-1416	1	79733	E2F转录因子8
SC177	9	C9orf167	NM_017723	+	0	533	1	54863	9号染色体开放阅读框167
SC178	5	ANKRD33B	NM_001164440	+	0	1087	1	651746	锚蛋白重复结构域33B
SC179	4	ENPP6	NM_153343	-	0	49515	0	133121	外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶6
SC180	16	MAX.chr16.54970281-54970313	-	-	0	-	0	-	-
SC181	17	FAM20A	NM_017565	-	0	847	1	54757	具有序列相似性的家庭20，成员A
SC182	16	BEAN1	NM_001178020;NM_001197225;NM_001136106;NM_001197224	+	0	1287;1287;1287;1287	1	146227	大脑表达，与NEDD4相关，1
SC183	1	MAX.chr1.32237619-32237654	-	-	0	-	0	-	-
SC184	8	TACC1	NM_001146216	+	0	29288	1	6867	转化，酸性含卷曲螺旋蛋白1
SC185	9	FOXE1	NM_004473	+	0	-4605	1	2304	叉头框E1(甲状腺转录因子2)
SC186	15	USP3	NM_006537	+	0	-1375	0	9960	泛素特异性肽酶3
SC187	9	MAX.chr9.79627082-79627152	-	-	0	-	0	-	-
SC188	17	9-Sep	NM_006640;NM_001113492;NM_001113491	+	0	-110;31514;37995	0	10801	脆裂蛋白9
SC189	2	LOC100129726	NR_027251	+	1	-2201	1	100129726	假定的LOC100129726
SC190	12	CCND2	NM_001759	+	0	-879	1	894	细胞周期蛋白D2
SC191	22	LOC339674	NR_024355	+	1	5645	1	339674	假定的LOC339674
SC192	19	DLL3	NM_016941;NM_203486	+	1	4046;4046	1	10683	δ样3(果蝇)

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC193	5	10333588	10333742	1%	1%	4%	6%	38%	5%	25%	1.25	5.09	8.20	51.82	6.55	34.37
SC194	14	24808727	24808770	1%	4%	3%	11%	32%	7%	8%	5.37	4.89	16.21	46.37	10.19	11.60
SC195	1	32237695	32237880	1%	3%	22%	25%	44%	10%	14%	2.78	22.43	25.97	45.37	10.13	14.59
SC196	14	95234712	95234849	2%	4%	8%	18%	43%	8%	27%	2.56	5.27	11.66	27.79	5.40	17.45
SC197	19	14667596	14667671	0%	1%	1%	1%	24%	5%	5%	1.51	2.28	3.41	60.37	13.55	13.44
SC198	15	28352738	28352817	1%	5%	12%	21%	58%	11%	21%	3.25	8.34	14.55	40.37	7.29	14.34
SC199	16	10480178	10480238	0%	1%	2%	4%	19%	3%	28%	6.60	11.96	26.48	116.02	15.18	166.59
SC200	22	19742789	19742857	2%	5%	10%	14%	47%	17%	13%	2.51	5.00	7.01	24.29	8.86	6.63
SC201	5	42995328	42995393	0%	4%	12%	28%	50%	30%	55%	24.55	77.50	185.42	325.38	198.95	382.13
SC202	5	42993267	42993312	0%	6%	15%	22%	45%	18%	55%	20.06	48.10	71.60	147.07	59.74	178.70
SC203	12	58021483	58021536	1%	8%	12%	26%	69%	17%	29%	11.91	18.78	39.87	106.60	27.11	44.27
SC204	12	25055873	25055997	0%	1%	10%	22%	29%	12%	40%	4.32	36.00	77.51	103.02	44.17	140.87
SC205	2	43451937	43452012	1%	4%	5%	8%	57%	9%	13%	5.93	7.65	11.58	84.17	13.31	19.60
SC206	6	1620122	1620172	1%	7%	6%	15%	72%	41%	31%	5.87	5.36	12.51	60.18	34.60	25.88
SC207	9	37037883	37037949	1%	6%	17%	14%	66%	5%	56%	3.77	11.52	9.77	44.81	3.27	38.35
SC208	5	10333749	10333885	1%	1%	2%	6%	43%	6%	23%	1.04	1.70	5.02	36.10	5.17	18.80
SC209	8	55367295	55367420	1%	3%	10%	21%	39%	10%	42%	3.21	9.56	19.77	35.89	9.58	38.62
SC210	2	100721771	100721847	1%	1%	4%	6%	26%	1%	5%	1.18	4.71	7.92	33.23	1.92	6.91
SC211	13	53313456	53313530	1%	5%	16%	24%	46%	9%	47%	3.27	10.97	16.69	31.99	6.61	32.97
SC212	2	95401460	95401490	2%	5%	25%	30%	53%	30%	59%	3.06	14.07	17.04	30.20	16.81	33.42
SC213	2	177017228	177017277	2%	5%	21%	16%	46%	26%	16%	3.06	12.85	10.12	28.49	16.05	9.69
SC214	5	10333423	10333478	2%	6%	11%	25%	48%	15%	30%	2.97	5.20	11.92	22.61	7.11	14.28
SC215	9	139024776	139024933	2%	4%	12%	15%	48%	5%	32%	1.71	5.77	6.96	22.15	2.28	14.73
SC216	15	68125482	68125550	1%	4%	15%	20%	52%	17%	26%	3.44	13.77	18.50	47.09	15.83	23.80
SC217	17	72352858	72352916	2%	4%	9%	14%	52%	7%	42%	1.79	4.18	6.40	23.41	3.14	18.93

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC193	5	MAX.chr5.10333588-10333742	-	-	0	-	1	-	-
SC194	14	ADCY4	NM_139247;NM_001198592;NM_001198568	-	1	-4450;-4450;-4450	1	196883	腺苷酸环化酶4
SC195	1	MAX.chr1.32237695-32237880	-	-	0	-	0	-	-
SC196	14	GSC	NM_173849	-	1	1787	1	145258	goosecoid 同源框
SC197	19	TECR	NM_138501	+	0	27215	0	9524	反式-2,3-烯酰基-CoA还原酶
SC198	15	MAX.chr15.28352738-28352817	-	-	0	-	1	-	-
SC199	16	MAX.chr16.10480178-10480238	-	-	0	-	1	-	-
SC200	22	TBX1	NM_005992;NM_080647;NM_080646	+	0	-1436;-1436;-1436	0	6899	T-框1
SC201	5	MAX.chr5.42995328-42995393	-	-	0	-	1	-	-
SC202	5	MAX.chr5.42993267-42993312	-	-	0	-	0	-	-
SC203	12	B4GALNT1	NM_001478	-	1	5502	1	2583	β-1,4-N-乙酰基-氨基半乳糖基转移酶1
SC204	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178094;NM_001178091;NM_001178093	-	0	46520;46520;-551;46520;136	1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞溶质型
SC205	2	LOC100129726	NR_027251	+	1	-2412	1	100129726	假定的LOC100129726
SC206	6	MAX.chr6.1620122-1620172	-	-	0	-	1	-	-
SC207	9	PAX5	NM_016734	-	0	-3407	1	5079	成对框5
SC208	5	MAX.chr5.10333749-10333885	-	-	0	-	1	-	-
SC209	8	SOX17	NM_022454	+	0	-3199	1	64321	SRY (性别决定区Y)-框17
SC210	2	AFF3	NM_002285;NM_001025108	-	0	37266;274	0	3899	AF4/FMR2 家族，成员3
SC211	13	LECT1	NM_007015;NM_001011705	-	0	491;491	1	11061	白细胞衍生趋化因子1
SC212	2	MAX.chr2.95401460-95401490	-	-	0	-	1	-	-
SC213	2	HOXD4	NM_014621	+	0	1116	0	3233	同源框D4
SC214	5	MAX.chr5.10333423-10333478	-	-	0	-	1	-	-
SC215	9	MAX.chr9.139024776-139024933	-	-	0	-	1	-	-
SC216	15	SKOR1	NM_001031807	+	0	7542	0	390598	SKI家族转录辅阻遏物1
SC217	17	BTBD17	NM_001080466	-	1	5100	1	388419	含BTB (POZ)结构域17

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC218	6	2903614	2903705	0%	1%	2%	13%	21%	2%	1%	1.58	3.90	28.42	45.90	4.89	1.60
SC219	1	108506611	108506701	0%	1%	8%	10%	21%	4%	19%	6.54	35.25	44.05	91.51	18.41	82.35
SC220	10	124910491	124910540	2%	4%	9%	32%	57%	15%	24%	2.62	5.68	19.94	35.80	9.12	15.29
SC221	5	100240192	100240273	0%	5%	8%	11%	63%	13%	10%	41.36	62.03	86.85	479.51	95.95	77.29
SC222	14	60976754	60976830	3%	6%	31%	26%	64%	28%	64%	2.07	10.76	9.12	22.28	9.82	22.57
SC223	1	221052041	221052157	1%	5%	11%	27%	39%	5%	29%	7.04	15.55	37.83	54.48	7.03	40.64
SC224	12	25055634	25055804	1%	3%	14%	27%	30%	17%	50%	5.65	23.18	44.87	51.11	28.60	83.14
SC225	12	4140345	4140422	0%	1%	2%	3%	11%	1%	4%	2.43	6.24	9.50	39.21	4.13	15.23
SC226	1	47698051	47698082	1%	4%	24%	18%	51%	16%	48%	4.25	22.37	17.39	47.95	15.43	45.65
SC227	2	30453799	30453967	0%	2%	15%	17%	21%	7%	22%	7.67	47.98	55.02	69.82	24.31	72.43
SC228	2	26408004	26408041	1%	2%	3%	9%	44%	15%	17%	3.91	5.50	18.17	87.75	29.51	34.54
SC229	4	8859253	8859363	0%	1%	4%	14%	14%	7%	18%	3.88	9.54	36.29	35.88	18.16	46.41
SC230	10	52177880	52177955	0%	0%	1%	1%	35%	7%	7%	0.41	1.18	2.25	71.20	13.46	14.52
SC231	8	99960542	99960654	1%	3%	10%	20%	44%	29%	24%	2.42	9.58	18.79	40.90	26.85	22.50
SC232	12	25056183	25056246	1%	5%	19%	37%	54%	29%	64%	4.03	13.60	27.03	39.72	21.36	47.09
SC233	14	85996211	85996331	1%	2%	6%	5%	46%	6%	37%	1.50	4.65	3.78	34.78	4.76	28.13
SC234	14	78108294	78108420	1%	3%	2%	13%	42%	6%	25%	1.94	1.38	8.93	29.33	4.53	17.37
SC235	6	26273748	26273836	2%	3%	4%	28%	39%	9%	34%	1.84	2.40	17.99	25.11	5.70	22.17
SC236	17	72209156	72209196	0%	1%	1%	3%	27%	1%	9%	2.15	1.82	7.56	73.90	3.66	25.72
SC237	6	137809670	137809791	2%	4%	11%	18%	44%	10%	18%	1.83	5.96	9.48	22.78	5.22	9.41
SC238	6	28175437	28175586	1%	2%	7%	16%	23%	6%	14%	3.23	9.57	21.74	31.93	8.81	19.25

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC218	6	SERPINB9	NM_004155	-	0 -69	1	5272	丝氨酸肽酶抑制剂，分化体B(卵清蛋白)，成员9
SC219	1	VAV3	NM_006113	-	0 934	0	10451	vav 3鸟嘌呤核苷酸交换因子
SC220	10	BUB3	NM_001007793;NM_004725	+	0 -3268;-3268	1	9184	通过苯并咪唑3同源物(酵母)抑制发芽
SC221	5	ST8SIA4	NM_005668;NM_175052	-	0 -1205;-1222	0	7903	ST8α-N-乙酰基-神经氨酸苷α-2,8-唾液酸转移酶4
SC222	14	SIX6	NM_007374	+	0 817	1	4990	SIX 同源框6
SC223	1	HLX	NM_021958	+	0 -701	1	3142	H2.0 样同源框
SC224	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178094;NM_001178091;NM_001178093	-	0 46759;46759;-312;46759;375	1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞浆质型
SC225	12	MAX.chr12.4140345-4140422	-	-	0 -	0	-	-
SC226	1	TAL1	NM_003189	-	0 -2608	1	6886	T细胞急性淋巴细胞性白血病1
SC227	2	LBH	NM_030915	+	0 -597	1	81606	肢芽和心脏发育同源物(小鼠)
SC228	2	FAM59B	NM_001191033;NM_001168241	+	1 4420;12045	1	150946	具有序列相似性的家族59，成员B
SC229	4	MAX.chr4.8859253-8859363	-	-	0 -	1	-	-
SC230	10	SGMS1	NM_147156	-	0 205857	1	259230	神经鞘磷脂合成酶1
SC231	8	OSR2	NM_001142462;NM_053001	+	0 3912;3912	1	116039	奇胞性相关性2(果蝇)
SC232	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178094;NM_001178091;NM_001178093	-	0 46210;46210;-861;46210;-174	1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞浆质型
SC233	14	FLRT2	NM_013231	+	0 -276	0	23768	纤粘蛋白壳氨酸富集跨膜蛋白2
SC234	14	MAX.chr14.78108294-78108420	-	-	0 -	1	-	-
SC235	6	HIST1H3G	NM_003534	-	0 -2136	0	8355	组蛋白集群1，H3g
SC236	17	MGC16275	NR_026914	-	1 304	0	85001	假定蛋白MGC16275
SC237	6	MAX.chr6.137809670-137809791	-	-	0 -	1	-	-
SC238	6	MAX.chr6.28175437-28175586	-	-	0 -	1	-	-

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC239	4	175135937	175135997	2%	4%	5%	22%	35%	7%	37%	2.24	3.27	13.71	22.01	4.52	23.04
SC240	9	94444034	94444124	2%	7%	6%	17%	44%	14%	48%	3.20	2.74	8.49	21.68	6.85	23.33
SC241	11	19263815	19263912	2%	4%	5%	16%	54%	17%	13%	2.43	2.71	9.32	31.54	10.14	7.44
SC242	22	31481121	31481159	0%	1%	5%	9%	59%	6%	28%	2.63	15.70	26.55	170.11	15.93	81.64
SC243	6	27059752	27059869	0%	2%	4%	4%	38%	3%	40%	4.64	10.35	10.26	104.70	8.90	110.25
SC244	7	22539866	22539943	1%	1%	3%	3%	13%	5%	10%	1.05	4.46	5.80	20.78	8.83	16.46
SC245	11	518684	518729	0%	0%	0%	0%	24%	6%	3%	1.94	2.51	2.30	138.27	36.98	15.71
SC246	22	31481428	31481510	1%	2%	12%	10%	50%	6%	18%	1.46	8.29	6.87	34.17	4.41	12.41
SC247	17	48636503	48636608	1%	2%	3%	5%	21%	5%	6%	2.71	3.51	6.21	24.43	5.92	7.43
SC248	10	26727989	26728120	0%	2%	4%	6%	19%	2%	24%	11.37	28.27	43.79	139.11	15.00	180.22
SC249	7	2558594	2558664	1%	1%	6%	5%	47%	3%	16%	1.38	5.78	5.37	45.60	2.76	15.89
SC250	9	94444127	94444240	1%	3%	3%	14%	48%	12%	44%	2.41	2.74	12.60	43.62	10.94	39.33
SC251	17	37321144	37321212	0%	1%	2%	3%	16%	6%	4%	1.92	6.27	9.79	58.67	21.36	16.09
SC252	7	155302555	155302648	1%	2%	13%	16%	29%	11%	40%	2.09	12.76	16.09	29.56	10.56	39.78
SC253	1	156863477	156863554	1%	3%	24%	19%	32%	14%	13%	2.42	20.38	15.89	26.82	11.70	10.87
SC254	1	40236941	40237022	3%	5%	30%	35%	74%	22%	77%	1.58	9.71	11.35	24.36	7.07	25.14
SC255	2	200328930	200328964	2%	6%	13%	20%	42%	14%	45%	2.95	6.68	10.18	21.87	7.45	23.16
SC256	16	4422078	4422139	0%	0%	0%	0%	49%	1%	17%	2.62	1.65	2.25	369.94	8.01	131.13
SC257	19	13950379	13950468	1%	3%	9%	4%	37%	9%	16%	2.62	9.53	4.40	37.32	8.87	16.23
SC258	1	32410360	32410416	1%	0%	1%	2%	26%	8%	25%	0.49	2.33	3.19	48.05	14.55	45.91
SC259	17	58499109	58499183	0%	1%	1%	5%	35%	18%	8%	4.22	4.26	17.93	124.48	63.79	28.58

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC239	4	MAX.chr4.175135937-175135997	-	-	0	-	0	-	-
SC240	9	MAX.chr9.94444034-94444124	-	-	0	-	0	-	-
SC241	11	E2F8	NM_024680	-	0	-1308	1	79733	E2F 转录因子8
SC242	22	SMTN	NM_134269;NM_006932;NM_134270	+	0	3817;3817;3817	1	6525	smoothelin
SC243	6	MAX.chr6.27059752-27059869	-	-	0	-	0	-	-
SC244	7	MGC87042	NM_207342;NM_001164460	-	1	35;35	1	256227	STEAP 家族蛋白MGC87042
SC245	11	MAX.chr11.518684-518729	-	-	0	-	1	-	-
SC246	22	SMTN	NM_134269;NM_006932;NM_134270	+	0	4124;4124;4124	0	6525	smoothelin
SC247	17	CACNA1G	NM_018896;NM_198376;NM_198387;NM_198388;NM_198378;NM_198380;NM_198385;NM_198397;NM_198386;NM_198383;NM_198377;NM_198379;NM_198396;NM_198382;NM_198384	+	0	-1945;-1945;-1945;-1945;-1945;-1945;-1945;-1945;-1945;-1945;-1945;-1945;-1945;-1945	1	8913	钙通道，电压依赖性，T型，α1G亚基
SC248	10	APBB1IP	NM_019043	+	0	724	1	54518	淀粉样P(A4)前体蛋白结合，家族B，成员1互作蛋白
SC249	7	LFNG	NM_001040167;NM_001166355;NM_001040168;NM_002304	+	0	-884;6432;-884;1098	1	3955	LFNG O-岩藻糖基肽3-β-N-乙酰基葡糖胺基转移酶
SC250	9	MAX.chr9.94444127-94444240	-	-	0	-	0	-	-
SC251	17	ARL5C	NM_001143968	-	0	1270	0	390790	ADP 核糖基化因子样5C
SC252	7	CNPY1	NM_001103176	-	0	23984	1	285888	canopy 1 同源物(斑马鱼)
SC253	1	PEAR1	NM_001080471	+	0	-45	1	375033	血小板内皮凝集受体1
SC254	1	BMP8B	NM_001720	-	1	17592	1	656	骨形态发生蛋白8b
SC255	2	FLJ32063	NR_026830	+	0	-3890	1	150538	假定的LOC150538
SC256	16	CORO7	NM_024535	-	0	44561	1	79585	冠蛋白7
SC257	19	LOC284454	NR_036515	-	0	-3276	0	284454	假定的LOC284454
SC258	1	MAX.chr1.32410360-32410416	-	-	0	-	1	-	-
SC259	17	C17orf64	NM_181707	+	0	-755	1	124773	17号染色体开放阅读框64

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC260	12	25102040	25102115	1%	1%	2%	7%	30%	6%	46%	0.98	1.54	6.05	24.87	5.12	37.73
SC261	12	25101810	25101893	0%	0%	0%	6%	24%	4%	40%	1.38	1.62	25.21	97.73	16.47	163.70
SC262	5	169064211	169064314	0%	1%	9%	15%	30%	2%	22%	3.71	29.12	46.14	93.41	5.35	71.09
SC263	7	5635750	5635844	1%	4%	23%	13%	35%	5%	12%	3.30	18.65	10.10	28.57	3.82	9.54
SC264	20	44746681	44746768	1%	2%	5%	6%	25%	3%	7%	1.71	5.43	6.36	26.47	3.23	6.91
SC265	17	70216308	70216394	2%	4%	17%	25%	48%	16%	70%	1.74	8.10	12.23	23.33	7.58	34.05
SC266	2	25439185	25439264	0%	1%	10%	11%	31%	3%	7%	2.31	25.89	26.41	77.49	6.89	18.37
SC267	19	16022754	16022843	1%	3%	26%	23%	40%	19%	40%	2.77	20.59	18.27	32.36	15.43	32.48
SC268	6	157557573	157557649	2%	3%	5%	25%	66%	16%	33%	1.63	2.76	12.83	34.25	8.20	17.06
SC269	12	54812386	54812467	1%	2%	12%	16%	28%	9%	9%	1.67	11.36	14.63	26.03	8.59	8.08
SC270	17	36204463	36204540	2%	4%	6%	12%	44%	9%	44%	2.57	3.62	7.26	25.84	5.35	26.21
SC271	11	64108279	64108358	0%	4%	16%	16%	40%	9%	21%	13.17	51.71	50.68	128.96	27.78	69.11
SC272	5	10563501	10563540	1%	4%	11%	20%	30%	3%	29%	4.01	11.13	19.49	30.32	2.98	28.82
SC273	12	22486883	22487008	0%	1%	5%	11%	28%	12%	43%	5.71	19.90	40.52	108.42	47.79	164.13
SC274	19	58238816	58238942	0%	1%	8%	15%	24%	17%	33%	8.09	94.63	175.66	277.57	203.93	390.90
SC275	9	124132453	124132500	0%	0%	0%	0%	11%	0%	19%	0.40	1.95	2.34	49.53	1.58	87.46
SC276	5	37834916	37835022	1%	5%	9%	28%	55%	37%	42%	4.35	7.78	25.11	49.26	33.19	37.95
SC277	1	61519406	61519521	1%	3%	3%	9%	32%	10%	19%	4.49	4.18	12.66	46.99	13.78	28.13
SC278	19	1467153	1467216	2%	4%	11%	25%	53%	15%	42%	2.08	5.76	12.88	26.95	7.57	21.46
SC279	3	186648031	186648076	1%	1%	2%	4%	23%	6%	2%	1.18	2.18	3.54	22.27	5.47	1.72

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC260	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178091	-	1	353;353;353	1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞溶质型
SC261	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178091	-	0	583;583;583	1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞溶质型
SC262	5	DOCK2	NM_004946	+	0	-39	0	1794	细胞分裂2的事故者
SC263	7	FSCN1	NM_003088	+	0	3297	0	6624	聚束蛋白同源物1，肌动蛋白-相扎蛋白(紫色球海胆)
SC264	20	CD40	NM_001250;NM_152854	+	0	-224;-224	0	958	CD40分子，TNF受体超家族成员5
SC265	17	MAX.chr17.70216308-70216394	-	-	0	-	0	-	-
SC266	2	MAX.chr2.25439185-25439264	-	-	0	-	1	-	-
SC267	19	MAX.chr19.16022754-16022843	-	-	0	-	1	-	-
SC268	6	MAX.chr6.157557573-157557649	-	-	0	-	1	-	-
SC269	12	ITGA5	NM_002205	-	0	664	0	3678	整联蛋白，α5(纤连蛋白受体，α多肽)
SC270	17	LOC284100	NR_024178	-	0	39900	0	284100	酪氨酸3-单加氧酶/色氨酸5-单加氧酶活化蛋白，ε多肽假基因
SC271	11	CCDC88B	NM_032251	+	0	590	0	283234	含卷曲螺旋结构域88B
SC272	5	ANKRD33B	NM_001164440	+	0	-933	1	651746	锚蛋白重复结构域33B
SC273	12	ST8SIA1	NM_003034	-	0	765	1	6489	ST8α-N-乙酰基-神经氨酸苷α-2,8-唾液酸转移酶1
SC274	19	ZNF671	NM_024833	-	1	179	1	79891	锌指蛋白671
SC275	9	STOM	NM_198194;NM_004099	-	1	92;92	1	2040	红细胞膜整合蛋白
SC276	5	GDNF	NM_001190469;NM_001190468;NM_000514;NM_199231	-	1	1013;1013;4866;677	1	2668	胶质细胞源性神经营养因子
SC277	1	MAX.chr1.61519406-61519521	-	-	0	-	1	-	-
SC278	19	APC2	NM_005883	+	1	17006	1	10297	腺瘤病结肠息肉病2
SC279	3	ST6GAL1	NM_173216;NM_173217	+	0	-283;-283	0	6480	ST6β-半乳糖胺α-2,6-唾液酸转移酶1

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均蝉状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC280	8	65490049	65490112	2%	5%	6%	11%	49%	12%	38%	2.13	2.63	4.76	21.73	5.34	17.03
SC281	9	96713572	96713746	1%	2%	1%	6%	49%	9%	13%	1.43	1.30	5.34	45.71	8.18	12.40
SC282	1	110627121	110627221	1%	3%	7%	25%	39%	7%	33%	2.37	6.55	22.73	36.30	6.54	30.81
SC283	21	44494923	44494962	1%	4%	13%	10%	41%	12%	16%	3.28	10.92	8.29	34.30	9.61	13.41
SC284	17	47073394	47073480	1%	3%	12%	25%	31%	5%	30%	2.03	8.66	18.20	22.07	3.33	21.89
SC285	9	96715505	96715595	2%	5%	27%	26%	56%	22%	13%	2.12	12.92	12.09	26.40	10.29	6.21
SC286	1	61519679	61519759	0%	1%	2%	8%	31%	8%	13%	5.20	10.06	37.79	143.41	37.27	60.12
SC287	6	157557374	157557528	1%	1%	1%	11%	36%	9%	15%	2.32	2.11	18.24	61.73	15.37	26.63
SC288	1	214158912	214158969	1%	4%	20%	33%	50%	18%	46%	3.39	17.95	29.64	45.85	16.83	41.54
SC289	6	1624797	1624838	1%	5%	13%	9%	39%	13%	24%	4.95	13.39	9.22	38.66	12.89	24.01
SC290	6	99295996	99296069	2%	5%	12%	20%	54%	22%	18%	2.17	4.91	8.25	22.18	8.83	7.46
SC291	6	6004298	6004338	1%	5%	21%	40%	58%	34%	61%	7.31	33.74	64.23	93.83	54.50	99.42
SC292	2	73147720	73147790	1%	3%	24%	36%	50%	28%	59%	3.25	26.10	38.89	54.76	30.96	64.51
SC293	1	248020671	248020722	1%	4%	31%	40%	63%	33%	63%	3.31	23.46	30.04	47.26	24.66	47.74
SC294	17	43339354	43339495	1%	1%	5%	15%	39%	17%	18%	0.97	6.27	17.23	44.90	19.79	20.18
SC295	13	53421299	53421350	2%	6%	30%	32%	64%	24%	65%	3.20	16.30	17.38	34.40	12.80	34.96
SC296	2	73147853	73147982	1%	5%	23%	30%	41%	25%	57%	3.39	16.03	20.50	28.49	17.46	39.34
SC297	6	137244467	137244587	3%	6%	16%	23%	55%	22%	55%	2.34	6.29	9.20	21.68	8.65	21.76
SC298	1	208132590	208132681	1%	7%	11%	33%	58%	30%	46%	6.30	9.55	28.98	51.43	26.34	41.25
SC299	5	37834716	37834762	2%	4%	16%	25%	51%	36%	36%	2.51	9.42	14.77	30.36	21.39	21.50
SC300	19	10406234	10406282	1%	4%	6%	17%	42%	16%	44%	6.91	11.83	31.08	76.40	29.79	80.36
SC301	9	96715384	96715473	1%	3%	19%	19%	53%	19%	8%	2.78	16.47	17.08	47.26	17.24	6.84
SC302	20	21493456	21493605	1%	3%	13%	19%	48%	6%	16%	2.82	10.65	15.29	39.13	4.59	13.02
SC303	1	61519535	61519667	0%	1%	2%	9%	35%	8%	17%	2.03	3.47	17.58	71.29	15.47	34.29
SC304	19	48983840	48983937	1%	4%	16%	18%	58%	15%	31%	2.99	12.22	13.83	44.21	11.76	23.49

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC280	8	BHLHE22	NM_152414	+	0	-2764	0	27319	碱性螺旋环螺旋家族，成员e22
SC281	9	MAX.chr9.96713572-96713746	-	-	0	-	1	-	-
SC282	1	MAX.chr1.110627121-110627221	-	-	0	-	1	-	-
SC283	21	CBS	NM_001178008;NM_001178009;NM_000071	-	0	1549;1549;1117	1	875	胱硫醚β合酶
SC284	17	IGF2BP1	NM_006546;NM_001160423	+	0	-1379;-1379	1	10642	胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白1
SC285	9	BARX1	NM_021570	-	0	2103	1	56033	BARX 同源框1
SC286	1	MAX.chr1.61519679-61519759	-	-	0	-	1	-	-
SC287	6	MAX.chr6.157557374-157557528	-	-	0	-	1	-	-
SC288	1	PROX1	NM_002763	+	0	-2947	1	5629	prospero 同源框1
SC289	6	GMDS	NM_001500	-	0	621049	1	2762	GDP-甘露糖4,6-脱水酶
SC290	6	MAX.chr6.99295996-99296069	-	-	0	-	1	-	-
SC291	6	NRN1	NM_016588	-	0	3335	1	51299	神经突蛋白1
SC292	2	EMX1	NM_004097	+	0	3117	1	2016	空气门同源框1
SC293	1	TRIM58	NM_015431	+	1	171	1	25893	含三重基序的蛋白58
SC294	17	C17orf46	NM_152343	-	0	125	1	124783	17号染色体开放阅读框46
SC295	13	PCDH8	NM_002590;NM_032949	-	1	1475;1475	1	5100	原钙粘附因子8
SC296	2	EMX1	NM_004097	+	0	3250	1	2016	空气门同源框1
SC297	6	SLC35D3	NM_0010008783	+	0	1066	1	340146	溶质载体家族35，成员D3
SC298	1	MAX.chr1.208132590-208132681	-	-	0	-	1	-	-
SC299	5	GDNF	NM_001190469;NM_001190468;NM_000514;NM_199231	-	0	1213;1213;5066;877	1	2668	胶质细胞源性神经营养因子
SC300	19	ICAM5	NM_003259	+	1	5580	1	7087	细胞间粘附分子5，端脑素
SC301	9	BARX1	NM_021570	-	1	2224	1	56033	BARX 同源框1
SC302	20	NKX2-2	NM_002509	-	0	1208	1	4821	NK2 同源框2
SC303	1	MAX.chr1.61519535-61519667	-	-	0	-	1	-	-
SC304	19	CYTH2	NM_004228;NM_017457	+	1	11376;11376	1	9266	细胞附着蛋白2

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC305	6	108490524	108490584	1%	2%	11%	18%	30%	18%	3%	1.88	9.31	15.77	25.30	15.66	2.40
SC306	5	149792249	149792285	0%	3%	1%	5%	29%	13%	17%	17.71	6.75	24.08	147.62	64.65	85.42
SC307	6	44119711	44119872	0%	1%	1%	7%	14%	5%	10%	2.29	1.94	17.47	34.31	13.65	24.44
SC308	19	38182957	38183121	1%	2%	18%	13%	26%	17%	28%	1.78	16.97	11.59	24.34	15.34	25.69
SC309	22	46263416	46263515	2%	4%	4%	9%	47%	24%	19%	1.60	1.87	4.14	21.04	10.94	8.60
SC310	1	248020410	248020517	2%	4%	20%	28%	42%	15%	46%	2.26	11.28	15.61	22.96	8.22	25.33
SC311	17	43339264	43339345	1%	1%	4%	11%	41%	12%	11%	1.45	8.50	22.19	82.48	23.48	21.17
SC312	5	134879362	134879483	0%	1%	5%	13%	35%	5%	17%	3.15	10.56	29.38	80.54	10.94	39.68
SC313	10	101300100	101300155	1%	3%	10%	16%	24%	5%	7%	3.69	13.71	22.13	33.20	6.17	9.10
SC314	5	37834845	37834910	2%	5%	13%	29%	50%	39%	33%	3.22	8.38	18.64	32.37	25.14	21.61
SC315	20	36013131	36013210	0%	2%	4%	4%	20%	7%	11%	9.17	23.33	24.65	124.06	40.85	68.15
SC316	3	16554363	16554496	0%	0%	0%	3%	11%	4%	2%	3.51	1.43	26.47	107.49	36.66	15.44
SC317	12	25056015	25056162	0%	1%	10%	18%	25%	10%	35%	1.51	27.62	50.51	68.55	27.10	95.52
SC318	6	157556780	157556850	1%	3%	3%	17%	49%	11%	11%	2.07	1.73	11.91	33.83	7.40	7.57
SC319	12	122231765	122231829	1%	1%	1%	7%	18%	2%	1%	1.59	2.48	12.95	35.04	3.13	2.54
SC320	3	182897149	182897232	1%	1%	3%	4%	24%	1%	10%	0.83	4.11	5.33	32.87	1.36	13.04
SC321	18	5891056	5891125	2%	4%	12%	29%	49%	9%	36%	2.12	6.28	14.73	24.80	4.33	18.25
SC322	11	76750814	76750881	1%	8%	30%	27%	52%	16%	64%	10.48	41.11	36.46	70.66	22.09	86.31
SC323	19	2251365	2251400	2%	4%	15%	18%	65%	10%	22%	2.23	8.49	10.23	37.40	5.66	12.69

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC305	6	NR2E1	NM_003269	+	0 3310	1	7101	核受体超家族2，组E，成员1
SC306	5	CD74	NM_001025158;NM_004355;NM_001025159	-	1 83;74;74	0	972	CD74分子，主要组织相容性复合体，II类不变链
SC307	6	TMEM63B	NM_018426	+	1 24336	1	55362	跨膜蛋白63B
SC308	19	ZNF781	NM_152605	-	0 259	1	163115	锌指蛋白781
SC309	22	MAX.chr22.46263416-46263515	-	-	0 -	1	-	-
SC310	1	TRIM58	NM_015431	+	0 -90	1	25893	含三重基序的蛋白58
SC311	17	C17orf46	NM_152343	-	0 215	1	124783	17号染色体开放阅读框46
SC312	5	MAX.chr5.134879362-134879483	-	-	0 -	0	-	-
SC313	10	MAX.chr10.101300100-101300155	-	-	0 -	1	-	-
SC314	5	GDNF	NM_001190469;NM_001190468;NM_000514;NM_199231	-	1 1084;1084;4937;748	1	2668	胶质细胞源性神经营养因子
SC315	20	SRC	NM_005417;NM_198291	+	0 40044;38575	1	6714	v-src肉瘤(Schmidt-Ruppin A-2)病毒癌基因同源物(禽类)
SC316	3	RFTN1	NM_015150	-	0 859	1	23180	raftlin, 脂筏接头1
SC317	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178094;NM_001178091;NM_001178093	-	0 46378;46378;-693;46378;-6	1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞浆质型
SC318	6	MAX.chr6.157556780-157556850	-	-	0 -	0	-	-
SC319	12	RHOF	NM_019034	-	0 -171	1	54509	ras同源物基因家族，成员F(在丝状伪足中)
SC320	3	MCF2L2	NM_015078	-	1 248706	1	23101	MCF.2细胞系衍生性转化序列样2
SC321	18	TMEM200C	NM_001080209	-	1 1047	1	645369	跨膜蛋白200C
SC322	11	B3GNT6	NM_138706	+	1 5380	1	192134	UDP-GlcNAc:βGal β-1,3-N-乙酰基葡萄糖胺基转移酶6(核心3合酶)
SC323	19	AMH	NM_000479	+	1 2253	1	268	抗缪勒氏管激素

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC324	5	154026853	154026896	1%	5%	5%	12%	38%	14%	7%	7.87	7.72	17.90	58.03	21.03	10.87
SC325	1	167599734	167599813	0%	1%	5%	11%	13%	3%	16%	7.00	23.21	52.79	62.19	15.82	79.50
SC326	18	44526868	44526957	1%	1%	6%	5%	22%	18%	7%	1.31	10.36	9.07	36.70	29.96	12.10
SC327	19	48983735	48983826	2%	5%	20%	17%	47%	10%	25%	1.94	8.78	7.43	20.22	4.38	10.74
SC328	9	139159296	139159348	0%	1%	1%	1%	19%	2%	26%	5.60	6.92	3.81	135.14	13.04	185.99
SC329	5	132083179	132083223	1%	1%	2%	6%	30%	2%	5%	1.53	1.67	6.35	32.19	2.49	5.46
SC330	21	26934474	26934630	0%	1%	9%	10%	22%	4%	20%	5.32	55.57	61.25	138.59	27.77	121.89
SC331	6	106960830	106960925	0%	2%	2%	7%	50%	4%	23%	3.36	4.28	15.50	108.22	9.22	49.69
SC332	7	156701663	156701795	1%	1%	1%	6%	17%	5%	6%	1.70	1.22	7.49	21.77	6.28	8.20
SC333	1	47697788	47697839	1%	4%	15%	16%	35%	12%	52%	4.93	18.42	19.77	42.61	14.00	63.25
SC334	5	77140806	77140873	2%	5%	19%	19%	55%	15%	49%	2.10	8.33	8.10	23.90	6.32	21.13
SC335	15	28352323	28352494	1%	1%	4%	8%	15%	2%	20%	1.47	6.11	12.78	24.57	2.78	31.63
SC336	6	29521540	29521681	1%	5%	5%	22%	41%	17%	23%	3.41	3.62	14.78	27.38	11.77	15.51
SC337	14	92980637	92980695	0%	0%	1%	0%	22%	1%	9%	0.63	3.61	1.60	91.32	3.10	36.73
SC338	9	19127781	19127835	0%	0%	1%	1%	20%	1%	3%	1.93	4.37	3.15	118.01	4.59	17.38
SC339	1	6663497	6663545	0%	1%	1%	1%	15%	4%	8%	2.59	3.84	3.13	64.79	19.15	35.96
SC340	1	2136959	2137098	0%	0%	1%	1%	12%	2%	2%	1.41	2.04	4.52	37.03	6.29	7.19
SC341	21	36042030	36042110	1%	2%	4%	22%	41%	13%	55%	1.88	3.80	23.37	43.13	13.73	57.60
SC342	3	170137371	170137439	2%	5%	15%	34%	49%	33%	62%	2.78	9.08	20.26	29.02	19.46	36.27
SC343	6	158243942	158243981	1%	1%	1%	2%	33%	2%	13%	1.38	1.60	2.72	36.48	1.68	14.51
SC344	12	125534296	125534343	0%	1%	1%	10%	29%	5%	0%	3.25	1.46	24.52	68.16	12.02	0.91
SC345	12	1906061	1906126	0%	0%	0%	8%	23%	0%	4%	0.76	0.41	20.08	57.07	0.76	9.54
SC346	10	119312919	119312997	1%	3%	15%	26%	28%	5%	11%	2.57	12.66	22.08	23.61	4.33	9.25
SC347	13	25321012	25321114	1%	2%	2%	6%	26%	16%	26%	2.12	2.30	7.65	31.63	19.72	31.63
SC348	9	94183673	94183710	1%	1%	9%	10%	24%	6%	20%	1.61	10.63	12.61	29.26	7.25	24.73

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC324	5	MAX.chr5.154026853-154026896	-	-	0	-	1	-	-
SC325	1	RCSD1	NM_052862	+	0	261	1	92241	含RCSD结构域1
SC326	18	KATNAL2	NM_031303	+	1	82	1	83473	剑蛋白p60亚基A样2
SC327	19	CYTH2	NM_004228;NM_017457	+	1	11271;11271	1	9266	细胞附着蛋白2
SC328	9	MAX.chr9.139159296-139159348	-	-	0	-	1	-	-
SC329	5	CCNI2	NM_001039780	+	1	43	1	645121	细胞周期蛋白I家族，成员2
SC330	21	MIR155HG	NR_001458	+	1	18	1	114614	MIR155宿主基因 (非蛋白质编码)
SC331	6	AIM1	NM_001624	+	1	1101	1	202	黑色素瘤缺乏因子1
SC332	7	MAX.chr7.156701663-156701795	-	-	0	-	0	-	-
SC333	1	TAL1	NM_003189	-	0	-2345	1	6886	T细胞急性淋巴细胞性白血病1
SC334	5	MAX.chr5.77140806-77140873	-	-	0	-	1	-	-
SC335	15	MAX.chr15.28352323-28352494	-	-	0	-	1	-	-
SC336	6	MAX.chr6.29521540-29521681	-	-	0	-	1	-	-
SC337	14	RIN3	NM_024832	+	0	513	1	79890	Ras和Rab交互蛋白3
SC338	9	PLIN2	NM_001122	-	0	-208	1	123	围脂滴蛋白2
SC339	1	KLHL21	NM_014851	-	0	-568	1	9903	kelch样21 (果蝇)
SC340	1	C1orf86	NM_001146310	-	0	2213	1	199990	1号染色体开放阅读框 86
SC341	21	CLIC6	NM_053277	+	1	343	1	54102	氯化物细胞内通道6
SC342	3	CLDN11	NM_001185056;NM_005602	+	0	-1656;719	1	5010	密封蛋白11
SC343	6	SNX9	NM_016224	+	0	-351	1	51429	分拣微管连接蛋白9
SC344	12	MAX.chr12.125534296-125534343	-	-	0	-	1	-	-
SC345	12	CACNA2D4	NM_172364	-	0	121809	1	93589	钙通道，电压依赖性， α2/δ亚基4
SC346	10	MAX.chr10.119312919-119312997	-	-	0	-	1	-	-
SC347	13	MAX.chr13.25321012-25321114	-	-	0	-	1	-	-
SC348	9	NFIL3	NM_005384	-	0	2471	1	4783	核因子， 白介素3调控

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC349	4	6660582	6660692	1%	2%	13%	21%	28%	11%	23%	2.18	11.76	18.47	24.32	9.50	20.20
SC350	5	77140667	77140774	2%	2%	10%	15%	35%	9%	24%	1.33	5.81	8.99	20.78	5.24	14.34
SC351	5	42952165	42952265	1%	4%	12%	17%	28%	18%	30%	5.58	19.39	27.28	43.92	28.58	47.30
SC352	3	194118747	194118919	0%	2%	13%	26%	43%	19%	41%	6.97	38.31	74.49	125.02	55.43	117.27
SC353	1	2989976	2990065	1%	3%	4%	18%	32%	8%	9%	3.14	3.74	16.20	29.59	7.08	8.48
SC354	17	41363552	41363612	0%	0%	0%	2%	21%	6%	15%	0.76	0.60	4.16	55.55	15.12	39.77
SC355	10	77168201	77168360	1%	2%	3%	7%	29%	5%	9%	1.99	2.99	7.70	29.70	5.27	8.77
SC356	11	129243348	129243401	2%	5%	17%	29%	49%	41%	66%	2.48	8.04	13.91	22.93	19.19	31.01
SC357	10	119296757	119296802	1%	1%	1%	9%	28%	3%	6%	1.03	1.36	10.19	32.99	3.39	6.47
SC358	18	21199523	21199632	0%	1%	10%	8%	17%	5%	6%	4.06	33.90	26.89	56.35	15.34	21.73
SC359	1	8277482	8277571	1%	2%	10%	22%	48%	31%	59%	1.59	9.26	20.67	45.68	29.57	56.50
SC360	1	2990151	2990207	1%	3%	5%	18%	32%	10%	16%	3.23	4.95	19.48	34.02	10.98	17.06
SC361	1	44031599	44031658	0%	2%	24%	18%	21%	21%	18%	4.80	75.23	56.94	66.66	64.67	56.57
SC362	7	27232734	27232792	2%	5%	12%	21%	46%	20%	34%	2.43	6.01	10.74	23.94	10.31	18.04
SC363	14	77591546	77591607	0%	1%	1%	2%	17%	10%	2%	3.66	4.59	6.87	64.89	37.49	7.51
SC364	5	42952414	42952472	2%	5%	20%	25%	43%	35%	57%	2.78	10.31	13.24	22.51	17.99	29.67
SC365	15	41787637	41787674	0%	4%	14%	13%	43%	18%	3%	12.04	39.44	36.80	121.85	50.77	9.60
SC366	13	33924448	33924560	1%	2%	4%	12%	37%	5%	11%	1.75	2.62	8.62	26.18	3.24	7.69
SC367	1	203598589	203598624	1%	1%	2%	2%	13%	2%	2%	1.20	3.53	3.87	24.55	3.76	3.75
SC368	19	50393424	50393465	1%	3%	11%	4%	25%	6%	40%	4.96	18.14	6.73	42.96	10.89	68.93
SC369	12	125534190	125534241	0%	1%	1%	8%	24%	5%	0%	4.31	5.32	46.29	134.03	25.97	0.00
SC370	15	41787438	41787549	1%	4%	19%	11%	45%	16%	2%	3.98	19.46	11.22	47.23	16.68	1.89
SC371	15	41787592	41787634	1%	6%	15%	13%	46%	18%	3%	5.95	15.44	13.55	46.26	18.60	3.53
SC372	8	38323572	38323653	0%	1%	4%	1%	10%	6%	6%	2.27	17.67	2.23	46.12	26.23	27.48

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC349	4	MAX.chr4.6660582-6660692	-	-	0 -	-	1	-	-
SC350	5	MAX.chr5.77140667-77140774	-	-	0 -	-	1	-	-
SC351	5	MAX.chr5.42952165-42952265	-	-	0 -	-	1	-	-
SC352	3	GP5	NM_004488	-	1 1248	1248	1	2814	糖蛋白V(血小板)
SC353	1	PRDM16	NM_199454;NM_022114	+	0 4235;4235	4235;4235	0	63976	含PR结构域16
SC354	17	NBR1	NM_031858;NM_031862;NM_005899	+	1 41042;41055;40307	41042;41055;40307	0	4077	BRCA1基因1邻近物
SC355	10	NCRNA00245	NR_024421;NR_024422	+	1 6916;4688	6916,4688	1	100131213	非蛋白质编码RNA 245
SC356	11	BARX2	NM_003658	+	0 -2532	-2532	1	8538	BARX同源框2
SC357	10	EMX2OS	NR_002791	-	0 7822	7822	1	196047	EMX2相反链(非蛋白质编码)
SC358	18	ANKRD29	NM_173505	-	1 43326	43326	1	147463	锚蛋白重复结构域29
SC359	1	MAX.chr1.8277482-8277571	-	-	0 -	-	1	-	-
SC360	1	PRDM16	NM_199454;NM_022114	+	0 4410;4410	4410,4410	1	63976	含PR结构域16
SC361	1	PTPRF	NM_002840;NM_130440	+	0 35053;35053	35053;35053	1	5792	蛋白质酪氨酸磷酸酶，受体类型，F
SC362	7	MAX.chr7.27232734-27232792	-	-	0 -	-	1	-	-
SC363	14	MAX.chr14.77591546-77591607	-	-	0 -	-	1	-	-
SC364	5	MAX.chr5.42952414-42952472	-	-	0 -	-	0	-	-
SC365	15	ITPKA	NM_002220	+	0 1516	1516	1	3706	肌醇1,4,5-三磷酸3-激酶A
SC366	13	MAX.chr13.33924448-33924560	-	-	0 -	-	1	-	-
SC367	1	ATP2B4	NM_001001396;NM_001684	+	0 2662;2662	2662;2662	1	493	ATP酶，Ca++转运，浆膜4
SC368	19	IL4I1	NM_152899;NM_172374	-	1 6723;39338	6723;39338	1	259307	白介素4诱导的蛋白1
SC369	12	MAX.chr12.125534190-125534241	-	-	0 -	-	1	-	-
SC370	15	ITPKA	NM_002220	+	0 1317	1317	1	3706	肌醇1,4,5-三磷酸3-激酶A
SC371	15	ITPKA	NM_002220	+	0 1471	1471	1	3706	肌醇1,4,5-三磷酸3-激酶A
SC372	8	FGFR1	NM_001174064;NM_023105;NM_001174067;NM_015850;NM_001174063;NM_023110;NM_001174065;NM_001174066;NM_023106	-	0 2780;2780;1791;2780;2780;2780;1791;1791;2780	2780;2780;1791;2780;2780;2780;1791;1791;2780	0	2260	成纤维细胞生长因子受体1

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SC373	22	42470432	42470495	0%	1%	2%	1%	11%	6%	1%	1.87	4.62	2.75	31.95	19.18	2.56
SC374	2	74782096	74782223	0%	1%	1%	10%	15%	22%	12%	2.00	2.91	35.72	55.09	79.79	42.48
SC375	1	203598746	203598782	0%	0%	2%	3%	17%	2%	3%	1.78	8.34	14.03	90.60	9.86	16.53
SC376	3	4910281	4910325	0%	0%	2%	3%	18%	1%	14%	0.71	7.43	11.02	62.84	2.23	50.53
SC377	14	24780133	24780195	1%	2%	12%	9%	29%	11%	2%	1.26	8.92	6.65	21.77	8.09	1.18
SC378	7	27196035	27196154	1%	3%	21%	31%	37%	18%	56%	3.72	24.32	35.89	42.10	20.22	64.49
SC379	1	6480815	6480859	1%	3%	11%	8%	40%	5%	11%	4.03	17.19	12.38	61.31	7.48	17.22
SC380	7	27195748	27195829	1%	5%	25%	36%	38%	24%	69%	3.68	17.21	25.20	26.39	16.93	48.45
SC381	5	178957576	178957695	1%	2%	15%	18%	41%	17%	24%	3.97	29.20	34.94	78.81	31.81	45.24
SC382	22	28198164	28198199	0%	2%	6%	7%	17%	2%	18%	3.07	11.31	13.16	33.78	4.83	36.56
SC383	5	77268624	77268718	1%	2%	12%	22%	34%	7%	21%	3.72	21.82	40.13	61.10	12.77	38.23
SC384	1	29586455	29586550	0%	5%	30%	21%	39%	7%	32%	14.94	93.26	66.91	121.84	22.87	101.64
SC385	4	13524253	13524378	1%	2%	7%	21%	28%	11%	23%	3.50	10.37	32.37	43.87	17.49	36.14
SC386	20	3052753	3052851	1%	3%	17%	19%	35%	11%	15%	5.20	29.24	32.93	60.92	19.81	26.66
SC387	1	78511734	78511827	1%	2%	15%	32%	24%	15%	51%	2.91	18.47	39.63	29.28	18.15	62.64
SC388	14	62217806	62217860	0%	1%	1%	15%	25%	2%	2%	4.07	2.61	62.74	103.40	7.25	7.45
SC389	1	232941214	232941254	0%	0%	2%	11%	10%	1%	1%	1.43	5.41	34.37	33.30	4.75	4.09
SC390	13	21649754	21649843	1%	2%	3%	10%	21%	5%	9%	2.62	3.88	12.11	24.61	5.85	10.94
SC391	18	5890808	5890841	1%	2%	1%	9%	35%	4%	16%	1.59	0.97	8.79	34.81	3.53	15.72
SC392	4	1161145	1161177	0%	1%	3%	1%	13%	7%	2%	4.72	13.21	6.11	53.63	28.35	7.75
SC393	5	134879621	134879709	1%	2%	5%	21%	40%	6%	35%	3.43	8.06	33.63	65.55	9.28	56.82
SC394	1	221052431	221052479	1%	2%	10%	17%	20%	2%	40%	3.56	15.30	26.04	30.31	2.76	60.01
SC395	2	232527285	232527325	1%	3%	4%	5%	32%	9%	17%	3.87	5.99	6.44	43.13	11.79	23.75

图4(续)

小细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SC373	22	FAM109B	NM_001002034	+	0 178	1	150368	具有序列相似性的家族109，成员B
SC374	2	DOK1	NM_001197260;NM_001381	+	0 5950;585	1	1796	待拿蛋白1，62kDa (酪氨酸激酶1下游)
SC375	1	ATP2B4	NM_001001396;NM_001684	+	0 2819;2819	1	493	ATP酶，Ca++转运，质膜4
SC376	3	MAX.chr3.4910281-4910325	-	-	0 -	1	-	-
SC377	14	CIDEB	NM_014430	-	1 443	1	27141	细胞死亡诱导型DFFA样效应子b
SC378	7	HOXA7	NM_006896	-	1 261	1	3204	同源框A7
SC379	1	ESPN	NM_031475	+	0 -4032	1	83715	espin
SC380	7	HOXA7	NM_006896	-	0 548	1	3204	同源框A7
SC381	5	MAX.chr5.178957576-178957695	-	-	0 -	1	-	-
SC382	22	MN1	NM_002430	-	0 -678	1	4330	脑膜瘤(平衡易位受到破坏) 1
SC383	5	MAX.chr5.77268624-77268718	-	-	0 -	1	-	-
SC384	1	PTPRU	NM_133178;NM_133177;NM_001195001;NM_005704	+	1 23428;23428;23428;23428	1	10076	蛋白质酪氨酸磷酸酶，受体类型，U
SC385	4	MAX.chr4.13524253-13524378	-	-	0 -	1	-	-
SC386	20	OXT	NM_000915	+	1 488	1	5020	催产素、前原肽
SC387	1	GIPC2	NM_017655	+	1 146	1	54810	含GIPC PDZ结构域家族，成员2
SC388	14	MAX.chr14.62217806-62217860	-	-	0 -	1	-	-
SC389	1	KIAA1383	NM_019090	+	1 577	1	54627	KIAA1383
SC390	13	MAX.chr13.21649754-21649843	-	-	0 -	0	-	-
SC391	18	TMEM200C	NM_001080209	-	1 1295	1	645369	跨膜蛋白200C
SC392	4	SPON2	NM_012445;NM_001199021;NM_001128325	-	1 5512;41605;5854	1	10417	养椎蛋白2，细胞外基质蛋白
SC393	5	MAX.chr5.134879621-134879709	-	-	0 -	1	-	-
SC394	1	HLX	NM_021958	+	0 -311	1	3142	H2.0样同源框
SC395	2	MAX.chr2.232527285-232527325	-	-	0 -	1	-	-

图4(续)

鳞状细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SQ1	17	38347792	38347942	0%	0%	0%	6%	16%	14%	1%	1.33	0.67	29.58	87.04	72.74	6.92
SQ2	19	58951416	58951527	1%	1%	11%	14%	16%	17%	16%	0.66	13.68	16.97	19.94	21.00	20.20
SQ3	11	14926627	14926716	1%	1%	5%	16%	62%	16%	11%	1.78	10.57	30.66	119.53	31.77	21.41
SQ4	18	44526868	44526957	1%	1%	6%	5%	22%	18%	7%	1.31	10.36	9.07	36.70	29.96	12.10
SQ5	22	50987219	50987295	1%	3%	32%	35%	62%	36%	28%	2.08	21.52	23.39	41.49	23.87	18.76
SQ6	3	124860573	124860665	0%	1%	12%	34%	12%	37%	39%	1.55	29.73	84.15	28.68	91.45	97.00
SQ7	17	42287927	42287988	0%	0%	11%	15%	26%	18%	32%	1.27	71.79	95.09	167.27	117.62	206.97
SQ8	3	124860704	124860798	0%	1%	10%	21%	9%	35%	22%	1.98	23.37	51.32	20.78	84.00	51.80
SQ9	8	145106353	145106439	0%	2%	24%	29%	9%	25%	26%	4.89	59.66	71.50	22.47	62.77	65.19
SQ10	2	97193509	97193639	1%	1%	14%	7%	16%	13%	16%	2.04	26.57	14.00	30.21	23.54	29.84
SQ11	8	99960542	99960654	1%	3%	10%	20%	44%	29%	24%	2.42	9.58	18.79	40.90	26.85	22.50
SQ12	5	42995477	42995528	0%	5%	20%	35%	60%	39%	62%	18.40	82.13	141.62	245.53	158.96	254.67
SQ13	1	44031599	44031658	0%	2%	24%	18%	21%	21%	18%	4.80	75.23	56.94	66.66	64.67	56.57
SQ14	11	14926795	14926853	0%	2%	9%	26%	78%	27%	10%	6.70	27.57	84.20	249.90	86.19	33.11
SQ15	1	8277482	8277571	1%	2%	10%	22%	48%	31%	59%	1.59	9.26	20.67	45.68	29.57	56.50
SQ16	5	37834845	37834910	2%	5%	13%	29%	50%	39%	33%	3.22	8.38	18.64	32.37	25.14	21.61
SQ17	2	73147720	73147790	1%	3%	24%	36%	50%	28%	59%	3.25	26.10	38.89	54.76	30.96	64.51
SQ18	5	42995328	42995393	0%	4%	12%	28%	50%	30%	55%	24.55	77.50	185.42	325.38	198.95	362.13
SQ19	8	124173236	124173386	0%	1%	11%	15%	49%	14%	29%	7.50	63.79	86.89	276.90	78.49	166.63
SQ20	11	14926886	14926955	0%	3%	6%	29%	78%	21%	20%	8.70	18.97	99.05	266.28	70.91	68.97
SQ21	2	26407567	26407639	1%	1%	5%	12%	62%	27%	16%	1.73	9.78	21.33	112.60	49.01	28.67
SQ22	5	42995102	42995171	0%	4%	8%	21%	43%	32%	59%	37.37	88.00	220.17	459.69	335.17	627.38
SQ23	6	28303447	28303515	0%	0%	12%	1%	9%	18%	14%	5.88	197.58	14.33	149.96	301.34	228.62

图5

鳞状细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SQ1	17	RAPGEFL1	NM_016339	+	0	13551	0	51195	Rap鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)样1
SQ2	19	ZNF132	NM_003433	-	1	173	1	7691	锌指蛋白132
SQ3	11	MAX.chr11.14926627-14926716	-	-	0	-	1	-	-
SQ4	18	KATNAL2	NM_031303	+	1	82	1	83473	剑蛋白p60亚基A样2
SQ5	22	KLHDC7B	NM_138433	+	1	758	1	113730	含kelch结构域7B
SQ6	3	SLC12A8	NM_001195483;NM_024628	-	0	69670;71036	1	84561	溶质载体家族12(钾/氯化物转运蛋白)，成员8
SQ7	17	UBTF	NM_001076684;NM_001076683;NM_014233	-	0	8997;10323;7737	1	7343	上游结合转录因子，RNA聚合酶I
SQ8	3	SLC12A8	NM_001195483;NM_024628	-	0	69539;70905	1	84561	溶质载体家族12(钾/氯化物转运蛋白)，成员8
SQ9	8	OPLAH	NM_017570	-	1	9231	1	26873	5-羟脯氨酸酶(ATP-水解)
SQ10	2	MAX.chr2.97193509-97193639	-	-	0	-	0	-	-
SQ11	8	OSR2	NM_001142462;NM_053001	+	0	3912;3912	1	116039	奇现性相关性2(果蝇)
SQ12	5	MAX.chr5.42995477-42995528	-	-	0	-	0	-	-
SQ13	1	PTPRF	NM_002840;NM_130440	+	0	35053;35053	1	5792	蛋白质酪氨酸磷酸酶，受体类型，F
SQ14	11	MAX.chr11.14926795-14926853	-	-	0	-	1	-	-
SQ15	1	MAX.chr1.8277482-8277571	-	-	0	-	1	-	-
SQ16	5	GDNF	NM_001190469;NM_001190468;NM_000514;NM_199231	-	1	1084;1084;4937;748	1	2668	胶质细胞源性神经营养因子
SQ17	2	EMX1	NM_004097	+	0	3117	1	2016	空气门同源框1
SQ18	5	MAX.chr5.42995328-42995393	-	-	0	-	1	-	-
SQ19	8	MAX.chr8.124173236-124173386	-	-	0	-	1	-	-
SQ20	11	MAX.chr11.14926886-14926955	-	-	0	-	1	-	-
SQ21	2	FAM59B	NM_001191033;NM_001168241	+	1	3983;11608	1	150946	具有序列相似性的家族59，成员B
SQ22	5	MAX.chr5.42995102-42995171	-	-	0	-	0	-	-
SQ23	6	ZNF323	NM_145909;NR_024164;NM_001135216;NM_030899;NM_001135215;NR_024165	-	0	18525;464;464;705;20601;705	0	64288	锌指蛋白323

图5(续)

鳞状细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SQ24	19	37095829	37095999	1%	1%	23%	23%	19%	19%	41%	1.82	28.94	28.12	23.98	23.78	50.92
SQ25	8	145106742	145106827	0%	2%	26%	34%	10%	21%	14%	5.40	81.76	108.02	31.02	68.54	45.26
SQ26	5	37834716	37834762	2%	4%	16%	25%	51%	36%	36%	2.51	9.42	14.77	30.36	21.39	21.50
SQ27	2	99439270	99439356	1%	3%	24%	31%	81%	32%	56%	2.54	19.21	25.16	66.32	26.30	45.23
SQ28	1	248020671	248020722	1%	4%	31%	40%	63%	33%	63%	3.31	23.46	30.04	47.26	24.66	47.74
SQ29	17	38348024	38348072	0%	0%	1%	7%	7%	15%	0%	0.84	2.22	14.28	13.90	29.67	0.00
SQ30	20	61560692	61560749	0%	1%	6%	13%	62%	19%	28%	5.65	24.19	56.55	258.74	79.08	115.84
SQ31	3	122296709	122296828	0%	3%	17%	23%	65%	25%	61%	5.87	39.97	54.78	151.39	57.49	143.28
SQ32	2	26407721	26407876	0%	1%	2%	11%	47%	18%	16%	2.39	8.36	36.01	160.15	60.97	56.07
SQ33	10	22541891	22541996	0%	2%	13%	22%	49%	18%	24%	5.71	36.56	63.36	141.74	52.16	69.90
SQ34	8	145105570	145105675	1%	3%	30%	26%	9%	29%	23%	3.15	29.77	25.41	9.23	28.54	22.59
SQ35	15	65116396	65116440	0%	1%	11%	21%	5%	25%	2%	5.61	51.82	98.18	22.13	114.94	10.41
SQ36	2	74782325	74782452	0%	2%	1%	10%	12%	21%	12%	20.45	11.21	82.60	106.15	183.80	103.64
SQ37	5	37834916	37835022	1%	5%	9%	28%	55%	37%	42%	4.35	7.78	25.11	49.26	33.19	37.95
SQ38	2	74782096	74782223	0%	1%	1%	10%	15%	22%	12%	2.00	2.91	35.72	55.09	79.79	42.48
SQ39	17	75370492	75370581	0%	1%	2%	8%	2%	10%	12%	1.80	4.40	17.44	3.81	22.86	26.56
SQ40	17	27940477	27940568	0%	1%	5%	9%	59%	22%	25%	3.44	21.98	34.20	238.86	87.69	99.96
SQ41	6	6004298	6004338	1%	5%	21%	40%	58%	34%	61%	7.31	33.74	64.23	93.83	54.50	99.42
SQ42	17	8054628	8054698	0%	1%	12%	5%	7%	12%	11%	16.75	186.95	78.17	101.84	186.95	166.28
SQ43	17	73073700	73073810	0%	0%	0%	15%	8%	17%	0%	1.26	1.07	39.05	21.72	46.29	0.42

图5(续)

鳞状细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SQ24	19	ZNF382	NM_032825	+	0	-391	1	84911	锌指蛋白382
SQ25	8	OPLAH	NM_017570	-	0	8842	1	26873	5-羟脯氨酸酶(ATP-水解)
SQ26	5	GDNF	NM_001190469;NM_001190468;NM_000514;NM_199231	-	0	1213;1213;5066;877	1	2668	胶质细胞源性神经营养因子
SQ27	2	C2orf55	NM_207362	-	1	113414	1	343990	2号染色体开放阅读框55
SQ28	1	TRIM58	NM_015431	+	1	171	1	25893	含三重基序的蛋白58
SQ29	17	RAPGEFL1	NM_016339	+	0	13783	0	51195	Rap鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)样1
SQ30	20	DIDO1	NM_033081;NM_001193369;NM_022105;NM_080797;NM_001193370;NM_080796	-	0	8612;-2789;8612;8612;-2789;-2789	1	11083	死亡诱导物-相除因子1
SQ31	3	PARP15	NM_001113523	+	0	261	1	165631	聚(ADP-核糖)聚合酶家族，成员15
SQ32	2	FAM59B	NM_001191033;NM_001168241	+	1	4137;11762	1	150946	具有序列相似性的家族59，成员B
SQ33	10	MAX.chr10.22541891-22541996	-	-	0	-	1	-	-
SQ34	8	MAX.chr8.145105570-145105675	-	-	0	-	1	-	-
SQ35	15	PIF1	NM_025049	-	1	1442	1	80119	PIF1 5'-至-3' DNA解旋酶同源物(酿酒酵母)
SQ36	2	DOK1	NM_001197260;NM_001381	+	1	6179;814	1	1796	停靠蛋白1，62kDa(酪氨酸激酶1下游)
SQ37	5	GDNF	NM_001190469;NM_001190468;NM_000514;NM_199231	-	1	1013;1013;4866;677	1	2668	胶质细胞源性神经营养因子
SQ38	2	DOK1	NM_001197260;NM_001381	+	0	5950;585	1	1796	停靠蛋白1，62kDa(酪氨酸激酶1下游)
SQ39	17	SEPT9	NM_006640;NM_001113494;NM_001113492;NM_001113493;NM_001113491	+	0	54896;-1672;86520;1221;93001	1	10801	胞裂蛋白9
SQ40	17	ANKRD13B	NM_152345	+	1	19951	1	124930	锚蛋白重复结构域13B
SQ41	6	NRN1	NM_016588	-	0	3335	1	51299	神经突蛋白1
SQ42	17	PER1	NM_002616	-	0	1125	1	5187	周期同源物1(果蝇)
SQ43	17	MAX.chr17.73073700-73073810	-	-	0	-	1	-	-

图5(续)

鳞状细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SQ44	5	125930731	125930884	1%	1%	2%	2%	4%	16%	1%	1.35	2.90	2.71	5.70	25.34	2.38
SQ45	15	65116474	65116558	1%	1%	9%	15%	9%	18%	1%	1.58	12.74	21.62	13.62	26.30	1.26
SQ46	17	58499109	58499183	0%	1%	1%	5%	35%	18%	8%	4.22	4.26	17.93	124.48	63.79	28.58
SQ47	2	97193166	97193253	0%	1%	13%	8%	18%	12%	21%	1.71	42.20	25.79	55.43	37.48	67.24
SQ48	2	118981859	118981945	1%	3%	14%	33%	42%	28%	29%	4.14	18.40	42.45	53.71	35.86	36.89
SQ49	7	44349487	44349591	1%	2%	5%	12%	28%	22%	8%	2.50	6.77	18.13	42.68	32.86	12.23
SQ50	17	17627469	17627534	1%	1%	17%	7%	0%	19%	11%	0.77	21.31	8.72	0.57	23.63	14.12
SQ51	3	194208259	194208403	0%	1%	2%	5%	17%	19%	0%	13.82	28.44	67.56	241.94	276.52	0.90
SQ52	1	223936868	223936997	0%	1%	7%	18%	45%	16%	28%	2.13	26.29	63.20	158.81	57.13	99.50
SQ53	19	58238816	58238942	0%	1%	8%	15%	24%	17%	33%	8.09	94.63	175.66	277.57	203.93	390.90
SQ54	12	25055873	25055997	0%	1%	10%	22%	29%	12%	40%	4.32	36.00	77.51	103.02	44.17	140.87
SQ55	11	68622903	68622965	0%	1%	2%	9%	3%	18%	9%	3.04	8.34	32.82	11.85	69.07	34.24
SQ56	5	32710286	32710370	0%	1%	2%	7%	3%	12%	8%	1.27	5.55	15.98	7.31	29.70	18.40
SQ57	1	46632701	46632852	1%	1%	5%	11%	11%	13%	1%	2.20	7.44	18.33	18.34	20.29	1.03
SQ58	3	32443052	32443156	0%	0%	1%	8%	2%	10%	1%	1.22	1.50	20.54	5.05	26.69	2.69
SQ59	15	90319850	90319883	0%	0%	0%	4%	0%	13%	0%	0.84	0.00	10.45	0.72	34.01	0.00
SQ60	17	43339264	43339345	1%	1%	4%	11%	41%	12%	11%	1.45	8.50	22.19	82.48	23.48	21.17
SQ61	19	37288426	37288510	0%	1%	15%	22%	30%	19%	27%	1.79	39.22	55.94	78.85	49.81	69.01
SQ62	8	145104291	145104342	0%	1%	6%	13%	3%	12%	10%	3.80	26.23	54.77	13.90	49.84	41.94

图5(续)

鳞状细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	Tss距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SQ44	5	ALDH7A1	NM_001182	-	1 351	1	501	乙醛脱氢酶7家族，成员A1
SQ45	15	PIF1	NM_025049	-	1 1364	1	80119	PIF1 5'-至-3' DNA解旋酶同源物(酿酒酵母)
SQ46	17	C17orf64	NM_181707	+	0 -755	1	124773	17号染色体开放阅读框64
SQ47	2	MAX.chr2.97193166-97193253	-	-	0 -	1	-	-
SQ48	2	MAX.chr2.118981859-118981945	-	-	0 -	1	-	-
SQ49	7	CAMK2B	NM_172078;NM_172084;NM_172083;NM_001220;NM_172080;NM_172079;NM_172082;NM_172081	-	0 15743;15743;15743;15743;15743;15743;15743;15743;15743;15743	1	816	钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶IIβ
SQ50	17	RAI1	NM_030665	+	1 42683	1	10743	视黄酸诱导型1
SQ51	3	FLJ34208	NR_033929	+	1 391	1	401106	假定的LOC401106
SQ52	1	CAPN2	NM_001146068;NM_001748	+	0 47574;36750	1	824	钙蛋白酶2，(m/II)大亚基
SQ53	19	ZNF671	NM_024833	-	1 179	1	79891	锌指蛋白671
SQ54	12	BCAT1	NM_001178092;NM_005504;NM_001178094;NM_001178091;NM_001178093	-	0 46520;46520;-551;46520;136	1	586	支链氨基酸转氨酶1，细胞浆/质型
SQ55	11	MAX.chr11.68622903-68622965	-	-	0 -	1	-	-
SQ56	5	NPR3	NM_000908	+	0 -1378	1	4883	利钠肽受体C/鸟苷酸环化酶C(心房利钠肽受体C)
SQ57	1	MAX.chr1.46632701-46632852	-	-	0 -	1	-	-
SQ58	3	CMTM7	NM_138410;NM_181472	+	0 9890;9890	0	112616	含CKLF样MARVEL跨膜结构域的蛋白7
SQ59	15	MESP2	NM_001039958	+	1 262	1	145873	中胚层后部2同源物(小鼠)
SQ60	17	C17orf46	NM_152343	-	0 215	1	124783	17号染色体开放阅读框46
SQ61	19	MAX.chr19.37288426-37288510	-	-	0 -	1	-	-
SQ62	8	MAX.chr8.145104291-145104342	-	-	0 -	1	-	-

图5(续)

鳞状细胞标记区域参考号	染色体	起始位置	终止位置	平均BC岛	平均肺正常岛	平均腺癌肺岛	平均大细胞肺岛	平均小细胞肺岛	平均鳞状肺岛	平均未定义癌肺岛	Norm/BC	Ad/BC	LC/BC	SC/BC	SQ/BC	UND/BC
SQ63	8	145104247	145104276	0%	1%	5%	13%	3%	11%	7%	9.51	48.36	126.04	32.55	112.97	73.75
SQ64	3	128212061	128212125	0%	2%	10%	16%	4%	20%	25%	7.50	33.85	56.41	12.62	68.60	85.89
SQ65	21	38119920	38119971	0%	1%	0%	8%	7%	11%	9%	1.98	0.80	16.93	14.11	23.88	18.66
SQ66	19	37288523	37288615	1%	2%	19%	22%	26%	18%	30%	2.72	25.92	30.28	34.88	24.73	40.51
SQ67	1	226925087	226925208	0%	1%	3%	9%	2%	11%	1%	1.79	7.13	25.23	5.25	29.82	3.21
SQ68	19	17346575	17346695	0%	1%	9%	24%	2%	13%	20%	6.09	68.86	178.14	15.24	98.45	144.24

图5(续)

簇状细胞标记区域参考号	染色体	基因	转录物	链	在外显子中	TSS距离	在CpG岛中	Entrez ID	基因标题
SQ63	8	MAX.chr8.145104247-145104276	-	-	0	-	1	-	-
SQ64	3	GATA2	NM_032638;NM_001145661	-	0	-31;-4688	1	2624	GATA结合蛋白2
SQ65	21	SIM2	NM_005069	+	0	47930	1	6493	单意同源物2(果蝇)
SQ66	19	MAX.chr19.37288523-37288615	-	-	0	-	1	-	-
SQ67	1	ITPKB	NM_002221	-	1	1789	1	3707	肌醇1,4,5-三磷酸3-激酶B
SQ68	19	NR2F6	NM_005234	-	1	9576	1	2063	核受体超家族2,组F,成员6

图5(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:1	AGRN靶标DNA	GTTCCCGGAACGGCCTCTTGGGGGCGTTCCAGCCCCACGGACCCGCAGGGAGTCCCCGCCGCAATTTGCATGGGGC TCATTTGCATGACCCCGCCCCCGCGCGGGAGTCGGGGGCGC
SEQ ID NO:2	AGRN转化的DNA	GTTTTCGGAACGGTTTTTTGGGGGCGTTTTAGTTTTACGGATTCGTAGGGAGTTTTCGTCGTAATTTGTATGGGGTTT ATTTGTATGATTTCGTTTCGCGCGGGAGTCGGGGGCGT
SEQ ID NO:3	AGRN正向引物	GGCGTTTTAGTTTTACGGATTCG
SEQ ID NO:4	AGRN反向引物	ACAAATAAACCCCATACAAATTACGAC
SEQ ID NO:5	AGRN糊状寡核苷酸	CGCCGAGGCGAAAACTCCCT/3C6/
SEQ ID NO:6	ANGPT1靶标DNA	CGGATTCAACATGGGCAATGTGCCTACACTTTCATTCTTCCAGAACACGATGGCAACTGTCGTGAGAGTACGACAGA CCAGTACAACACAAACGCTCTGCAGAGAGATGCTCCACACGTGGAACCG
SEQ ID NO:7	ANGPT1转化的DNA	CGGATTTAATATGGGTAATGTGTTTATATTTTTATTTTTTTTAGAATACGATGGTAATTGTCGTGAGAGTACGATAGAT TAGTATAATATAAACGTTTTGTAGAGAGATGTTTTTATACGTGGAATCG
SEQ ID NO:8	ANGPT1正向引物	TTTTAGAATACGATGGTAATTGTCGT
SEQ ID NO:9	ANGPT1反向引物	ACATCTCTCTACAAAACGTTTATATTATACTAATC
SEQ ID NO:10	ANGPT1糊状寡核苷酸	CGCCGAGGCTATCGTACTCT/3C6/
SEQ ID NO:11	ANKRD13B靶标DNA	GGAGCTACGACGAGCAGCTGCGGCTGGCGATGGAACTGTCGGCGCAGGAGCAGGAGAGGCGGCGGCGCGC GCGCCAGGAGGAGGAGGAGCTGGAGCGCATCCTGAG
SEQ ID NO:12	ANKRD13B转化的DNA	GGAGTTACGACGAGTAGTTGCGGTTGGCGATGGAATTGTCGGCGTAGGAGTAGGAGGAGAGGCGGCGGCGCGCG CGTTAGGAGGAGGAGGAGTTGGAGCGTATTTTGAG
SEQ ID NO:13	ANKRD13B正向引物	AGTTACGACGAGTAGTTGCG
SEQ ID NO:14	ANKRD13B反向引物	TCCTCCTACTCCTACGCC
SEQ ID NO:15	ANKRD13B糊状寡核苷酸	CCACGGACGCGACAATTCCAT/3C6/
SEQ ID NO:16	ARHGEF4靶标DNA	GGTGGCAACGGCTGGAGTGCCGTCGCCCGCGCCACTCACCCCGGCGCGGCCCTGCGCGGCCGCTCAGCGGAAG GCCAGCAGGAAGATCAGTACGACGTTGATGAGAACCAGGAGCGCCAGCACCGGCGGAGACCACCACGCG
SEQ ID NO:17	ARHGEF4转化的DNA	GGTGGTAACGGTTGGAGTGTCGTCGTTCGCGTTATTTATTTCGGCGCGGCGTTTTGCGCGGTCGTTTAGCGGAAGG TTAGTAGGAAGATTAGTACGACGTTGATGAGAATTAGGAGCGTTAGTACGGCGGAGATTATTACGCG
SEQ ID NO:18	ARHGEF4正向引物	CGTTCGCGTTATTTATTTCGGCG
SEQ ID NO:19	ARHGEF4反向引物	GCTCCTAATTCTCATCAACGTCGT
SEQ ID NO:20	ARHGEF4糊状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGGCGTTTTGC/3C6/
SEQ ID NO:21	BARX1靶标DNA	GGCCCGGGGCCGCCTGGGCCCCTAGGGGCTGGACGTCAACCTGTTAGATAGAGGGCGTGGGACCCCCCGCAGGCG GCTGCTCGGACGACCGCATCCGGAG
SEQ ID NO:22	BARX1转化的DNA	GGTTCGGGGTCGTTTGGGTTTTTAGGGGTTGGACGTTAATTTGTTAGATAGAGGGCGTGGGATTTTTCGTAGGCGG TTGTTCGGACGATCGTATTCGGAG
SEQ ID NO:23	BARX1正向引物	CGTTAATTTGTTAGATAGAGGGCG
SEQ ID NO:24	BARX1反向引物	ACGATCGTCCGAACAACC
SEQ ID NO:25	BARX1糊状寡核苷酸	CCACGGACGCGCCTACGAAAA/3C6/
SEQ ID NO:26	BARX1通用反向引物	TCCGAACAACCGCCTAC
SEQ ID NO:27	BARX1通用糊状寡核苷酸	CCACGGACGCGAAAAATCCCA/3C6/
SEQ ID NO:405	BARX1糊状寡核苷酸v6	AGGCCACGGACGCGAAAAATCCCACGC/3C6/

图6

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:28	BCAT1靶标DNA	GCTTCCAGCCGCGCGCTCCGTGCCACTGCCGCTCTCTGCAGCCCCGCGTCCCCGCAGCCTCCCCATGGCCAGCCCGCT TCGCTCCGCTGCGGCCCTTGCCCGCCAGGTACCTCGAACCC
SEQ ID NO:29	BCAT1转化的DNA	GTTTTTAGTCGCGCGTTTCGTGTTATTGTCGTTTTTTGTAGTTTCGCGTTTTCGTAGTTTTTTTTATGGTTAGTTCGTTTC GTTTCGTTGCGGTTTTTGTTCGTTAGGTATTTCGAATTT
SEQ ID NO:30	BCAT1正向引物	GTGTTATTGTCGTTTTTTGTAGTTTCG
SEQ ID NO:31	BCAT1反向引物	CGCAACGAAACGAAACGA
SEQ ID NO:32	BCAT1辫状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGTTTTCGTAG/3C6/
SEQ ID NO:33	BCL2L11靶标DNA	GCCCGCCGCACGCCGCAATGCTCCGCGCTCCCCGCGGGGTCGGGCGACTCAGACAGGGACCGGAAAAGAACCACG CAGAAGAAAGCCCTATTTCTTGTCGTCTGTTCCTGTGCAGCCTTGCAGCCTCGCCGCCCCCGCGT
SEQ ID NO:34	BCL2L11转化的DNA	GTTCGTCGTACGTCGTAATGTTTCGCGTTTTTTCGCGGGGTCGGGCGATTTAGATAGGGATCGGAAAAGAATTACGTA GAAGAAAGTTTTATTTTTTGTCGTTTGTTTTTTGTGTAGTTTTCGTCGTTTTCGCGT
SEQ ID NO:35	BCL2L11正向引物	CGTAATGTTTCGCGTTTTTTCG
SEQ ID NO:36	BCL2L11反向引物	ACTTTCTTCTACGTAATTCTTTTCCGA
SEQ ID NO:37	BCL2L11辫状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGGGGTCGGGC/3C6/
SEQ ID NO:38	BHLHE23靶标DNA	GCCGGGGAGTCGAGAAGCAAGTACTAGCGCTCCAGGACCGCGCGCCGCCCCGCGCCGCCCCCTC GGTCCAGAGC
SEQ ID NO:39	BHLHE23转化的DNA	GTCGGGGAGTCGAGAAGTAAGTATTAGCGTTTTAGGATCGCGCGCGTCGTTTCGCGTCGTTTTCGGG TTTAGAGT
SEQ ID NO:40	BHLHE23正向引物	AGTATTAGCGTTTTAGGATCGCG
SEQ ID NO:41	BHLHE23反向引物	ACTCTAAACCGAAAAACGACG
SEQ ID NO:42	BHLHE23辫状寡核苷酸	CCACGGACGGCGAAACGACGC/3C6/
SEQ ID NO:43	BIN2靶标DNA	GCCGGGAGCCCGCACTTCCTCCTCGGGGGCCTCAGAAAACCACAGGGCGCGGGGCCAGGGCGGCGCCCC CAGG
SEQ ID NO:44	BIN2转化的DNA	GTCGGGAGTTCGTATTTTTTTTTTCGGGGGTTTTAGAAAATTATAGGGCGCGGGGTTAGGGCGGCGGTTTT TAGG
SEQ ID NO:45	BIN2正向引物	TCGGGAGTTCGTATTTTTTTTTCGG
SEQ ID NO:46	BIN2反向引物	AAAACCGCCGCCCTAAC
SEQ ID NO:47	BIN2辫状寡核苷酸	CGCCGAGGCCCCCGCGCCCTA/3C6/
SEQ ID NO:48	BIN2_Z靶标DNA	CGGGGCCTACCCTCAGGCAGCGCTCGCTCGAGGCCAGCTTCCGAGCTCCAACCCCTGCCCGAAACCTCGGCCTCACT G
SEQ ID NO:49	BIN2_Z转化的DNA	CGGGGTTTATTTTTAGGTAGCGTTCGTTCGAGGTTAGTTTTCGAGTTTTAATTTTTGTTCGAAATTTCGGTTTTTATTG
SEQ ID NO:50	BIN2_Z正向引物	GGGTTTATTTTTAGGTAGCGTTCG
SEQ ID NO:51	BIN2_Z反向引物	CGAAATTTCGAACAAAAATTAAAACTCGA
SEQ ID NO:52	BIN2_Z辫状寡核苷酸	CCACGGACGGTTCGAGGTTAG/3C6/
SEQ ID NO:53	CAPN2靶标DNA	TGTCCTGACACGATGGCCACAGGCACAGTTTGTGGTGATGCCCAGGGGCCCGCGCGGCCCCACGGTGGTCCAGTTT ACACTCGGGCCCCGCACTCCTGAAGTTCCGCGCGGGAGGAGAAGGGCGTCCCTTTCGCAGCTCGG

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:54	CAPN2转化的DNA	TGTTTTGATACGATGGTTATAGGTATAGTTTGTGGTGATGTTTAGGGGTTCGCGCGGTTTTACGGTGGTTTAGTTTAT ATTCGGGTTTCGTATTTTTGAAGTTTCGCGCGGGAGGAGAAGGGCGTTTTTTTTCGTAGTTCGG
SEQ ID NO:55	CAPN2正向引物	TGATGTTTAGGGGTTCGCG
SEQ ID NO:56	CAPN2反向引物	CGAAACTTCAAAAATACGAAACCCGA
SEQ ID NO:57	CAPN2解决寡核苷酸	CGCCGAGG GCGGTTTTACGG/3C6/
SEQ ID NO:58	chr5_132靶标DNA	CCGGAGCACTCGCCGCTGCGCGCCCTGAAGCCGCTGGCGGTAGGCGGCCCTCGAGGCCGGCGGGCTGGGCGGCTC GGCAGCCTGCGCCGCGGCCTCCGCCTCGGCCGCCAGC
SEQ ID NO:59	chr5_132转化的DNA	TCGGAGTATTCGTCGTTGCGCGTTTTGAAGTCGTTGGCGGTAGGCGGTTTTCGAGGTCGGCGGGTTGGGCGGTTCG GTAGTTTGCGTCGCGGTTTTCGTTTCGGTCGTTAGT
SEQ ID NO:60	chr5_132正向引物	GTATTCGTCGTTGCGCG
SEQ ID NO:61	chr5_132反向引物	CCTCGAAAACCGCCTACC
SEQ ID NO:62	chr5_132解决寡核苷酸	CCACGGACGCGCCAACGACTT/3C6/
SEQ ID NO:63	chr7_636靶标DNA	CGCCGTGAGTGTTATAGTTCTTAAAGGCGGCGTGTCCGGAGTTTCTTCCTTCTGGTGGGGTTCGTGGTCTCGCCGGC TCAGGAGTGAAGCTGCAGATCTTCGCGGTGAGTGTTACAGCTCCTAAGGCGGCGCAT
SEQ ID NO:64	chr7_636转化的DNA	CGTCGTGAGTGTTATAGTTTTTAAAGGCGGCGTGTTCGGAGTTTTTTTTTTTTTTGGTGGGGTTCGTGGTTTCGTCGGTT TAGGAGTGAAGTTGTAGATTTTCGCGGTGAGTGTTATAGTTTTTAAGGCGGCGTAT
SEQ ID NO:65	chr7_636正向引物	TAAAGGCGGCGTGTTCG
SEQ ID NO:66	chr7_636反向引物	CAACTTCACTCCTAAACCGAC
SEQ ID NO:67	chr7_636解决寡核苷酸	CCACGGACGCGAAACCACGAA/3C6/
SEQ ID NO:68	CYP26C1靶标DNA	AACTGGCCTTCTGGCTACTCCGGAATCGCCAAGCAGATGAGGCCAGACCGCCAGCGCTGATCACGCGCGCTCC CACAGGTCCTGGCGCGCGTGTTCAGCCGCGC
SEQ ID NO:69	CYP26C1转化的DNA	AATTGGTTTTTTGGTTATTTCGGAATCGTTTAAGTAGATGAGGTTAGATCGTCGTTAGCGTTGATTACGCGCGTTTTTTA TAGGTTTTGGCGCGCGTGTTTAGTCGCGT
SEQ ID NO:70	CYP26C1正向引物	TGGTTTTTTGGTTATTTCGGAATCGT
SEQ ID NO:71	CYP26C1反向引物	GCGCGTAATCAACGCTAAC
SEQ ID NO:72	CYP26C1解决寡核苷酸	CGCCGAGGCGACGATCTAAC/3C6/
SEQ ID NO:73	DIDO1靶标DNA	GGAGCGGGCAGAGGAGGAGCCCAGCGCCGAGGCCCAGGCGCGCCCGCCTCGCCCCTCCCCGTGCCCCTCCCCCG CTGCTCCCC
SEQ ID NO:74	DIDO1转化的DNA	GGAGCGGGTAGAGGAGGAGTTTAGCGTCGAGGTTTAGGCGCGTTTCGTTTTCGTTTTTTTTTTCGTGTTTTTTTTTCGTT GTTTTTT
SEQ ID NO:75	DIDO1正向引物	GAGGAGGAGTTTAGCGTCG
SEQ ID NO:76	DIDO1反向引物	CACGAAAAAAAACGAAAACGAAAC
SEQ ID NO:77	DIDO1解决寡核苷酸	CGCCGAGGCGCGCGCCTAAACC/3C6/
SEQ ID NO:78	DLX4靶标DNA	GCGGTCTATCACGGGCACCCCTAACACTTGGTGAGTGCGCAGTGCTCTCGGCAGTCTCTGGGCTCCATACGATGCCT ACCGCACGCCCTAGCAGAGGAGGAGGTCTCTGT
SEQ ID NO:79	DLX4转化的DNA	GCGGTTTATTACGGGTATTTTTAATATTTGGTGAGTGCGTAGTGTTTTCGGTAGTTTTTTGGGTTTTATACGATGTTTAT CGTACGTTTTAGTAGAGGAGGAGGTTTTTGT
SEQ ID NO:80	DLX4正向引物	TGAGTGCGTAGTGTTTTCGG
SEQ ID NO:81	DLX4反向引物	CTCCTCTACTAAAACGTACGATAAACA

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:82	DLX4 解决寡核苷酸	CGCCGAGGATCGTATAAAAC/3C6/
SEQ ID NO:83	DLX4 通用正向引物	ATATTTGGTGAGTGCGTAGTG
SEQ ID NO:84	DLX4 通用反向引物	ACGTACGATAAACATCGTATAAAACC
SEQ ID NO:85	DLX4 通用解决寡核苷酸	CGCCGAGGGTTTTCGGTAGT/3C6/
SEQ ID NO:86	DMRTA2 靶标DNA	TACTCCACTGCCGGCTTGGTGCCCACGCTCGGCTTCCGCCCACCCATGGACTACGCCTTTAGCGATCTCATGCGTGAC CGCTCGGCCGCCGCTGCTGCGGCGGTGCACAAGGAGCCGACCT
SEQ ID NO:87	DMRTA2 转化的DNA	TATTTTATTGTCGGTTTGGTGTTTACGTTCGGTTTTCGTTTATTTATGGATTACGTTTTTAGCGATTTTATGCGTGATCG TTCGGTCGTCGTTGTTGCGGCGGTGTATAAGGAGTCGATTT
SEQ ID NO:88	DMRTA2 正向引物	TGGTGTTTACGTTCGGTTTTCGT
SEQ ID NO:89	DMRTA2 反向引物	CCGCAACAACGACGACC
SEQ ID NO:90	DMRTA2 解决寡核苷酸	CGCCGAGGCGAACGATCACG/3C6/
SEQ ID NO:91	DNMT3A 靶标DNA	AGGCCGGTCACGAACAAAGCGCTGGCGAGTGCGCGCCCGCCCACGCGCACAGGTGCCCGCGACAAGACGCCCCGT CCCCGCCCACGCGGCCCCCGCGGGCTGAGCC
SEQ ID NO:92	DNMT3A 转化的DNA	AGGTCGGTTACGAATAAAGCGTTGGCGAGTGCGCGTTCGTTTACGCGTATAGGTGTTCGCGATAAGACGTTTCGTTT TCGTTTACGCGGTTTTCGCGGGTTGAGTT
SEQ ID NO:93	DNMT3A 正向引物	GTTACGAATAAAGCGTTGGCG
SEQ ID NO:94	DNMT3A 反向引物	AACGAAACGTCTTATCGCGA
SEQ ID NO:95	DNMT3A 解决寡核苷酸	CCACGGACGGAGTGCGCGTTC/3C6/
SEQ ID NO:96	DOCK2 靶标DNA	GCCGGCCCCGCAGCATCCTCCTGCTCGCGGCTCTCCCGCCACCTGTCCCGCTCCCTGCCGCGCCCTGGGGCCCGCACC TACCCAC
SEQ ID NO:97	DOCK2 转化的DNA	GTCGGTTTCGTAGTATTTTTTTTGTTCGCGGTTTTTTCGTTATTTGTTTCGTTTTTTTGTCGCGTTTTGGGGTTCGTATTTA TTTAT
SEQ ID NO:98	DOCK2 正向引物	CGGTTTCGTAGTATTTTTTTGTTCG
SEQ ID NO:99	DOCK2 反向引物	GAACCCCAAAACGCGAC
SEQ ID NO:100	DOCK2 解决寡核苷酸	CGCCGAGGGCGGTTTTTTCG/3C6/
SEQ ID NO:101	DTX1 靶标DNA	CGCCTCCTGGGCTCCCCCCGGAGTGGGAGGGAGCCGCGGTCCCGCCTCCGCGCCCGTTCCCTCCCAGGCCCCTCGGC CGCCGCGCCGAGCTTTCCGCGCGTGGACAGACTGCCCGGCCGACGGACGGACGCAGG
SEQ ID NO:102	DTX1 转化的DNA	CGTTTTTTGGGTTTTTTTCGGAGTGGGAGGGAGTCGCGGTTTCGTTTTTCGCGTTCGTTTTTTTTTTAGGTTTTTTCGGTCG TCGCGTCGAGTTTTTCGCGCGTGGATAGATTGTTCGGTCGACGGACGGACGTAGG
SEQ ID NO:103	DTX1 正向引物	GAGTCGCGGTTTCGTTTTTC
SEQ ID NO:104	DTX1 反向引物	GACGCGACGACCGAAAAAC
SEQ ID NO:105	DTX1 解决寡核苷酸	CGCCGAGGCGCGTTCGTTTT/3C6/
SEQ ID NO:106	EMX1 靶标DNA	TCCGGCGCCGCGTTTTCTAGAGAACCGGGTCTCAGCGATGCTCATTTCAGCCCCCGTCTTAATGCAACAAACGAAACC CCACACGAACGAAAAGGAACATGTCTGCGCT
SEQ ID NO:107	EMX1 转化的DNA	TCGGCGTCGCGTTTTTTAGAGAATCGGGTTTTAGCGATGTTTATTTTAGTTTCGTTTTAATGTAATAAACGAAATTTTA TACGAACGAAAAGGAATATGTTTGCGTT
SEQ ID NO:108	EMX1 正向引物	GGCGTCGCGTTTTTTAGAGAA
SEQ ID NO:109	EMX1 反向引物	TTCCTTTTCGTTCGTATAAAATTTCGTT
SEQ ID NO:110	EMX1 解决寡核苷酸	CCACGGACGATCGGGTTTTAG/3C6/

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:111	FAM59B靶标DNA	GGGCCTGCTGGCCGGGGACCCGCGCGTCGAGCGCCTGGTGCGCGACAGCGCCTCCTACTGCCGCGAGGCGCTTCGAC CCCGACGAGTACTCCACGGCCGTGCGCGAGGCGCCCAGCGGAGCTCGCCGAAG
SEQ ID NO:112	FAM59B转化的DNA	GGGTTTGTTGGTCGGGGATTCGCGCGTCGAGCGTTTGGTGCGCGATAGCGTTTTTTATTGTCGCGAGCGTTTCGATT TCGACGAGTATTTTACGGTCGTGCGCGAGGCGTTAGCGGAGTTCGTCGAAG
SEQ ID NO:113	FAM59B正向引物	CGATAGCGTTTTTTATTGTCGCG
SEQ ID NO:114	FAM59B反向引物	GCACGACCGTAAAATACTCGTC
SEQ ID NO:115	FAM59B辫状寡核苷酸	CCACGGACGCGAAATCGAAAC/3C6/
SEQ ID NO:406	FAM59B正向引物v3	GTCGAGCGTTTGGTGCG
SEQ ID NO:407	FAM59B反向引物v3	CTCGTCGAAATCGAAACGC
SEQ ID NO:408	FAM59B辫状寡核苷酸v3	CGCGCCGAGGGCGATAGCGTTTTTTATTGTCG/3C6/
SEQ ID NO:116	FERMT3靶标DNA	TAGCAGCAGCCGCAGCCATGGCGGGGATGAAGACAGCCTCCGGGGACTACATCGACTCGTCATGGGAGCTGCGGG TGTTTGTGGGAGAGGAGGGACCCAGAGGCCGAGTCGGTCACCCTGCGGGTCACTGGGGAGTCGCAC
SEQ ID NO:117	FERMT3转化的DNA	TAGTAGTAGTCGTAGTTATGGCGGGGGATGAAGATAGTTTTCGGGGATTATATCGATTCGTTATGGGAGTTGCGGGT GTTTGTGGGAGAGGAGGGATTTAGAGGTCGAGTCGGTTATTTTGCGGGTTATTGGGGAGTCGTAT
SEQ ID NO:118	FERMT3正向引物	GTTTTCGGGGATTATATCGATTCG
SEQ ID NO:119	FERMT3反向引物	CCCAATAACCCGCAAAATAACC
SEQ ID NO:120	FERMT3辫状寡核苷酸	CGCCGAGGCGACTCGACCTC/3C6/
SEQ ID NO:121	FGF14靶标DNA	GTCCCAGAGACGCCCTAGGGTCAGAGGTCATCTCCGTGGCAACGGAAACTTCCCGCGCTACGGCGGCTCCAACGGG CCGCTTCCGCCGCATTGCGTAGCGAAGC
SEQ ID NO:122	FGF14转化的DNA	GTTTTAGAGACGTTTTAGGGTTAGAGGTTATTTTCGTGGTAACGGAAATTTTTCGCGTTACGGCGGTTTTAACGGGT CGTTTTCGTCGTATTGCGTAGCGAAGT
SEQ ID NO:123	FGF14正向引物	TTTCGTGGTAACGGAAATTTTTCG
SEQ ID NO:124	FGF14反向引物	CGACGAAAACGACCCGT
SEQ ID NO:125	FGF14辫状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGTTACGGCGG/3C6/
SEQ ID NO:126	FLJ34208靶标DNA	GCGCCCCGGCCGCAGGCGGAGGACAGGGAGGAGCGCACACGAGAAAGCTCCCACGCGCCCGCGCCTCGCCTCCGA CGGGAAGGCGCCTCTTCCGACCGTCCTGGATG
SEQ ID NO:127	FLJ34208转化的DNA	GCGTTTCGGTCGTAGGCGGAGGATAGGGAGGAGCGTATACGAGAAAGTTTTTACGCGTTCGCGTTTCGTTTTCGAC GGGAAGGCGTTTTTTTTCGATCGTTTTGGATG
SEQ ID NO:128	FLJ34208正向引物	GAGCGTATACGAGAAAGTTTTTACG
SEQ ID NO:129	FLJ34208反向引物	AACGCCTTCCCGTCGAA
SEQ ID NO:130	FLJ34208辫状寡核苷酸	CCACGGACG GCGTTCGCGTTT/3C6/
SEQ ID NO:131	FLJ45983靶标DNA	CGAGAGGGCGCGAGCACACGCCGAGGCCATGGAGGTGACGGCGGACCAGCCGCGCTGGGTGAGCCACCACCACCC CGCCGTGCTCAACGGGCAGCACCCCGGACACGCAC
SEQ ID NO:132	FLJ45983转化的DNA	CGAGAGGGCGCGAGTATAGTCGAGGTTATGGAGGTGACGGCGGATTAGTCGCGTTGGGTGAGTTATTATTATTTC GTCGTGTTTAACGGGTAGTATTCGGATACGTAT
SEQ ID NO:133	FLJ45983正向引物	GGGCGCGAGTATAGTCG
SEQ ID NO:134	FLJ45983反向引物	CAACGCGACTAATCCGC
SEQ ID NO:135	FLJ45983辫状寡核苷酸	CGCCGAGGCCGTCACCTCCA/3C6/

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:409	FU45983正向引物v4	CGAGGTTATGGAGGTGACG
SEQ ID NO:410	FU45983反向引物v4	CGAATACTACCCGTTAAACACG
SEQ ID NO:411	FU45983_辫状寡核苷酸v4	AGGCCACGGACGGGCGGATTAGTCGCG/3C6/
SEQ ID NO:136	GRIN2D靶标DNA	CGCCCCCTCACCTCCCCGATCATGCCGTTCCAGACGCCATCGATCTTCTTTCCGTGCTTGCCATTGGTGACCAGGTAG AGGTCGTAGCTGAAGCCGATGGTATGCGCCAGCCGCTTCAGAATGTCGATGCAGAAACCCTTG
SEQ ID NO:137	GRIN2D转化的DNA	CGTTTTTTTATTTTTTCGATTATGTCGTTTTAGACGTTATCGATTTTTTTTTTCGTGTTTGTTATTGGTGATTAGGTAGAG GTCGTAGTTGAAGTCGATGGTATGCGTTAGTCGTTTTAGAATGTCGATGTAGAAATTTTTG
SEQ ID NO:138	GRIN2D正向引物	TCGATTATGTCGTTTTAGACGTTATCG
SEQ ID NO:139	GRIN2D反向引物	TCTACATCGACATTCTAAAACGACTAAC
SEQ ID NO:140	GRIN2D辫状寡核苷酸	CCACGGACGCGCATACCATCG/3C6/
SEQ ID NO:141	HIST1H2BE靶标DNA	CGGCGAGGCTTCCCGCCTGGCGCATTACAACAAGCGCTCGACCATCACCTCCAGGGAGATCCAGACGGCCGTGCGC CTGCTGCTTCCCGGGGA
SEQ ID NO:142	HIST1H2BE转化的DNA	CGGCGAGGTTTTTCGTTTGGCGTATTATAATAAGCGTTCGATTATTATTTTTAGGGAGATTTAGACGGTCGTGCGTTT GTTGTTTTTCGGGGA
SEQ ID NO:143	HIST1H2BE正向引物	TGGCGTATTATAATAAGCGTTCG
SEQ ID NO:144	HIST1H2BE反向引物	AACAACAAACGCACGACC
SEQ ID NO:145	HIST1H2BE辫状寡核苷酸	CCACGGACGCGTCTAAATCTC/3C6/
SEQ ID NO:412	HOPX靶标DNA	GGCGGCGCCGCGACCGCCTTCCTTCGCTGCGTCCCGCCCGCTCCACGCCTCGCTCACCGCCGCCGCTTCTCCCTGCCC CGCAGCGCGCAGGGACCATGTCGGCGGAGACCGCGAGCGGCCCCACAGAGGACCAGGTGGAAATCCTGGAGTAC AACTTCAACAAGGTCGACAAGCACCCGGATTCCACCACGCTGTGCCTCATCGCGGCCGAGGCAGGCCTTTCCGAGG AGGAGACCCAGGTGCGTCCCCACACGCGCCCAGCGCGCCCCGACCCCTGCCTGGGCTGAGCCTTCTCGCGGCTGGG CGGTCCTGTTCGTCCGCGCCTCCCGC
SEQ ID NO:413	HOPX转化的DNA	GGCGGCGTCGCGATCGTTTTTTTTCGTTGCGTTTCGTTTTACGTTTCGTTTATCGTCGTCGTTTTTTTTTGTTTCG TAGCGCGTAGGGATTATGTCGGCGGAGATCGCGAGCGGTTTTTATAGAGGATTAGGTGGAAATTTTGGAGTATAATT TTAATAAGGTCGATAAGTATTCGGATTTTTATTACGTTGTGTTTTTATCGCGGTCGAGGTAGGTTTTTTCGAGGAGGAG ATTTAGGTGCGTTTTTTATACGCGTTTAGCGCGTTTCGATTTTTTGTTTGGGTTGAGTTTTTTTCGCGGTTGGGCGGTTTTG TTCGTTCGCGTTTTTCGT
SEQ ID NO:414	HOPX 2236正向引物	GCGTCGCGATCGTTTTTTTTCG
SEQ ID NO:415	HOPX 2236反向引物	AACGACGACGATAAACGAAACGTA
SEQ ID NO:416	HOPX 2236辫状寡核苷酸	AGGCCACGGACGGTTGCGTTTCGTTTCGTTT/3C6/
SEQ ID NO:417	HOPX 2149正向引物	GTAGCGCGTAGGGATTATGTCG
SEQ ID NO:418	HOPX 2149反向引物	TTTCCACCTAATCCTCTATAAAACCGC
SEQ ID NO:419	HOPX 2149辫状寡核苷酸	AGGCCACGGACG CTCGCGATCTCCGC/3C6/
SEQ ID NO:420	HOPX正向引物	ACGTTGTGTTTTATCGCGG
SEQ ID NO:421	HOPX反向引物	CTAAACGCGTATAAAAACGCAC
SEQ ID NO:422	HOPX辫状寡核苷酸	AGGCCACGGACGGTCGAGGTAGGTTTTTTCGA
SEQ ID NO:146	HOXA9靶标DNA	GGGCGGGCCAGGCGCTGGGCACGGTGATGGCCACCACTGGGGCCCTGGGCAACTACTACGTGGACTCGTTCCTGC TGGGCGCCGACGCCGCGGATGAGCTG

图6(续)

	描述	序列(全部以5’ 至3’ 示出)
SEQ ID NO:147	HOXA9转化的DNA	GGGCGGGTTAGGCGTTGGGTACGGTGATGGTTATTATTGGGGTTTTGGGTAATTATTACGTGGATTCGTTTTTGTTG GGCGTCGACGTCGCGGATGAGTTG
SEQ ID NO:148	HOXA9正向引物	TTGGGTAATTATTACGTGGATTCG
SEQ ID NO:149	HOXA9反向引物	ACTCATCCGCGACGTC
SEQ ID NO:150	HOXA9 糖状寡核苷酸	CCACGGACGCGACGCCCAACA/3C6/
SEQ ID NO:423	HOXA9反向引物v2	CAACTCATCCGCGACG
SEQ ID NO:424	HOXA9 糖状寡核苷酸v2	AGGCCACGGACGGTCGACGCCCAACAA/3C6/
SEQ ID NO:151	HOXB2靶标DNA	GGGCCATTGCCAGAAGACGTCTTCTCGGGGCGCCAGGATTCACCTTTCCTTCCCGACCTCAACTTCTTCGCGGCCGAC TCCTGTCTCCAGCTATC
SEQ ID NO:152	HOXB2转化的DNA	GGGTTATTGTTAGAAGACGTTTTTTCGGGGCGTTAGGATTTATTTTTTTTTTTTCGATTTTAATTTTTTTCGCGGTCGATTT TTGTTTTTAGTTATT
SEQ ID NO:153	HOXB2正向引物	GTTAGAAGACGTTTTTTCGGGG
SEQ ID NO:154	HOXB2反向引物	AAAACAAAAATCGACCGCGA
SEQ ID NO:155	HOXB2 糖状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGTTAGGATTT/3C6/
SEQ ID NO:425	HOXB2 糖状寡核苷酸2	CGCGCCGAGGGCGTTAGGATTTATTTTTTTTTTTCGA/3C6/
SEQ ID NO:426	IFFO1靶标DNA	CGGGACAGAGCCGACCAATCAGGCGGCTCGGCAGCGGGGCAGAGGTCAGGGGGGCGGGCCGAGGGGAAGCCAA
SEQ ID NO:427	IFFO1转化的DNA	CGGGATAGAGTCGATTAATTAGGCGGTTCGGTAGCGGGGTAGAGGTTAGGGGGCGGGTCGAGGGGAAGTTAA
SEQ ID NO:428	IFFO1正向引物	CGGGATAGAGTCGATTAATTAGGC
SEQ ID NO:429	IFFO1反向引物	TAACTTCCCCTCGACCCG
SEQ ID NO:430	IFFO1 糖状寡核苷酸	CGCGCCGAGGCGGTTCGGTAGCGG/3C6/
SEQ ID NO:156	KLHDC7B靶标DNA	GGCCCCGGAAGCCCAGCTCCCGGGCCCTGGAGCCCGCCACGGCGGCAGCCCTGCGGCGGCGGCTGGACCTGGGCA GTTGCCTGGACGTGCTGCTGGCCTTTGCCCAGCA
SEQ ID NO:157	KLHDC7B转化的DNA	GGTTTCGGAAGTTTAGTTTTCGGGTTTTGGAGTTCGTTACGGCGGTAGTTTTGCGGCGGCGGTTGGATTTGGGTAGT TGTTTGGACGTGTTGGTTTTTGTTTAGTA
SEQ ID NO:158	KLHDC7B正向引物	AGTTTTCGGGTTTTGGAGTTCGTTA
SEQ ID NO:159	KLHDC7B反向引物	CCAAATCCAACCGCCGC
SEQ ID NO:160	KLHDC7B 糖状寡核苷酸	CGCCGAGGACGGCGGTAGTT/3C6/
SEQ ID NO:161	LOC100129726靶标DNA	GGCGGCGCCGGCGGCTGCGCGGGGGGCGCCAGGCCCTGCTGCTGCTGCTGACTGCGGTAGTAGGCGGC GGCGGCCACGGCGGCAAAGTTGTGGGTCTGGA
SEQ ID NO:162	LOC100129726转化的DNA	GGCGGCGTCGGCGGTTGCGCGGGGGGCGTTAGGTTTTGTTGTTGTTGTTGATTGCGGTAGTAGGCGGCG GCGGTTACGGCGGTAAAGTTGTGGGTTTGGA
SEQ ID NO:163	LOC100129726正向引物	TTGATTGCGGTAGTAGGCG
SEQ ID NO:164	LOC100129726反向引物	AACCCACAACTTTACCGCC
SEQ ID NO:165	LOC100129726 糖状寡核苷酸	CGCCGAGGCGTAACCGCCGC/3C6/
SEQ ID NO:166	MATK靶标DNA	GGTTTCCCCCCACCCCGGCCTCGGGGTCTCTCCACGTCTCCCCGCCGACGTGCTCACCTGCTCAGGGGGGCGCCCCCGA GCCGCGCCCCCGCGCCCCGCCCCCAGGAGGGCCTCCCGCGAGCCGGCTGCACACCCCGAGGCGGTCCCGGCTGCACAAC

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:167	MATK转化的DNA	GGTTTTTTTTTATTTCGGTTTCGGGGTTTTTTTACGTTTTTTCGTCGACGTGTTTATTTGTTTAGGGGGCGTTTTCGAGT CGCGTTTCGCGTTCGTTTTTTAGGAGGGTTTTCGCGAGTCGGTTGTATATTTCGAGGCGGTTTCGGTTGTATAAT
SEQ ID NO:168	MATK正向引物	GTTTCGGGGTTTTTTTTACGTTTTTTCG
SEQ ID NO:169	MATK反向引物	AAACGCGACTCGAAAACGC
SEQ ID NO:170	MATK酮米塞核苷酸	CGCCGAGGGTCGACGTGTTT/3C6/
SEQ ID NO:171	MAX_Chr10.225靶标DNA	CTCCGGTTTTCGCGGTTCTCAGCGATATTAGGCGCGGCCAGTGTCTGAAAGCTCCTCGGGGTTACGTCCTGGGGCGA CTGGAGGCGGCTCACGAC
SEQ ID NO:172	MAX_Chr10.225转化的DNA	TTTCGGTTTTCGCGGTTTTTAGCGATATTAGGCGCGGTTAGTGTTTGAAAGTTTTTCGGGGTTACGTTTTGGGGCGAT TGGAGGCGGTTTACGAT
SEQ ID NO:173	MAX_Chr10.225正向引物	CGGTTTTTAGCGATATTAGGCG
SEQ ID NO:174	MAX_Chr10.225反向引物	CCCAAAACGTAACCCCGA
SEQ ID NO:175	MAX_Chr10.225酮米塞核苷酸	CGCCGAGGGCGGTTAGTGTT/3C6/
SEQ ID NO:176	MAX_Chr10.226靶标DNA	CGACGGCCGCGGAGGAGGAAGGCCAGGGGGAAATTTGCATTTCGTAAAACCGCGGTTAAGAAATGACGATGCCAC GTAGACAAGCCAGTTGTGACGTTCAGCACAACGTGCTACTGAACTACCGAGATCCGCCACCAAATGGC
SEQ ID NO:177	MAX_Chr10.226转化的DNA	CGACGGTCGCGGAGGAGGAAGGTTAGGGGGAAATTTGTATTTCGTAAAATCGCGGTTAAGAAATGACGATGTTAC GTAGATAAGTTAGTTGTGACGTTTAGTATAACGTGTTATTGAATTATCGAGATTCGTTATTAAATGGT
SEQ ID NO:178	MAX_Chr10.226正向引物	GGGAAATTTGTATTTCGTAAAATCG
SEQ ID NO:179	MAX_Chr10.226反向引物	ACAACTAACTTATCTACGTAACATCGT
SEQ ID NO:180	MAX_Chr10.226酮米塞核苷酸	CCACGGAACGGCGGTTAAGAAA/3C6/
SEQ ID NO:181	MAX.chr12.52靶标DNA	GGCTTGGGGTCCAGCCGCCCGCCCCTGCCGCCACCGCACCATGTCCTGCCTCTACTCCCGCCTCAGCGCCCCCTGCGG GGTCCGCGCCTTCAGCTGCATCTCGGCCTGCGGGCCCC
SEQ ID NO:182	MAX.chr12.52转化的DNA	GGTTTGGGGTTTAGTCGTTCGTTTTTGTCGTTATCGTATTATGTTTTGTTTTTATTTTCGTTTTTAGCGTTTTTTGCGGGG TTCGCGTTTTTAGTTGTATTTCGGTTTGCGGGTTTT
SEQ ID NO:183	MAX.chr12.52正向引物	TCGTTCGTTTTTGTCGTTATCG
SEQ ID NO:184	MAX.chr12.52反向引物	AACCGAAATACAACTAAAAACGC
SEQ ID NO:185	MAX.chr12.52酮米塞核苷酸	CCACGGACGCGAACCCCGCAA/3C6/
SEQ ID NO:186	MAX.chr16.50靶标DNA	GGAAGGCTGCAGCGAGAGATTTACATATTCATCCGAGCTTAAGGAAGCCGCGATAATGCAGGTACAGCCCGAAACC CACGCCCCCAGACCTTATCTGCGCGCCCCGCC
SEQ ID NO:187	MAX.chr16.50转化的DNA	GGAAGGTTGTAGCGAGAGATTTATATATTTATTCGAGTTTAAGGAAGTCGCGATAATGTAGGTATAGTTCGAAATTT ACGTTTTTAGATTTTATTTGCGCGTTTCGTT
SEQ ID NO:188	MAX.chr16.50正向引物	TTCGAGTTTAAGGAAGTCG
SEQ ID NO:189	MAX.chr16.50反向引物	TCTAAAAACGTAAATTTCGAACT
SEQ ID NO:190	MAX.chr16.50酮米塞核苷酸	CCACGGACGGCGATAATGTAG/3C6/
SEQ ID NO:191	MAX.chr19.16靶标DNA	GGAGTTATTTTTAACCATCGCCTCCCAGAACATTACGGAGCTTCCTCTCTCCAACACGCAGGAAACCCTACTTGGCTG TGCTTCCTGCTAACACGAGGCCCTGCGATTGCTGAGAACAACAGCCCCGAGACTGCGCG
SEQ ID NO:192	MAX.chr19.16转化的DNA	GGAGTTATTTTTAATTATCGTTTTTTAGAATATTACGGAGTTTTTTTTTTTTTTAATACGTAGGAAATTTTATTTGGTTGTG TTTTTTGTTAATACGAGGTTTTGCGATTGTTGAGAATAATAGTTTCGAGATTGCGCG

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:193	MAX.chr19.16正向引物	TTTAATTATCGTTTTTTAGAATATTACGGA
SEQ ID NO:194	MAX.chr19.16反向引物	ACTATTATTCTCAACAATCGCAAAAC
SEQ ID NO:195	MAX.chr19.16辫状寡核苷酸	CCACGGACGCCTCGTATTAAC/3C6/
SEQ ID NO:196	MAX.chr19.37靶标DNA	GGCGGGCGCTTGGCCAAACAGCCCAAGACTGCGGAATCACACTCGCCACTGTGTACCTGGACGCCATCTGCAGACC CAGCGCCTGCGGGGATTCCGGAAACGGGAGAGCGGGCTTCC
SEQ ID NO:197	MAX.chr19.37转化的DNA	GGCGGGCGTTTGGTTAAATAGTTTAAGATTGCGGAATTATATTCGTTATTGTGTATTTGGACGTTATTTGTAGATTTA GCGTTTGCGGGGATTTCGGAAACGGGAGAGCGGGTTTTT
SEQ ID NO:198	MAX.chr19.37正向引物	AGTTTAAGATTGCGGAATTATATTCGT
SEQ ID NO:199	MAX.chr19.37反向引物	TTCCGAAATCCCCGCAA
SEQ ID NO:200	MAX.chr19.37辫状寡核苷酸	CGCCGAGGAACGCTAAATCT/3C6/
SEQ ID NO:201	MAX_Chr8.124靶标DNA	CGCAGGCTGAGGCCCTCGGGTCCCCAGCGGGTCCTCGCCATCAGTCACTCTCTACGGGCCAGGCCTGGGGGTCACG GCCTGCAGGAGCCTCCCTGCGCGGCCCCACTCCCTCATCTGCGACCCCGTGGGGAGGCGACCCTGACCACCCTCGTT CCG
SEQ ID NO:202	MAX_Chr8.124转化的DNA	CGTAGGTTGAGGTTTTCGGGTTTTTAGCGGGTTTTCGTTATTAGTTATTTTTTACGGGTTAGGTTTGGGGGTTACGGT TTGTAGGAGTTTTTTTTGCGCGGTTTTATTTTTTTTATTTGCGATTTCGTGGGGAGGCGATTTTGATTATTTTCGTTTCG
SEQ ID NO:203	MAX_Chr8.124正向引物	GGTTGAGGTTTTCGGGTTTTTAG
SEQ ID NO:204	MAX_Chr8.124反向引物	CCTCCCCACGAAATCGC
SEQ ID NO:205	MAX_Chr8.124辫状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGGGTTTTCGT/3C6/
SEQ ID NO:206	MAX_Chr8.124正向引物v2	AGGAGTTTTTTTGCGCGG
SEQ ID NO:207	MAX_Chr8.124反向引物v2	ACGAAAATAATCAAAATCGCCTCC
SEQ ID NO:208	MAX_Chr8.124辫状寡核苷酸v2	CGCCGAGGCCCACGAAATCG/3C6/
SEQ ID NO:209	MAX_Chr8.145靶标DNA	CGGGGGAGGGCGGCATCAGCCAGAGCCTCAGCCGACGGCGCTCCCCAGGTCCACTTCCCGCTCCGATACCCTCCCC CTAAGCACGATACCCAGGGCCCAGGGCTGCTCTTGGCG
SEQ ID NO:210	MAX_Chr8.145转化的DNA	CGGGGGAGGGCGGTATTAGTTTTAGAGTTTTAGTCGACGGCGTTTTTTAGGTTTATTTTTCGTTTCGATATTTTTTTTTTA AGTACGATATTTAGGGTTTAGGGTTGTTTTTGGCG
SEQ ID NO:211	MAX_Chr8.145正向引物	GCGGTATTAGTTTAGAGTTTTAGTCG
SEQ ID NO:212	MAX_Chr8.145反向引物	ACAACCCTAAACCCTAAATATCGT
SEQ ID NO:213	MAX_Chr8.145辫状寡核苷酸	CCACGGACGGACGGCGTTTTT/3C6/
SEQ ID NO:214	MAX_Chr1.110靶标DNA	CTCCGCTCCCCGCAGGCCTGGCCGCGCGACGGGCACCCAGCGGGTTGTTATCAATTATTCAGGCCCCAAGTTCACGG GCACTGCATCCATTTCCCTCGCGTGCGCCC
SEQ ID NO:215	MAX_Chr1.110转化的DNA	TTTCGTTTTTCGTAGGTTTGGTCGCGCGACGGGTATTTAGCGGGTTGTTATTAATTATTTTAGGTTTTAAGTTTACGGG TATTGTATTTATTTTTTTCGCGTGCGTTT
SEQ ID NO:216	MAX_Chr1.110正向引物	TTTCGTAGGTTTGGTCGCG
SEQ ID NO:217	MAX_Chr1.110反向引物	AACCTAAATAATTAATAACAACCCGC
SEQ ID NO:218	MAX_Chr1.110辫状寡核苷酸	CCACGGACGGCGACGGGTATT/3C6/
SEQ ID NO:219	NFIX靶标DNA	GTGGGCCGGGCGTGACGCGCGGTCAAAGTGCAATGATTTTTCAGTTCGGTTGGCTAAACAGGGTCAGAGCTGAGA GCGAAGCAGAAGG

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:220	NFIX转化的DNA	GTGGGTCGGGCGTGACGCGCGGTTAAAGTGTAATGATTTTTTAGTTCGGTTGGTTAAATAGGGTTAGAGTTGAGAG CGAAGTAGAAGG
SEQ ID NO:221	NFIX正向引物	TGGTTCGGGCGTGACGCG
SEQ ID NO:222	NFIX反向引物	TCTAACCCTATTTAACCAACCGA
SEQ ID NO:223	NFIX辅助寡核苷酸	CGCCGAGGGCGGTTAAAGTG/3C6/
SEQ ID NO:224	NKX2-6靶标DNA	GGACCTCCTCGGCCCCCGCCCCATCCGCCTTCGGGATGCTGCTGAGCCCCGTCACCTCCACCCCCTTCTCGGTCAAGGA CATCCTGCGACTGGAG
SEQ ID NO:225	NKX2-6转化的DNA	GGATTTTTTCGGTTTCGTTTTATTCGTTTTCGGGATGTTGTTGAGTTTCGTTATTTTTATTTTTTTTTCGGTTAAGGATA TTTTGCGATTGGAG
SEQ ID NO:226	NKX2-6正向引物	GATTTTTTCGGTTTCGTTTTATTCG
SEQ ID NO:227	NKX2-6反向引物	CAATCGCAAAATATCCTTAACCGA
SEQ ID NO:228	NKX2-6辅助寡核苷酸	CCACGGACGGTTTTCGGGATG/3C6/
SEQ ID NO:229	OPLAH靶标DNA	CTGTCAGTGCTGACCGAGCGCCGCGCCTTCCGGCCATACGGGCTCCACGGTGCGCGGTTCCCCAGCCCTCGCGGCCC TCCCCGCCCCCG
SEQ ID NO:230	OPLAH转化的DNA	TTGTTAGTGTTGATCGAGCGTCGCGTTTTTCGGTTATACGGGTTTTACGGTGCGCGGTTTTTTAGTTTTCGCGGTTTTT TTCGTTTTCG
SEQ ID NO:231	OPLAH正向引物	CGTCGCGTTTTTCGGTTATACG
SEQ ID NO:232	OPLAH反向引物	CGCGAAAACTAAAAAACCGCG
SEQ ID NO:233	OPLAH辅助寡核苷酸	CCACGGACGGCACCGTAAAAC/3C6/
SEQ ID NO:234	PARP15靶标DNA	CGGAGTATGGTGAGGAGCGCGGGGGACGGGTGCGGGAAGGGGACAGCAGGGCTGAGCCTGGGGCCCGCAAGAC CCAGCAGCCCGAGCGGGCGCAGAGACCCCACGCCACGCACA
SEQ ID NO:235	PARP15转化的DNA	CGGAGTATGGTGAGGAGCGCGGGGGACGGGTGCGGGAAGGGGATAGTAGGGTTGAGTTTGGGGTTCGTAAGAT TTAGTAGTTCGAGCGGGCGTAGAGATTTTACGTTACGTATA
SEQ ID NO:236	PARP15正向引物	GGTTGAGTTTGGGGTTCG
SEQ ID NO:237	PARP15反向引物	CGTAACGTAAAATCTCTACGCCC
SEQ ID NO:238	PARP15辅助寡核苷酸	CCACGGACGCGCTCGAACTAC/3C6/
SEQ ID NO:239	PRDM14靶标DNA	GGAGAGCAGCCCGCAGAACCTGGCCGCGTACTACACGCCTTTCCCGTCCTATGGACACTACAGAAACAGCCTGGCC ACCGTGGAGGAAGACTTCC
SEQ ID NO:240	PRDM14转化的DNA	GGAGAGTAGTTCGTAGAATTTGGTCGCGTATTATACGTTTTTTTCGTTTTATGGATATTATAGAAATAGTTTGGTTAT CGTGGAGGAAGATTTTT
SEQ ID NO:241	PRDM14正向引物	GAGTAGTTCGTAGAATTTGGTCG
SEQ ID NO:242	PRDM14反向引物	CCACGATAACCAAACTATTTCTATAATATCC
SEQ ID NO:243	PRDM14辅助寡核苷酸	CCACGGACGGCGTATTATACG/3C6/
SEQ ID NO:244	PRDM14正向引物v3	GGAGAGTAGTTCGTAGAATTTGG
SEQ ID NO:245	PRDM14反向引物v3	CTATTTCTATAATATCCATAAAACGAAAAAAACGT
SEQ ID NO:246	PRDM14辅助寡核苷酸v3	CCACGGACGGTCGCGTATTAT/3C6/
SEQ ID NO:247	PRKCB_28靶标DNA	GGGAAGGTGCCCTGCGCGCGCGCGCTCACCAGATGAAGTCGGTGCAGTGGCTGCAGAAGGTGGGCTGCTTGAAGA AGCGGGCGGTGAATTTG

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:248	PRKCB_28转化的DNA	GGGAAGGTGTTTTGCGCGCGCGCGTTTATTAGATGAAGTCGGTGTAGTGGTTGTAGAAGGTGGGTTGTTTGAAGA AGCGGGCGGTGAATTTG
SEQ ID NO:249	PRKCB_28正向引物	GGAAGGTGTTTTGCGCG
SEQ ID NO:250	PRKCB_28反向引物	CTTCTACAACCACTACACCGA
SEQ ID NO:251	PRKCB_28糖米塞核苷酸	CCACGGACGGGCGCGCGTTTAT/3C6/
SEQ ID NO:252	PTGDR靶标DNA	GCCTCGGGGCCCGGGGACTCACAATTACGGGCAGAGAACACATAGTGAAGAGCACGGTCATCAGCGCCAGCAGCA GGAGGTGATCCAGCTCCTCCAGGGGCTGAGGG
SEQ ID NO:253	PTGDR转化的DNA	GTTTCGGGGTTCGGGGATTTATAATTACGGGTAGAGAATATATAGTGAAGAGTACGGTTATTAGCGTTAGTAGTAG GAGGTGATTTAGTTTTTTTAGGGGTTGAGGG
SEQ ID NO:254	PTGDR正向引物	GGGTTCGGGGATTTATAATTACGG
SEQ ID NO:255	PTGDR反向引物	CCTCCTACTACTAACGCTAATAACC
SEQ ID NO:256	PTGDR糖米塞核苷酸	CCACGGAACGCGTACTCTTCAC/3C6/
SEQ ID NO:257	PTGDR_9靶标DNA	GGCGGCTGCAGCGGCACCCGCGCTCCTGCACCAGGGACTGTGCCGAGCCGCGCGGCGACGGGAGGGAAGCGTCCC CTCAG
SEQ ID NO:258	PTGDR_9转化的DNA	GGCGGTTGTAGCGGTATTCGCGTTTTTGTATTAGGGATTGTGTCGAGTCGCGCGCGGACGGGAGGGAAGCGTTTTT TTAG
SEQ ID NO:259	PTGDR_9正向引物	GTTGTAGCGGTATTCGCG
SEQ ID NO:260	PTGDR_9反向引物	CTTCTCTCCCGTCCGCGC
SEQ ID NO:261	PTGDR_9糖米塞核苷酸	CGCCGAGGCGCGACTCGACA/3C6/
SEQ ID NO:262	RASSF1(人类)靶标DNA	TCCAGAAACACGGGTATCTCCGCGTGGTGCTTTGCGGTCGCCGTCGTTGTGGCCGTCCGGGGTGGGGTGTGAGGA GGGGACGAAGGAGGGAAGGAAGGGCAAGGCGGGGGGGGGCTCTGCGAGAGCGCGCCCAGCCCCGCCTTC
SEQ ID NO:263	RASSF1(人类)转化的DNA	TTTAGAAATACGGGTATTTTCGCGTGGTGTTTTGCGGTCGTCGTTGTGGTCGTTCGGGGTGGGGTGTGAGGAG GGGACGAAGGAGGGAAGGAAGGGTAAGGCGGGGGGGGGTTTTGCGAGAGCGCGTTTAGTTTCGTTTTT
SEQ ID NO:264	RASSF1(人类)正向引物	AGAAATACGGGTATTTTCGCG
SEQ ID NO:265	RASSF1(人类)反向引物	CCACAACGACGACGACC
SEQ ID NO:266	RASSF1(人类)糖米塞核苷酸	CCACGGACGCGCAAAACACCA/3C6/
SEQ ID NO:267	SHOX2靶标DNA	CGGTCGGGCAGGCGGGACGGAGATTACCTGGCTGTCCAGGGGACCTTATGCAGGGTTTGGCCCGAGCCCAGGGGC AGCGAGGGGGCGTCTGCGGATGCGGCTCCCTGTGCGGCACAACACC
SEQ ID NO:268	SHOX2转化的DNA	CGGTCGGGTAGGCGGGACGGAGATTATTTGGTTGTTTAGGGGATTTTATGTAGGGTTTGGTTCGAGTTTAGGGGTA GCGAGGGGCGTTTGCGGATGCGGTTTTTTGTGCGGTATAATATT
SEQ ID NO:269	SHOX2正向引物	GTTCGAGTTTAGGGGTAGCG
SEQ ID NO:270	SHOX2反向引物	CCGCACAAAAAACCGCA
SEQ ID NO:271	SHOX2糖米塞核苷酸	CCACGGACGATCCGCAAACGC/3C6/
SEQ ID NO:272	SHROOM1靶标DNA	CCGGAGCACTCGCCGCTGCGCGCCCTGAAGCCGCTGGCGGTAGGCGGCCCTCGAG
SEQ ID NO:273	SHROOM1转化的DNA	TCGGAGTATTCGTCGTTGCGCGTTTTGAAGTCGTTGGCGGTAGGCGGTTTTCGAG
SEQ ID NO:274	SHROOM1正向引物	GGAGTATTCGTCGTTGCG
SEQ ID NO:275	SHROOM1反向引物	CGAAAACCGCCTACCGC
SEQ ID NO:276	SHROOM1糖米塞核苷酸	CGCCGAGGGCGTTTTGAAGT/3C6/

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:277	SKI靶标DNA	CCCGGGCCTACGGTCCTCCCGCCACCTCCACGGGGCGGCTGTTGGGGCCCCACCAGGCAGAGCCGTGTTCTCAGGC GTTGGCTCTCATGGAGGTGG
SEQ ID NO:278	SKI转化的DNA	TTCGGGTTTACGGTTTTTTCGTTATTTTTACGGGGCGGTTGTTGGGGTTTTATTAGGTAGAGTCGTGTTTTTAGGCGT TGGTTTTTATGGAGGTGG
SEQ ID NO:279	SKI正向引物	ACGGTTTTTTCGTTATTTTTACGGG
SEQ ID NO:280	SKI反向引物	CAACGCCTAAAAACACGACTC
SEQ ID NO:281	SKI糊米寡核苷酸	CGCCGAGGGGCGGTTGTGG/3C6/
SEQ ID NO:282	S1PR4靶标DNA	GGGCCTGTCCCGTTCCCTGCTCCCCATACAGGCGAGGCTGCGTGCACACAGCTTCCTGTACCCCAGGAGGGCCTGCC TGGCACGCACCCGGTGGCTGCACCATCCACACGCAAGACTGCAACTTCAGATGCTCCGCACGCTGGAGATG
SEQ ID NO:283	S1PR4转化的DNA	GGGTTTGTTTCGTTTTTTGTTTTTTATATAGGCGAGGTTGCGTGTATATAGTTTTTTGTATTTTAGGAGGGTTTGTTTG GTACGTATTCGGTGGTTGTATTATTTATACGTAAGATTGTAATTTTAGATGTTTCGTACGTTGGAGATG
SEQ ID NO:284	S1PR4正向引物	TTATATAGGCGAGGTTGCGT
SEQ ID NO:285	S1PR4反向引物	CTTACGTATAAATAATACAACCACCGAATA
SEQ ID NO:286	S1PR4糊米寡核苷酸	CCACGGACGACGTACCAAACA/3C6/
SEQ ID NO:287	SLC12A8靶标DNA	CGGAGCTAGGAGGGTGGGGCTCGGAGGGCGCAGGAAGAGCGGCTCTGCGAGGAAAGGGAAAGGGAGAGGCGCT TCTGGGAAGGGACCC
SEQ ID NO:288	SLC12A8转化的DNA	CGGAGTTAGGAGGGTGGGGTTCGGAGGGCGTAGGAAGAGCGGTTTTGCGAGGAAAGGGAAAGGGAGAGGTCGTT TTTGGGAAGGGATTT
SEQ ID NO:289	SLC12A8正向引物	TTAGGAGGGTGGGGTTCG
SEQ ID NO:290	SLC12A8反向引物	CTTTCCTCGCAAAACCGC
SEQ ID NO:291	SLC12A8糊米寡核苷酸	CCACGGACGGGGAGGGCGTAGG/3C6/
SEQ ID NO:292	SOBP靶标DNA	GCCCCGGCGGGCCCCGAGGCGGCCGCGGCCTGCAACGTCATCGTGAACGGCACGCGCGG
SEQ ID NO:293	SOBP转化的DNA	GTTTCGGCGGGTTTCGAGGCGGTCGCGGTTTGTAACGTTATCGTGAACGGTACGCGCGG
SEQ ID NO:294	SOBP正向引物	TTTCGGCGGGTTTCGAG
SEQ ID NO:295	SOBP反向引物	CGTACCGTTCACGATAACGT
SEQ ID NO:296	SOBP糊米寡核苷酸	CGCCGAGGGCGCGGTCGCGGT/3C6/
SEQ ID NO:297	SOBP糊米寡核苷酸v2	CGCCGAGGTTACAAACCGCG/3C6/
SEQ ID NO:431	SOBP糊米寡核苷酸v3	CGCGCCGAGGTTACAAACCGCGACCG/3C6/
SEQ ID NO:298	SPOCK2靶标DNA	CTAGGCGAGATGGTGGAAGGCGTGTCCGTACGGGGGTGGGCTGGGGTCCCCGTGCAGAAGGGGCGCGCGAGGACC CAGGCTGGTTTTCCC
SEQ ID NO:299	SPOCK2转化的DNA	TTAGGCGAGATGGTGGAAGGCGTGTTCGTACGGGGGTGGGTTGGGGTTTTCGTGTGTAGAAGGGCGCGCGAGGATT TAGGTTGGTTTTTTT
SEQ ID NO:300	SPOCK2正向引物	CGAGATGGTGGAAGGCG
SEQ ID NO:301	SPOCK2反向引物	GCGCCCTTCTACACGAA
SEQ ID NO:302	SPOCK2糊米寡核苷酸	CCACGGACGGTGTTCGTACGG/3C6/
SEQ ID NO:303	ST8SIA1靶标DNA	GCGCTGCTGCGCCGCCAGGCAAGGCGAGGGTCCGGGAGAAGGCTCGGCTCCCTCCTAAACATGTGGCCCGTGGCG TCCCCTTGTCCCCTCCGAGCGATGCTCCTGCGCCCTTCGCCGCCTCCCGCGCTGCTGCGCCGCCAGGCAA

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:304	ST8SIA1转化的DNA	GGCGAGGGTTCGGGAGAAGGTTCGGTTTTTTTTTAAATATGTGGTTCGTGGCGTTTTTTTGTTTTTTTCGAGCGATGT TTTTGCGTTTTTCGTCGTTTTTCGCGTTGTTGCGTCGTTAGGTAA
SEQ ID NO:305	ST8SIA1正向引物	AAATATGTGGTTCGTGGCGTT
SEQ ID NO:306	ST8SIA1反向引物	ACGCAACAACGCGAAAAAC
SEQ ID NO:307	ST8SIA1解冻寡核苷酸	CGCCGAGGCGACGAAAAACG/3C6/
SEQ ID NO:308	ST8SIA1_22靶标DNA	ACGAGAAAGAGATCGTGCAGGGGGTGCTGCAACAGGGCACGGCGTGGAGGAGGAACCAGACCGCGGCCAGAGC GTTCAGGTACTCCTGCCCTCGCGGCTCCTCCCCTCTAGCGTCCTTTCCTCCCCGAGTGCAGAGG
SEQ ID NO:309	ST8SIA1_22转化的DNA	ACGAGAAAGAGATCGTGTAGGGGGGTGTTGTAATAGGGTACGGCGTGGAGGAGGAATTAGATCGCGGTTAGAGCG TTTAGGTATTTTTGTTTTCGCGGTTTTTTTTTTTTTTAGCGTTTTTTTTTTTTCGAGTGTAGAGG
SEQ ID NO:310	ST8SIA1_22正向引物	GGGGTGTTGTAATAGGGTACG
SEQ ID NO:311	ST8SIA1_22反向引物	CTAAACGCTCTAACCGCGA
SEQ ID NO:312	ST8SIA1_22解冻寡核苷酸	CCACGGACGGGCGTGGAGGAG/3C6/
SEQ ID NO:313	SP9靶标DNA	CGCGCCGTTGGTCACCTCGCCGGCCGCCAGCGTCGAATGGAAGCCCGACTTGTACCAGGACTCGTACGGGTGCGCC ATGCCCACGCGCGGGTACAGCCCGTCGGCTGCCGTCGTGTG
SEQ ID NO:314	SP9转化的DNA	CGCGTCGTTGGTTATTTCGTCGGTCGTTAGCGTCGAATGGAAGTTCGATTTGTATTAGGATTCGTACGGGTGCGTTA TGTTTACGCGCGGGTATAGTTCGTCGGTTGTCGTCGTGTG
SEQ ID NO:315	SP9正向引物	TAGCGTCGAATGGAAGTTCGA
SEQ ID NO:316	SP9通用正向引物	GGTCGTTAGCGTCGAATG
SEQ ID NO:317	SP9反向引物	GCGCGTAAACATAACGCACC
SEQ ID NO:318	SP9解冻寡核苷酸	CCACGGACGCCGTACGAATCC/3C6/
SEQ ID NO:319	SUCLG2靶标DNA	GGTTCCTTCCCGTGGGTTCTTAATCGTCTCGCTGACTTCCAGAATGAAACTGCAGACCCTCGCGGTAAAGATGGCGT GACCAGAA
SEQ ID NO:320	SUCLG2转化的DNA	GGTTTTTTTTCGTGGGTTTTTAATCGTTTCGTTGATTTTTAGAATGAAATTGTAGATTTTCGCGGTAAAGATGGCGTG ATTAGAA
SEQ ID NO:321	SUCLG2正向引物	TCGTGGGTTTTTAATCGTTTCG
SEQ ID NO:322	SUCLG2反向引物	TCACGCCATCTTTACCGC
SEQ ID NO:323	SUCLG2解冻寡核苷酸	CCACGGACGCGAAAATCTACA/3C6/
SEQ ID NO:324	SUCLG2通用正向引物	GGTTTTTTTTCGTGGGTTTTTAATCG
SEQ ID NO:325	SUCLG2通用反向引物	CTAATCACGCCATCTTTACCG
SEQ ID NO:326	SUCLG2通用解冻寡核苷酸	CCACGGACGGTTTCGTTGATT/3C6/
SEQ ID NO:327	TBX15靶标DNA	GGAGTGAGTGCCTACAACGCGCAGGCCGGACTGATCCCCCGTTGCTGCAGGTTGGTGCCCCAAGCTGCGGGTGCTC GGGCGCCAACTAAAGCCAGCTCTGTCCAGACGCGGAAAG
SEQ ID NO:328	TBX15转化的DNA	GGAGTGAGTGTTTATAACGCGTAGGTCGGATTGATTTTTCGTTGTTGTAGGTTGGTGTTTTAAGTTGCGGGTGTTCG GGCGTTAATTAAAGTTAGTTTTGTTTAGACGCGGAAAG
SEQ ID NO:329	TBX15 Reg. 1正向引物	CGTAGGTCGGATTGATTTTTCGT
SEQ ID NO:330	TBX15 Reg. 1反向引物	TCTAAACAAAACTAACTTTAATTAACGCCC
SEQ ID NO:331	TBX15 Reg. 1解冻寡核苷酸	CCACGGACGCGAACACCCGCA/3C6/
SEQ ID NO:403	TBX15 Reg. 2靶标DNA	GGAAGGAAATTGCGGGTTCCCGTCTGCCTTGTCTCCAGCTTCTCTGCTGAAGCCCGGTAGCAGTGAATGCGCGCTGA CTTTCAGCGACGACTCCTGGAAGCAACGCCA

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:404	TBX15 Reg. 2转化的DNA	GGAAGGAAATTGCGGGTTTTCGTTTGTTTTTAGTTTTTTTGTTGAAGTTCGGTAGTAGTGAATGCGCGTTGATTTTTAGCGACGATTTTTGGAAGTAACGTTA
SEQ ID NO:332	TBX15 Reg. 2正向引物	AGGAAATTGCGGGTTTTCG
SEQ ID NO:333	TBX15 Reg. 2通用正向引物	GGAAGGAAATTGCGGGTTTTC
SEQ ID NO:334	TBX15 Reg. 2反向引物	CCAAAAATCGTCGCTAAAAATCAAC
SEQ ID NO:335	TBX15 Reg. 2 糊状寡核苷酸	CCACGGACGCGCGCATTCACT/3C6/
SEQ ID NO:336	TRH靶标DNA	GGCGGCCGCGACCCCTCCCCGCTGACCTCACTCGAGCCGCCGCCTGGCGCAGATATAAGCGGCGGCCCATCTGAAGAGGGCTCGGCAGGCGCCCGGGGTC
SEQ ID NO:337	TRH转化的DNA	GGCGGTCGCGATTTTTTTTCGTTGATTTTATTCGAGTCGTCGTTTGGCGTAGATATAAGCGGCGGTTTATTTGAAGAGGGTTCGGTAGGCGTTCGGGGTT
SEQ ID NO:338	TRH正向引物	TTTCGTTGATTTTATTCGAGTCG
SEQ ID NO:339	TRH反向引物	TCTTCAAATAAACCGCCGC
SEQ ID NO:340	TRH 糊状寡核苷酸	CGCCGAGGGTCGTTTGGCGT/3C6/
SEQ ID NO:432	TRH 正向引物v2	TTTTCGTTGATTTTATTCGAGTCGTC
SEQ ID NO:433	TRH 反向引物v2	GAACCCTCTTCAAATAAACCGC
SEQ ID NO:434	TRH 糊状寡核苷酸v2	CGCGCCGAGGCGTTTGGCGTAGATATAAGC/3C6/
SEQ ID NO:341	TSC22D4靶标DNA	CGGGTGGTGAAGCTGCCCCACGGCCTGGGAGAGCCTTATCGCCGCGGTCGCTGGACGTGTGTGGATGTTTATGAGCGAGACCTGGAGCCCCACAGCTTCGGCGGACTCCTGGAGGGAA
SEQ ID NO:342	TSC22D4转化的DNA	CGGGTGGTGAAGTTGTTTTACGGTTTGGGAGAGTTTTATCGTCGCGGTCGTTGGACGTGTGTGGATGTTTATGAGCGAGATTTGGAGTTTTATAGTTTCGGCGGATTTTTGGAGGGAA
SEQ ID NO:343	TSC22D4正向引物	GTTTGGGAGAGTTTTATCGTCG
SEQ ID NO:344	TSC22D4反向引物	CCTCCAAAAATCCGCCGA
SEQ ID NO:345	TSC22D4 糊状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGGTCGTTGGA/3C6/
SEQ ID NO:346	ZDHHC1靶标DNA	GGGGCGGGGGCCGACAGCCCACGCTGGCGCGGCAGGCGCGTGCGCCCGCCGTTTTCGTGAGCCCGAGCAG
SEQ ID NO:347	ZDHHC1转化的DNA	GGGGTCGGGGTCGATAGTTTACGTTGGCGCGGTAGGCGCGTGCGTTCGTCGTTTTCGTGAGTTCGAGTTAG
SEQ ID NO:348	ZDHHC1正向引物	GTCGGGGTCGATAGTTTACG
SEQ ID NO:349	ZDHHC1反向引物	ACTCGAACTCACGAAAACG
SEQ ID NO:350	ZDHHC1糊状寡核苷酸	CGCCGAGGGCGACGAACGCACG/3C6/
SEQ ID NO:351	ZMIZ1靶标DNA	GGAGCCCCCAGCCCCACGCGGGCACACGCAGGGTGGGTGGTCACGCCCGCAGGGTCCGCGAGCGCGGCGCGCAGAGCGCGGGCCGTGGGAAGTTTCTC
SEQ ID NO:352	ZMIZ1转化的DNA	GGAGTTTTTAGTTTTACGCGGGTATACGTAGGGTGGGTGGTTACGTTCGTAGGGTTCGCGAGCGCGGCGTAGAGCGCGGGTCGTGGGAAGTTTTTT
SEQ ID NO:353	ZMIZ1正向引物	GTAGGGTGGGTGGTTACG
SEQ ID NO:354	ZMIZ1反向引物	AACTTCCCACGACCCGC
SEQ ID NO:355	ZMIZ1 糊状寡核苷酸	CGCCGAGGGTTCGTAGGGTT/3C6/
SEQ ID NO:356	ZNF132靶标DNA	GGCGCCGCCATTGCGGTCCTCATTTTGCTGCTGGTTGGGCTACAGCAGGCCTCTGGAGCCACACCAGGGCACGGGAGTGGGTGCAGGGACCGTCACCGCGCCTTCACACGCACCATAGTGCCC
SEQ ID NO:357	ZNF132转化的DNA	GGCGTCGTTATTGCGGTTTTTATTTTGTTGTTGGTGGGTTGGGTTATAGTAGGTTTTTTGGAGTTATATTAGGGTACGGGAGTGGGTGTAGGGATCGTTATCGCGTTTTTATACGTATTATAGTGTTT

图6(续)

	描述	序列(全部以5’至3’示出)
SEQ ID NO:358	ZNF132正向引物	TGGAGTTATATTAGGGTACGGGA
SEQ ID NO:359	ZNF132反向引物	ACACTATAATACGTATAAAAACGCGATA
SEQ ID NO:360	ZNF132解决寡核苷酸	CCACGGACGAACGATCCCTAC/3C6/
SEQ ID NO:361	ZNF329靶标DNA	GGCGGCGAGGGGCGCGTCCGCGGGTGGGTTTCACCTGGGTGGTGGGCATGTCGGGCCCGCTAGGGCGAGGGTCT GGCCAGGGGCGTAGTTCTCCTGGTGGGTGGGGACGCTCCGTGGCGATTGGGGTCACTCCTCTGAGG
SEQ ID NO:362	ZNF329转化的DNA	GGCGGCGAGGGGCGCGTTCGCGGGTGGGTTTTATTTGGGTGGTGGGTATGTCGGGTTCGTTAGGGCGAGGGTTTG GTTAGGGGCGTAGTTTTTTTGGTGGGTGGGGACGTTTCGTGGCGATTGGGGTTATTTTTTTGAGG
SEQ ID NO:363	ZNF329正向引物	GGTGGTGGGTATGTCGG
SEQ ID NO:364	ZNF329反向引物	CCAATCGCCACGAAACG
SEQ ID NO:365	ZNF329解决寡核苷酸	CCACGGACGGGTTCGTTAGGG/3C6/
SEQ ID NO:366	ZNF671靶标DNA	CCGTGGGCGCGGACAGCTGCCGGGAGCGGCAGGCGTCTCGATCGGGGACGCAGGCACTTCCGTCCCTGCAGAGCA TCAGACGCGTCTCGGGACACTGGGGACAACATCTCCTCCGCG
SEQ ID NO:367	ZNF671转化的DNA	TCGTGGGCGCGGATAGTTGTCGGGAGCGGTAGGCGTTTCGATCGGGGACGTAGGTATTTTCGTTTTTGTAGAGTAT TAGACGCGTTTCGGGATATTGGGGATAATATTTTTTTCGCG
SEQ ID NO:368	ZNF671正向引物	GTTGTCGGGAGCGGTAGG
SEQ ID NO:369	ZNF671反向引物	CCAATATCCCGAAACGCGTCT
SEQ ID NO:370	ZNF671解决寡核苷酸	CCACGGACGGCGTTTCGATCG/3C6/
SEQ ID NO:371	ZNF781靶标DNA	AAGCTGCGCCCGGAGACGTGGGAGCGTTCTCTTGTTTTCCGAGTGCGCGGACTCATCGGGTCACAGTTTATGCTTTT ATGACGCGGTGAGTCCAGCCACTGATTCCTAACGGTTTAGAGT
SEQ ID NO:372	ZNF781转化的DNA	AAGTTGCGTTCGGAGACGTGGGAGCGTTTTTTTGTTTTTCGAGTGCGCGGATTTATCGGGTTATAGTTTATGTTTTTA TGACGCGGTGAGTTTAGTTATTGATTTTTAACGGTTTAGAGT
SEQ ID NO:373	ZNF781正向引物	CGTTTTTTGTTTTTCGAGTGCG
SEQ ID NO:374	ZNF781反向引物	TCAATAACTAAACTCACCGCGTC
SEQ ID NO:375	ZNF781解决寡核苷酸	CCACGGACGGCGGATTTATCG/3C6/
SEQ ID NO:435	ZNF781解决寡核苷酸v2	AGGCCACGGACGGCGGATTTATCGGGTTATAGT/3C6/
SEQ ID NO:376	β-肌动蛋白靶标DNA (ACTB)	CTCTGACCTGAGTCTCCTTTGGAACTCTGCAGGTTCTATTTGCTTTTTCCCAGATGAGCTCTTTTTCTGGTGTTTGTCTC TCTGACTAGGTGTCTAAGACAGTGTTGTGGGTGTAGGTACTAACACTGGCTCGTGTGACAAGGCCATGAGGCTGGT GTAAAGCGGCCTTGGAGTGTGTATTAAGTAGGTGCACAGTAGGTCTGAACAGACTCCCCATCCCAAGA
SEQ ID NO:377	β-肌动蛋白转化的(BTACT)	TTTTGATTTGAGTTTTTTTTGGAATTTTGTAGGTTTTATTTGTTTTTTTTTAGATGAGTTTTTTTTTTGGTGTTTGTTTTTT TGATTAGGTGTTTAAGATAGTGTTGTGGGTGTAGGTATTAATATTGGTTTGTGTGATAAGGTTATGAGGTTGGTGTA AAGTGGTTTTGGAGTGTGTATTAAGTAGGTGTATAGTAGGTTTGAATAGATTTTTTATTTTAAGA
SEQ ID NO:378	β-肌动蛋白 UT正向引物	CCATGAGGCTGGTGTAAAG
SEQ ID NO:379	β-肌动蛋白 UT反向引物	CTACTGTGCACCTACTTAATACAC
SEQ ID NO:380	β-肌动蛋白 UT探针(臂1)	CGCCGAGGGCGGCCTTGGAG/3C6/
SEQ ID NO:381	β-肌动蛋白 BT正向引物65	GTGTTTGTTTTTTTGATTAGGTGTTTAAGA
SEQ ID NO:382	β-肌动蛋白 BT反向引物65	CTTTACACCAACCTCATAACCTTATC
SEQ ID NO:383	β-肌动蛋白 BT探针(臂3)	GACGCGGAGATAGTGTTGTGG/3C6/

图6(续)

	描述	序列(全部以5'至3'示出)
SEQ ID NO:384	B3GALT6靶标 DNA	GGCCACACAGGCCCACTCTGGCCCTCTGAGCCCCGGCGGACCCAGGGCATTCAAGGAGCGGCTCTGGGCTGCCAG CGCAGGCCTCCGCGCAAACACAGCAGGCTGGAAGTGGCGCTCATCACCGGCACGTCTTCCCAG
SEQ ID NO:385	B3GALT6转化的DNA	GGTTATATAGGTTTATTTTGGTTTTTTGAGTTTTCGGCGGATTTAGGGTATTTAAGGAGCGGTTTTGGGTTGTTAGCG TAGGTTTTCGCGTAAATATAGTAGGTTGGAAGTGGCGTTTATTATCGGTACGTTTTTTTAG
SEQ ID NO:386	B3GALT6正向引物	GGTTTATTTTGGTTTTTTGAGTTTTCGG
SEQ ID NO:387	B3GALT6反向引物	TCCAACCTACTATATTTACGCGAA
SEQ ID NO:388	B3GALT6辫状寡核苷酸(臂5)	CCACGGACGGCGGATTTAGGG/3C6/
SEQ ID NO:436	B3GALT6辫状寡核苷酸v2 (臂5)	ACGGACGCGGAGGCGGATTTAGGGTATTTAAGGAG/3C6/
SEQ ID NO:389	斑马鱼(ZF)合成靶标DNA (RASSF1)	TCCAC/iMe-dC/GTGGTGCCCACTCTGGACAGGTGGAGCAGAGGGAAGGTGGTG/iMe-dC/GCATGGTGGG/iMe-dC/GAG/iMe-dC/G/iMe-dC/GTG/iMe-dC/GCCTGGAGGACCC/iMe-dC/GATTGGCTGA/iMe-dC/GTGTAAACCAGGA/iMe- dC/GAGGACATGACTTTCAGCCCTGCAGCCAGACACAGCTGAGCTGGTGTGACCTGTGTGGAGAGTTCATCTGG
SEQ ID NO:390	斑马鱼(ZF)转化的合成靶标 DNA	TTTATCGTGGTGTTTATTTTGGATAGGTGGAGTAGAGGGAAGGTGGTGCGTATGGTGGGCGAGCGCGTGCGTTTG GAGGATTTCGATTGGTTGACGTGTAAATTAGGACGAGGATATGATTTTTAGTTTTGTAGTTAGATATAGTTGAGTTG GTGTGATTTGTGTGGAGAGTTTATTTGG
SEQ ID NO:391	ZF_RASSF1 UT正向引物	CGCATGGTGGGCGAG
SEQ ID NO:392	ZF_RASSF1 UT反向引物	ACACGTCAGCCAATCGGG
SEQ ID NO:393	ZF_RASSF1 UT探针(臂3)	GACGCGGAGGCGCGTGCGCC/3C6/
SEQ ID NO:394	ZF_RASSF1 BT正向引物	TGCGTATGGTGGGCGAG
SEQ ID NO:395	ZF_RASSF1 BT反向引物	CCTAATTTACACGTCAACCAATCGAA
SEQ ID NO:396	ZF_RASSF1 BT探针(臂3)	GACGCGGAGGCGCGTGCGTTT/3C6/
SEQ ID NO:397	ZF_RASSF1 BT探针(臂5)	CCACGGACGGCGCGTGCGTTT/3C6/
SEQ ID NO:398	臂1 QUASAR-670 FRET盒	Q670-TCT-BHQ-2-AGCCGGTTTTCCGGCTGAGACCTCGGCG/3C6/
SEQ ID NO:399	臂1 HEX FRET盒	/HEX/ TCT/BHQ-1/AGCCGGTTTTCCGGCTGAGACCTCGGCG/3C6/
SEQ ID NO:400	臂3 QUASAR-670 FRET盒	Q670-TCT-BHQ-2/AGCCGGTTTTCCGGCTGAGACTCCGGTC/3C6
SEQ ID NO:401	臂5 FAM FRET盒	d-FAM-TCT-BHQ-1-AGCCGGTTTTCCGGCTGAGACGTCCGTGG/3C6/
SEQ ID NO:402	臂7 FAM FRET盒	d-FAM-TCT-BHQ-1-AGCCGGTTTTCCGGCTGAGAGGACGCGC/3C6/

图6(续)

	描述	序列(全部以5'至3'示出)
SEQ ID NO:437	FPR1 mRNA 转录变体1	AAUCAUUAGAGCCUGAGUCACUCUCCCCAGGAGACCCAGACCUAGAACUACCCAGAGCAAGACCACAGCUGGUG AACAGUCCAGCCUGUCUCCAGUUGGACUAGCCACAAUUCAAGUGCUUGAAAACCACAUGUGGAGCAGACAAGA UGGAGACAAAUUCCUCUCUCCCCACGAACAUCUCUGGAGGGACACCUGCUGUAUCUGCUGGCUAUCUCUUCCU GGAUAUCACACUUAUCUGGUAUUUUGCAGUCACCUUUUGUCCUCGGGGUCCUGGGCAACGGGCUUGUGAUCU GGGUGGCUGGAUUCCGGAUGACACACAGUCACCACCACAUCAGUUACCUGAACCUGGCCGUGGCUGACUUCUG UUUCACCUCCACUUUGCCAUUCUUCAUGGUCAGGAAGGCCAUGGGAGGACAUUGGCCUUUCGGCUGGUUCCU GUGCAAAUUCGUCUUUACCAUAGUGGACAUCAACUUGUUCGGAAGUGUCUUCCUGAUCGCCCUCAUUGCUCU GGACCGCUGUGUUUGCGUCCUGCAUCCAGUCUGGACCCAGAACCACCGCACCGUGAGCCUGGCCAAGAAGGUG AUCAUUGGGCCCUGGGUGAUGGCUCUGCUCCUCACAUUGCCAGUUAUCAUUCGUGUGACUACAGUACCUGGU AAAACGGGGACAGUAGCCUGCACUUUUAACUUUUCGCCCUGGACCAACGACCCUAAAGAGAGGAUAAAUGUG GCCGUUGCCAUGUUGACGGUGAGAGGCAUCAUCCGGUUCAUCAUUGGCUUCAGCGCACCCAUGUCCAUCGUU GCUGUCAGUUAUGGGCUUAUUGCCACCAAGAUCCACAAGCAAGGCUUGAUUAAGUCCAGUCGUCCCUUACGG GUCCUCCUCUUUGUCGCAGCCUUUUUUCUCUGCUGGUCCCCAUAUCAGGUGGUGGCCCUUAUAGCCACA GUCAGAAUCCGUGAGUUAUUGCAAGGCAUGUACAAAGAAAUUGGUAUUGCAGUGGAUGUGACAAGUGCCCU GGCCUUCUUCAACAGCUGCCUCAACCCCAUGCUCUAUGUCUUCAUGGGCCAGGACUUCCCGGGAGAGGCUGAUC CACGCCCUUCCCGCCAGUCUGGAGAGGGCCCUGACCGAGGACUCAACCCAAACCAGUGACACAGCUACCAAUUC UACUUUACCUUCUGCAGAGGUGGAGUUACAGGCAAAGUGAGGAGGGAGCUGGGGGACACUUUCGAGCUCCC AGCUCCAGCUUCGUCUCACCUUGAGUUAGGCUGAGCCACAGGCAUUUCCUGCUUAUUUUAGGAUUACCCACU CAUCAGAAAAAAAAAAAAAAGCCUUUGUGUCCCCUGAUUUGGGGAGAAUAAACAGAUAUGAGUUUAUUA
SEQ ID NO:438	FPR1合成标准RNA	GUUGCCAUGUUGACGGUGAGAGGCAUCAUCCGGUUCAUCAUUGGCUUCAGCGCACCCAUGUCCAUCGUUGCL GUCAGUUAUGGGCUUAUUGCCACCAAGAUCCACA
SEQ ID NO:439	FPR1正向引物	TGACGGTGAGAGGCATCA
SEQ ID NO:440	FPR1反向引物	GGTGGCAATAAGCCCATAACTG
SEQ ID NO:441	FPR1水解探针	CGGTTCATCATTGGCTTCAGCGC
SEQ ID NO:442	NY-ESO-1抗原蛋白	MQAEGRGTGGSTGDADGPGGPGIPDGPGGNAGGPGEAGATGGRGPRGAGAARASGPGGGAPRGPHGGAASGLNG CCRCGARGPESRLLEFYLAMPFATPMEAELARRSLAQDAPPLPVPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHRQLQLSISSCLQQLS LLMWITQCFLPVFLAQPPSGQRR

图6(续)

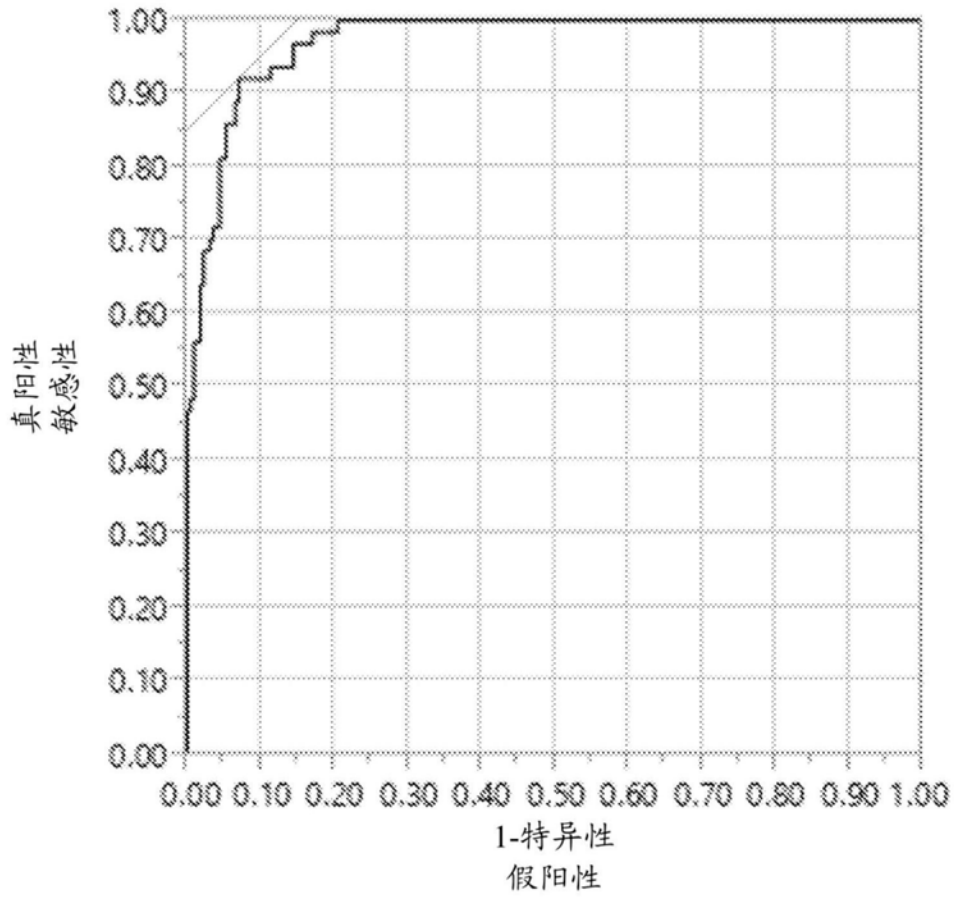

1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
真阳性
敏感性
0.00 0.10 0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00
1-特异性
假阳性

图7

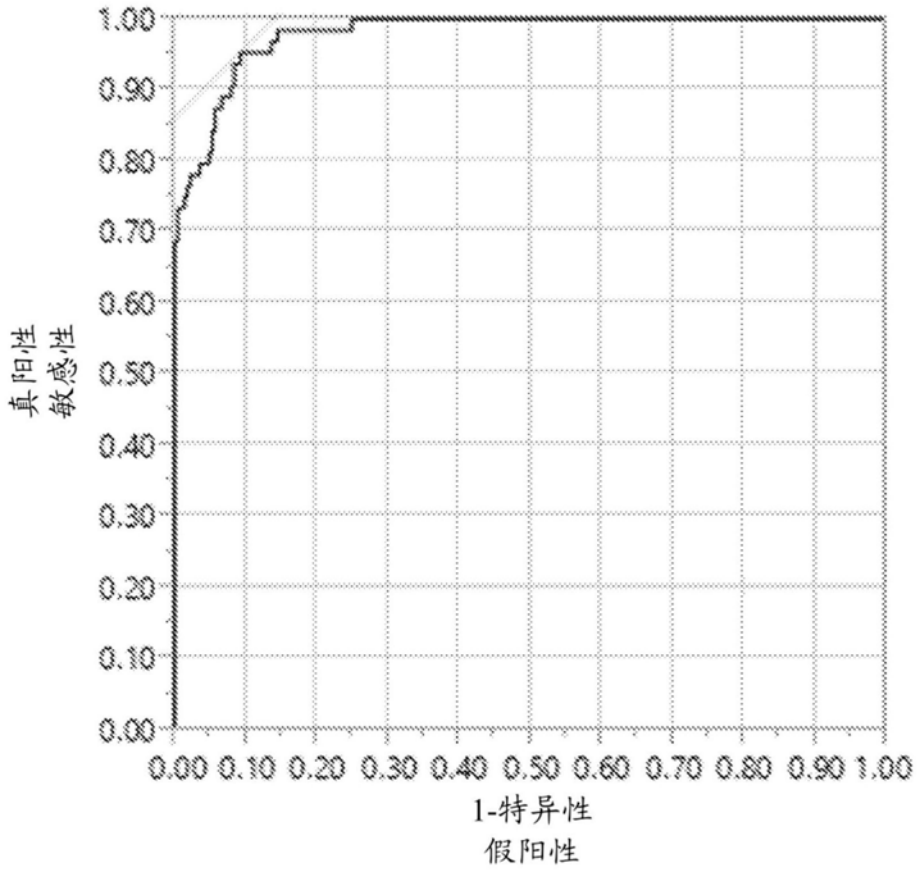

1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
真阳性
敏感性
0.00 0.10 0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00
1-特异性
假阳性

图8

BARX1

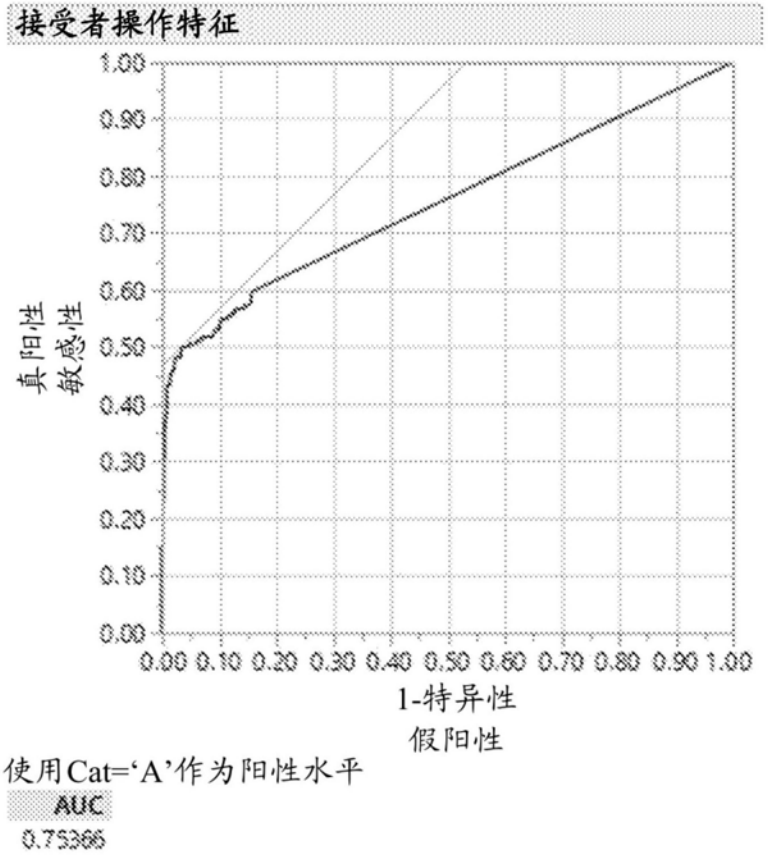

接受者操作特征
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
真阳性
敏感性
0.00 0.10 0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00
1-特异性
假阳性
使用Cat='A'作为阳性水平
AUC
0.75366

图9A

FLJ45983

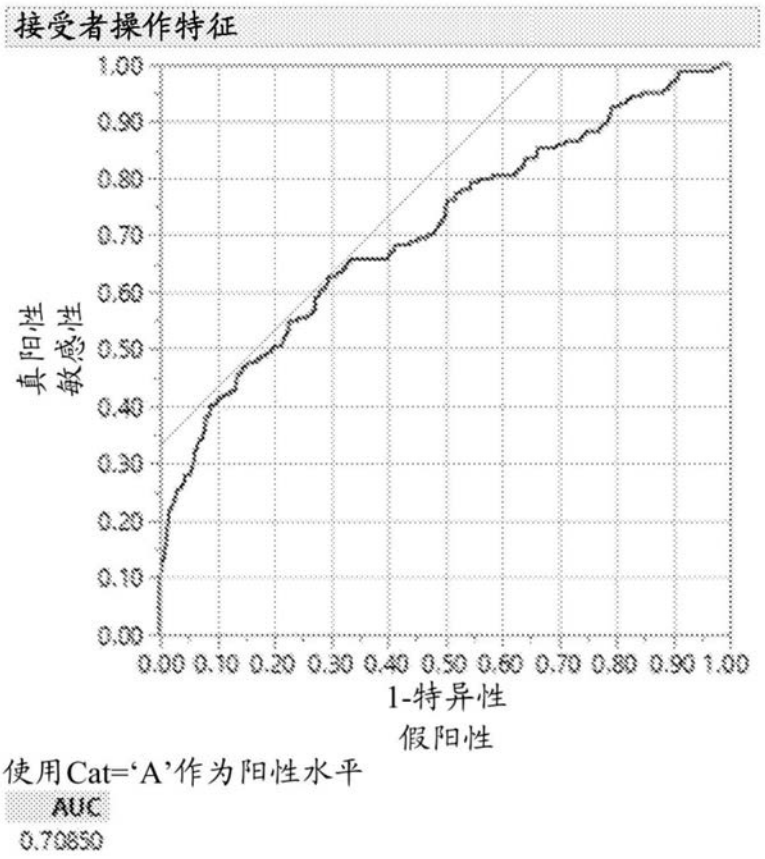


图9B

HOXA9

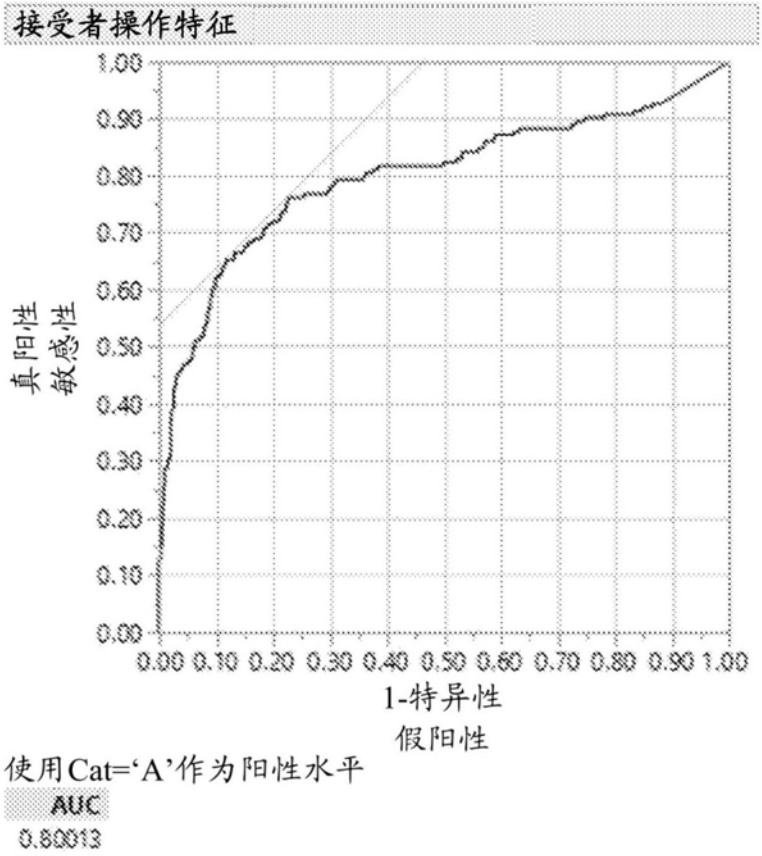

接受者操作特征
真阳性
敏感性
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00 0.10 0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00
1-特异性
假阳性
使用Cat='A'作为阳性水平
AUC
0.80013

图9C

HOPX

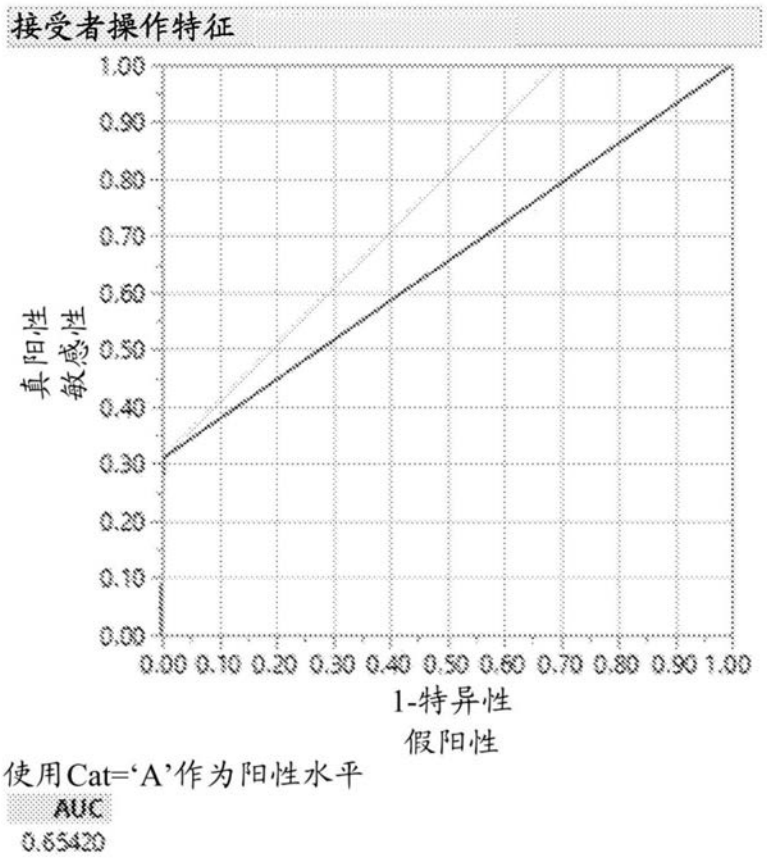

接受者操作特征
真阳性
敏感性
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00 0.10 0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00
1-特异性
假阳性
使用Cat='A'作为阳性水平
AUC
0.65420

图9D

ZNF781

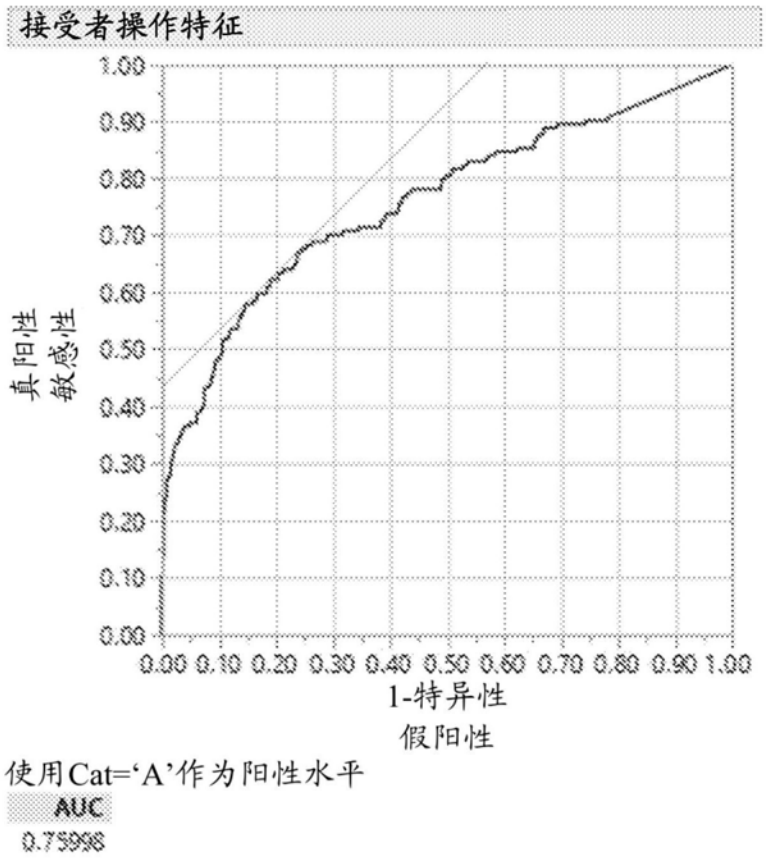

接受者操作特征
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
真阳性
敏感性
0.00 0.10 0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00
1-特异性
假阳性
使用Cat='A'作为阳性水平
AUC
0.75998

图9E

HOXB2

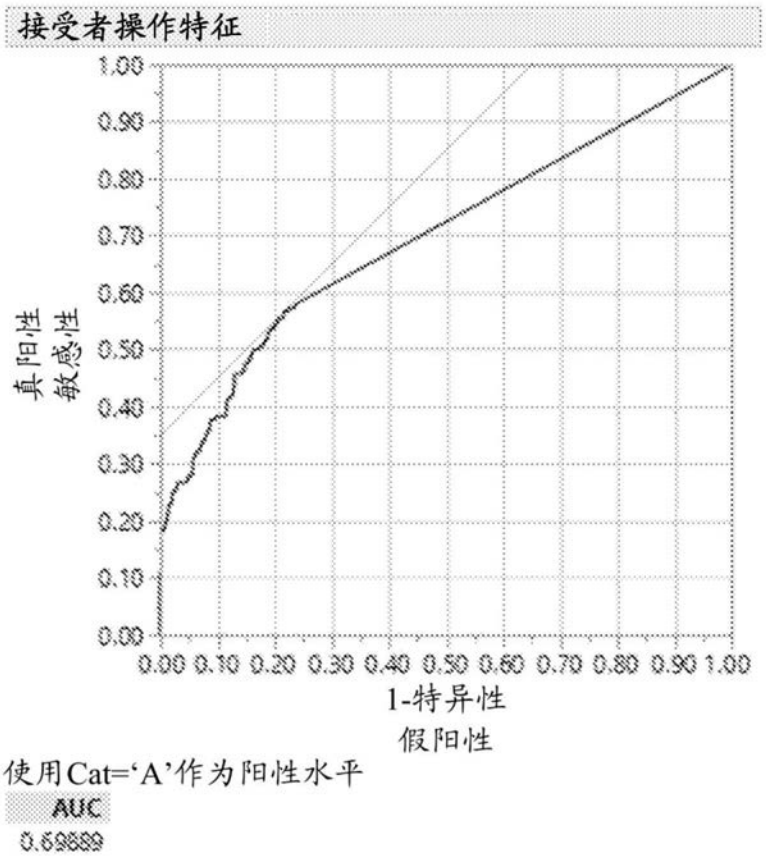

接受者操作特征
真阳性
敏感性
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00 0.10 0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00
1-特异性
假阳性
使用Cat='A'作为阳性水平
AUC
0.69889

图9F

IFFO1

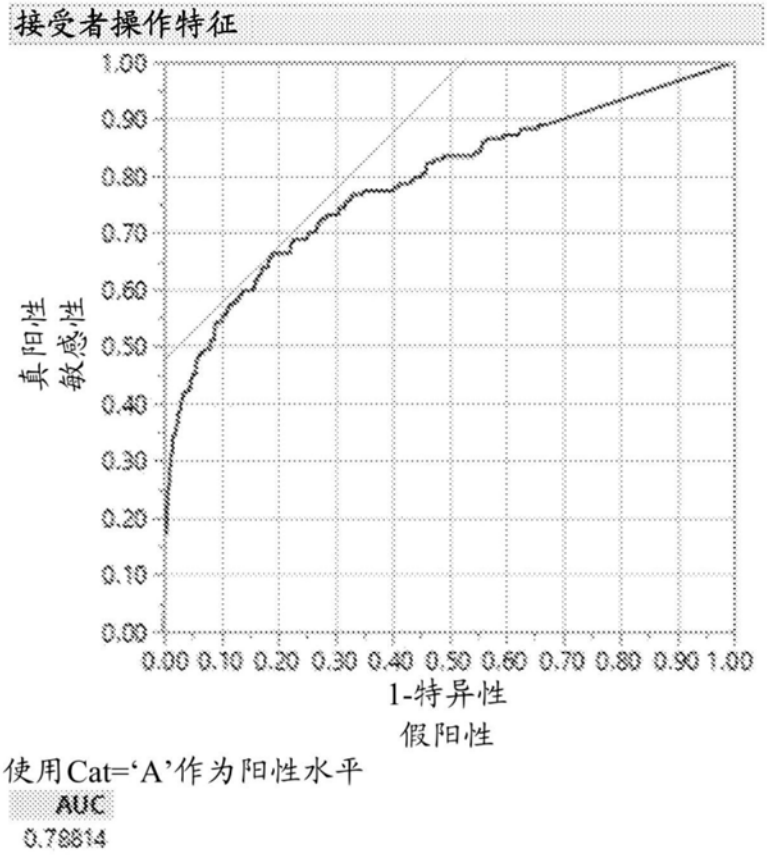

接受者操作特征
真阳性
敏感性
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00 0.10 0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00
1-特异性
假阳性
使用Cat='A'作为阳性水平
AUC
0.78814

图9G

SOBP

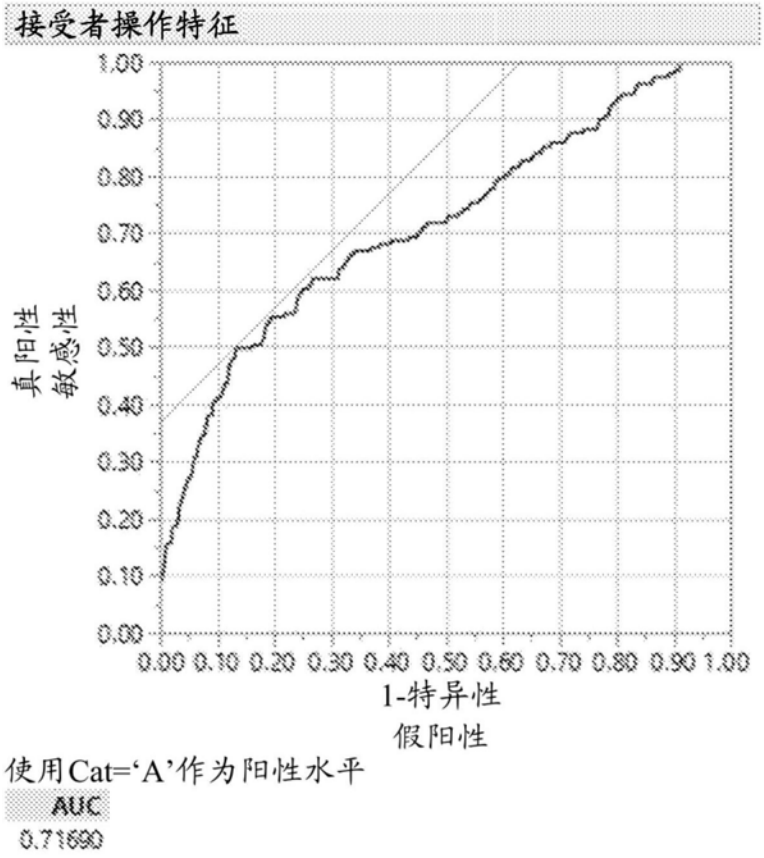

接受者操作特征
真阳性
敏感性
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00 0.10 0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00
1-特异性
假阳性
使用Cat='A'作为阳性水平
AUC
0.71690

图9H

FAM59B

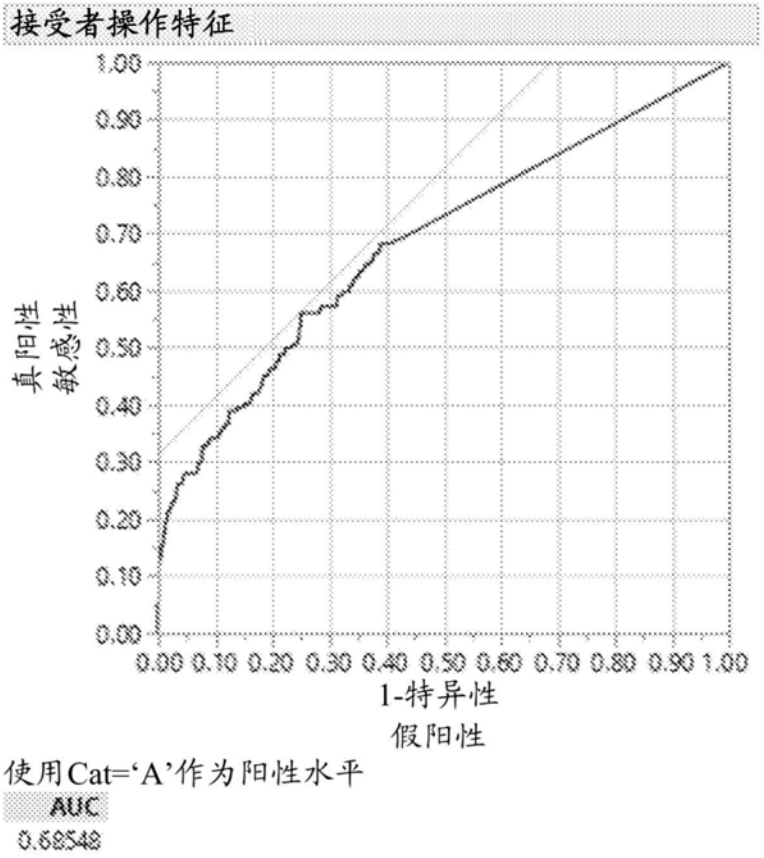

接受者操作特征
真阳性
敏感性
1.00
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.00 0.10 0.20 0.30 0.40 0.50 0.60 0.70 0.80 0.90 1.00
1-特异性
假阳性
使用Cat='A'作为阳性水平
AUC
0.682548

图9I

BARX1、FLJ45983、SOBP、HOPX、IDDO1和ANF781

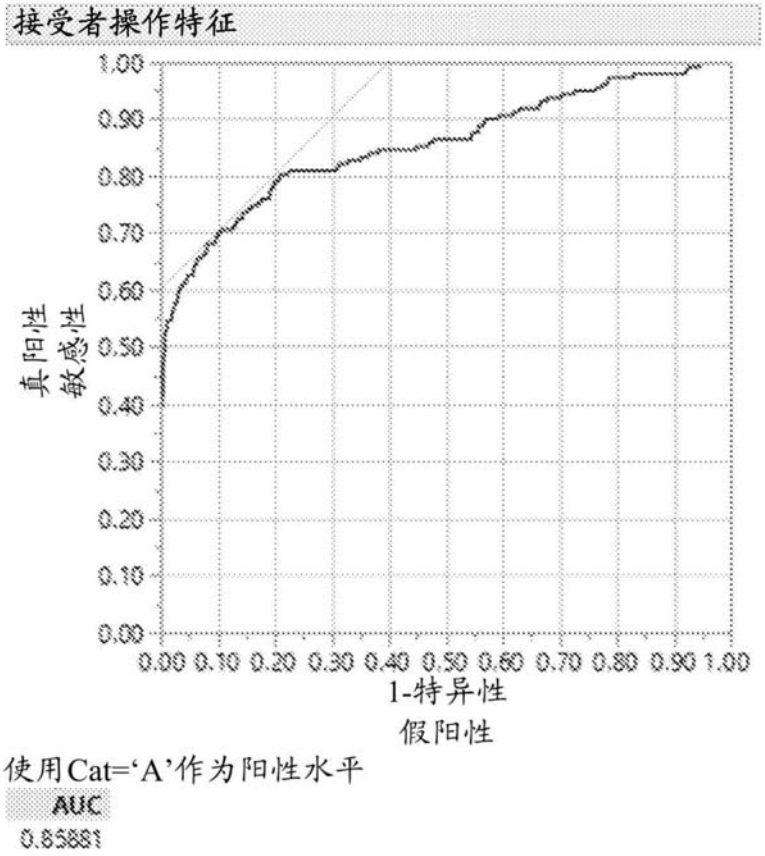


图10