

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00816059.7

C12N 15/12

C07K 14/705 A61K 38/17

C12Q 1/68 G01N 33/68

C07K 16/30 C12N 15/11

A01K 67/027

[43] 公开日 2003 年 1 月 15 日

[11] 公开号 CN 1391608A

[22] 申请日 2000.10.30 [21] 申请号 00816059.7

[30] 优先权

[32] 1999.10.29 [33] FR [31] 99/13629

[86] 国际申请 PCT/FR00/03032 2000.10.30

[87] 国际公布 WO01/31003 法 2001.5.3

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.22

[71] 申请人 皮埃尔法博赫药品公司

地址 法国布洛涅 - 比扬古

[72] 发明人 Y·德尔尼斯特 G·马吉斯特里

P·杰宁 J-Y·邦尼福

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 樊卫民

权利要求书 6 页 说明书 31 页 序列表 33 页
附图 1 页

[54] 发明名称 在肿瘤细胞中表达并参与免疫反应的
调控之基因的克隆、表达和表征

[57] 摘要

本发明涉及一种在肿瘤中表达并参与免疫反应调控的新基因的鉴定和表征, 以及其 cDNA 和相应多肽的克隆和表征。本发明还涉及含有编码该基因的核酸之载体, 由该载体转化的细胞, 以及诊断方法, 和能够直接或间接与本发明的核酸或多肽相互作用之化学或生物物质的筛选方法。本发明进一步涉及用于治疗免疫疾病, 特别是自身免疫疾病和肿瘤的化合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种纯化或分离的核酸，其特征在于其含有选自如下序列的核酸序列：

a) SEQ ID NO: 1 的序列；

b) 缺失了其末端 poly A 片段的 SEQ ID NO: 1 的序列之至少 18 个连续核苷酸片段的序列；

c) 在优化排比后，具有与 a) 或 b) 中定义的序列至少 80% 百分同一性的核酸序列；

d) 与 a)，b) 或 c) 中定义的序列互补之序列，或 RNA 序列相应于 a)，b) 或 c) 中定义的序列之序列；

除了 WO 99/54461 文件中的 SEQ ID NO: 11 的序列，WO/99/06548 文件中的 SEQ ID NO: 51 的序列以及在 EMBL 数据库中鉴定号为 AI 672868，AA 890726 和 AI301140 的文件中所述的 3 个序列。

2. 权利要求 1 中所述的纯化或分离的核酸，其特征在于其含有选自如下序列的序列：

a) SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17 和 SEQ ID NO: 19 的序列；

b) SEQ ID NO: 19 的至少 18 个核苷酸的片段之序列；

c) 在优化排比后，具有与 a) 或 b) 中定义的序列至少 80% 百分同一性的核酸序列；

d) 与 a)，b) 或 c) 中定义的序列互补之序列，或 RNA 序列相应于 a)，b) 或 c) 中定义的序列之序列。

3. 权利要求 1 或 2 中所述的纯化或分离的核酸，其特征在于其序列选自如下序列：

a) SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO:

19 和 SEQ ID NO: 21 的序列;

b) 在优化排比后, 具有与 a) 中定义的序列至少 80% 百分同一性的核酸序列;

c) 与 a), 或 b) 中定义的序列互补之序列, 或 RNA 序列相应于 a), 或 b) 中定义的序列之序列。

4. 一种用于筛选基因组 cDNA 或 DNA 文库的方法, 或用于克隆分离的基因组或 cDNA 的方法, 其特征在于它利用了权利要求 1-3 中任一项的核酸序列。

5. 一种用于鉴定基因序列中至少 18 个连续核苷酸的核酸的方法, 所述基因编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽, 所述核酸包括至少一个负责该基因的异常表达之突变, 其特征在于它使用了权利要求 1-3 中任一项的核酸序列。

6. 一种用于鉴定编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因的基因组序列, 优选地促进和/或调控表达的核酸序列的方法, 其特征在于它使用了权利要求 1-3 中任一项的核酸序列。

7. 一种利用如权利要求 5 或 6 中任一项的方法鉴定的核酸。

8. 一种纯化的或分离的多肽, 其由如权利要求 1-3 或权利要求 7 中任一项所述的核酸编码。

9. 一种纯化或分离的多肽, 其特征在于它含有选自如下的氨基酸序列:

a) SEQ ID NO: 2 的序列;

b) SEQ ID NO: 22 的序列之至少 6 个连续氨基酸的片段的序列, 优选地是 SEQ ID NO: 20 的这样的序列;

c) 在优化排比后, 具有与 a) 或 b) 中定义的序列至少 80% 百分同一性的氨基酸序列。

10. 权利要求 8 所述的多肽, 其特征在于其序列选自 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20 和 SEQ ID NO: 22, 或在优化排比后, 具有与这些序列至少 80% 百分同一性的序列。

11. 一种克隆和/或表达载体, 其含有如权利要求 1-3 和 7 中任一项的核酸序列。

12. 权利要求 11 所述的载体, 其特征在于其含有在宿主细胞中表达所需的元件。

13. 一种用权利要求 11 或 12 所述的载体转化的宿主细胞。

14. 一种不包括人的哺乳动物, 其特征在于其含有权利要求 13 所述的细胞。

15. 权利要求 1-3 和 7 中任一项的核酸序列之用途, 其作为探针或引物用于检测和/或扩增核酸序列。

16. 权利要求 1-3 和 7 中任一项的核酸之用途, 其作为有义或反义寡核苷酸。

17. 权利要求 1-3 和 7 中任一项的核酸序列之用途, 其用于产生重组多肽。

18. 一种用于产生重组多肽的方法, 其特征在于, 如权利要求 13

的转化的细胞在允许该重组多肽表达的条件下培养，以及回收所述重组多肽。

19. 一种多肽，其特征在于其利用权利要求 18 所述的方法获得。

20. 一种单克隆抗体或多克隆抗体，或其片段，嵌合抗体或免疫偶联物，其特征在于能特异性识别权利要求 8-10 和 19 中任一项所述的多肽，或能够识别文件 WO99/54461 的 SEQ ID NO: 173 序列或文件 WO99/06548 的 SEQ ID NO: 51 序列的多肽。

21. 一种用于检测和/或纯化多肽的方法，其特征在于其利用了权利要求 20 所述的抗体。

22. 一种用于诊断疾病的方法，所述疾病与编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因的异常表达相关，其特征在于使用了权利要求 1-3 和 7 中任一项所述的核酸序列。

23. 一种用于诊断疾病的方法，所述疾病与编码 SEQ ID NO: 2 的多肽之基因存在至少一种突变相关，其中利用了来自患者的生物学样品，其特征在于它包括如下步骤：

a) 如适当，从待分析的生物学样品中分离基因组 DNA，或从生物学样品的 RNA 中获得 cDNA；

b) 利用选自如权利要求 1-3 和 7 中任一项的核酸的引物，特异性扩增可能含有突变的基因之所述 DNA 序列；

c) 分析所得的扩增产物，并将其序列与相应的正常序列比较。

24. 一种用于诊断与 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的异常表达相关的疾病的方法，其特征在于将一种或多种权利要求 20 的抗体与待检测的生物材料在如下条件下接触：该条件使得在所述多肽与所述抗体之

间可形成特异性免疫复合物，且其特征在于检测和/或定量可能形成的免疫复合物。

25. 一种用于筛选体内或体外能调控 SEQ ID NO: 2 序列的多肽活性的化学或生物化学化合物的方法，其特征在于该方法包括将权利要求 8-10 和 19 中任一项的多肽文件 WO99/54461 的 SEQ ID NO: 173 序列的多肽或文件 WO99/06548 的 SEQ ID NO: 51 序列的多肽权利要求 13 所述的细胞或权利要求 14 所述的哺乳动物与候选化合物接触，并检测 SEQ ID NO: 2 序列的多肽所述活性的修饰。

26. 一种筛选能结合 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之化学或生物化学化合物的方法，其特征在于该方法包括将权利要求 8-10 和 19 中任一项的多肽、文件 WO99/54461 的 SEQ ID NO: 173 序列的多肽或文件 WO99/06548 的 SEQ ID NO: 51 序列的多肽、如权利要求 13 所述的细胞或权利要求 14 所述的哺乳动物与候选化合物接触，并检测候选化合物与所述多肽之间复合物的形成。

27. 一种筛选能体内或体外与权利要求 1-3 和 7 中任一项的核酸序列相互作用的化学或生物化学化合物的方法，其特征在于该方法包括将正常或异常地表达编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的基因之细胞与候选化合物接触，以及直接或间接地检测 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的表达或活性的修饰。

28. 权利要求 8-10 和 19 中任一项所述多肽、文件 WO99/54461 的 SEQ ID NO: 173 序列的多肽或文件 WO99/06548 的 SEQ ID NO: 51 序列的多肽、权利要求 13 所述的细胞或权利要求 14 所述的哺乳动物的用途，其用于研究 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的表达或活性，以及研究 SEQ ID NO: 2 序列所述多肽与可能参与 SEQ ID NO: 2 序列所述多肽活性的化学或生物化学化合物之间的直接或间接相互作用。

29. 一种化合物，其特征在于其是利用权利要求 25-27 所述任一项方法筛选的。

30. 一种化合物，其特征在于其选自：

- 权利要求 20 的抗体；
- 权利要求 8-10 和 19 中任一项的多肽，或分别在文献 WO 99/54461 中描述的 SEQ ID NO: 173 的多肽或 WO99/06458 中描述的 SEQ ID NO: 51 的多肽；
- 权利要求 8-10 和 19 中任一项的多肽，或在文献 WO 99/54461 中描述的 SEQ ID NO: 173 的多肽或 WO/06458 中描述的 SEQ ID NO: 51 的多肽，其特征在于其相应于 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之可溶性片段；
- 权利要求 11 或 12 所述的载体；
- 权利要求 1-3 和 7 中任一项的核酸，或文献 WO 99/54461 的 SEQ ID NO: 11 序列的核酸，文献 WO 99/06548 的 SEQ ID NO: 51 的序列的核酸，或 EMBL 文件中相应鉴别号 AI 672868、AA890726 或 AI30140 序列的核酸，其可为有义或反义的。

31. 权利要求 29 和 30 中任一项的化合物，其作为医药产品。

32. 权利要求 31 所述的化合物，其用于预防和/或治疗疾病，所述疾病与本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之表达和/或活性异常相关。

33. 权利要求 31 和 32 中任一项所述的化合物，用于预防和/或治疗免疫疾病，特别是用于预防和/或治疗自身免疫疾病或癌症的药物产品。

34. 权利要求 31 和 32 中任一项所述的化合物，其用于预防和/或治疗病毒、真菌、细菌或寄生虫型感染。

在肿瘤细胞中表达并参与免疫反应的 调控之基因的克隆、表达和表征

本发明涉及一种在肿瘤细胞中表达并参与免疫反应调控的新基因的鉴定和表征，以及其 cDNA 和相应多肽的克隆和表征。本发明还涉及含有编码该基因的核酸之载体，由该载体转化的细胞，以及诊断方法，和能够直接或间接与本发明的核酸或多肽相互作用之化学或生物化学化合物的筛选方法。本发明进一步涉及用于治疗免疫疾病，特别是自身免疫疾病和癌症的化合物。

多种正常或病理细胞机制涉及差异性地基因表达，有些基因在特定时间和/或以特定强度在给定的组织中表达。

在这些基因中，编码在翻译后的加工过程中或之后转运到亚细胞区室的蛋白质或分泌到细胞外的蛋白质的基因最多。特别可提及的有编码因子蛋白质的基因，诸如细胞因子，或编码膜结合受体的基因，它们构成了疾病治疗靶点的候选物。

大多数这类蛋白质，如膜结合蛋白质具有相应于信号肽的 N-端结构域、细胞外结构域和跨膜结构域。

因此，在今天仍需要鉴别和表征这类基因，其表达对某些组织或细胞是特异性的，特别是对于那些参与免疫反应调控的细胞或肿瘤细胞。

这正是本发明的主题。

本发明的一个主题是鉴定和表征优势性地在人的淋巴样组织中特别是未刺激的外周 T 淋巴细胞和肿瘤细胞中表达的新基因，该基因的翻译产物是膜结合型的。

在第一个方面，本发明的主题是纯化的或分离的核酸，其特征在于其含有选自如下序列的核酸序列：

a) SEQ ID NO: 1 的序列；

b) 缺失了其末端 poly A 片段的 SEQ ID NO: 1 的序列之至少 18 个连续核苷酸, 优选 20, 25, 30, 50, 100 或 200 连续核苷酸的片段的序列, 优选为 SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7 或 SEQ ID NO: 9 的这样的片段;

c) 在优化排比后, 具有与 a) 或 b) 中定义的序列至少 80%, 优选 90%, 95% 或 99% 的百分同一性的核酸序列;

d) 与 a), b) 或 c) 中定义的序列互补之序列, 或 RNA 序列相应于 a), b) 或 c) 中定义的序列之序列。

优选地, 本发明涉及一种纯化的或分离的核酸, 其特征在于其含有选自如下序列的核酸序列:

a) SEQ ID NO: 1 的序列;

b) 缺失了其末端 poly A 片段的 SEQ ID NO: 1 的序列之至少 18 个连续核苷酸的片段的序列;

c) 在优化排比后, 具有与 a) 或 b) 中定义的序列至少 80% 百分同一性的核酸序列;

d) 与 a), b) 或 c) 中定义的序列互补之序列, 或 RNA 序列相应于 a), b) 或 c) 中定义的序列之序列;

除了 WO 99/54461 文件中的 SEQ ID NO: 11 的序列, WO/99/06548 文件中的 SEQ ID NO: 51 的序列以及除了在 EMBL 数据库中鉴定号为 AI 672868, AA 890726 和 AI301140 的文件中所述的 3 个序列。

WO 99/54461 是一份专利文件, 其涉及由子宫内膜肿瘤组织表达的核酸序列。该文件在 635 个序列中特别描述了 SEQ ID NO: 11 的核酸序列, 和其相应的肽序列 SEQ ID NO: 173, 它们分别与本发明的 SEQ ID NO: 1 (nt 1597-3313) 和 SEQ ID NO: 2 (aa 519-1013) 的序列的片段几乎 100% 相同。该文件在第 153 页中显示 SEQ ID NO: 173 的肽不相应于任何已知功能的序列。

WO 99/06548 是涉及编码非组织特异性的分泌的蛋白质之 EST 序列。该文件在 545 个序列中特别描述了 SEQ ID NO: 51 的核酸序列和肽序列, 其 aa37-113 序列 (150 个氨基酸) 显示与本发明的 SEQ ID

NO: 2 之序列的 aa1-150 片段非常强的同源性（对于 150 氨基酸约 85 % 相同；对于头 135 个氨基酸约 94 %）。该文件还显示相应于此 SEQ ID NO: 51 的 5' EST 序列的 DNA 源于人前列腺肿瘤组织（参见，序列表 40 页，“来源”）。

“EMBL”文件 AI 672868 描述了一种 mRNA 序列，其源于患有 Crohn 氏疾病的人结肠组织文库，且与互补于本发明之 SEQ ID NO: 1 的 nt 441-971 cDNA 片段之序列具有相当高的同一性。

“EMBL”文件 AA 890726 描述了一种 mRNA 序列，其源于患有散发性腺瘤的人甲状旁腺组织，且与互补于本发明之 SEQ ID NO: 1 的 nt 2779-3309 cDNA 片段之序列具有相当高的同一性。

最后，“EMBL”文件 AI 301140 描述了一种 mRNA 序列，其源于所述的神内分泌型人肺类瘤文库，且与互补于本发明之 SEQ ID NO: 1 的 nt 2736-3299 cDNA 片段之序列具有相当高的同一性。

术语“核酸”，“核酸序列”，“多核苷酸”，“寡核苷酸”，“多核苷酸序列”以及“核苷酸序列”等在本发明中的使用没有差别，其意在表示核苷酸的精确链，其可为修饰或未修饰的，从而可定义核酸的片段或区域，其可含有或不含有非天然核苷酸，且其可相应于双链 DNA 和单链 DNA，以及所述 DNA 转录的产物。

应当理解，本发明不涉及在其天然染色体环境中，即呈天然状态的核苷酸序列。它们是已被分离和/或纯化的序列，即其已被直接或间接地（例如通过拷贝）从其已经被至少部分改变的环境中移出。

优选地，本发明核酸序列的长度少于 150kb，更优选少于 100kb，50kb，25kb，10kb，或 5kb。

为了本发明的目的，术语两个核酸或氨基酸序列之间的“百分同一性”意在表示在优化排比后两个待比较的序列之间核苷酸或氨基酸残基之间的百分比，此百分比是纯粹统计学意义上的，且两个序列间的差异随机分布，且位于其全长上。术语“最佳排比”或“优化排比”意在表示如下确定的百分同一性为最高的排比。两个核苷酸或氨基酸序列之间的序列比较一般在其优化排比后进行两者的比较，所述比较

通过区段或“比较窗口”进行，以鉴定和比较序列相似性的局部区域。用于比较的序列之优化排比除手工外可通过 Smith 和 Waterman (1981) [Ad. App. Math., 2:482] 的局部同源性算法，或通过 Neddleman 和 Wunsch (1970) [J. Mol. Biol., 48:443] 的局部同源性算法，通过 Pearson 和 Lipman (1988) [Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 85:2444] 的相似性检索，通过利用这些算法的计算机程序（Wisconsin 遗传学软件包，Genetics Computer Group, 575 Science Dr. , Madison, MI, 中的 GAP, BESTFIT, BLAST P, BLAST N, FASTA 和 TFASTA ）。

两个核酸或氨基酸序列之间的百分同一性通过比较已优化排比的两序列而确定，其中待比较的核酸或氨基酸序列与用来比对以使此二序列间优化排比的参考序列相比，可含有添加或缺失。可通过计算两序列间相同位置的数目确定百分同一性，其中将两序列间相同的核苷酸或氨基酸残基数除以比较的总位置数，将所得数值乘以 100，获得两序列间的百分同一性。

对于“在优化排比后，具有与参比序列至少 80%，优选 90%，95% 或 99% 的百分同一性的核酸序列”的表述是指与参比序列相比，具有某些修饰，如特别是缺失、截短、延伸、嵌合、融合和/或替换，特别是点替换的核酸序列，以及其在优化排比后，具有与参比序列至少 80%，优选 90%，95% 或 99% 的同一性的核酸序列。它们优选这样的序列，其与能特异性地与本发明 SEQ ID NO: 1 的序列杂交的序列互补。优选地，特异性或高度严谨杂交条件为这样的条件，其能确保在优化排比后，在两个序列之一与互补于另一序列的序列之间至少 80%，优选 90%，95% 或 99% 同一性。

在高度严谨条件下杂交意味着选择温度条件和离子强度使得其能在两个互补 DNA 片段之间维持杂交。以举例的方式，对于上述目的在于确定上述多核苷酸片段之杂交步骤的条件如下详述：

在两步中进行 DNA - DNA 或 RNA - RNA 杂交：（1）在磷酸缓冲液中（20mM, pH7.5）42℃ 预杂交 3 小时，所述磷酸缓冲液中含有 5 X SSC（1 X SSC 相应于 0.15 M NaCl + 0.015 M 柠檬酸钠溶液），50

% 甲酰胺, 7% 十二烷基硫酸钠 (SDS), 10×Denhardt's 试剂, 5% 硫酸葡聚糖, 和 1% 鲑精 DNA; (2) 依据探针的大小决定进行 20 小时杂交的温度 (即: 对于大于 100 核苷酸的探针, 42℃), 随后是在 20℃ 下用 2 X SSC + 2% SDS 进行 20 分钟的洗涤 2 次, 和在 20℃ 下用 0.1 X SSC + 0.1% SDS 进行 20 分钟的洗涤 1 次。对于大于 100 核苷酸的探针最后一次洗涤在 60℃ 下用 0.1 X SSC + 0.1% SDS 进行 30 分钟洗涤。根据 Sambrook, 等人, (Molecular cloning:a laboratory manual, Sec. Ed., cold spring Harbor Lab., Cold Spring Harbor, New York, 1989) 的教导, 上述高度严谨杂交条件对于确定大小的多核苷酸可由本领域技术人员加以调整, 以用于大小更大的或更小的寡核苷酸。

在优化排比后, 具有与本发明序列序列至少 80%, 优选 90%, 95% 或 99% 的百分同一性的诸多核酸序列之中, 优选是这样的核酸序列, 其为 SEQ ID NO: 1 或其片段的变体, 即, 均为相应于等位基因变体 (即 SEQ ID NO: 1 的核酸序列的各个变体) 的核酸序列。这些相当于在哺乳动物 (特别是人) 中多态形的天然突变的序列, 特别是相当于可导致病理状况出现的多态形。本发明优选地涉及这样的变体核酸序列, 其中的突变导致多肽之氨基酸序列或其片段的修饰, 所述氨基酸由 SEQ ID NO: 1 的正常序列编码。

表述 “变体核酸序列” 也意指任何由基因组核酸序列的剪接位点突变所得的 RNA 或 cDNA, 所述基因组核酸序列的 cDNA 具有 SEQ ID NO: 1 的序列。

本发明优选地涉及根据本发明的纯化或分离的核酸, 其特征在于其由 SEQ ID NO: 1 组成, 由互补于 SEQ ID NO: 1 的序列或相应于 SEQ ID NO: 1 的 RNA 序列组成, 优选地, 其片段编码 SEQ ID NO: 2 的肽, 或缺失了信号肽 aa1-41 的 SEQ ID NO: 2 的序列。

本发明优选地涉及根据本发明的纯化或分离的核酸, 其特征在于其含有选自如下序列的序列:

a) SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO:

17 和 SEQ ID NO: 19 的序列;

b) 至少 18 个核苷酸的 SEQ ID NO: 19 的序列;

c) 在优化排比后, 具有与 a) 或 b) 中定义的序列至少 80% 百分同一性的核酸序列;

d) 与 a), b) 或 c) 中定义的序列互补之序列, 或 RNA 序列相应于 a), b) 或 c) 中定义的序列之序列。

本发明优选地涉及纯化或分离的根据本发明的核酸, 其特征在于, 其序列选自如下序列:

a) SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19 和 SEQ ID NO: 21 的序列;

b) 在优化排比后, 具有与 a) 中定义的序列至少 80% 百分同一性的核酸序列;

c) 与 a), 或 b) 中定义的序列互补之序列, 或 RNA 序列相应于 a), a) 或 b) 中定义的序列之序列。

这样的引物或探针也是本发明的一部分, 其特征在于其含有根据本发明的核酸的序列。

因此, 本发明优选地涉及根据本发明的引物或探针, 其可特别是能够区分或显示各个变体核酸序列, 或鉴别基因的基因组序列(所述基因的 cDNA 由 SEQ ID NO: 1 的序列表示), 方法是利用特别是扩增的方法, 诸如 PCR 法或相关的方法。

本发明还涉及根据本发明的核酸序列作为探针或引物的用途, 用于检测、鉴定、滴定或扩增核酸序列。

根据本发明, 可在检测、鉴定、滴定或扩增核酸序列的方法中用作引物或探针的多核苷酸之大小, 最少为 15 个碱基, 优选 20 个碱基, 或更好为 25-30 个碱基。

所有根据本发明的探针及引物可直接或间接地用本领域已知的方法利用放射活性或非放射活性化合物标记, 以获得可检测和/或定量的信号。

未标记的根据本发明的多核苷酸可直接用作探针或引物。

通常标记序列以获得能用于多种应用的序列。根据本发明的探针或引物用放射性元素或用非放射性分子标记。

在所用的放射性同位素中，可提及有 ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^3H 或 ^{125}I 。非放射性基团选自配体，如生物素、抗生物素蛋白、链霉抗生物素蛋白或洋地黄毒苷、半抗原、染料和荧光剂，诸如放射性荧光剂、化学荧光剂、生物荧光剂、荧光素或磷光剂。

根据本发明的多核苷酸可因此在特别是利用 PCR 技术（聚合酶链反应）的方法中用作引物和/或探针（H.a. Erlich, New York: Stockton Press, 1989; M.A. Innis et al., Academic Press, 1990; 和 A. Rolfs et al., Berlin: Springer_Verlag, 1991）。该技术需要选择成对的寡核苷酸引物，以确定需要扩增的片段之边界。参考文献可见例如 在美国专利 4,683,202 中所述的技术。可在如琼脂糖凝胶电泳或聚丙烯酰胺凝胶电泳后鉴定扩增的片段，或在层析技术诸如凝胶过滤或离子交换层析等后鉴定，然后测定序列。扩增的特异性可利用引物（诸如发明的多核苷酸之核苷酸序列）以及基质（含有这些序列的质粒或衍生的扩增产物）来控制。扩增的核苷酸片段可用作杂交反应中的试剂，以证实在生物样品中与所述扩增的核苷酸片段互补之靶核酸序列的存在。

本发明还涉及可利用根据本发明的引物通过扩增获得的核酸。

其他用于扩增靶核酸的技术可有利地作为 PCR 技术的替代物而利用（PCR-样），方法是使用成对的根据本发明的核苷酸序列之引物。术语“PCR-样”意指所有直接或间接地利用了核酸序列复制的方法，或其中的标记体系已被扩增；这些技术当然为已知的；一般而言，它们包括利用聚合酶的 DNA 扩增；当样品的来源为 RNA 时，应事先进行反转录。目前有大量方法用于这类扩增，诸如 SDA 技术（链置换扩增，G.T. Walker et al., Nucleic Acids res., 20:1691-1696, 1992）、TAS 技术（基于转录的扩增体系，D.Y. Kwok, et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 86:1173-1177）、3SR 技术（自维持的序列复制，J. C. Guatelli, et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87:1874-1878, 和 Cell,

85:281-290,1996)、NASBA 技术(基于核酸序列的扩增, T. Kievitis et al., 1991, J. Virol., Methods, 35:273-286)、TMA 技术(转录介导的扩增)、LCR 技术(连接酶链反应, U. Landegren et al., 1988, Science, 241:1077-1080)并由 F. Barany 于 1991 年利用热温度连接酶加以改进(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:189-193)、RCR 技术(修复链反应, D. Segev, 1992, Kessler c. Springer Verlag, Berlin, New York, 197-205)、CPR 技术(循环探针反应, P. Duck et al., 1990, Biotechniques, 9:142-147),以及 Q- β -复制酶扩增技术(E. A. Miele et al., 1983, J. Mol. Biol., 171:281-295),以及特别由 B.C.F. Chu et al., 1986, (Nucleic Acid Res., 14:5591-5603)和 P.M. Lizardi et al., 1988 (Biotechnology, 6:1197-1202)以及随后由 J.L. Burg et al., (Mol. and Cell. Probes, 10:257-271)和由 B.B. Stone et al., (Mol. and Cell Probes, 10:359-370)在 1996 年改进的该方法。

当待检测的靶多核苷酸是 mRNA 时,可在利用本发明的引物进行扩增反应之前,或在利用本发明的探针进行检测方法之前,有利地使用反转录型酶,以从包含于生物学样品中的 mRNA 获得 cDNA。所得的 cDNA 然后可用作根据本发明的扩增反应或检测方法中的引物或探针的靶。

探针杂交技术可用多种方法进行(J.A. Matthews et al., Anal. Biochem., 169:1-25,1988)。最通用的方法中包括将从多种组织的细胞中,或从培养物细胞中提取的核酸固定和支持物(如硝酸纤维素,尼龙或聚苯乙烯)上,和将固定化的靶核酸与探针在充分确定的条件下温育。杂交后,移出过量的探针,利用适当的方法检测形成的杂合分子(测量与探针连接的放射性,荧光或酶活性)。

根据本发明之核酸探针的另一实施方案,后者可用作捕获探针。在这种情况下,称为“捕获探针”的探针被固定于支持物上,用于通过特异性杂交而捕获待检测的获自生物学样品中的靶核酸,然后利用第二种探针(称为“检测探针”,其用方便检测的元件标记)检测靶核酸。

在有用的核酸片段中，可提及特别是反义寡核苷酸，即这样的寡核苷酸，其结构通过与靶序列的杂交能够抑制相应产物的表达。应当提及有义寡核苷酸，其通过与参与调控相应产物表达之蛋白质的相互作用，可诱导对该表达的抑制或激活。

另一方面，发明还包括一种用于筛选基因组 DNA 或 cDNA 文库的方法，或用于克隆分离的基因组或 cDNA 的方法，其特征在于它利用了根据本发明的核酸序列。

在这些方法中，可特别提及的是

- 利用根据本发明的核酸序列筛选 cDNA 文库和克隆分离的 cDNA 之方法 (Sambrook, J., et al., 1989; Suggs, S.V., et al., PNAS 78:6613-6617, 1981; Woo, S.L.C., Methods Enzymol., 68:389, 1979) ;

- 利用根据本发明的序列筛选基因组文库，例如 BAC (Chumakov, I.M., et al., 1992; Chumakov, I.M., et al., Nature, 377:175-183, 1995) 和任选地通过 FISH 进行遗传分析 (Cherif, D., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 87:6639-6643, 1990)，适当分离并染色体定位，然后完全测定基因的序列，其 cDNA 的序列为 SEQ ID NO: 1 的序列。

特别的，这些根据本发明的方法可在此使用以鉴定并因此获得核酸变体的 cDNA。

这些筛选和/或克隆方法可包括特别地用于使本发明的核酸与包含于基因组或 cDNA 文库中的核酸杂交之步骤。

本发明还包括一种用于鉴定这样的核酸序列的方法，该序列促进和/或调控如下基因的表达，该基因的 cDNA 具有 SEQ ID NO: 1 的序列，该方法的特征在于其中使用了根据本发明的核酸。

本领域技术人员已知的计算机工具可使其容易地从根据本发明的基因组核酸序列中鉴别必需的和足以控制基因表达的启动子调控盒，特别是 TATA 盒，CCAAT 盒和 GC 盒，以及刺激性调控序列（“增强子”）或抑制性调控序列（“沉默子”），它们以顺式方式调控本发明基因的表达；这些序列中需要提及的是 IRE，MRE 和 CRE。

本发明还涉及用于鉴定突变的方法，所述突变由编码 SEQ ID NO:

2 序列之多肽的基因特别是负责突变的基因携带，其特征在于它们使用了根据本发明的核酸。

本发明特别涉及一种用于鉴定基因序列中至少 18 个连续核苷酸的核酸的方法，所述基因编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽，所述核酸包括至少一种突变，优选地，该突变负责该基因的异常表达，其特征在於它使用了根据本发明的核酸序列。

这些用于鉴定此类突变的方法特别地包括如下步骤：（1）从待分析的生物学样品中分离 DNA，或从生物学样品中的 mRNA 产生 cDNA；（2）利用根据本发明的引物特异性扩增很可能具有突变的靶 DNA；（3）分析扩增产物，特别是相对于参比序列而言，扩增产物的大小和/或序列。

对于根据本发明之基因之启动子和/或调控序列也是本发明的一部分，其具有能修饰相应蛋白质表达的突变。

如下核酸也是本发明的一部分：其特征在於它们是能利用本发明的上述一种方法获得的核酸；或是能在高度严谨条件下（两个序列之一与互补于它的序列之间的百分同一性至少 80%）与所述核酸序列杂交的核酸；特别是这样的基因之等位基因变体的核酸，其 cDNA 具有 SEQ ID NO: 1 的序列，以及其他哺乳动物（如鼠）的同源基因的基因组序列。

根据本发明的核酸序列的作为基因组或 cDNA 文库筛选中的探针或引物之用途，也当然是本发明主题的一部分。

在另一方面，本发明包括一种纯化或分离的多肽，其由本发明的核酸编码。

在本文的说明书中，术语“多肽”可同样地用于表示蛋白质或肽。

优选地，本发明涉及一种纯化或分离的多肽，其特征在於其含有选自如下的氨基酸序列：

a) SEQ ID NO: 2 的序列；

b) SEQ ID NO: 2 的序列之至少 6、10、15、30 或 50 个连续氨基酸的片段的序列，优选地是 SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID

NO: 8 或 SEQ ID NO: 10 的这样的序列;

c) 在优化排比后, 具有与 a) 或 b) 中定义的序列至少 80% 百分同一性的氨基酸序列。

也优选地, 本发明的主题是一种 SEQ ID NO: 2 的氨基酸序列, 缺失了 aa1-41 片段的 SEQ ID NO: 2 序列的氨基酸序列, 或在优化排比后, 具有与 SEQ ID NO: 2 的序列至少 80%, 优选 90%, 95% 或 99% 百分同一性的序列。

蛋白质序列分析预期 SEQ ID NO: 2 序列的多肽具有一个信号肽序列, 其序列在 SEQ ID NO: 2 序列的位置 aa1-41 之间; 一个胞外结构域, 其序列在位置 aa 42-911 之间; 一个跨膜结构域, 其序列在位置 aa 912-930 之间; 和一个胞内结构域, 其序列在位置 aa 931-1013 之间。

在根据本发明的多肽中, 优选是如下多肽, 其序列在 SEQ ID NO: 2 的序列位置 aa 42-911 之间, 相应于膜外结构域; 或所述序列 aa 42-911 的至少 6、10、15、30 或 50 个连续氨基酸的任一片段, 优选地是 SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8 或 SEQ ID NO: 10 序列的连续氨基酸。

本发明优选地涉及一种纯化或分离的肽, 其特征在于它含有选自如下的氨基酸序列:

a) SEQ ID NO: 2 的序列;

b) SEQ ID NO: 22 的序列之至少 6 个连续氨基酸的片段的序列, 优选地是 SEQ ID NO: 20 的这样的序列;

c) 在优化排比后, 具有与 a) 或 b) 中定义的序列至少 80% 百分同一性的氨基酸序列。

本发明优选地涉及一种根据本发明的多肽, 其特征在于其序列选自 SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 20 和 SEQ ID NO: 22, 或在优化排比后, 具有与这些序列至少 80% 百分同一性的序列。

应当理解, 本发明不涉及天然形式的多肽, 即: 所述多肽未从其

环境中分离。具体地，本发明涉及通过从天然来源中纯化获得的肽，或通过遗传重组获得的肽，或通过化学合成获得的肽，且可能包含非天然氨基酸。利用本发明所述核苷酸序列之一进行的重组多肽的产生特别有利，因为其可获得纯度更高的目标多肽。

表述“在优化排比后，具有与参比序列至少 80%，优选 90%，95% 或 99% 百分同一性的氨基酸序列的多肽”是指相对于参比序列而言，具有某些修饰的多肽，诸如特别是一种或多种缺失、截短、延伸、嵌合融合和/或一个或多个替换。

对于在优化排比后，具有与根据本发明的 SEQ ID NO: 2 的序列（或其片段）至少 80%，优选 90%，95% 或 99% 百分同一性的氨基酸序列的多肽而言，优选其中这样的变体多肽，所述变体多肽由上述变体核酸序列编码；特别是这样的多肽，相对于 SEQ ID NO: 2 的序列或其片段而言，其氨基酸序列具有特别是相应于截短、缺失、替换和/或添加至少一个氨基酸残基的至少一种突变；更优选地是这样的变体多肽，其具有与病理条件相关的突变。

本发明还包括克隆和/或表达载体，其含有根据本发明的核酸序列。

这样的根据本发明的载体也是本发明的一部分，其特征在于其含有允许所述序列在宿主细胞中表达和/或分泌的元件，或用于细胞定位的序列。

这样的载体也是本发明的一部分，其特征在于其包含本发明的启动子和/或调控序列。

所述载体优选含有启动子、翻译起始和终止信号、以及用于调控转录的适宜区域。它们可稳定地保持在细胞内，且它们可任选地含有特定的关于翻译的蛋白质分泌之信号。

选择这些多种多样的控制信号以在细胞宿主中有功能。为实现此目的，根据本发明的核酸序列可被插入自主地在所选宿主中复制的载体中，或整合入所选宿主的载体中。

在自主复制的体系中，可根据宿主细胞优选地加以利用质粒或病毒型体系，病毒载体可特别地是腺病毒（Perricaudet, M., et al., La

Recherche, 23:471-473, 1992)、反转录病毒、lentiviruses, poxviruses 或疱疹病毒 (Epstein, A., Medecine/sciences, 8:902-911, 1992)。本领域技术人员知晓可用于这些体系中各个体系的技术。

当期望将序列整合入宿主细胞的染色体中时, 可使用例如质粒或病毒型体系, 这些病毒例如可为反转录病毒 (Temin, H.M., Retrovirus vectors for gene transfer, Kucherlapati R., ed, Gene Transfer, New York, Plenum Press, 149-187, 1986) 或 AAV (Carter, B.J., Curr. Op. Biotechnology, 3:533-539, 1993)。

在非病毒型载体中, 优选裸多核苷酸, 诸如根据由 VICAL 公司开发的技术之裸 DNA 或裸 RNA, 酵母人工染色体 (YAC) 用于在酵母中表达, 小鼠人工染色体 (MAC) 用于在鼠细胞中表达, 且, 优选地, 人类人工染色体 (HAC) 用于在人细胞中表达。

这类载体可根据本领域技术人员已知的常用方法制备, 其由此得到的克隆可利用标准方法被导入适当的宿主, 诸如脂质体转染 (lipofection)、电穿孔或热冲击等。

本发明还包括宿主细胞, 特别是真核和原核细胞, 其已用根据本发明的载体转化, 以及转基因动物 (不包括人), 其含有根据本发明的所述转化细胞之一。

可用于这些目的的细胞应当提及的当然有细菌细胞 (Olins, P.O., et al., Curr. Op. Biotechnology, 4:520-525, 1993), 和酵母细胞 (Buckholz, R.G., Curr. Op. Biotechnology, 4:538-542, 1993), 以及动物, 特别是哺乳动物细胞培养物 (Edwards, C.P., et al., Curr. Op. Biotechnology, 4:558-563, 1993), 以及特别是中国仓鼠卵巢细胞 (CHO), 和昆虫细胞, 其中可使用采用杆状病毒的方法例如 Luckow, V.A., Curr. Op. Biotechnology, 4:564-572, 1993)。COS 细胞构成了用于表达本发明的蛋白质之优选的细胞宿主。

在根据本发明的哺乳动物中, 表达根据本发明的多肽之诸如小鼠、大鼠或兔的动物是优选的。

在本发明的动物中, 优选是这样的动物, 如小鼠、大鼠或兔, 其

特征在于编码 SEQ ID NO: 2 的蛋白质之基因，或由这些动物同源基因编码的序列，是无功能的、或已被敲除、或具有至少一种突变。

这些转基因动物可通过如下获得：例如胚胎干细胞同源重组，这些干细胞向胚胎的转化，在实现可复制细胞系中的嵌合体的选择，以及所述嵌合体的生长。

这些转基因动物（优选小鼠）可过表达编码本发明蛋白质的基因、或其同源基因，或表达这样的基因，其中已经导入了突变。这些转基因动物，特别是小鼠可例如通过转染在强启动子或组织类型选择性的启动子控制下的基因的一个拷贝来获得，所述强启动子是自然界中普遍存在的；或在病毒转染后获得。

这些转基因动物（优选小鼠）可通过利用 LOXP/CRE 重组酶体系（Rohlmann, A., et al, Nature Biotech., 14:1562-1565, 1996）而失活，使得编码 SEQ ID NO: 2 的序列之多肽的基因缺失，或者利用其他灭活该基因病毒的系统。

根据本发明的细胞和哺乳动物可用于如下述的产生本发明多肽的方法中，也可用作分析模型。

如上述转化的细胞或哺乳动物可因此用作模型，以研究本发明多肽与直接或间接参与本发明多肽之活性的化学或蛋白质化合物之间的相互作用，以此研究涉及的多种机制和相互作用。

其可特别地用于选择这样的产物，所述产物与根据本发明的多肽，尤其是 SEQ ID NO: 2 序列的蛋白质或其根据本发明的变体相互作用，其作为一种辅助因子或作为抑制剂，特别是竞争性抑制剂，或其具有针对本发明多肽的激动剂或拮抗剂活性。优选地，所述转化的细胞或转基因动物可用作模型，特别是用作筛选用于对抗与该基因异常表达相关的疾病状况的产物。

本发明还涉及根据本发明的细胞、哺乳动物或多肽的用途，其用于筛选这样的化学化合物或生物化学化合物，其能够直接或间接与根据本发明多肽相互作用，和/或能够调控这些多肽的表达或活性。

本发明还涉及根据本发明的核酸序列的用途，其用于合成重组多

肽。

用于产生呈重组形式的本发明多肽的方法包括例如本发明中的方法，其特征在于，转化的细胞，特别是本发明的细胞或哺乳动物在允许重组多肽表达的条件下生长，所述多肽由根据本发明的核酸序列编码；特征还在于回收所述重组多肽。

特征在于其能利用所述生产方法获得的重组多肽也是本发明的一部分。

如上述获得的重组多肽可呈糖基化和非糖基化形式，且可为或不为天然的四级结构。

重组多肽的序列也可被修饰以改进其稳定性，特别是在水性溶剂中的稳定性。

这类修饰为本领域技术人员周知，诸如，疏水结构域的缺失或疏水性氨基酸用亲水性氨基酸替换。

这些多肽可从上述定义的核酸序列产生，方法是根据本领域已知的用于产生重组多肽的技术。在这些情况中，所用的核酸序列置于允许其在细胞宿主中表达的信号控制之下。

用于产生重组多肽的有效体系需要具有载体和根据本发明的宿主细胞。

这些细胞可通过如下方法而获得：将插入到上述载体中的核苷酸序列导入宿主细胞，然后在允许转染的核苷酸序列复制和/或表达的条件下培养这些细胞。

用于纯化重组多肽的方法为本领域技术人员已知。重组多肽可从细胞裂解物和提取物中纯化，从培养液上清中获得，方法是单独或组合运用如下方法，诸如分级分离、层析方法、利用特异性单克隆抗体或多克隆抗体的免疫亲和技术，等。

根据本发明的多肽可利用化学合成的方法获得，方法是利用众多周知的肽合成方法之一，例如采用固相合成技术或采用部分固相合成技术，通过片段缩合或通过溶液中的常规合成。

固相合成技术是本领域技术人员周知的，参见例如 J. M. Stewart,

et al., (Solid phase peptide synthesis, Pierce Chem., Company, rochford, 111, 2nd ed., 1984)和 M. Bodansky (Principles of peptide synthesis, 1984).

由化学合成和可能含有非天然氨基酸的相应的多肽也包括在本发明中。

其特征在于能特异性识别本发明多肽的单克隆抗体或多克隆抗体, 或其片段, 嵌合抗体或免疫偶联物也是本发明的一部分, 同样地还有能够识别文件 WO99/54461 的 SEQ ID NO: 173 序列或文件 WO99/06548 的 SEQ ID NO: 51 序列的多肽之所述抗体或其片段。

特异性多克隆抗体可从用本发明多肽 minimized 动物血清中获得, 特别是通过常规方法以遗传重组或以肽合成制备。

特异性识别根据本发明的某些多肽、变体或其免疫原性片段的抗体的优点将特别说明。

其特征在于能特异性识别 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之膜外结构域的单克隆抗体或多克隆抗体, 或其片段, 嵌合抗体或免疫偶联物是特别优选的。

可根据如 Kohler 和 Milstein (Nature, 256:495-497,1975)所述的常规方法通过培养杂交瘤获得特异性的单克隆抗体。

根据本发明的抗体例如嵌合抗体、人抗体或 Fab 或 F(ab')₂ 片段。其可呈免疫偶联物的形式, 或呈标记的抗体形式, 以获得可检测和/或定量的信号。

本发明还涉及用于检测和/或纯化根据本发明的多肽的方法, 其特征在于它们使用了根据本发明的抗体。

本发明还包括纯化的多肽, 其特征在于它们利用本发明的方法获得。

此外, 除了其用于纯化本发明的多肽的用途, 本发明的抗体, 特别是单克隆抗体也可用于检测生物样品中的这些多肽。

因此, 它们构成了一种用于免疫化学或免疫组织化学分析本发明多肽, 特别是 SEQ ID NO: 2 序列的多肽或其变体在特定组织区段中

表达的方法，例如通过免疫荧光或金标记或用酶免疫偶联物。

特别地，它们可用于显示组织或生物学样品中这些多肽的异常表达。

更一般地，本发明的抗体可有利地用于任意情况中，其中正常或突变的本发明多肽的表达必须观察。

用于确定等位基因变化性、突变、缺失、杂合丧失、或任何根据本发明的基因之遗传异常性的方法也是本发明的一部分，其特征在于它们使用了本发明的核酸序列或抗体。

优选地，本发明涉及一种用于诊断与存在至少一种本发明基因的序列上的突变相关之疾病的方法，其中利用了来自患者的生物学样品，其特征在于它包括如下步骤：

a) 如适当，从待分析的生物学样品中分离基因组 DNA，或从生物学样品的 RNA 中获得 cDNA；

b) 利用本发明的引物，特异性扩增可能含有突变的基因之所述 DNA 序列；

c) 分析所得的扩增产物，并将其序列与正常序列比较。

本发明还包括了一种用于诊断与本发明多肽，特别是 SEQ ID NO: 2 序列的多肽或其变体的异常表达相关的疾病的方法，其特征在于将一种或多种根据本发明的抗体与待检测的生物材料在如下条件下接触：该条件使得在所述多肽与所述抗体之间可形成特异性免疫复合物，且其特征在于检测和/或定量可能形成的免疫复合物。

这些诊断方法是例如针对用于检测与编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因的异常表达（如过度表达或表达不足）相关的疾病之方法，方法是利用获自患者的生物学样本，通过确定本发明的序列是否以异常量存在。待分析的核酸序列可为基因组 DNA、cDNA 或 mRNA。

当然，有大量方法用于显示基因中相对于野生型基因的突变。它们基本上可分为两种主要类型。第一种类型的方法是通过比较突变的序列与相应的野生型序列检测突变的存在与否，第二种类型是通过例如由于突变存在造成错配的证据来间接地检测突变存在与否。

这些方法可使用本发明的引物和探针。其为普通地纯化的核酸序列，含有至少 15 个核苷酸，优选 20, 25 或 30 - 200 核苷酸，其特征在于其可特异性地与本发明的核酸序列杂交。

特异性杂交条件优选地如上述定义或见实施例。

在用于确定等位基因变异性、突变、缺失或遗传异常的方法中，优选含有至少一种“PCR”（聚合酶链反应）或“PCR-样”扩增步骤的方法，其用于扩增极有可能带有异常的本发明的靶序列，其中利用本发明寡核苷酸的引物对。在进行检测或用靶定产物滴定前，扩增的产物可用适当的限制性酶处理。

本发明基因的突变可能与其翻译产物的多种修饰有关，这其中包括可用于诊断的修饰。具体地，与这些突变相关的抗原性的修饰可允许开发特异性的抗体。这可通过这类方法区分突变的基因产物。所有这些修饰可用于这样的诊断方法中，其中使用了数种基于单克隆或多克隆抗体的方法，诸如通过 RIA 或通过 ELISA，其中所述抗体能够识别正常的多肽或其突变变体。

另一方面，本发明包括用于筛选能直接或间接地与本发明的多肽（尤其是 SEQ ID NO: 2 序列的多肽）或与本发明的核酸相互作用的化学或生物化学化合物的方法，和/或用于实现调控本发明多肽的表达或活性的方法。

因此，本发明包括用于筛选能体内或体外与本发明的核酸相互作用的化学或生物化学化合物的方法，其特征在于该方法包括将（正常或异常地）表达编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的基因之细胞与候选化合物接触，以及直接或间接地检测 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的表达或活性的修饰。

筛选可用于检测能修饰本发明多肽（尤其是 SEQ ID NO: 2 序列的多肽）的表达的水平和/或特异性之化合物，方法是通过与编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因的启动子上的转录因子结合位点之竞争性结合，或是通过直接与转录因子结合。

编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的基因之表达水平及该基因的定

位，可通过在溶液中与 PCT 专利 WO 97/05277 中所示的大探针杂交来分析。

编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因表达的定量分析可利用 DNA 矩阵来进行，可能地，包括本发明 SEQ ID NO: 1 的 cDNA 序列之全部或部分，且其长度足以允许对能与之杂交的 mRNA 表达的特异性检测。片段优选地含有至少 15、25、50、100 或 500 个连续的核酸序列之核苷酸，所述核酸序列如 Schena et al., Science, 270:467-470, 1995。

编码根据本发明之 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的基因之表达的定量分析，可用本发明的 DNA 在如 Pietu et al., 1996 中所述的 DNA 矩阵上分析来进行。根据本发明的 DNA 或其片段通过 PCR 扩增，并结合到膜上。从多种组织或细胞中产生的 mRNA 用放射性核苷酸标记。在受控条件下杂交和洗涤后，用磷成像仪或通过放射自显影检测杂交的 mRNA。实验进行双份，并可进行差异表达的 mRNA 的定量分析。

上述提及的技术允许在同一细胞或同一组织中，对编码根据本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因表达水平的分析，这取决于不同的情况，例如诱导或非诱导型的，以及，允许在可变化的条件下对这种表达的组织特异性的分析。

本发明的另一方面涉及用于鉴定能够与本发明多肽（尤其是 SEQ ID NO: 2 序列的多肽）结合的分子的方法。这类分子可用于调控这些多肽的生物活性。例如，这类分子可用于刺激或降低这些多肽的活性。

因此，本发明包括用于筛选能调控 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的活性的化学或生物化学化合物的方法，其特征在于该方法包括将本发明的多肽或细胞与候选化合物接触，并检测 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之活性的修饰。

本发明的一个主题是用于筛选体内或体外能与 SEQ ID NO: 2 序列的多肽结合的化学或生物化学化合物的方法，其特征在于该方法包括将本发明的多肽或细胞与候选化合物接触，并检测候选化合物与所述多肽之间复合物的形成。

有多种用于鉴定本发明的 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的配体的方法。

例如，但不限于此，可提及的有用于鉴定能与 SEQ ID NO: 2 序列的多肽相互作用的分子的方法，其利用细菌或酵母双杂交系统，诸如 Macchmaker 双杂交系统 2（参见由 Macchmaker 双杂交系统 2 附带的手册，目录号 K 1604-1, Clontech）。

为研究 SEQ ID NO: 2 序列的多肽与小分子（诸如那些由组合化学产生的）的相互作用，可利用与 HPLC 偶联的微量透析（microdialysis），如 Wang et al., *Chromatographia*, 44:205-208, 1997 所述，或利用如 Busch et al., *J. Chromatogr.*, 777:311-328, 1997 所述的亲和毛细管电泳。

在其他方法中，能够与本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽相互作用的肽或小分子可以与可检测标记连接，诸如放射活性的、荧光或酶促标记。将这些经标记的分子与所述固定化的本发明多肽在允许特异性相互作用的条件下接触。在去除非特异性连接的分子后，通过适当的方法检测结合分子。

BIACORE 技术也可用于进行能与 SEQ ID NO: 2 序列的多肽相互作用的化合物的筛选。该技术如 A. Szabo et al., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 5:699-705, 1995 所述，可实时检测分子间的相互作用。该技术基于 SPR（表面胞质共振）现象。此方法的优点之一为其可确定 SEQ ID NO: 2 序列的多肽与相互作用分子的结合常数。因此，其可特异性筛选具有高或低结合常数的分子。

与本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽相互作用的蛋白质或其他分子可利用亲和柱鉴定，所述亲和柱中含有本发明的所述多肽或其片段。SEQ ID NO: 2 序列的多肽或其片段可利用常规技术与柱连接，包括与适当的柱基质（诸如琼脂糖、Affi 胶或其他本领域周知的基质）化学偶联。本发明的另一方面中，亲和柱可含有嵌合蛋白质，其中所述 SEQ ID NO: 2 序列的多肽或其片段可与例如谷胱甘肽-S-转移酶融合。上述待检测的分子然后可上样于柱中。可与 SEQ ID NO: 2 序列

的多肽相互作用的分子由柱滞留，然后通过洗脱分离。

本发明还涉及一种用于筛选和/或选择可与基因的启动子和/或调控序列相互作用之化合物的方法，所述基因编码本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽。

编码与基因的启动子和/或调控序列相互作用之蛋白质的核酸可利用单杂交洗脱筛选和/或选择，诸如在由 Macchmaker 单杂交系统试剂盒中附带的手册所述的方法（目录号 K1603），其中所述基因编码本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽。

可利用“报道基因”，诸如碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或 GFP（绿色荧光蛋白）筛选能够修饰编码本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因表达的化合物，所述修饰是通过与其调控和/或启动子序列连接。候选化合物对表达的影响因此可以评估，其中所述表达是由编码本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因的调控和/或启动子序列产生的。

另一方面，本发明还包括本发明的核酸或多肽的用途，本发明细胞的用途，或本发明哺乳动物的用途，其用于研究本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之表达或活性，和/或研究 SEQ ID NO: 2 序列的多肽与能参与其活性之化学或生物化学化合物之间的直接或间接相互作用。

其特征在于是利用上述方法所筛选的化学或生物化学化合物也是本发明的一部分。

在这些化合物中，优选这样的化学或生物化学化合物，其可调控 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之表达或活性。

表述“可调控本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之表达或活性的化合物”是指这样的化合物，其尤其是可降低、稳定或增加本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的量或特异性；或者促进或抑制该多肽的总体活性或特定结构域之一的活性；或者重建编码本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因的正常表达，当例如发现遗传异常时。

这些化合物可例如作为配体特异性的与本发明的 SEQ ID NO: 2 序列的多肽或其结构域相互作用，如作为辅因子或抑制剂，尤其是竞

竞争性抑制剂，或具有针对本发明 SEQ ID NO: 2 所述多肽的活性而言的激动剂活性或拮抗剂活性。这些化合物还可通过中和本发明 SEQ ID NO: 2 的所述多肽之天然特异性配体，并因此抑制所述多肽之由配体诱导的活性而起作用；或者通过中和这些天然配体的结合位点而起作用。

本发明还包括本发明的化合物，其特征在于它们是本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽活性之拮抗剂或激动剂。

本发明还包括本发明的化合物，其特征在于它们能结合于本发明的 SEQ ID NO: 2 序列的多肽。

特别地，在本发明的化合物中，优选如下化合物，其特征在于它们选自：

- 根据本发明的抗体；
- 根据本发明的多肽，包括分别在文献 WO 99/54461 和 WO 99/06458 中描述的 SEQ ID NO: 173 和 SEQ ID NO: 51 的多肽；
- 根据本发明的多肽，其特征在于其相应于本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之片段或可溶性级分；
- 根据本发明的核酸，包括文献 WO 99/54461 的 SEQ ID NO: 11 序列的核酸，文献 WO 99/06548 的 SEQ ID NO: 51 的序列的核酸，以及 EMBL 文件中相应鉴别号 AI 672868、AA890726 或 AI30140 序列的核酸，其可为有义或反义的，以及
- 根据本发明的载体。

在另一方面，本发明包括根据本发明的化合物，作为用于预防和/或治疗疾病的药物产品，所述疾病与本发明 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之表达和/或活性异常相关。

特别地，本发明包括根据本发明的化合物，作为用于预防和/或治疗免疫疾病，特别是用于预防和/或治疗自身免疫疾病或癌症的药物产品。

最后，本发明包括根据本发明的化合物，作为用于预防和/或治疗病毒、真菌、细菌或寄生虫型感染的药物产品。

本发明的化合物作为药物产品中的活性成分优选为可溶性的形式，其与药学可接受的载体相组合。

优选地，这些化合物可系统性施用，特别是静脉内、肌肉内、皮内或经口施用。

其最佳制剂形式、剂量和施用方法可根据在建立适于患者的治疗方案中通常考虑的标准来确定，诸如例如患者的年龄、体重，患者的一般状况的严重性，对治疗的耐受性和副作用等。

本发明的其他特征和有利之处用实施例和附图以及下述的附图标记展现在说明书如下的部分。

附图说明

图 1A 和 1B

通过 Northern 印迹利用市售膜 (Multiple Tissue Northern; Clontech, Palo Alto, CA) 分析编码 SEQ ID NO: 2 的肽之 RNA 的表达。表示了用两个不同膜获得的代表性结果。1.胎肝, 2.骨髓, 3.单核细胞 4.胸腺, 5.外周淋巴结, 6.脾, 7.单核细胞, 8.肺, 9. 胎盘, 10. 小肠, 11.肝, 12.肾, 13.脾, 14.胸腺, 15.结肠, 16.骨骼肌, 17.心, 18.脑。

编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA 在单核细胞、脾、肺和小肠中表达。

图 2

编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 RNA 的表达通过 PCR 在多种未受刺激的单核细胞亚群中进行评估: T 淋巴细胞 (泳道 1), B 淋巴细胞 (泳道 2), NK 细胞 (泳道 3) 和单核细胞 (泳道 4), 以及在体外产生的树突细胞 (泳道 5)。RNA 的完整性以及合成的 cDNA 的质量通过扩增编码 GAPDH 分子的 cDNA 评估。

编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA 在单核细胞、脾、肺和小肠中表达。

图 3

通过 PCR 分析在人肿瘤细胞系中编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA。所分析的细胞系为：泳道 1: A549, 泳道 2: THP1, 泳道 3: HTB10, 泳道 4: T24, 泳道 5: Daudi, 泳道 6: A427, 泳道 7: U373, 泳道 8: HEP2, 泳道 9: HT29, 泳道 10: BT20。

编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA 在多种人肿瘤细胞系中组成型地表达。

图 4

用含有编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之完整 cDNA 的载体 pCDNA3.1 转染 COS 细胞。通过冻/融法在转染后 3 天获得细胞的细胞质级分和非细胞质级分。通过 SDS - PAGE 电泳分离蛋白质提取物；通过 Western 印迹利用抗 - c - myc - 抗体评估重组蛋白质的表达。泳道 1: 非细胞质级分, 泳道 2: 细胞质级分。

SEQ ID NO: 2 序列的多肽在转染细胞的非细胞质级分中表达。

实施例 1 编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 cDNA 的克隆

借助于在人细胞表面选择性表达的新分子之鉴别, 在人 EST (表达的序列标签) 文库中进行可能含有跨膜基元的序列之搜索。

方法学

编码可能的跨膜基元的人 EST 序列利用 TopPred 2 程序 (用于推测膜结合蛋白质的程序) 鉴别, 该程序可从网站: <http://www.biokemi.su.se/Toppred2> 获得。在所得的许多序列中, 选择 EST # AI301140, 这是基于如下事实: 翻译产物具有跨膜基元 (位置 14 - 34, 预期得分 1, 868), 和核苷酸序列不与任何已知序列同源。可得核苷酸序列 (<http://www.ncbi.nih.nlm.gov>) 具有一个带终止密码子的 116 个氨基酸的开放阅读框。然后我们在人 EST 数据库中进行了针对序列 # AI301140 同源性的搜索。由此, 根据与序列 # AI301140 的

同源性, 选择了 18 个新核苷酸序列。这些克隆从 Research Genetics (New York, NY) 获得。利用适当的抗生素筛选细菌克隆。利用市售的试剂盒纯化质粒 DNA (Midiprep DNA 提取试剂盒, Qiagen, 德国), 并用 ABI Prism Bigdye Terminator DNA 试剂盒 (Perkin Elmer Applied Biosystems, Warrington, 英国) 依据制造商的指示测序。用 ABI Prism377 自动测序仪分析序列 (Perkin Elmer Applied Biosystems)。利用测序仪序列分析程序分析这些序列 (Genecods, Ann Arbor, MI)。在多个序列排比后, 确定了具有一个开放阅读框的 1100 碱基对之 DNA 片段, 其中含有终止密码子和 poly-A 尾。此片段用相应于排比的序列之 5' 和 3' 的特异性引物扩增。利用市售的试剂盒, 通过一系列 5' 末端 (5' RACE) 的 PCR 扩增循环获得完整的 cDNA (Frohman, M.A., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:8998-9002, 1988)。DNA 矩阵是从人脑和骨髓中制备的 cDNA (Marathon-Ready cDNA; Clontech)。利用从网站 <http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP> 可得的程序确定信号肽的推测。该分子具有预期分子量为 113kDa, pI6.5 和 3 个可能的糖基化位点 (苏氨酸和丝氨酸)。

结果

通过分析可得的人 EST 数据库选择了一个 cDNA 克隆 (# AI301140), 其编码具有跨膜基元的分子。所得 SEQ ID NO: 1 序列的 cDNA 为 3331 碱基对长, 未显示与任何数据库中已知的分子同源。其具有一个 3042 碱基对的开放阅读框, 编码推定的 1013 氨基酸蛋白。起始密码子位于 SEQ ID NO: 1 的位置 nt 45-47, 终止密码子位于位置 nt 3084 - 3086。蛋白质序列的分析预期此 SEQ ID NO: 2 的蛋白质具有序列 aa 1-41 的信号肽, 序列 aa 42-911 的细胞外结构域, 序列 aa 912-930 的跨膜结构域和序列 aa 931 - 1013 的细胞内结构域。

SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 7 和 SEQ ID NO: 9 的序列相应于 SEQ ID NO: 1 的片段, 其不与实施例 1 中所选的 EST 序列同源。

实施例 2 编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA 的组织表达方法学

利用市售膜通过 Northern 印迹分析 SEQ ID NO: 2 序列的多肽的组织表达, 所述方法使得能够在多种组织中评估 mRNA 的表达 (Multiple Tissue Northern 或 MTN, Clontech)。利用如下特异性引物通过 PCR 产生相应于 nt 385-nt 1137 的 cDNA 片段, 所述引物的序列由 SEQ ID NO: 1 的序列推出。纯化后, 将 25 μ g 此片段利用市售的试剂盒 (Multiprime DNA 标记试剂盒, Amersham, Amersham, 英国) 和放射性核苷酸 [α -³²P]-dATP 进行放射性标记。利用层析纯化标记的探针。将膜在 2 X SSC 溶液 (300 mM 柠檬酸钠, pH7, 3M NaCl, 0.1% 十二烷基硫酸钠) 中 50 $^{\circ}$ C 下带晃动预温育 2 小时。然后将膜在 50 $^{\circ}$ C 下带晃动地与放射性标记的探针 (其已经在 95 $^{\circ}$ C 下热变性 10 分钟) 温育过夜。在 2 X SSC - 0.1% SDS 溶液中洗涤 (55 $^{\circ}$ C 下带晃动 15 分钟) 3 次后, 将膜对放射自显影胶片 (Kodak, Rochester, NY) 曝光 24 小时。

结果

示于图 1A 和 1B 的 Northern 印迹膜显示在外周血单核细胞和小肠中有强杂交信号; 编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA 也在胸腺、脾、脑和肺中表达。

因此, 编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA 优势地在人淋巴组织中表达。

实施例 3 编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA 在多种循环血细胞群中的表达

方法学

分离多种外周血的细胞亚群

从健康志愿者个体中通过 leukopheresis (在存在抗凝剂诸如肝素锂的情况下) 获取血液。通过在 Ficoll-Hypaque (密度 1.077,

Pharmacia, Uppsala, 瑞典) 上梯度离心分离单核细胞 (MNC) (含有 T 淋巴细胞, B 淋巴细胞和单核细胞)。简言之, 在室温下于 1500 转/分离心 30 分钟。回收位于 Ficoll - 血浆界面的 MNC, 并在 RPMI1640 培养基存在的条件下洗涤两次 (Life technologies)。通过“玫瑰花环 (rosetting)”技术纯化 T 淋巴细胞。简言之, 以 200×10^6 细胞/ml 的浓度重悬 MNC, 并与 1ml 含有 50% 绵羊血红细胞的溶液 (BioMerieux, Marcy l'Etoile, 法国) 混合。在 4℃ 下细胞悬液温育过夜。温和地重悬后, 通过在 Ficoll-Hypaque 离心分离 T 细胞 (室温下于 1500 转/分离心 30 分钟)。绵羊血红细胞 - T 淋巴细胞复合物汇集在试管底部。通过两次连续的低渗透压冲击裂解血红细胞。如此分离的 T 细胞的纯度通过用 FITC 抗 - CD3 抗体标记来评估为 >95%。简言之, 在 FACS 缓冲液 (10 mM 磷酸缓冲液, pH7.4, 含有 1% 牛血清白蛋白, 和 0.01% 叠氮钠) 中洗涤细胞, 然后将其分散于 96 孔板 (圆锥形底部) (Nunc, Roskilde, 丹麦) 的孔中, 浓度为 50μl FACS 缓冲液体积中 2×10^5 个细胞。将 FITC 标记的抗人 CD3 抗体 (Becton Dickinson) 或 FITC 标记的对照同型抗体 (Becton Dickinson) 加入每一孔。4℃ 下温育 20 分钟后, 用 200μl FACS 缓冲液洗涤细胞两次, 然后重悬于 200μl 相同的缓冲液中。通过 FACS 分析在 T 淋巴细胞表面的 CD3 表达。

利用包被有抗人 CD14 抗体的磁珠通过正筛选技术纯化单核细胞 (MACS™ 系统; Miltenyi Biotex, Bergish Gladbach, 德国)。简言之, 将单核细胞 (300×10^6 /ml) 与 60ml 珠 (Miltenyi) 悬浮液 4℃ 下在 PBS/2 mM EDTA/0.5% 牛血清白蛋白 (PBS/EDTA/BSA) 缓冲液中温育 15 分钟。洗涤后, 将细胞上样于置于磁场中的柱上。用 PBS/EDTA/BSA 溶液洗涤三次后, 将柱移出磁场, 通过重力收集单核细胞。通过基于体积/颗粒参数的细胞仪评估, 单核细胞的纯度大于 95%。

从如上纯化的单核细胞中体外产生未成熟的人树突细胞。以 10^6 个细胞/ml 的浓度在 6 - 孔培养板 (Nunc, Roskilde, 丹麦) 中在每孔 5ml

如下培养液（以后称为完全培养液）中培养单核细胞：RPMI 1640 培养液，其补加了 10% 胎牛血清（在 56℃ 加热 30 分钟），2 mM L-谷氨酰胺，50 U/ml 的青霉素和 50 μm/ml 链霉素（Life technologies）。用 20ng/ml 重组人 IL-4 和 20 ng/ml 重组人 GM-CSF（R&D Systems, Abingdon, 英国）活化细胞。在培养 6 天后（37℃，5% CO₂，湿润气氛），通过流式细胞仪分析细胞表型，方法是利用荧光素标记的抗人 CD1a 抗体或抗人 CD83 抗体（Becton Dickinson）分析 CD1a 和 CD83 分子的表达，所述抗体用荧光素标记的抗鼠免疫球蛋白抗体（Silenus, Hauworth, 澳大利亚）检测。未成熟的树突细胞通过 CD1a 分子的表达（评价荧光强度（MFI）>100）和 CD83 分子的不表达来表征。

在用荧光素标记的抗 CD56 抗体（Becton Dickinson）和藻红蛋白标记的抗 CD-3 抗体标记后，NK 细胞（CD56+/CD3-）从 MNC 中利用流式细胞仪分离。用上述抗体标记细胞。将细胞通过 FACS Vantage（Becton Dickinson）；纯度大于 98%。

从手术切除后收集的扁桃体中分离 B 淋巴细胞。简言之，将扁桃体机械研磨，然后通过具有 50μm 孔隙的筛子。通过如上述在 Ficoll-Hypaque 梯度上的离心分离单核细胞。将 T 淋巴细胞从 MNC 悬液中移出，方法是利用上述的玫瑰花环技术。利用 FITC 标记的抗 CD20 抗体，B-细胞群的纯度由流式细胞仪评估为纯度大于 95%。

PCR 技术

编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 RNA 的表达通过 PCR 在多种 MNC 亚群中分析。简言之，在 PBS 中洗涤细胞两次，然后在 Trizol 核酸提取液（Life technologies）中裂解。通过两次连续的酚/氯仿/异戊酸（25: 24: 1）（Life technologies）提取去除蛋白质。将等体积异丙醇加入水相中以沉淀核酸（-20℃ 过夜）。离心收集核酸（12000 转/分，4℃，30 分钟）。沉淀用乙醇溶液在 70℃ 洗涤一次。将沉淀于水中重悬，任何通过分光光度计（λ = 260 nm）定量 RNA。变性后（65℃，10 分钟），利用 oligo-dT 引物借助于市售的试剂盒（Promega,

Madison, MI)依照制造商指示,反转录 2 μ g 总 RNA。编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 cDNA 通过 PCR 利用如下引物扩增:

贴 45 页 11-12 行

用于制备 cDNA 的 RNA 之完整性通过利用如下引物评价编码 GAPDH 分子的 cDNA 之表达来分析:

贴 45 页 18-19 行

反应混合物如下: 1 μ l cDNA (相应于 25 ng 总 RNA), 25 pmol 引物, 200 μ M dNTP, 1.5 mM MgCl₂, 10mM Tris-HCl, pH=8.3, 50 mM KCl 和 0.4 单位的 Taq 聚合酶 (Perkin Elmer)。PCR 条件为: 95 $^{\circ}$ C 5 分钟, 30 个如下循环: 94 $^{\circ}$ C 1 分钟, 55 $^{\circ}$ C 1 分钟和 72 $^{\circ}$ C 1 分钟。以及最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 分钟。样品加入样品缓冲液中 (0.25% 溴酚蓝, 40% 蔗糖)。在含有溴乙锭的 1% 琼脂糖凝胶上分析样品。在迁移后, 通过对凝胶的 UV 显示目视检测样品。

结果

通过 PCR 仅在未刺激的外周 T 淋巴细胞中检测到编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA。在其他检测的单核细胞群 (NK 细胞, B 淋巴细胞, 单核细胞) 中不存在。在体外产生的人树突细胞中也检测到 mRNA。结果见图 2

因此, 编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA 选择性地由循环血中的 T 淋巴细胞表达。

实施例 4 编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 RNA 在多种肿瘤细胞系中的表达

方法学

我们在多种肿瘤细胞系中评估了编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA 的表达。这些细胞系获自 ATCC 且根据提供的说明加以培养。如上述进行总 RNA 提取和 cDNA 合成。编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 RNA 和 GAPDH 分子的表达通过上述 PCR 进行分析。

结果

PCR 实验 (图 3) 显示如下人细胞系组成型地表达编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 mRNA: 肺腺瘤 (A549 系), 单核白血病 (THP1 系), 成神经细胞瘤 (HTB10 系), 膀胱癌 (T24), Burkitt 淋巴瘤 (Daudi 系), 肺癌 (A427 系), 成胶质细胞瘤 (U373 系), 喉癌 (HEP2 系), 结肠癌 (HT29 系) 和乳腺癌 (BT20 系)。

因此, 编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之 RNA 在一些肿瘤细胞系中表达。

实施例 5 SEQ ID NO: 2 的重组多肽主要在转染的 COS 细胞之膜级分中表达

方法学

用含有编码 SEQ ID NO: 2 的多肽之插入片段的载体 pCDNA3.1 (Invitrogen) 转染 COS 细胞。这样的体系可使 c-myc 表位加入重组分子。转染通过脂质体转染技术进行 (Fugene; Boehringer Mannheim, 德国)。转染后 3 天, 收集细胞, 并用 PBS 洗涤 3 次。然后将细胞经过 3 次迅速的冻/融, 4℃ 下于 12000 转/分离心 10 分钟。上清液相应于细胞质级分, 而沉淀相应于膜组分和核加细胞器。将沉淀重悬于含有 0.5% Nonidet P40 和蛋白酶抑制剂混合物 (Boehringer Mannheim, 德国) 的 10 mM 磷酸缓冲液中 (pH7.4) 4℃ 下 20 分钟。然后, 将细胞裂解液与 4℃ 下 12000 转/分离心 10 分钟, 以去除核。相应于膜和细胞质级分的上清液加入等体积的 10 mM 磷酸缓冲液中 (含有 0.1% 溴酚蓝, 5% 甘油和 0.1% 巯基乙醇)。然后根据其分子量大小通过聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白质 (堆积胶 5%, 分离胶 10%)。相应于 5 X

10⁶个细胞的蛋白质的量加入每一泳道。迁移后,通过 Western 印迹将蛋白质转运到硝酸纤维素膜。在含有 10% 脱脂牛奶的磷酸溶液中浸泡后,将膜与浓度为 10 µg/ml 抗 c-myc 抗体(克隆 9E10; ATCC, Manassas, VA)在 4℃ 下温育过夜,带有晃动。用含有 10% 脱脂牛奶的磷酸缓冲液洗涤后,将膜与过氧化物酶标记的抗鼠免疫球蛋白抗体(Amersham)在室温下温育 2 小时,带有晃动。用磷酸缓冲液洗涤膜。通过化学荧光检测利用 Amersham 的 ECL 系统检测结合的抗体。

结果

如图 4 中 Western 印迹显示重组蛋白质主要在细胞提取物的非可溶性级分(细胞质膜,加细胞质内细胞器)中表达。这一结果以及可能的跨膜结构域的推定提示重组多肽在转染细胞的表面表达。

因此,SEQ ID NO: 2 的重组多肽在转染的 COS 细胞之膜级分(非细胞质部分)中表达。

实施例 6 编码 SEQ ID NO: 2 的基因位于染色体 11q33-11q34

方法学

编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因的染色体定位通过搜索 Unigene 数据库利用 EST 序列#AI3011410 获得。

结果

显示与 EST#AI3011410 具有 98% 同源性的基因组 DNA 序列见于染色体 11q 的 33-34 簇的片段中。许多肿瘤易感性基因已经被定位于基因组区域 11q23-40 (Koreth, J., et al., J. Pathol., 187:28-38, 1999)。

编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因位于染色体 11 区域 q33-34。

这一结果使得可证实 SEQ ID NO: 2 序列的多肽可参与调控免疫反应,且其表达的修饰可与免疫疾病相关,所述免疫疾病可能导致这样的细胞成为肿瘤性质的,所述细胞显示编码 SEQ ID NO: 2 序列的多肽之基因表达异常。

序列表

<110> PIERRE FABRE MÉDICAMENT

<120> 在肿瘤细胞中表达并参与免疫反应的
调控之基因的克隆、表达和表征

<130> D18391

<140>

<141>

<150> FR 99 13629

<151> 1999-10-29

<160> 22

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 3331

<212> ADN

<213> 人

<220>

<221> CDS

<222> (45)..(3083)

<400> 1

```

gtgattactc actatagggc tcgagcggcc gcccgggcag gtct atg gct gag cct 56
                                         Met Ala Glu Pro
                                         1

ggg cac agc cac cat ctc tcc gcc aga gtc agg gga aga act gag agg 104
Gly His Ser His His Leu Ser Ala Arg Val Arg Gly Arg Thr Glu Arg
 5          10          15          20

cgc ata ccc cgg ctg tgg cgg ctg ctg ctc tgg gct ggg acc gcc ttc 152
Arg Ile Pro Arg Leu Trp Arg Leu Leu Trp Ala Gly Thr Ala Phe
          25          30          35

cag gtg acc cag gga acg gga ccg gag ctt cat gcc tgc aaa gag tct 200
Gln Val Thr Gln Gly Thr Gly Pro Glu Leu His Ala Cys Lys Glu Ser
          40          45          50

gag tac cac tat gag tac acg gcg tgt gac agc acg ggt tcc agg tgg 248
Glu Tyr His Tyr Glu Tyr Thr Ala Cys Asp Ser Thr Gly Ser Arg Trp
          55          60          65

agg gtc gcc gtg ccg cat acc ccg ggc ctg tgc acc agc ctg cct gac 296
Arg Val Ala Val Pro His Thr Pro Gly Leu Cys Thr Ser Leu Pro Asp
          70          75          80

ccc gtc aag ggc acc gag tgc tcc ttc tcc tgc aac gcc ggg gag ttt 344
Pro Val Lys Gly Thr Glu Cys Ser Phe Ser Cys Asn Ala Gly Glu Phe
 85          90          95          100

```

ctg gat atg aag gac cag tca tgt aag cca tgc gct gag ggc cgc tac	392
Leu Asp Met Lys Asp Gln Ser Cys Lys Pro Cys Ala Glu Gly Arg Tyr	
105 110 115	
tcc ctc ggc aca ggc att cgg ttt gat gag tgg gat gag ctg ccc cat	440
Ser Leu Gly Thr Gly Ile Arg Phe Asp Glu Trp Asp Glu Leu Pro His	
120 125 130	
ggc ttt gcc agc ctc tca gcc aac atg gag ctg gat gac agt gct gct	488
Gly Phe Ala Ser Leu Ser Ala Asn Met Glu Leu Asp Asp Ser Ala Ala	
135 140 145	
gag tcc acc ggg aac tgt act tcg tcc aag tgg gtt ccc cgg ggc gac	536
Glu Ser Thr Gly Asn Cys Thr Ser Ser Lys Trp Val Pro Arg Gly Asp	
150 155 160	
tac atc gcc tcc aac acg gac gaa tgc aca gcc aca ctg atg tac gcc	584
Tyr Ile Ala Ser Asn Thr Asp Glu Cys Thr Ala Thr Leu Met Tyr Ala	
165 170 175 180	
gtc aac ctg aag caa tct ggc acc gtt aac ttc gaa tac tac tat cca	632
Val Asn Leu Lys Gln Ser Gly Thr Val Asn Phe Glu Tyr Tyr Tyr Pro	
185 190 195	
gac tcc agc atc atc ttt gag ttt ttc gtt cag aat gac cag tgc cag	680
Asp Ser Ser Ile Ile Phe Glu Phe Phe Val Gln Asn Asp Gln Cys Gln	
200 205 210	
ccc aat gca gat gac tcc agg tgg atg aag acc aca gag aaa gga tgg	728
Pro Asn Ala Asp Asp Ser Arg Trp Met Lys Thr Thr Glu Lys Gly Trp	
215 220 225	
gaa ttc cac agt gtg gag cta aat cga ggc aat aat gtc ctc tat tgg	776
Glu Phe His Ser Val Glu Leu Asn Arg Gly Asn Asn Val Leu Tyr Trp	
230 235 240	
aga acc aca gcc ttc tca gta tgg acc aaa gta ccc aag cct gtg ctg	824
Arg Thr Thr Ala Phe Ser Val Trp Thr Lys Val Pro Lys Pro Val Leu	
245 250 255 260	
gtg aga aac att gcc ata aca ggg gtg gcc tac act tca gaa tgc ttc	872
Val Arg Asn Ile Ala Ile Thr Gly Val Ala Tyr Thr Ser Glu Cys Phe	
265 270 275	
ccc tgc aaa cct ggc acg tat gca gac aag cag ggc tcc tct ttc tgc	920
Pro Cys Lys Pro Gly Thr Tyr Ala Asp Lys Gln Gly Ser Ser Phe Cys	
280 285 290	
aaa ctt tgc cca gcc aac tct tat tca aat aaa gga gaa act tct tgc	968
Lys Leu Cys Pro Ala Asn Ser Tyr Ser Asn Lys Gly Glu Thr Ser Cys	
295 300 305	
cac cag tgt gac cct gac aaa tac tca gag aaa gga tct tct tcc tgt	1016
His Gln Cys Asp Pro Asp Lys Tyr Ser Glu Lys Gly Ser Ser Ser Cys	
310 315 320	
aac gtg cgc cca gct tgc aca gac aaa gat tat ttc tac aca cac acg	1064
Asn Val Arg Pro Ala Cys Thr Asp Lys Asp Tyr Phe Tyr Thr His Thr	

325			330			335			340								
gcc	tgc	gat	gcc	aac	gga	gag	aca	caa	ctc	atg	tac	aaa	tgg	gcc	aag	1112	
Ala	Cys	Asp	Ala	Asn	Gly	Glu	Thr	Gln	Leu	Met	Tyr	Lys	Trp	Ala	Lys		
			345						350			355					
ccg	aaa	atc	tgt	agc	gag	gac	ctt	gag	ggg	gca	gtg	aag	ctg	cct	gcc	1160	
Pro	Lys	Ile	Cys	Ser	Glu	Asp	Leu	Glu	Gly	Ala	Val	Lys	Leu	Pro	Ala		
			360						365			370					
tct	ggt	gtg	aag	acc	cac	tgc	cca	ccc	tgc	aac	cca	ggc	ttc	ttc	aaa	1208	
Ser	Gly	Val	Lys	Thr	His	Cys	Pro	Pro	Cys	Asn	Pro	Gly	Phe	Phe	Lys		
			375						380			385					
acc	aac	aac	agc	acc	tgc	cag	ccc	tgc	cca	tat	ggt	ccc	tac	tcc	aat	1256	
Thr	Asn	Asn	Ser	Thr	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Tyr	Gly	Pro	Tyr	Ser	Asn		
			390						395			400					
ggc	tca	gac	tgt	acc	cgc	tgc	cct	gca	ggg	act	gaa	cct	gct	gtg	gga	1304	
Gly	Ser	Asp	Cys	Thr	Arg	Cys	Pro	Ala	Gly	Thr	Glu	Pro	Ala	Val	Gly		
405						410						415			420		
ttt	gaa	tac	aaa	tgg	tgg	aac	acg	ctg	ccc	aca	aac	atg	gaa	acg	acc	1352	
Phe	Glu	Tyr	Lys	Trp	Trp	Asn	Thr	Leu	Pro	Thr	Asn	Met	Glu	Thr	Thr		
			425						430			435					
gtt	ctc	agt	ggg	atc	aac	ttc	gag	tac	aag	ggc	atg	aca	ggc	tgg	gag	1400	
Val	Leu	Ser	Gly	Ile	Asn	Phe	Glu	Tyr	Lys	Gly	Met	Thr	Gly	Trp	Glu		
			440						445			450					
gtg	gct	ggt	gat	cac	att	tac	aca	gct	gct	gga	gcc	tca	gac	aat	gac	1448	
Val	Ala	Gly	Asp	His	Ile	Tyr	Thr	Ala	Ala	Gly	Ala	Ser	Asp	Asn	Asp		
			455						460			465					
ttc	atg	att	ctc	act	ctg	gtt	gtg	cca	gga	ttt	aga	cct	ccg	cag	tcg	1496	
Phe	Met	Ile	Leu	Thr	Leu	Val	Val	Pro	Gly	Phe	Arg	Pro	Pro	Gln	Ser		
			470						475			480					
gtg	atg	gca	gac	aca	gag	aat	aaa	gag	gtg	gcc	aga	atc	aca	ttt	gtc	1544	
Val	Met	Ala	Asp	Thr	Glu	Asn	Lys	Glu	Val	Ala	Arg	Ile	Thr	Phe	Val		
485						490						495			500		
ttt	gag	acc	ctc	tgt	tct	gtg	aac	tgt	gag	ctc	tac	ttc	atg	gtg	ggt	1592	
Phe	Glu	Thr	Leu	Cys	Ser	Val	Asn	Cys	Glu	Leu	Tyr	Phe	Met	Val	Gly		
			505						510			515					
gtg	aat	tct	agg	acc	aac	act	cct	gtg	gag	acg	tgg	aaa	ggt	tcc	aaa	1640	
Val	Asn	Ser	Arg	Thr	Asn	Thr	Pro	Val	Glu	Thr	Trp	Lys	Gly	Ser	Lys		
			520						525			530					
ggc	aaa	cag	tcc	tat	acc	tac	atc	att	gag	gag	aac	act	acc	acg	agc	1688	
Gly	Lys	Gln	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Ile	Ile	Glu	Glu	Asn	Thr	Thr	Thr	Ser		
			535						540			545					
ttc	acc	tgg	gcc	ttc	cag	agg	acc	act	ttt	cat	gag	gca	agc	agg	aag	1736	
Phe	Thr	Trp	Ala	Phe	Gln	Arg	Thr	Thr	Phe	His	Glu	Ala	Ser	Arg	Lys		
			550						555			560					

tac acc aat gac gtt gcc aag atc tac tcc atc aat gtc acc aat gtt	1784
Tyr Thr Asn Asp Val Ala Lys Ile Tyr Ser Ile Asn Val Thr Asn Val	
565 570 575 580	
atg aat ggc gtg gcc tcc tac tgc cgt ccc tgt gcc cta gaa gcc tct	1832
Met Asn Gly Val Ala Ser Tyr Cys Arg Pro Cys Ala Leu Glu Ala Ser	
585 590 595	
gat gtg ggc tcc tcc tgc acc tct tgt cct gct ggt tac tat att gac	1880
Asp Val Gly Ser Ser Cys Thr Ser Cys Pro Ala Gly Tyr Tyr Ile Asp	
600 605 610	
cga gat tca gga acc tgc cac tcc tgc ccc cct aac aca att ctg aaa	1928
Arg Asp Ser Gly Thr Cys His Ser Cys Pro Pro Asn Thr Ile Leu Lys	
615 620 625	
gcc cac cag cct tat ggt gtc cag gcc tgt gtg ccc tgt ggt cca ggg	1976
Ala His Gln Pro Tyr Gly Val Gln Ala Cys Val Pro Cys Gly Pro Gly	
630 635 640	
acc aag aac aac aag atc cac tct ctg tgc tac aat gat tgc acc ttc	2024
Thr Lys Asn Asn Lys Ile His Ser Leu Cys Tyr Asn Asp Cys Thr Phe	
645 650 655 660	
tca cgc aac act cca acc agg act ttc aac tac aac ttc tcc gct ttg	2072
Ser Arg Asn Thr Pro Thr Arg Thr Phe Asn Tyr Asn Phe Ser Ala Leu	
665 670 675	
gca aac acc gtc act ctt gct gga ggg cca agc ttc act tcc aaa ggg	2120
Ala Asn Thr Val Thr Leu Ala Gly Gly Pro Ser Phe Thr Ser Lys Gly	
680 685 690	
ttg aaa tac ttc cat cac ttt acc ctc agt ctc tgt gga aac cag ggt	2168
Leu Lys Tyr Phe His His Phe Thr Leu Ser Leu Cys Gly Asn Gln Gly	
695 700 705	
agg aaa atg tct gtg tgc acc gac aat gtc act gac ctc cgg att cct	2216
Arg Lys Met Ser Val Cys Thr Asp Asn Val Thr Asp Leu Arg Ile Pro	
710 715 720	
gag ggt gag tca ggg ttc tcc aaa tct atc aca gcc tac gtc tgc cag	2264
Glu Gly Glu Ser Gly Phe Ser Lys Ser Ile Thr Ala Tyr Val Cys Gln	
725 730 735 740	
gca gtc atc atc ccc cca gag gtg aca ggc tac aag gcc ggg gtt tcc	2312
Ala Val Ile Ile Pro Pro Glu Val Thr Gly Tyr Lys Ala Gly Val Ser	
745 750 755	
tca cag cct gtc agc ctt gct gat cga ctt att ggg gtg aca aca gat	2360
Ser Gln Pro Val Ser Leu Ala Asp Arg Leu Ile Gly Val Thr Thr Asp	
760 765 770	
atg act ctg gat gga atc acc tcc cca gct gaa ctt ttc cac ctg gag	2408
Met Thr Leu Asp Gly Ile Thr Ser Pro Ala Glu Leu Phe His Leu Glu	
775 780 785	
tcc ttg gga ata ccg gac gtg atc ttc ttt tat agg tcc aat gat gtg	2456
Ser Leu Gly Ile Pro Asp Val Ile Phe Phe Tyr Arg Ser Asn Asp Val	

790	795	800	
acc cag tcc tgc agt tct ggg aga tca acc acc atc cgc gtc agg tgc Thr Gln Ser Cys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Thr Ile Arg Val Arg Cys 805 810 815 820			2504
agt cca cag aaa act gtc cct gga agt ttg ctg ctg cca gga acg tgc Ser Pro Gln Lys Thr Val Pro Gly Ser Leu Leu Leu Pro Gly Thr Cys 825 830 835			2552
tca gat ggg acc tgt gat ggc tgc aac ttc cac ttc ctg tgg gag agc Ser Asp Gly Thr Cys Asp Gly Cys Asn Phe His Phe Leu Trp Glu Ser 840 845 850			2600
gcg gct gct tgc ccg ctc tgc tca gtg gct gac tac cgt gct atc gtc Ala Ala Ala Cys Pro Leu Cys Ser Val Ala Asp Tyr Arg Ala Ile Val 855 860 865			2648
agc agc tgt gtg gct ggg atc cag aag act act tac gtg tgg cga gaa Ser Ser Cys Val Ala Gly Ile Gln Lys Thr Thr Tyr Val Trp Arg Glu 870 875 880			2696
ccc aag cta tgc tct ggt ggc att tct ctg cct gag cag aga gtc acc Pro Lys Leu Cys Ser Gly Gly Ile Ser Leu Pro Glu Gln Arg Val Thr 885 890 895 900			2744
atc tgc aaa acc ata gat ttc tgg ctg aaa gtg ggc atc tct gca ggc Ile Cys Lys Thr Ile Asp Phe Trp Leu Lys Val Gly Ile Ser Ala Gly 905 910 915			2792
acc tgt act gcc atc ctg ctc acc gtc ttg acc tgc tac ttt tgg aaa Thr Cys Thr Ala Ile Leu Leu Thr Val Leu Thr Cys Tyr Phe Trp Lys 920 925 930			2840
aag aat caa aaa cta gag tac aag tac tcc aag ctg gtg atg aat gct Lys Asn Gln Lys Leu Glu Tyr Lys Tyr Ser Lys Leu Val Met Asn Ala 935 940 945			2888
act ctc aag gac tgt gac ctg cca gca gct gac agc tgc gcc atc atg Thr Leu Lys Asp Cys Asp Leu Pro Ala Ala Asp Ser Cys Ala Ile Met 950 955 960			2936
gaa ggc gag gat gta gag gac gac ctc atc ttt acc agc aag aag tca Glu Gly Glu Asp Val Glu Asp Asp Leu Ile Phe Thr Ser Lys Lys Ser 965 970 975 980			2984
ctc ttt ggg aag atc aaa tca ttt acc tcc aag agg act cct gat gga Leu Phe Gly Lys Ile Lys Ser Phe Thr Ser Lys Arg Thr Pro Asp Gly 985 990 995			3032
ttt gac tca gtg ccg ctg aag aca tcc tca gga ggc ccc gac atg gac Phe Asp Ser Val Pro Leu Lys Thr Ser Ser Gly Gly Pro Asp Met Asp 1000 1005 1010			3080
ctg tgagaggcac tgccctgcctc acctgcctcc tcaccttgca tagcaccttt Leu			3133
gcaagcctgc ggcgatttgg gtgccagcat cctgcaacac ccaactgctgg aaatctcttc			3193

attgtggcct tatcagatgt ttgaatttca gatctttttt tatagagtac ccaaaccctc 3253
 ctttctgctt gcctcaaacc tgccaaatat acccacactt tgtttgtaaa aaaaaaaaaa 3313
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3331

<210> 2
 <211> 1013
 <212> PRT
 <213> 人

<400> 2

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

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

```

Thr Thr Thr Ser Phe Thr Trp Ala Phe Gln Arg Thr Thr Phe His Glu
545                               550                               555                               560

Ala Ser Arg Lys Tyr Thr Asn Asp Val Ala Lys Ile Tyr Ser Ile Asn
                    565                               570                               575

Val Thr Asn Val Met Asn Gly Val Ala Ser Tyr Cys Arg Pro Cys Ala
                    580                               585                               590

Leu Glu Ala Ser Asp Val Gly Ser Ser Cys Thr Ser Cys Pro Ala Gly
                    595                               600                               605

Tyr Tyr Ile Asp Arg Asp Ser Gly Thr Cys His Ser Cys Pro Pro Asn
610                               615                               620

Thr Ile Leu Lys Ala His Gln Pro Tyr Gly Val Gln Ala Cys Val Pro
625                               630                               635                               640

Cys Gly Pro Gly Thr Lys Asn Asn Lys Ile His Ser Leu Cys Tyr Asn
                    645                               650                               655

Asp Cys Thr Phe Ser Arg Asn Thr Pro Thr Arg Thr Phe Asn Tyr Asn
                    660                               665                               670

Phe Ser Ala Leu Ala Asn Thr Val Thr Leu Ala Gly Gly Pro Ser Phe
675                               680                               685

Thr Ser Lys Gly Leu Lys Tyr Phe His His Phe Thr Leu Ser Leu Cys
690                               695                               700

Gly Asn Gln Gly Arg Lys Met Ser Val Cys Thr Asp Asn Val Thr Asp
705                               710                               715                               720

Leu Arg Ile Pro Glu Gly Glu Ser Gly Phe Ser Lys Ser Ile Thr Ala
                    725                               730                               735

Tyr Val Cys Gln Ala Val Ile Ile Pro Pro Glu Val Thr Gly Tyr Lys
740                               745                               750

Ala Gly Val Ser Ser Gln Pro Val Ser Leu Ala Asp Arg Leu Ile Gly
755                               760                               765

Val Thr Thr Asp Met Thr Leu Asp Gly Ile Thr Ser Pro Ala Glu Leu
770                               775                               780

Phe His Leu Glu Ser Leu Gly Ile Pro Asp Val Ile Phe Phe Tyr Arg
785                               790                               795                               800

Ser Asn Asp Val Thr Gln Ser Cys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Thr Ile
                    805                               810                               815

Arg Val Arg Cys Ser Pro Gln Lys Thr Val Pro Gly Ser Leu Leu Leu
                    820                               825                               830

Pro Gly Thr Cys Ser Asp Gly Thr Cys Asp Gly Cys Asn Phe His Phe
835                               840                               845

Leu Trp Glu Ser Ala Ala Ala Cys Pro Leu Cys Ser Val Ala Asp Tyr

```

850	855	860	
Arg Ala Ile Val Ser Ser Cys Val Ala Gly Ile Gln Lys Thr Thr Tyr			
865	870	875	880
Val Trp Arg Glu Pro Lys Leu Cys Ser Gly Gly Ile Ser Leu Pro Glu			
	885	890	895
Gln Arg Val Thr Ile Cys Lys Thr Ile Asp Phe Trp Leu Lys Val Gly			
	900	905	910
Ile Ser Ala Gly Thr Cys Thr Ala Ile Leu Leu Thr Val Leu Thr Cys			
	915	920	925
Tyr Phe Trp Lys Lys Asn Gln Lys Leu Glu Tyr Lys Tyr Ser Lys Leu			
	930	935	940
Val Met Asn Ala Thr Leu Lys Asp Cys Asp Leu Pro Ala Ala Asp Ser			
945	950	955	960
Cys Ala Ile Met Glu Gly Glu Asp Val Glu Asp Asp Leu Ile Phe Thr			
	965	970	975
Ser Lys Lys Ser Leu Phe Gly Lys Ile Lys Ser Phe Thr Ser Lys Arg			
	980	985	990
Thr Pro Asp Gly Phe Asp Ser Val Pro Leu Lys Thr Ser Ser Gly Gly			
	995	1000	1005
Pro Asp Met Asp Leu			
1010			
<210> 3			
<211> 181			
<212> ADN			
<213> 人			
<220>			
<221> CDS			
<222> (45)..(179)			
<400> 3			
gtgattactc actatagggc tcgagcggcc gcccgggcag gtct atg gct gag cct			56
		Met Ala Glu Pro	
		1	
ggg cac agc cac cat ctc tcc gcc aga gtc agg gga aga act gag agg			104
Gly His Ser His His Leu Ser Ala Arg Val Arg Gly Arg Thr Glu Arg			
5	10	15	20
cgc ata ccc cgg ctg tgg cgg ctg ctg ctc tgg gct ggg acc gcc ttc			152
Arg Ile Pro Arg Leu Trp Arg Leu Leu Leu Trp Ala Gly Thr Ala Phe			
	25	30	35
cag gtg acc cag gga acg gga ccg gag ct			181
Gln Val Thr Gln Gly Thr Gly Pro Glu			

40

45

<210> 4
 <211> 45
 <212> PRT
 <213> 人

<400> 4
 Met Ala Glu Pro Gly His Ser His His Leu Ser Ala Arg Val Arg Gly
 1 5 10 15
 Arg Thr Glu Arg Arg Ile Pro Arg Leu Trp Arg Leu Leu Leu Trp Ala
 20 25 30
 Gly Thr Ala Phe Gln Val Thr Gln Gly Thr Gly Pro Glu
 35 40 45

<210> 5
 <211> 171
 <212> ADN
 <213> 人

<220>
 <221> CDS
 <222> (2)..(169)

<400> 5
 a gga gaa act tct tgc cac cag tgt gac cct gac aaa tac tca gag aaa 49
 Gly Glu Thr Ser Cys His Gln Cys Asp Pro Asp Lys Tyr Ser Glu Lys
 1 5 10 15
 gga tct tct tcc tgt aac gtg cgc cca gct tgc aca gac aaa gat tat 97
 Gly Ser Ser Ser Cys Asn Val Arg Pro Ala Cys Thr Asp Lys Asp Tyr
 20 25 30
 ttc tac aca cac acg gcc tgc gat gcc aac gga gag aca caa ctc atg 145
 Phe Tyr Thr His Thr Ala Cys Asp Ala Asn Gly Glu Thr Gln Leu Met
 35 40 45
 tac aaa tgg gcc aag ccg aaa atc tg 171
 Tyr Lys Trp Ala Lys Pro Lys Ile
 50 55

<210> 6
 <211> 56
 <212> PRT
 <213> 人

<400> 6
 Gly Glu Thr Ser Cys His Gln Cys Asp Pro Asp Lys Tyr Ser Glu Lys
 1 5 10 15
 Gly Ser Ser Ser Cys Asn Val Arg Pro Ala Cys Thr Asp Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Tyr Thr His Thr Ala Cys Asp Ala Asn Gly Glu Thr Gln Leu Met
 35 40 45

Tyr Lys Trp Ala Lys Pro Lys Ile
 50 55

<210> 7
 <211> 158
 <212> ADN
 <213> 人

<220>
 <221> CDS
 <222> (3)..(158)

<400> 7
 tt ctc act ctg gtt gtg cca gga ttt aga cct ccg cag tcg gtg atg 47
 Leu Thr Leu Val Val Pro Gly Phe Arg Pro Pro Gln Ser Val Met
 1 5 10 15

 gca gac aca gag aat aaa gag gtg gcc aga atc aca ttt gtc ttt gag 95
 Ala Asp Thr Glu Asn Lys Glu Val Ala Arg Ile Thr Phe Val Phe Glu
 20 25 30

 acc ctc tgt tct gtg aac tgt gag ctc tac ttc atg gtg ggt gtg aat 143
 Thr Leu Cys Ser Val Asn Cys Glu Leu Tyr Phe Met Val Gly Val Asn
 35 40 45

 tct agg acc aac act 158
 Ser Arg Thr Asn Thr
 50

<210> 8
 <211> 52
 <212> PRT
 <213> 人

<400> 8
 Leu Thr Leu Val Val Pro Gly Phe Arg Pro Pro Gln Ser Val Met Ala
 1 5 10 15

 Asp Thr Glu Asn Lys Glu Val Ala Arg Ile Thr Phe Val Phe Glu Thr
 20 25 30

 Leu Cys Ser Val Asn Cys Glu Leu Tyr Phe Met Val Gly Val Asn Ser
 35 40 45

 Arg Thr Asn Thr
 50

<210> 9
 <211> 443

<212> ADN

<213> 人

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(441)

<400> 9

tgc	tac	aat	gat	tgc	acc	ttc	tca	cgc	aac	act	cca	acc	agg	act	ttc	48
Cys	Tyr	Asn	Asp	Cys	Thr	Phe	Ser	Arg	Asn	Thr	Pro	Thr	Arg	Thr	Phe	
1				5					10					15		

aac	tac	aac	ttc	tcc	gct	ttg	gca	aac	acc	gtc	act	ctt	gct	gga	ggg	96
Asn	Tyr	Asn	Phe	Ser	Ala	Leu	Ala	Asn	Thr	Val	Thr	Leu	Ala	Gly	Gly	
			20					25					30			

cca	agc	ttc	act	tcc	aaa	ggg	ttg	aaa	tac	ttc	cat	cac	ttt	acc	ctc	144
Pro	Ser	Phe	Thr	Ser	Lys	Gly	Leu	Lys	Tyr	Phe	His	His	Phe	Thr	Leu	
		35				40					45					

agt	ctc	tgt	gga	aac	cag	ggg	agg	aaa	atg	tct	gtg	tgc	acc	gac	aat	192
Ser	Leu	Cys	Gly	Asn	Gln	Gly	Arg	Lys	Met	Ser	Val	Cys	Thr	Asp	Asn	
	50					55					60					

gtc	act	gac	ctc	cgg	att	cct	gag	ggg	gag	tca	ggg	ttc	tcc	aaa	tct	240
Val	Thr	Asp	Leu	Arg	Ile	Pro	Glu	Gly	Glu	Ser	Gly	Phe	Ser	Lys	Ser	
	65				70				75					80		

atc	aca	gcc	tac	gtc	tgc	cag	gca	gtc	atc	atc	ccc	cca	gag	gtg	aca	288
Ile	Thr	Ala	Tyr	Val	Cys	Gln	Ala	Val	Ile	Ile	Pro	Pro	Glu	Val	Thr	
				85				90						95		

ggc	tac	aag	gcc	ggg	ggt	tcc	tca	cag	cct	gtc	agc	ctt	gct	gat	cga	336
Gly	Tyr	Lys	Ala	Gly	Val	Ser	Ser	Gln	Pro	Val	Ser	Leu	Ala	Asp	Arg	
			100					105					110			

ctt	att	ggg	gtg	aca	aca	gat	atg	act	ctg	gat	gga	atc	acc	tcc	cca	384
Leu	Ile	Gly	Val	Thr	Thr	Asp	Met	Thr	Leu	Asp	Gly	Ile	Thr	Ser	Pro	
		115					120					125				

gct	gaa	ctt	ttc	cac	ctg	gag	tcc	ttg	gga	ata	ccg	gac	gtg	atc	ttc	432
Ala	Glu	Leu	Phe	His	Leu	Glu	Ser	Leu	Gly	Ile	Pro	Asp	Val	Ile	Phe	
	130					135					140					

ttt	tat	agg	tc													443
Phe	Tyr	Arg														
145																

<210> 10

<211> 147

<212> PRT

<213> 人

<400> 10

Cys	Tyr	Asn	Asp	Cys	Thr	Phe	Ser	Arg	Asn	Thr	Pro	Thr	Arg	Thr	Phe
1				5					10					15	

```

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

```

<210> 11
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 由来自人的 SEQ ID NO: 1 衍生的引物

<400> 11
 tgactcggaa tcacctccca gct

23

<210> 12
 <211> 28
 <212> ADN
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 由来自人的 SEQ ID NO: 1 衍生的引物

<400> 12
 caagacggtg agcaggatgg cagtacag

28

<210> 13
 <211> 20
 <212> ADN

<213> 人工序列

<220>

<223> 由来自人 GAPDH 序列衍生的引物

<400> 13

tccaccaccc tgttgctgta

20

<210> 14

<211> 20

<212> ADN

<213> 人工序列

<220>

<223> 由来自人 GAPDH 序列衍生的引物

<400> 14

accacagtcc atgccatcac

20

<210> 15

<211> 2733

<212> ADN

<213> 人

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(2733)

<400> 15

atg gct gag cct ggg cac agc cac cat ctc tcc gcc aga gtc agg gga 48
Met Ala Glu Pro Gly His Ser His His Leu Ser Ala Arg Val Arg Gly
1 5 10 15

aga act gag agg cgc ata ccc cgg ctg tgg cgg ctg ctg ctc tgg gct 96
Arg Thr Glu Arg Arg Ile Pro Arg Leu Trp Arg Leu Leu Leu Trp Ala
20 25 30

ggg acc gcc ttc cag gtg acc cag gga acg gga ccg gag ctt cat gcc 144
Gly Thr Ala Phe Gln Val Thr Gln Gly Thr Gly Pro Glu Leu His Ala
35 40 45

tgc aaa gag tct gag tac cac tat gag tac acg gcg tgt gac agc acg 192
Cys Lys Glu Ser Glu Tyr His Tyr Glu Tyr Thr Ala Cys Asp Ser Thr
50 55 60

ggt tcc agg tgg agg gtc gcc gtg ccg cat acc ccg ggc ctg tgc acc 240
Gly Ser Arg Trp Arg Val Ala Val Pro His Thr Pro Gly Leu Cys Thr
65 70 75 80

agc ctg cct gac ccc gtc aag ggc acc gag tgc tcc ttc tcc tgc aac 288
Ser Leu Pro Asp Pro Val Lys Gly Thr Glu Cys Ser Phe Ser Cys Asn
85 90 95

gcc ggg gag ttt ctg gat atg aag gac cag tca tgt aag cca tgc gct	336
Ala Gly Glu Phe Leu Asp Met Lys Asp Gln Ser Cys Lys Pro Cys Ala	
100 105 110	
gag ggc cgc tac tcc ctc ggc aca ggc att cgg ttt gat gag tgg gat	384
Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Gly Thr Gly Ile Arg Phe Asp Glu Trp Asp	
115 120 125	
gag ctg ccc cat ggc ttt gcc agc ctc tca gcc aac atg gag ctg gat	432
Glu Leu Pro His Gly Phe Ala Ser Leu Ser Ala Asn Met Glu Leu Asp	
130 135 140	
gac agt gct gct gag tcc acc ggg aac tgt act tcg tcc aag tgg gtt	480
Asp Ser Ala Ala Glu Ser Thr Gly Asn Cys Thr Ser Ser Lys Trp Val	
145 150 155 160	
ccc cgg ggc gac tac atc gcc tcc aac acg gac gaa tgc aca gcc aca	528
Pro Arg Gly Asp Tyr Ile Ala Ser Asn Thr Asp Glu Cys Thr Ala Thr	
165 170 175	
ctg atg tac gcc gtc aac ctg aag caa tct ggc acc gtt aac ttc gaa	576
Leu Met Tyr Ala Val Asn Leu Lys Gln Ser Gly Thr Val Asn Phe Glu	
180 185 190	
tac tac tat cca gac tcc agc atc atc ttt gag ttt ttc gtt cag aat	624
Tyr Tyr Tyr Pro Asp Ser Ser Ile Ile Phe Glu Phe Phe Val Gln Asn	
195 200 205	
gac cag tgc cag ccc aat gca gat gac tcc agg tgg atg aag acc aca	672
Asp Gln Cys Gln Pro Asn Ala Asp Asp Ser Arg Trp Met Lys Thr Thr	
210 215 220	
gag aaa gga tgg gaa ttc cac agt gtg gag cta aat cga ggc aat aat	720
Glu Lys Gly Trp Glu Phe His Ser Val Glu Leu Asn Arg Gly Asn Asn	
225 230 235 240	
gtc ctc tat tgg aga acc aca gcc ttc tca gta tgg acc aaa gta ccc	768
Val Leu Tyr Trp Arg Thr Thr Ala Phe Ser Val Trp Thr Lys Val Pro	
245 250 255	
aag cct gtg ctg gtg aga aac att gcc ata aca ggg gtg gcc tac act	816
Lys Pro Val Leu Val Arg Asn Ile Ala Ile Thr Gly Val Ala Tyr Thr	
260 265 270	
tca gaa tgc ttc ccc tgc aaa cct ggc acg tat gca gac aag cag ggc	864
Ser Glu Cys Phe Pro Cys Lys Pro Gly Thr Tyr Ala Asp Lys Gln Gly	
275 280 285	
tcc tct ttc tgc aaa ctt tgc cca gcc aac tct tat tca aat aaa gga	912
Ser Ser Phe Cys Lys Leu Cys Pro Ala Asn Ser Tyr Ser Asn Lys Gly	
290 295 300	
gaa act tct tgc cac cag tgt gac cct gac aaa tac tca gag aaa gga	960
Glu Thr Ser Cys His Gln Cys Asp Pro Asp Lys Tyr Ser Glu Lys Gly	
305 310 315 320	
tct tct tcc tgt aac gtg cgc cca gct tgc aca gac aaa gat tat ttc	1008
Ser Ser Ser Cys Asn Val Arg Pro Ala Cys Thr Asp Lys Asp Tyr Phe	

325	330	335	
tac aca cac acg gcc tgc gat gcc aac gga gag aca caa ctc atg tac			1056
Tyr Thr His Thr Ala Cys Asp Ala Asn Gly Glu Thr Gln Leu Met Tyr			
340	345	350	
aaa tgg gcc aag ccg aaa atc tgt agc gag gac ctt gag ggg gca gtg			1104
Lys Trp Ala Lys Pro Lys Ile Cys Ser Glu Asp Leu Glu Gly Ala Val			
355	360	365	
aag ctg cct gcc tct ggt gtg aag acc cac tgc cca ccc tgc aac cca			1152
Lys Leu Pro Ala Ser Gly Val Lys Thr His Cys Pro Pro Cys Asn Pro			
370	375	380	
ggc ttc ttc aaa acc aac aac agc acc tgc cag ccc tgc cca tat ggt			1200
Gly Phe Phe Lys Thr Asn Asn Ser Thr Cys Gln Pro Cys Pro Tyr Gly			
385	390	400	
ccc tac tcc aat ggc tca gac tgt acc cgc tgc cct gca ggg act gaa			1248
Pro Tyr Ser Asn Gly Ser Asp Cys Thr Arg Cys Pro Ala Gly Thr Glu			
405	410	415	
cct gct gtg gga ttt gaa tac aaa tgg tgg aac acg ctg ccc aca aac			1296
Pro Ala Val Gly Phe Glu Tyr Lys Trp Trp Asn Thr Leu Pro Thr Asn			
420	425	430	
atg gaa acg acc gtt ctc agt ggg atc aac ttc gag tac aag ggc atg			1344
Met Glu Thr Thr Val Leu Ser Gly Ile Asn Phe Glu Tyr Lys Gly Met			
435	440	445	
aca ggc tgg gag gtg gct ggt gat cac att tac aca gct gct gga gcc			1392
Thr Gly Trp Glu Val Ala Gly Asp His Ile Tyr Thr Ala Ala Gly Ala			
450	455	460	
tca gac aat gac ttc atg att ctc act ctg gtt gtg cca gga ttt aga			1440
Ser Asp Asn Asp Phe Met Ile Leu Thr Leu Val Val Pro Gly Phe Arg			
465	470	475	480
cct ccg cag tcg gtg atg gca gac aca gag aat aaa gag gtg gcc aga			1488
Pro Pro Gln Ser Val Met Ala Asp Thr Glu Asn Lys Glu Val Ala Arg			
485	490	495	
atc aca ttt gtc ttt gag acc ctc tgt tct gtg aac tgt gag ctc tac			1536
Ile Thr Phe Val Phe Glu Thr Leu Cys Ser Val Asn Cys Glu Leu Tyr			
500	505	510	
ttc atg gtg ggt gtg aat tct agg acc aac act cct gtg gag acg tgg			1584
Phe Met Val Gly Val Asn Ser Arg Thr Asn Thr Pro Val Glu Thr Trp			
515	520	525	
aaa ggt tcc aaa ggc aaa cag tcc tat acc tac atc att gag gag aac			1632
Lys Gly Ser Lys Gly Lys Gln Ser Tyr Thr Tyr Ile Ile Glu Glu Asn			
530	535	540	
act acc acg agc ttc acc tgg gcc ttc cag agg acc act ttt cat gag			1680
Thr Thr Thr Ser Phe Thr Trp Ala Phe Gln Arg Thr Thr Phe His Glu			
545	550	555	560

gca agc agg aag tac acc aat gac gtt gcc aag atc tac tcc atc aat	1728
Ala Ser Arg Lys Tyr Thr Asn Asp Val Ala Lys Ile Tyr Ser Ile Asn	
565 570 575	
gtc acc aat gtt atg aat ggc gtg gcc tcc tac tgc cgt ccc tgt gcc	1776
Val Thr Asn Val Met Asn Gly Val Ala Ser Tyr Cys Arg Pro Cys Ala	
580 585 590	
cta gaa gcc tct gat gtg ggc tcc tcc tgc acc tct tgt cct gct ggt	1824
Leu Glu Ala Ser Asp Val Gly Ser Ser Cys Thr Ser Cys Pro Ala Gly	
595 600 605	
tac tat att gac cga gat tca gga acc tgc cac tcc tgc ccc cct aac	1872
Tyr Tyr Ile Asp Arg Asp Ser Gly Thr Cys His Ser Cys Pro Pro Asn	
610 615 620	
aca att ctg aaa gcc cac cag cct tat ggt gtc cag gcc tgt gtg ccc	1920
Thr Ile Leu Lys Ala His Gln Pro Tyr Gly Val Gln Ala Cys Val Pro	
625 630 635 640	
tgt ggt cca ggg acc aag aac aac aag atc cac tct ctg tgc tac aat	1968
Cys Gly Pro Gly Thr Lys Asn Asn Lys Ile His Ser Leu Cys Tyr Asn	
645 650 655	
gat tgc acc ttc tca cgc aac act cca acc agg act ttc aac tac aac	2016
Asp Cys Thr Phe Ser Arg Asn Thr Pro Thr Arg Thr Phe Asn Tyr Asn	
660 665 670	
ttc tcc gct ttg gca aac acc gtc act ctt gct gga ggg cca agc ttc	2064
Phe Ser Ala Leu Ala Asn Thr Val Thr Leu Ala Gly Gly Pro Ser Phe	
675 680 685	
act tcc aaa ggg ttg aaa tac ttc cat cac ttt acc ctc agt ctc tgt	2112
Thr Ser Lys Gly Leu Lys Tyr Phe His His Phe Thr Leu Ser Leu Cys	
690 695 700	
gga aac cag ggt agg aaa atg tct gtg tgc acc gac aat gtc act gac	2160
Gly Asn Gln Gly Arg Lys Met Ser Val Cys Thr Asp Asn Val Thr Asp	
705 710 715 720	
ctc cgg att cct gag ggt gag tca ggg ttc tcc aaa tct atc aca gcc	2208
Leu Arg Ile Pro Glu Gly Glu Ser Gly Phe Ser Lys Ser Ile Thr Ala	
725 730 735	
tac gtc tgc cag gca gtc atc atc ccc cca gag gtg aca ggc tac aag	2256
Tyr Val Cys Gln Ala Val Ile Ile Pro Pro Glu Val Thr Gly Tyr Lys	
740 745 750	
gcc ggg gtt tcc tca cag cct gtc agc ctt gct gat cga ctt att ggg	2304
Ala Gly Val Ser Ser Gln Pro Val Ser Leu Ala Asp Arg Leu Ile Gly	
755 760 765	
gtg aca aca gat atg act ctg gat gga atc acc tcc cca gct gaa ctt	2352
Val Thr Thr Asp Met Thr Leu Asp Gly Ile Thr Ser Pro Ala Glu Leu	
770 775 780	
ttc cac ctg gag tcc ttg gga ata ccg gac gtg atc ttc ttt tat agg	2400
Phe His Leu Glu Ser Leu Gly Ile Pro Asp Val Ile Phe Phe Tyr Arg	

785	790	795	800	
tcc aat gat gtg acc cag tcc tgc agt tct ggg aga tca acc acc atc				2448
Ser Asn Asp Val Thr Gln Ser Cys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Thr Ile	805	810	815	
cgc gtc agg tgc agt cca cag aaa act gtc cct gga agt ttg ctg ctg				2496
Arg Val Arg Cys Ser Pro Gln Lys Thr Val Pro Gly Ser Leu Leu Leu	820	825	830	
cca gga acg tgc tca gat ggg acc tgt gat ggc tgc aac ttc cac ttc				2544
Pro Gly Thr Cys Ser Asp Gly Thr Cys Asp Gly Cys Asn Phe His Phe	835	840	845	
ctg tgg gag agc gcg gct gct tgc ccg ctc tgc tca gtg gct gac tac				2592
Leu Trp Glu Ser Ala Ala Cys Pro Leu Cys Ser Val Ala Asp Tyr	850	855	860	
cgt gct atc gtc agc agc tgt gtg gct ggg atc cag aag act act tac				2640
Arg Ala Ile Val Ser Ser Cys Val Ala Gly Ile Gln Lys Thr Thr Tyr	865	870	875	880
gtg tgg cga gaa ccc aag cta tgc tct ggt ggc att tct ctg cct gag				2688
Val Trp Arg Glu Pro Lys Leu Cys Ser Gly Gly Ile Ser Leu Pro Glu	885	890	895	
cag aga gtc acc atc tgc aaa acc ata gat ttc tgg ctg aaa gtg				2733
Gln Arg Val Thr Ile Cys Lys Thr Ile Asp Phe Trp Leu Lys Val	900	905	910	
 <210> 16				
<211> 911				
<212> PRT				
<213> 人				
 <400> 16				
Met Ala Glu Pro Gly His Ser His His Leu Ser Ala Arg Val Arg Gly				
1 5 10 15				
Arg Thr Glu Arg Arg Ile Pro Arg Leu Trp Arg Leu Leu Leu Trp Ala				
20 25 30				
Gly Thr Ala Phe Gln Val Thr Gln Gly Thr Gly Pro Glu Leu His Ala				
35 40 45				
Cys Lys Glu Ser Glu Tyr His Tyr Glu Tyr Thr Ala Cys Asp Ser Thr				
50 55 60				
Gly Ser Arg Trp Arg Val Ala Val Pro His Thr Pro Gly Leu Cys Thr				
65 70 75 80				
Ser Leu Pro Asp Pro Val Lys Gly Thr Glu Cys Ser Phe Ser Cys Asn				
85 90 95				
Ala Gly Glu Phe Leu Asp Met Lys Asp Gln Ser Cys Lys Pro Cys Ala				
100 105 110				

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

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

Tyr Val Cys Gln Ala Val Ile Ile Pro Pro Glu Val Thr Gly Tyr Lys
 740 745 750
 Ala Gly Val Ser Ser Gln Pro Val Ser Leu Ala Asp Arg Leu Ile Gly
 755 760 765
 Val Thr Thr Asp Met Thr Leu Asp Gly Ile Thr Ser Pro Ala Glu Leu
 770 775 780
 Phe His Leu Glu Ser Leu Gly Ile Pro Asp Val Ile Phe Phe Tyr Arg
 785 790 795 800
 Ser Asn Asp Val Thr Gln Ser Cys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Thr Ile
 805 810 815
 Arg Val Arg Cys Ser Pro Gln Lys Thr Val Pro Gly Ser Leu Leu Leu
 820 825 830
 Pro Gly Thr Cys Ser Asp Gly Thr Cys Asp Gly Cys Asn Phe His Phe
 835 840 845
 Leu Trp Glu Ser Ala Ala Ala Cys Pro Leu Cys Ser Val Ala Asp Tyr
 850 855 860
 Arg Ala Ile Val Ser Ser Cys Val Ala Gly Ile Gln Lys Thr Thr Tyr
 865 870 875 880
 Val Trp Arg Glu Pro Lys Leu Cys Ser Gly Gly Ile Ser Leu Pro Glu
 885 890 895
 Gln Arg Val Thr Ile Cys Lys Thr Ile Asp Phe Trp Leu Lys Val
 900 905 910

<210> 17

<211> 2610

<212> ADN

<213> 人

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(2610)

<400> 17

acg gga ccg gag ctt cat gcc tgc aaa gag tct gag tac cac tat gag 48
 Thr Gly Pro Glu Leu His Ala Cys Lys Glu Ser Glu Tyr His Tyr Glu
 1 5 10 15

tac acg gcg tgt gac agc acg ggt tcc agg tgg agg gtc gcc gtg ccg 96
 Tyr Thr Ala Cys Asp Ser Thr Gly Ser Arg Trp Arg Val Ala Val Pro
 20 25 30

cat acc ccg ggc ctg tgc acc agc ctg cct gac ccc gtc aag ggc acc 144
 His Thr Pro Gly Leu Cys Thr Ser Leu Pro Asp Pro Val Lys Gly Thr
 35 40 45

gag tgc tcc ttc tcc tgc aac gcc ggg gag ttt ctg gat atg aag gac	192
Glu Cys Ser Phe Ser Cys Asn Ala Gly Glu Phe Leu Asp Met Lys Asp	
50 55 60	
cag tca tgt aag cca tgc gct gag ggc cgc tac tcc ctc ggc aca ggc	240
Gln Ser Cys Lys Pro Cys Ala Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Gly Thr Gly	
65 70 75 80	
att cgg ttt gat gag tgg gat gag ctg ccc cat ggc ttt gcc agc ctc	288
Ile Arg Phe Asp Glu Trp Asp Glu Leu Pro His Gly Phe Ala Ser Leu	
85 90 95	
tca gcc aac atg gag ctg gat gac agt gct gct gag tcc acc ggg aac	336
Ser Ala Asn Met Glu Leu Asp Asp Ser Ala Ala Glu Ser Thr Gly Asn	
100 105 110	
tgt act tcg tcc aag tgg gtt ccc cgg ggc gac tac atc gcc tcc aac	384
Cys Thr Ser Ser Lys Trp Val Pro Arg Gly Asp Tyr Ile Ala Ser Asn	
115 120 125	
acg gac gaa tgc aca gcc aca ctg atg tac gcc gtc aac ctg aag caa	432
Thr Asp Glu Cys Thr Ala Thr Leu Met Tyr Ala Val Asn Leu Lys Gln	
130 135 140	
tct ggc acc gtt aac ttc gaa tac tac tat cca gac tcc agc atc atc	480
Ser Gly Thr Val Asn Phe Glu Tyr Tyr Tyr Pro Asp Ser Ser Ile Ile	
145 150 155 160	
ttt gag ttt ttc gtt cag aat gac cag tgc cag ccc aat gca gat gac	528
Phe Glu Phe Phe Val Gln Asn Asp Gln Cys Gln Pro Asn Ala Asp Asp	
165 170 175	
tcc agg tgg atg aag acc aca gag aaa gga tgg gaa ttc cac agt gtg	576
Ser Arg Trp Met Lys Thr Thr Glu Lys Gly Trp Glu Phe His Ser Val	
180 185 190	
gag cta aat cga ggc aat aat gtc ctc tat tgg aga acc aca gcc ttc	624
Glu Leu Asn Arg Gly Asn Asn Val Leu Tyr Trp Arg Thr Thr Ala Phe	
195 200 205	
tca gta tgg acc aaa gta ccc aag cct gtg ctg gtg aga aac att gcc	672
Ser Val Trp Thr Lys Val Pro Lys Pro Val Leu Val Arg Asn Ile Ala	
210 215 220	
ata aca ggg gtg gcc tac act tca gaa tgc ttc ccc tgc aaa cct ggc	720
Ile Thr Gly Val Ala Tyr Thr Ser Glu Cys Phe Pro Cys Lys Pro Gly	
225 230 235 240	
acg tat gca gac aag cag ggc tcc tct ttc tgc aaa ctt tgc cca gcc	768
Thr Tyr Ala Asp Lys Gln Gly Ser Ser Phe Cys Lys Leu Cys Pro Ala	
245 250 255	
aac tct tat tca aat aaa gga gaa act tct tgc cac cag tgt gac cct	816
Asn Ser Tyr Ser Asn Lys Gly Glu Thr Ser Cys His Gln Cys Asp Pro	
260 265 270	
gac aaa tac tca gag aaa gga tct tct tcc tgt aac gtg cgc cca gct	864
Asp Lys Tyr Ser Glu Lys Gly Ser Ser Ser Cys Asn Val Arg Pro Ala	

275	280	285	
tgc aca gac aaa gat tat ttc tac aca cac acg gcc tgc gat gcc aac Cys Thr Asp Lys Asp Tyr Phe Tyr Thr His Thr Ala Cys Asp Ala Asn 290 295 300			912
gga gag aca caa ctc atg tac aaa tgg gcc aag ccg aaa atc tgt agc Gly Glu Thr Gln Leu Met Tyr Lys Trp Ala Lys Pro Lys Ile Cys Ser 305 310 315 320			960
gag gac ctt gag ggg gca gtg aag ctg cct gcc tct ggt gtg aag acc Glu Asp Leu Glu Gly Ala Val Lys Leu Pro Ala Ser Gly Val Lys Thr 325 330 335			1008
cac tgc cca ccc tgc aac cca ggc ttc ttc aaa acc aac aac agc acc His Cys Pro Pro Cys Asn Pro Gly Phe Phe Lys Thr Asn Asn Ser Thr 340 345 350			1056
tgc cag ccc tgc cca tat ggt ccc tac tcc aat ggc tca gac tgt acc Cys Gln Pro Cys Pro Tyr Gly Pro Tyr Ser Asn Gly Ser Asp Cys Thr 355 360 365			1104
cgc tgc cct gca ggg act gaa cct gct gtg gga ttt gaa tac aaa tgg Arg Cys Pro Ala Gly Thr Glu Pro Ala Val Gly Phe Glu Tyr Lys Trp 370 375 380			1152
tgg aac acg ctg ccc aca aac atg gaa acg acc gtt ctc agt ggg atc Trp Asn Thr Leu Pro Thr Asn Met Glu Thr Thr Val Leu Ser Gly Ile 385 390 395 400			1200
aac ttc gag tac aag ggc atg aca ggc tgg gag gtg gct ggt gat cac Asn Phe Glu Tyr Lys Gly Met Thr Gly Trp Glu Val Ala Gly Asp His 405 410 415			1248
att tac aca gct gct gga gcc tca gac aat gac ttc atg att ctc act Ile Tyr Thr Ala Ala Gly Ala Ser Asp Asn Asp Phe Met Ile Leu Thr 420 425 430			1296
ctg gtt gtg cca gga ttt aga cct ccg cag tcg gtg atg gca gac aca Leu Val Val Pro Gly Phe Arg Pro Pro Gln Ser Val Met Ala Asp Thr 435 440 445			1344
gag aat aaa gag gtg gcc aga atc aca ttt gtc ttt gag acc ctc tgt Glu Asn Lys Glu Val Ala Arg Ile Thr Phe Val Phe Glu Thr Leu Cys 450 455 460			1392
tct gtg aac tgt gag ctc tac ttc atg gtg ggt gtg aat tct agg acc Ser Val Asn Cys Glu Leu Tyr Phe Met Val Gly Val Asn Ser Arg Thr 465 470 475 480			1440
aac act cct gtg gag acg tgg aaa ggt tcc aaa ggc aaa cag tcc tat Asn Thr Pro Val Glu Thr Trp Lys Gly Ser Lys Gly Lys Gln Ser Tyr 485 490 495			1488
acc tac atc att gag gag aac act acc acg agc ttc acc tgg gcc ttc Thr Tyr Ile Ile Glu Glu Asn Thr Thr Thr Ser Phe Thr Trp Ala Phe 500 505 510			1536

cag agg acc act ttt cat gag gca agc agg aag tac acc aat gac gtt Gln Arg Thr Thr Phe His Glu Ala Ser Arg Lys Tyr Thr Asn Asp Val 515 520 525	1584
gcc aag atc tac tcc atc aat gtc acc aat gtt atg aat ggc gtg gcc Ala Lys Ile Tyr Ser Ile Asn Val Thr Asn Val Met Asn Gly Val Ala 530 535 540	1632
tcc tac tgc cgt ccc tgt gcc cta gaa gcc tct gat gtg ggc tcc tcc Ser Tyr Cys Arg Pro Cys Ala Leu Glu Ala Ser Asp Val Gly Ser Ser 545 550 555 560	1680
tgc acc tct tgt cct gct ggt tac tat att gac cga gat tca gga acc Cys Thr Ser Cys Pro Ala Gly Tyr Tyr Ile Asp Arg Asp Ser Gly Thr 565 570 575	1728
tgc cac tcc tgc ccc cct aac aca att ctg aaa gcc cac cag cct tat Cys His Ser Cys Pro Pro Asn Thr Ile Leu Lys Ala His Gln Pro Tyr 580 585 590	1776
ggt gtc cag gcc tgt gtg ccc tgt ggt cca ggg acc aag aac aac aag Gly Val Gln Ala Cys Val Pro Cys Gly Pro Gly Thr Lys Asn Asn Lys 595 600 605	1824
atc cac tct ctg tgc tac aat gat tgc acc ttc tca cgc aac act cca Ile His Ser Leu Cys Tyr Asn Asp Cys Thr Phe Ser Arg Asn Thr Pro 610 615 620	1872
acc agg act ttc aac tac aac ttc tcc gct ttg gca aac acc gtc act Thr Arg Thr Phe Asn Tyr Asn Phe Ser Ala Leu Ala Asn Thr Val Thr 625 630 635 640	1920
ctt gct gga ggg cca agc ttc act tcc aaa ggg ttg aaa tac ttc cat Leu Ala Gly Gly Pro Ser Phe Thr Ser Lys Gly Leu Lys Tyr Phe His 645 650 655	1968
cac ttt acc ctc agt ctc tgt gga aac cag ggt agg aaa atg tct gtg His Phe Thr Leu Ser Leu Cys Gly Asn Gln Gly Arg Lys Met Ser Val 660 665 670	2016
tgc acc gac aat gtc act gac ctc cgg att cct gag ggt gag tca ggg Cys Thr Asp Asn Val Thr Asp Leu Arg Ile Pro Glu Gly Glu Ser Gly 675 680 685	2064
ttc tcc aaa tct atc aca gcc tac gtc tgc cag gca gtc atc atc ccc Phe Ser Lys Ser Ile Thr Ala Tyr Val Cys Gln Ala Val Ile Ile Pro 690 695 700	2112
cca gag gtg aca ggc tac aag gcc ggg gtt tcc tca cag cct gtc agc Pro Glu Val Thr Gly Tyr Lys Ala Gly Val Ser Ser Gln Pro Val Ser 705 710 715 720	2160
ctt gct gat cga ctt att ggg gtg aca aca gat atg act ctg gat gga Leu Ala Asp Arg Leu Ile Gly Val Thr Thr Asp Met Thr Leu Asp Gly 725 730 735	2208
atc acc tcc cca gct gaa ctt ttc cac ctg gag tcc ttg gga ata ccg Ile Thr Ser Pro Ala Glu Leu Phe His Leu Glu Ser Leu Gly Ile Pro	2256

	740	745	750	
	gac gtg atc ttc ttt tat agg tcc aat gat gtg acc cag tcc tgc agt			2304
	Asp Val Ile Phe Phe Tyr Arg Ser Asn Asp Val Thr Gln Ser Cys Ser			
	755	760	765	
	tct ggg aga tca acc acc atc cgc gtc agg tgc agt cca cag aaa act			2352
	Ser Gly Arg Ser Thr Thr Ile Arg Val Arg Cys Ser Pro Gln Lys Thr			
	770	775	780	
	gtc cct gga agt ttg ctg ctg cca gga acg tgc tca gat ggg acc tgt			2400
	Val Pro Gly Ser Leu Leu Leu Pro Gly Thr Cys Ser Asp Gly Thr Cys			
	785	790	795	800
	gat ggc tgc aac ttc cac ttc ctg tgg gag agc gcg gct gct tgc ccg			2448
	Asp Gly Cys Asn Phe His Phe Leu Trp Glu Ser Ala Ala Ala Cys Pro			
		805	810	815
	ctc tgc tca gtg gct gac tac cgt gct atc gtc agc agc tgt gtg gct			2496
	Leu Cys Ser Val Ala Asp Tyr Arg Ala Ile Val Ser Ser Cys Val Ala			
		820	825	830
	ggg atc cag aag act act tac gtg tgg cga gaa ccc aag cta tgc tct			2544
	Gly Ile Gln Lys Thr Thr Tyr Val Trp Arg Glu Pro Lys Leu Cys Ser			
		835	840	845
	ggt ggc att tct ctg cct gag cag aga gtc acc atc tgc aaa acc ata			2592
	Gly Gly Ile Ser Leu Pro Glu Gln Arg Val Thr Ile Cys Lys Thr Ile			
		850	855	860
	gat ttc tgg ctg aaa gtg			2610
	Asp Phe Trp Leu Lys Val			
	865	870		

<210> 18

<211> 870

<212> PRT

<213> 人

<400> 18

Thr	Gly	Pro	Glu	Leu	His	Ala	Cys	Lys	Glu	Ser	Glu	Tyr	His	Tyr	Glu
1				5					10					15	

Tyr	Thr	Ala	Cys	Asp	Ser	Thr	Gly	Ser	Arg	Trp	Arg	Val	Ala	Val	Pro
			20					25					30		

His	Thr	Pro	Gly	Leu	Cys	Thr	Ser	Leu	Pro	Asp	Pro	Val	Lys	Gly	Thr
		35					40					45			

Glu	Cys	Ser	Phe	Ser	Cys	Asn	Ala	Gly	Glu	Phe	Leu	Asp	Met	Lys	Asp
	50					55					60				

Gln	Ser	Cys	Lys	Pro	Cys	Ala	Glu	Gly	Arg	Tyr	Ser	Leu	Gly	Thr	Gly
65					70					75					80

Ile	Arg	Phe	Asp	Glu	Trp	Asp	Glu	Leu	Pro	His	Gly	Phe	Ala	Ser	Leu
				85					90					95	

```

Ser Ala Asn Met Glu Leu Asp Asp Ser Ala Ala Glu Ser Thr Gly Asn
      100                      105                      110

Cys Thr Ser Ser Lys Trp Val Pro Arg Gly Asp Tyr Ile Ala Ser Asn
      115                      120                      125

Thr Asp Glu Cys Thr Ala Thr Leu Met Tyr Ala Val Asn Leu Lys Gln
      130                      135                      140

Ser Gly Thr Val Asn Phe Glu Tyr Tyr Tyr Pro Asp Ser Ser Ile Ile
      145                      150                      155                      160

Phe Glu Phe Phe Val Gln Asn Asp Gln Cys Gln Pro Asn Ala Asp Asp
      165                      170                      175

Ser Arg Trp Met Lys Thr Thr Glu Lys Gly Trp Glu Phe His Ser Val
      180                      185                      190

Glu Leu Asn Arg Gly Asn Asn Val Leu Tyr Trp Arg Thr Thr Ala Phe
      195                      200                      205

Ser Val Trp Thr Lys Val Pro Lys Pro Val Leu Val Arg Asn Ile Ala
      210                      215                      220

Ile Thr Gly Val Ala Tyr Thr Ser Glu Cys Phe Pro Cys Lys Pro Gly
      225                      230                      235                      240

Thr Tyr Ala Asp Lys Gln Gly Ser Ser Phe Cys Lys Leu Cys Pro Ala
      245                      250                      255

Asn Ser Tyr Ser Asn Lys Gly Glu Thr Ser Cys His Gln Cys Asp Pro
      260                      265                      270

Asp Lys Tyr Ser Glu Lys Gly Ser Ser Ser Cys Asn Val Arg Pro Ala
      275                      280                      285

Cys Thr Asp Lys Asp Tyr Phe Tyr Thr His Thr Ala Cys Asp Ala Asn
      290                      295                      300

Gly Glu Thr Gln Leu Met Tyr Lys Trp Ala Lys Pro Lys Ile Cys Ser
      305                      310                      315                      320

Glu Asp Leu Glu Gly Ala Val Lys Leu Pro Ala Ser Gly Val Lys Thr
      325                      330                      335

His Cys Pro Pro Cys Asn Pro Gly Phe Phe Lys Thr Asn Asn Ser Thr
      340                      345                      350

Cys Gln Pro Cys Pro Tyr Gly Pro Tyr Ser Asn Gly Ser Asp Cys Thr
      355                      360                      365

Arg Cys Pro Ala Gly Thr Glu Pro Ala Val Gly Phe Glu Tyr Lys Trp
      370                      375                      380

Trp Asn Thr Leu Pro Thr Asn Met Glu Thr Thr Val Leu Ser Gly Ile
      385                      390                      395                      400

```

```

Asn Phe Glu Tyr Lys Gly Met Thr Gly Trp Glu Val Ala Gly Asp His
    405                                410                                415

Ile Tyr Thr Ala Ala Gly Ala Ser Asp Asn Asp Phe Met Ile Leu Thr
    420                                425                                430

Leu Val Val Pro Gly Phe Arg Pro Pro Gln Ser Val Met Ala Asp Thr
    435                                440                                445

Glu Asn Lys Glu Val Ala Arg Ile Thr Phe Val Phe Glu Thr Leu Cys
    450                                455                                460

Ser Val Asn Cys Glu Leu Tyr Phe Met Val Gly Val Asn Ser Arg Thr
    465                                470                                475                                480

Asn Thr Pro Val Glu Thr Trp Lys Gly Ser Lys Gly Lys Gln Ser Tyr
    485                                490                                495

Thr Tyr Ile Ile Glu Glu Asn Thr Thr Thr Ser Phe Thr Trp Ala Phe
    500                                505                                510

Gln Arg Thr Thr Phe His Glu Ala Ser Arg Lys Tyr Thr Asn Asp Val
    515                                520                                525

Ala Lys Ile Tyr Ser Ile Asn Val Thr Asn Val Met Asn Gly Val Ala
    530                                535                                540

Ser Tyr Cys Arg Pro Cys Ala Leu Glu Ala Ser Asp Val Gly Ser Ser
    545                                550                                555                                560

Cys Thr Ser Cys Pro Ala Gly Tyr Tyr Ile Asp Arg Asp Ser Gly Thr
    565                                570                                575

Cys His Ser Cys Pro Pro Asn Thr Ile Leu Lys Ala His Gln Pro Tyr
    580                                585                                590

Gly Val Gln Ala Cys Val Pro Cys Gly Pro Gly Thr Lys Asn Asn Lys
    595                                600                                605

Ile His Ser Leu Cys Tyr Asn Asp Cys Thr Phe Ser Arg Asn Thr Pro
    610                                615                                620

Thr Arg Thr Phe Asn Tyr Asn Phe Ser Ala Leu Ala Asn Thr Val Thr
    625                                630                                635                                640

Leu Ala Gly Gly Pro Ser Phe Thr Ser Lys Gly Leu Lys Tyr Phe His
    645                                650                                655

His Phe Thr Leu Ser Leu Cys Gly Asn Gln Gly Arg Lys Met Ser Val
    660                                665                                670

Cys Thr Asp Asn Val Thr Asp Leu Arg Ile Pro Glu Gly Glu Ser Gly
    675                                680                                685

Phe Ser Lys Ser Ile Thr Ala Tyr Val Cys Gln Ala Val Ile Ile Pro
    690                                695                                700

Pro Glu Val Thr Gly Tyr Lys Ala Gly Val Ser Ser Gln Pro Val Ser

```

705	710	715	720
Leu Ala Asp Arg	Leu Ile Gly Val Thr	Thr Asp Met Thr	Leu Asp Gly
	725	730	735
Ile Thr Ser Pro	Ala Glu Leu Phe His	Leu Glu Ser Leu	Gly Ile Pro
	740	745	750
Asp Val Ile Phe	Phe Tyr Arg Ser Asn	Asp Val Thr Gln	Ser Cys Ser
	755	760	765
Ser Gly Arg Ser	Thr Thr Ile Arg	Val Arg Cys Ser	Pro Gln Lys Thr
	770	775	780
Val Pro Gly Ser	Leu Leu Leu Pro	Gly Thr Cys Ser	Asp Gly Thr Cys
	785	790	795
Asp Gly Cys Asn	Phe His Phe Leu	Trp Glu Ser Ala	Ala Ala Cys Pro
	805	810	815
Leu Cys Ser Val	Ala Asp Tyr Arg	Ala Ile Val Ser	Ser Ser Cys Val Ala
	820	825	830
Gly Ile Gln Lys	Thr Thr Tyr Val	Trp Arg Glu Pro	Lys Leu Cys Ser
	835	840	845
Gly Gly Ile Ser	Leu Pro Glu Gln	Arg Val Thr Ile	Cys Lys Thr Ile
	850	855	860
Asp Phe Trp Leu	Lys Val		
	865	870	

<210> 19

<211> 627

<212> ADN

<213> 人

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(627)

<400> 19

cag tgt gac cct gac aaa tac tca gag aaa gga tct tct tcc tgt aac	48
Gln Cys Asp Pro Asp Lys Tyr Ser Glu Lys Gly Ser Ser Ser Cys Asn	
1 5 10 15	

gtg cgc cca gct tgc aca gac aaa gat tat ttc tac aca cac acg gcc	96
Val Arg Pro Ala Cys Thr Asp Lys Asp Tyr Phe Tyr Thr His Thr Ala	
20 25 30	

tgc gat gcc aac gga gag aca caa ctc atg tac aaa tgg gcc aag ccg	144
Cys Asp Ala Asn Gly Glu Thr Gln Leu Met Tyr Lys Trp Ala Lys Pro	
35 40 45	

aaa atc tgt agc gag gac ctt gag ggg gca gtg aag ctg cct gcc tct	192
Lys Ile Cys Ser Glu Asp Leu Glu Gly Ala Val Lys Leu Pro Ala Ser	

50	55	60	
ggt gtg aag acc cac tgc cca ccc tgc aac cca ggc ttc ttc aaa acc			240
Gly Val Lys Thr His Cys Pro Pro Cys Asn Pro Gly Phe Phe Lys Thr			
65	70	75	80
aac aac agc acc tgc cag ccc tgc cca tat ggt ccc tac tcc aat ggc			288
Asn Asn Ser Thr Cys Gln Pro Cys Pro Tyr Gly Pro Tyr Ser Asn Gly			
	85	90	95
tca gac tgt acc cgc tgc cct gca ggg act gaa cct gct gtg gga ttt			336
Ser Asp Cys Thr Arg Cys Pro Ala Gly Thr Glu Pro Ala Val Gly Phe			
	100	105	110
gaa tac aaa tgg tgg aac acg ctg ccc aca aac atg gaa acg acc gtt			384
Glu Tyr Lys Trp Trp Asn Thr Leu Pro Thr Asn Met Glu Thr Thr Val			
	115	120	125
ctc agt ggg atc aac ttc gag tac aag ggc atg aca ggc tgg gag gtg			432
Leu Ser Gly Ile Asn Phe Glu Tyr Lys Gly Met Thr Gly Trp Glu Val			
	130	135	140
gct ggt gat cac att tac aca gct gct gga gcc tca gac aat gac ttc			480
Ala Gly Asp His Ile Tyr Thr Ala Ala Gly Ala Ser Asp Asn Asp Phe			
	145	150	155
atg att ctc act ctg gtt gtg cca gga ttt aga cct ccg cag tcg gtg			528
Met Ile Leu Thr Leu Val Val Pro Gly Phe Arg Pro Pro Gln Ser Val			
	165	170	175
atg gca gac aca gag aat aaa gag gtg gcc aga atc aca ttt gtc ttt			576
Met Ala Asp Thr Glu Asn Lys Glu Val Ala Arg Ile Thr Phe Val Phe			
	180	185	190
gag acc ctc tgt tct gtg aac tgt gag ctc tac ttc atg gtg ggt gtg			624
Glu Thr Leu Cys Ser Val Asn Cys Glu Leu Tyr Phe Met Val Gly Val			
	195	200	205
aat			627
Asn			
<210> 20			
<211> 209			
<212> PRT			
<213> 人			
<400> 20			
Gln Cys Asp Pro Asp Lys Tyr Ser Glu Lys Gly Ser Ser Ser Cys Asn			
1	5	10	15
Val Arg Pro Ala Cys Thr Asp Lys Asp Tyr Phe Tyr Thr His Thr Ala			
	20	25	30
Cys Asp Ala Asn Gly Glu Thr Gln Leu Met Tyr Lys Trp Ala Lys Pro			
	35	40	45
Lys Ile Cys Ser Glu Asp Leu Glu Gly Ala Val Lys Leu Pro Ala Ser			

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

Asn

<210> 21

<211> 1149

<212> ADN

<213> 人

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1149)

<400> 21

agc ctc tca gcc aac atg gag ctg gat gac agt gct gct gag tcc acc	48
Ser Leu Ser Ala Asn Met Glu Leu Asp Asp Ser Ala Ala Glu Ser Thr	
1 5 10 15	

ggg aac tgt act tcg tcc aag tgg gtt ccc cgg ggc gac tac atc gcc	96
Gly Asn Cys Thr Ser Ser Lys Trp Val Pro Arg Gly Asp Tyr Ile Ala	
20 25 30	

tcc aac acg gac gaa tgc aca gcc aca ctg atg tac gcc gtc aac ctg	144
Ser Asn Thr Asp Glu Cys Thr Ala Thr Leu Met Tyr Ala Val Asn Leu	
35 40 45	

aag caa tct ggc acc gtt aac ttc gaa tac tac tat cca gac tcc agc	192
Lys Gln Ser Gly Thr Val Asn Phe Glu Tyr Tyr Tyr Pro Asp Ser Ser	

50	55	60	
atc atc ttt gag ttt ttc gtt cag aat gac cag tgc cag ccc aat gca			240
Ile Ile Phe Glu Phe Phe Val Gln Asn Asp Gln Cys Gln Pro Asn Ala			
65	70	75	80
gat gac tcc agg tgg atg aag acc aca gag aaa gga tgg gaa ttc cac			288
Asp Asp Ser Arg Trp Met Lys Thr Thr Glu Lys Gly Trp Glu Phe His			
	85	90	95
agt gtg gag cta aat cga ggc aat aat gtc ctc tat tgg aga acc aca			336
Ser Val Glu Leu Asn Arg Gly Asn Asn Val Leu Tyr Trp Arg Thr Thr			
	100	105	110
gcc ttc tca gta tgg acc aaa gta ccc aag cct gtg ctg gtg aga aac			384
Ala Phe Ser Val Trp Thr Lys Val Pro Lys Pro Val Leu Val Arg Asn			
	115	120	125
att gcc ata aca ggg gtg gcc tac act tca gaa tgc ttc ccc tgc aaa			432
Ile Ala Ile Thr Gly Val Ala Tyr Thr Ser Glu Cys Phe Pro Cys Lys			
	130	135	140
cct ggc acg tat gca gac aag cag ggc tcc tct ttc tgc aaa ctt tgc			480
Pro Gly Thr Tyr Ala Asp Lys Gln Gly Ser Ser Phe Cys Lys Leu Cys			
	145	150	155
cca gcc aac tct tat tca aat aaa gga gaa act tct tgc cac cag tgt			528
Pro Ala Asn Ser Tyr Ser Asn Lys Gly Glu Thr Ser Cys His Gln Cys			
	165	170	175
gac cct gac aaa tac tca gag aaa gga tct tct tcc tgt aac gtg cgc			576
Asp Pro Asp Lys Tyr Ser Glu Lys Gly Ser Ser Ser Cys Asn Val Arg			
	180	185	190
cca gct tgc aca gac aaa gat tat ttc tac aca cac acg gcc tgc gat			624
Pro Ala Cys Thr Asp Lys Asp Tyr Phe Tyr Thr His Thr Ala Cys Asp			
	195	200	205
gcc aac gga gag aca caa ctc atg tac aaa tgg gcc aag ccg aaa atc			672
Ala Asn Gly Glu Thr Gln Leu Met Tyr Lys Trp Ala Lys Pro Lys Ile			
	210	215	220
tgt agc gag gac ctt gag ggg gca gtg aag ctg cct gcc tct ggt gtg			720
Cys Ser Glu Asp Leu Glu Gly Ala Val Lys Leu Pro Ala Ser Gly Val			
	225	230	235
aag acc cac tgc cca ccc tgc aac cca ggc ttc ttc aaa acc aac aac			768
Lys Thr His Cys Pro Pro Cys Asn Pro Gly Phe Phe Lys Thr Asn Asn			
	245	250	255
agc acc tgc cag ccc tgc cca tat ggt ccc tac tcc aat ggc tca gac			816
Ser Thr Cys Gln Pro Cys Pro Tyr Gly Pro Tyr Ser Asn Gly Ser Asp			
	260	265	270
tgt acc cgc tgc cct gca ggg act gaa cct gct gtg gga ttt gaa tac			864
Cys Thr Arg Cys Pro Ala Gly Thr Glu Pro Ala Val Gly Phe Glu Tyr			
	275	280	285

```

aaa tgg tgg aac acg ctg ccc aca aac atg gaa acg acc gtt ctc agt 912
Lys Trp Trp Asn Thr Leu Pro Thr Asn Met Glu Thr Thr Val Leu Ser
290 295 300

ggg atc aac ttc gag tac aag ggc atg aca ggc tgg gag gtg gct ggt 960
Gly Ile Asn Phe Glu Tyr Lys Gly Met Thr Gly Trp Glu Val Ala Gly
305 310 315 320

gat cac att tac aca gct gct gga gcc tca gac aat gac ttc atg att 1008
Asp His Ile Tyr Thr Ala Ala Gly Ala Ser Asp Asn Asp Phe Met Ile
325 330 335

ctc act ctg gtt gtg cca gga ttt aga cct ccg cag tcg gtg atg gca 1056
Leu Thr Leu Val Val Pro Gly Phe Arg Pro Pro Gln Ser Val Met Ala
340 345 350

gac aca gag aat aaa gag gtg gcc aga atc aca ttt gtc ttt gag acc 1104
Asp Thr Glu Asn Lys Glu Val Ala Arg Ile Thr Phe Val Phe Glu Thr
355 360 365

ctc tgt tct gtg aac tgt gag ctc tac ttc atg gtg ggt gtg aat 1149
Leu Cys Ser Val Asn Cys Glu Leu Tyr Phe Met Val Gly Val Asn
370 375 380

<210> 22
<211> 383
<212> PRT
<213> 人

<400> 22
Ser Leu Ser Ala Asn Met Glu Leu Asp Asp Ser Ala Ala Glu Ser Thr
1 5 10 15

Gly Asn Cys Thr Ser Ser Lys Trp Val Pro Arg Gly Asp Tyr Ile Ala
20 25 30

Ser Asn Thr Asp Glu Cys Thr Ala Thr Leu Met Tyr Ala Val Asn Leu
35 40 45

Lys Gln Ser Gly Thr Val Asn Phe Glu Tyr Tyr Tyr Pro Asp Ser Ser
50 55 60

Ile Ile Phe Glu Phe Phe Val Gln Asn Asp Gln Cys Gln Pro Asn Ala
65 70 75 80

Asp Asp Ser Arg Trp Met Lys Thr Thr Glu Lys Gly Trp Glu Phe His
85 90 95

Ser Val Glu Leu Asn Arg Gly Asn Asn Val Leu Tyr Trp Arg Thr Thr
100 105 110

Ala Phe Ser Val Trp Thr Lys Val Pro Lys Pro Val Leu Val Arg Asn
115 120 125

Ile Ala Ile Thr Gly Val Ala Tyr Thr Ser Glu Cys Phe Pro Cys Lys
130 135 140

```

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

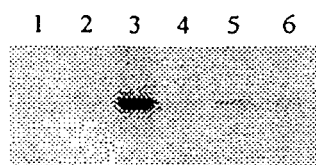


图 1A

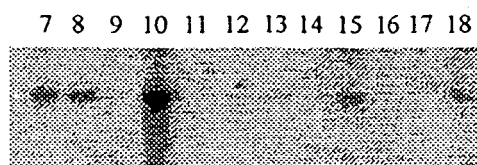


图 1B

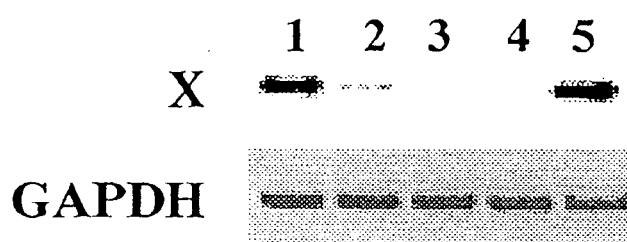


图 2

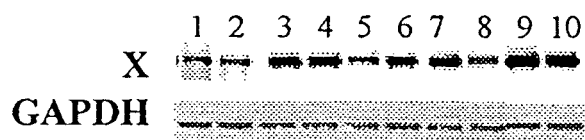


图 3

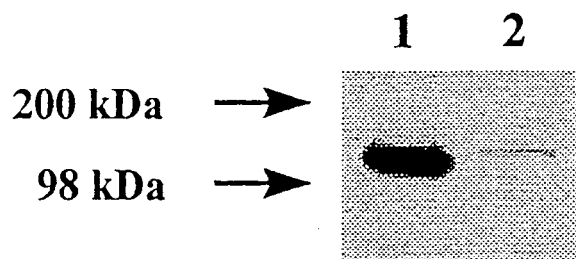


图 4

专利名称(译)	在肿瘤细胞中表达并参与免疫反应的调控之基因的克隆、表达和表征		
公开(公告)号	CN1391608A	公开(公告)日	2003-01-15
申请号	CN00816059.7	申请日	2000-10-30
[标]申请(专利权)人(译)	皮尔法伯制药公司		
申请(专利权)人(译)	皮埃尔法博赫药品公司		
当前申请(专利权)人(译)	皮埃尔法博赫药品公司		
[标]发明人	Y·德尔尼斯特 G·马吉斯特里 P·杰宁 J·Y·邦尼福		
发明人	Y·德尔尼斯特 G·马吉斯特里 P·杰宁 J - Y·邦尼福		
IPC分类号	G01N33/50 A61K31/7088 A61K35/76 A61K38/00 A61K39/395 A61K48/00 A61P31/00 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12 A61P33/00 A61P35/00 A61P37/00 A61P37/02 C07K14/47 C07K14/705 C07K16/30 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C12N15/09 C12N15/12 C12P21/02 C12Q1/68 G01N33/15 G01N33/53 A61K38/17 G01N33/68 C12N15/11 A01K67/027		
CPC分类号	A01K2217/05 A61K38/00 C07K14/705		
优先权	1999013629 1999-10-29 FR		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种在肿瘤中表达并参与免疫反应调控的新基因的鉴定和表征，以及其cDNA和相应多肽的克隆和表征。本发明还涉及含有编码该基因的核酸之载体，由该载体转化的细胞，以及诊断方法，和能够直接或间接与本发明的核酸或多肽相互作用之化学或生物物质的筛选方法。本发明进一步涉及用于治疗免疫疾病，特别是自身免疫疾病和肿瘤的化合物。

