



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107257691 B

(45) 授权公告日 2021.09.21

(21) 申请号 201580046809.0

(22) 申请日 2015.07.15

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107257691 A

(43) 申请公布日 2017.10.17

(30) 优先权数据
62/025,321 2014.07.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.03.01

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/040597 2015.07.15

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/011167 EN 2016.01.21

(73) 专利权人 达娜-法勃肿瘤研究所公司
地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 D·里维恩斯頓 J·刘
R·德拉普金

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
代理人 罗菊华

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2013003037 A2, 2013.01.03

CN 103080134 A, 2013.05.01

Russell Vang.OVARIAN LOW-GRADE AND
HIGH-GRADE SEROUS CARCINOMA:

Pathogenesis, Clinicopathologic and
Molecular Biologic Features, and

Diagnostic Problems.《Adv Anat Pathol.》
.2010,第16卷(第5期),

John Farley等.A Phase Ii Trial Of
Selumetinib (Azd6244) In Women With
Recurrent Low-Grade Serous Carcinoma Of
The Ovary Or Peritoneum: A Gynecologic
Oncology Group Trial.《Lancet Oncol》.2014,
第14卷(第2期),第134-140页.

审查员 李杏

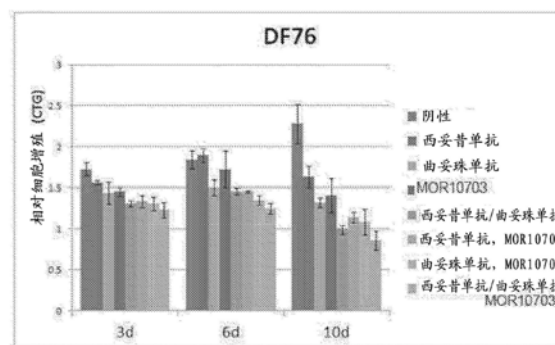
权利要求书3页 说明书90页
序列表134页 附图10页

(54) 发明名称

低级别浆液性卵巢癌中的HER3抑制

(57) 摘要

提供了治疗癌症的方法。特别地,提供了通过抑制EGFR家族成员的信号传导来治疗低级别浆液性卵巢癌的方法。



1. 特异性结合表皮生长因子受体即EGFR家族成员的抗体或其片段在制备用于治疗受试者中的癌症的药物中的用途,所述治疗包括:

向受试者施用治疗有效量的特异性结合表皮生长因子受体家族成员的抗体或其片段;
其中所述癌症是低级别浆液性卵巢癌。

2. 权利要求1所述的用途,其中所述EGFR家族成员选自EGFR、HER2和HER3。

3. 权利要求1所述的用途,其中所述抗体或其片段特异性结合HER3并阻断配体依赖性和配体非依赖性信号转导。

4. 权利要求1所述的用途,其中所述抗体或其片段结合包含HER3的结构域2和结构域4内的氨基酸残基的构象表位,并阻断配体依赖性和配体非依赖性信号转导。

5. 权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述药物包含另外的治疗剂,其中所述另外的治疗剂选自EGFR抑制剂、HER2抑制剂、HER3抑制剂、ErbB4抑制剂、mTOR抑制剂和PI3激酶抑制剂。

6. 权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述药物包含另外的治疗剂,其中所述另外的治疗剂是EGFR抑制剂或HER2抑制剂或EGFR抑制剂和HER2抑制剂。

7. 权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述药物包含另外的治疗剂,其中所述另外的治疗剂是选自马妥珠单抗即EMD72000、**Erbibix**[®]/西妥昔单抗、**Vectibix**[®]/帕尼单抗、mAb 806、尼妥珠单抗、**Iressa**[®]/吉非替尼、CI-1033 (PD183805)、拉帕替尼 (GW-572016)、**Tykerb**[®]/二甲苯磺酸拉帕替尼、**Tarceva**[®]/埃罗替尼HCL即OSI-774、PKI-166和**Tovok**[®]的EGFR抑制剂;选自帕妥珠单抗、曲妥珠单抗、MM-111、来那替尼、拉帕替尼或二甲苯磺酸拉帕替尼/**Tykerb**[®]的HER2抑制剂;选自MM-121、MM-111、IB4C3、U3 Pharma AG的2DID12、Amgen的AMG888、Aveo的AV-203、Genentech的MEHD7945A、Novartis的MORI 0703和抑制HER3的小分子的HER3抑制剂;和ErbB4抑制剂。

8. 权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述药物包含另外的治疗剂,其中所述EGFR家族成员包括HER3,并且所述另外的治疗剂是**Erbibix**[®]/西妥昔单抗或曲妥珠单抗或**Erbibix**[®]/西妥昔单抗和曲妥珠单抗。

9. 权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述药物包含另外的治疗剂,其中所述另外的治疗剂是选自以下的mTOR抑制剂:替西罗莫司/**Torisel**[®], ridaforolimus/Deforolimus, AP23573, MK8669, 依维莫司/**Affmitor**[®]。

10. 权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述药物包含另外的治疗剂,其中所述另外的治疗剂是选自GDC 0941、BEZ235、BMK120和BYL719的PI3激酶抑制剂。

11. 权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述药物包含另外的治疗剂,其中所述另外的治疗剂选自吉西他滨、紫杉醇、甲磺酸伊马替尼、苹果酸舒尼替尼、阿霉素、道诺霉素、顺铂、依托泊苷、长春碱、长春新碱和甲氨蝶呤。

12. 抑制癌症中EGFR家族成员的信号传导的试剂在制备用于治疗受试者中的癌症的药物中的用途,所述治疗包括:

向受试者施用治疗有效量的抑制癌症中EGFR家族成员的信号传导的试剂,其中所述癌症是低级别浆液性卵巢癌。

13. 权利要求12所述的用途,其中所述试剂包括特异性结合EGFR、HER2或HER3的抗体或其片段。

14. 权利要求12或13所述的用途,其中所述试剂包括MORI0703、西妥昔单抗或曲妥珠单抗及其组合。

15. 权利要求12或13所述的用途,其中所述试剂包括siRNA。

16. 权利要求12或13所述的用途,其中所述试剂包括下调HER3的siRNA。

17. 权利要求12或13所述的用途,其中所述试剂包括下调NRG1的siRNA。

18. 权利要求12或13所述的用途,其中所述药物包含另外的治疗剂,其中所述另外的治疗剂选自EGFR抑制剂、HER2抑制剂、HER3抑制剂、HER4抑制剂、mTOR抑制剂和PI3激酶抑制剂。

19. 特异性结合HER3受体的抗体或其片段在制备用于治疗低级别浆液性卵巢癌的药物中的用途,所述治疗包括:选择患有低级别浆液性卵巢癌的患者;以及施用特异性结合HER3受体的抗体或其片段,以使得所述抗体或其片段结合包含HER3受体的结构域2和结构域4内的氨基酸残基的构象表位,并阻断配体依赖性和配体非依赖性信号转导,从而治疗低级别浆液性卵巢癌。

20. 权利要求19所述的用途,其中所述抗体或其片段通过选自以下的途径施用:口服、皮下、腹膜内、肌内、脑室内、实质内、鞘内、颅内、含服、粘膜、鼻和直肠施用。

21. 权利要求19所述的用途,其中将所述抗体或片段配制到包含生理学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物中。

22. 权利要求19所述的用途,其中所述药物包含另外的治疗剂,其中所述另外的治疗剂选自HER1抑制剂、HER2抑制剂、HER3抑制剂、HER4抑制剂、mTOR抑制剂和PI3激酶抑制剂。

23. 权利要求19所述的用途,其中所述构象表位包含结构域2的氨基酸残基265-277、315、571、结构域4的582-584、596-597、600-602、609-615或其子集。

24. 权利要求19所述的用途,其中所述抗体或其片段的VH结合至少一个下列HER3残基: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597。

25. 权利要求19所述的用途,其中所述抗体或其片段的VL结合至少一个下列HER3残基: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615。

26. 权利要求19所述的用途,其中所述抗体或其片段包含如表1所示的1、2、3、4、5或6个CDR。

27. 权利要求19所述的用途,其中所述分离的抗体或其片段包含选自以下的重链CDR3: SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:76, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:130, SEQ ID NO:136, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:256, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:292, SEQ ID NO:310, SEQ ID NO:328, SEQ ID NO:346, 和 SEQ ID NO:364。

28. 权利要求19所述的用途,其中所述分离的HER3抗体或片段选自:

包含SEQ ID NO:15的VH和包含SEQ ID NO:14的VL;
包含SEQ ID NO:33的VH和包含SEQ ID NO:32的VL;
包含SEQ ID NO:51的VH和包含SEQ ID NO:50的VL;
包含SEQ ID NO:69的VH和包含SEQ ID NO:68的VL;
包含SEQ ID NO:87的VH和包含SEQ ID NO:86的VL;
包含SEQ ID NO:105的VH和包含SEQ ID NO:104的VL;
包含SEQ ID NO:123的VH和包含SEQ ID NO:122的VL;
包含SEQ ID NO:141的VH和包含SEQ ID NO:140的VL;
包含SEQ ID NO:159的VH和包含SEQ ID NO:158的VL;
包含SEQ ID NO:177的VH和包含SEQ ID NO:176的VL;
包含SEQ ID NO:195的VH和包含SEQ ID NO:194的VL;
包含SEQ ID NO:213的VH和包含SEQ ID NO:212的VL;
包含SEQ ID NO:231的VH和包含SEQ ID NO:230的VL;
包含SEQ ID NO:249的VH和包含SEQ ID NO:248的VL;
包含SEQ ID NO:267的VH和包含SEQ ID NO:266的VL;
包含SEQ ID NO:285的VH和包含SEQ ID NO:284的VL;
包含SEQ ID NO:303的VH和包含SEQ ID NO:302的VL;
包含SEQ ID NO:321的VH和包含SEQ ID NO:320的VL;
包含SEQ ID NO:339的VH和包含SEQ ID NO:338的VL;
包含SEQ ID NO:357的VH和包含SEQ ID NO:356的VL;和
包含SEQ ID NO:375的VH和包含SEQ ID NO:374的VL。

29.抑制EGFR家族成员信号传导的试剂在制备用于治疗低级别浆液性卵巢癌的药物中的用途。

低级别浆液性卵巢癌中的HER3抑制

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2014年7月16日提交的美国临时申请号62/025,321 的权益,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 联邦政府资助的研究或开发

[0004] 本发明是根据由国家癌症研究所授予的联邦基金号 5K12CA087723-09在政府支持下进行的。政府对本发明具有一定的权利。

[0005] 参考通过EFS-WEB提交的序列表

[0006] 本申请通过EFS-WEB以电子方式提交,并包括以.txt格式电子提交的序列表。.txt文件包含在2015年7月15日创建的序列表,大小为228kb。.txt文件中包含的序列表是说明书的一部分,并且其全部内容通过引用并入本文。

[0007] 背景

1. 技术领域

[0008] 本发明涉及癌症的治疗,特别是通过抑制EGFR家族成员的信号传导治疗低级别浆液性卵巢癌。

[0009] 2. 背景信息

[0010] 卵巢癌是美国妇女癌症死亡的第五大原因,2014年估计有22,000 例病例和14,000例死亡(Siegel等人,Cancer Statistics,2014.CA Cancer J Clin.2014Jan-Feb;64(1):9-29.Doi:10.3322/caac.21208. Epub 2014Jan 7)。虽然用手术和基于铂的化疗的初级治疗可以是有效的,但是该疾病经常复发并且对治疗变得越来越耐受(Modesitt, 2007, Expert Opin Pharmacother,2293)。到目前为止,卵巢癌中成功的靶向治疗的鉴定受到限制。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明涉及低级别浆液性卵巢癌的治疗。在一些方面,提供了治疗癌症的方法。所述方法可包括向受试者施用治疗有效量的特异性结合表皮生长因子受体(EGFR)家族成员的抗体或其片段,其中所述癌症是低级别浆液性卵巢癌。在一个实施方案中,EGFR家族成员是 HER3,并且抗体或其片段是Her3抗体或其片段。在一个实施方案中, Her3抗体或其片段结合包含HER3的结构域2和结构域4内的氨基酸残基的构象表位,并阻断配体依赖性和配体非依赖性信号转导。

[0013] 在一些方面,治疗癌症的方法包括向受试者施用治疗有效量的抑制癌症中EGFR家族成员的信号传导的试剂,其中所述癌症是低级别浆液性卵巢癌。所述试剂可以包括小分子、多肽、抗体、反义寡核苷酸或siRNA分子。

[0014] 在一些方面,本发明涉及抑制EGFR家族成员的信号传导的试剂在制备用于治疗低级别浆液性卵巢癌的药物中的用途。

附图说明

[0015] 图1显示了抗Her3单克隆抗体MOR10703对21种不同原代卵巢培养物的作用。在连续暴露于1:1000浓度的MOR10703 6天后,四个原代细胞堆叠(cell pack) (DF76,DF141,DF192和DF225) 具有显著的增殖减少。

[0016] 图2A-2B显示了针对Her3和NRG1的RNAi (siRNA) 在 (2A) DF76和 (2B) DF141细胞中的作用。(2A) 最初转染后6天,siHer3 导致Her3蛋白表达的显著降低和降低的Her3磷酸化,而siNRG显著降低NRG1蛋白表达,并对Her3磷酸化具有中度作用。针对Her3 或NRG1的siRNA导致DF76细胞中显著的增殖减少。(2B) 在初始转染后3天,在DF141细胞中siHer3导致Her3蛋白表达的降低和Her3磷酸化的轻微降低。在初始转染后6天,在DF141细胞中siHer3 导致Her3蛋白表达的显著降低和Her3磷酸化的显著降低。siRNA还导致3天时NRG1表达的显著降低。在3天和6天时siNRG1对Her3 磷酸化的作用由于因毒性引起的在那些时间点的不充分的裂解物而不能被观察到。

[0017] 图3A-3B显示了MOR10703对低级别浆液性细胞系中Her3表达和磷酸化的作用。(3A) MOR10703降低MPSC1和HOC-7细胞中的Her3表达和磷酸化。HEY细胞具有非常低量的Her3表达并且没有Her3磷酸化的迹象。(3B) MOR10703对HEY、MPSC1或HOC-7 细胞的增殖没有影响。

[0018] 图4A-4D显示了针对EGFR、Her-2和Her3的单克隆抗体在原发性DF低级别浆液性细胞堆叠中的作用。尽管存在变异性,但每个低级别DF细胞堆叠对西妥昔单抗、曲妥珠单抗和MOR10703表现出一定程度的敏感性。相比孤立的任何给定抗体,当组合抗体时观察到更大的作用。

[0019] 图5A-5D显示了针对EGFR、Her-2和Her3的单克隆抗体在两种高级别原发性卵巢癌细胞 (DF09,DF14) 中和在低级别浆液性卵巢癌细胞系 (HEY,MPSC1) 中的作用。

[0020] 发明详述

[0021] 本发明涉及如下发现:卵巢癌的特定亚类,低级别浆液性卵巢癌,可以用抑制EGFR家族成员的信号传导的试剂治疗。特别地,发现 HER3信号传导中的干扰可用于治疗低级别浆液性卵巢癌。

[0022] 卵巢癌的最常见类型源自排列在卵巢表面的上皮细胞。大约50%的上皮性卵巢肿瘤被分类为浆液性,或具有腺体特征的肿瘤,并且占有卵巢肿瘤的约80%。其它类型的卵巢癌可以来自生殖细胞(例如卵巢产卵细胞的癌症)和肉瘤。与低恶性潜能(LMP)肿瘤相比,高级别浆液性肿瘤表示高侵袭性的浸润性肿瘤。浸润性浆液性肿瘤是分类为高级别还是低级别是基于该疾病的临床病程。例如,发现高级别浆液性肿瘤过表达控制与癌细胞相关的各种细胞功能的基因,例如控制细胞生长、DNA稳定性(或其缺失)的基因和沉默其它基因的基因。相反,没有发现LMP肿瘤过表达这些类型的基因,并且LMP肿瘤可选择地通过生长控制途径(例如肿瘤蛋白53 (TP53或p53) 途径) 的表达来表征。

[0023] 最近,基于Johns Hopkins Hospital和M.D.Anderson Cancer Center进行的研究,描述了表征浆液性卵巢肿瘤的两层系统(Vang,等人,2009,Adv Anat Pathol 16:267-282)。简言之,低级别浆液性卵巢肿瘤根据许多标准进行表征,例如低级别浆液性肿瘤具有低染色体不稳定性至无染色体不稳定性,通常具有突变的KRAS、BRAF 和HER2基因,表现出缓慢的肿瘤发展,通常具有均匀、小而圆的细胞核,并且通常具有低有丝分裂指数。相反,高

级别浆液性肿瘤具有高度的染色体不稳定性,具有突变的TP53基因,表现出非常快的肿瘤发展,通常具有不均匀、扩大和不规则形状的核,并具有高有丝分裂指数。

[0024] 人表皮生长因子受体3 (ErbB3,也称为HER3) 是受体蛋白酪氨酸激酶,并且属于受体蛋白酪氨酸激酶的表皮生长因子受体 (EGFR) 亚家族,其还包括EGFR (HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2, Neu) 和HER4 (ErbB4) (Plowman等人, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87: 4905-4909; Kraus等人, (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 86: 9193-9197; and Kraus等人, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 2900-2904)。与原型表皮生长因子受体类似,跨膜受体HER3由胞外配体结合结构域 (ECD)、ECD内的二聚化结构域、跨膜结构域、细胞内蛋白酪氨酸激酶样结构域 (TKD) 和C-末端磷酸化结构域组成。与其它EGFR家族成员不同,HER3的激酶结构域显示非常低的固有激酶活性。

[0025] 配体神经调节蛋白1 (NRG) 或神经调节蛋白2结合HER3的细胞外结构域,并通过促进与其它二聚化伴侣例如HER2的二聚化而激活受体介导的信号传导途径。异源二聚化导致HER3的细胞内结构域的活化和转磷酸化,并且不仅是用于信号多样化的手段还是用于信号扩增的手段。此外,HER3异源二聚化也可以在不存在活化配体时发生,并且这通常称为配体非依赖性HER3活化。例如,当HER2作为基因扩增 (例如在乳腺、肺、卵巢或胃癌中) 的结果以高水平表达时,可以形成自发的HER2/HER3二聚体。在这种情况下,HER2/HER3 被认为是最活跃的ErbB信号传导二聚体,并因此是高度转化的。

[0026] 术语“EGFR家族成员”是指表皮生长因子受体 (EGFR) 家族成员的亚家族,其包括人表皮生长因子受体3 (ErbB3,也称为HER3), EGFR (HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2, Neu) 和HER4 (ErbB4)。

[0027] 术语“HER1”, “ErbB1”, “表皮生长因子受体”和“EGFR”在本文中可互换使用,并且是指例如在Carpenter等人, Ann. Rev. Biochem. 56: 881-914 (1987) 中公开的EGFR, 包括其天然存在的突变体形式 (例如在Humphrey等人, (1990) PNAS (USA) 87: 4207-4211中的缺失突变体EGFR)。egfr指编码EGFR蛋白产物的基因。

[0028] 术语“HER2”和“ErbB2”在本文中可互换使用,并且是指例如在 Semba等人, (1985) PNAS (USA) 82: 6497-6501和Yamamoto等人 (1986) Nature 319: 230-234中描述的人HER2蛋白 (Genebank登录号 X03363)。术语“her2”是指编码人HER2的基因, “neu”是指编码大鼠p185^{neu}的基因。

[0029] 本文中的术语“HER4”和“ErbB4”是指例如在EP专利申请号 599,274、Plowman等人, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 1746-1750和Plowman等人, (1993) Nature, 366: 473-475中公开的受体多肽, 包括其同种型, 例如如公开于1999年4月22日公布的W099/19488中的。

[0030] 本文所用的术语“HER3”或“HER3受体” (也称为“ErbB3”) 是指哺乳动物HER3蛋白, 并且“her3”或“erbB3”是指哺乳动物her3基因。优选的HER3蛋白是存在于细胞的细胞膜中的人HER3蛋白。人 her3基因描述于美国专利号5,480,968和Plowman等人, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 4905-4909中。人HER3如登录号NP 001973 (人) 中定义并且在下文表示为SEQ ID NO: 1。所有命名均为全长的未成熟HER3 (氨基酸1-1342)。未成熟HER3在位置19和20之间切割, 产生成熟HER3蛋白 (20-1342个氨基酸)。

[0031]

MRANDALQVL	GLLFSLARGS	EVGNSQAVCP
GTLNGLSVTG	DAENQYQTLY	KLYERCEWM
GNLEIVLTGH	NADLSFLQWI	REVTGYVLVA
MNEFSTLPLP	NLRWRGTQV	YDGKFAIFVM
LNYNNTNSSHA	LRQLRLTQLT	EILSGGVYIE
KNDKLCHMDT	IDWRDIVRDR	DAEIWKDNG
RSCPPCHEVC	KGRCWGPGE	DCQTLTKTIC
APQCNGHCFG	PNPNQCCHDE	CAGGCSGPQD
TDCFACRHFN	DSGACVPRCP	QPLVYNKLTF
QLEPNPHTKY	QYGGVCVASC	PHNFWDQTS
CVRACPPDKM	EVDKNGLKMC	EPCGGLCPKA
CEGTGSGSRF	QTVDSSNIDG	FVNCTKILGN
LDFLITGLNG	DPWHKIPALD	PEKLNVFRTV
REITGYLNIQ	SWPPMHMNF	VFSNLTTIGG
RSLYNRGFSL	LIMKNLNVTS	LGFRSLKEIS
AGRIYISANR	QLCYHHSLNW	TKVLRGPTEE
RLDIKHNRPR	RDCVAEGKVC	DPLCSSGGCW
GPGPGQCLSC	RNYSRGGVCV	THCNFLNGEP
REFAHEAECF	SCHPECQPME	GTATCNGSGS
DTCAQCAHFR	DGPHCVSSCP	HGVLGAKGPI
YKYPDVQNEC	RPCHENCTQG	CKGPELQDCL
GQTLVLIGKT	HLTMAITVIA	GLWIFMMLG
GTFLYWRGRR	IQNKRAMRRY	LERGESIEPL
DPSEKANKVL	ARIFKETELR	KLKVLGSGVF
GTVHKGWVWIP	EGESIKIPVC	IKVIEDKSGR
QSFQAVTDHM	LAIGSLDHAH	IVRLLGLCPG
SSLQLVTQYL	PLGSLLDHVR	QHRGALGPQL
LLNWGVQIAK	GMYYLEEHGM	VHRNLAARNV
LLKSPSQVQV	ADFGVADLLP	PDDKQLLYSE
AKTPIKWMAL	ESIHFQKYTH	QSDVWSYGV
VWELMTFGAE	PYAGLRRLAEV	PDLLEKGERL
AQPQICTIDV	YMMVMVKCWM	DENIRPTFKE
LANEFTRMAR	DPPRYLVIKR	ESGPGIAPGP
EPHGLTNKKL	EEVELEPELD	LDLDLEAEED
NLATTTLGSA		

[0032]

LSLPVGTLNR PRGSQSLLSP SSGYMPMNQG NLGESCQESA
VSGSSERCPR PVSLHPMPRG CLASESSEGH VTGSEAELQE
KVSMCRSRSR SRSPRPRGDS AYHSQRHSLT TPVTPLSPPG
LEEEDVNGYV MPDTHLKGTP SSREGTLSSV GLSSVLGTEE
EDEDEEY EYM NRRRRRHSPPH PPRPSSLEEL GYEYMDVGSD
LSASLGSTQS CPLHPVPIMP TAGTTPDEDY EYMNRQRDGG
GPGGDYAAMG ACPASEQGYE EMRAFQGP GH QAPHVHYARL
KTLRSLEATD SAFDNPDYWH SRLFPKANAQ RT (SEQ ID NO: 1)

[0033] 如本文所用的术语“HER配体”或“ErbB配体”是指结合并激活 HER受体如HER1、HER2、HER3和HER4的多肽。HER配体的实例包括但不限于神经调节蛋白1 (NRG), 神经调节蛋白2, 神经调节蛋白3, 神经调节蛋白4, β 细胞素 (betacellulin), 肝素结合表皮生长因子, 表皮调节蛋白, 表皮生长因子, 双调蛋白和转化生长因子 α 。该术语包括天然存在的多肽的生物活性片段和/或变体。

[0034] 本文所用的术语“HER3配体”是指结合并激活HER3的多肽。HER3配体的实例包括但不限于神经调节蛋白1 (NRG) 和神经调节蛋白2, β 细胞素, 肝素结合表皮生长因子和表皮调节蛋白。该术语包括天然存在的多肽的生物活性片段和/或变体。

[0035] “HER-HER蛋白复合物”是包含任意组合的HER共受体 (例如, HER1-HER2, HER1-HER3, HER1-HER4, HER2-HER3, HER3-HER4等) 的非共价缔合的寡聚体。当表达这些受体之两者的细胞暴露于HER配体 (例如NRG) 时, 或当HER受体被活化或过表达时, 可形成该复合物。

[0036] “HER2-HER3蛋白复合物”是包含HER2受体和HER3受体的非共价缔合的寡聚体。当表达这两种受体的细胞暴露于HER3配体 (例如NRG) 时, 或当HER2受体被活化/过表达时, 可形成这种复合物。本文使用的短语“HER3活性”或“HER3活化”是指寡聚化 (例如含有 HER3的复合物的增加)、HER3磷酸化、构象重排 (例如由配体诱导的那些) 和HER3介导的下游信号传导的增加。

[0037] 在HER3的上下文中使用的术语“稳定化”或“稳定的”是指直接维持 (锁定, 连接, 保持, 优先结合, 支持) Her3的无活性状态或构象而不阻断配体结合HER3的抗体或其片段, 以使得配体结合不再能够激活HER3。测定可用于测量配体与稳定的HER3受体的结合, 例如Biacore测定。

[0038] 本文所用的术语“配体依赖性信号传导”是指通过配体激活ErbB (例如HER3)。HER3活化通过增加的寡聚化 (例如异源二聚化) 和/或HER3磷酸化以使得下游信号传导途径 (例如PI3K) 被激活来证实。相对于未处理的 (对照) 细胞, 抗体或其片段可以统计上显著地降低暴露于抗原结合蛋白 (例如抗体) 的刺激细胞中的磷酸化HER3 的量, 如使用实施例中所所述的测定法测量的。表达HER3的细胞可以是天然存在的细胞系 (例如MCF7), 或者可以通过将编码HER3蛋白的核酸引入宿主细胞中来重组产生。细胞刺激可以通过外源性加入激活性HER3配体或通过激活性配体的内源性表达而发生。“降低细胞中神经调节蛋白诱导的HER3活化”的抗体或其片段是相对于未处理 (对照) 细胞统计学上显著降低HER3酪氨酸磷酸化的抗体或其片段。这可以基于HER3暴露于NRG和目标抗体后的HER3磷酸酪氨酸水平来确

定。表达HER3蛋白的细胞可以是天然存在的细胞或细胞系(例如MCF7)或可以重组产生。

[0039] 本文所用的术语“配体非依赖性信号传导”是指在不需要配体结合的情况下的细胞HER3活性(例如磷酸化)。例如,配体非依赖性 HER3活化可以是HER2过表达或HER3异源二聚体伴侣例如EGFR 和HER2中的激活突变的结果。相对于未处理的(对照)细胞,抗体或其片段可以统计上显著地降低暴露于抗原结合蛋白(例如,抗体) 的细胞中的磷酸化HER3的量。表达HER3的细胞可以是天然存在的细胞系(例如SK-Br-3) 或可以通过将编码HER3蛋白的核酸引入宿主细胞中重组产生。

[0040] 本文所用的术语“阻断”是指停止或阻止相互作用或过程,例如停止配体依赖性或非配体非依赖性信号传导。

[0041] 如本文所用的术语“识别”是指发现其构象表位并与其相互作用(例如,结合)的抗体或其片段。

[0042] 如本文所使用的短语“同时结合”是指可以与ErbB抗体一起结合ErbB受体上的配体结合位点的ErbB配体。这意味着抗体和抗体可以一起结合HER受体。仅为了说明的目的,HER3配体NRG可以与HER3抗体一起结合HER3受体。

[0043] 如本文所用的术语“未能”是指不进行特定事件的抗体或其片段。例如,“未能激活信号转导”的抗体或其片段是不触发信号转导的抗体或其片段;“未能诱导构象变化”的抗体或其片段是不引起ErbB受体的结构改变的抗体或其片段;稳定处于无活性状态的ErbB受体以使得ErbB受体“未能二聚化”的抗体或其片段是不形成蛋白-蛋白复合物的抗体或其片段。

[0044] 如本文所用的术语“抗体”是指与HER3表位相互作用(例如通过结合,位阻,稳定/去稳定化,空间分布)并抑制信号转导的完整抗体。天然存在的“抗体”是包含通过二硫键互连的至少两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白。每条重链包含重链可变区(本文缩写为VH)和重链恒定区。重链恒定区包含三个结构域,CH1、CH2和CH3。每条轻链包含轻链可变区(本文缩写为VL)和轻链恒定区组成。轻链恒定区包含一个结构域CL。VH和VL区可以进一步细分为称为互补决定区(CDR)的高变区,散布有更保守的称为框架区(FR)的区域。每个VH和VL包含按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列的三个CDR和四个FR:FR1,CDR1,FR2,CDR2,FR3,CDR3,FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)和经典补系统的第一组分(C1q))的结合。术语“抗体”包括例如单克隆抗体,人抗体,人源化抗体,骆驼化抗体,嵌合抗体,单链Fv(scFv),二硫化物连接的Fv(sdFv),Fab片段,F(ab')片段和抗独特型(抗Id)抗体(包括例如针对本发明抗体的抗Id抗体),以及任何上述的表位结合片段。抗体可以是任何同种型(例如IgG,IgE,IgM,IgD,IgA和IgY)、类别(例如IgG1,IgG2,IgG3,IgG4,IgA1和IgA2)或亚类。轻链和重链都被分成结构和功能同源性的区域。术语“恒定”和“可变”在功能上使用。在这方面,应当理解,轻(VL)和重(VH)链部分的可变结构域决定抗原识别和特异性。相反,轻链(CL)和重链(CH1,CH2或CH3)的恒定结构域赋予重要的生物学性质,例如分泌、经胎盘运动性、Fc受体结合、补体结合等。按照惯例,恒定区结构域的编号随着它们变得更加远离抗体的抗原结合位点或氨基末端而增加。N末端是可变区,并且在C末端是恒定区;CH3和CL结构域实际上分别包含重链和轻链的羧基末端。

[0045] 如本文所用的短语“抗体片段”是指保留与HER3表位特异性相互作用(例如通过结

合,位阻,稳定/去稳定化,空间分布)并抑制信号转导的能力的抗体的一个或多个部分。结合片段的实例包括但不限于Fab片段,由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;F(ab)₂片段,其为包含在铰链区通过二硫键连接的两个Fab片段的二价片段;由VH和CH1结构域组成的Fd片段;由抗体单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;dAb片段(Ward等人,(1989)Nature 341:544-546),其由VH结构域组成;和分离的互补决定区(CDR)。

[0046] 此外,虽然Fv片段的两个结构域VL和VH由单独的基因编码,但是它们可以使用重组方法通过合成的接头连接,所述接头使得它们能够作为单个蛋白质链形成,其中VL和VH区配对以形成单价分子(称为单链Fv(scFv);参见例如Bird等人,(1988)Science 242:423-426;和Huston等人,(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.85:5879-5883)。此类单链抗体也意欲包括在术语“抗体片段”内。使用本领域技术人员已知的常规技术获得这些抗体片段,并以与完整抗体相同的方式筛选片段的效用。抗体片段也可以被掺入单结构域抗体、巨型抗体(maxibody)、微型抗体、胞内抗体、双抗体、三抗体、四抗体、v-NAR和双scFv中(参见例如Hollinger and Hudson,(2005)Nature Biotechnology 23:1126-1136)。抗体片段可以基于多肽例如纤连蛋白III型(Fn3)移植到支架中(参见美国专利号6,703,199,其描述了纤连蛋白多肽单体(monobody))。

[0047] 抗体片段可以被掺入包含一对串联Fv区段(VH-CH1-VH-CH1)的单链分子中,所述串联Fv区段与互补的轻链多肽一起形成一对抗原结合区(Zapata等人,(1995)Protein Eng.8:1057-1062;and U.S.Pat. No.5,641,870)。

[0048] 术语“表位”包括能够与免疫球蛋白特异性结合或以其它方式与分子相互作用的任何蛋白质决定簇。表位决定簇通常由分子(例如氨基酸或碳水化合物或糖侧链)的化学活性表面群组组成,并且可以具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。表位可以是“线性”或“构象”的。

[0049] 术语“线性表位”是指蛋白质和相互作用分子(例如抗体)之间的所有相互作用点沿着蛋白质的一级氨基酸序列(连续)线性发生的表位。一旦确定了抗原上的所需表位,可以例如使用本发明中描述的技术产生针对该表位的抗体。或者,在发现过程中,抗体的产生和表征可阐明关于所需表位的信息。根据该信息,随后可以竞争性筛选结合相同表位的抗体。实现这一目的的方法是进行交叉竞争研究以发现彼此竞争性结合的抗体,例如抗体竞争结合抗原。用于基于它们的交叉竞争来“分箱(bin)”抗体的高通量方法描述于国际专利申请号W0 2003/48731中。如本领域技术人员将理解的,实际上抗体可以特异性结合的任何物质可以是表位。表位可以包含抗体结合的那些残基。

[0050] 术语“构象表位”是指其中不连续氨基酸以三维构象一起存在的表位。在构象表位中,相互作用点发生在蛋白质上彼此分离的氨基酸残基上。在一个实施方案中,构象表位由SEQ ID NO:1的(i)(结构域2的)HER3氨基酸残基265-277和315和(ii)(结构域4的)HER3氨基酸残基571、582-584、596-597、600-602、609-615或其子集定义。如本领域技术人员将理解的,由产生分子形状的残基或侧链占据的空间有助于确定表位是什么。

[0051] 通常,对特定靶抗原特异的抗体将优先识别蛋白质和/或大分子的复杂混合物中的靶抗原上的表位。

[0052] 可以使用本领域众所周知的任何数量的表位作图技术鉴定包括表位的给定多肽的区域。参见例如,Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology,

Vol.66 (Glenn E.Morris,Ed.,1996) Humana Press,Totowa,New Jersey。例如,线性表位可以通过例如在固体支持物上同时合成大量肽,所述肽对应于蛋白质分子的部分,并且使肽与抗体反应,同时肽仍然连接到载体上来确定。这样的技术是本领域已知的,并且描述在例如美国专利号4,708,871;Geysen等人,(1984)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 8:3998-4002;Geysen等人,(1985) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 82:78-182;Geysen等人,(1986) Mol. Immunol.23:709-715中。类似地,通过确定氨基酸的空间构象,例如通过氢/氘交换、x射线晶体学和二维核磁共振,容易地鉴定构象表位。参见例如,Epitope Mapping Protocols,见上文。蛋白质的抗原区也可以使用标准抗原性和亲水性图(例如使用例如可从Oxford Molecular Group获得的Omiga 1.0版软件程序计算的那些)来鉴定。该计算机程序采用Hopp/Woods方法,Hopp等人,(1981)Proc.Natl. Acad.Sci USA 78:3824-3828;对于测定抗原性图谱,以及 Kyte-Doolittle技术,Kyte-Doolittle technique,Kyte等人,(1982) J.Mol. Biol.157:105-132;对于亲水性图。

[0053] 本文所用的术语“互补位”是指决定与表位的结合的结合区的一般结构。该结构影响结合区是否以及以何种方式结合表位。互补位可指抗体的负责抗体或其片段结合抗原决定簇的抗原位点。互补位也指抗体的独特位,和与表位结合的互补决定区(CDR)。在一个实施方案中,互补位是结合构象表位的抗体区域,所述构象表位包含SEQ ID NO:1的(i) HER3氨基酸残基265-277和315(结构域2的)和(ii) HER3氨基酸残基571、582-584、596-597、600-602、609-615(结构域4的)或其子集。在一个实施方案中,互补位是包含CDR序列的抗体区域。在一个实施方案中,互补位包含与HER3残基结合的至少一个氨基酸残基:Asn266, Lys267,Leu268,Thr269,Gln271,Glu273, Pro274,Asn275,Pro276,His277,Asn315, Asp571,Pro583,His584, Ala596,Lys597。在一个实施方案中,互补位包含与HER3残基结合的至少一个氨基酸残基:Tyr265,Lys267,Leu268,Phe270,Gly582, Pro583,Lys597, Ile600,Lys602,Glu609,Arg611,Pro612,Cys613, His614,Glu615。如本领域技术人员将理解的,任何抗体或其变体的互补位可以以本申请示出的方式确定。

[0054] 如本文所用的短语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指在氨基酸序列上基本上相同或来源于相同遗传来源的多肽,包括抗体,抗体片段,双特异性抗体等。该术语还包括单分子组成的抗体分子的制备物。单克隆抗体组合物显示对特定表位的单一结合特异性和亲和力。

[0055] 如本文所用的短语“人抗体”包括具有可变区的抗体,其中框架区和CDR区都源自人源序列。此外,如果抗体含有恒定区,恒定区也源自这样的人序列,例如人种系序列,或人种系序列的突变形式或含有来源于人框架序列分析的共有框架序列的抗体,例如,如Knappik 等人,(2000) J Mol Biol 296:57-86中所述。免疫球蛋白可变结构域例如CDR的结构和位置可以使用熟知的编号方案来定义,例如Kabat 编号方案,Chothia编号方案或Kabat和Chothia的组合(参见例如 Sequences of Proteins of Immunological Interest,U.S.Department of Health and Human Services(1991),eds.Kabat等人;Lazikani等人,(1997) J.Mol.Bio.273:927-948);Kabat等人,(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th edit.,NIH Publication no. 91-3242U.S.Department of Health and Human Services;Chothia等人,(1987) J.Mol.Biol.196:901-917;Chothia等人,(1989) Nature 342:877-883;and Al-Lazikani等

人, (1997) J. Mol. Biol. 273:927-948)。本发明的人抗体可以包括不由人序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变,或保守取代以促进稳定性或制造)。如本文所用的短语“人单克隆抗体”是指显示单一结合特异性的抗体,其具有其中框架区和CDR区都源自人序列的可变区。在一个实施方案中,人单克隆抗体由杂交瘤产生,所述杂交瘤包括融合至永生化细胞的获自转基因非人动物(例如转基因小鼠)的B细胞,其具有包含人重链转基因和轻链转基因的基因组。

[0056] 本文所用的短语“重组人抗体”包括通过重组方法制备、表达、产生或分离的所有人抗体,例如分离自对于人免疫球蛋白基因是转基因或转染色体的动物(例如小鼠)或由其制备的杂交瘤的抗体,从经转化以表达人抗体的宿主细胞(例如从转染瘤)分离的抗体,从重组的组合人抗体文库分离的抗体,以及通过任何其它方法制备、表达、产生或分离的抗体,所述其它方法涉及将人免疫球蛋白基因的全部或部分序列剪接至其它DNA序列。这种重组人抗体具有可变区,其中框架区和CDR区来源于人种系免疫球蛋白序列。然而,在某些实施方案中,可以对这种重组人抗体进行体外诱变(或者当使用对于人Ig 序列转基因的动物时,体内体细胞诱变),因此使得所述重组抗体的 V_H 和 V_L 区的氨基酸序列是虽然衍生自人种系 V_H 和 V_L 序列并与之相关,但在体内人抗体种系所有组成成分中可能不天然存在的序列。

[0057] 两个实体之间的特异性结合是指具有如下的平衡常数(KA) (k_{on}/k_{off}) 的结合:至少 $10^2 M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^2 M^{-1}$, 至少 $10^3 M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^3 M^{-1}$, 至少 $10^4 M^{-1}$ 至少 $5 \times 10^4 M^{-1}$, 至少 $10^5 M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^5 M^{-1}$, 至少 $10^6 M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^6 M^{-1}$, 至少 $10^7 M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^7 M^{-1}$, 至少 $10^8 M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^8 M^{-1}$, 至少 $10^9 M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^9 M^{-1}$, 至少 $10^{10} M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^{10} M^{-1}$, 至少 $10^{11} M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^{11} M^{-1}$, 至少 $10^{12} M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^{12} M^{-1}$, 至少 $10^{13} M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^{13} M^{-1}$, 至少 $10^{14} M^{-1}$, 至少 $5 \times 10^{14} M^{-1}$, 至少 $10^{15} M^{-1}$, 或至少 $5 \times 10^{15} M^{-1}$ 。短语“特异性(或选择性)结合”抗体(例如,HER3 结合抗体)是指确定蛋白质和其它生物制剂的异质群体中同源抗原(例如,人HER3)的存在的结合反应。除了上文所述的平衡常数(KA) 以外,本发明的HER3结合抗体通常还具有小于 $5 \times 10^{-2} M$ 、小于 $10^{-2} M$ 、小于 $5 \times 10^{-3} M$ 、小于 $10^{-3} M$ 、小于 $5 \times 10^{-4} M$ 、小于 $10^{-4} M$ 、小于 $5 \times 10^{-5} M$ 、小于 $10^{-5} M$ 、小于 $5 \times 10^{-6} M$ 、小于 $10^{-6} M$ 、小于 $5 \times 10^{-7} M$ 、小于 $10^{-7} M$ 、小于 $5 \times 10^{-8} M$ 、小于 $10^{-8} M$ 、小于 $5 \times 10^{-9} M$ 、小于 $10^{-9} M$ 、小于 $5 \times 10^{-10} M$ 、小于 $10^{-10} M$ 、小于 $5 \times 10^{-11} M$ 、小于 $10^{-11} M$ 、小于 $5 \times 10^{-12} M$ 、小于 $10^{-12} M$ 、小于 $5 \times 10^{-13} M$ 、小于 $10^{-13} M$ 、小于 $5 \times 10^{-14} M$ 、小于 $10^{-14} M$ 、小于 $5 \times 10^{-15} M$ 或小于 $10^{-15} M$ 或更低的解离速率常数(KD) (k_{off}/k_{on}), 并且以作为其结合非特异性抗原(例如HSA)的亲和力的至少两倍的亲和力结合 HER3。

[0058] 在一个实施方案中,抗体或其片段具有如使用本文所述或本领域技术人员已知的方法(例如,BIAcore测定,ELISA,FACS,SET) (Biacore International AB,Uppsala, Sweden) 评估的小于3000pM,小于2500pM,小于2000pM,小于1500pM,小于1000pM,小于750pM,小于500pM,小于250pM,小于200pM,小于150pM,小于100pM,小于75pM,小于10pM,小于1pM的解离常数(Ka)。本文使用的术语“ K_{assoc} ”或“ K_a ”是指特定抗体-抗原相互作用的缔合速率,而本文所用的术语“ K_{dissoc} ”或“ K_d ”是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率。本文所用的术语“KD”是指解离常数,其由 K_j 与 K_a 的比值(即 K_j/K_a) 获得并且表示为摩尔浓度(M)。抗体的KD值可以使用本领域公知的方法测定。用于测定抗体的KD的方法是通过使用表面等离子体共振或使用生物传感器系统例如 **Biacore**[®] 系统。

[0059] 如本文所用的术语“亲和力”是指在单个抗原位点处抗体和抗原之间的相互作用

的强度。在每个抗原位点内,抗体“臂”的可变区通过弱的非共价力与抗原在许多位点相互作用;相互作用越多,亲和力越强。如本文所用的术语“亲合力”是指抗体-抗原复合物的总体稳定性或强度的信息性量度。它由三个主要因素控制:抗体表位亲和力;抗原和抗体的效价;以及相互作用部分的结构布置。最终,这些因素限定了抗体的特异性,即特定抗体结合精确抗原表位的可能性。

[0060] 如本文所用的术语“效价”是指多肽中潜在的靶结合位点的数量。每个靶结合位点特异性结合靶分子上的一个靶分子或特异性位点(即表位)。当多肽包含多于一个靶结合位点时,每个靶结合位点可特异性结合相同或不同的分子(例如,可结合不同分子,例如不同抗原,或同一分子上的不同表位)。

[0061] 如本文所用的短语“拮抗剂抗体”是指与HER3结合并中和HER3 信号传导的生物学活性(例如减少、降低和/或抑制HER3诱导的信号传导活性,例如在磷酸-HER3或磷酸-Akt测定中)的抗体。因此,根据本领域已知和本文所述的方法确定的“抑制”一种或多种这些HER3功能特性(例如,生物化学、免疫化学、细胞、生理或其它生物活性等)的抗体将被理解为涉及相对于在不存在抗体时(例如,或当存在具有不相关特异性的对照抗体时)所见的特定活性的特定活性的统计学上显著的降低。抑制HER3活性的抗体以所测量参数的至少10%、至少50%、80%或90%实现这样的统计上显著的降低,并且在某些实施方案中,本发明的抗体可抑制HER3功能活性的大于95%、98%或99%,如通过细胞HER3磷酸化水平的降低所证明的。

[0062] 短语“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其它抗体的抗体(例如,特异性结合HER3的分离的抗体基本上不含特异性结合除HER3之外的抗原的抗体)。然而,特异性结合HER3的分离的抗体可以具有与其它抗原的交叉反应性。此外,分离的抗体可以基本上不含其它细胞材料和/或化学物质。

[0063] 短语“保守修饰的变体”适用于氨基酸和核酸序列。关于特定核酸序列,保守修饰的变体是指编码相同或基本相同的氨基酸序列的那些核酸,或当核酸不编码氨基酸序列时,是指基本上相同的序列。由于遗传密码的简并性,大量的功能相同的核酸编码任何给定的蛋白质。例如,密码子GCA、GCC、GCG和GCU都编码氨基酸丙氨酸。因此,在由密码子指定丙氨酸的每个位置,密码子可以改变为所述的任何相应的密码子,而不改变所编码的多肽。这样的核酸变异是“沉默变异”,其是保守修饰变异的一种。本文中编码多肽的每个核酸序列还描述了核酸的每个可能的沉默变异。本领域技术人员将认识到,可以修饰核酸中的每个密码子(除了AUG,其通常是甲硫氨酸的唯一密码子,和TGG,其通常是色氨酸的唯一密码子)以产生功能上相同的分子。因此,编码多肽的核酸的每个沉默变异在每个所述序列中是隐含的。

[0064] 对于多肽序列,“保守修饰的变体”包括对多肽序列的个体取代、缺失或添加,其导致氨基酸被化学上相似的氨基酸取代。提供功能相似的氨基酸的保守取代表是本领域公知的。此类保守修饰的变体是本发明的多态变体、种间同源物和等位基因之外的并且不排除本发明的多态变体、种间同源物和等位基因。以下八组包含彼此保守取代的氨基酸:1) 丙氨酸(A),甘氨酸(G);2) 天冬氨酸(D),谷氨酸(E);3) 天冬酰胺(N),谷氨酰胺(Q);4) 精氨酸(R),赖氨酸(K);5) 异亮氨酸(I),亮氨酸(L),甲硫氨酸(M),缬氨酸(V);6) 苯丙氨酸(F),酪氨酸(Y),色氨酸(W);7) 丝氨酸(S),苏氨酸(T);和8) 半胱氨酸(C),甲硫氨酸(M) (参见例

如Creighton,Proteins(1984))。在一些实施方案中,术语“保守序列修饰”用于指不显著影响或改变含有氨基酸序列的抗体的结合特征的氨基酸修饰。

[0065] 术语“交叉竞争”和“交叉竞争的”在本文中可互换使用,是指抗体或其它结合剂在标准竞争性结合测定中干扰其它抗体或结合剂与HER3的结合的能力。

[0066] 可以使用标准竞争结合测定确定抗体或其它结合剂能够干扰另一抗体或结合分子与HER3的结合的能力或程度,并因此确定其是否可以被认为根据本发明进行交叉竞争。一种合适的测定包括使用Biacore 技术(例如,通过使用BIAcore 3000仪器(Biacore, Uppsala, Sweden)),其可以使用表面等离子体共振技术测量相互作用的程度。用于测量交叉竞争的另一种测定使用基于ELISA的方法。

[0067] 如本文所用的术语“优化的”是指核苷酸序列已被改变以使用在生产细胞或生物体(通常是真核细胞,例如毕赤酵母属细胞,木霉属细胞,中国仓鼠卵巢细胞(CHO)或人细胞)中优选的密码子编码氨基酸序列。优化的核苷酸序列被工程化以完全或尽可能多地保留最初由起始核苷酸序列编码的氨基酸序列(其也称为“亲本”序列)。

[0068] 评价抗体对各种物种的HER3的结合能力的标准测定法是本领域已知的,包括例如ELISA、蛋白质印迹和RIA。合适的测定在实施例中详细描述。抗体的结合动力学(例如,结合亲和力)也可以通过本领域已知的标准测定法例如通过Biacore分析或FACS相对亲和力(Scatchard)来评估。可以使用本领域已知的评价抗体对HER3的功能性质的作用的测定法(例如受体结合测定,调节Her途径)。

[0069] 在两个或更多个核酸或多肽序列的上下文中,短语“百分比同一”或“百分比同一性”是指相同的两个或更多个序列或子序列。当在比较窗口或指定区域上就如使用下文的序列比较算法之一或通过手动比对和目视检查测量的最大对应性进行比较和比对时,如果两个序列具有指定百分比(即在指定区域上或当未指定时在整个序列上的60%同一性,任选地65%,70%,75%,80%,85%,90%,95%或99%同一性)的相同的氨基酸残基或核苷酸,则该两个序列是“基本上相同的”。任选地,同一性存在于长度为至少约50个核苷酸(或10个氨基酸)的区域上,或更优选存在于长度为100至500或1000或更多个核苷酸(或20,50,200或更多个氨基酸)的区域上。

[0070] 对于序列比较,通常一个序列充当参考序列,将测试序列与其进行比较。当使用序列比较算法时,测试和参考序列被输入到计算机中,如果需要,指定子序列坐标,并且指定序列算法程序参数。可以使用默认程序参数,或者可以指定替代参数。然后,序列比较算法基于程序参数计算测试序列相对于参考序列的百分比序列同一性。

[0071] 如本文所用的“比较窗口”包括参考具有选自以下的任何一个数量的连续位置的区段:20至600,通常约50至约200,更通常约100 至约150,其中在两个序列被最佳比对之后,可以将序列与具有相同数目的连续位置的参考序列进行比较。用于比较的序列比对方法是本领域公知的。用于比较的序列的最佳比对可以例如通过Smith和 Waterman, (1970) Adv. Appl. Math. 2:482c的局部同源性算法, Needleman和Wunsch, (1970) J. Mol. Biol. 48:443的同源性比对算法,通过Pearson和Lipman, (1988) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444的相似性搜索方法,通过这些算法的计算机化实施(Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA),或通过手动比对和目视检查(参见例如, Brent等人, (2003) Current Protocols

in Molecular Biology) 来进行。

[0072] 适于测定百分比序列同一性和序列相似性的算法的两个例子是 BLAST和BLAST 2.0算法,其分别描述于Altschul等人, (1977) *Nuc. Acids Res.* 25:3389-3402;和Altschul等人, (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410。用于进行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信息中心公开获得。该算法包括首先通过鉴定查询序列中长度为W的短字 (当与数据库序列中相同长度的字比时,其匹配或满足一些正值阈值得分T) 来鉴定高得分序列对 (HSP)。T被称为相邻字得分阈值 (Altschul等人,同上)。这些初始相邻字命中充当用于发起搜索以找到包含它们的较长HSP的种子。字命中沿着每个序列在两个方向上延伸,只要可以增加累积比对得分。对于核苷酸序列,使用参数M (一对匹配残基的奖励得分;总是>0) 和N (不匹配残基的罚分;总是<0) 来计算累积得分。对于氨基酸序列,使用评分矩阵来计算累积得分。当以下情况时,停止在每个方向上的字命中的延伸:累积比对得分从其最大实现值下降量X;由于一个或多个负评分残基比对的累积,累积得分变为零或以下;或达到任一序列的末端。BLAST算法参数W、T和X确定比对的灵敏度和速度。BLASTN程序 (对于核苷酸序列) 使用字长 (W) 为11、期望值 (E) 为10、M=5、N=-4和两条链的比较作为默认值。对于氨基酸序列,BLASTP程序使用字长为3、期望值 (E) 为10的默认值,以及BLOSUM62评分矩阵 (参见Henikoff 和Henikoff, (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915) 比对 (B) 为50、期望值 (E) 为10、M=5、N=-4、以及两条链的比较。

[0073] BLAST算法还进行两个序列之间的相似性的统计分析 (参见,例如,Karlin和Altschul, (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5787)。BLAST算法提供的相似性的一种度量是最小和概率 (P (N)),其提供了两个核苷酸或氨基酸序列之间偶然发生匹配的概率的指示。例如,如果测试核酸与参照核酸的比较中的最小总概率小于约0.2,更优选小于约0.01,最优选小于约0.001,则认为核酸与参考序列相似。

[0074] 两个氨基酸序列之间的同一性百分比也可以使用已被合并到 ALIGN程序 (版本2.0) 中的E. Meyers and W. Miller, (1988) *Comput. Appl. Biosci.* 4:11-17的算法确定,其使用PAM120权重残基表、12 的空位长度罚分和4的空位罚分。此外,两个氨基酸序列之间的百分比同一性可以使用已被并入GCG软件包 (可从www.gcg.com获得) 中的GAP程序中的Needleman and Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453算法,其使用Blossom 62矩阵或

[0075] PAM250矩阵和16、14、12、10、8、6或4的空位权重和1、2、3、4、5或6的长度权重。除了上述序列同一性的百分比以外,两个核酸序列或多肽基本上相同的另一个指示是,由第一核酸编码的多肽与由第二核酸编码的多肽产生的抗体发生免疫交叉反应,如下所述。因此,多肽通常与第二多肽基本上相同,例如,当两个肽仅仅在保守取代上不同时。两个核酸序列基本上相同的另一个指示是两个分子或它们的互补序列在严格条件下彼此杂交,如下所述。两个核酸序列基本上相同的另一个指示是相同的引物可以用于扩增序列。

[0076] 短语“核酸”在本文中术语“多核苷酸”可互换使用,并且是指单链或双链形式的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。该术语包括含有已知核苷酸类似物或修饰的主链残基或键联的核酸,其是合成的、天然存在的和非天然存在的,其具有与参考核酸相似的结合性质,并且其以与参考核苷酸相似的方式代谢。这样的类似物的实例包括但不限于硫代磷酸酯,氨基磷酸酯,甲基磷酸酯,手性甲基磷酸酯,2-0-甲基核糖核苷酸,肽-核酸 (PNA)。

[0077] 除非另有说明,否则特定核酸序列也隐含地包括其保守修饰的变体(例如,简并密码子取代)和互补序列,以及明确指出的序列。具体地,如下文所详述,简并密码子取代可通过产生其中一个或多个选定(或所有)密码子的第三位置被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代的序列来实现(Batzer等人,(1991) *Nucleic Acid Res.* 19:5081;Ohtsuka 等人,(1985) *J.Biol.Chem.* 260:2605-2608;和Rossolini等人,(1994) *Mol.Cell.Probes* 8:91-98)。

[0078] 短语“可操作地连接”是指两个或多个多核苷酸(例如,DNA) 区段之间的功能关系。通常,其是指转录调节序列与转录序列的功能关系。例如,如果启动子或增强子序列刺激或调节编码序列在合适的宿主细胞或其它表达系统中的转录,则该启动子或增强子序列与编码序列可操作地连接。通常,与转录序列可操作地连接的启动子转录调节序列与转录序列物理上连续,即它们是顺式作用的。然而,一些转录调节序列,例如增强子,不需要与其增强转录的编码序列物理上连续或位于非常接近的位置。

[0079] 术语“多肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用,是指氨基酸残基的聚合物。该术语适用于氨基酸聚合物,其中一个或多个氨基酸残基是相应的天然存在的氨基酸的人工化学模拟物,以及适用于天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。除非另有说明,特定多肽序列也隐含地涵盖其保守修饰的变体。

[0080] 如本文所用的短语“信号转导”或“信号传导活性”是指通常由蛋白质-蛋白质相互作用(例如生长因子与受体的结合) 引发的生物化学因果关系,导致信号从细胞的一个部分传送到细胞的另一部分。对于HER3,该传递涉及在引起信号转导的一系列反应中一个或多个蛋白上的一个或多个酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸残基的特异性磷酸化。倒数第二个过程通常包括细胞核事件,从而导致基因表达的变化。

[0081] 术语“受试者”包括人和非人动物。非人动物包括所有脊椎动物,例如哺乳动物和非哺乳动物,例如非人灵长类动物,绵羊,狗,牛,鸡,两栖动物和爬行动物。除非另有说明,术语“患者”或“受试者”在本文中可互换使用。

[0082] 术语“抗癌剂”是指可用于治疗细胞增殖性疾病(例如癌症)的任何试剂,包括细胞毒性剂,化疗剂,放射疗法和放射治疗剂,靶向抗癌剂和免疫治疗剂。“肿瘤”是指赘生性细胞生长和增殖,无论是恶性的还是良性的,以及所有癌前和癌细胞和组织。

[0083] 术语“抗肿瘤活性”是指肿瘤细胞增殖的速率、存活或转移活性的降低。显示抗肿瘤活性的可能方式是显示在治疗期间出现的异常细胞的生长速率的降低或肿瘤大小稳定或减小。可以使用所接受的体外或体内肿瘤模型,包括但不限于异种移植模型,同种异体移植模型,MMTV模型和本领域已知的研究抗肿瘤活性的其它已知模型来评估这种活性。

[0084] 术语“恶性肿瘤”是指非良性肿瘤或癌症。如本文所用,术语“癌症”包括以失调或不受控制的细胞生长为特征的恶性肿瘤。术语“癌症”包括原发性恶性肿瘤(例如,其细胞没有迁移到受试者体内除了原始肿瘤的部位之外的部位的那些肿瘤)和继发性恶性肿瘤(例如,由转移(肿瘤细胞的迁移到不同于原始肿瘤部位的次级部位)引起的那些肿瘤)。

[0085] 本发明上下文中的“治疗”、“医治”或“疗法”是指减轻与病症或疾病相关的症状,或停止那些症状的进一步进展或恶化,或防止或预防疾病或病症。例如,在本发明的上下文中,成功的治疗可包括减轻与低级别浆液性卵巢癌相关的症状或停止疾病(例如低级别浆液性卵巢癌)的进展。

[0086] 在本发明上下文中的“低级别浆液性卵巢肿瘤”基于许多标准进行表征,例如低级别

浆液性肿瘤具有低染色体不稳定性至无染色体不稳定性,通常具有突变的KRAS、BRAF和HER2基因,显示缓慢的肿瘤发展,通常具有均匀、小和圆的细胞核,并且通常具有低有丝分裂指数。

[0087] HER3抗体

[0088] 在一些实施方案中,本发明的方法涉及施用特异性结合HER3的抗体或其片段用于治疗低级别浆液性卵巢癌。在一些实施方案中,抗体或其片段阻断配体依赖性和配体非依赖性信号转导。在另一个实施方案中,抗体结合HER3并且不阻断ErbB配体结合配体结合位点(即配体和抗体可以同时结合HER3)。根据本发明的抗体或其片段结合包含HER3的结构域2和结构域4内的氨基酸残基的构象表位。在其它实施方案中,抗体或其片段结合包含HER3的结构域2内的氨基酸残基208-328的表位。在其它实施方案中,抗体或其片段识别包含HER3的结构域3内的氨基酸残基的HER3的非线性表位,并结合选自结合表面B的至少一个氨基酸残基。

[0089] HER3抗体的具体实例是本领域已知的。在一个实施方案中,抗体或其片段的VH结合至少一个下列HER3残基:Asn266,Lys267, Leu268,Thr269,Gln271,Glu273,Pro274,Asn275,Pro276,His277, Asn315,Asp571,Pro583,His584,Ala596,Lys597。在另一个实施方案中,抗体或其片段的VL结合至少一个下列HER3残基:Tyr265, Lys267,Leu268,Phe270,Gly582,Pro583,Lys597,Ile600,Lys602, Glu609,Arg611,Pro612,Cys613,His614,Glu615。

[0090] 在一些实施方案中,抗体或其片段结合具有构象表位的人HER3 蛋白,所述构象表位包含SEQ ID NO:1的(i) (结构域2的)HER3 氨基酸残基265-277和315和(ii) (结构域4的)HER3氨基酸残基 571、582-584、596-597、600-602、609-615或其子集。在一些实施方案中,抗体或其片段结合在SEQ ID NO:1的(结构域2的)氨基酸残基265-277和315和(ii) (结构域4的)HER3氨基酸残基571、582-584、596-597、600-602、609-615之内或与其重叠的氨基酸。在一些实施方案中,抗体或其片段结合在SEQ ID NO:1的(i) (结构域2的)HER3氨基酸残基265-277和315和(ii) (结构域4的)HER3 氨基酸残基571、582-584、596-597、600-602、609-615或其子集之内的氨基酸(和/或由其组成的氨基酸序列)。在一些实施方案中,抗体或其片段结合构象表位,以使得其限制结构域2和结构域4的移动性,使其稳定在非活性或封闭构象。形成活性构象的失败导致未能激活信号转导。在一些实施方案中,抗体或其片段结合构象表位,以使得其阻断结构域2内的二聚化环,从而使其不可用于受体-受体相互作用。形成同二聚体或异二聚体的失败导致未能激活信号转导。本发明可以利用识别HER3的构象表位的HER3抗体,以使得它们阻断配体依赖性和配体非依赖性HER3信号转导途径两者。这样的一类抗体公开在表1中。

[0091] 分离的抗体或其片段可以是单克隆抗体,多克隆抗体,嵌合抗体,人源化抗体和合成抗体。

[0092] 在另一个实例中,分离的抗体或其片段可以结合与表1中描述的抗体相同的构象表位。

[0093] 表1:可用于本发明方法的HER3抗体的实例

[0094]

SEQ ID 编号	Ab 区	
MOR09823		
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 8 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR2	GAVGR
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 11 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR2	GAS

[0095]

SEQ ID NO: (Chothia) 13	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 14	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF AVYYCQQYSSEPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 15	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRITYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 16	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAG CCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGA CCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATT TCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTT ATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTC CCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGG CACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCT GCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTG CCAGCAGTATTCTTCTTTTCCTACTACCTT TGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 17	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTC TGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTT AGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCA AGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGA GCGTTACTGGTGCTGTTGGTCGTA CT TATT

[0096]

		ATCCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCA TTTCACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA GATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTTG GGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGCC AAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 18	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF AVYYCQQYSSFPSTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 19	重链 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSV TGAVGRITYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTL

[0097]

		PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK
MOR09824		
SEQ ID NO: 20 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 21 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 23 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 25 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 27 (Chothia)	HCDR2	SAWGHV
SEQ ID NO: 28 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 29 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 30 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO:	LCDR3	YSSFPT

[0098]

31 (Chothia)		
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF AVYYCQQYSSFPSTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 33	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVS ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 34	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAG CCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGA CCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATT TCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGTAAAGCACCGAACTATTAATTT ATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTC CCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGG CACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCT GCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTG CCAGCAGTATTCTTCTTTTCCTACTACCTT TGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 35	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTC TGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTT AGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCA AGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGA GCGTTATTTCTGCTTGGGGTCATGTAAAGT ATTATGCTGATTCTGTAAAGGGTCGTTTTA

[0099]

		CCATTTACGTGATAATTGAAAAACACCC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCG GAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCG TTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGG GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 36	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF AVYYCQQYSSFTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
37	重链 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW

[0100]

		ESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR09825		
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 39 (Kabat)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 40 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 41 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 42 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 43 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 44 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 45 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
SEQ ID NO: 46 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 47 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 48 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 49 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO:	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNW

[0101]

50		LAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF AVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 51	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 52	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAG CCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGA CCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATT TCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTT ATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTC CCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGG CACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCT GCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTG CCAGCAGTATTCTTCTTTTCCTACTACCTT TGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 53	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTC TGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTT AGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCA AGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGA GCGCTATTAATTCTCAGGGTAAGTCTACTT ATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTA CCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCG

[0102]

		GAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCG TTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGG GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 54	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF AVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 55	重链 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVPSSSLGTQTYIC NVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE

[0103]

		ALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR09974		
SEQ ID NO: 56 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 57 (Kabat)	HCDR2	VINPSGNFTNYADSVKG
SEQ ID NO: 58 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 59 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 60 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 61 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 62 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 63 (Chothia)	HCDR2	NPSGNF
SEQ ID NO: 64 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 65 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 66 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 67 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 68	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF

[0104]

		AVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 69	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 70	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAG CCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGA CCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATT TCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGTAAAGCACCGAACTATTAATTT ATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTC CCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGG CACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCT GCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTG CCAGCAGTATTCTTCTTTTCCTACTACCTT TGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 71	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTC TGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTT AGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCA AGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGA GCGTTATTAATCCTTCTGGTAATTTTACTA ATTATGCTGATTCTGTTAAGGGTCGTTTTA CCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCG GAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCG TTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGG

[0105]

		GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 72	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF AVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	重链 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDNKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10452		

[0106]

SEQ ID NO: 74 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 75 (Kabat)	HCDR2	NTSPIGYTTYAGSVKG
SEQ ID NO: 76 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 77 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 78 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 79 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 80 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 81 (Chothia)	HCDR2	SPIGY
SEQ ID NO: 82 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 83 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 84 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 85 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 86	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF AVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIK

[0107]

SEQ ID NO: 87	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSN TSPIGYTTYAGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 88	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAG CCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGA CCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATT TCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGTAAAGCACCGAACTATTAATTT ATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTC CCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGG CACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCT GCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTG CCAGCAGTATTCTTCTTTTCCTACTACCTT TGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 89	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTC TGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTT AGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCA AGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGA GCAATACTTCTCCTATTGGTTATACTTATT ATGCTGGTTCTGTTAAGGGTCGTTTTACCA TTTCACGTGATAATTCGAAAAACACCCTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAA GATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTTG GGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGCC AAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO:	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQGISNW

[0108]

90		LAWYQQKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF AVYYCQQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEA
SEQ ID NO: 91	重链 (仅 VH 和 CH1 结构 域)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSN TSPIGYTYIAGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKS
MOR10701		
SEQ ID NO: 92 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 93 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRSTIYPDSVKG
SEQ ID NO: 94 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 95 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 96 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO:	LCDR3	QQYSSFPTT

[0109]

97 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	GFTFSSY
98 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	GAVGRS
99 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
100 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR1	SQGISNW
101 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	GAS
102 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	YSSFPT
103 (Chothia)		
SEQ ID NO:	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW
104		LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS
		GSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQYSSFP
		TTFGQGGTKVEIK
SEQ ID NO:	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS
105		YAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGRSTYY
		PDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT
		AVYYCARWGDEGFDI WGQGT LVT VSS
SEQ ID NO:	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG
106		CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA
		CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC
		AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA
		GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT
		ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG
		CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG
		CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC

[0110]

		TGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 107	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGTGACAGGCGCCGTGGGCAGAAGCACC TACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 108	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 109	重链 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGRSTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSSASTK

[0111]

		GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10702		
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 111 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
SEQ ID NO: 112 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	HCDR2	SAWGHV

[0112]

SEQ ID NO: 118 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 119 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 122	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 123	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVISAWGHVKYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDI WGQGT LVT VSS
SEQ ID NO: 124	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCT ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC TGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO:	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG

[0113]

125		CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGTGATCAGCGCCTGGGGCCACGTGAAG TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 126	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 127	重链 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQPGKGLEWVSVISAWGHVKYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYIC NVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC

[0114]

		VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703		
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 130 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 131 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 132 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 134 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW

[0115]

SEQ ID NO: 138 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 140	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 141	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN SQGKSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 142	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC TGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 143	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT

[0116]

		CCGCCATCAACAGCCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 144	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEK HKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 145	重链 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN SQGKSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYIC NVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE

[0117]

		SNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 N52S		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	HCDR2	AISSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 149 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 150 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 152 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 153 (Chothia)	HCDR2	SSQGKS
SEQ ID NO: 154 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 155 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 156 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 157 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT

[0118]

SEQ ID NO: 158	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 159	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAI <u>SS</u> QGKSTYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 160	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGGAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC TGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 161	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGCCATCAGCAGCCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG

[0119]

		GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 162	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 163	重链 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAISSQGKSTYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGDEGFDIWGQGTLTVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 N52G		
SEQ ID NO:	HCDR1	SYAMS

[0120]

164 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR2	AIGSQGKSTYYADSVKG
165 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
166 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	RASQGISNWLA
167 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	GASSLQS
168 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	QQYSSFPTT
169 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	GFTFSSY
170 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	<u>G</u>SQGKS
171 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
172 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR1	SQGISNW
173 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	GAS
174 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	YSSFPT
175 (Chothia)		
SEQ ID NO:	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIK
176		
SEQ ID NO:	VH	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGSQGKSTYY
177		

[0121]

		ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 178	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGGAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC TGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 179	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGCCATCGGCAGCCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 180	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS

[0122]

		GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYЕК HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 181	重链 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAIGSQGKSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 N52S_S52aN		
SEQ ID NO: 182 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	HCDR2	AISNQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO:	LCDR1	RASQGISNWLA

[0123]

185 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	GASSLQS
186 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	QQYSSFPTT
187 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	GFTFSSY
188 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	<u>SN</u>QGKS
189 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
190 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR1	SQGISNW
191 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	GAS
192 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	YSSFPT
193 (Chothia)		
SEQ ID NO:	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGGTKVEIK
194		
SEQ ID NO:	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAI<u>SN</u>QGKSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDI WGQGT LVT VSS
195		
SEQ ID NO:	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA
196		

[0124]

		GCCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC TGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 197	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGCCATCAGCAACCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 198	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:	重链 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS

[0125]

199		YAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS<u>N</u>QGKSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 A50V_N52S		
SEQ ID NO: 200 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 201 (Kabat)	HCDR2	<u>V</u> ISSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 202 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 203 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 204 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 205 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO:	HCDR1	GFTFSSY

[0126]

206 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	<u>S</u>SQGKS
207 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
208 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR1	SQGISNW
209 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	GAS
210 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	YSSFPT
211 (Chothia)		
SEQ ID NO:	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW
212		LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS
		GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP
		TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS
213		YAMSWVRQAPGKGLEWVS<u>V</u>ISSQGKSTYYA
		DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA
		VYYCARWGDEGFDI WGQGLTVTVSS
SEQ ID NO:	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG
214		CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA
		CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC
		AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA
		GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT
		ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG
		CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG
		CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC
		TGCAGCCCAGGACTTCGCCACCTACTAC
		TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC

[0127]

		CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 215	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGTCATCAGCAGCCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 216	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 217	重链 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVS <u>Y</u> <u>I</u> SSQGKSTYYA DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV

[0128]

		EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 A50V_N52G		
SEQ ID NO: 218 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 219 (Kabat)	HCDR2	<u>V</u> IGSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 220 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 221 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 222 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 224 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 225 (Chothia)	HCDR2	<u>G</u> SQGKS
SEQ ID NO: 226 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO:	LCDR1	SQGISNW

[0129]

227 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	GAS
228 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	YSSFPT
229 (Chothia)		
SEQ ID NO:	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW
230		LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS
		GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP
		TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS
231		YAMSWVRQAPGKGLEWVS<u>YIG</u>SQGKSTYY
		ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT
		AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO:	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG
232		CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA
		CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC
		AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA
		GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT
		ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG
		CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG
		CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC
		TGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC
		TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC
		CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA
		AG
SEQ ID NO:	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG
233		CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC
		TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC
		AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA

[0130]

		GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGTCATCGGCAGCCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 234	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 235	重链 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVS <u>YIG</u> SQGKSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

[0131]

		LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 S52aA		
SEQ ID NO: 236 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 237 (Kabat)	HCDR2	AIN<u>A</u>QGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 238 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 239 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 240 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 241 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 242 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 243 (Chothia)	HCDR2	NA<u>A</u>QGKS
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 247 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO:	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNW

[0132]

248		LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 249	VH	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN <u>A</u> QGKSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 250	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTCTGGGCCAGCCAGGGCATC AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC TGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 251	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGCCATCAACGCCCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC

[0133]

		CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 252	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 253	重链 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN <u>A</u> QGKSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10703 S52aT		
SEQ ID NO: 254 (Kabat)	HCDR1	SYAMS

[0134]

SEQ ID NO: 255 (Kabat)	HCDR2	AIN <u>T</u> QGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 256 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 257 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 258 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 259 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 260 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 261 (Chothia)	HCDR2	N <u>T</u> QGKS
SEQ ID NO: 262 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 263 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 264 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 265 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 266	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 267	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN <u>T</u> QGKSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT

[0135]

		AVYYCARWGDEGFDIWGQGTLLVTVSS
SEQ ID NO: 268	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC TGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 269	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGCCATCAACACCCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 270	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP

[0136]

		TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 271	重链 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSAIN<u>T</u>QGKSTYY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10701 R55S		
SEQ ID NO: 272 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 273 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGS <u>S</u> TYYPDSVKG
SEQ ID NO: 274 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 275 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA

[0137]

SEQ ID NO: 276 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 277 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 278 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 279 (Chothia)	HCDR2	GAVG <u>S</u> S
SEQ ID NO: 280 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 281 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 282 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 283 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 284	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 285	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVG <u>S</u> STYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDI WGQGT LVT VSS
SEQ ID NO: 286	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTCTGGGCCAGCCAGGGCATC AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT

[0138]

		ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC TGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 287	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGTGACAGGCGCCGTGGGCAGCAGCACC TACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 288	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 289	重链 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGSSTYY

[0139]

		PDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDI WGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10701 R55G		
SEQ ID NO: 290 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 291 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG<u>G</u>STYYPD SVKG
SEQ ID NO: 292 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 293 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 294 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 295 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 296 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY

[0140]

SEQ ID NO: 297 (Chothia)	HCDR2	GAVGGS
SEQ ID NO: 298 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 299 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 300 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 301 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 302	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 303	VH	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGGSTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDI WGQGT LVT VSS
SEQ ID NO: 304	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC TGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA

[0141]

		AG
SEQ ID NO: 305	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGTGACAGGCGCCGTGGGCGGAAGCACC TACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 306	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 307	重链 IgG1	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGGSTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP

[0142]

		KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10701 R55K		
SEQ ID NO: 308 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 309 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG <u>K</u> STYYPD SVKG
SEQ ID NO: 310 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 311 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 312 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 313 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 314 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 315 (Chothia)	HCDR2	GAVG <u>K</u> S
SEQ ID NO: 316 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 317 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW

[0143]

SEQ ID NO: 318 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 319 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 320	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 321	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGKSTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 322	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC TGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 323	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT

[0144]

		CCGTGACAGGCGCCGTGGGCAAAAGCACC TACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGG GCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC CAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCT GGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 324	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 325	重链 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGKSTYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV

[0145]

		MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR10701 deletion S56		
SEQ ID NO: 326 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 327 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 328 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 329 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 330 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 331 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 332 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 333 (Chothia)	HCDR2	GAVGRT
SEQ ID NO: 334 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 335 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 336 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 337 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 338	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS

[0146]

		GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 339	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGRITYYP DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGDEGFDI WGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 340	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAG CCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGA CCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGGGCATC AGCAACTGGCTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCT ACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTG CCAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGG CACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCC TGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTAC TGCCAGCAGTACAGCAGCTTCCCCACCAC CTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCA AG
SEQ ID NO: 341	DNA VH	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGG CCTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGAC TGTCTTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTC AGCAGCTACGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCCCCTGGCAAGGGACTGGAATGGGTGT CCGTGACAGGCGCCGTGGGCAGAACCTAC TACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTAC CATCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAG ATGGGGCGACGAGGGCTTCGACATCTGGG

[0147]

		GCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 342	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 343	重链 IgG1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVTGAVGRITYYP DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR12609		
SEQ ID NO: 344 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 345 (Kabat)	HCDR2	VINGLGYTTFYADSVKG
SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI

[0148]

346 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR1	RASQGISNWLA
347 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR2	GASSLQS
348 (Kabat)		
SEQ ID NO:	LCDR3	QQYSSFPTT
349 (Kabat)		
SEQ ID NO:	HCDR1	GFTFSSY
350 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR2	NGLGYT
351 (Chothia)		
SEQ ID NO:	HCDR3	WGDEGFDI
352 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR1	SQGISNW
353 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR2	GAS
354 (Chothia)		
SEQ ID NO:	LCDR3	YSSFPT
355 (Chothia)		
SEQ ID NO:	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIK
356		
SEQ ID NO:	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSVINGLGYTTFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDI WGQGT LVT VSS
357		
SEQ ID NO:	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAG CCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGA
358		

[0149]

		CCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATT TCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTT ATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTC CCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGG CACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCT GCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTG CCAGCAGTATTCTTCTTTTCCTACTACCTT TGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTAAA
SEQ ID NO: 359	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTC TGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTT AGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCA AGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGA GCGTTATTAATGGTCTTGGTTATACTACTT TTTATGCTGATTCTGTAAAGGGTCGTTTAA CCATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCG GAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCG TTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGG GCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 360	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:	重链 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS

[0150]

361		YAMSWVRQAPGKGLEWVSVINGLGYTTFY ADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCARWGDEGFDIWGQGT LVT VSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
MOR12610		
SEQ ID NO: 362 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 363 (Kabat)	HCDR2	GTGPYGGTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 364 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 365 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 366 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 367 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 368 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY

[0151]

SEQ ID NO: 369 (Chothia)	HCDR2	GPYGG
SEQ ID NO: 370 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 371 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 372 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 373 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 374	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQYSSFP TTFGQGGTKVEIK
SEQ ID NO: 375	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSGTGPYGGTYYP DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGDEGFDI WGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 376	DNA VL	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAG CCTGAGCGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGA CCATTACCTGCAGAGCGAGCCAGGGTATT TCTAATTGGCTGGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGTAAAGCACCGAAACTATTAATTT ATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTC CCGTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGG CACTGATTTTACCCTGACCATTAGCAGCCT GCAACCTGAAGACTTTGCGGTTTATTATTG CCAGCAGTATTCTTCTTTTCCTACTACCTT TGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATTA

[0152]

SEQ ID NO: 377	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTC TGAGCTGCGCGGCCTCCGGATTTACCTTT AGCAGCTATGCGATGAGCTGGGTGCGCCA AGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGGGTGA GCGGTACTGGTCCTTATGGTGGTACTTAT TATCCTGATTCTGTAAAGGGTCGTTTTACC ATTTACGTGATAATTCGAAAAACACCCTG TATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGA AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTT GGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGGGGC CAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 378	κ 轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNW LAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITSSLPEDFAVYYCQQYSSFP TTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 379	重链 IgG1	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS YAMSWVRQAPGKGLEWVSGTGPYGGTYYP DSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARWGDEGFDIWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

[0153]

		TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
--	--	--

[0154] 本发明提供了特异性结合HER3蛋白(例如,人和/或食蟹猴 HER3)的抗体,所述抗体包含具有SEQ ID NO:15、33、51、69、87、105、123、141、159、177、195、213、231、249、267、285、303、321、339、357和375的氨基酸序列的VH结构域。本发明提供了特异性结合HER3蛋白(例如,人和/或食蟹猴HER3)的抗体,所述抗体包含具有SEQ ID NO:14、32、50、68、86、104、122、140、158、176、194、212、230、248、266、284、302、320、338、356和374 的氨基酸序列的VL结构域。本发明还提供了特异性结合HER3蛋白(例如人和/或食蟹猴HER3)的抗体,所述抗体包含具有上表1中所列的任何一个VH CDR的氨基酸序列的VH CDR。具体地,本发明提供了特异性结合HER3蛋白(例如,人和/或食蟹猴HER3)的抗体,所述抗体包含(或可选地,由其组成)具有上表1中所列的任何VH CDR的氨基酸序列的一个、两个、三个、四个、五个或更多个VH CDR。

[0155] 本发明的其它抗体包含已被突变的氨基酸,但在CDR区中与表1 所述序列中所描述的CDR区具有至少60、70、80、90、95或98%的同一性。在一些实施方案中,其包括突变的氨基酸序列,其中当与表 1所述序列中所描述的CDR区比较时,在CDR区中不超过1、2、3、4或5个氨基酸已被突变,并且其保留对原始抗体表位的特异性。

[0156] 本发明的其它抗体包含已被突变的氨基酸,但在框架区中与表1 所述序列中所描述的框架区具有至少60、70、80、90、95或98%的同一性。在一些实施方案中,其包括突变的氨基酸序列,其中当与表 1所述序列中所描述的框架区比较时,在框架区中不超过1、2、3、4、5、6或7个氨基酸已被突变,并且其保留对原始抗体表位的特异性。本发明还提供了编码特异性结合HER3蛋白(例如人和/或食蟹猴 HER3)的抗体的VH、VL、全长重链和全长轻链的核酸序列。

[0157] 可用于本发明方法的本发明的HER3抗体可以结合HER3的构象表位,其包含来自HER3的结构域2和结构域4的氨基酸残基。

[0158] 在另一方面,本发明提供了包含如表1所述的重链和轻链CDR1、CDR2和CDR3或其组合的HER3结合抗体。抗体的VH CDR1的氨基酸序列示于SEQ ID NO:2,8,20,26,38,44,56,62,74,80,92,98, 110,116,128,134,146,152,164,170,182,188,200,206,218,224,236,242,254,260,272,278,290,296,308,314,326,332,344,350,362和 368中。抗体的VH CDR2的氨基酸序列显示于SEQ ID NO:3,9,21, 27,39,45,57,63,75,81,93,99,111,117,129,135,147,153,165,171, 183,189,201,207,219,225,237,243,255,261,273,279,291,297,309, 315,327,333,345,351,363和369中。抗体的VH CDR3的氨基酸序列显示于SEQ ID NO:4,10,22,28,40,46,58,64,76,82,94,100,112, 118,130,136,148,154,166,172,184,190,202,208,220,226,238,244, 256,262,274,280,292,298,310,316,328,334,346,352,364和370中。抗体的VL CDR1的氨基酸序列显示于SEQ ID NO:5,11,23,29,41, 47,59,65,77,

83,95,101,113,119,131,137,149,155,167,173,185, 191,203,209,221,227,239,245, 257,263,275,281,293,299,311,317, 329,335,347,353,365和371中。抗体的VL CDR2的氨基酸序列显示于SEQ ID NO:6,12,24,30,42,48,60,66,78,84,96,102,114,120, 132,138, 150,156,168,174,186,192,204,210,222,228,240,246,258, 264,276,282,294,300,312, 318,330,336,348,354,366和372中。抗体的VL CDR3的氨基酸序列示于SEQ ID NO:7,13, 25,31,43,49,61, 67,79,85,97,103,115,121,133,139,151,157,169,175,187,193,205, 211,223,229,241,247,259,265,277,283,295,301,313,319,331,337, 349,355,367和373 中。使用Kabat系统描述了CDR区(Kabat等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; Chothia等人, (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia等人, (1989) Nature 342:877-883; 和Al-Lazikani等人, (1997) J. Mol. Biol. 273, 927-948)。

[0159] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 2的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:3的CDR2;SEQ ID NO:4的 CDR3;SEQ ID NO:5的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO:6的CDR2;和SEQ ID NO:7的CDR3。

[0160] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 20的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:21的CDR2;SEQ ID NO:22 的CDR3;SEQ ID NO:23的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO:24的 CDR2;和SEQ ID NO:25的CDR3。

[0161] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 38的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:39的CDR2;SEQ ID NO:40 的CDR3;SEQ ID NO:41的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO:42的 CDR2;和SEQ ID NO:43的CDR3。

[0162] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 56的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:57的CDR2;SEQ ID NO:58 的CDR3;SEQ ID NO:59的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO:60的 CDR2;和SEQ ID NO:61的CDR3。

[0163] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 74的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:75的CDR2;SEQ ID NO:76 的CDR3;SEQ ID NO:77的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO:78的 CDR2;和SEQ ID NO:79的CDR3。

[0164] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 92的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:93的CDR2;SEQ ID NO:94 的CDR3;SEQ ID NO:95的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO:96的 CDR2;和SEQ ID NO:97的CDR3。

[0165] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 110的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:111的CDR2;SEQ ID NO:112的CDR3;SEQ ID NO:113的轻链可变区CDR1; SEQ ID NO: 114的CDR2;和SEQ ID NO:115的CDR3。

[0166] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 128的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:129的CDR2;SEQ ID NO: 130的CDR3;SEQ ID NO:131的轻链可变区CDR1; SEQ ID NO: 132的CDR2;和SEQ ID NO:133的CDR3。

[0167] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 146的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:147的CDR2;SEQ ID NO: 148的CDR3;SEQ ID NO:149的轻链可变区CDR1; SEQ ID NO: 150的CDR2;和SEQ ID NO:151的CDR3。

[0168] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 164的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:165的CDR2;SEQ ID NO: 166的CDR3;SEQ ID NO:167的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO: 168的CDR2;和SEQ ID NO:169的CDR3。

[0169] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 182的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:183的CDR2;SEQ ID NO: 184的CDR3;SEQ ID NO:185的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO: 186的CDR2;和SEQ ID NO:187的CDR3。

[0170] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 200的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:201的CDR2;SEQ ID NO: 202的CDR3;SEQ ID NO:203的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO: 204的CDR2;和SEQ ID NO:205的CDR3。

[0171] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 218的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:219的CDR2;SEQ ID NO: 220的CDR3;SEQ ID NO:221的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO: 222的CDR2;和SEQ ID NO:223的CDR3。

[0172] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 236的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:237的CDR2;SEQ ID NO: 238的CDR3;SEQ ID NO:239的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO:240的CDR2;和SEQ ID NO:241的CDR3。

[0173] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 254的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:255的CDR2;SEQ ID NO: 256的CDR3;SEQ ID NO:257的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO: 258的CDR2;和SEQ ID NO:259的CDR3。

[0174] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 272的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:273的CDR2;SEQ ID NO: 274的CDR3;SEQ ID NO:275的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO: 276的CDR2;和SEQ ID NO:277的CDR3。

[0175] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 290的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:291的CDR2;SEQ ID NO: 292的CDR3;SEQ ID NO:293的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO: 294的CDR2;和SEQ ID NO:295的CDR3。

[0176] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 308的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:309的CDR2;SEQ ID NO: 310的CDR3;SEQ ID NO:311的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO: 312的CDR2;和SEQ ID NO:313的CDR3。

[0177] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 326的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:327的CDR2;SEQ ID NO: 328的CDR3;SEQ ID NO:329的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO: 330的CDR2;和SEQ ID NO:331的CDR3。

[0178] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 344的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:345的CDR2;SEQ ID NO: 346的CDR3;SEQ ID NO:347的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO: 348的CDR2;和SEQ ID NO:349的CDR3。

[0179] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 362的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:363的CDR2;SEQ ID NO: 364的CDR3;SEQ ID NO:365的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO: 366的CDR2;和SEQ ID NO:367的CDR3。

[0180] 在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO: 15的VH和SEQ ID NO:14的VL。在一个具体的实施方案中,结合 HER3的抗体包含SEQ ID NO:33的VH和SEQ ID NO:32的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO:51 的VH和SEQ ID

NO:50的VL。在一个具体的实施方案中,结合 HER3的抗体包含SEQ ID NO:69和SEQ ID NO:68的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO:87的VH 和SEQ ID NO:86的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO:105的VH和SEQ ID NO:104的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO:123的 VH和SEQ ID NO:122的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3 的抗体包含SEQ ID NO:141的VH和SEQ ID NO:140的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO:159的 VH和SEQ ID NO:158的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3 的抗体包含SEQ ID NO:177的VH和SEQ ID NO:176的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO:195的VH和SEQ ID NO:194的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3 的抗体包含SEQ ID NO:213的VH和SEQ ID NO:212的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO:231的 VH和SEQ ID NO:230的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3 的抗体包含SEQ ID NO:249的VH和SEQ ID NO:248的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO:267的 VH和SEQ ID NO:266的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3 的抗体包含SEQ ID NO:285的VH和SEQ ID NO:284的VL。在一个具体实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO:303的 VH和SEQ ID NO:302的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3 的抗体包含SEQ ID NO:321的VH和SEQ ID NO:320的VL在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO:339的 VH和SEQ ID NO:338的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3 的抗体包含SEQ ID NO:357的VH和SEQ ID NO:356的VL。在一个具体的实施方案中,结合HER3的抗体包含SEQ ID NO:375的 VH和SEQ ID NO:374的VL。

[0181] 本文公开的抗体可以是单链抗体、双抗体、结构域抗体、纳米抗体和单抗体(unibody)的衍生物。在另一个实施方案中,本发明提供了包含与表1中所述序列同源的氨基酸序列的抗体或其片段,并且所述抗体结合HER3蛋白(例如,人和/或食蟹猴HER3),并保留表1 中描述的那些抗体的所需功能性性质。

[0182] 例如,本发明提供了包含重链可变区和轻链可变区的分离的单克隆抗体(或其功能片段),其中所述重链可变区包含与选自SEQ ID NO:15、33、51、69、87、105、123、141、159、177、195、213、231、249、267、285、303、321、339、357和375的氨基酸序列至少 80%、至少90%、或至少95%相同的氨基酸序列;轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:14、32、50、68、86、104、122、140、158、176、194、212、230、248、266、284、302、320、338、356和374的氨基酸序列至少80%、至少90%或至少95%相同的氨基酸序列;抗体结合HER3(例如,人和/或食蟹猴HER3)并中和HER3的信号传导活性,其可以在磷酸化测定或HER信号传导的其它测量(例如,磷酸 -HER3测定,磷酸-Akt测定,细胞增殖,和如W02012022814中所述的配体阻断测定)中测量。在本发明的范围内还包括可变重链和轻链亲本核苷酸序列;以及为在哺乳动物细胞中表达而优化的全长重链和轻链序列。本发明的其它抗体包括已被突变,但与上述序列具有至少60、70、80、90、95或98%百分比同一性的氨基酸或核酸。在一些实施方案中,其包括突变的氨基酸序列,其中当与上述序列中所示的可变区比较时,在可变区中不超过1、2、3、4或5个氨基酸已通过氨基酸缺失、插入或取代突变。

[0183] 在其它实施方案中,VH和/或VL氨基酸序列可以与表1所示的的序列50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%相同。在其它实施方案中,除了在不超过约1、2、3、4或5个氨基酸位置的氨基酸取代之外,VH和/或VL氨基酸序列可以是相同的。具有与表

1中所述抗体的VH和VL区具有高(即80%或更高)同一性的VH和VL区的抗体可以通过诱变(例如定点诱导或PCR介导的诱变)获得,随后通过使用本文所述的功能测定测试编码的改变抗体的保留功能。

[0184] 在其它实施方案中,重链和/或轻链核苷酸序列的可变区可以与上文所示的序列60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同。

[0185] 在某些实施方案中,本发明的抗体具有包含CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区和包含CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区,其中这些CDR序列中的一个或多个具有基于本文所述的抗体的指定氨基酸序列或其保守修饰,并且其中所述抗体保留本发明的HER3结合抗体的所需功能特性。

[0186] 因此,本发明提供了由包含CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区和包含CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区组成的分离的HER3单克隆抗体或其片段,其中:重链可变区CDR1氨基酸序列选自SEQ ID NO:2、8、20、26、38、44、56、62、74、80、92、98、110、116、128、134、146、152、164、170、182、188、200、206、218、224、236、242、254、260、272、278、290、296、308、314、326、332、344、350、362和368及其保守修饰;所述重链可变区CDR2氨基酸序列选自SEQ ID NO:3、9、21、27、39、45、57、63、75、81、93、99、111、117、129、135、147、153、165、171、183、189、201、207、219、225、237、243、255、261、273、279、291、297、309、315、327、333、345、351、363和369及其保守修饰;重链可变区CDR3氨基酸序列选自SEQ ID NO:4、10、22、28、40、46、58、64、76、82、94、100、112、118、130、136、148、154、166、172、184、190、202、208、220、226、238、244、256、262、274、280、292、298、310、316、328、334、346、352、364和370及其保守修饰;所述轻链可变区CDR1氨基酸序列选自SEQ ID NO:5、11、23、29、41、47、59、65、77、83、95、101、113、119、131、137、149、155、167、173、185、191、203、209、221、227、239、245、257、263、275、281、293、299、311、317、329、335、347、353、365和371及其保守修饰;所述轻链可变区CDR2氨基酸序列选自SEQ ID NO:6、12、24、30、42、48、60、66、78、84、96、102、114、120、132、138、150、156、168、174、186、192、204、210、222、228、240、246、258、264、276、282、294、300、312、318、330、336、348、354、366和372及其保守修饰;CDR3氨基酸序列的轻链可变区选自SEQ ID NO:7、13、25、31、43、49、61、67、79、85、97、103、115、121、133、139、151、157、169、175、187、193、205、211、223、229、241、247、259、265、277、283、295、301、313、319、331、337、349、355、367和373及其保守修饰;抗体或其片段特异性结合HER3,并通过抑制HER信号传导途径中和HER3活性,其可以在磷酸化测定或HER信号传导的其它测量(例如,磷酸-HER3测定,磷酸-Akt测定,细胞增殖,和如W02012022814中所述的配体阻断测定)中测量。

[0187] 在另一个实例中,分离的抗体或其片段与表1中所述的抗体交叉竞争。抗体可以包含选自SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:87、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:123、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:339、SEQ ID NO:357和SEQ ID NO:375的VH;和选自SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:50、SEQ ID NO:68、SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:158、SEQ ID NO:176、SEQ ID NO:194、SEQ ID NO:212、SEQ ID NO:230、SEQ ID NO:248、SEQ ID NO:266、SEQ ID NO:284、

SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:320、SEQ ID NO:338、SEQ ID NO:356和SEQ ID NO:374的VL或与其具有97-99%同一性的氨基酸序列。

[0188] 在另一个实施例中,分离的抗体或其片段包含选自SEQ ID NO: 2、20、38、56、74、92、110、128、146、164、182、200、218、236、254、272、290、308、326、344和362的重链可变区CDR1;选自SEQ ID NO:3、21、39、57、75、93、111、129、147、165、183、201、219、237、255、273、291、309、327、345和363的CDR2;选自SEQ ID NO:4、22、40、58、76、94、112、130、148、166、184、202、220、238、256、274、292、310、328、346和364的CDR3;选自SEQ ID NO:5、23、41、59、77、95、113、131、149、167、185、203、221、239、257、275、293、311、329、347和365的轻链可变区CDR1;选自SEQ ID NO:6、24、42、60、78、96、114、132、150、166、186、204、222、240、258、276、294、312、330、348和366的CDR2;以及选自SEQ ID NO:7、25、43、61、79、97、115、133、151、169、187、205、223、241、259、277、295、313、331、349和367的CDR3。

[0189] 在具体实例中,分离的抗体或其片段包含SEQ ID NO:128的重链可变区CDR1;SEQ ID NO:129的CDR2;SEQ ID NO:130的 CDR3;SEQ ID NO:131的轻链可变区CDR1;SEQ ID NO:132的 CDR2;和SEQ ID NO:133的CDR3。

[0190] 用于本发明的抗体可以是结合HER3的抗体的片段,其选自: Fab、F(ab₂)'、F(ab)₂'、scFv、VHH、VH、VL、dAbs。

[0191] 本发明还包括与表1中所述的HER3结合抗体的相同表位相互作用(例如通过结合,空间位阻,稳定/去稳定,空间分布)的抗体。

[0192] 本发明提供特异性结合HER3蛋白(例如人和/或食蟹猴/小鼠/大鼠HER3)的完全人抗体。与嵌合或人源化抗体相比,当施用于人受试者时,本发明的人HER3结合抗体具有进一步降低的抗原性。

[0193] 可以使用本领域已知的方法产生人HER3结合抗体。例如,用于将非人抗体转化为工程化人抗体的人工技术。美国专利公开号 20050008625描述了用于在抗体中用人可变区替换非人抗体可变区同时保持相同或提供比非人抗体更好的结合特性的体内方法。

[0194] 在另一方面,本发明描述了包含本发明的HER3结合抗体或其片段的双互补位、双特异性或多特异性分子。本发明的抗体或其片段可以被衍生化或连接至另一个功能分子,例如另一种肽或蛋白质(例如另一种抗体或受体的配体),以产生结合至少两种不同结合位点或靶分子的双特异性分子。本发明的抗体事实上可以被衍生化或连接至多于一个其它功能性分子,以产生结合多于两个不同结合位点和/或靶分子的双互补位或多特异性分子;这样的双互补位或多特异性分子。为了产生本发明的双特异性分子,本发明的抗体可以与一个或多个其它结合分子(例如另一抗体,抗体片段,肽或结合模拟物)功能性连接(例如通过化学偶联,基因融合,非共价结合等),以使得产生双特异性分子。

[0195] 在一些实施方案中,可用于治疗低级别浆液性卵巢癌的抗体或其片段可以是WO 2012/022814;WO 2013/084147;WO 2013/084148;和WO 2013/084151中描述的任何抗体及其片段,其全部内容通过引用并入本文。

[0196] 抗体组合

[0197] 另一方面,本发明涉及与其它治疗剂(例如另一种抗体,小分子抑制剂,mTOR抑制剂或PI3激酶抑制剂)一起使用的本发明的HER3 抗体或其片段。在其它方面,HER2和/或EGFR抗体可与HER3抗体或其它治疗剂组合使用。实例包括但不限于以下:

[0198] HER1抑制剂:HER3抗体或其片段可以与HER1抑制剂一起使用,所述HER1抑制剂包括但不限于马妥珠单抗(EMD72000),

[0199] **Erbitux**[®]/西妥昔单抗(Imclone), **Vectibix**[®]/帕尼单抗(Amgen), mAb 806和尼妥珠单抗(TheraCIM), **Iressa**[®]/吉非替尼(Astrazeneca);CI-1033(PD183805)(Pfizer), 拉帕替尼(GW-572016)(Glaxo SmithKline), **Tykerb**[®]/二甲苯磺酸拉帕替尼(SmithKlineBeecham), **Tarceva**[®]/埃罗替尼HCL(OSI-774)(OSI Pharma)和PKI-166(Novartis),和由Boehringer Ingelheim以商品名**Tovok**[®]销售的N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[[(3“S”)-四氢-3-咪唑基]氧基]-6-喹唑啉基]-4(二甲氨基)-2-丁烯酰胺)。

[0200] HER2抑制剂:HER3抗体或其片段可以与HER2抑制剂一起使用,所述HER2抑制剂包括但不限于:帕妥珠单抗(由Genentech以商标**Omnitarg**[®]出售),曲妥珠单抗(由Genentech/Pvcoche以商标**Herceptin**[®]销售),MM-111,来那替尼(也称为HKI-272, (2E)-N-[4-[[3-氯-4-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯基]氨基]-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基]-4-(二甲氨基)丁-2-烯胺,和描述于PCT公开号W0 05/028443),拉帕替尼或二甲苯磺酸拉帕替尼(由Glaxo SmithKline以商标**Tykerb**[®]出售)。

[0201] HER3抑制剂:HER3抗体或其片段可以与HER3抑制剂一起使用,所述HER3抑制剂包括但不限于MM-121,MM-111,IB4C3, 2DID12(U3Pharma AG),AMG888(Amgen),AV-203(Aveo),MEHD7945A(Genentech)和抑制HER3的小分子。

[0202] HER4抑制剂:HER3抗体或其片段可与HER4抑制剂一起使用。

[0203] PI3K抑制剂:HER3抗体或其片段可以与PI3激酶抑制剂一起使用,PI3激酶抑制剂包括但不限于4-[2-(1H-咪唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(也称为GDC 0941,描述于PCT公开号W0 09/036082和W0 09/055730),2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(也称为BEZ 235或NVP-BEZ 235,并且描述于PCT 公开号W0 06/122806),BMK120和BYL719。在一个实施例中,PI3K 抑制剂是(S)-吡咯烷-1,2-二甲酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。

[0204] mTOR抑制剂:HER3抗体或其片段可与mTOR抑制剂一起使用,所述mTOR抑制剂包括但不限于替西罗莫司(由Pfizer以商标**Torisel**[®]销售),ridaforolimus(以前称为deferolimus,(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羟基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五氧代-11,36-二氧杂-4-氮杂三环[30.3.1.04,9]三十六烷基-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基环己基二甲基次膦酸盐,也称为Deforolimus, AP23573和MK8669(Ariad Pharm.),并且描述于PCT公开号W0 03/064383中),依维莫司(RAD001)(由Novartis以商标**Afinitor**[®]销售)。一种或多种治疗剂可以在施用本发明的HER3抗体或其片段之前或之后或同时施用。

[0205] 预防和治疗用途

[0206] 本发明提供通过施用治疗有效量(例如抑制低级别浆液性卵巢癌生长的抗体的剂量)的特异性结合HER3的抗体或其片段来治疗疾病或病症的方法。在一个具体的实施方案

中,本发明提供了治疗低级别浆液性卵巢癌的方法。在一些实施方案中,可以施用治疗有效量的特异性结合HER2的抗体或其片段。在一些实施方案中,可以施用治疗有效量的特异性结合EGFR的抗体或其片段。在其它实施方案中,可以施用另外的治疗剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂选自一种或多种HER1抑制剂和/或一种或多种HER2抑制剂和/或一种或多种HER3抑制剂和/或一种或多种HER4抑制剂,和/或一种或多种mTOR抑制剂和/或一种或多种PI3激酶抑制剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂选自:吉西他滨,紫杉醇,甲磺酸伊马替尼,苹果酸舒尼替尼,阿霉素,道诺霉素,顺铂,依托泊苷,长春碱,长春新碱和甲氨蝶呤。

[0207] 药物组合物

[0208] 为了制备包含HER3结合抗体(完整或结合片段)的药物或无菌组合物,将HER3结合抗体(完整或结合片段)与药学上可接受的载体或赋形剂混合。组合物可另外含有一种或多种适于治疗或预防低级别浆液性卵巢癌的其它治疗剂。

[0209] 治疗剂和诊断剂的配制可以通过与例如冻干粉末、浆液、水溶液、洗剂或悬浮液形式的生理学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合来制备(参见例如Hardman等人,(2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, N.Y.; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, N.Y.; Avis, 等人, (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, 等人, (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, 等人, (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y.)。

[0210] 选择治疗剂的施用方案取决于几个因素,包括实体的血清或组织周转率,症状水平,实体的免疫原性和生物基质中靶细胞的可及性。在某些实施方案中,施用方案使递送至患者的治疗剂的量最大化,并与可接受的副作用水平一致。因此,所递送的生物制剂的量部分地取决于特定实体和所治疗的病状的严重性。可以获得选择抗体、细胞因子和小分子的合适剂量的指导(参见例如Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, N.Y.; Baert 等人, (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom 等人, (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon 等人, (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz 等人, (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh 等人, (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky 等人, (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602)。

[0211] 适当剂量的确定由临床医生进行,例如使用本领域中已知或推测影响治疗或预测影响治疗的参数或因素。通常,剂量以略小于最佳剂量的量开始,然后以小增量增加,直到相对于任何负面副作用实现期望的或最佳的效果。重要的诊断度量包括例如炎症的症状或所产生的炎症细胞因子水平的度量。

[0212] 本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化,以获得对于特定患

者、组合物和施用模式有效实现期望的治疗反应的活性成分的量,而对患者无毒性。所选的剂量水平将取决于多种药代动力学因素,包括所使用的本发明的特定组合物或其酯、盐或酰胺的活性,施用途径,施用时间,使用的特定化合物的排泄率,治疗持续时间,与所使用的特定组合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料,所治疗的患者的年龄、性别、体重、病况、一般健康状况和以前的病史,以及在医学领域中已知的类似因素。包含本发明的抗体或其片段的组合物可以通过连续输注或通过例如每天一次、每周一次或每周1-7次的间隔以一定剂量来提供。可以静脉内,皮下,局部,口服,鼻,直肠,肌内,脑内或通过吸入提供剂量。具体的剂量方案是涉及避免显著不希望的副作用的最大剂量或给药频率的方案。总的每周剂量可以是至少0.05 μ g/kg体重,至少0.2 μ g/kg,至少0.5 μ g/kg,至少1 μ g/kg,至少10 μ g/kg,至少100 μ g/kg,至少0.2mg/kg,至少1.0mg/kg,至少2.0mg/kg,至少10mg/kg,至少25mg/kg,至少30mg/kg,至少40mg/kg或至少50mg/kg(参见例如Yang等人,(2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold等人,(2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu等人,(1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji等人,(2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144)。抗体或其片段的所需剂量在摩尔/kg体重基础上与抗体或多肽基本相同。抗体或其片段的所需血浆浓度约为摩尔/kg体重基础。剂量可以为至少15 μ g,至少20 μ g,至少25 μ g,至少30 μ g,至少35 μ g,至少40 μ g,至少45 μ g,至少50 μ g,至少55 μ g,至少60 μ g,至少65 μ g,至少70 μ g,至少75 μ g,至少80 μ g,至少85 μ g,至少90 μ g,至少95 μ g或至少100 μ g。施用于受试者的剂量可以数目上达到至少1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11或12或更多个。对于本发明的抗体或其片段,给予患者的剂量可以是0.0001mg/kg至100mg/kg患者体重。剂量可以为0.0001mg/kg-20 mg/kg,0.0001mg/kg-10mg/kg,0.0001mg/kg-5mg/kg,0.0001-2mg/kg,0.0001-1mg/kg,0.0001mg/kg-0.75mg/kg,0.0001mg/kg-0.5mg/kg,0.0001mg/kg-0.25mg/kg,0.0001-0.15mg/kg,0.0001-0.10mg/kg,0.001-0.5mg/kg,0.01-0.25mg/kg或0.01-0.10mg/kg患者体重。

[0213] 本发明的抗体或其片段的剂量可以使用患者体重(以千克(kg)计)乘以待施用的剂量(以mg/kg计)来计算。本发明的抗体或其片段的剂量可以是150 μ g/kg或更少,125 μ g/kg或更少,100 μ g/kg或更少,95 μ g/kg或更少,90 μ g/kg或更少,85 μ g/kg或更少,80 μ g/kg或更少,75 μ g/kg或更少,70 μ g/kg或更少,65 μ g/kg或更少,60 μ g/kg或更少,55 μ g/kg或更少,50 μ g/kg或更少,45 μ g/kg或更少,40 μ g/kg或更少,35 μ g/kg或更少,30 μ g/kg或更少,25 μ g/kg或更少,20 μ g/kg或更少,15 μ g/kg或更少,10 μ g/kg或更少,5 μ g/kg或更少,2.5 μ g/kg或更少,2 μ g/kg或更少,1.5 μ g/kg或更少,1 μ g/kg或更少,0.5 μ g/kg或更少,或0.5 μ g/kg患者体重或更少。

[0214] 本发明的抗体或其片段的单位剂量可以是0.1mg至20mg,0.1 mg至15mg,0.1mg至12mg,0.1mg至10mg,0.1mg至8mg,0.1mg至7mg,0.1mg至5mg,0.1至2.5mg,,0.25mg至60mg,,0.25mg至40mg,0.25mg至20mg,0.25至15mg,0.25至12mg,0.25至10mg,0.25至8mg,0.25mg至7mg,0.25mg至5mg,0.5mg至2.5mg,1mg至20mg,1mg至15mg,1mg至12mg,1mg至10mg,1mg至8mg,1mg至7mg,1mg至5mg,或1mg至2.5mg。

[0215] 本发明的抗体或其片段的剂量可以在受试者中达到至少0.1 μ g/ml,至少0.5 μ g/ml,至少1 μ g/ml,至少2 μ g/ml,至少5 μ g/ml,至少6 μ g/ml,至少10 μ g/ml,至少15 μ g/ml,至少20 μ g/ml,至少25 μ g/ml,至少50 μ g/ml,至少100 μ g/ml,至少125 μ g/ml,至少150 μ g/ml,至少

175 μ g/ml,至少200 μ g/ml,至少225 μ g/ml,至少250 μ g/ml,至少275 μ g/ml,至少300 μ g/ml,至少325 μ g/ml,至少350 μ g/ml,至少375 μ g/ml,或至少400 μ g/ml的血清滴度。或者,本发明的抗体或其片段的剂量可以在受试者中达到至少0.1 μ g/ml,至少0.5 μ g/ml,至少1 μ g/ml,至少2 μ g/ml,至少5 μ g/ml,至少6 μ g/ml,至少 10 μ g/ml,至少15 μ g/ml,至少20.mu.g/ml,至少25 μ g/ml,至少50 μ g/ml,至少100 μ g/ml,至少125 μ g/ml,至少150 μ g/ml,至少175 μ g/ml,至少200 μ g/ml,至少225 μ g/ml,至少250 μ g/ml,至少275 μ g/ml,至少300 μ g/ml,至少325 μ g/ml,至少350 μ g/ml,至少375 μ g/ml或至少400 μ g/ml的血清滴度。

[0216] 可以重复本发明的抗体或其片段的剂量,并且施用可以分开至少 1天,2天,3天,5天,7天,10天,15天,30天,45天,2个月, 75天,3个月或至少6个月。

[0217] 特定患者的有效量可以根据诸如所治疗的病症、患者的总体健康、施用的方法途径和剂量以及副作用的严重性等因素而变化(参见例如 Maynard等人,(1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press,Boca Raton,Fla.;Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice,Urch Publ,London,UK)。

[0218] 施用途径可以通过例如局部或皮肤应用,通过静脉内、腹膜内、脑内、肌内、眼内、动脉内、脑脊髓内、病灶内注射或输注,或通过持续释放系统或植入物(参见,例如,Sidman等人,(1983) Biopolymers 22:547-556;Langer等人,(1981) J.Biomed.Mater.Res.15:167-277; Langer (1982) Chem.Tech.12:98-105;Epstein等人,(1985) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 82:3688-3692;Hwang等人,(1980) Proc.Natl.Acad. Sci.USA 77:4030-4034;美国专利号6,350,466和6,316,024)。如果需要,组合物还可以包括增溶剂和局部麻醉剂例如利多卡因,以减轻注射部位的疼痛。此外,还可以使用肺部施用,例如通过使用吸入器或雾化器,以及具有雾化剂的制剂。参见,例如,美国专利号6,019,968, 5,985,320,5,985,309,5,934,272,5,874,064,5,855,913,5,290,540,和 4,880,078;和PCT申请号WO 92/19244,WO 97/32572,WO 97/44013, WO 98/31346,和WO 99/66903,其各自通过引用整体并入本文。

[0219] 本发明的组合物还可以使用本领域已知的多种方法中的一种或多种通过一种或多种施用途径施用。如本领域技术人员将理解的,施用的途径和/或模式将根据期望的结果而变化。本发明的抗体或其片段的选定施用途径包括静脉内,肌内,皮内,腹膜内,皮下,脊髓或其它肠胃外施用途径,例如通过注射或输注。肠胃外施用可代表非肠和局部施用的施用模式,通常通过注射进行,并且包括但不限于静脉内,肌内,动脉内,鞘内,囊内,眶内,心内,皮内,腹膜内,经气管,皮下,表皮下,关节内,囊下,蛛网膜下,脊柱内,硬膜外和胸骨内注射和输注。或者,本发明的组合物可以通过非肠胃外途径施用,例如局部、表皮或粘膜施用途径,例如鼻内,口服,阴道,直肠,舌下或局部施用。在一个实施方案中,本发明的抗体或其片段通过输注施用。在另一个实施方案中,皮下施用本发明的多特异性表位结合蛋白。如果本发明的抗体或其片段在受控释放或持续释放系统中施用,则可以使用泵来实现受控或持续释放(参见Langer,同上;Sefton,(1987) CRC Crit.Ref Biomed.Eng.14:20;Buchwald等人,(1980),Surgery 88:507;Saudek等人,(1989) N.Engl.J.Med.321:574)。聚合物材料可以用于实现本发明的治疗的控制或持续释放(参见例如Medical Applications of Controlled Release,Langer and Wise(eds.),CRC Pres.,Boca Raton,Fla.(1974); Controlled Drug Bioavailability,Drug Product Design and Performance,Smolen

and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, (1983) J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; see also Levy 等人, (1985) Science 228: 190; During 等人, (1989) Ann. Neurol. 25:351; Howard 等人, (1989) J. Neurosurg. 71: 105; 美国专利号 5,679,377; 美国专利号 5,916,597; 美国专利号 5,912,015; 美国专利号 5,989,463; 美国专利号 5,128,326; PCT 公开号 W0 99/15154; 和 PCT 公开号 W0 99/20253)。持续释放制剂中使用的聚合物的实例包括但不限于聚(甲基丙烯酸2-羟基乙酯), 聚(甲基丙烯酸甲酯), 聚(丙烯酸), 聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯), 聚(甲基丙烯酸), 聚乙交酯 (PLG), 聚酞, 聚(N-乙烯基吡咯烷酮), 聚(乙烯醇), 聚丙烯酰胺, 聚乙二醇, 聚丙交酯 (PLA), 聚(丙交酯-共-乙交酯) (PLGA) 和聚原酸酯。在一个实施方案中, 用于持续释放制剂的聚合物是惰性的, 不含可渗出的杂质, 在储存时稳定, 无菌并且可生物降解。控制或持续释放系统可以放置在预防或治疗靶标附近, 由此仅需要全身剂量的一部分 (参见例如 Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984))。

[0220] 受控释放系统在 Langer, (1990), Science 249:1527-1533 的综述中讨论。本领域技术人员已知的任何技术可用于产生包含本发明的一种或多种抗体或其片段的持续释放制剂。参见, 例如, 美国专利号 4,526,938, PCT 公开 W0 91/05548, PCT 公开 W0 96/20698, Ning 等人, (1996), Radiotherapy & Oncology 39:179-189, Song 等人, (1995) PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397, Cleek 等人, (1997) Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854, 和 Lam 等人, (1997) Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760, 其各自通过引用整体并入本文。

[0221] 如果本发明的抗体或其片段局部施用, 它们可以配制成软膏, 乳膏, 透皮贴剂, 洗剂, 凝胶, 洗发剂, 喷雾剂, 气雾剂, 溶液, 乳剂形式或对于本领域技术人员是已知的其它形式。参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences and Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19th ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995)。对于不可喷雾的局部剂型, 通常使用粘性至半固体或固体形式, 其包含与局部施用相容的载体或一种或多种赋形剂, 并且在一些情况下具有大于水的动态粘度。合适的制剂包括但不限于溶液, 悬浮液, 乳液, 乳膏, 软膏, 粉剂, 搽剂, 油膏等, 其如果需要可以被灭菌或与助剂 (例如防腐剂, 稳定剂, 润湿剂, 缓冲剂, 或盐) 混合, 用于影响各种性质, 例如渗透压。其它合适的局部剂型包括可喷雾的气雾剂制剂, 其中活性成分 (在一些情况下, 与固体或液体惰性载体组合) 包装在与加压挥发物 (例如气体推进剂, 例如氟利昂) 的混合物中或挤压瓶中。如果需要, 也可将增湿剂或保湿剂加入药物组合物和剂型中。此类另外的成分的实例是本领域公知的。

[0222] 如果包含抗体或其片段的组合物经鼻内施用, 其可以以气雾剂形式、喷雾剂、雾剂或滴剂的形式配制。特别地, 根据本发明使用的预防或治疗剂可以以来自加压包装或雾化器的气雾剂喷雾呈现的形式方便地递送, 其中使用合适的推进剂 (例如二氯二氟甲烷, 三氯氟甲烷, 二氯四氟乙烷, 二氧化碳或其它合适的气体)。在加压气雾剂的情况下, 剂量单位可以通过提供阀门以递送计量的量来确定。可以配制用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒 (由例如明胶构成), 其含有化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0223] 与第二治疗剂 (例如细胞因子, 类固醇, 化疗剂, 抗生素或放射) 共同施用或治疗的方法是本领域已知的 (参见例如 Hardman 等人, (eds.) (2001) Goodman and Gilman's

The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, N.Y.; Poole and Peterson (eds.) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.; Chabner and Longo (eds.) (2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.)。有效量的治疗剂可以将症状减轻至少10%；至少20%；至少约30%；至少40%；或至少50%。

[0224] 可以与本发明的抗体或其片段组合施用的其它疗法(例如, 预防剂或治疗剂)的施用可以与本发明的抗体或其片段间隔少于5分钟, 间隔小于30分钟, 间隔1小时, 间隔约1小时, 间隔约1小时至约2小时, 间隔约2小时至约3小时, 间隔约3小时至约4小时, 间隔约4小时至约5小时, 间隔约5小时至约6小时, 间隔约6小时至约7小时, 间隔约7小时至约8小时, 间隔约8小时至约9小时, 间隔约9小时至约10小时, 间隔约10小时至约11小时, 间隔约11小时至约12小时, 间隔约12小时至18小时, 间隔18小时至24小时, 间隔24小时至36小时, 间隔36小时至48小时, 间隔48小时至52小时, 相隔52小时至60小时, 相隔60小时至72小时, 相隔72小时至84小时, 相隔84小时至96小时, 或间隔96小时至120小时。两种或更多种治疗可以在一次相同患者就诊内施用。

[0225] 本发明的抗体或其片段和其它疗法可以循环施用。循环疗法包括给予第一疗法(例如, 第一预防剂或治疗剂)一段时间, 然后给予第二疗法(例如第二预防剂或治疗剂)一段时间, 任选地, 然后给予第三疗法(例如, 预防剂或治疗剂)一段时间等等, 并重复该顺序施用, 即循环以减少对疗法之一的抗性的发展, 以避免或减少疗法之一的副作用, 和/或改善疗法的功效。

[0226] 在某些实施方案中, 可以配制本发明的抗体或其片段以确保在体内的适当分布。例如, 血脑屏障(BBB)排斥许多高亲水性化合物。为了确保本发明的治疗化合物穿过BBB(如果需要), 它们可以配制在例如脂质体中。对于制备脂质体的方法, 参见, 例如, 美国专利号4,522,811; 5,374,548; 和5,399,331。脂质体可以包含一个或多个选择性转运到特定细胞或器官中的部分, 从而增强靶向药物递送(参见例如Ranade, (1989) J.Clin.Pharmacol. 29: 685)。示例性靶向部分包括叶酸或生物素(参见例如Low等人的美国专利号5,416,016); 甘露糖苷(Umezawa等人, (1988) Biochem.Biophys.Res.Commun. 153: 1038); 抗体(Bloeman等人, (1995) FEBS Lett. 357: 140; Owais等人, (1995) Antimicrob. Agents Chemother. 39: 180); 表面活性蛋白A受体(Briscoe等人, (1995) Am.J.Physiol. 1233: 134); p 120 (Schreier等人, (1994) J.Biol.Chem. 269: 9090); 另见K.Keinanen; M.L. Laukkanen (1994) FEBS Lett. 346: 123; J.J.Killion; I.J.Fidler (1994) Immunomethods 4: 273。

[0227] 本发明提供了用于将包含本发明的抗体或其片段的药物组合物单独施用或与其它疗法组合施用至有需要的受试者的方案。本发明的组合治疗的疗法(例如, 预防或治疗剂)可以伴随地或顺序地施用至受试者。本发明的组合治疗的疗法(例如预防或治疗剂)也可以循环施用。循环疗法包括将第一疗法(例如, 第一预防剂或治疗剂)施用一段时间, 然后施用第二疗法(例如, 第二预防剂或治疗剂)一段时间, 并重复这种顺序施用, 即循环以减少对其中一种治疗(例如药剂)的抗性的发展, 以避免或减少其中一种治疗(例如药剂)的副作用, 和/或改善疗法的疗效。

[0228] 本发明的组合治疗的疗法(例如, 预防剂或治疗剂)可以同时施用于受试者。术语

“同时地”不限于在完全相同的时间施用治疗剂(例如,预防剂或治疗剂),而是意指将包含本发明的抗体或其片段的药物组合物以一定顺序和在一定时间间隔内施用至受试者,以使得本发明的抗体可以与其它治疗一起起作用以提供比如果以其它方式施用时更高的益处。例如,每种治疗可以在相同时间施用于受试者或在不同时间点以任何顺序依次施用;然而,如果不同时施用,则它们应当在时间上足够接近地施用,以提供期望的治疗或预防效果。每种治疗可以以任何适当的形式和通过任何合适的途径分别施用至受试者。在各种实施方案中,向受试者施用的治疗(例如,预防剂或治疗剂)间隔少于15分钟,间隔少于30分钟,间隔少于约1小时,间隔约1小时,间隔约1小时至约2小时,间隔约2小时至约3小时,间隔约3小时至约4小时,间隔约4小时至约5小时,间隔约5小时至约6小时,间隔约6小时至约7小时,间隔约7小时至约8小时,间隔约8小时至约9小时,间隔约9小时至约10小时,间隔约10小时至约11小时,间隔约11小时至约12小时,间隔24小时,间隔48小时,间隔72 小时或间隔1周。在其它实施方案中,在相同的患者就诊中施用两种或更多种治疗(例如,预防剂或治疗剂)。

[0229] 组合疗法的预防或治疗剂可以在相同的药物组合物中施用给受试者。或者,组合疗法的预防或治疗剂可以在单独的药物组合物中同时施用于受试者。预防或治疗剂可以通过相同或不同的施用途径施用于受试者。已经充分描述了本发明,通过以下实施例和权利要求进一步举例说明本发明,其是说明性的,并且不意味着进一步限制。

[0230] 在一个实例中,本发明包括治疗受试者中的低级别浆液性卵巢癌的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的特异性结合HER3 的抗体或其片段(例如如表1中所显示的)。在一个实例中,所述方法包括向具有低级别浆液性卵巢癌的患者施用包含MOR10703的HCDR1、HCDR2和HCDR3的抗体。在另一个实例中,所述方法包括以10-50mg/kg的剂量向具有低级别浆液性卵巢癌的患者施用包含 MOR10703的HCDR1、HCDR2和HCDR3的抗体。在另一个实例中,所述方法包括以10-50mg/kg的剂量(例如每周一次,每两周一次,每三周一次或每月一次)给具有低级别浆液性卵巢癌的患者施用包含 MOR10703的HCDR1、HCDR2和HCDR3的抗体。在另一个实例中,所述方法包括以40mg/kg的每周剂量向具有低级别浆液性卵巢癌的患者施用包含MOR10703的HCDR1、HCDR2和HCDR3的抗体。

实施例

[0231] 使用MOR10703或RNAi的HER3阻断可抑制原代卵巢癌细胞亚群中的增殖。

[0232] 将MOR10703(一种单克隆抗胞外结构域HER3抗体)加入一组原代卵巢癌细胞株中,各自获自来源于单个患有卵巢癌的患者腹水。在6天的连续抗体暴露后进行的基于ATP的CellTiter-Glo测定中评估随后的细胞增殖和存活(图1)。尽管如通过蛋白质印迹测定的,测试的21个原发性卵巢癌细胞堆叠中的大多数被发现含有在Y1289 位置处磷酸化的HER3,但是仅有四个显示对MOR10703暴露的敏感性的证据。

[0233] 为了确定用MOR10703观察到的效果是否通过干扰NRG1/HER3 信号传导途径介导,我们对两个敏感细胞堆叠DF76和DF141进行了 RNA干扰(RNAi),使用良好验证(Sheng等人)的靶向NRG1和 HER3的小干扰RNA(siRNA)(图2)。与模拟转染或对照siRNA 相比,独立测试的siNRG1和siHER3均影响细胞增殖/存活力。这些结果表明,观察到的MOR10703在这些细胞中的作用是干扰活化的 HER3功能的结果。

[0234] 对HER3阻断的敏感性存在于原代低级别浆液性卵巢癌细胞中,但不存在于低级别

浆液性卵巢癌细胞系中。

[0235] 研究具有对HER3抗体观察到的敏感性的原代细胞堆叠是否具有可能有助于进一步定义其中HER3指导的治疗最有效的卵巢癌亚类的任何共同特征。尽管DF76和DF141都含有活化的HER3,但是该特征也存在于对MOR10703 (表1) 不敏感的细胞堆叠中。然而,这两个敏感细胞堆叠以及两个其它敏感细胞堆叠DF192和DF225的组织病理学特征是1级或2级浆液性卵巢癌,与低级别浆液性卵巢癌的诊断一致。没有MOR10703-敏感性在任何其它细胞堆叠中观察到,其中大多数被表征为高级别浆液性卵巢癌。

[0236] 表2:DF原代的特性和MOR10703的效果

[0237]

细胞堆叠	组织学	HER3	pHER3	NRG1	RNAi	MOR10703
DF09	-	存在	存在	存在	未测试	无作用
DF14	-	存在	存在	存在	未测试	无作用
DF37	-	存在	不存在	不存在	无作用	无作用
DF45	-	存在	存在	存在	未测试	无作用
DF59	-	存在	存在	存在	未测试	无作用
DF63	Gr 3 浆液性	存在	低	未测试	未测试	无作用
DF76	Gr 2 浆液性	存在	存在	存在	siRNA 毒性	生长抑制
DF83	Gr 3 浆液性	存在	存在	存在	未测试	无作用
DF94	Gr 3 浆液性	存在	存在	未测试	未测试	无作用
DF96	Gr 3 浆液性	存在	存在	未测试	未测试	无作用
DF101	Gr 3 浆液性	存在	存在	非常低	未测试	无作用
DF113	Gr 3 子宫内 膜样的	存在	存在	非常低	未测试	无作用
DF141	Gr 2 浆液性	存在	存在	存在	siRNA 毒性	生长抑制
DF149	Gr 3 浆液性	存在	存在	未测试	未测试	无作用
DF164	Gr 3 透明细胞	存在	低	存在	未测试	无作用
DF172	Gr 3 腺的	存在	不存在	不存在	未测试	无作用
DF192	Gr 2 浆液性	存在	存在	未测试	未测试	生长抑制
DF216	腺的	未测试	未测试	未测试	未测试	无作用
DF225	低级别浆液性	存在	存在	未测试	未测试	生长抑制

[0238]

[0239] 鉴于这些发现,研究了低级别浆液性卵巢癌细胞系是否也对 HER3途径干扰敏感。从文献中鉴定了三种低级别浆液性卵巢癌细胞系。其中一个,HEY,显示HER3的低表达或无表达,缺乏可检测的活化的HER3,并且对MOR10703不敏感(图3)。其它两个细胞系 MPSC1和HOC-7表达被激活的HER3(在HOC-7中比在MPSC1中水平更低),但是它们也对MOR10703不敏感(图3)。

[0240] 研究肿瘤基因组序列的差异以确定序列差异是否可以解释原代低级别浆液性卵巢癌细胞和测试的低级别浆液性卵巢癌细胞系之间 MOR10703敏感性的差异。进行了大约700个基因(其中已经检测到与肿瘤相关的突变)的下一代测序。虽然HEY、MPSC1和HOC-7 均显示在BRAF或KRAS中的突变(HEY:BRAF G464E,KRAS G12D; MPSC1:V600L;HOC-7:KRAS G12A),但在原代低级别样品中没有检测到任一这些基因中的突变。没有额外的突变显然区分原代低级别浆液性卵巢癌响应菌株于无响应的低级别浆液性细胞系。

[0241] 组合的EGFR家族途径阻断对原代低级别浆液性卵巢癌细胞的作用。

[0242] 考虑到某些EGFR家族成员的信号传导增加可以补偿其它家族成员的信号传导丧失的报道(Sergina等人,2007;Engelman等人,2007),研究抑制除HER3以外的EGFR家族成员的功能以确定抑制是否可能损害MOR10703敏感细胞中的细胞增殖。因此,原代低级别浆液性卵巢癌响应菌株单独地、彼此组合地或与MOR10703组合地暴露于抗 EGFR单克隆抗体西妥昔单抗和抗Her2单克隆抗体曲妥珠单抗(图 4)。所有四种原代低级别浆液性细胞株(DF76,DF141,DF192和 DF225)都表现出针对使用单独的抗EGFR抗体、单独的抗HER2抗体或单独的抗HER3抗体的抗EGFR家族抑制的显著敏感性,并且当组合抗体时具有增加的效果。相比之下,在两个高级别原代卵巢癌细胞(DF09,DF14)和上述低级别浆液性卵巢癌细胞系中不存在对EGFR 家族抗体的敏感性(图5)。

[0243] 结果显示,人卵巢癌的特定亚型(低级别浆液性亚型)对抗HER3 单克隆抗体对HER3途径的干扰更敏感。在21个原代卵巢癌细胞株的集合中,四个显示针对抗HER3单克隆抗体MOR10703的敏感性。所有四个这些原代细胞株源自与低级别浆液性卵巢癌细胞类型一致的 1级或2级卵巢癌。在这些原代细胞株中的两个中针对NRG1和HER3 的siRNA的转导也导致细胞增殖的抑制,支持在这些细胞中用 MOR10703观察到的效应是通过干扰NRG1/HER3信号传导途径介导的假说。低级别浆液性卵巢癌细胞也已显示对针对EGFR家族其它成员的单克隆抗体具有更高的敏感性,并且各种抗EGFR家族单克隆抗体的作用可以是累加的。

[0244] 低级别浆液性卵巢癌是卵巢癌的一种攻击形式。尽管比更标准的高级别浆液性卵巢癌较不常见,但是低级别浆液性肿瘤可以是致死的,并且已经证明对标准卵巢癌化疗的反应较差(Gershenson,Sun,Lu, Obstet Gynecol,2006,361)。因此,靶向治疗是对这些肿瘤积极关注的领域。

[0245] 先前的工作表明,显著百分比的低级别浆液性癌症具有KRAS或BRAF突变(Singer, Oldt, 等人,JNCI,2003,484),并且MEK 1/2抑制剂司美替尼的2期试验在患有复发性低级别浆液性卵巢癌的妇女中显示出低水平的活性,反应率为15%,中位无进展生存期(PFS)为11个月(Farley,Brady等人,Lancet Oncol 2013,p134)。此外,63%的患者的PFS持续时间大于6个月。目前正在进行这种靶向治疗的其它试验,包括将MEK抑制剂MEK162与标准化疗进行比较的试验(NCT01849874,clinicaltrials.gov),以及将MEK抑制剂匹马司(pimasertib)与PI3K抑制剂SAR245409的组合与单独的匹马司进行比较的试验

(NCT01936363,clinicaltrials.gov)。

[0246] HER3途径可以是低级别浆液性卵巢癌中感兴趣的另一个潜在靶标。我们的结果中的一个差异是,我们可以获得的三个低级别浆液性卵巢癌细胞系没有显示对MOR10703或其它靶向EGFR家族的抗体的任何敏感性,而所有四个原代卵巢癌细胞株确实表现出敏感性。

[0247] 有趣的是,在分子表征后,我们注意到,每个低级别细胞系在 KRAS、BRAF或两者中含有突变,这与先前公开的文献一致 (Estep, PLOSONe,2007,e1279;PohlIe-Ming Shih, Cancer Research,2005, 1994),而在我们的原代细胞堆叠中,没有检测到BRAF或KRAS突变。在高达30%至50%的低级别浆液性肿瘤中已经记录了BRAF和 KRAS突变 (Farley, Lancet Oncol 2013,p134)。BRAF/KRAS突变的低级别肿瘤的存活和生长可能由操作下游的替代途径驱动,从而使任何独立的HER3信号传导效应无效,以使得BRAF/KRAS突变的肿瘤不太可能响应HER3途径干扰。

[0248] EGFR家族由四个密切相关的家族成员组成:EGFR,Her2,HER3 和ErbB4,并且通过这些激酶的信号传导通过家族成员之间的配体活化的同源二聚体和异源二聚体来规范地描述 (Yarden,2001)。此外,当通过特定家族成员的信号传导被阻断 (例如,通过小分子抑制剂或阻断抗体)时,其它家族成员的活性的上调被描述为潜在的抗性机制 (Sergina; Engelman;Garrett,PNAS 2011,5021)。通过不同EGFR 家族成员信号传导以补偿任何给定家族成员的阻断的这种潜力可能是低级别浆液细胞株对EGFR家族成员的联合阻断更敏感的观察结果的基础。从临床角度来看,这可能表明包含所有EGFR家族成员的选择的多激酶抑制可能对这些肿瘤比单独HER3导向的治疗具有更大的效果。泛ErbB家族抑制剂CI-1033的2期试验在铂难治性患者中表现出最小的活性 (Campos等人,2005);然而,该试验包括所有卵巢癌亚型,并且这种分子对低级别浆液性卵巢癌的活性仍然未知。

[0249] 试剂和抗体。用于蛋白质印迹的针对pHer3 (Y1289)、pAKT (T308)和总AKT的抗体获自Cell Signaling Technology。用于蛋白质印迹的抗HER3C末端区域Ab (克隆2F12)获自Lab Vision。用于蛋白质印迹的抗NRG1Ab从Santa Cruz (sc-348)获得。抗HER3 单克隆抗体MOR10703获自Novartis,Inc.。购买临床级西妥昔单抗 (ImClone LLC,New York,NY)和曲妥珠单抗 (Genentech,Inc., South San Francisco,CA)用于体外实验。

[0250] 细胞系。通过文献检索鉴定低级别浆液性卵巢癌细胞系。据报道,HEY细胞最初来源于卵巢的中度分化乳头状囊腺癌 (Buick,Pullano, Trent,Cancer Res,1985,3668)。MPSC1细胞由低级别浆液性癌 (Pohl)建立,并由约翰霍普金斯大学的Ie-Ming Shih博士慷慨提供。HOC-7细胞来源于患有卵巢的良好分化的浆液性腺癌的患者 (Buick),并由MD Anderson癌症中心的Kwong-Kwok Wong博士和南加州大学的Louis Dubeau博士慷慨提供。HEY细胞在补充有 10%胎牛血清 (FBS,Invitrogen)和1×L-谷氨酰胺 (Gibco)的RPMI 1640 (Gibco)中培养。MPSC1细胞在具有5%FBS和1×L-谷氨酰胺的RPMI 1640中培养。HOC7细胞在含有10%FBS和1×L-谷氨酰胺的DMEM (Gibco)中培养。将细胞在37℃下在含有5%CO₂的气氛中孵育。

[0251] 原代细胞。原代细胞获自Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) 的晚期卵巢癌患者,其经历了由Dana-Farber/Harvard Cancer Center Institutional Review Board (DFHCC IRB)和Partners Human Research Committee批准的方案下的恶性腹水穿刺术或减积手术。根据IRB指南获得患者的同意书。根据先前描述的方案 (Clauss等人,2009)处理

腹水流体并且纯化肿瘤细胞。用于体外实验的原代细胞株在具有10%FBS和1×抗-抗(1x anti-anti) (Invitrogen)的RPMI 1640 中生长。将细胞在37℃下在含有5%CO₂的气氛中孵育。

[0252] 细胞增殖的评估。将原代细胞以约30%的密度接种,并将细胞系以3000至5000个细胞/孔铺板在96孔板中。MOR10703、西妥昔单抗和曲妥珠单抗以其起始浓度(分别为10mg/ml, 2mg/ml和21mg/ml) 的1:1000的浓度加入。在铺板后每3天更换培养基和抗体。使用CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI) 评估细胞增殖和生长,并将相对生长与在铺板当天进行的基线测量进行比较。

[0253] RNA干扰。用NRG1-9 (购自Qiagen) 进行针对NRG1的siRNA。用siRNA序列AAGAGGATGTCAACGGTTA (SEQ ID NO:2) 进行针对HER3的siRNA。对照siRNA获自Dharmacon。使用 LipofectamineTM RNAi Max (Invitrogen) 用连续siRNA进行RNAi。将细胞系以每孔1000至3000个细胞铺板在96孔和6孔板中。在第0 天(铺板当天)、第2天和第4天,用于6孔板的5ul LipofectamineTM RNAiMax和100pmol siRNA连续转染细胞。对于96孔板,在铺板当日以1:10和在第二天和第四天以1:25按比例降低转染体积。每次转染后更换培养基。

[0254] 细胞提取物和蛋白质印迹。使用含有新鲜加入的50mM NaF、0.4mM正钒酸钠和完全蛋白酶抑制剂混合物片剂(Roche)的不含SDS 的RIPA缓冲液(Boston Bioproducts, Ashland, MA) 用于提取物制备。对于蛋白质印迹,用裂解缓冲液洗涤免疫沉淀物三次,通过SDS 凝胶电泳解析,并将分离的蛋白质印迹到用合适的抗体显影的硝酸纤维素膜上。

[0255] 下一代测序。下一代测序由Center for Cancer Genome Discovery 使用OncoPanel版本2 (OPv2) 进行。使用Qiagen DNeasy试剂盒 (Qiagen) 从卵巢癌细胞系和DF细胞株中分离DNA。

[0256] 等同物

[0257] 前述书面说明书被认为足以使本领域技术人员能够实施本发明。前述描述和实施例详细描述了本发明的某些优选实施方案,并且描述了发明人设想的最佳模式。然而,应当理解,无论上述内容在文本中如何详细,本发明可以以许多方式实施,并且本发明应当根据所附权利要求及其任何等同物来解释。

[0001]	序列表															
[0002]	<110> Livingston, David															
[0003]	Liu, Joyce															
[0004]	Drapkin, Ronny															
[0005]	<120> 低级别浆液性卵巢癌中的HER3抑制															
[0006]	<130> 14293-361															
[0007]	<150> 62/025,321															
[0008]	<151> 2014-07-16															
[0009]	<160> 380															
[0010]	<170> PatentIn version 3.5															
[0011]	<210> 1															
[0012]	<211> 1342															
[0013]	<212> PRT															
[0014]	<213> 智人															
[0015]	<400> 1															
[0016]	Met	Arg	Ala	Asn	Asp	Ala	Leu	Gln	Val	Leu	Gly	Leu	Leu	Phe	Ser	Leu
[0017]	1			5						10					15	
[0018]	Ala	Arg	Gly	Ser	Glu	Val	Gly	Asn	Ser	Gln	Ala	Val	Cys	Pro	Gly	Thr
[0019]				20				25					30			
[0020]	Leu	Asn	Gly	Leu	Ser	Val	Thr	Gly	Asp	Ala	Glu	Asn	Gln	Tyr	Gln	Thr
[0021]			35				40					45				
[0022]	Leu	Tyr	Lys	Leu	Tyr	Glu	Arg	Cys	Glu	Val	Val	Met	Gly	Asn	Leu	Glu
[0023]	50					55						60				
[0024]	Ile	Val	Leu	Thr	Gly	His	Asn	Ala	Asp	Leu	Ser	Phe	Leu	Gln	Trp	Ile
[0025]	65				70					75					80	
[0026]	Arg	Glu	Val	Thr	Gly	Tyr	Val	Leu	Val	Ala	Met	Asn	Glu	Phe	Ser	Thr
[0027]				85					90					95		
[0028]	Leu	Pro	Leu	Pro	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Arg	Gly	Thr	Gln	Val	Tyr	Asp
[0029]			100						105					110		
[0030]	Gly	Lys	Phe	Ala	Ile	Phe	Val	Met	Leu	Asn	Tyr	Asn	Thr	Asn	Ser	Ser
[0031]			115					120					125			
[0032]	His	Ala	Leu	Arg	Gln	Leu	Arg	Leu	Thr	Gln	Leu	Thr	Glu	Ile	Leu	Ser
[0033]			130				135						140			
[0034]	Gly	Gly	Val	Tyr	Ile	Glu	Lys	Asn	Asp	Lys	Leu	Cys	His	Met	Asp	Thr
[0035]	145				150					155					160	
[0036]	Ile	Asp	Trp	Arg	Asp	Ile	Val	Arg	Asp	Arg	Asp	Ala	Glu	Ile	Val	Val
[0037]				165					170					175		
[0038]	Lys	Asp	Asn	Gly	Arg	Ser	Cys	Pro	Pro	Cys	His	Glu	Val	Cys	Lys	Gly

[0039]		180		185		190											
[0040]	Arg	Cys	Trp	Gly	Pro	Gly	Ser	Glu	Asp	Cys	Gln	Thr	Leu	Thr	Lys	Thr	
[0041]		195		200		205											
[0042]	Ile	Cys	Ala	Pro	Gln	Cys	Asn	Gly	His	Cys	Phe	Gly	Pro	Asn	Pro	Asn	
[0043]		210		215		220											
[0044]	Gln	Cys	Cys	His	Asp	Glu	Cys	Ala	Gly	Gly	Cys	Ser	Gly	Pro	Gln	Asp	
[0045]	225			230		235											
[0046]	Thr	Asp	Cys	Phe	Ala	Cys	Arg	His	Phe	Asn	Asp	Ser	Gly	Ala	Cys	Val	
[0047]		245		250		255											
[0048]	Pro	Arg	Cys	Pro	Gln	Pro	Leu	Val	Tyr	Asn	Lys	Leu	Thr	Phe	Gln	Leu	
[0049]		260		265		270											
[0050]	Glu	Pro	Asn	Pro	His	Thr	Lys	Tyr	Gln	Tyr	Gly	Gly	Val	Cys	Val	Ala	
[0051]		275		280		285											
[0052]	Ser	Cys	Pro	His	Asn	Phe	Val	Val	Asp	Gln	Thr	Ser	Cys	Val	Arg	Ala	
[0053]		290		295		300											
[0054]	Cys	Pro	Pro	Asp	Lys	Met	Glu	Val	Asp	Lys	Asn	Gly	Leu	Lys	Met	Cys	
[0055]	305			310		315											
[0056]	Glu	Pro	Cys	Gly	Gly	Leu	Cys	Pro	Lys	Ala	Cys	Glu	Gly	Thr	Gly	Ser	
[0057]		325		330		335											
[0058]	Gly	Ser	Arg	Phe	Gln	Thr	Val	Asp	Ser	Ser	Asn	Ile	Asp	Gly	Phe	Val	
[0059]		340		345		350											
[0060]	Asn	Cys	Thr	Lys	Ile	Leu	Gly	Asn	Leu	Asp	Phe	Leu	Ile	Thr	Gly	Leu	
[0061]		355		360		365											
[0062]	Asn	Gly	Asp	Pro	Trp	His	Lys	Ile	Pro	Ala	Leu	Asp	Pro	Glu	Lys	Leu	
[0063]		370		375		380											
[0064]	Asn	Val	Phe	Arg	Thr	Val	Arg	Glu	Ile	Thr	Gly	Tyr	Leu	Asn	Ile	Gln	
[0065]	385			390		395											
[0066]	Ser	Trp	Pro	Pro	His	Met	His	Asn	Phe	Ser	Val	Phe	Ser	Asn	Leu	Thr	
[0067]		405		410		415											
[0068]	Thr	Ile	Gly	Gly	Arg	Ser	Leu	Tyr	Asn	Arg	Gly	Phe	Ser	Leu	Leu	Ile	
[0069]		420		425		430											
[0070]	Met	Lys	Asn	Leu	Asn	Val	Thr	Ser	Leu	Gly	Phe	Arg	Ser	Leu	Lys	Glu	
[0071]		435		440		445											
[0072]	Ile	Ser	Ala	Gly	Arg	Ile	Tyr	Ile	Ser	Ala	Asn	Arg	Gln	Leu	Cys	Tyr	
[0073]		450		455		460											
[0074]	His	His	Ser	Leu	Asn	Trp	Thr	Lys	Val	Leu	Arg	Gly	Pro	Thr	Glu	Glu	
[0075]	465			470		475											
[0076]	Arg	Leu	Asp	Ile	Lys	His	Asn	Arg	Pro	Arg	Arg	Asp	Cys	Val	Ala	Glu	
[0077]		485		490		495											

[0078]	Gly	Lys	Val	Cys	Asp	Pro	Leu	Cys	Ser	Ser	Gly	Gly	Cys	Trp	Gly	Pro
[0079]				500					505					510		
[0080]	Gly	Pro	Gly	Gln	Cys	Leu	Ser	Cys	Arg	Asn	Tyr	Ser	Arg	Gly	Gly	Val
[0081]				515					520					525		
[0082]	Cys	Val	Thr	His	Cys	Asn	Phe	Leu	Asn	Gly	Glu	Pro	Arg	Glu	Phe	Ala
[0083]				530					535					540		
[0084]	His	Glu	Ala	Glu	Cys	Phe	Ser	Cys	His	Pro	Glu	Cys	Gln	Pro	Met	Glu
[0085]				545					550					555		560
[0086]	Gly	Thr	Ala	Thr	Cys	Asn	Gly	Ser	Gly	Ser	Asp	Thr	Cys	Ala	Gln	Cys
[0087]					565					570					575	
[0088]	Ala	His	Phe	Arg	Asp	Gly	Pro	His	Cys	Val	Ser	Ser	Cys	Pro	His	Gly
[0089]				580						585					590	
[0090]	Val	Leu	Gly	Ala	Lys	Gly	Pro	Ile	Tyr	Lys	Tyr	Pro	Asp	Val	Gln	Asn
[0091]				595					600					605		
[0092]	Glu	Cys	Arg	Pro	Cys	His	Glu	Asn	Cys	Thr	Gln	Gly	Cys	Lys	Gly	Pro
[0093]				610						615				620		
[0094]	Glu	Leu	Gln	Asp	Cys	Leu	Gly	Gln	Thr	Leu	Val	Leu	Ile	Gly	Lys	Thr
[0095]				625						630				635		640
[0096]	His	Leu	Thr	Met	Ala	Leu	Thr	Val	Ile	Ala	Gly	Leu	Val	Val	Ile	Phe
[0097]					645					650					655	
[0098]	Met	Met	Leu	Gly	Gly	Thr	Phe	Leu	Tyr	Trp	Arg	Gly	Arg	Arg	Ile	Gln
[0099]				660						665					670	
[0100]	Asn	Lys	Arg	Ala	Met	Arg	Arg	Tyr	Leu	Glu	Arg	Gly	Glu	Ser	Ile	Glu
[0101]				675						680					685	
[0102]	Pro	Leu	Asp	Pro	Ser	Glu	Lys	Ala	Asn	Lys	Val	Leu	Ala	Arg	Ile	Phe
[0103]				690						695					700	
[0104]	Lys	Glu	Thr	Glu	Leu	Arg	Lys	Leu	Lys	Val	Leu	Gly	Ser	Gly	Val	Phe
[0105]				705						710				715		720
[0106]	Gly	Thr	Val	His	Lys	Gly	Val	Trp	Ile	Pro	Glu	Gly	Glu	Ser	Ile	Lys
[0107]					725					730					735	
[0108]	Ile	Pro	Val	Cys	Ile	Lys	Val	Ile	Glu	Asp	Lys	Ser	Gly	Arg	Gln	Ser
[0109]				740						745					750	
[0110]	Phe	Gln	Ala	Val	Thr	Asp	His	Met	Leu	Ala	Ile	Gly	Ser	Leu	Asp	His
[0111]				755						760					765	
[0112]	Ala	His	Ile	Val	Arg	Leu	Leu	Gly	Leu	Cys	Pro	Gly	Ser	Ser	Leu	Gln
[0113]				770						775					780	
[0114]	Leu	Val	Thr	Gln	Tyr	Leu	Pro	Leu	Gly	Ser	Leu	Leu	Asp	His	Val	Arg
[0115]				785						790					795	800
[0116]	Gln	His	Arg	Gly	Ala	Leu	Gly	Pro	Gln	Leu	Leu	Leu	Asn	Trp	Gly	Val

[0117]		805		810		815
[0118]	Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His					
[0119]		820		825		830
[0120]	Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val					
[0121]		835		840		845
[0122]	Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys					
[0123]		850		855		860
[0124]	Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu					
[0125]	865		870		875	880
[0126]	Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser					
[0127]		885		890		895
[0128]	Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr					
[0129]		900		905		910
[0130]	Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu					
[0131]		915		920		925
[0132]	Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met					
[0133]		930		935		940
[0134]	Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu					
[0135]	945		950		955	960
[0136]	Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu					
[0137]		965		970		975
[0138]	Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro					
[0139]		980		985		990
[0140]	His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu					
[0141]		995		1000		1005
[0142]	Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala					
[0143]		1010		1015		1020
[0144]	Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu					
[0145]		1025		1030		1035
[0146]	Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly					
[0147]		1040		1045		1050
[0148]	Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu					
[0149]		1055		1060		1065
[0150]	Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser					
[0151]		1070		1075		1080
[0152]	Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu					
[0153]		1085		1090		1095
[0154]	Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser					
[0155]		1100		1105		1110

[0156]	Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly
[0157]	1115 1120 1125
[0158]	Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val
[0159]	1130 1135 1140
[0160]	Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly
[0161]	1145 1150 1155
[0162]	Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg
[0163]	1160 1165 1170
[0164]	Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr
[0165]	1175 1180 1185
[0166]	Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg
[0167]	1190 1195 1200
[0168]	Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu
[0169]	1205 1210 1215
[0170]	Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala
[0171]	1220 1225 1230
[0172]	Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile
[0173]	1235 1240 1245
[0174]	Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met
[0175]	1250 1255 1260
[0176]	Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala
[0177]	1265 1270 1275
[0178]	Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg
[0179]	1280 1285 1290
[0180]	Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala
[0181]	1295 1300 1305
[0182]	Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe
[0183]	1310 1315 1320
[0184]	Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn
[0185]	1325 1330 1335
[0186]	Ala Gln Arg Thr
[0187]	1340
[0188]	<210> 2
[0189]	<211> 5
[0190]	<212> PRT
[0191]	<213> 智人
[0192]	<400> 2
[0193]	Ser Tyr Ala Met Ser
[0194]	1 5

[0195]	<210> 3
[0196]	<211> 16
[0197]	<212> PRT
[0198]	<213> 智人
[0199]	<400> 3
[0200]	Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
[0201]	1 5 10 15
[0202]	<210> 4
[0203]	<211> 8
[0204]	<212> PRT
[0205]	<213> 智人
[0206]	<400> 4
[0207]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[0208]	1 5
[0209]	<210> 5
[0210]	<211> 11
[0211]	<212> PRT
[0212]	<213> 智人
[0213]	<400> 5
[0214]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[0215]	1 5 10
[0216]	<210> 6
[0217]	<211> 7
[0218]	<212> PRT
[0219]	<213> 智人
[0220]	<400> 6
[0221]	Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[0222]	1 5
[0223]	<210> 7
[0224]	<211> 9
[0225]	<212> PRT
[0226]	<213> 智人
[0227]	<400> 7
[0228]	Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[0229]	1 5
[0230]	<210> 8
[0231]	<211> 7
[0232]	<212> PRT
[0233]	<213> 智人

[0234] <400> 8
[0235] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[0236] 1 5
[0237] <210> 9
[0238] <211> 5
[0239] <212> PRT
[0240] <213> 智人
[0241] <400> 9
[0242] Gly Ala Val Gly Arg
[0243] 1 5
[0244] <210> 10
[0245] <211> 8
[0246] <212> PRT
[0247] <213> 智人
[0248] <400> 10
[0249] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[0250] 1 5
[0251] <210> 11
[0252] <211> 7
[0253] <212> PRT
[0254] <213> 智人
[0255] <400> 11
[0256] Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[0257] 1 5
[0258] <210> 12
[0259] <211> 3
[0260] <212> PRT
[0261] <213> 智人
[0262] <400> 12
[0263] Gly Ala Ser
[0264] 1
[0265] <210> 13
[0266] <211> 6
[0267] <212> PRT
[0268] <213> 智人
[0269] <400> 13
[0270] Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
[0271] 1 5
[0272] <210> 14

[0273]	<211>	107
[0274]	<212>	PRT
[0275]	<213>	智人
[0276]	<400>	14
[0277]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[0278]	1	5 10 15
[0279]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[0280]	20	25 30
[0281]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[0282]	35	40 45
[0283]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0284]	50	55 60
[0285]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[0286]	65	70 75 80
[0287]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[0288]	85	90 95
[0289]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[0290]	100	105
[0291]	<210>	15
[0292]	<211>	116
[0293]	<212>	PRT
[0294]	<213>	智人
[0295]	<400>	15
[0296]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[0297]	1	5 10 15
[0298]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[0299]	20	25 30
[0300]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0301]	35	40 45
[0302]	Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys	
[0303]	50	55 60
[0304]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu	
[0305]	65	70 75 80
[0306]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala	
[0307]	85	90 95
[0308]	Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[0309]	100	105 110
[0310]	Thr Val Ser Ser	
[0311]	115	

[0312]	<210> 16
[0313]	<211> 321
[0314]	<212> DNA
[0315]	<213> 智人
[0316]	<400> 16
[0317]	gatatccaga tgacccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
[0318]	attacctgca gagcgagcca gggatatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
[0319]	ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggg gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
[0320]	cgttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
[0321]	gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300
[0322]	ggtacgaaag ttgaaattaa a 321
[0323]	<210> 17
[0324]	<211> 348
[0325]	<212> DNA
[0326]	<213> 智人
[0327]	<400> 17
[0328]	caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
[0329]	agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
[0330]	cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggt actggtgctg ttggtcgtac ttattatcct 180
[0331]	gattctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
[0332]	caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat 300
[0333]	gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348
[0334]	<210> 18
[0335]	<211> 214
[0336]	<212> PRT
[0337]	<213> 智人
[0338]	<400> 18
[0339]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0340]	1 5 10 15
[0341]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[0342]	20 25 30
[0343]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0344]	35 40 45
[0345]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0346]	50 55 60
[0347]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0348]	65 70 75 80
[0349]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
[0350]	85 90 95

[0351]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
[0352]				100					105						110	
[0353]	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
[0354]			115					120					125			
[0355]	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
[0356]		130						135					140			
[0357]	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
[0358]	145					150					155					160
[0359]	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
[0360]					165					170					175	
[0361]	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
[0362]			180						185					190		
[0363]	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
[0364]			195					200						205		
[0365]	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
[0366]		210														
[0367]	<210>	19														
[0368]	<211>	446														
[0369]	<212>	PRT														
[0370]	<213>	智人														
[0371]	<400>	19														
[0372]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0373]	1			5					10					15		
[0374]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[0375]			20						25					30		
[0376]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0377]		35						40					45			
[0378]	Ser	Val	Thr	Gly	Ala	Val	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
[0379]		50					55					60				
[0380]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
[0381]	65					70					75					80
[0382]	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[0383]				85						90					95	
[0384]	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
[0385]			100						105					110		
[0386]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[0387]			115					120					125			
[0388]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[0389]		130						135					140			

[0390]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[0391]	145					150					155					160
[0392]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[0393]					165					170						175
[0394]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[0395]					180					185						190
[0396]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[0397]					195					200					205	
[0398]	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[0399]					210					215					220	
[0400]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[0401]	225					230					235					240
[0402]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
[0403]					245						250					255
[0404]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
[0405]					260						265					270
[0406]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[0407]					275											285
[0408]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[0409]					290											300
[0410]	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[0411]	305					310						315				320
[0412]	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
[0413]					325						330					335
[0414]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
[0415]					340						345					350
[0416]	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
[0417]					355						360					365
[0418]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
[0419]					370							375				380
[0420]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
[0421]	385					390						395				400
[0422]	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
[0423]					405						410					415
[0424]	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
[0425]					420						425					430
[0426]	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
[0427]					435							440				445
[0428]	<210>	20														

[0429] <211> 5
[0430] <212> PRT
[0431] <213> 智人
[0432] <400> 20
[0433] Ser Tyr Ala Met Ser
[0434] 1 5
[0435] <210> 21
[0436] <211> 17
[0437] <212> PRT
[0438] <213> 智人
[0439] <400> 21
[0440] Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0441] 1 5 10 15
[0442] Gly
[0443] <210> 22
[0444] <211> 8
[0445] <212> PRT
[0446] <213> 智人
[0447] <400> 22
[0448] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[0449] 1 5
[0450] <210> 23
[0451] <211> 11
[0452] <212> PRT
[0453] <213> 智人
[0454] <400> 23
[0455] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[0456] 1 5 10
[0457] <210> 24
[0458] <211> 7
[0459] <212> PRT
[0460] <213> 智人
[0461] <400> 24
[0462] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[0463] 1 5
[0464] <210> 25
[0465] <211> 9
[0466] <212> PRT
[0467] <213> 智人

[0468] <400> 25
[0469] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[0470] 1 5
[0471] <210> 26
[0472] <211> 7
[0473] <212> PRT
[0474] <213> 智人
[0475] <400> 26
[0476] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[0477] 1 5
[0478] <210> 27
[0479] <211> 6
[0480] <212> PRT
[0481] <213> 智人
[0482] <400> 27
[0483] Ser Ala Trp Gly His Val
[0484] 1 5
[0485] <210> 28
[0486] <211> 8
[0487] <212> PRT
[0488] <213> 智人
[0489] <400> 28
[0490] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[0491] 1 5
[0492] <210> 29
[0493] <211> 7
[0494] <212> PRT
[0495] <213> 智人
[0496] <400> 29
[0497] Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[0498] 1 5
[0499] <210> 30
[0500] <211> 3
[0501] <212> PRT
[0502] <213> 智人
[0503] <400> 30
[0504] Gly Ala Ser
[0505] 1
[0506] <210> 31

[0507]	<211> 6
[0508]	<212> PRT
[0509]	<213> 智人
[0510]	<400> 31
[0511]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
[0512]	1 5
[0513]	<210> 32
[0514]	<211> 107
[0515]	<212> PRT
[0516]	<213> 智人
[0517]	<400> 32
[0518]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0519]	1 5 10 15
[0520]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[0521]	20 25 30
[0522]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0523]	35 40 45
[0524]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0525]	50 55 60
[0526]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0527]	65 70 75 80
[0528]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
[0529]	85 90 95
[0530]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0531]	100 105
[0532]	<210> 33
[0533]	<211> 117
[0534]	<212> PRT
[0535]	<213> 智人
[0536]	<400> 33
[0537]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0538]	1 5 10 15
[0539]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[0540]	20 25 30
[0541]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0542]	35 40 45
[0543]	Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0544]	50 55 60
[0545]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[0546]	65	70	75	80
[0547]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0548]	85	90	95	
[0549]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
[0550]	100	105	110	
[0551]	Val Thr Val Ser Ser			
[0552]	115			
[0553]	<210> 34			
[0554]	<211> 321			
[0555]	<212> DNA			
[0556]	<213> 智人			
[0557]	<400> 34			
[0558]	gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc	60		
[0559]	attacctgca gagecgagcca gggatatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca	120		
[0560]	ggtaaagcac cgaaactatt aatttatgggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc	180		
[0561]	cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct	240		
[0562]	gaagactttg cggttttatta ttgccagcag tattcttctt ttccctactac ctttggccag	300		
[0563]	ggtacgaaag ttgaaattaa a	321		
[0564]	<210> 35			
[0565]	<211> 351			
[0566]	<212> DNA			
[0567]	<213> 智人			
[0568]	<400> 35			
[0569]	caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg	60		
[0570]	agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc	120		
[0571]	cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggt atttctgctt ggggtcatgt taagtattat	180		
[0572]	gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat	240		
[0573]	ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggggt	300		
[0574]	gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a	351		
[0575]	<210> 36			
[0576]	<211> 214			
[0577]	<212> PRT			
[0578]	<213> 智人			
[0579]	<400> 36			
[0580]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[0581]	1	5	10	15
[0582]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp			
[0583]	20	25	30	
[0584]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			

[0585]	35	40	45
[0586]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[0587]	50	55	60
[0588]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0589]	65	70	75
[0590]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr		
[0591]	85	90	95
[0592]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[0593]	100	105	110
[0594]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[0595]	115	120	125
[0596]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[0597]	130	135	140
[0598]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[0599]	145	150	155
[0600]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[0601]	165	170	175
[0602]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[0603]	180	185	190
[0604]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[0605]	195	200	205
[0606]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0607]	210		
[0608]	<210> 37		
[0609]	<211> 447		
[0610]	<212> PRT		
[0611]	<213> 智人		
[0612]	<400> 37		
[0613]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[0614]	1	5	10
[0615]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[0616]	20	25	30
[0617]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0618]	35	40	45
[0619]	Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[0620]	50	55	60
[0621]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0622]	65	70	75
[0623]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		

[0624]		85		90		95											
[0625]	Ala	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
[0626]				100					105					110			
[0627]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	
[0628]				115					120					125			
[0629]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	
[0630]				130					135					140			
[0631]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	
[0632]	145					150					155				160		
[0633]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	
[0634]					165					170					175		
[0635]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	
[0636]				180					185					190			
[0637]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	
[0638]				195					200					205			
[0639]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	
[0640]				210					215					220			
[0641]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	
[0642]	225					230					235				240		
[0643]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
[0644]					245					250					255		
[0645]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	
[0646]				260						265					270		
[0647]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	
[0648]				275					280					285			
[0649]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	
[0650]				290					295					300			
[0651]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	
[0652]	305					310					315				320		
[0653]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	
[0654]					325					330					335		
[0655]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	
[0656]				340						345					350		
[0657]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	
[0658]				355					360						365		
[0659]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	
[0660]				370					375					380			
[0661]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	
[0662]	385					390					395					400	

[0663]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[0664]	405 410 415
[0665]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[0666]	420 425 430
[0667]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0668]	435 440 445
[0669]	<210> 38
[0670]	<211> 5
[0671]	<212> PRT
[0672]	<213> 智人
[0673]	<400> 38
[0674]	Ser Tyr Ala Met Ser
[0675]	1 5
[0676]	<210> 39
[0677]	<211> 17
[0678]	<212> PRT
[0679]	<213> 智人
[0680]	<400> 39
[0681]	Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0682]	1 5 10 15
[0683]	Gly
[0684]	<210> 40
[0685]	<211> 8
[0686]	<212> PRT
[0687]	<213> 智人
[0688]	<400> 40
[0689]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[0690]	1 5
[0691]	<210> 41
[0692]	<211> 11
[0693]	<212> PRT
[0694]	<213> 智人
[0695]	<400> 41
[0696]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[0697]	1 5 10
[0698]	<210> 42
[0699]	<211> 7
[0700]	<212> PRT
[0701]	<213> 智人

[0702] <400> 42
[0703] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[0704] 1 5
[0705] <210> 43
[0706] <211> 9
[0707] <212> PRT
[0708] <213> 智人
[0709] <400> 43
[0710] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[0711] 1 5
[0712] <210> 44
[0713] <211> 7
[0714] <212> PRT
[0715] <213> 智人
[0716] <400> 44
[0717] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[0718] 1 5
[0719] <210> 45
[0720] <211> 6
[0721] <212> PRT
[0722] <213> 智人
[0723] <400> 45
[0724] Asn Ser Gln Gly Lys Ser
[0725] 1 5
[0726] <210> 46
[0727] <211> 8
[0728] <212> PRT
[0729] <213> 智人
[0730] <400> 46
[0731] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[0732] 1 5
[0733] <210> 47
[0734] <211> 7
[0735] <212> PRT
[0736] <213> 智人
[0737] <400> 47
[0738] Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[0739] 1 5
[0740] <210> 48

[0741]	<211>	3
[0742]	<212>	PRT
[0743]	<213>	智人
[0744]	<400>	48
[0745]	Gly Ala Ser	
[0746]	1	
[0747]	<210>	49
[0748]	<211>	6
[0749]	<212>	PRT
[0750]	<213>	智人
[0751]	<400>	49
[0752]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[0753]	1	5
[0754]	<210>	50
[0755]	<211>	107
[0756]	<212>	PRT
[0757]	<213>	智人
[0758]	<400>	50
[0759]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[0760]	1	5 10 15
[0761]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[0762]		20 25 30
[0763]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[0764]		35 40 45
[0765]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0766]		50 55 60
[0767]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[0768]		65 70 75 80
[0769]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[0770]		85 90 95
[0771]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[0772]		100 105
[0773]	<210>	51
[0774]	<211>	117
[0775]	<212>	PRT
[0776]	<213>	智人
[0777]	<400>	51
[0778]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[0779]	1	5 10 15

[0780]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[0781]	20	25 30
[0782]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0783]	35	40 45
[0784]	Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[0785]	50	55 60
[0786]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[0787]	65	70 75 80
[0788]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0789]	85	90 95
[0790]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[0791]	100	105 110
[0792]	Val Thr Val Ser Ser	
[0793]	115	
[0794]	<210> 52	
[0795]	<211> 321	
[0796]	<212> DNA	
[0797]	<213> 智人	
[0798]	<400> 52	
[0799]	gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60	
[0800]	attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120	
[0801]	ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggg gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180	
[0802]	cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240	
[0803]	gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300	
[0804]	ggtacgaaag ttgaaattaa a 321	
[0805]	<210> 53	
[0806]	<211> 351	
[0807]	<212> DNA	
[0808]	<213> 智人	
[0809]	<400> 53	
[0810]	caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60	
[0811]	agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgca tgagctgggt gcgccaagcc 120	
[0812]	cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgct attaattctc aggtaagtc tacttattat 180	
[0813]	gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240	
[0814]	ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttgggggt 300	
[0815]	gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctgggtga cggtagctc a 351	
[0816]	<210> 54	
[0817]	<211> 214	
[0818]	<212> PRT	

[0819]	<213> 智人															
[0820]	<400> 54															
[0821]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[0822]	1				5					10					15	
[0823]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Trp
[0824]				20					25					30		
[0825]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[0826]			35					40					45			
[0827]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[0828]		50					55					60				
[0829]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[0830]	65					70					75				80	
[0831]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Ser	Phe	Pro	Thr
[0832]					85					90					95	
[0833]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
[0834]				100					105					110		
[0835]	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
[0836]			115					120					125			
[0837]	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
[0838]		130					135					140				
[0839]	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
[0840]	145					150					155				160	
[0841]	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
[0842]				165					170					175		
[0843]	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
[0844]			180						185					190		
[0845]	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
[0846]			195					200					205			
[0847]	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
[0848]		210														
[0849]	<210> 55															
[0850]	<211> 447															
[0851]	<212> PRT															
[0852]	<213> 智人															
[0853]	<400> 55															
[0854]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0855]	1				5					10					15	
[0856]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[0857]				20					25					30		

[0858]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0859]	35 40 45
[0860]	Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0861]	50 55 60
[0862]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0863]	65 70 75 80
[0864]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0865]	85 90 95
[0866]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[0867]	100 105 110
[0868]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[0869]	115 120 125
[0870]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[0871]	130 135 140
[0872]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[0873]	145 150 155 160
[0874]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[0875]	165 170 175
[0876]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[0877]	180 185 190
[0878]	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[0879]	195 200 205
[0880]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[0881]	210 215 220
[0882]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[0883]	225 230 235 240
[0884]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[0885]	245 250 255
[0886]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[0887]	260 265 270
[0888]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[0889]	275 280 285
[0890]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[0891]	290 295 300
[0892]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[0893]	305 310 315 320
[0894]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[0895]	325 330 335
[0896]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

[0897]	340	345	350
[0898]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[0899]	355	360	365
[0900]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[0901]	370	375	380
[0902]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[0903]	385	390	395
[0904]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[0905]	405	410	415
[0906]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[0907]	420	425	430
[0908]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0909]	435	440	445
[0910]	<210> 56		
[0911]	<211> 5		
[0912]	<212> PRT		
[0913]	<213> 智人		
[0914]	<400> 56		
[0915]	Ser Tyr Ala Met Ser		
[0916]	1	5	
[0917]	<210> 57		
[0918]	<211> 17		
[0919]	<212> PRT		
[0920]	<213> 智人		
[0921]	<400> 57		
[0922]	Val Ile Asn Pro Ser Gly Asn Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[0923]	1	5	10
[0924]	Gly		15
[0925]	<210> 58		
[0926]	<211> 8		
[0927]	<212> PRT		
[0928]	<213> 智人		
[0929]	<400> 58		
[0930]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile		
[0931]	1	5	
[0932]	<210> 59		
[0933]	<211> 11		
[0934]	<212> PRT		
[0935]	<213> 智人		

[0936] <400> 59
[0937] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[0938] 1 5 10
[0939] <210> 60
[0940] <211> 7
[0941] <212> PRT
[0942] <213> 智人
[0943] <400> 60
[0944] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[0945] 1 5
[0946] <210> 61
[0947] <211> 9
[0948] <212> PRT
[0949] <213> 智人
[0950] <400> 61
[0951] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[0952] 1 5
[0953] <210> 62
[0954] <211> 7
[0955] <212> PRT
[0956] <213> 智人
[0957] <400> 62
[0958] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[0959] 1 5
[0960] <210> 63
[0961] <211> 6
[0962] <212> PRT
[0963] <213> 智人
[0964] <400> 63
[0965] Asn Pro Ser Gly Asn Phe
[0966] 1 5
[0967] <210> 64
[0968] <211> 8
[0969] <212> PRT
[0970] <213> 智人
[0971] <400> 64
[0972] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[0973] 1 5
[0974] <210> 65

120

[1014]	<210> 69
[1015]	<211> 117
[1016]	<212> PRT
[1017]	<213> 智人
[1018]	<400> 69
[1019]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1020]	1 5 10 15
[1021]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1022]	20 25 30
[1023]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1024]	35 40 45
[1025]	Ser Val Ile Asn Pro Ser Gly Asn Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
[1026]	50 55 60
[1027]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1028]	65 70 75 80
[1029]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1030]	85 90 95
[1031]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1032]	100 105 110
[1033]	Val Thr Val Ser Ser
[1034]	115
[1035]	<210> 70
[1036]	<211> 321
[1037]	<212> DNA
[1038]	<213> 智人
[1039]	<400> 70
[1040]	gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
[1041]	attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
[1042]	ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
[1043]	cgttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
[1044]	gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300
[1045]	ggtacgaaag ttgaaattaa a 321
[1046]	<210> 71
[1047]	<211> 351
[1048]	<212> DNA
[1049]	<213> 智人
[1050]	<400> 71
[1051]	caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
[1052]	agctgcgcgg cctccgatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120

[1053] cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggtt attaatcctt ctggtaatTT tactaattat 180
 [1054] gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 [1055] ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttgggggt 300
 [1056] gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351
 [1057] <210> 72
 [1058] <211> 214
 [1059] <212> PRT
 [1060] <213> 智人
 [1061] <400> 72
 [1062] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1063] 1 5 10 15
 [1064] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 [1065] 20 25 30
 [1066] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [1067] 35 40 45
 [1068] Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1069] 50 55 60
 [1070] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1071] 65 70 75 80
 [1072] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 [1073] 85 90 95
 [1074] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [1075] 100 105 110
 [1076] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [1077] 115 120 125
 [1078] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [1079] 130 135 140
 [1080] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [1081] 145 150 155 160
 [1082] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [1083] 165 170 175
 [1084] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [1085] 180 185 190
 [1086] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [1087] 195 200 205
 [1088] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [1089] 210
 [1090] <210> 73
 [1091] <211> 447

[1092]	<212>	PRT
[1093]	<213>	智人
[1094]	<400>	73
[1095]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1096]	1	5 10 15
[1097]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[1098]	20 25 30	
[1099]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1100]	35 40 45	
[1101]	Ser Val Ile Asn Pro Ser Gly Asn Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val	
[1102]	50 55 60	
[1103]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1104]	65 70 75 80	
[1105]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1106]	85 90 95	
[1107]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[1108]	100 105 110	
[1109]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu	
[1110]	115 120 125	
[1111]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys	
[1112]	130 135 140	
[1113]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser	
[1114]	145 150 155 160	
[1115]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser	
[1116]	165 170 175	
[1117]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser	
[1118]	180 185 190	
[1119]	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn	
[1120]	195 200 205	
[1121]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His	
[1122]	210 215 220	
[1123]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val	
[1124]	225 230 235 240	
[1125]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr	
[1126]	245 250 255	
[1127]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu	
[1128]	260 265 270	
[1129]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys	
[1130]	275 280 285	

[1131]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[1132]	290						295					300				
[1133]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[1134]	305					310					315					320
[1135]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[1136]					325					330					335	
[1137]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[1138]				340					345					350		
[1139]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[1140]			355					360					365			
[1141]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[1142]	370						375					380				
[1143]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[1144]	385					390					395					400
[1145]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
[1146]					405					410					415	
[1147]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[1148]					420					425				430		
[1149]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
[1150]			435					440					445			
[1151]	<210>	74														
[1152]	<211>	5														
[1153]	<212>	PRT														
[1154]	<213>	智人														
[1155]	<400>	74														
[1156]	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser											
[1157]	1				5											
[1158]	<210>	75														
[1159]	<211>	16														
[1160]	<212>	PRT														
[1161]	<213>	智人														
[1162]	<400>	75														
[1163]	Asn	Thr	Ser	Pro	Ile	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Gly	Ser	Val	Lys	Gly
[1164]	1				5					10					15	
[1165]	<210>	76														
[1166]	<211>	8														
[1167]	<212>	PRT														
[1168]	<213>	智人														
[1169]	<400>	76														

[1170] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[1171] 1 5
[1172] <210> 77
[1173] <211> 11
[1174] <212> PRT
[1175] <213> 智人
[1176] <400> 77
[1177] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[1178] 1 5 10
[1179] <210> 78
[1180] <211> 7
[1181] <212> PRT
[1182] <213> 智人
[1183] <400> 78
[1184] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[1185] 1 5
[1186] <210> 79
[1187] <211> 9
[1188] <212> PRT
[1189] <213> 智人
[1190] <400> 79
[1191] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[1192] 1 5
[1193] <210> 80
[1194] <211> 7
[1195] <212> PRT
[1196] <213> 智人
[1197] <400> 80
[1198] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1199] 1 5
[1200] <210> 81
[1201] <211> 5
[1202] <212> PRT
[1203] <213> 智人
[1204] <400> 81
[1205] Ser Pro Ile Gly Tyr
[1206] 1 5
[1207] <210> 82
[1208] <211> 8

[1209]	<212>	PRT
[1210]	<213>	智人
[1211]	<400>	82
[1212]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile	
[1213]	1	5
[1214]	<210>	83
[1215]	<211>	7
[1216]	<212>	PRT
[1217]	<213>	智人
[1218]	<400>	83
[1219]	Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[1220]	1	5
[1221]	<210>	84
[1222]	<211>	3
[1223]	<212>	PRT
[1224]	<213>	智人
[1225]	<400>	84
[1226]	Gly Ala Ser	
[1227]	1	
[1228]	<210>	85
[1229]	<211>	6
[1230]	<212>	PRT
[1231]	<213>	智人
[1232]	<400>	85
[1233]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[1234]	1	5
[1235]	<210>	86
[1236]	<211>	107
[1237]	<212>	PRT
[1238]	<213>	智人
[1239]	<400>	86
[1240]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1241]	1	5 10 15
[1242]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[1243]		20 25 30
[1244]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1245]		35 40 45
[1246]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1247]		50 55 60

[1248]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1249]	65	70 75 80
[1250]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[1251]		85 90 95
[1252]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1253]		100 105
[1254]	<210>	87
[1255]	<211>	116
[1256]	<212>	PRT
[1257]	<213>	智人
[1258]	<400>	87
[1259]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1260]	1	5 10 15
[1261]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[1262]		20 25 30
[1263]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1264]		35 40 45
[1265]	Ser Asn Thr Ser Pro Ile Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys	
[1266]		50 55 60
[1267]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu	
[1268]	65	70 75 80
[1269]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala	
[1270]		85 90 95
[1271]	Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[1272]		100 105 110
[1273]	Thr Val Ser Ser	
[1274]		115
[1275]	<210>	88
[1276]	<211>	321
[1277]	<212>	DNA
[1278]	<213>	智人
[1279]	<400>	88
[1280]	gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60	
[1281]	attacctgca gagegagcca gggatatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120	
[1282]	ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggg gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180	
[1283]	cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240	
[1284]	gaagactttg cggttttatta ttgccagcag tattcttctt ttctactac ctttggccag 300	
[1285]	ggtacgaaag ttgaaattaa a 321	
[1286]	<210>	89

[1287]	<211>	348
[1288]	<212>	DNA
[1289]	<213>	智人
[1290]	<400>	89
[1291]	caggtgcaat	tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
[1292]	agctgcgcgg	cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
[1293]	cctgggaagg	gtctcgagtg ggtgagcaat acttctccta ttggttatac ttattatgct 180
[1294]	ggttctgtta	agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg 240
[1295]	caaatgaaca	gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat 300
[1296]	gagggttttg	atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca 348
[1297]	<210>	90
[1298]	<211>	214
[1299]	<212>	PRT
[1300]	<213>	智人
[1301]	<400>	90
[1302]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1303]	1	5 10 15
[1304]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[1305]	20 25 30	
[1306]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1307]	35 40 45	
[1308]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1309]	50 55 60	
[1310]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1311]	65 70 75 80	
[1312]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[1313]	85 90 95	
[1314]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[1315]	100 105 110	
[1316]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[1317]	115 120 125	
[1318]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[1319]	130 135 140	
[1320]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[1321]	145 150 155 160	
[1322]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[1323]	165 170 175	
[1324]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[1325]	180 185 190	

[1326]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1327]	195 200 205
[1328]	Phe Asn Arg Gly Glu Ala
[1329]	210
[1330]	<210> 91
[1331]	<211> 218
[1332]	<212> PRT
[1333]	<213> 智人
[1334]	<400> 91
[1335]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1336]	1 5 10 15
[1337]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1338]	20 25 30
[1339]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1340]	35 40 45
[1341]	Ser Asn Thr Ser Pro Ile Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys
[1342]	50 55 60
[1343]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[1344]	65 70 75 80
[1345]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[1346]	85 90 95
[1347]	Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[1348]	100 105 110
[1349]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[1350]	115 120 125
[1351]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[1352]	130 135 140
[1353]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[1354]	145 150 155 160
[1355]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[1356]	165 170 175
[1357]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[1358]	180 185 190
[1359]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[1360]	195 200 205
[1361]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[1362]	210 215
[1363]	<210> 92
[1364]	<211> 5

[1365]	<212>	PRT
[1366]	<213>	智人
[1367]	<400>	92
[1368]	Ser Tyr Ala Met Ser	
[1369]	1	5
[1370]	<210>	93
[1371]	<211>	17
[1372]	<212>	PRT
[1373]	<213>	智人
[1374]	<400>	93
[1375]	Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys	
[1376]	1	5 10 15
[1377]	Gly	
[1378]	<210>	94
[1379]	<211>	8
[1380]	<212>	PRT
[1381]	<213>	智人
[1382]	<400>	94
[1383]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile	
[1384]	1	5
[1385]	<210>	95
[1386]	<211>	11
[1387]	<212>	PRT
[1388]	<213>	智人
[1389]	<400>	95
[1390]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala	
[1391]	1	5 10
[1392]	<210>	96
[1393]	<211>	7
[1394]	<212>	PRT
[1395]	<213>	智人
[1396]	<400>	96
[1397]	Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser	
[1398]	1	5
[1399]	<210>	97
[1400]	<211>	9
[1401]	<212>	PRT
[1402]	<213>	智人
[1403]	<400>	97

[1404] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[1405] 1 5
[1406] <210> 98
[1407] <211> 7
[1408] <212> PRT
[1409] <213> 智人
[1410] <400> 98
[1411] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1412] 1 5
[1413] <210> 99
[1414] <211> 6
[1415] <212> PRT
[1416] <213> 智人
[1417] <400> 99
[1418] Gly Ala Val Gly Arg Ser
[1419] 1 5
[1420] <210> 100
[1421] <211> 8
[1422] <212> PRT
[1423] <213> 智人
[1424] <400> 100
[1425] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[1426] 1 5
[1427] <210> 101
[1428] <211> 7
[1429] <212> PRT
[1430] <213> 智人
[1431] <400> 101
[1432] Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[1433] 1 5
[1434] <210> 102
[1435] <211> 3
[1436] <212> PRT
[1437] <213> 智人
[1438] <400> 102
[1439] Gly Ala Ser
[1440] 1
[1441] <210> 103
[1442] <211> 6

[1443]	<212>	PRT
[1444]	<213>	智人
[1445]	<400>	103
[1446]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[1447]	1	5
[1448]	<210>	104
[1449]	<211>	107
[1450]	<212>	PRT
[1451]	<213>	智人
[1452]	<400>	104
[1453]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1454]	1	5 10 15
[1455]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[1456]	20	25 30
[1457]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1458]	35	40 45
[1459]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1460]	50	55 60
[1461]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1462]	65	70 75 80
[1463]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[1464]	85	90 95
[1465]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1466]	100	105
[1467]	<210>	105
[1468]	<211>	117
[1469]	<212>	PRT
[1470]	<213>	智人
[1471]	<400>	105
[1472]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1473]	1	5 10 15
[1474]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[1475]	20	25 30
[1476]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1477]	35	40 45
[1478]	Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
[1479]	50	55 60
[1480]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1481]	65	70 75 80

[1482]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1483]		85	90
[1484]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		95
[1485]		100	105
[1486]	Val Thr Val Ser Ser		110
[1487]		115	
[1488]	<210>	106	
[1489]	<211>	321	
[1490]	<212>	DNA	
[1491]	<213>	智人	
[1492]	<400>	106	
[1493]	gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc	60	
[1494]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc	120	
[1495]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc	180	
[1496]	agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttccacctga ccatcagcag cctgcagccc	240	
[1497]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag	300	
[1498]	ggcaccaagg tggaaatcaa g	321	
[1499]	<210>	107	
[1500]	<211>	351	
[1501]	<212>	DNA	
[1502]	<213>	智人	
[1503]	<400>	107	
[1504]	gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60	
[1505]	tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc	120	
[1506]	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcagaag cacctactac	180	
[1507]	cccagacgcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240	
[1508]	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc	300	
[1509]	gacgagggtc tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a	351	
[1510]	<210>	108	
[1511]	<211>	214	
[1512]	<212>	PRT	
[1513]	<213>	智人	
[1514]	<400>	108	
[1515]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[1516]	1	5	10
[1517]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp		15
[1518]		20	25
[1519]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		30
[1520]		35	40
			45

[1521]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1522]	50 55 60
[1523]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1524]	65 70 75 80
[1525]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
[1526]	85 90 95
[1527]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1528]	100 105 110
[1529]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1530]	115 120 125
[1531]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1532]	130 135 140
[1533]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1534]	145 150 155 160
[1535]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1536]	165 170 175
[1537]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1538]	180 185 190
[1539]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1540]	195 200 205
[1541]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1542]	210
[1543]	<210> 109
[1544]	<211> 447
[1545]	<212> PRT
[1546]	<213> 智人
[1547]	<400> 109
[1548]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1549]	1 5 10 15
[1550]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1551]	20 25 30
[1552]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1553]	35 40 45
[1554]	Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[1555]	50 55 60
[1556]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1557]	65 70 75 80
[1558]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1559]	85 90 95

[1560]	Ala	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[1561]				100				105					110			
[1562]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[1563]				115				120					125			
[1564]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[1565]				130				135				140				
[1566]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[1567]	145					150					155					160
[1568]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[1569]					165					170					175	
[1570]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[1571]				180						185				190		
[1572]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[1573]				195				200					205			
[1574]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[1575]				210				215				220				
[1576]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
[1577]	225					230					235				240	
[1578]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[1579]					245					250					255	
[1580]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[1581]				260					265				270			
[1582]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[1583]				275					280				285			
[1584]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[1585]				290				295				300				
[1586]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[1587]	305					310					315					320
[1588]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[1589]					325					330				335		
[1590]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[1591]				340					345				350			
[1592]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[1593]				355				360				365				
[1594]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[1595]				370				375				380				
[1596]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[1597]	385					390					395				400	
[1598]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg

[1599]	405							410							415						
[1600]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu					
[1601]	420							425							430						
[1602]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
[1603]	435							440							445						
[1604]	<210>	110																			
[1605]	<211>	5																			
[1606]	<212>	PRT																			
[1607]	<213>	智人																			
[1608]	<400>	110																			
[1609]	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser																
[1610]	1	5																			
[1611]	<210>	111																			
[1612]	<211>	17																			
[1613]	<212>	PRT																			
[1614]	<213>	智人																			
[1615]	<400>	111																			
[1616]	Val	Ile	Ser	Ala	Trp	Gly	His	Val	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys					
[1617]	1	5							10							15					
[1618]	Gly																				
[1619]	<210>	112																			
[1620]	<211>	8																			
[1621]	<212>	PRT																			
[1622]	<213>	智人																			
[1623]	<400>	112																			
[1624]	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile													
[1625]	1	5																			
[1626]	<210>	113																			
[1627]	<211>	11																			
[1628]	<212>	PRT																			
[1629]	<213>	智人																			
[1630]	<400>	113																			
[1631]	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Trp	Leu	Ala										
[1632]	1	5							10												
[1633]	<210>	114																			
[1634]	<211>	7																			
[1635]	<212>	PRT																			
[1636]	<213>	智人																			
[1637]	<400>	114																			

[1638] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[1639] 1 5
[1640] <210> 115
[1641] <211> 9
[1642] <212> PRT
[1643] <213> 智人
[1644] <400> 115
[1645] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[1646] 1 5
[1647] <210> 116
[1648] <211> 7
[1649] <212> PRT
[1650] <213> 智人
[1651] <400> 116
[1652] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1653] 1 5
[1654] <210> 117
[1655] <211> 6
[1656] <212> PRT
[1657] <213> 智人
[1658] <400> 117
[1659] Ser Ala Trp Gly His Val
[1660] 1 5
[1661] <210> 118
[1662] <211> 8
[1663] <212> PRT
[1664] <213> 智人
[1665] <400> 118
[1666] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[1667] 1 5
[1668] <210> 119
[1669] <211> 7
[1670] <212> PRT
[1671] <213> 智人
[1672] <400> 119
[1673] Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[1674] 1 5
[1675] <210> 120
[1676] <211> 3

[1677] <212> PRT
 [1678] <213> 智人
 [1679] <400> 120
 [1680] Gly Ala Ser
 [1681] 1
 [1682] <210> 121
 [1683] <211> 6
 [1684] <212> PRT
 [1685] <213> 智人
 [1686] <400> 121
 [1687] Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 [1688] 1 5
 [1689] <210> 122
 [1690] <211> 107
 [1691] <212> PRT
 [1692] <213> 智人
 [1693] <400> 122
 [1694] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1695] 1 5 10 15
 [1696] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 [1697] 20 25 30
 [1698] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [1699] 35 40 45
 [1700] Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1701] 50 55 60
 [1702] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1703] 65 70 75 80
 [1704] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 [1705] 85 90 95
 [1706] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1707] 100 105
 [1708] <210> 123
 [1709] <211> 117
 [1710] <212> PRT
 [1711] <213> 智人
 [1712] <400> 123
 [1713] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [1714] 1 5 10 15
 [1715] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

[1716]	20	25	30
[1717]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1718]	35	40	45
[1719]	Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[1720]	50	55	60
[1721]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[1722]	65	70	75
[1723]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1724]	85	90	95
[1725]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[1726]	100	105	110
[1727]	Val Thr Val Ser Ser		
[1728]	115		
[1729]	<210> 124		
[1730]	<211> 321		
[1731]	<212> DNA		
[1732]	<213> 智人		
[1733]	<400> 124		
[1734]	gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc	60	
[1735]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc	120	
[1736]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc	180	
[1737]	agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc	240	
[1738]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag	300	
[1739]	ggcaccaagg tggaaatcaa g	321	
[1740]	<210> 125		
[1741]	<211> 351		
[1742]	<212> DNA		
[1743]	<213> 智人		
[1744]	<400> 125		
[1745]	gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60	
[1746]	tcttgcgccc ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc	120	
[1747]	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg atcagcgccct ggggccacgt gaagtactac	180	
[1748]	gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240	
[1749]	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc	300	
[1750]	gacgagggtc tegacatctg gggccagggc accctgggtc cgcagctc a	351	
[1751]	<210> 126		
[1752]	<211> 214		
[1753]	<212> PRT		
[1754]	<213> 智人		

[1755] <400> 126
 [1756] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1757] 1 5 10 15
 [1758] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 [1759] 20 25 30
 [1760] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [1761] 35 40 45
 [1762] Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1763] 50 55 60
 [1764] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1765] 65 70 75 80
 [1766] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 [1767] 85 90 95
 [1768] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [1769] 100 105 110
 [1770] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [1771] 115 120 125
 [1772] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [1773] 130 135 140
 [1774] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [1775] 145 150 155 160
 [1776] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [1777] 165 170 175
 [1778] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [1779] 180 185 190
 [1780] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [1781] 195 200 205
 [1782] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [1783] 210
 [1784] <210> 127
 [1785] <211> 447
 [1786] <212> PRT
 [1787] <213> 智人
 [1788] <400> 127
 [1789] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [1790] 1 5 10 15
 [1791] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 [1792] 20 25 30
 [1793] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[1794]	35	40	45
[1795]	Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[1796]	50	55	60
[1797]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[1798]	65	70	75
[1799]	80		
[1799]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1800]	85	90	95
[1801]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[1802]	100	105	110
[1803]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
[1804]	115	120	125
[1805]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
[1806]	130	135	140
[1807]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
[1808]	145	150	155
[1809]	160		
[1809]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
[1810]	165	170	175
[1811]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		
[1812]	180	185	190
[1813]	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		
[1814]	195	200	205
[1815]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
[1816]	210	215	220
[1817]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
[1818]	225	230	235
[1819]	240		
[1819]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[1820]	245	250	255
[1821]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
[1822]	260	265	270
[1823]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[1824]	275	280	285
[1825]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
[1826]	290	295	300
[1827]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[1828]	305	310	315
[1829]	320		
[1829]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
[1830]	325	330	335
[1831]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[1832]	340	345	350

[1833]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[1834]	355 360 365
[1835]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[1836]	370 375 380
[1837]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[1838]	385 390 395 400
[1839]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[1840]	405 410 415
[1841]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[1842]	420 425 430
[1843]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1844]	435 440 445
[1845]	<210> 128
[1846]	<211> 5
[1847]	<212> PRT
[1848]	<213> 智人
[1849]	<400> 128
[1850]	Ser Tyr Ala Met Ser
[1851]	1 5
[1852]	<210> 129
[1853]	<211> 17
[1854]	<212> PRT
[1855]	<213> 智人
[1856]	<400> 129
[1857]	Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1858]	1 5 10 15
[1859]	Gly
[1860]	<210> 130
[1861]	<211> 8
[1862]	<212> PRT
[1863]	<213> 智人
[1864]	<400> 130
[1865]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[1866]	1 5
[1867]	<210> 131
[1868]	<211> 11
[1869]	<212> PRT
[1870]	<213> 智人
[1871]	<400> 131

[1872] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[1873] 1 5 10
[1874] <210> 132
[1875] <211> 7
[1876] <212> PRT
[1877] <213> 智人
[1878] <400> 132
[1879] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[1880] 1 5
[1881] <210> 133
[1882] <211> 9
[1883] <212> PRT
[1884] <213> 智人
[1885] <400> 133
[1886] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[1887] 1 5
[1888] <210> 134
[1889] <211> 7
[1890] <212> PRT
[1891] <213> 智人
[1892] <400> 134
[1893] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1894] 1 5
[1895] <210> 135
[1896] <211> 6
[1897] <212> PRT
[1898] <213> 智人
[1899] <400> 135
[1900] Asn Ser Gln Gly Lys Ser
[1901] 1 5
[1902] <210> 136
[1903] <211> 8
[1904] <212> PRT
[1905] <213> 智人
[1906] <400> 136
[1907] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[1908] 1 5
[1909] <210> 137
[1910] <211> 7

[1911]	<212>	PRT
[1912]	<213>	智人
[1913]	<400>	137
[1914]	Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[1915]	1	5
[1916]	<210>	138
[1917]	<211>	3
[1918]	<212>	PRT
[1919]	<213>	智人
[1920]	<400>	138
[1921]	Gly Ala Ser	
[1922]	1	
[1923]	<210>	139
[1924]	<211>	6
[1925]	<212>	PRT
[1926]	<213>	智人
[1927]	<400>	139
[1928]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[1929]	1	5
[1930]	<210>	140
[1931]	<211>	107
[1932]	<212>	PRT
[1933]	<213>	智人
[1934]	<400>	140
[1935]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1936]	1	5 10 15
[1937]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[1938]		20 25 30
[1939]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[1940]		35 40 45
[1941]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1942]		50 55 60
[1943]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1944]		65 70 75 80
[1945]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[1946]		85 90 95
[1947]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[1948]		100 105
[1949]	<210>	141

[1950]	<211>	117
[1951]	<212>	PRT
[1952]	<213>	智人
[1953]	<400>	141
[1954]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[1955]	1 5 10 15	
[1956]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[1957]	20 25 30	
[1958]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1959]	35 40 45	
[1960]	Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[1961]	50 55 60	
[1962]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[1963]	65 70 75 80	
[1964]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1965]	85 90 95	
[1966]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[1967]	100 105 110	
[1968]	Val Thr Val Ser Ser	
[1969]	115	
[1970]	<210>	142
[1971]	<211>	321
[1972]	<212>	DNA
[1973]	<213>	智人
[1974]	<400>	142
[1975]	gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc	60
[1976]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc	120
[1977]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc	180
[1978]	agattcagcg gcagcggctc cggcacccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc	240
[1979]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag	300
[1980]	ggcaccaagg tggaaatcaa g	321
[1981]	<210>	143
[1982]	<211>	351
[1983]	<212>	DNA
[1984]	<213>	智人
[1985]	<400>	143
[1986]	gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60
[1987]	tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc	120
[1988]	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacagcc agggcaagag cacctactac	180

[1989]	gccgacagcg tgaaggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
[1990]	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc	300
[1991]	gacgagggtc tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a	351
[1992]	<210>	144
[1993]	<211>	214
[1994]	<212>	PRT
[1995]	<213>	智人
[1996]	<400>	144
[1997]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1998]	1 5 10 15	
[1999]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[2000]	20 25 30	
[2001]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2002]	35 40 45	
[2003]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2004]	50 55 60	
[2005]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2006]	65 70 75 80	
[2007]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[2008]	85 90 95	
[2009]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[2010]	100 105 110	
[2011]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[2012]	115 120 125	
[2013]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[2014]	130 135 140	
[2015]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[2016]	145 150 155 160	
[2017]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[2018]	165 170 175	
[2019]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[2020]	180 185 190	
[2021]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	
[2022]	195 200 205	
[2023]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[2024]	210	
[2025]	<210>	145
[2026]	<211>	447
[2027]	<212>	PRT

[2028]	<213> 智人															
[2029]	<400> 145															
[2030]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[2031]	1			5					10					15		
[2032]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[2033]				20					25					30		
[2034]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[2035]				35					40					45		
[2036]	Ser	Ala	Ile	Asn	Ser	Gln	Gly	Lys	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[2037]		50						55					60			
[2038]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[2039]	65					70					75				80	
[2040]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2041]					85					90					95	
[2042]	Ala	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[2043]				100					105					110		
[2044]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[2045]				115					120					125		
[2046]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[2047]		130						135				140				
[2048]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[2049]	145					150					155				160	
[2050]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[2051]					165					170					175	
[2052]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[2053]				180						185				190		
[2054]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[2055]				195					200				205			
[2056]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[2057]		210						215				220				
[2058]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
[2059]	225					230					235				240	
[2060]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[2061]					245					250					255	
[2062]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[2063]				260						265				270		
[2064]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[2065]				275					280				285			
[2066]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser

[2067]	290	295	300
[2068]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[2069]	305	310	315
[2070]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
[2071]	325	330	335
[2072]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[2073]	340	345	350
[2074]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[2075]	355	360	365
[2076]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[2077]	370	375	380
[2078]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[2079]	385	390	395
[2080]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[2081]	405	410	415
[2082]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[2083]	420	425	430
[2084]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[2085]	435	440	445
[2086]	<210> 146		
[2087]	<211> 5		
[2088]	<212> PRT		
[2089]	<213> 智人		
[2090]	<400> 146		
[2091]	Ser Tyr Ala Met Ser		
[2092]	1	5	
[2093]	<210> 147		
[2094]	<211> 17		
[2095]	<212> PRT		
[2096]	<213> 智人		
[2097]	<400> 147		
[2098]	Ala Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[2099]	1	5	10
[2100]	Gly		15
[2101]	<210> 148		
[2102]	<211> 8		
[2103]	<212> PRT		
[2104]	<213> 智人		
[2105]	<400> 148		

[2106] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[2107] 1 5
[2108] <210> 149
[2109] <211> 11
[2110] <212> PRT
[2111] <213> 智人
[2112] <400> 149
[2113] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[2114] 1 5 10
[2115] <210> 150
[2116] <211> 7
[2117] <212> PRT
[2118] <213> 智人
[2119] <400> 150
[2120] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[2121] 1 5
[2122] <210> 151
[2123] <211> 9
[2124] <212> PRT
[2125] <213> 智人
[2126] <400> 151
[2127] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[2128] 1 5
[2129] <210> 152
[2130] <211> 7
[2131] <212> PRT
[2132] <213> 智人
[2133] <400> 152
[2134] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2135] 1 5
[2136] <210> 153
[2137] <211> 6
[2138] <212> PRT
[2139] <213> 智人
[2140] <400> 153
[2141] Ser Ser Gln Gly Lys Ser
[2142] 1 5
[2143] <210> 154
[2144] <211> 8

[2145]	<212>	PRT
[2146]	<213>	智人
[2147]	<400>	154
[2148]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile	
[2149]	1	5
[2150]	<210>	155
[2151]	<211>	7
[2152]	<212>	PRT
[2153]	<213>	智人
[2154]	<400>	155
[2155]	Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[2156]	1	5
[2157]	<210>	156
[2158]	<211>	3
[2159]	<212>	PRT
[2160]	<213>	智人
[2161]	<400>	156
[2162]	Gly Ala Ser	
[2163]	1	
[2164]	<210>	157
[2165]	<211>	6
[2166]	<212>	PRT
[2167]	<213>	智人
[2168]	<400>	157
[2169]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[2170]	1	5
[2171]	<210>	158
[2172]	<211>	107
[2173]	<212>	PRT
[2174]	<213>	智人
[2175]	<400>	158
[2176]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2177]	1	5 10 15
[2178]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[2179]		20 25 30
[2180]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2181]		35 40 45
[2182]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2183]		50 55 60

[2184]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2185]	65	70 75 80
[2186]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[2187]		85 90 95
[2188]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[2189]		100 105
[2190]	<210> 159	
[2191]	<211> 117	
[2192]	<212> PRT	
[2193]	<213> 智人	
[2194]	<400> 159	
[2195]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[2196]	1	5 10 15
[2197]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[2198]		20 25 30
[2199]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2200]		35 40 45
[2201]	Ser Ala Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[2202]		50 55 60
[2203]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[2204]	65	70 75 80
[2205]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2206]		85 90 95
[2207]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[2208]		100 105 110
[2209]	Val Thr Val Ser Ser	
[2210]		115
[2211]	<210> 160	
[2212]	<211> 321	
[2213]	<212> DNA	
[2214]	<213> 智人	
[2215]	<400> 160	
[2216]	gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60	
[2217]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120	
[2218]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180	
[2219]	agattcagcg gcagcggtc cggcaccgac ttaccctga ccatcagcag cctgcagcccc 240	
[2220]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300	
[2221]	ggcaccaagg tggaatcaa g 321	
[2222]	<210> 161	

[2223]	<211>	351
[2224]	<212>	DNA
[2225]	<213>	智人
[2226]	<400>	161
[2227]	gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60	
[2228]	tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120	
[2229]	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcagcagcc agggcaagag cacctactac 180	
[2230]	gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240	
[2231]	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300	
[2232]	gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351	
[2233]	<210>	162
[2234]	<211>	214
[2235]	<212>	PRT
[2236]	<213>	智人
[2237]	<400>	162
[2238]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2239]	1	15
[2240]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[2241]	20	30
[2242]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2243]	35	45
[2244]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2245]	50	60
[2246]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2247]	65	80
[2248]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[2249]	85	95
[2250]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[2251]	100	110
[2252]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[2253]	115	125
[2254]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[2255]	130	140
[2256]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[2257]	145	160
[2258]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[2259]	165	175
[2260]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[2261]	180	190

[2262]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2263]	195 200 205
[2264]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2265]	210
[2266]	<210> 163
[2267]	<211> 447
[2268]	<212> PRT
[2269]	<213> 智人
[2270]	<400> 163
[2271]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2272]	1 5 10 15
[2273]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2274]	20 25 30
[2275]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2276]	35 40 45
[2277]	Ser Ala Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2278]	50 55 60
[2279]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2280]	65 70 75 80
[2281]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2282]	85 90 95
[2283]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[2284]	100 105 110
[2285]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[2286]	115 120 125
[2287]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[2288]	130 135 140
[2289]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[2290]	145 150 155 160
[2291]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[2292]	165 170 175
[2293]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[2294]	180 185 190
[2295]	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[2296]	195 200 205
[2297]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[2298]	210 215 220
[2299]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[2300]	225 230 235 240

[2301]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[2302]					245					250					255	
[2303]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[2304]				260					265					270		
[2305]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[2306]			275					280					285			
[2307]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[2308]		290					295					300				
[2309]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[2310]	305					310					315				320	
[2311]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[2312]				325					330					335		
[2313]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[2314]			340					345					350			
[2315]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[2316]		355					360					365				
[2317]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[2318]		370					375					380				
[2319]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[2320]	385					390					395				400	
[2321]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
[2322]				405					410					415		
[2323]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[2324]			420						425					430		
[2325]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
[2326]		435					440					445				
[2327]	<210>	164														
[2328]	<211>	5														
[2329]	<212>	PRT														
[2330]	<213>	智人														
[2331]	<400>	164														
[2332]	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser											
[2333]	1				5											
[2334]	<210>	165														
[2335]	<211>	17														
[2336]	<212>	PRT														
[2337]	<213>	智人														
[2338]	<400>	165														
[2339]	Ala	Ile	Gly	Ser	Gln	Gly	Lys	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys

[2340]	1	5	10	15
[2341]	Gly			
[2342]	<210> 166			
[2343]	<211> 8			
[2344]	<212> PRT			
[2345]	<213> 智人			
[2346]	<400> 166			
[2347]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile			
[2348]	1	5		
[2349]	<210> 167			
[2350]	<211> 11			
[2351]	<212> PRT			
[2352]	<213> 智人			
[2353]	<400> 167			
[2354]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala			
[2355]	1	5	10	
[2356]	<210> 168			
[2357]	<211> 7			
[2358]	<212> PRT			
[2359]	<213> 智人			
[2360]	<400> 168			
[2361]	Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser			
[2362]	1	5		
[2363]	<210> 169			
[2364]	<211> 9			
[2365]	<212> PRT			
[2366]	<213> 智人			
[2367]	<400> 169			
[2368]	Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr			
[2369]	1	5		
[2370]	<210> 170			
[2371]	<211> 7			
[2372]	<212> PRT			
[2373]	<213> 智人			
[2374]	<400> 170			
[2375]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
[2376]	1	5		
[2377]	<210> 171			
[2378]	<211> 6			

[2379] <212> PRT
[2380] <213> 智人
[2381] <400> 171
[2382] Gly Ser Gln Gly Lys Ser
[2383] 1 5
[2384] <210> 172
[2385] <211> 8
[2386] <212> PRT
[2387] <213> 智人
[2388] <400> 172
[2389] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[2390] 1 5
[2391] <210> 173
[2392] <211> 7
[2393] <212> PRT
[2394] <213> 智人
[2395] <400> 173
[2396] Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[2397] 1 5
[2398] <210> 174
[2399] <211> 3
[2400] <212> PRT
[2401] <213> 智人
[2402] <400> 174
[2403] Gly Ala Ser
[2404] 1
[2405] <210> 175
[2406] <211> 6
[2407] <212> PRT
[2408] <213> 智人
[2409] <400> 175
[2410] Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
[2411] 1 5
[2412] <210> 176
[2413] <211> 107
[2414] <212> PRT
[2415] <213> 智人
[2416] <400> 176
[2417] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[2418]	1	5	10	15
[2419]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp			
[2420]	20	25	30	
[2421]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[2422]	35	40	45	
[2423]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[2424]	50	55	60	
[2425]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[2426]	65	70	75	80
[2427]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr			
[2428]	85	90	95	
[2429]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[2430]	100	105		
[2431]	<210> 177			
[2432]	<211> 117			
[2433]	<212> PRT			
[2434]	<213> 智人			
[2435]	<400> 177			
[2436]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[2437]	1	5	10	15
[2438]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
[2439]	20	25	30	
[2440]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2441]	35	40	45	
[2442]	Ser Ala Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[2443]	50	55	60	
[2444]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[2445]	65	70	75	80
[2446]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2447]	85	90	95	
[2448]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
[2449]	100	105	110	
[2450]	Val Thr Val Ser Ser			
[2451]	115			
[2452]	<210> 178			
[2453]	<211> 321			
[2454]	<212> DNA			
[2455]	<213> 智人			
[2456]	<400> 178			

[2457]	gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtggggcga cagagtgacc	60
[2458]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc	120
[2459]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc	180
[2460]	agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc	240
[2461]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag	300
[2462]	ggcaccaagg tggaaatcaa g	321
[2463]	<210>	179
[2464]	<211>	351
[2465]	<212>	DNA
[2466]	<213>	智人
[2467]	<400>	179
[2468]	gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60
[2469]	tcttgcgccg ccageggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc	120
[2470]	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcggcagcc agggcaagag cacctactac	180
[2471]	gccgacagcg tgaagggcg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
[2472]	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc	300
[2473]	gacgagggtc tcgacatctg gggccagggc accctgggtc ccgtcagctc a	351
[2474]	<210>	180
[2475]	<211>	214
[2476]	<212>	PRT
[2477]	<213>	智人
[2478]	<400>	180
[2479]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2480]	1 5 10 15	
[2481]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[2482]	20 25 30	
[2483]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2484]	35 40 45	
[2485]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2486]	50 55 60	
[2487]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2488]	65 70 75 80	
[2489]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[2490]	85 90 95	
[2491]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[2492]	100 105 110	
[2493]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[2494]	115 120 125	
[2495]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	

[2496]	130	135	140
[2497]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[2498]	145	150	155
[2499]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[2500]	165	170	175
[2501]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[2502]	180	185	190
[2503]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[2504]	195	200	205
[2505]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[2506]	210		
[2507]	<210> 181		
[2508]	<211> 447		
[2509]	<212> PRT		
[2510]	<213> 智人		
[2511]	<400> 181		
[2512]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[2513]	1	5	10
[2514]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[2515]	20	25	30
[2516]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2517]	35	40	45
[2518]	Ser Ala Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[2519]	50	55	60
[2520]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[2521]	65	70	75
[2522]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2523]	85	90	95
[2524]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[2525]	100	105	110
[2526]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
[2527]	115	120	125
[2528]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
[2529]	130	135	140
[2530]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
[2531]	145	150	155
[2532]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
[2533]	165	170	175
[2534]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		

[2535]	180							185							190													
[2536]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn												
[2537]	195							200							205													
[2538]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His												
[2539]	210							215							220													
[2540]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val												
[2541]	225							230							235							240						
[2542]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr												
[2543]	245							250							255													
[2544]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu												
[2545]	260							265							270													
[2546]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys												
[2547]	275							280							285													
[2548]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser												
[2549]	290							295							300													
[2550]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys												
[2551]	305							310							315							320						
[2552]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile												
[2553]	325							330							335													
[2554]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro												
[2555]	340							345							350													
[2556]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu												
[2557]	355							360							365													
[2558]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn												
[2559]	370							375							380													
[2560]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser												
[2561]	385							390							395							400						
[2562]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg												
[2563]	405							410							415													
[2564]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu												
[2565]	420							425							430													
[2566]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys													
[2567]	435							440							445													
[2568]	<210>	182																										
[2569]	<211>	5																										
[2570]	<212>	PRT																										
[2571]	<213>	智人																										
[2572]	<400>	182																										
[2573]	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser																							

[illegible]

[2613] <212> PRT
[2614] <213> 智人
[2615] <400> 188
[2616] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2617] 1 5
[2618] <210> 189
[2619] <211> 6
[2620] <212> PRT
[2621] <213> 智人
[2622] <400> 189
[2623] Ser Asn Gln Gly Lys Ser
[2624] 1 5
[2625] <210> 190
[2626] <211> 8
[2627] <212> PRT
[2628] <213> 智人
[2629] <400> 190
[2630] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[2631] 1 5
[2632] <210> 191
[2633] <211> 7
[2634] <212> PRT
[2635] <213> 智人
[2636] <400> 191
[2637] Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[2638] 1 5
[2639] <210> 192
[2640] <211> 3
[2641] <212> PRT
[2642] <213> 智人
[2643] <400> 192
[2644] Gly Ala Ser
[2645] 1
[2646] <210> 193
[2647] <211> 6
[2648] <212> PRT
[2649] <213> 智人
[2650] <400> 193
[2651] Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

[2691]	Val Thr Val Ser Ser	
[2692]	115	
[2693]	<210> 196	
[2694]	<211> 321	
[2695]	<212> DNA	
[2696]	<213> 智人	
[2697]	<400> 196	
[2698]	gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc	60
[2699]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc	120
[2700]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc	180
[2701]	agattcagcg gcagcggctc cggcacccgac ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc	240
[2702]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag	300
[2703]	ggcaccaagg tggaaatcaa g	321
[2704]	<210> 197	
[2705]	<211> 351	
[2706]	<212> DNA	
[2707]	<213> 智人	
[2708]	<400> 197	
[2709]	gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60
[2710]	tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc	120
[2711]	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcagcaacc agggcaagag cacctactac	180
[2712]	gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
[2713]	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc	300
[2714]	gacgagggtc tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a	351
[2715]	<210> 198	
[2716]	<211> 214	
[2717]	<212> PRT	
[2718]	<213> 智人	
[2719]	<400> 198	
[2720]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2721]	1 5 10 15	
[2722]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[2723]	20 25 30	
[2724]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2725]	35 40 45	
[2726]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2727]	50 55 60	
[2728]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2729]	65 70 75 80	

[2730]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr		
[2731]		85	90
[2732]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[2733]		100	105
[2734]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[2735]		115	120
[2736]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[2737]		130	135
[2738]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[2739]	145	150	155
[2740]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[2741]		165	170
[2742]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[2743]		180	185
[2744]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[2745]		195	200
[2746]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[2747]		210	
[2748]	<210>	199	
[2749]	<211>	447	
[2750]	<212>	PRT	
[2751]	<213>	智人	
[2752]	<400>	199	
[2753]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[2754]	1	5	10
[2755]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[2756]		20	25
[2757]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2758]		35	40
[2759]	Ser Ala Ile Ser Asn Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[2760]		50	55
[2761]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[2762]	65	70	75
[2763]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2764]		85	90
[2765]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[2766]		100	105
[2767]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
[2768]		115	120

[2769]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[2770]	130							135					140			
[2771]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[2772]	145						150				155				160	
[2773]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[2774]					165					170					175	
[2775]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[2776]				180						185				190		
[2777]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[2778]			195					200					205			
[2779]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[2780]	210						215					220				
[2781]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
[2782]	225					230					235				240	
[2783]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[2784]				245						250					255	
[2785]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[2786]			260						265					270		
[2787]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[2788]		275						280					285			
[2789]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[2790]	290						295					300				
[2791]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[2792]	305					310					315				320	
[2793]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[2794]				325						330					335	
[2795]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[2796]			340						345					350		
[2797]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[2798]		355						360					365			
[2799]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[2800]	370						375					380				
[2801]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[2802]	385					390					395				400	
[2803]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
[2804]				405						410					415	
[2805]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[2806]			420						425				430			
[2807]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	

[2808]	435	440	445
[2809]	<210> 200		
[2810]	<211> 5		
[2811]	<212> PRT		
[2812]	<213> 智人		
[2813]	<400> 200		
[2814]	Ser Tyr Ala Met Ser		
[2815]	1	5	
[2816]	<210> 201		
[2817]	<211> 17		
[2818]	<212> PRT		
[2819]	<213> 智人		
[2820]	<400> 201		
[2821]	Val Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[2822]	1	5	10 15
[2823]	Gly		
[2824]	<210> 202		
[2825]	<211> 8		
[2826]	<212> PRT		
[2827]	<213> 智人		
[2828]	<400> 202		
[2829]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile		
[2830]	1	5	
[2831]	<210> 203		
[2832]	<211> 11		
[2833]	<212> PRT		
[2834]	<213> 智人		
[2835]	<400> 203		
[2836]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala		
[2837]	1	5	10
[2838]	<210> 204		
[2839]	<211> 7		
[2840]	<212> PRT		
[2841]	<213> 智人		
[2842]	<400> 204		
[2843]	Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser		
[2844]	1	5	
[2845]	<210> 205		
[2846]	<211> 9		

[2847] <212> PRT
[2848] <213> 智人
[2849] <400> 205
[2850] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[2851] 1 5
[2852] <210> 206
[2853] <211> 7
[2854] <212> PRT
[2855] <213> 智人
[2856] <400> 206
[2857] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2858] 1 5
[2859] <210> 207
[2860] <211> 6
[2861] <212> PRT
[2862] <213> 智人
[2863] <400> 207
[2864] Ser Ser Gln Gly Lys Ser
[2865] 1 5
[2866] <210> 208
[2867] <211> 8
[2868] <212> PRT
[2869] <213> 智人
[2870] <400> 208
[2871] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[2872] 1 5
[2873] <210> 209
[2874] <211> 7
[2875] <212> PRT
[2876] <213> 智人
[2877] <400> 209
[2878] Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[2879] 1 5
[2880] <210> 210
[2881] <211> 3
[2882] <212> PRT
[2883] <213> 智人
[2884] <400> 210
[2885] Gly Ala Ser

[2925]	50	55	60
[2926]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[2927]	65	70	75
[2928]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[2929]		85	90
[2930]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		95
[2931]		100	105
[2932]	Val Thr Val Ser Ser		110
[2933]		115	
[2934]	<210> 214		
[2935]	<211> 321		
[2936]	<212> DNA		
[2937]	<213> 智人		
[2938]	<400> 214		
[2939]	gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc	60	
[2940]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc	120	
[2941]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc	180	
[2942]	agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc	240	
[2943]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag	300	
[2944]	ggcaccaagg tggaaatcaa g	321	
[2945]	<210> 215		
[2946]	<211> 351		
[2947]	<212> DNA		
[2948]	<213> 智人		
[2949]	<400> 215		
[2950]	gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60	
[2951]	tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt cgcagaggcc	120	
[2952]	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtc atcagcagcc agggcaagag cacctactac	180	
[2953]	gccgacagcg tgaagggccg gtaccacatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240	
[2954]	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc	300	
[2955]	gacgagggtc tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a	351	
[2956]	<210> 216		
[2957]	<211> 214		
[2958]	<212> PRT		
[2959]	<213> 智人		
[2960]	<400> 216		
[2961]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[2962]	1	5	10
[2963]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp		15

[2964]	20	25	30
[2965]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[2966]	35	40	45
[2967]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[2968]	50	55	60
[2969]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[2970]	65	70	75
[2971]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr		
[2972]	85	90	95
[2973]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[2974]	100	105	110
[2975]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[2976]	115	120	125
[2977]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[2978]	130	135	140
[2979]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[2980]	145	150	155
[2981]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[2982]	165	170	175
[2983]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[2984]	180	185	190
[2985]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[2986]	195	200	205
[2987]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[2988]	210		
[2989]	<210> 217		
[2990]	<211> 447		
[2991]	<212> PRT		
[2992]	<213> 智人		
[2993]	<400> 217		
[2994]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[2995]	1	5	10
[2996]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[2997]	20	25	30
[2998]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2999]	35	40	45
[3000]	Ser Val Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[3001]	50	55	60
[3002]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		

[3003]	65					70						75				80
[3004]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3005]						85						90				95
[3006]	Ala	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[3007]						100						105				110
[3008]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[3009]						115						120				125
[3010]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[3011]						130						135				140
[3012]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[3013]	145						150					155				160
[3014]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[3015]						165						170				175
[3016]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[3017]						180						185				190
[3018]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[3019]						195						200				205
[3020]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[3021]						210						215				220
[3022]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
[3023]	225						230					235				240
[3024]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[3025]						245						250				255
[3026]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[3027]						260						265				270
[3028]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[3029]						275						280				285
[3030]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[3031]						290						295				300
[3032]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[3033]	305						310					315				320
[3034]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[3035]						325						330				335
[3036]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[3037]						340						345				350
[3038]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[3039]						355						360				365
[3040]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[3041]						370						375				380

[3042]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3043]	385 390 395 400
[3044]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[3045]	405 410 415
[3046]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3047]	420 425 430
[3048]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3049]	435 440 445
[3050]	<210> 218
[3051]	<211> 5
[3052]	<212> PRT
[3053]	<213> 智人
[3054]	<400> 218
[3055]	Ser Tyr Ala Met Ser
[3056]	1 5
[3057]	<210> 219
[3058]	<211> 17
[3059]	<212> PRT
[3060]	<213> 智人
[3061]	<400> 219
[3062]	Val Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3063]	1 5 10 15
[3064]	Gly
[3065]	<210> 220
[3066]	<211> 8
[3067]	<212> PRT
[3068]	<213> 智人
[3069]	<400> 220
[3070]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[3071]	1 5
[3072]	<210> 221
[3073]	<211> 11
[3074]	<212> PRT
[3075]	<213> 智人
[3076]	<400> 221
[3077]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[3078]	1 5 10
[3079]	<210> 222
[3080]	<211> 7

[3081] <212> PRT
[3082] <213> 智人
[3083] <400> 222
[3084] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[3085] 1 5
[3086] <210> 223
[3087] <211> 9
[3088] <212> PRT
[3089] <213> 智人
[3090] <400> 223
[3091] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[3092] 1 5
[3093] <210> 224
[3094] <211> 7
[3095] <212> PRT
[3096] <213> 智人
[3097] <400> 224
[3098] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[3099] 1 5
[3100] <210> 225
[3101] <211> 6
[3102] <212> PRT
[3103] <213> 智人
[3104] <400> 225
[3105] Gly Ser Gln Gly Lys Ser
[3106] 1 5
[3107] <210> 226
[3108] <211> 8
[3109] <212> PRT
[3110] <213> 智人
[3111] <400> 226
[3112] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[3113] 1 5
[3114] <210> 227
[3115] <211> 7
[3116] <212> PRT
[3117] <213> 智人
[3118] <400> 227
[3119] Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

[3120]	1	5																	
[3121]	<210>	228																	
[3122]	<211>	3																	
[3123]	<212>	PRT																	
[3124]	<213>	智人																	
[3125]	<400>	228																	
[3126]	Gly Ala Ser																		
[3127]	1																		
[3128]	<210>	229																	
[3129]	<211>	6																	
[3130]	<212>	PRT																	
[3131]	<213>	智人																	
[3132]	<400>	229																	
[3133]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr																		
[3134]	1	5																	
[3135]	<210>	230																	
[3136]	<211>	107																	
[3137]	<212>	PRT																	
[3138]	<213>	智人																	
[3139]	<400>	230																	
[3140]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly																		
[3141]	1	5	10	15															
[3142]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp																		
[3143]		20	25	30															
[3144]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile																		
[3145]		35	40	45															
[3146]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly																		
[3147]		50	55	60															
[3148]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro																		
[3149]	65	70	75	80															
[3150]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr																		
[3151]		85	90	95															
[3152]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys																		
[3153]		100	105																
[3154]	<210>	231																	
[3155]	<211>	117																	
[3156]	<212>	PRT																	
[3157]	<213>	智人																	
[3158]	<400>	231																	

[3159]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[3160]	1 5 10 15	
[3161]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[3162]	20 25 30	
[3163]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[3164]	35 40 45	
[3165]	Ser Val Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[3166]	50 55 60	
[3167]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[3168]	65 70 75 80	
[3169]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3170]	85 90 95	
[3171]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[3172]	100 105 110	
[3173]	Val Thr Val Ser Ser	
[3174]	115	
[3175]	<210> 232	
[3176]	<211> 321	
[3177]	<212> DNA	
[3178]	<213> 智人	
[3179]	<400> 232	
[3180]	gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc	60
[3181]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc	120
[3182]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc	180
[3183]	agattcagcg gcagcggctc cggcacccgac ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc	240
[3184]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag	300
[3185]	ggcaccaagg tggaaatcaa g	321
[3186]	<210> 233	
[3187]	<211> 351	
[3188]	<212> DNA	
[3189]	<213> 智人	
[3190]	<400> 233	
[3191]	gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60
[3192]	tcttgcgccg ccageggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc	120
[3193]	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtc atcggcagcc agggcaagag cacctactac	180
[3194]	gccgacagcg tgaagggcg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240
[3195]	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc	300
[3196]	gacgagggtc tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a	351
[3197]	<210> 234	

177

[3237]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[3238]				20					25					30		
[3239]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3240]			35					40					45			
[3241]	Ser	Val	Ile	Gly	Ser	Gln	Gly	Lys	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[3242]		50					55					60				
[3243]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[3244]	65					70					75				80	
[3245]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3246]				85						90				95		
[3247]	Ala	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[3248]				100					105					110		
[3249]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[3250]			115					120					125			
[3251]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[3252]		130					135					140				
[3253]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[3254]	145					150					155				160	
[3255]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[3256]				165						170				175		
[3257]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[3258]			180						185				190			
[3259]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[3260]		195					200					205				
[3261]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[3262]		210					215					220				
[3263]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
[3264]	225					230					235				240	
[3265]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[3266]				245						250				255		
[3267]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[3268]			260						265				270			
[3269]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[3270]		275						280					285			
[3271]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[3272]		290					295					300				
[3273]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[3274]	305					310					315				320	
[3275]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile

[3276]					325					330					335	
[3277]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[3278]					340					345					350	
[3279]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[3280]					355					360					365	
[3281]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[3282]					370					375					380	
[3283]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[3284]	385									390						400
[3285]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
[3286]						405					410					415
[3287]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[3288]						420					425				430	
[3289]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
[3290]						435					440				445	
[3291]	<210>	236														
[3292]	<211>	5														
[3293]	<212>	PRT														
[3294]	<213>	智人														
[3295]	<400>	236														
[3296]	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser											
[3297]	1				5											
[3298]	<210>	237														
[3299]	<211>	17														
[3300]	<212>	PRT														
[3301]	<213>	智人														
[3302]	<400>	237														
[3303]	Ala	Ile	Asn	Ala	Gln	Gly	Lys	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
[3304]	1				5					10					15	
[3305]	Gly															
[3306]	<210>	238														
[3307]	<211>	8														
[3308]	<212>	PRT														
[3309]	<213>	智人														
[3310]	<400>	238														
[3311]	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile								
[3312]	1				5											
[3313]	<210>	239														
[3314]	<211>	11														

[3315] <212> PRT
[3316] <213> 智人
[3317] <400> 239
[3318] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[3319] 1 5 10
[3320] <210> 240
[3321] <211> 7
[3322] <212> PRT
[3323] <213> 智人
[3324] <400> 240
[3325] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[3326] 1 5
[3327] <210> 241
[3328] <211> 9
[3329] <212> PRT
[3330] <213> 智人
[3331] <400> 241
[3332] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[3333] 1 5
[3334] <210> 242
[3335] <211> 7
[3336] <212> PRT
[3337] <213> 智人
[3338] <400> 242
[3339] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[3340] 1 5
[3341] <210> 243
[3342] <211> 6
[3343] <212> PRT
[3344] <213> 智人
[3345] <400> 243
[3346] Asn Ala Gln Gly Lys Ser
[3347] 1 5
[3348] <210> 244
[3349] <211> 8
[3350] <212> PRT
[3351] <213> 智人
[3352] <400> 244
[3353] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

[3354]	1	5														
[3355]	<210>	245														
[3356]	<211>	7														
[3357]	<212>	PRT														
[3358]	<213>	智人														
[3359]	<400>	245														
[3360]	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Trp									
[3361]	1	5														
[3362]	<210>	246														
[3363]	<211>	3														
[3364]	<212>	PRT														
[3365]	<213>	智人														
[3366]	<400>	246														
[3367]	Gly	Ala	Ser													
[3368]	1															
[3369]	<210>	247														
[3370]	<211>	6														
[3371]	<212>	PRT														
[3372]	<213>	智人														
[3373]	<400>	247														
[3374]	Tyr	Ser	Ser	Phe	Pro	Thr										
[3375]	1	5														
[3376]	<210>	248														
[3377]	<211>	107														
[3378]	<212>	PRT														
[3379]	<213>	智人														
[3380]	<400>	248														
[3381]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[3382]	1	5	10	15												
[3383]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Trp
[3384]	20				25				30							
[3385]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[3386]	35				40				45							
[3387]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[3388]	50				55				60							
[3389]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[3390]	65				70				75				80			
[3391]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Ser	Phe	Pro	Thr
[3392]	85				90				95							

[3393]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3394]	100 105
[3395]	<210> 249
[3396]	<211> 117
[3397]	<212> PRT
[3398]	<213> 智人
[3399]	<400> 249
[3400]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3401]	1 5 10 15
[3402]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[3403]	20 25 30
[3404]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3405]	35 40 45
[3406]	Ser Ala Ile Asn Ala Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3407]	50 55 60
[3408]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3409]	65 70 75 80
[3410]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3411]	85 90 95
[3412]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[3413]	100 105 110
[3414]	Val Thr Val Ser Ser
[3415]	115
[3416]	<210> 250
[3417]	<211> 321
[3418]	<212> DNA
[3419]	<213> 智人
[3420]	<400> 250
[3421]	gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60
[3422]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
[3423]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180
[3424]	agattcagcg gcagcggctc cggcacccgac ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
[3425]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
[3426]	ggcaccaagg tggaaatcaa g 321
[3427]	<210> 251
[3428]	<211> 351
[3429]	<212> DNA
[3430]	<213> 智人
[3431]	<400> 251

[3432] gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 [3433] tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 [3434] cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacgccc agggcaagag cacctactac 180
 [3435] gccgacagcg tgaaggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 [3436] ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 [3437] gacgagggtc tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351
 [3438] <210> 252
 [3439] <211> 214
 [3440] <212> PRT
 [3441] <213> 智人
 [3442] <400> 252
 [3443] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [3444] 1 5 10 15
 [3445] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 [3446] 20 25 30
 [3447] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [3448] 35 40 45
 [3449] Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [3450] 50 55 60
 [3451] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [3452] 65 70 75 80
 [3453] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 [3454] 85 90 95
 [3455] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [3456] 100 105 110
 [3457] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [3458] 115 120 125
 [3459] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [3460] 130 135 140
 [3461] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [3462] 145 150 155 160
 [3463] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [3464] 165 170 175
 [3465] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [3466] 180 185 190
 [3467] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [3468] 195 200 205
 [3469] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [3470] 210

[3471]	<210> 253															
[3472]	<211> 447															
[3473]	<212> PRT															
[3474]	<213> 智人															
[3475]	<400> 253															
[3476]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[3477]	1				5					10					15	
[3478]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[3479]				20					25					30		
[3480]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3481]			35					40					45			
[3482]	Ser	Ala	Ile	Asn	Ala	Gln	Gly	Lys	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[3483]		50					55				60					
[3484]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[3485]	65					70				75						80
[3486]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3487]				85					90					95		
[3488]	Ala	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[3489]				100					105				110			
[3490]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[3491]			115					120					125			
[3492]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[3493]		130					135				140					
[3494]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[3495]	145					150				155						160
[3496]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[3497]				165					170					175		
[3498]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[3499]				180					185				190			
[3500]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[3501]			195					200					205			
[3502]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[3503]		210					215				220					
[3504]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
[3505]	225					230				235						240
[3506]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[3507]				245					250					255		
[3508]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[3509]				260					265				270			

[3510]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[3511]			275					280					285			
[3512]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[3513]			290					295					300			
[3514]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[3515]	305						310					315				320
[3516]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[3517]					325					330					335	
[3518]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[3519]				340					345					350		
[3520]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[3521]				355					360					365		
[3522]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[3523]				370					375				380			
[3524]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[3525]	385						390					395				400
[3526]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
[3527]					405					410					415	
[3528]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[3529]					420					425				430		
[3530]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
[3531]				435					440					445		
[3532]	<210>	254														
[3533]	<211>	5														
[3534]	<212>	PRT														
[3535]	<213>	智人														
[3536]	<400>	254														
[3537]	Ser	Tyr	Ala	Met	Ser											
[3538]	1				5											
[3539]	<210>	255														
[3540]	<211>	17														
[3541]	<212>	PRT														
[3542]	<213>	智人														
[3543]	<400>	255														
[3544]	Ala	Ile	Asn	Thr	Gln	Gly	Lys	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
[3545]	1				5					10				15		
[3546]	Gly															
[3547]	<210>	256														
[3548]	<211>	8														

[3549] <212> PRT
[3550] <213> 智人
[3551] <400> 256
[3552] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[3553] 1 5
[3554] <210> 257
[3555] <211> 11
[3556] <212> PRT
[3557] <213> 智人
[3558] <400> 257
[3559] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[3560] 1 5 10
[3561] <210> 258
[3562] <211> 7
[3563] <212> PRT
[3564] <213> 智人
[3565] <400> 258
[3566] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[3567] 1 5
[3568] <210> 259
[3569] <211> 9
[3570] <212> PRT
[3571] <213> 智人
[3572] <400> 259
[3573] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[3574] 1 5
[3575] <210> 260
[3576] <211> 7
[3577] <212> PRT
[3578] <213> 智人
[3579] <400> 260
[3580] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[3581] 1 5
[3582] <210> 261
[3583] <211> 6
[3584] <212> PRT
[3585] <213> 智人
[3586] <400> 261
[3587] Asn Thr Gln Gly Lys Ser

[3588]	1	5	
[3589]	<210>	262	
[3590]	<211>	8	
[3591]	<212>	PRT	
[3592]	<213>	智人	
[3593]	<400>	262	
[3594]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile		
[3595]	1	5	
[3596]	<210>	263	
[3597]	<211>	7	
[3598]	<212>	PRT	
[3599]	<213>	智人	
[3600]	<400>	263	
[3601]	Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp		
[3602]	1	5	
[3603]	<210>	264	
[3604]	<211>	3	
[3605]	<212>	PRT	
[3606]	<213>	智人	
[3607]	<400>	264	
[3608]	Gly Ala Ser		
[3609]	1		
[3610]	<210>	265	
[3611]	<211>	6	
[3612]	<212>	PRT	
[3613]	<213>	智人	
[3614]	<400>	265	
[3615]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr		
[3616]	1	5	
[3617]	<210>	266	
[3618]	<211>	107	
[3619]	<212>	PRT	
[3620]	<213>	智人	
[3621]	<400>	266	
[3622]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[3623]	1	5	10 15
[3624]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp		
[3625]		20 25	30
[3626]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		

[3627]	35	40	45
[3628]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[3629]	50	55	60
[3630]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[3631]	65	70	75
[3632]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr		
[3633]	85	90	95
[3634]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[3635]	100	105	
[3636]	<210> 267		
[3637]	<211> 117		
[3638]	<212> PRT		
[3639]	<213> 智人		
[3640]	<400> 267		
[3641]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[3642]	1	5	10
[3643]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[3644]	20	25	30
[3645]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[3646]	35	40	45
[3647]	Ser Ala Ile Asn Thr Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[3648]	50	55	60
[3649]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[3650]	65	70	75
[3651]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3652]	85	90	95
[3653]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[3654]	100	105	110
[3655]	Val Thr Val Ser Ser		
[3656]	115		
[3657]	<210> 268		
[3658]	<211> 321		
[3659]	<212> DNA		
[3660]	<213> 智人		
[3661]	<400> 268		
[3662]	gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtagggcga cagagtgacc	60	
[3663]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc	120	
[3664]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaage	180	
[3665]	agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc	240	

[3666] gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 [3667] ggcaccaagg tggaaatcaa g 321
 [3668] <210> 269
 [3669] <211> 351
 [3670] <212> DNA
 [3671] <213> 智人
 [3672] <400> 269
 [3673] gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 [3674] tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 [3675] cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacaccc agggcaagag cacctactac 180
 [3676] gccgacagcg tgaagggcg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 [3677] ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 [3678] gacgagggtc tegacatctg gggccagggc accctgggtc ccgtcagctc a 351
 [3679] <210> 270
 [3680] <211> 214
 [3681] <212> PRT
 [3682] <213> 智人
 [3683] <400> 270
 [3684] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [3685] 1 5 10 15
 [3686] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 [3687] 20 25 30
 [3688] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [3689] 35 40 45
 [3690] Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [3691] 50 55 60
 [3692] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [3693] 65 70 75 80
 [3694] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 [3695] 85 90 95
 [3696] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [3697] 100 105 110
 [3698] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [3699] 115 120 125
 [3700] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [3701] 130 135 140
 [3702] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [3703] 145 150 155 160
 [3704] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[3705]					165					170						175
[3706]	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
[3707]					180					185						190
[3708]	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
[3709]					195					200						205
[3710]	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
[3711]					210											
[3712]	<210>				271											
[3713]	<211>				447											
[3714]	<212>				PRT											
[3715]	<213>				智人											
[3716]	<400>				271											
[3717]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[3718]	1				5					10					15	
[3719]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[3720]					20					25					30	
[3721]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3722]					35					40					45	
[3723]	Ser	Ala	Ile	Asn	Thr	Gln	Gly	Lys	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[3724]					50					55					60	
[3725]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[3726]	65									70						80
[3727]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3728]										85						95
[3729]	Ala	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[3730]										100						110
[3731]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[3732]										115						125
[3733]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[3734]										130						140
[3735]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[3736]	145									150						160
[3737]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[3738]										165						175
[3739]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[3740]										180						190
[3741]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[3742]										195						205
[3743]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His

[3744]	210	215	220
[3745]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
[3746]	225	230	235 240
[3747]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[3748]	245	250	255
[3749]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
[3750]	260	265	270
[3751]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[3752]	275	280	285
[3753]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
[3754]	290	295	300
[3755]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[3756]	305	310	315 320
[3757]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
[3758]	325	330	335
[3759]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[3760]	340	345	350
[3761]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[3762]	355	360	365
[3763]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[3764]	370	375	380
[3765]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[3766]	385	390	395 400
[3767]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[3768]	405	410	415
[3769]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[3770]	420	425	430
[3771]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[3772]	435	440	445
[3773]	<210> 272		
[3774]	<211> 5		
[3775]	<212> PRT		
[3776]	<213> 智人		
[3777]	<400> 272		
[3778]	Ser Tyr Ala Met Ser		
[3779]	1	5	
[3780]	<210> 273		
[3781]	<211> 17		
[3782]	<212> PRT		

[3783]	<213>	智人
[3784]	<400>	273
[3785]	Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys	
[3786]	1	5 10 15
[3787]	Gly	
[3788]	<210>	274
[3789]	<211>	8
[3790]	<212>	PRT
[3791]	<213>	智人
[3792]	<400>	274
[3793]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile	
[3794]	1	5
[3795]	<210>	275
[3796]	<211>	11
[3797]	<212>	PRT
[3798]	<213>	智人
[3799]	<400>	275
[3800]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala	
[3801]	1	5 10
[3802]	<210>	276
[3803]	<211>	7
[3804]	<212>	PRT
[3805]	<213>	智人
[3806]	<400>	276
[3807]	Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser	
[3808]	1	5
[3809]	<210>	277
[3810]	<211>	9
[3811]	<212>	PRT
[3812]	<213>	智人
[3813]	<400>	277
[3814]	Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr	
[3815]	1	5
[3816]	<210>	278
[3817]	<211>	7
[3818]	<212>	PRT
[3819]	<213>	智人
[3820]	<400>	278
[3821]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	

[3822] 1 5
[3823] <210> 279
[3824] <211> 6
[3825] <212> PRT
[3826] <213> 智人
[3827] <400> 279
[3828] Gly Ala Val Gly Ser Ser
[3829] 1 5
[3830] <210> 280
[3831] <211> 8
[3832] <212> PRT
[3833] <213> 智人
[3834] <400> 280
[3835] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[3836] 1 5
[3837] <210> 281
[3838] <211> 7
[3839] <212> PRT
[3840] <213> 智人
[3841] <400> 281
[3842] Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[3843] 1 5
[3844] <210> 282
[3845] <211> 3
[3846] <212> PRT
[3847] <213> 智人
[3848] <400> 282
[3849] Gly Ala Ser
[3850] 1
[3851] <210> 283
[3852] <211> 6
[3853] <212> PRT
[3854] <213> 智人
[3855] <400> 283
[3856] Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
[3857] 1 5
[3858] <210> 284
[3859] <211> 107
[3860] <212> PRT

[3861]	<213>	智人
[3862]	<400>	284
[3863]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[3864]	1	5 10 15
[3865]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[3866]		20 25 30
[3867]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[3868]		35 40 45
[3869]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[3870]		50 55 60
[3871]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[3872]	65	70 75 80
[3873]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[3874]		85 90 95
[3875]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[3876]		100 105
[3877]	<210>	285
[3878]	<211>	117
[3879]	<212>	PRT
[3880]	<213>	智人
[3881]	<400>	285
[3882]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[3883]	1	5 10 15
[3884]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[3885]		20 25 30
[3886]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[3887]		35 40 45
[3888]	Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
[3889]		50 55 60
[3890]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[3891]	65	70 75 80
[3892]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3893]		85 90 95
[3894]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[3895]		100 105 110
[3896]	Val Thr Val Ser Ser	
[3897]		115
[3898]	<210>	286
[3899]	<211>	321

[3900]	<212>	DNA
[3901]	<213>	智人
[3902]	<400>	286
[3903]	gatatccaga	tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
[3904]	atcacctgtc	gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
[3905]	ggcaaggccc	ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180
[3906]	agattcagcg	gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
[3907]	gaggacttcg	ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
[3908]	ggcaccaagg	tggaaatcaa g 321
[3909]	<210>	287
[3910]	<211>	351
[3911]	<212>	DNA
[3912]	<213>	智人
[3913]	<400>	287
[3914]	gaggtgcaat	tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
[3915]	tcttgcgccg	ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
[3916]	cctggcaagg	gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcagcag cacctactac 180
[3917]	cccgcagcgc	tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
[3918]	ctgcagatga	acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
[3919]	gacgagggct	tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351
[3920]	<210>	288
[3921]	<211>	214
[3922]	<212>	PRT
[3923]	<213>	智人
[3924]	<400>	288
[3925]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[3926]	1	5 10 15
[3927]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[3928]	20	25 30
[3929]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[3930]	35	40 45
[3931]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[3932]	50	55 60
[3933]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[3934]	65	70 75 80
[3935]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[3936]	85	90 95
[3937]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[3938]	100	105 110

[3939]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3940]	115 120 125
[3941]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3942]	130 135 140
[3943]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3944]	145 150 155 160
[3945]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3946]	165 170 175
[3947]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3948]	180 185 190
[3949]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3950]	195 200 205
[3951]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3952]	210
[3953]	<210> 289
[3954]	<211> 447
[3955]	<212> PRT
[3956]	<213> 智人
[3957]	<400> 289
[3958]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3959]	1 5 10 15
[3960]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[3961]	20 25 30
[3962]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3963]	35 40 45
[3964]	Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[3965]	50 55 60
[3966]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3967]	65 70 75 80
[3968]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3969]	85 90 95
[3970]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[3971]	100 105 110
[3972]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[3973]	115 120 125
[3974]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[3975]	130 135 140
[3976]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[3977]	145 150 155 160

[3978]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[3979]						165				170					175	
[3980]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[3981]						180				185					190	
[3982]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[3983]						195				200					205	
[3984]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
[3985]			210						215					220		
[3986]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val
[3987]	225						230					235				240
[3988]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
[3989]						245				250					255	
[3990]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
[3991]						260				265					270	
[3992]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
[3993]						275				280					285	
[3994]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
[3995]			290					295					300			
[3996]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
[3997]	305						310					315				320
[3998]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
[3999]						325				330					335	
[4000]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
[4001]						340				345					350	
[4002]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
[4003]						355				360					365	
[4004]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
[4005]						370				375					380	
[4006]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
[4007]	385						390					395				400
[4008]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
[4009]						405				410					415	
[4010]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[4011]						420				425					430	
[4012]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
[4013]						435				440					445	
[4014]	<210>	290														
[4015]	<211>	5														
[4016]	<212>	PRT														

[4017] <213> 智人
[4018] <400> 290
[4019] Ser Tyr Ala Met Ser
[4020] 1 5
[4021] <210> 291
[4022] <211> 17
[4023] <212> PRT
[4024] <213> 智人
[4025] <400> 291
[4026] Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[4027] 1 5 10 15
[4028] Gly
[4029] <210> 292
[4030] <211> 8
[4031] <212> PRT
[4032] <213> 智人
[4033] <400> 292
[4034] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[4035] 1 5
[4036] <210> 293
[4037] <211> 11
[4038] <212> PRT
[4039] <213> 智人
[4040] <400> 293
[4041] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[4042] 1 5 10
[4043] <210> 294
[4044] <211> 7
[4045] <212> PRT
[4046] <213> 智人
[4047] <400> 294
[4048] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[4049] 1 5
[4050] <210> 295
[4051] <211> 9
[4052] <212> PRT
[4053] <213> 智人
[4054] <400> 295
[4055] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

[4056]	1	5
[4057]	<210>	296
[4058]	<211>	7
[4059]	<212>	PRT
[4060]	<213>	智人
[4061]	<400>	296
[4062]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[4063]	1	5
[4064]	<210>	297
[4065]	<211>	6
[4066]	<212>	PRT
[4067]	<213>	智人
[4068]	<400>	297
[4069]	Gly Ala Val Gly Gly Ser	
[4070]	1	5
[4071]	<210>	298
[4072]	<211>	8
[4073]	<212>	PRT
[4074]	<213>	智人
[4075]	<400>	298
[4076]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile	
[4077]	1	5
[4078]	<210>	299
[4079]	<211>	7
[4080]	<212>	PRT
[4081]	<213>	智人
[4082]	<400>	299
[4083]	Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[4084]	1	5
[4085]	<210>	300
[4086]	<211>	3
[4087]	<212>	PRT
[4088]	<213>	智人
[4089]	<400>	300
[4090]	Gly Ala Ser	
[4091]	1	
[4092]	<210>	301
[4093]	<211>	6
[4094]	<212>	PRT

[4095]	<213>	智人
[4096]	<400>	301
[4097]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[4098]	1	5
[4099]	<210>	302
[4100]	<211>	107
[4101]	<212>	PRT
[4102]	<213>	智人
[4103]	<400>	302
[4104]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[4105]	1	5 10 15
[4106]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[4107]	20	25 30
[4108]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[4109]	35	40 45
[4110]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[4111]	50	55 60
[4112]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[4113]	65	70 75 80
[4114]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[4115]	85	90 95
[4116]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[4117]	100	105
[4118]	<210>	303
[4119]	<211>	117
[4120]	<212>	PRT
[4121]	<213>	智人
[4122]	<400>	303
[4123]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[4124]	1	5 10 15
[4125]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[4126]	20	25 30
[4127]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4128]	35	40 45
[4129]	Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
[4130]	50	55 60
[4131]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[4132]	65	70 75 80
[4133]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	

[4134]	85	90	95
[4135]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[4136]	100	105	110
[4137]	Val Thr Val Ser Ser		
[4138]	115		
[4139]	<210> 304		
[4140]	<211> 321		
[4141]	<212> DNA		
[4142]	<213> 智人		
[4143]	<400> 304		
[4144]	gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60		
[4145]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120		
[4146]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180		
[4147]	agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcagccc 240		
[4148]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300		
[4149]	ggcaccaagg tggaaatcaa g 321		
[4150]	<210> 305		
[4151]	<211> 351		
[4152]	<212> DNA		
[4153]	<213> 智人		
[4154]	<400> 305		
[4155]	gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60		
[4156]	tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120		
[4157]	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcggaag cacctactac 180		
[4158]	cccacagcgc tgaagggccg gtccaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240		
[4159]	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300		
[4160]	gacgagggtc tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351		
[4161]	<210> 306		
[4162]	<211> 214		
[4163]	<212> PRT		
[4164]	<213> 智人		
[4165]	<400> 306		
[4166]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[4167]	1 5 10 15		
[4168]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp		
[4169]	20 25 30		
[4170]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[4171]	35 40 45		
[4172]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		

[4173]	50	55	60
[4174]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[4175]	65	70	75
[4176]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr		
[4177]	85	90	95
[4178]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[4179]	100	105	110
[4180]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[4181]	115	120	125
[4182]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[4183]	130	135	140
[4184]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[4185]	145	150	155
[4186]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[4187]	165	170	175
[4188]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[4189]	180	185	190
[4190]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[4191]	195	200	205
[4192]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[4193]	210		
[4194]	<210> 307		
[4195]	<211> 447		
[4196]	<212> PRT		
[4197]	<213> 智人		
[4198]	<400> 307		
[4199]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[4200]	1	5	10
[4201]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[4202]	20	25	30
[4203]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[4204]	35	40	45
[4205]	Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val		
[4206]	50	55	60
[4207]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[4208]	65	70	75
[4209]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4210]	85	90	95
[4211]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		

[4212]																	
[4213]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	
[4214]																	
[4215]	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	
[4216]																	
[4217]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	
[4218]																	
[4219]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	
[4220]																	
[4221]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	
[4222]																	
[4223]	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	
[4224]																	
[4225]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	
[4226]																	
[4227]	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	
[4228]																	
[4229]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
[4230]																	
[4231]	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	
[4232]																	
[4233]	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	
[4234]																	
[4235]	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	
[4236]																	
[4237]	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	
[4238]																	
[4239]	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	
[4240]																	
[4241]	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	
[4242]																	
[4243]	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	
[4244]																	
[4245]	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	
[4246]																	
[4247]	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	
[4248]																	
[4249]	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	
[4250]																	

[4251]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4252]	420 425 430
[4253]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[4254]	435 440 445
[4255]	<210> 308
[4256]	<211> 5
[4257]	<212> PRT
[4258]	<213> 智人
[4259]	<400> 308
[4260]	Ser Tyr Ala Met Ser
[4261]	1 5
[4262]	<210> 309
[4263]	<211> 17
[4264]	<212> PRT
[4265]	<213> 智人
[4266]	<400> 309
[4267]	Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[4268]	1 5 10 15
[4269]	Gly
[4270]	<210> 310
[4271]	<211> 8
[4272]	<212> PRT
[4273]	<213> 智人
[4274]	<400> 310
[4275]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[4276]	1 5
[4277]	<210> 311
[4278]	<211> 11
[4279]	<212> PRT
[4280]	<213> 智人
[4281]	<400> 311
[4282]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[4283]	1 5 10
[4284]	<210> 312
[4285]	<211> 7
[4286]	<212> PRT
[4287]	<213> 智人
[4288]	<400> 312
[4289]	Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

[4290]	1	5
[4291]	<210> 313	
[4292]	<211> 9	
[4293]	<212> PRT	
[4294]	<213> 智人	
[4295]	<400> 313	
[4296]	Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr	
[4297]	1	5
[4298]	<210> 314	
[4299]	<211> 7	
[4300]	<212> PRT	
[4301]	<213> 智人	
[4302]	<400> 314	
[4303]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[4304]	1	5
[4305]	<210> 315	
[4306]	<211> 6	
[4307]	<212> PRT	
[4308]	<213> 智人	
[4309]	<400> 315	
[4310]	Gly Ala Val Gly Lys Ser	
[4311]	1	5
[4312]	<210> 316	
[4313]	<211> 8	
[4314]	<212> PRT	
[4315]	<213> 智人	
[4316]	<400> 316	
[4317]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile	
[4318]	1	5
[4319]	<210> 317	
[4320]	<211> 7	
[4321]	<212> PRT	
[4322]	<213> 智人	
[4323]	<400> 317	
[4324]	Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[4325]	1	5
[4326]	<210> 318	
[4327]	<211> 3	
[4328]	<212> PRT	

[4329]	<213>	智人
[4330]	<400>	318
[4331]	Gly Ala Ser	
[4332]	1	
[4333]	<210>	319
[4334]	<211>	6
[4335]	<212>	PRT
[4336]	<213>	智人
[4337]	<400>	319
[4338]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[4339]	1	5
[4340]	<210>	320
[4341]	<211>	107
[4342]	<212>	PRT
[4343]	<213>	智人
[4344]	<400>	320
[4345]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[4346]	1	5 10 15
[4347]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[4348]		20 25 30
[4349]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[4350]		35 40 45
[4351]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[4352]		50 55 60
[4353]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[4354]		65 70 75 80
[4355]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[4356]		85 90 95
[4357]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[4358]		100 105
[4359]	<210>	321
[4360]	<211>	117
[4361]	<212>	PRT
[4362]	<213>	智人
[4363]	<400>	321
[4364]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[4365]	1	5 10 15
[4366]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[4367]		20 25 30

[4368]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4369]	35	40 45
[4370]	Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val	
[4371]	50	55 60
[4372]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[4373]	65	70 75 80
[4374]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4375]	85	90 95
[4376]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[4377]	100	105 110
[4378]	Val Thr Val Ser Ser	
[4379]	115	
[4380]	<210> 322	
[4381]	<211> 321	
[4382]	<212> DNA	
[4383]	<213> 智人	
[4384]	<400> 322	
[4385]	gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60	
[4386]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120	
[4387]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180	
[4388]	agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240	
[4389]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300	
[4390]	ggcaccaagg tggaaatcaa g 321	
[4391]	<210> 323	
[4392]	<211> 351	
[4393]	<212> DNA	
[4394]	<213> 智人	
[4395]	<400> 323	
[4396]	gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60	
[4397]	tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120	
[4398]	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcaaaag cacctactac 180	
[4399]	cccacagcg tgaagggcg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240	
[4400]	ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300	
[4401]	gacgagggtc tegacatctg gggccagggc accctgggtc ccgtcagctc a 351	
[4402]	<210> 324	
[4403]	<211> 214	
[4404]	<212> PRT	
[4405]	<213> 智人	
[4406]	<400> 324	

[4407]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[4408]	1				5					10					15	
[4409]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Trp
[4410]					20					25					30	
[4411]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[4412]					35					40					45	
[4413]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[4414]					50					55					60	
[4415]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[4416]	65						70					75				80
[4417]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Ser	Phe	Pro	Thr
[4418]						85					90					95
[4419]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
[4420]						100					105					110
[4421]	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
[4422]						115					120					125
[4423]	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
[4424]						130					135					140
[4425]	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
[4426]	145						150					155				160
[4427]	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
[4428]						165					170					175
[4429]	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
[4430]						180					185					190
[4431]	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
[4432]						195					200					205
[4433]	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
[4434]						210										
[4435]	<210>															325
[4436]	<211>															447
[4437]	<212>															PRT
[4438]	<213>															智人
[4439]	<400>															325
[4440]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[4441]	1					5					10					15
[4442]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[4443]						20					25					30
[4444]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4445]						35					40					45

[4446]	Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[4447]	50 55 60
[4448]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4449]	65 70 75 80
[4450]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4451]	85 90 95
[4452]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[4453]	100 105 110
[4454]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[4455]	115 120 125
[4456]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[4457]	130 135 140
[4458]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[4459]	145 150 155 160
[4460]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[4461]	165 170 175
[4462]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[4463]	180 185 190
[4464]	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[4465]	195 200 205
[4466]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[4467]	210 215 220
[4468]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[4469]	225 230 235 240
[4470]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4471]	245 250 255
[4472]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4473]	260 265 270
[4474]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4475]	275 280 285
[4476]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4477]	290 295 300
[4478]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4479]	305 310 315 320
[4480]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4481]	325 330 335
[4482]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4483]	340 345 350
[4484]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

[4485]	355	360	365
[4486]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[4487]	370	375	380
[4488]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[4489]	385	390	395
[4490]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[4491]	405	410	415
[4492]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[4493]	420	425	430
[4494]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[4495]	435	440	445
[4496]	<210> 326		
[4497]	<211> 5		
[4498]	<212> PRT		
[4499]	<213> 智人		
[4500]	<400> 326		
[4501]	Ser Tyr Ala Met Ser		
[4502]	1	5	
[4503]	<210> 327		
[4504]	<211> 16		
[4505]	<212> PRT		
[4506]	<213> 智人		
[4507]	<400> 327		
[4508]	Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly		
[4509]	1	5	10
[4510]	<210> 328		
[4511]	<211> 8		
[4512]	<212> PRT		
[4513]	<213> 智人		
[4514]	<400> 328		
[4515]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile		
[4516]	1	5	
[4517]	<210> 329		
[4518]	<211> 11		
[4519]	<212> PRT		
[4520]	<213> 智人		
[4521]	<400> 329		
[4522]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala		
[4523]	1	5	10

[4524] <210> 330
[4525] <211> 7
[4526] <212> PRT
[4527] <213> 智人
[4528] <400> 330
[4529] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[4530] 1 5
[4531] <210> 331
[4532] <211> 9
[4533] <212> PRT
[4534] <213> 智人
[4535] <400> 331
[4536] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[4537] 1 5
[4538] <210> 332
[4539] <211> 7
[4540] <212> PRT
[4541] <213> 智人
[4542] <400> 332
[4543] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[4544] 1 5
[4545] <210> 333
[4546] <211> 6
[4547] <212> PRT
[4548] <213> 智人
[4549] <400> 333
[4550] Gly Ala Val Gly Arg Thr
[4551] 1 5
[4552] <210> 334
[4553] <211> 8
[4554] <212> PRT
[4555] <213> 智人
[4556] <400> 334
[4557] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[4558] 1 5
[4559] <210> 335
[4560] <211> 7
[4561] <212> PRT
[4562] <213> 智人

[4563]	<400>	335
[4564]	Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[4565]	1	5
[4566]	<210>	336
[4567]	<211>	3
[4568]	<212>	PRT
[4569]	<213>	智人
[4570]	<400>	336
[4571]	Gly Ala Ser	
[4572]	1	
[4573]	<210>	337
[4574]	<211>	6
[4575]	<212>	PRT
[4576]	<213>	智人
[4577]	<400>	337
[4578]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[4579]	1	5
[4580]	<210>	338
[4581]	<211>	107
[4582]	<212>	PRT
[4583]	<213>	智人
[4584]	<400>	338
[4585]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[4586]	1	5 10 15
[4587]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[4588]		20 25 30
[4589]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[4590]		35 40 45
[4591]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[4592]		50 55 60
[4593]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[4594]	65	70 75 80
[4595]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[4596]		85 90 95
[4597]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[4598]		100 105
[4599]	<210>	339
[4600]	<211>	116
[4601]	<212>	PRT

[4602]	<213>	智人
[4603]	<400>	339
[4604]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[4605]	1 5 10 15	
[4606]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[4607]	20 25 30	
[4608]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4609]	35 40 45	
[4610]	Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys	
[4611]	50 55 60	
[4612]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu	
[4613]	65 70 75 80	
[4614]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala	
[4615]	85 90 95	
[4616]	Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[4617]	100 105 110	
[4618]	Thr Val Ser Ser	
[4619]	115	
[4620]	<210>	340
[4621]	<211>	321
[4622]	<212>	DNA
[4623]	<213>	智人
[4624]	<400>	340
[4625]	gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc	60
[4626]	atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc	120
[4627]	ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc	180
[4628]	agattcagcg gcagcggctc cggcacccagc ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc	240
[4629]	gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag	300
[4630]	ggcaccaagg tggaaatcaa g	321
[4631]	<210>	341
[4632]	<211>	348
[4633]	<212>	DNA
[4634]	<213>	智人
[4635]	<400>	341
[4636]	gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60
[4637]	tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc	120
[4638]	cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcagaac ctactacccc	180
[4639]	gacagcgtga agggccggtt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg	240
[4640]	cagatgaaca gcctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgtgccag atggggcgac	300

[4641] gagggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtcaccg tcagctca 348
 [4642] <210> 342
 [4643] <211> 214
 [4644] <212> PRT
 [4645] <213> 智人
 [4646] <400> 342
 [4647] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [4648] 1 5 10 15
 [4649] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 [4650] 20 25 30
 [4651] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [4652] 35 40 45
 [4653] Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [4654] 50 55 60
 [4655] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [4656] 65 70 75 80
 [4657] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 [4658] 85 90 95
 [4659] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [4660] 100 105 110
 [4661] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [4662] 115 120 125
 [4663] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [4664] 130 135 140
 [4665] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [4666] 145 150 155 160
 [4667] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [4668] 165 170 175
 [4669] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [4670] 180 185 190
 [4671] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [4672] 195 200 205
 [4673] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [4674] 210
 [4675] <210> 343
 [4676] <211> 446
 [4677] <212> PRT
 [4678] <213> 智人
 [4679] <400> 343

[4680]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[4681]	1				5					10					15	
[4682]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[4683]				20					25					30		
[4684]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4685]			35					40					45			
[4686]	Ser	Val	Thr	Gly	Ala	Val	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
[4687]		50					55					60				
[4688]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
[4689]	65					70					75				80	
[4690]	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[4691]					85					90					95	
[4692]	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
[4693]			100					105						110		
[4694]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[4695]			115					120					125			
[4696]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[4697]		130					135						140			
[4698]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[4699]	145					150				155					160	
[4700]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[4701]					165				170						175	
[4702]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[4703]				180					185					190		
[4704]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[4705]			195					200					205			
[4706]	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[4707]		210					215					220				
[4708]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[4709]	225					230					235				240	
[4710]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
[4711]				245					250					255		
[4712]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
[4713]				260					265					270		
[4714]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[4715]			275					280					285			
[4716]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[4717]		290						295				300				
[4718]	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys

[4719]	305	310	315	320
[4720]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
[4721]	325	330	335	
[4722]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
[4723]	340	345	350	
[4724]	Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
[4725]	355	360	365	
[4726]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
[4727]	370	375	380	
[4728]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
[4729]	385	390	395	400
[4730]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
[4731]	405	410	415	
[4732]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
[4733]	420	425	430	
[4734]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[4735]	435	440	445	
[4736]	<210> 344			
[4737]	<211> 5			
[4738]	<212> PRT			
[4739]	<213> 智人			
[4740]	<400> 344			
[4741]	Ser Tyr Ala Met Ser			
[4742]	1	5		
[4743]	<210> 345			
[4744]	<211> 17			
[4745]	<212> PRT			
[4746]	<213> 智人			
[4747]	<400> 345			
[4748]	Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys			
[4749]	1	5	10	15
[4750]	Gly			
[4751]	<210> 346			
[4752]	<211> 8			
[4753]	<212> PRT			
[4754]	<213> 智人			
[4755]	<400> 346			
[4756]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile			
[4757]	1	5		

[4758] <210> 347
[4759] <211> 11
[4760] <212> PRT
[4761] <213> 智人
[4762] <400> 347
[4763] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[4764] 1 5 10
[4765] <210> 348
[4766] <211> 7
[4767] <212> PRT
[4768] <213> 智人
[4769] <400> 348
[4770] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[4771] 1 5
[4772] <210> 349
[4773] <211> 9
[4774] <212> PRT
[4775] <213> 智人
[4776] <400> 349
[4777] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[4778] 1 5
[4779] <210> 350
[4780] <211> 7
[4781] <212> PRT
[4782] <213> 智人
[4783] <400> 350
[4784] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[4785] 1 5
[4786] <210> 351
[4787] <211> 6
[4788] <212> PRT
[4789] <213> 智人
[4790] <400> 351
[4791] Asn Gly Leu Gly Tyr Thr
[4792] 1 5
[4793] <210> 352
[4794] <211> 8
[4795] <212> PRT
[4796] <213> 智人

[4797]	<400>	352
[4798]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile	
[4799]	1	5
[4800]	<210>	353
[4801]	<211>	7
[4802]	<212>	PRT
[4803]	<213>	智人
[4804]	<400>	353
[4805]	Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[4806]	1	5
[4807]	<210>	354
[4808]	<211>	3
[4809]	<212>	PRT
[4810]	<213>	智人
[4811]	<400>	354
[4812]	Gly Ala Ser	
[4813]	1	
[4814]	<210>	355
[4815]	<211>	6
[4816]	<212>	PRT
[4817]	<213>	智人
[4818]	<400>	355
[4819]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[4820]	1	5
[4821]	<210>	356
[4822]	<211>	107
[4823]	<212>	PRT
[4824]	<213>	智人
[4825]	<400>	356
[4826]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[4827]	1	5 10 15
[4828]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[4829]		20 25 30
[4830]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[4831]		35 40 45
[4832]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[4833]		50 55 60
[4834]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[4835]		65 70 75 80

[4836]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr		
[4837]		85	90
[4838]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		95
[4839]		100	105
[4840]	<210> 357		
[4841]	<211> 117		
[4842]	<212> PRT		
[4843]	<213> 智人		
[4844]	<400> 357		
[4845]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[4846]	1	5	10
[4847]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		15
[4848]		20	25
[4849]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		30
[4850]		35	40
[4851]	Ser Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val		45
[4852]		50	55
[4853]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		60
[4854]		65	70
[4855]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		75
[4856]		85	90
[4857]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		95
[4858]		100	105
[4859]	Val Thr Val Ser Ser		110
[4860]		115	
[4861]	<210> 358		
[4862]	<211> 321		
[4863]	<212> DNA		
[4864]	<213> 智人		
[4865]	<400> 358		
[4866]	gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60		
[4867]	attacctgca gagcgagcca gggatatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120		
[4868]	ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggc gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180		
[4869]	cgtttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240		
[4870]	gaagactttg cggttttatta ttgccagcag tattcttctt ttctactac ctttggccag 300		
[4871]	ggtacgaaag ttgaaattaa a 321		
[4872]	<210> 359		
[4873]	<211> 351		
[4874]	<212> DNA		

[4875] <213> 智人
 [4876] <400> 359
 [4877] caggtgcaat tgggtggaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg 60
 [4878] agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
 [4879] cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggtt attaatggtc ttggttatac tactttttat 180
 [4880] gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 [4881] ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggggt 300
 [4882] gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a 351
 [4883] <210> 360
 [4884] <211> 214
 [4885] <212> PRT
 [4886] <213> 智人
 [4887] <400> 360
 [4888] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [4889] 1 5 10 15
 [4890] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 [4891] 20 25 30
 [4892] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [4893] 35 40 45
 [4894] Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [4895] 50 55 60
 [4896] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [4897] 65 70 75 80
 [4898] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 [4899] 85 90 95
 [4900] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [4901] 100 105 110
 [4902] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [4903] 115 120 125
 [4904] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [4905] 130 135 140
 [4906] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [4907] 145 150 155 160
 [4908] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [4909] 165 170 175
 [4910] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [4911] 180 185 190
 [4912] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [4913] 195 200 205

[4914]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4915]	210
[4916]	<210> 361
[4917]	<211> 447
[4918]	<212> PRT
[4919]	<213> 智人
[4920]	<400> 361
[4921]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4922]	1 5 10 15
[4923]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[4924]	20 25 30
[4925]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4926]	35 40 45
[4927]	Ser Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
[4928]	50 55 60
[4929]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4930]	65 70 75 80
[4931]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4932]	85 90 95
[4933]	Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[4934]	100 105 110
[4935]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[4936]	115 120 125
[4937]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[4938]	130 135 140
[4939]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[4940]	145 150 155 160
[4941]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[4942]	165 170 175
[4943]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[4944]	180 185 190
[4945]	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[4946]	195 200 205
[4947]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[4948]	210 215 220
[4949]	Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[4950]	225 230 235 240
[4951]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4952]	245 250 255

[4953]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4954]	260 265 270
[4955]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4956]	275 280 285
[4957]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4958]	290 295 300
[4959]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4960]	305 310 315 320
[4961]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4962]	325 330 335
[4963]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4964]	340 345 350
[4965]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4966]	355 360 365
[4967]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4968]	370 375 380
[4969]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4970]	385 390 395 400
[4971]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4972]	405 410 415
[4973]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4974]	420 425 430
[4975]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[4976]	435 440 445
[4977]	<210> 362
[4978]	<211> 5
[4979]	<212> PRT
[4980]	<213> 智人
[4981]	<400> 362
[4982]	Ser Tyr Ala Met Ser
[4983]	1 5
[4984]	<210> 363
[4985]	<211> 16
[4986]	<212> PRT
[4987]	<213> 智人
[4988]	<400> 363
[4989]	Gly Thr Gly Pro Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
[4990]	1 5 10 15
[4991]	<210> 364

[4992] <211> 8
[4993] <212> PRT
[4994] <213> 智人
[4995] <400> 364
[4996] Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[4997] 1 5
[4998] <210> 365
[4999] <211> 11
[5000] <212> PRT
[5001] <213> 智人
[5002] <400> 365
[5003] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
[5004] 1 5 10
[5005] <210> 366
[5006] <211> 7
[5007] <212> PRT
[5008] <213> 智人
[5009] <400> 366
[5010] Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[5011] 1 5
[5012] <210> 367
[5013] <211> 9
[5014] <212> PRT
[5015] <213> 智人
[5016] <400> 367
[5017] Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
[5018] 1 5
[5019] <210> 368
[5020] <211> 7
[5021] <212> PRT
[5022] <213> 智人
[5023] <400> 368
[5024] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[5025] 1 5
[5026] <210> 369
[5027] <211> 5
[5028] <212> PRT
[5029] <213> 智人
[5030] <400> 369

[5031]	Gly Pro Tyr Gly Gly
[5032]	1 5
[5033]	<210> 370
[5034]	<211> 8
[5035]	<212> PRT
[5036]	<213> 智人
[5037]	<400> 370
[5038]	Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
[5039]	1 5
[5040]	<210> 371
[5041]	<211> 7
[5042]	<212> PRT
[5043]	<213> 智人
[5044]	<400> 371
[5045]	Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[5046]	1 5
[5047]	<210> 372
[5048]	<211> 3
[5049]	<212> PRT
[5050]	<213> 智人
[5051]	<400> 372
[5052]	Gly Ala Ser
[5053]	1
[5054]	<210> 373
[5055]	<211> 6
[5056]	<212> PRT
[5057]	<213> 智人
[5058]	<400> 373
[5059]	Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
[5060]	1 5
[5061]	<210> 374
[5062]	<211> 107
[5063]	<212> PRT
[5064]	<213> 智人
[5065]	<400> 374
[5066]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5067]	1 5 10 15
[5068]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
[5069]	20 25 30

[5070]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[5071]			35					40					45			
[5072]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[5073]		50					55					60				
[5074]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[5075]	65					70					75				80	
[5076]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Ser	Phe	Pro	Thr
[5077]					85					90					95	
[5078]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
[5079]			100						105							
[5080]	<210> 375															
[5081]	<211> 116															
[5082]	<212> PRT															
[5083]	<213> 智人															
[5084]	<400> 375															
[5085]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[5086]	1			5					10					15		
[5087]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[5088]			20						25				30			
[5089]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[5090]		35					40					45				
[5091]	Ser	Gly	Thr	Gly	Pro	Tyr	Gly	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys
[5092]		50					55					60				
[5093]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
[5094]	65					70					75				80	
[5095]	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[5096]					85					90				95		
[5097]	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
[5098]			100						105					110		
[5099]	Thr	Val	Ser	Ser												
[5100]			115													
[5101]	<210> 376															
[5102]	<211> 321															
[5103]	<212> DNA															
[5104]	<213> 智人															
[5105]	<400> 376															
[5106]	gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60															
[5107]	attacctgca gagcgagcca gggtatttct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120															
[5108]	ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180															

[5109]	cgttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct	240
[5110]	gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag	300
[5111]	ggtacgaaag ttgaaattaa a	321
[5112]	<210>	377
[5113]	<211>	348
[5114]	<212>	DNA
[5115]	<213>	智人
[5116]	<400>	377
[5117]	caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cgggcggcag cctgcgtctg	60
[5118]	agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc	120
[5119]	cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgg actggctcct atggtggtac ttattatcct	180
[5120]	gattctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg	240
[5121]	caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat	300
[5122]	gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca	348
[5123]	<210>	378
[5124]	<211>	214
[5125]	<212>	PRT
[5126]	<213>	智人
[5127]	<400>	378
[5128]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[5129]	1 5 10 15	
[5130]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp	
[5131]	20 25 30	
[5132]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[5133]	35 40 45	
[5134]	Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[5135]	50 55 60	
[5136]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[5137]	65 70 75 80	
[5138]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr	
[5139]	85 90 95	
[5140]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[5141]	100 105 110	
[5142]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[5143]	115 120 125	
[5144]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[5145]	130 135 140	
[5146]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[5147]	145 150 155 160	

[5148]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5149]	165 170 175
[5150]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5151]	180 185 190
[5152]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5153]	195 200 205
[5154]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[5155]	210
[5156]	<210> 379
[5157]	<211> 446
[5158]	<212> PRT
[5159]	<213> 智人
[5160]	<400> 379
[5161]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5162]	1 5 10 15
[5163]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[5164]	20 25 30
[5165]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5166]	35 40 45
[5167]	Ser Gly Thr Gly Pro Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
[5168]	50 55 60
[5169]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[5170]	65 70 75 80
[5171]	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[5172]	85 90 95
[5173]	Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[5174]	100 105 110
[5175]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[5176]	115 120 125
[5177]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[5178]	130 135 140
[5179]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[5180]	145 150 155 160
[5181]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[5182]	165 170 175
[5183]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[5184]	180 185 190
[5185]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[5186]	195 200 205

[5187]	Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[5188]	210 215 220
[5189]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[5190]	225 230 235 240
[5191]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[5192]	245 250 255
[5193]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[5194]	260 265 270
[5195]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[5196]	275 280 285
[5197]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[5198]	290 295 300
[5199]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[5200]	305 310 315 320
[5201]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[5202]	325 330 335
[5203]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[5204]	340 345 350
[5205]	Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[5206]	355 360 365
[5207]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[5208]	370 375 380
[5209]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[5210]	385 390 395 400
[5211]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[5212]	405 410 415
[5213]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[5214]	420 425 430
[5215]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5216]	435 440 445
[5217]	<210> 380
[5218]	<211> 19
[5219]	<212> DNA
[5220]	<213> 人工序列
[5221]	<220>
[5222]	<223> HER3 siRNA模板
[5223]	<400> 380
[5224]	aagaggatgt caacggtta 19

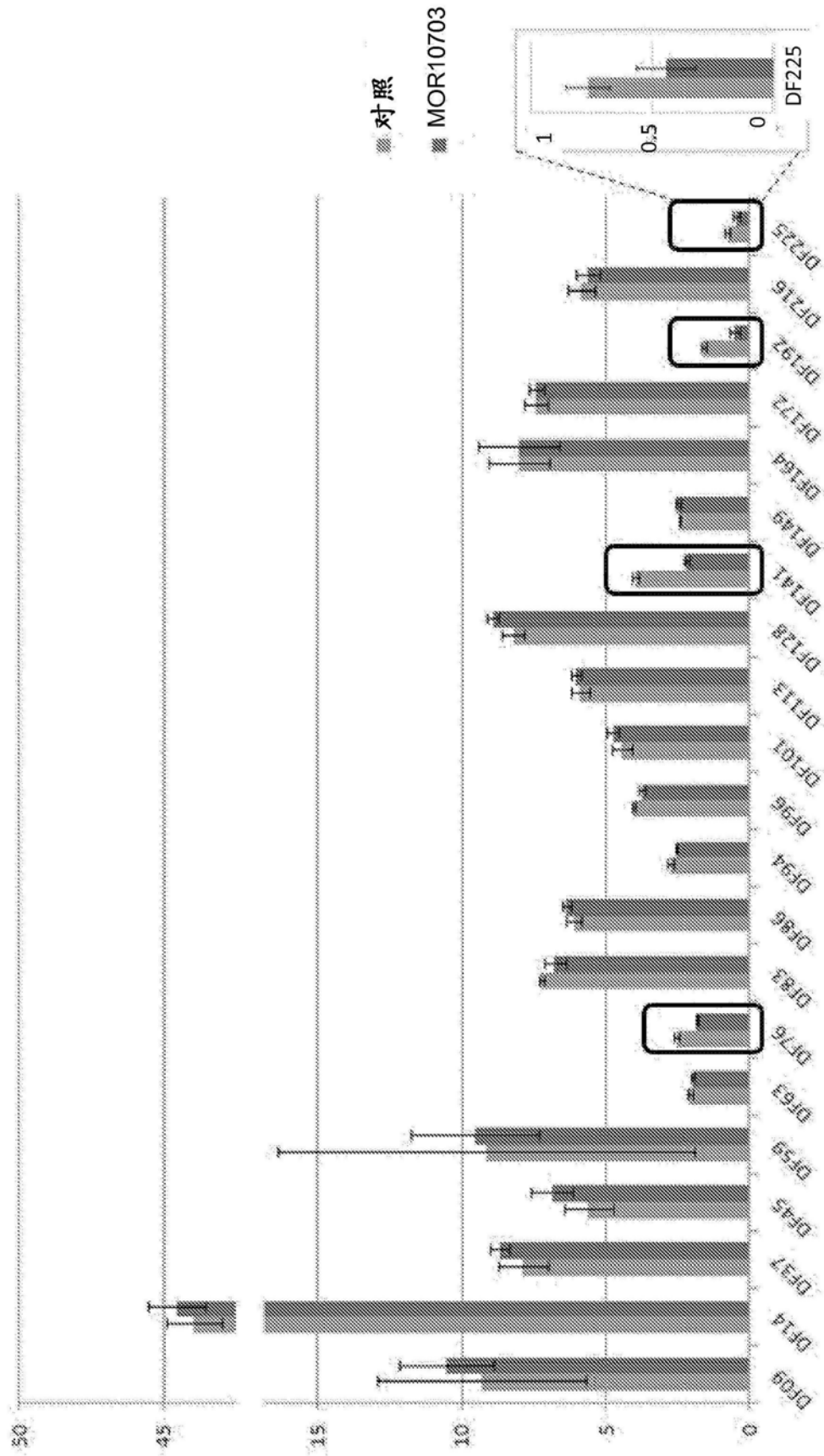


图1

DF76

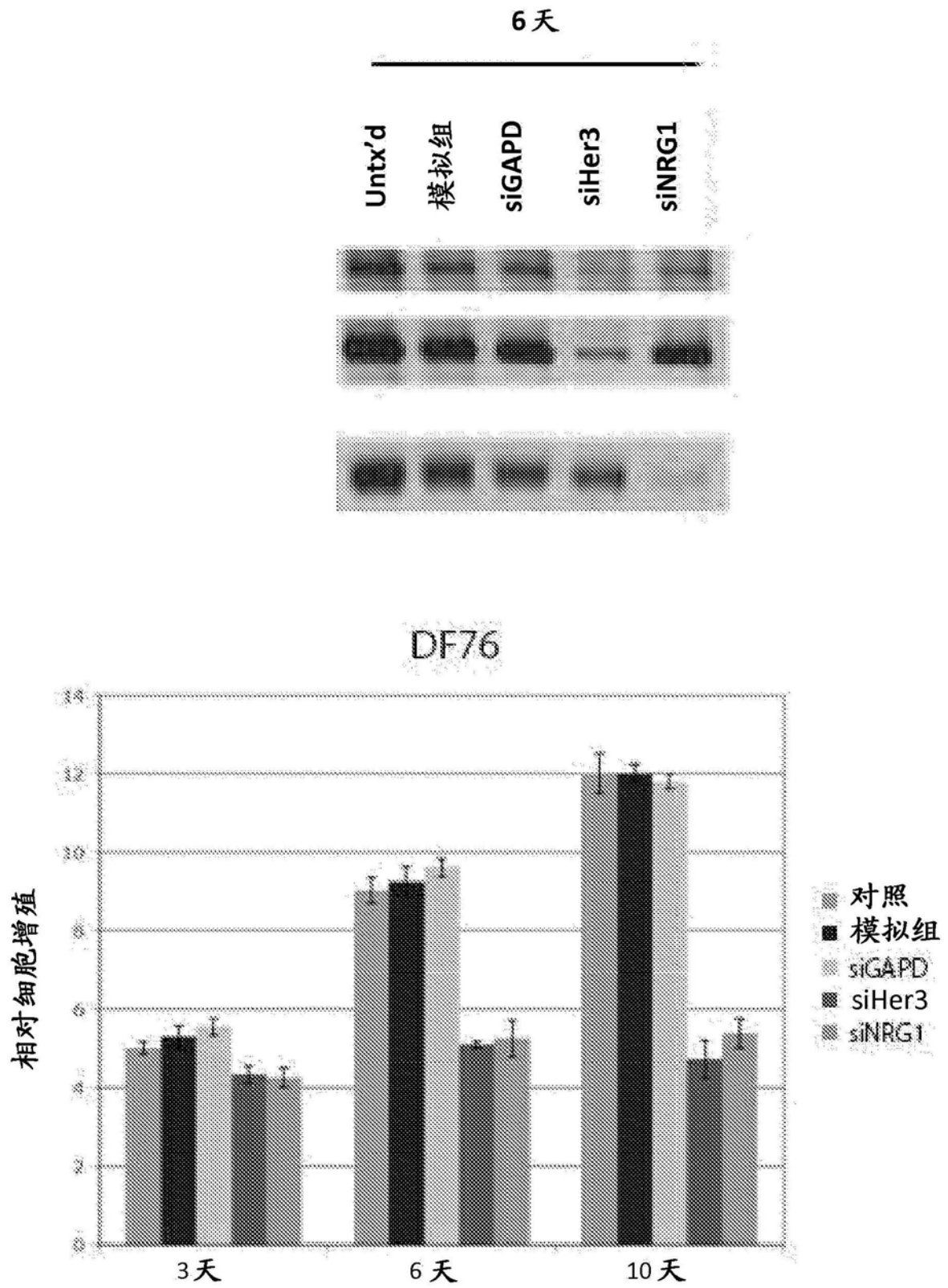


图2A

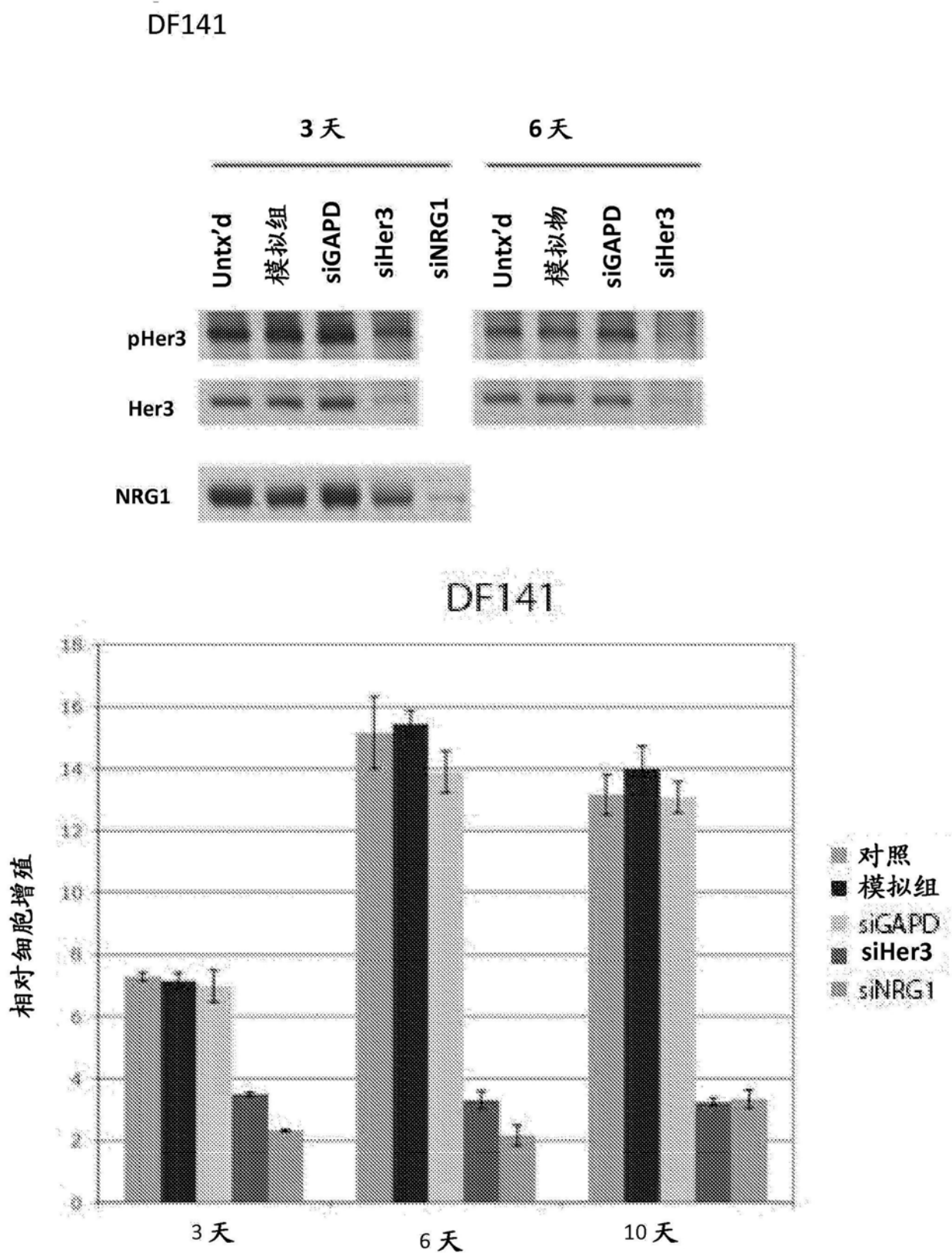


图2B

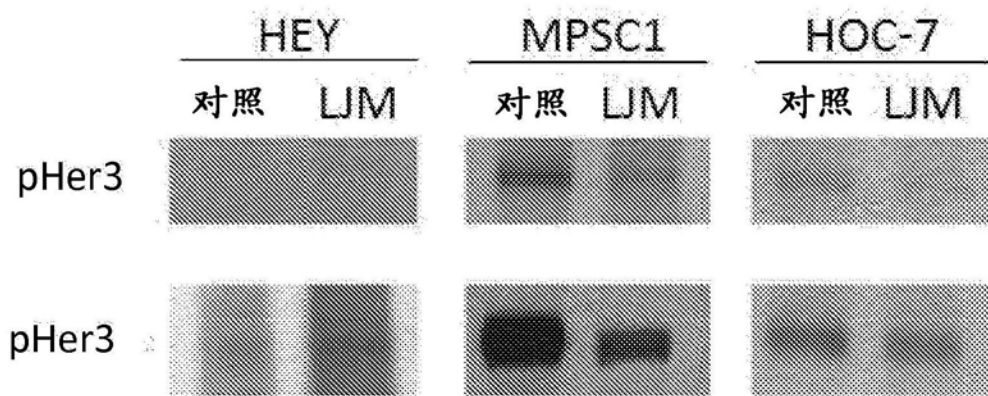


图3A

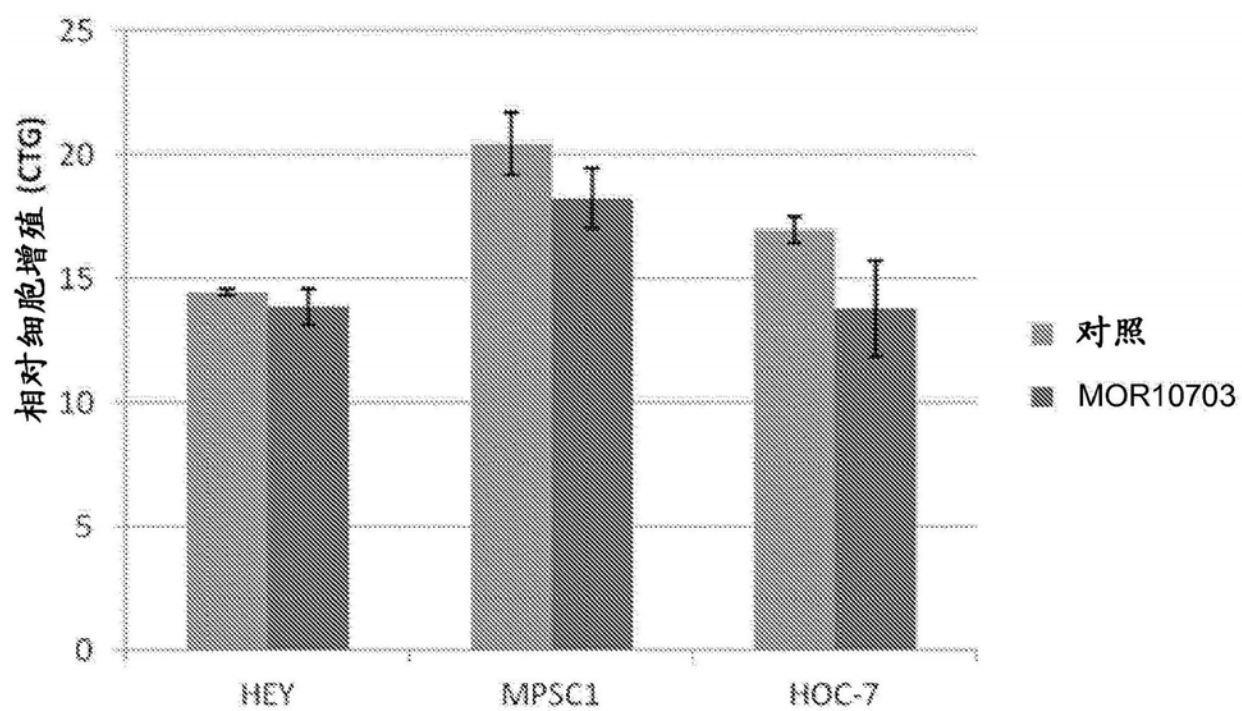


图3B

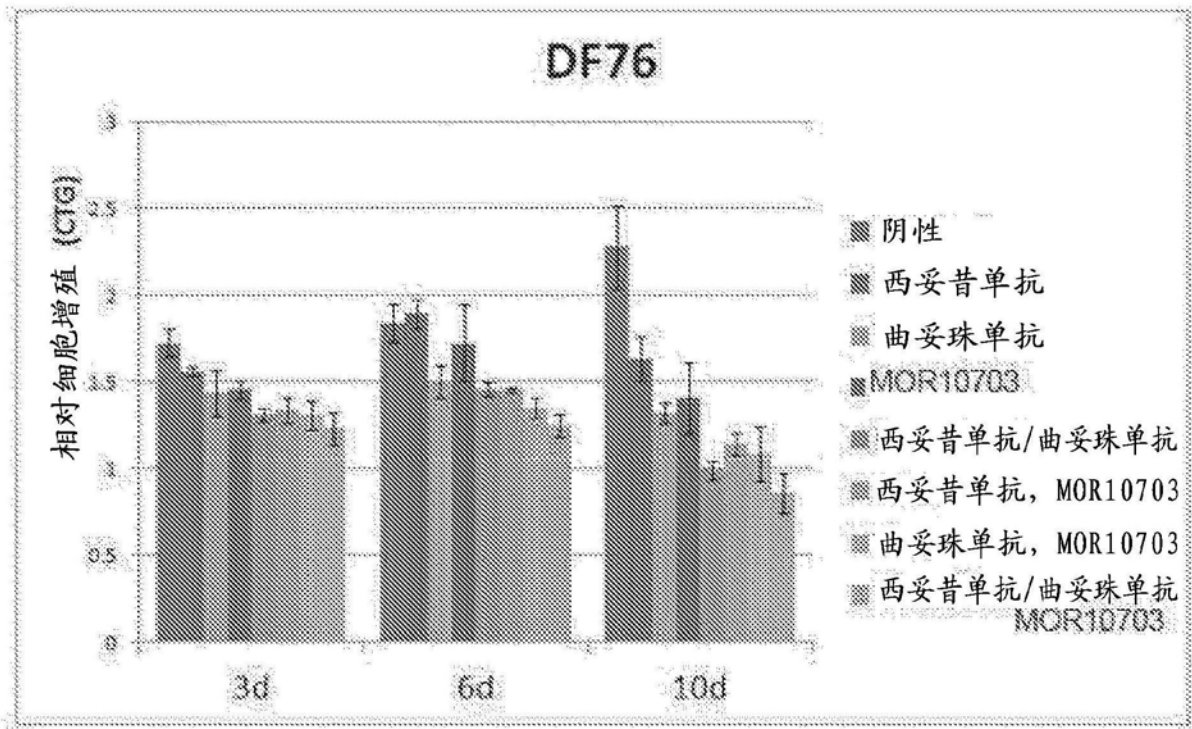


图4A

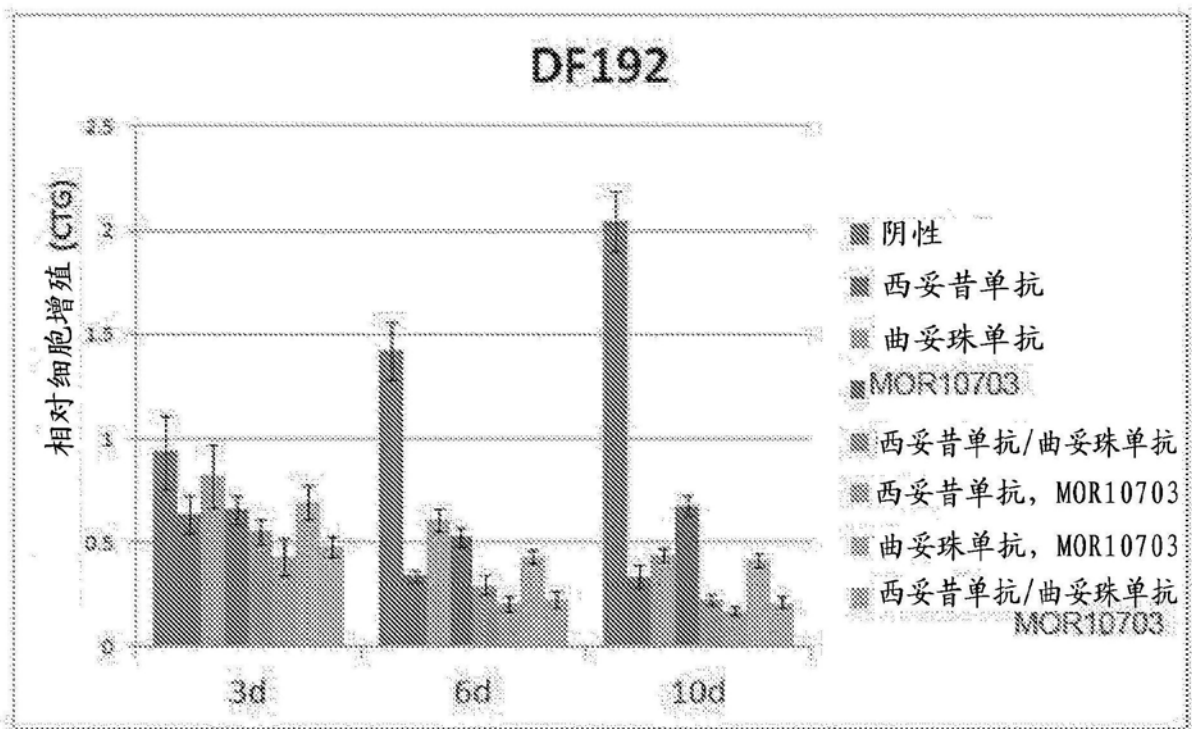


图4B

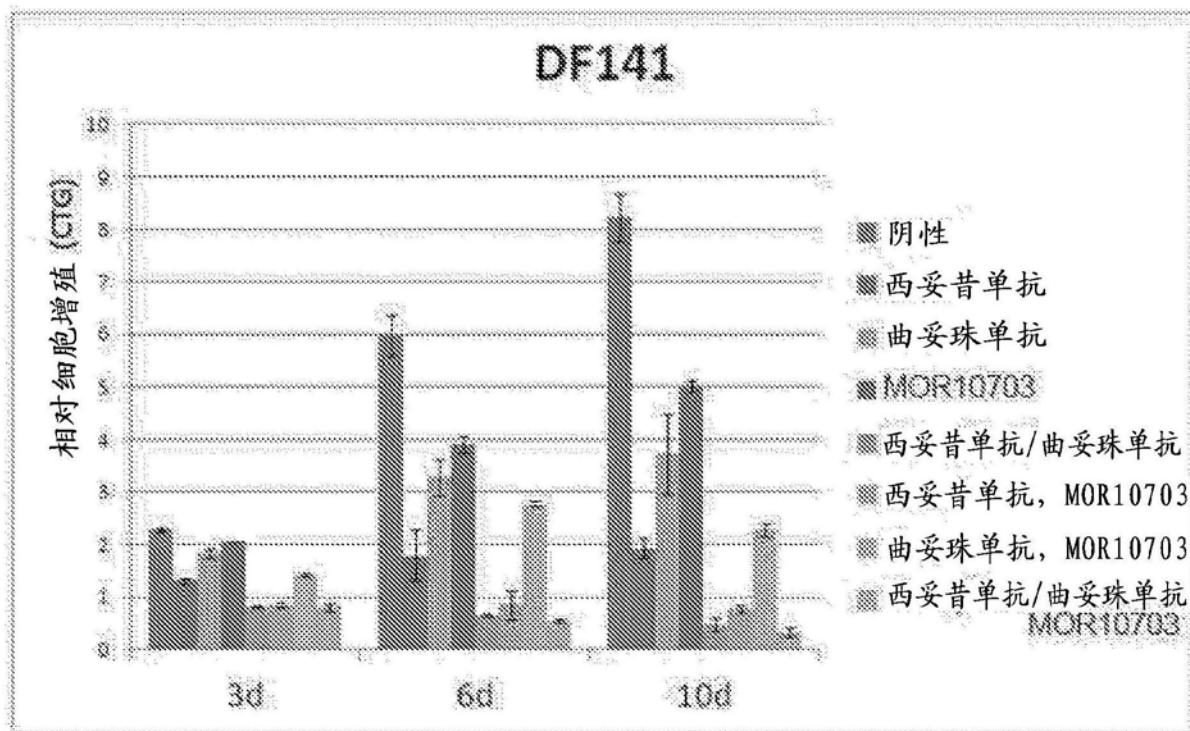


图4C

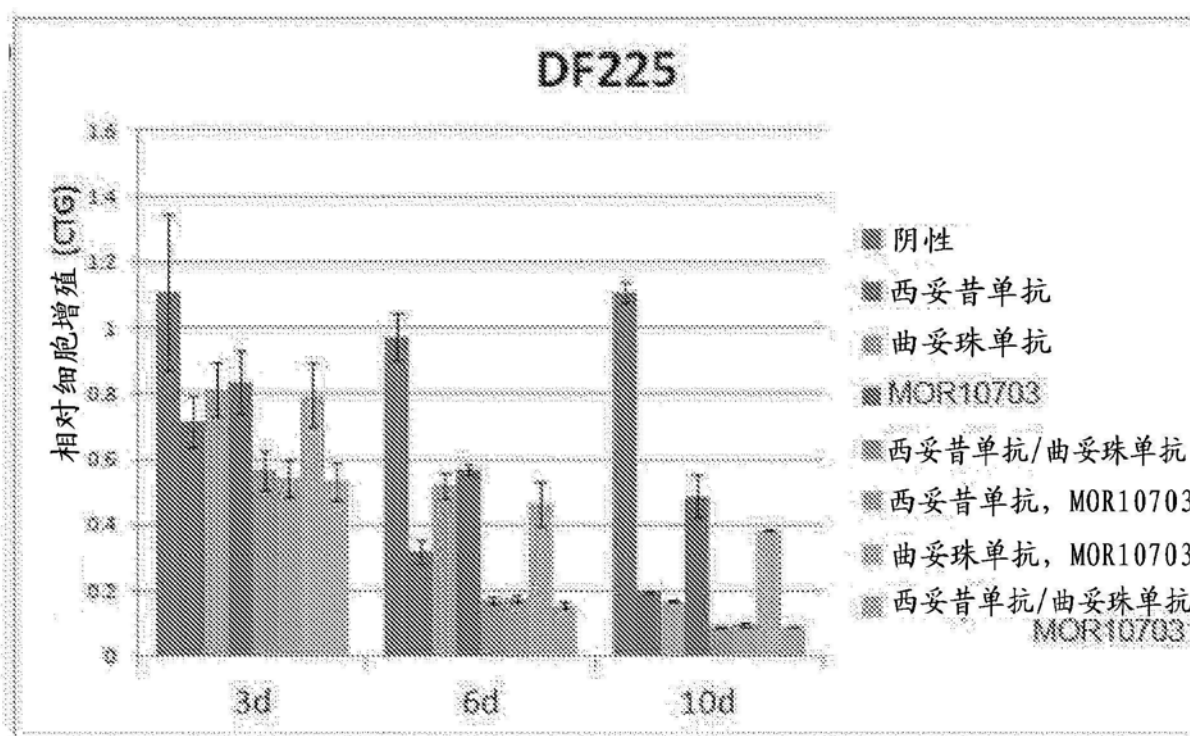


图4D

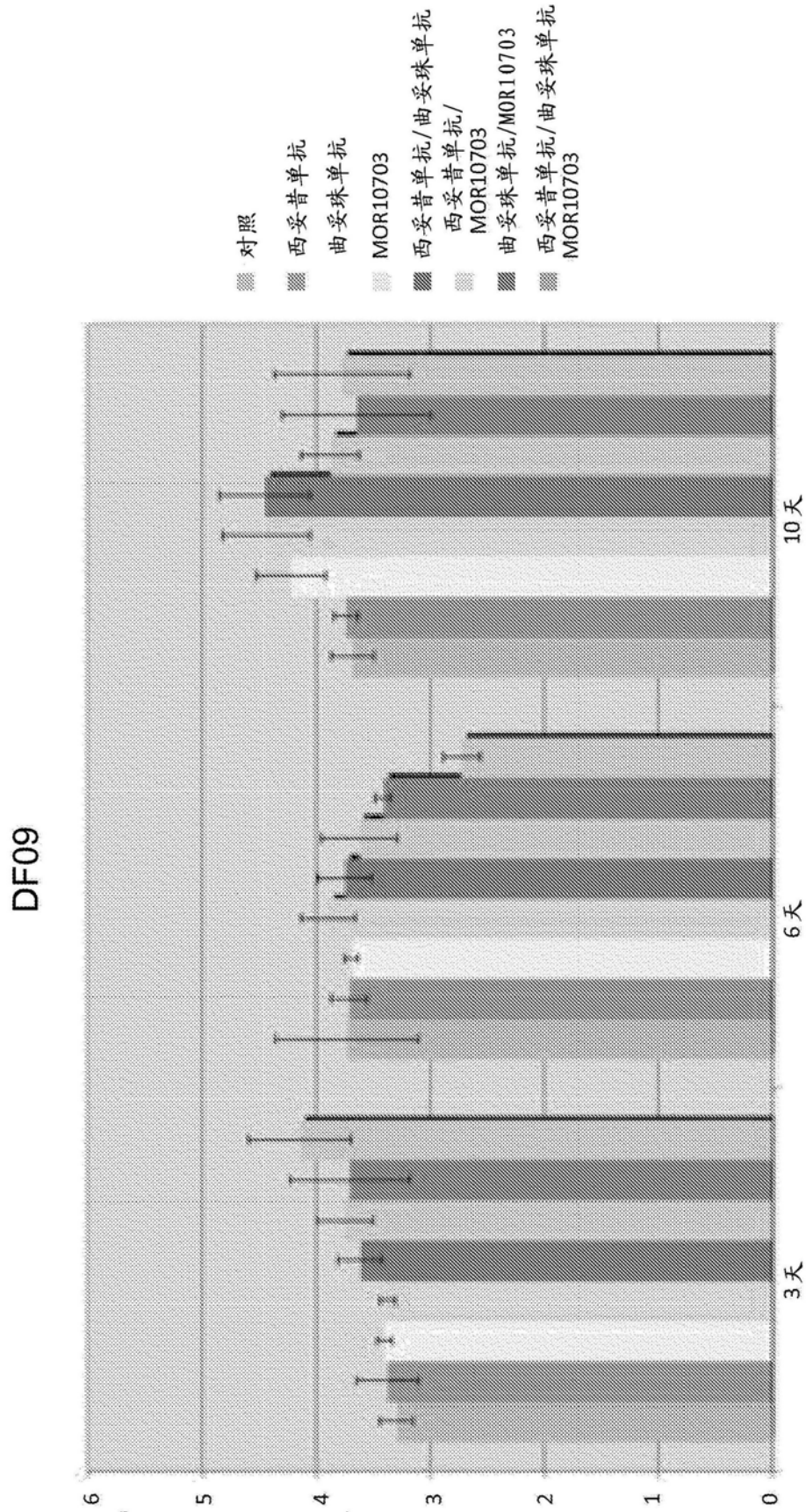


图5A

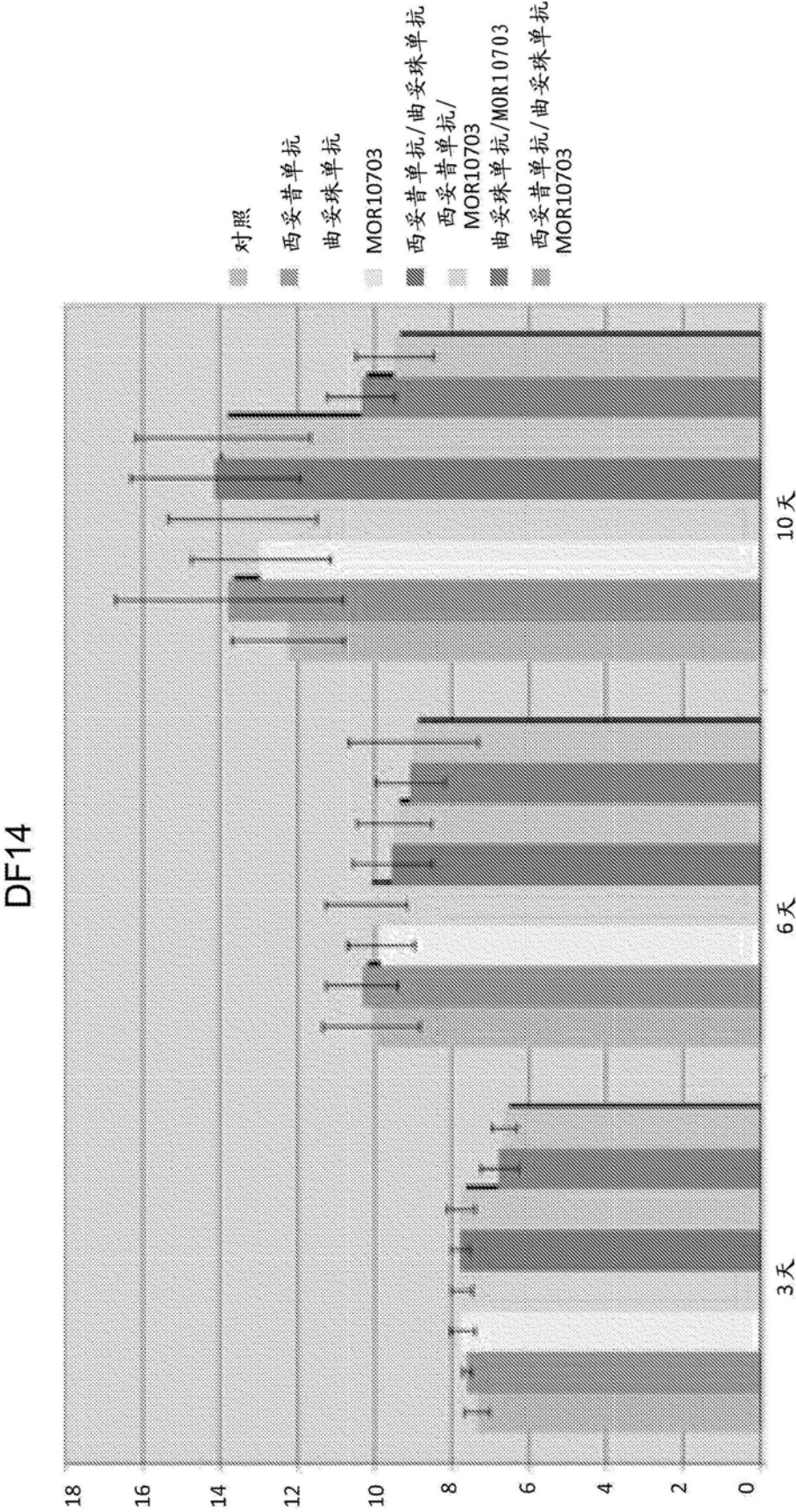


图5B

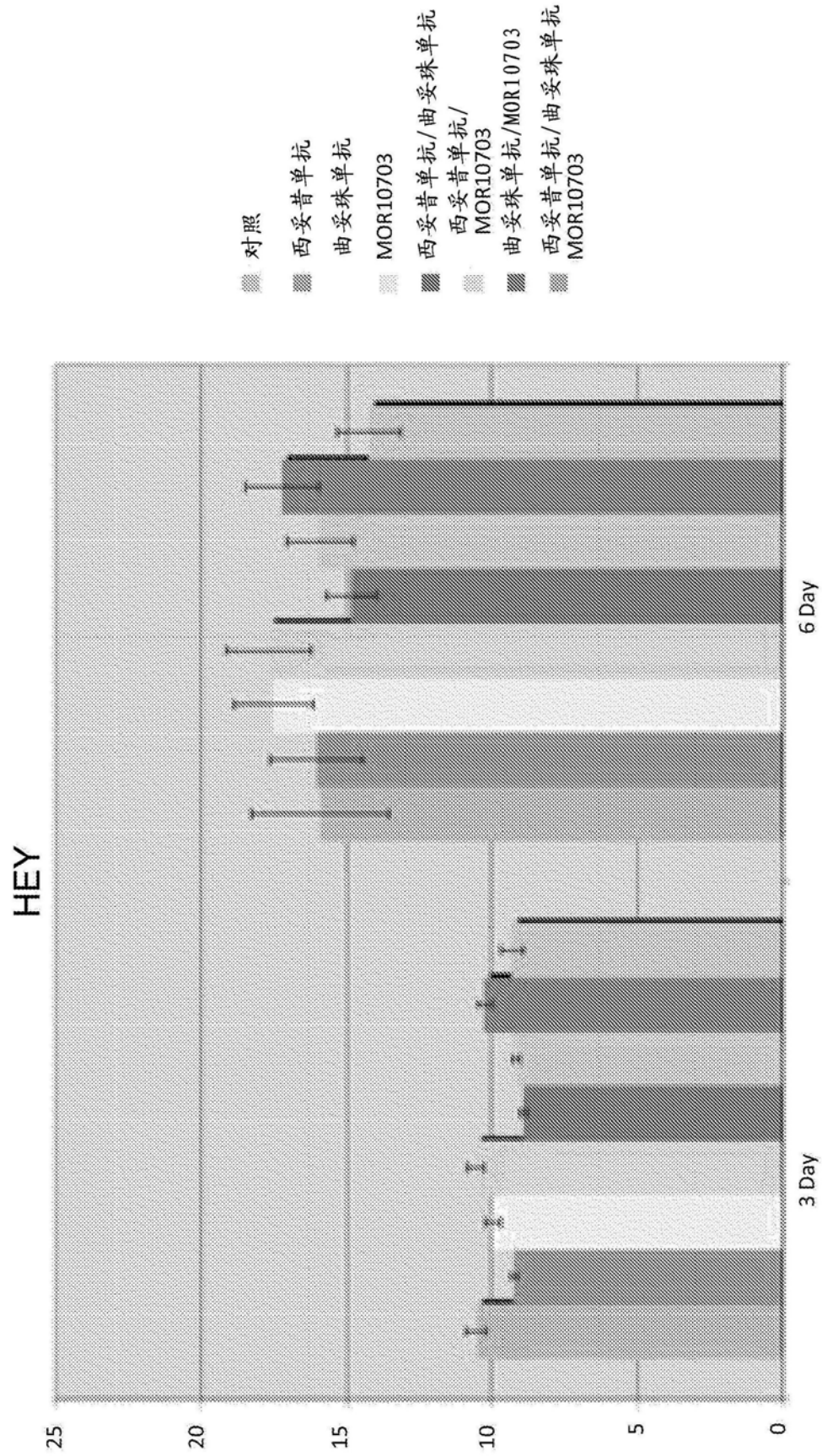


图5C

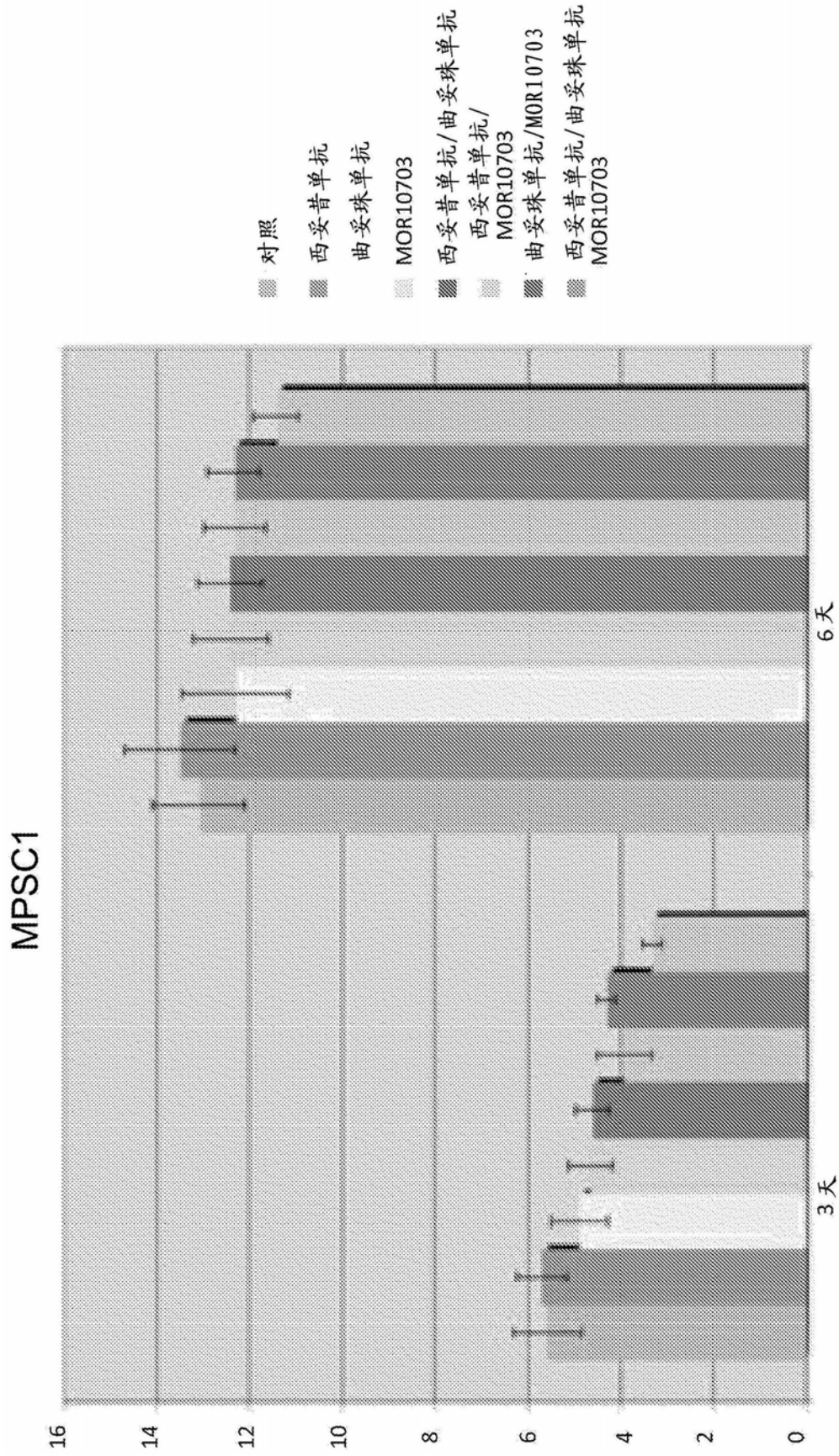


图5D