



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106924729 B

(45) 授权公告日 2021.03.02

(21) 申请号 201611150943.8

C07K 16/08 (2006.01)

(22) 申请日 2009.07.15

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 1422863 A, 2003.06.11

申请公布号 CN 106924729 A

Mats Ohlin等. Fine specific of the human immune response to the major neutralization epitopes expressed on cytomegalovirus gp58/116 (gB), as determined with human monoclonal antibodies. 《Journal of Virology》. 1993, 第67卷 (第2期), 703-710.

(43) 申请公布日 2017.07.07

(30) 优先权数据

61/081,334 2008.07.16 US

(62) 分案原申请数据

200980129827.X 2009.07.15

(73) 专利权人 生物医学研究学会

地址 瑞士贝林佐纳

岳建华等. EBV 转化B 型健康人B 淋巴细胞构建噬菌体抗体库. 《免疫学杂志》. 2006, 第22卷 (第1期), 23-26.

(72) 发明人 A·兰扎维奇雅 A·玛卡格诺

孙峥嵘等. 人巨细胞病毒UL131A, UL130, UL128 基因在先天感染患儿临床株中的变异. 《武汉大学学报》. 2006, 第52卷 (第6期), 783-788.

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

代理人 孟凡宏 谢燕军

审查员 邓雪霞

(51) Int. Cl.

A61K 39/245 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

权利要求书4页 说明书39页

序列表87页 附图2页

(54) 发明名称

人巨细胞病毒中和抗体及其应用

(57) 摘要

本发明涉及具有中和hCMV的高效价的中和抗体和其抗体片段,其中所述抗体和抗体片段对于一个、或组合的两个或更多hCMV基因UL产物是特异性的。本发明还涉及产生这些抗体和抗体片段的永生B细胞,并且涉及结合这些抗体和抗体片段的抗原表位。另外,本发明涉及抗体、抗体片段和抗原表位在筛选方法以及疾病诊断、预防或治疗中的应用。

1. 结合由hCMV蛋白UL130和UL131A形成的表位的第一抗体在制备用于治疗hCMV感染的药物中的用途,其中所述治疗包括将所述第一抗体与结合hCMV蛋白gB的第二抗体组合施用,其中所述第一抗体包含:

a. 分别如SEQ ID NOs:49、50和51所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:52、53和54所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;

b. 分别如SEQ ID NOs:1、2和3所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:4、5和6所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;

c. 分别如SEQ ID NOs:17、18和19所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:20、21和22所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;

d. 分别如SEQ ID NOs:33、34和35所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:36、37和38所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;或

e. 分别如SEQ ID NOs:113、114和115所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:116、117和118所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列。

2. 结合hCMV蛋白gB的第二抗体在制备用于治疗hCMV感染的药物中的用途,其中所述治疗包括将所述第二抗体与结合由hCMV蛋白UL130和UL131A形成的表位的第一抗体组合施用,

(a) 其中所述第一抗体包含:

a. 分别如SEQ ID NOs:49、50和51所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:52、53和54所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;

b. 分别如SEQ ID NOs:1、2和3所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:4、5和6所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;

c. 分别如SEQ ID NOs:17、18和19所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:20、21和22所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;

d. 分别如SEQ ID NOs:33、34和35所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:36、37和38所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;或

e. 分别如SEQ ID NOs:113、114和115所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:116、117和118所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;和

(b) 其中所述第二抗体包含:

a. 分别如SEQ ID NOs:316、317和318所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:319、320和321所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;

b. 分别如SEQ ID NOs:316、317和332所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:319、320和321所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;

c. 分别如SEQ ID NOs:336、337和338所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:339、340和341所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;

d. 分别如SEQ ID NOs:278、279和280所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:281、282和283所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;

e. 分别如SEQ ID NOs:352、279和280所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:281、282和283所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;

f. 分别如SEQ ID NOs:296、297和298所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别

如SEQ ID NOs:299、300和301所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；

g. 分别如SEQ ID NOs:296、312和298所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:299、300和301所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；或

h. 分别如SEQ ID NOs:360、279和280所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:281、282和361所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列。

3. 由第一抗体和第二抗体组成的组合物在制备用于治疗hCMV感染的药物中的用途，其中所述第一抗体结合由hCMV蛋白UL130和UL131A形成的表位，和其中所述第二抗体结合hCMV蛋白，其中所述第一抗体包含：

a. 分别如SEQ ID NOs:49、50和51所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:52、53和54所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；

b. 分别如SEQ ID NOs:1、2和3所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:4、5和6所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；

c. 分别如SEQ ID NOs:17、18和19所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:20、21和22所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；

d. 分别如SEQ ID NOs:33、34和35所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:36、37和38所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；或

e. 分别如SEQ ID NOs:113、114和115所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:116、117和118所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；和

其中所述第二抗体包含：

a. 分别如SEQ ID NOs:316、317和318所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:319、320和321所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；

b. 分别如SEQ ID NOs:316、317和332所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:319、320和321所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；

c. 分别如SEQ ID NOs:336、337和338所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:339、340和341所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；

d. 分别如SEQ ID NOs:278、279和280所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:281、282和283所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；

e. 分别如SEQ ID NOs:352、279和280所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:281、282和283所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；

f. 分别如SEQ ID NOs:296、297和298所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:299、300和301所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；

g. 分别如SEQ ID NOs:296、312和298所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:299、300和301所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列；或

h. 分别如SEQ ID NOs:360、279和280所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列，和分别如SEQ ID NOs:281、282和361所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的用途，其中所述第一抗体包含：

a. 如SEQ ID NO:61所示的重链可变区序列，和如SEQ ID NO:62所示的轻链可变区序列；

b. 如SEQ ID NO:13所示的重链可变区序列，和如SEQ ID NO:14所示的轻链可变区序

列;

c. 如SEQ ID NO:29所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:30所示的轻链可变区序列;

d. 如SEQ ID NO:45所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:46所示的轻链可变区序列;或

e. 如SEQ ID NO:125所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:126所示的轻链可变区序列。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述第一抗体包含如SEQ ID NO:61所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:62所示的轻链可变区序列。

6. 根据权利要求1-3任一项所述的用途,其中所述第二抗体包含:

a. 如SEQ ID NO:328所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:329所示的轻链可变区序列;

b. 如SEQ ID NO:334所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:329所示的轻链可变区序列;

c. 如SEQ ID NO:348所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:349所示的轻链可变区序列;

d. 如SEQ ID NO:290所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:291所示的轻链可变区序列;或

e. 如SEQ ID NO:357所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:291所示的轻链可变区序列;

f. 如SEQ ID NO:308所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:309所示的轻链可变区序列;

g. 如SEQ ID NO:314所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:309所示的轻链可变区序列;或

h. 如SEQ ID NO:367所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:368所示的轻链可变区序列。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述第二抗体包含如SEQ ID NO:328或334所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:329所示的轻链可变区序列。

8. 根据权利要求1-3任一项所述的用途,其中所述第一抗体包含如SEQ ID NO:61所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:62所示的轻链可变区序列,和所述第二抗体包含如SEQ ID NO:328或334所示的重链可变区序列,和如SEQ ID NO:329所示的轻链可变区序列。

9. 根据权利要求1-3任一项所述的用途,其中所述第一抗体包含分别如SEQ ID NOs: 49、50和51所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:52、53和54所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;和

所述第二抗体包含分别如SEQ ID NOs:316、317和318所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:319、320和321所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列;或

分别如SEQ ID NOs:316、317和332所示的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列,和分别如SEQ ID NOs:319、320和321所示的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3序列。

10. 根据权利要求1-3任一项所述的用途, 其中所述第一抗体是单克隆抗体或单链抗体, 和/或其中所述第二抗体是单克隆抗体或单链抗体。

11. 根据权利要求1-3任一项所述的用途, 其中所述治疗hCMV感染是治疗免疫功能低下的患者。

12. 根据权利要求1-3任一项所述的用途, 其中所述治疗hCMV感染是治疗hCMV感染的孕妇。

13. 根据权利要求1-3任一项所述的用途, 其中所述第一抗体是人抗体, 和/或其中所述第二抗体是人抗体。

14. 根据权利要求1-3任一项所述的用途, 其中所述第一抗体是Fab、Fab'、F(ab')₂或Fv, 和/或其中所述第二抗体是Fab、Fab'、F(ab')₂或Fv。

人巨细胞病毒中和抗体及其应用

[0001] 本申请是中国专利申请号200980129827.X,申请日2009年7月15日,发明名称“人巨细胞病毒中和抗体及其应用”的分案申请(申请号为201410204215.5,分案申请提交日为2014年5月13日,发明名称为“人巨细胞病毒中和抗体及其应用”)的分案申请。

[0002] 本申请要求于2008年7月16日提交的美国临时申请No.61/081,334的优先权,其所披露的内容通过引用完整地包含于此。

背景技术

[0003] 人巨细胞病毒(hCMV)是一种广泛分布的病原体,其可在有免疫抑制的成人中以及在感染胎儿后导致严重的病理,并参与诸如动脉粥样硬化等慢性疾病。hCMV能感染多种细胞类型,包括成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞和造血细胞[1]。体外增殖的hCMV减毒株正被开发作为候选疫苗,其已经丧失了对内皮细胞的嗜性,但是仍然保留感染成纤维细胞的能力[2]。hCMV的细胞嗜性被认为是由两种病毒糖蛋白复合物调控的。糖蛋白如gH、gL和gO的复合物似乎是感染成纤维细胞所需要的,而gH、gL和由UL131-UL128基因编码的蛋白质的复合物参与内皮细胞、上皮细胞和树突状细胞的感染[2-8]。

[0004] 超免疫球蛋白已经商业化用于预防移植相关的hCMV疾病,并且最近的证据表明它们对妊娠的妇女有治疗效果[9]。该治疗方法受限于低剂量的可以转移的中和抗体,由此,具有高中和能力的人抗体(如人单克隆抗体)的可用性将是非常希望的。尽管一些针对gH、gB以及UL128和UL130基因产物的抗体已经证明具有体外中和活性[7,10,11],并且一种抗gH的抗体已经在临床实验中进行了评估(由于缺乏治疗效果而终止),但迄今为止分离的抗体的中和效价不高。当抗体浓度范围是0.5-20 μ g/ml时可以观察到这些抗体的中和作用。此外,目前的方法通常使用成纤维细胞作为靶细胞测定抗-hCMV抗体的中和效价。然而,已知hCMV通过感染其它细胞类型诸如内皮细胞、上皮细胞以及白细胞也能引起病理。已知的UL128和UL130的抗体显示极低的中和内皮细胞感染的效价[7],并且似乎没有任何能够以高效价中和非成纤维细胞靶细胞感染的单克隆抗体。

[0005] 因此,人们需要能够以高效价中和hCMV感染,特别是非成纤维细胞靶细胞的hCMV感染的抗体,以及这些抗体结合的靶标的说明。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明部分程度上是基于能够以高效价中和hCMV感染的新抗体以及本发明的抗体结合的新抗原表位的发现。因此,一方面,本发明包括一种具有中和hCMV的高效价的抗体以及其抗原结合片段。

[0008] 在本发明的一外实施方案中,本发明包括一种单克隆抗体,或其抗原结合片段,其能够与hCMV UL128蛋白的抗原表位结合,其中该抗体中和hCMV感染。本发明的另一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗原结合片段,其能够与由hCMV蛋白gH、gL、UL128和UL130,hCMV蛋白UL128、UL130和UL131A,或hCMV蛋白UL130和UL131A形成的抗原表位结合,其中所述抗体中和hCMV感染。

[0009] 在本发明的又一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗原结合片段,其含有至

少一个与SEQ ID NOs:188-193,204,205,210,174-177,149,178,65-70,81-86,97-102,129-134,145-150,113,161-164,1-6,17-22,33-38,49-54或114-118中的任一序列至少有95%序列同一性的互补决定区(“CDR”)序列,其中所述抗体中和hCMV感染。

[0010] 在本发明的又一实施方案中,本发明包含选自SEQ ID NOs:188,174,65,81,97,129,145,113,1,17,33和49的重链CDR1;选自SEQ ID NOs:189,204,175,66,82,98,130,146,161,2,2,18,34,50和114的重链CDR2;和选自SEQ ID NOs:190,205,210,176,67,83,99,131,147,162,3,19,35,51和115的重链CDR3,其中所述抗体中和hCMV感染。本发明的又一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗原结合片段,其包含选自SEQ ID NOs:191,177,68,84,100,132,148,163,4,20,36,52和116的轻链CDR1;选自SEQ ID NOs:192,149,69,85,101,133,5,21,37,53和117的轻链CDR2;和选自SEQ ID NOs:193,178,70,86,102,134,150,164,6,22,38,54和118的轻链CDR3,其中所述抗体中和hCMV感染。

[0011] 在本发明的另一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗原结合片段,其中该抗体含有一包含SEQ ID NO:200所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:201所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:200所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:213所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:208所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:201所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:208所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:213所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:212所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:201所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:212所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:213所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:184所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:185所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:77所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:78所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:93所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:94所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:110所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:141所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:142所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:157所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:158所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:170所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:171所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:14所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:29所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:61所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:62所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:126所示氨基酸序列的轻链可变区,并且所述抗体中和hCMV感染。

[0012] 在本发明的进一步的实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗原结合片段,其中中和hCMV的临床分离株对内皮细胞、上皮细胞、视网膜细胞、骨髓细胞、树突状细胞、成纤维细胞或间充质基质细胞的感染,其中90%中和hCMV所需的抗体浓度是1.2 μ g/ml或更低。本发明的另一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗原结合片段,其中中和hCMV的临床分离株

对内皮细胞、上皮细胞、视网膜细胞、骨髓细胞、树突状细胞、成纤维细胞或间充质基质细胞的感染,其中90%中和hCMV所需的抗体浓度是10 μ g/ml或更低,并且所述抗体不是MSL-109或8F9。

[0013] 在本发明的又一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗原结合片段,其含有至少一条CDR序列,该CDR序列与SEQ ID NOs:216-221,232-235,149,236,246-251,278-283,296-301,312,316-321,332,336-341,352,360,361或262-267中的任一序列具有至少95%的序列同一性,其中所述抗体中和hCMV感染。

[0014] 在本发明的又一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗原结合片段,其含有选自SEQ ID NOs:216,232,246,278,296,316,336,352,360和262的重链CDR1;选自SEQ ID NOs:217,233,247,279,297,312,317,337和263的重链CDR2;选自SEQ ID NOs:218,234,248,280,298,318,332,338和264的重链CDR3,其中所述抗体中和hCMV感染。

[0015] 在本发明的又一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗原结合片段,其含有选自SEQ ID NOs:219,235,249,281,299,319,339和265的轻链CDR1;选自SEQ ID NOs:220,149,250,282,300,320,340和266的轻链CDR2;选自SEQ ID NOs:221,236,251,283,301,321,341,361和267的轻链CDR3,其中所述抗体中和hCMV感染。

[0016] 在本发明的再一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗原结合片段,其中该抗体含有一包含SEQ ID NO:228所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:229所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:242所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:243所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:258所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:259所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:290所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:291所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:294所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:291所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:308所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:309所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:314所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:309所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:328所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:329所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:334所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:329所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:348所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:349所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:357所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:291所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:367所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:368所示氨基酸序列的轻链可变区;或一包含SEQ ID NO:274所示氨基酸序列的重链可变区和一包含SEQ ID NO:275所示氨基酸序列的轻链可变区,并且所述抗体中和hCMV感染。

[0017] 本发明还包括一种抗体,或其抗原结合片段,其由永生B细胞克隆8I21、2C12、8C15、4N10、11B12、3G16、4H9、6B4、10C6或6L3产生,所述细胞克隆按照布达佩斯条约的规定,于2008年7月9日保藏于高级生物技术中心(ABC),Largo Rossana Benzi 10,16132热那亚(意大利)(保藏号分别是PD 08005,PD 08007,PD 08006,PD 08009,PD 08011,PD 08012,PD 08013,PD 08004,PD 08014,和PD 08010),以及由永生B细胞克隆7H3产生,该细胞克隆于2008年7月16日保藏,保藏号为PD 08017。克隆1F11于2008年7月9日保藏于高级生物技

术中心(ABC),Largo Rossana Benzi 10,16132热那亚(意大利),保藏号为PD 08015。克隆2F4于2008年7月16日保藏于高级生物技术中心(ABC),Largo Rossana Benzi 10,16132热那亚(意大利),保藏号为PD 08016。与上述保藏的永生化B细胞表达的那些抗体具有相同氨基酸序列的抗体及其抗原结合片段也被认为属于本发明范围之内。

[0018] 另一方面,本发明包括包含编码能够中和hCMV感染的本发明抗体或抗体片段的多核苷酸的核酸分子。又一方面,本发明包括表达本发明抗体的细胞。再一方面,本发明包括包含能够与本发明抗体结合的抗原表位的分离或纯化的免疫原性多肽。

[0019] 本发明还包括一种药物组合物,该药物组合物包含本发明抗体或其抗原结合片段,本发明的核酸分子,或本发明的免疫原性多肽,以及一种药学上可接受的稀释剂或载体。本发明还包括一种药物组合物,该药物组合物包含第一抗体或其抗原结合片段和第二抗体或其抗原结合片段,其中所述第一抗体是本发明的抗体,所述第二抗体是能够中和hCMV感染的抗体。

[0020] 本发明的抗体或其抗原结合片段、本发明的核酸、本发明的免疫原性多肽、或本发明的药物组合物在(i)制备治疗hCMV感染的药物中、(ii)疫苗中、或(iii)hCMV感染诊断中的应用同样考虑包括在本发明的范围之内。此外,本发明抗体或其抗原结合片段通过核实所述疫苗的抗原含有正确构象的特异性抗原表位来监控抗-hCMV疫苗质量的应用同样考虑包括在本发明的范围之内。

[0021] 另一方面,本发明包括一种能够特异性结合本发明所述任一抗体或其抗原结合片段的抗原表位,其用于(i)治疗,(ii)用于制备治疗hCMV感染的药物,(iii)作为疫苗,或(iv)筛选能够中和hCMV感染的配体。

附图说明

[0022] 图1显示利用不同单克隆抗体(15D8,2C12和8I21)对单个或不同组合的hCMV UL128、UL130、UL131A、gH和gL基因转染的HEK293T细胞的染色。

[0023] 图2显示交叉竞争试验,其中首先将转染有hCMV gH(A)或gB(B)基因的HEK293T细胞与未标记的竞争抗体孵育,接着用生物素标记的抗-gH或抗-gB抗体染色。

[0024] 图3显示利用人单克隆抗体15D8以及非竞争性抗-UL128小鼠单克隆抗体对表达野生型VR1814UL128基因或泛突变的(pan-mutated)UL128基因的HEK293T细胞的染色。泛突变的UL128基因包含用hCMV的其它临床分离株和试验室株所述的已知突变体替换野生型VR1814序列。

[0025] 发明详述

[0026] 本发明在某种程度上是基于能够以高效价中和hCMV感染的新抗体以及本发明的抗体结合的新抗原表位的发现。这些抗体是理想的,因为仅需要低浓度就能中和一定量的病毒。这有利于在给药较低剂量的抗体的情况下获得较高水平的保护。因此,一方面,本发明包括一种具有中和hCMV感染的高效价的抗体及其抗原结合片段。人单克隆抗体和分泌这些抗体的永生化B细胞克隆也同样包含在本发明的范围之内。

[0027] 本文所使用的术语“片段”、“抗原结合片段”以及“抗体片段”可交替使用,是指保留有本发明抗体的抗原结合活性的本发明抗体的任何片段。示例性的抗体片段包括但不限于,单链抗体、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv或scFv。

[0028] 本文中所用的术语“高效价”是指本发明的抗体或其抗原结合片段中和hCMV感染的IC₉₀低于约2μg/ml (即90%中和hCMV的临床分离株所需的抗体浓度为约2μg/ml或更低,例如1.9,1.8,1.75,1.7,1.6,1.5,1.4,1.3,1.25,1.2,1.15,1.1,或1.05μg/ml或更低)。在一个实施方案中,本发明的抗体或其抗原结合片段的IC₉₀是1μg/ml或更低(即0.95,0.9,0.85,0.8,0.75,0.7,0.6,0.5,0.4,0.3,0.2,0.1,0.05,0.01μg/ml或更低)。在另一实施方案中,本发明的抗体或其抗原结合片段的IC₉₀是0.16μg/ml或更低(即0.15,0.125,0.1,0.075,0.05,0.025,0.02,0.015,0.0125,0.01,0.0075,0.005,0.004,0.003,0.002μg/ml或更低)。在另一实施方案中,本发明的抗体在浓度为0.016μg/ml或更低(即0.015,0.013,0.01,0.008,0.005,0.003,0.002,0.001,0.0005μg/ml或更低)时能够中和hCMV感染。这就意味着与已知的抗体如MSL-109、8F9或3E3的浓度相比,在体外90%中和hCMV的临床分离株仅需要非常低浓度的抗体。效价可以用本领域的技术人员所知的标准中和试验进行测定。

[0029] 在一个实施方案中,本发明提供一种抗体,例如,一种单克隆抗体或一种人单克隆抗体或其抗原结合片段,其能够与hCMV UL128蛋白的抗原表位结合并中和hCMV感染,IC₉₀为低于约2μg/ml,例如1.9,1.8,1.75,1.7,1.6,1.5,1.4,1.3,1.25,1.2,1.15,1.1,1.05,1,0.95,0.9,0.85,0.8,0.75,0.7,0.6,0.5,0.4,0.3,0.2,0.15,0.125,0.1,0.075,0.05,0.025,0.02,0.015,0.0125,0.01,0.0075,0.005,0.004,0.003,0.002,0.001,0.0005μg/ml或更低。

[0030] 在另一实施方案中,本发明提供一种抗体,或其抗原结合片段,其能够与hCMV蛋白gH、gL、UL128和UL130形成的抗原表位结合,并中和hCMV感染,IC₉₀为低于约2μg/ml,例如1.9,1.8,1.75,1.7,1.6,1.5,1.4,1.3,1.25,1.2,1.15,1.1,1.05,1,0.95,0.9,0.85,0.8,0.75,0.7,0.6,0.5,0.4,0.3,0.2,0.15,0.125,0.1,0.075,0.05,0.025,0.02,0.015,0.0125,0.01,0.0075,0.005,0.004,0.003,0.002,0.001,0.0005μg/ml或更低。

[0031] 在另一实施方案中,本发明提供一种抗体,或其抗原结合片段,其能够与hCMV蛋白UL128、UL130和UL131A形成的抗原表位结合,并中和hCMV感染,IC₉₀为低于约2μg/ml,例如1.9,1.8,1.75,1.7,1.6,1.5,1.4,1.3,1.25,1.2,1.15,1.1,1.05,1,0.95,0.9,0.85,0.8,0.75,0.7,0.6,0.5,0.4,0.3,0.2,0.15,0.125,0.1,0.075,0.05,0.025,0.02,0.015,0.0125,0.01,0.0075,0.005,0.004,0.003,0.002,0.001,0.0005μg/ml或更低。

[0032] 在另一实施方案中,本发明提供一种抗体,或其抗原结合片段,其能够与hCMV蛋白UL130和UL131A形成的抗原表位结合,并中和hCMV感染,IC₉₀为低于约2μg/ml,例如1.9,1.8,1.75,1.7,1.6,1.5,1.4,1.3,1.25,1.2,1.15,1.1,1.05,1,0.95,0.9,0.85,0.8,0.75,0.7,0.6,0.5,0.4,0.3,0.2,0.15,0.125,0.1,0.075,0.05,0.025,0.02,0.015,0.0125,0.01,0.0075,0.005,0.004,0.003,0.002,0.001,0.0005μg/ml或更低。

[0033] 在又一实施方案中,本发明提供一种抗体,或其抗原结合片段,其能够与hCMV gH蛋白的抗原表位结合并中和hCMV感染,IC₉₀为低于约2μg/ml,例如1.9,1.8,1.75,1.7,1.6,1.5,1.4,1.3,1.25,1.2,1.15,1.1,1.05,1,0.95,0.9,0.85,0.8,0.75,0.7,0.6,0.5,0.4,0.3,0.2,0.15,0.125,0.1,0.075,0.05,0.025,0.02,0.015,0.0125,0.01,0.0075,0.005,0.004,0.003,0.002,0.001,0.0005μg/ml或更低。

[0034] 在又一实施方案中,本发明提供一种抗体,或其抗原结合片段,其能够与hCMV gB蛋白的抗原表位结合并中和hCMV感染,IC₉₀为低于约2μg/ml,例如1.9,1.8,1.75,1.7,1.6,

1.5,1.4,1.3,1.25,1.2,1.15,1.1,1.05,1,0.95,0.9,0.85,0.8,0.75,0.7,0.6,0.5,0.4,0.3,0.2,0.15,0.125,0.1,0.075,0.05,0.025,0.02,0.015,0.0125,0.01,0.0075,0.005,0.004,0.003,0.002,0.001,0.0005 $\mu\text{g/ml}$ 或更低。

[0035] 在另一实施方案中,本发明提供一种抗体,或其抗原结合片段,其能够与hCMV蛋白gM和gN形成的抗原表位结合并中和hCMV感染,IC₉₀为低于约2 $\mu\text{g/ml}$,例如1.9,1.8,1.75,1.7,1.6,1.5,1.4,1.3,1.25,1.2,1.15,1.1,1.05,1,0.95,0.9,0.85,0.8,0.75,0.7,0.6,0.5,0.4,0.3,0.2,0.15,0.125,0.1,0.075,0.05,0.025,0.02,0.015,0.0125,0.01,0.0075,0.005,0.004,0.003,0.002,0.001,0.0005 $\mu\text{g/ml}$ 或更低。

[0036] 本发明的抗体

[0037] 本发明提供了具有中和hCMV的特别高效价的抗体。本文中所述的“中和抗体”是指能够阻止、减少、延迟或干扰病原体例如hCMV发起和/或保持宿主感染的能力的抗体。本发明的抗体及其抗原结合片段能够中和几种细胞的hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体中和上皮细胞、视网膜细胞、内皮细胞、骨髓细胞和树突状细胞的感染。本发明的抗体也可以中和成纤维细胞和间充质基质细胞的hCMV感染。如此处所述,这些抗体在适当配制后可以用作预防或治疗剂,或作为诊断工具。

[0038] 本发明的抗体可以是单克隆抗体、人抗体或重组抗体。在一个实施方案中,本发明的抗体是单克隆抗体,例如人单克隆抗体。本发明还提供了本发明抗体的片段,特别是保留抗体的抗原结合活性并能中和hCMV感染的片段。尽管说明书,包括权利要求书,在某些地方明确提及抗体片段、突变体和/或抗体衍生物,应当理解术语“抗体”或“本发明的抗体”包括所有种类的抗体,亦即抗体的片段、抗体的突变体和衍生物。

[0039] 在一个实施方案中,本发明的抗体及其抗原结合片段与一种或多种hCMV蛋白结合。本发明的抗体可以与由单种hCMV蛋白或两种或多种hCMV蛋白组合形成的抗原表位结合。示例性的hCMV蛋白包括但不限于,病毒基因UL55(包膜糖蛋白B,“gB”)、UL75(包膜糖蛋白H,“gH”)、UL100(糖蛋白M,“gM”)、UL73(糖蛋白N,“gN”)、UL115(糖蛋白L,“gL”)、UL74(糖蛋白O,“gO”)、UL128(糖蛋白UL128,“UL128”)、UL130(糖蛋白UL130,“UL130”)或UL131A(糖蛋白UL131A,“UL131A”)的产物。在一个实施方案中,本发明的抗体与单种hCMV蛋白形成的抗原表位结合。在另一实施方案中,抗体与2、3或多种hCMV蛋白组合形成的抗原表位结合。

[0040] 在一个示例性实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗体片段,其能够结合hCMV蛋白UL128的抗原表位,或hCMV蛋白UL130和UL131A形成的抗原表位,或hCMV蛋白UL128、UL130和UL131A形成的抗原表位,或hCMV蛋白gH、gL、UL128和UL130形成的抗原表位,或hCMV蛋白gH的抗原表位,或hCMV蛋白gB的抗原表位,或hCMV蛋白gM和gN形成的抗原表位。

[0041] 在一个实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗体片段,其与UL128的抗原表位结合。另一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗体片段,其与UL130和UL131A形成的抗原表位结合。如本文所使用的,UL130和UL131A形成的抗原表位意思是该抗原表位可以由UL130和UL131A两种蛋白质形成的或也可以由两种蛋白质中的一种形成,其它蛋白质的存在是抗体结合所需的。在又一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗体片段,其与UL128、UL130和UL131A形成的抗原表位结合。如本文所使用的,UL128、UL130和UL131A形成的抗原表位意思是该抗原表位可以由所有三种蛋白质(UL128,UL130和UL131A)形成的或也可以是由一种或多种蛋白质形成的,其它蛋白质的存在是抗体结合所需的。在又一实施

方案中,本发明包括一种抗体,或其抗体片段,其与gH、gL、UL128和UL130形成的抗原表位结合。如本文所使用的,gH、gL、UL128和UL130形成的抗原表位意思是该抗原表位可以是由所有四种蛋白质(gH、gL、UL128和UL130)形成的或也可以是由四种蛋白质中的一种或多种蛋白质形成的,其它蛋白质的存在是抗体结合所需的。在另一实施方案中,本发明包括一种抗体,或其抗体片段,其与gM和gN形成的抗原表位结合。如本文所使用的,gM和gN形成的抗原表位意思是该抗原表位可以是由gM和gN两种蛋白质形成的或也可以是由两种蛋白质中的一种形成的,其它蛋白质的存在是抗体结合所需的。

[0042] 本发明的几种示例性抗体的重链和轻链序列已经确定,每个重链包含3个CDR,并且每个轻链包含3个CDR。CDR氨基酸的位置按照IMGT编号系统定义[12,13,14]。CDR、重链、轻链的序列以及编码CDR、重链、轻链的核酸分子的序列公开在序列表中。表1提供了本发明示例性抗体的6个CDR序列的SEQ ID NO。表2和表3分别提供了本发明的示例性抗体的重链和轻链序列的SEQ ID NO,表4提供了编码抗体的CDR、重链和轻链的核酸分子序列的SEQ ID NO。

[0043] 表1.

[0044]

抗体	CDRH1、CDRH2、CDRH3 的 SEQ ID NO.	CDRL1、CDRL2、CDRL3 的 SEQ ID NO.
15D8	188, 189, 190	191, 192, 193
15D8 突变体 1	188, 204, 205	191, 192, 193
15D8 突变体 2	188, 189, 210	191, 192, 193
4N10	1, 2, 3	4, 5, 6
10F7	17, 18, 19	20, 21, 22
10P3	33, 34, 35	36, 37, 38
4I22	49, 50, 51	52, 53, 54
8L13	113, 114, 115	116, 117, 118
2C12	65, 66, 67	68, 69, 70
8C15	81, 82, 83	84, 85, 86
9I6	97, 98, 99	100, 101, 102
7B13	129, 130, 131	132, 133, 134
8J16	145, 146, 147	148, 149, 150
8I21	174, 175, 176	177, 149, 178
7I13	113, 161, 162	163, 149, 164
7H3	316, 317, 318	319, 320, 321
7H3 突变体 1	316, 317, 332	319, 320, 321
6B4	336, 337, 338	339, 340, 341
5F1	278, 279, 280	281, 282, 283
10C6	352, 279, 280	281, 282, 283
4H9	296, 297, 298	299, 300, 301
4H9 突变体 1	296, 312, 298	299, 300, 301
11B12	232, 233, 234	235, 149, 236
13H11	216, 217, 218	219, 220, 221
3G16	246, 247, 248	249, 250, 251
2B11	360, 279, 280	281, 282, 361
6L3	262, 263, 264	265, 266, 267

[0045] 表2

[0046]

抗体	重链的SEQ ID NO
15D8	200

15D8突变体 1	208
15D8突变体 2	212
4N10	13
10F7	29
10P3	45
4I22	61
8L13	125
2C12	77
8C15	93
9I6	109
7B13	141
8J16	157
8I21	184
7I13	170
7H3	328
7H3突变体 1	334
6B4	348
5F1	290
5F1突变体1	294
10C6	357
4H9	308
4H9突变体1	314
11B12	242
13H11	228
3G16	258
2B11	367
6L3	274

[0047] 表3

[0048]

抗体	轻链的SEQ ID NO
15D8	201
15D8突变体 1	201
15D8突变体 2	213
4N10	14
10F7	30
10P3	46
4I22	62
8L13	126
2C12	78
8C15	94

9I6	110
7B13	142
8J16	158
8I21	185
7I13	171
7H3	329
7H3突变体1	329
6B4	349
5F1	291
5F1突变体1	291
10C6	291
4H9	309
4H9突变体1	309
11B12	243
13H11	229
3G16	259
2B11	368
6L3	275

[0049] 表4

[0050]

抗体	编码 CDR、重链、轻链和突变体的核酸的 SEQ ID NO (CDRH1, CDRH2, CDRH3, CDRL1, CDRL2, CDRL3 和 <u>突变体</u> ; 重链和 <u>突变体</u> ; 以及轻链和 <u>突变体</u>)
15D8	194-199 和 <u>206, 207, 211</u> ; 202 和 <u>209, 214</u> ; 203 和 <u>215</u>
4N10	7-12; 15; 16
10F7	23-28; 31; 32
10P3	39-44; 47; 48
4I22	55-60; 63; 64
8L13	119-124; 127; 128
2C12	71-76; 79; 80

[0051]

8C15	87-92; 95; 96
9I6	103-108, 111, 112
7B13	135-140; 143; 144
8J16	151-156; 159; 160
8I21	179-182,155,183; 186; 187
7I13	165, 166, 167, 168, 155, 169; 172; 173
7H3	322-327 和 333; 330 和 335; 331
6B4	342-347; 350; 351
5F1	284-289; 292 和 295; 293
10C6	353-355, 287, 288, 356; 358; 359
4H9	302-307 和 313; 310 和 315; 311
11B12	237-240, 155, 241; 244; 245
13H11	222-227; 230; 231
3G16	252-257; 260; 261
2B11	362-364; 287,365,366; 369; 370
6L3	268-273; 276; 277

[0052] 在一个实施方案中,本发明的抗体或抗体片段包含本发明示例性抗体的一个或多个重链或轻链CDR。在一个示例性实施方案中,本发明的抗体或抗体片段包含选自SEQ ID NOs:188-193,204-205,210,1-6,17-22,33-38,49-54,113-118,65-70,81-86,97-102,129-134,145-150,174-178,和161-164中的氨基酸序列。

[0053] 在另一实施方案中,本发明的抗体包含一重链,该重链包含SEQ ID NOs:188-190,204,205,210,1-3,17-19,33-35,49-51,113-115,65-67,81-83,97-99,129-131,145-147,174-176,161或162中的一个或多个氨基酸序列。例如,本发明的抗体包含一重链,该重链包含SEQ ID NO:188为CDRH1,SEQ ID NO:189为CDRH2,SEQ ID NO:190为CDRH3;SEQ ID NO:188为CDRH1,SEQ ID NO:204为CDRH2,SEQ ID NO:205为CDRH3;SEQ ID NO:188为CDRH1,SEQ ID NO:189为CDRH2,SEQ ID NO:210为CDRH3;SEQ ID NO:1为CDRH1,SEQ ID NO:2为CDRH2,SEQ ID NO:3为CDRH3;SEQ ID NO:17为CDRH1,SEQ ID NO:18为CDRH2,SEQ ID NO:19为CDRH3;SEQ ID NO:33为CDRH1,SEQ ID NO:34为CDRH2,SEQ ID NO:35为CDRH3;SEQ ID NO 49为CDRH1,SEQ ID NO:50为CDRH2,SEQ ID NO:51为CDRH3;SEQ ID NO:113为CDRH1,SEQ ID NO:114为CDRH2,SEQ ID NO:115为CDRH3;SEQ ID NO:65为CDRH1,SEQ ID NO:66为CDRH2,SEQ ID NO:67为CDRH3;SEQ ID NO:81为CDRH1,SEQ ID NO 82为CDRH2,SEQ ID NO:83为CDRH3;SEQ ID NO:97为CDRH1,SEQ ID NO:98为CDRH2,SEQ ID NO:99为CDRH3;SEQ ID NO:129为CDRH1,SEQ ID NO:130为CDRH2,SEQ ID NO:131为CDRH3;SEQ ID NO:145为CDRH1,SEQ ID NO:146为CDRH2,SEQ ID NO:147为CDRH3;SEQ ID NO:174为CDRH1,SEQ ID NO:175为CDRH2,SEQ ID NO:176为CDRH3;以及SEQ ID NO:113为CDRH1,SEQ ID NO:161为CDRH2,SEQ ID NO:162为CDRH3。

[0054] 在又一实施方案中,本发明的抗体包含一轻链,该轻链包含SEQ ID NOs:191-193,4-6,20-22,36-38,52-54,116-118,68-70,84-86,100-102,132-134,148-150,177,178,163,或164中的一个或多个氨基酸序列。例如,本发明的抗体包含一轻链,该轻链包含SEQ ID NO:191为CDRL1,SEQ ID NO:192为CDRL2;SEQ ID NO:193为CDRL3;SEQ ID NO:4为CDRL1,SEQ ID NO:5为CDRL2和SEQ ID NO:6为CDRL3;SEQ ID NO:20为CDRL1,SEQ ID NO:21

为CDRL2,SEQ ID NO:22为CDRL3;SEQ ID NO:36为CDRL1,SEQ ID NO:37为CDRL2,SEQ ID NO:38为CDRL3;SEQ ID NO:52为CDRL1,SEQ ID NO:53为CDRL2,SEQ ID NO:54为CDRL3;SEQ ID NO:116为CDRL1,SEQ ID NO:117为CDRL2,SEQ ID NO:118为CDRL3;SEQ ID NO:68为CDRL1,SEQ ID NO:69为CDRL2,SEQ ID NO:70为CDRL3;SEQ ID NO 84为CDRL1,SEQ ID NO:85为CDRL2,SEQ ID NO:86为CDRL3;SEQ ID NO:100为CDRL1,SEQ ID NO:101为CDRL2,SEQ ID NO:102为CDRL3;SEQ ID NO:132为CDRL1,SEQ ID NO:133为CDRL2,SEQ ID NO:134为CDRL3;SEQ ID NO:148为CDRL1,SEQ ID NO:149为CDRL2,SEQ ID NO:150为CDRL3;SEQ ID NO:177为CDRL1,SEQ ID NO:149为CDRL2,SEQ ID NO:178为CDRL3;SEQ ID NO:163为CDRL1,SEQ ID NO:149为CDRL2以及SEQ ID NO:164为CDRL3。

[0055] 在又一实施方案中,本发明的抗体包含具有与序列SEQ ID NOs:200,208,212,13,29,45,61,125,77,93,109,141,157,184或170至少70%相同的氨基酸序列的重链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,抗体与hCMV UL128蛋白的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:200,208或212至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的重链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:200、208或212所示序列的重链,并中和hCMV感染。

[0056] 在另一实施方案中,抗体与hCMV蛋白UL130和UL131A形成的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:13,29,45,61或125至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的重链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:13,29,45,61或125所示序列的重链,并中和hCMV感染。

[0057] 在又一实施方案中,抗体与hCMV蛋白UL128、UL130和UL131A形成的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:77,93,109,141,157或170至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的重链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:77,93,109,141,157或170所示序列的重链,并中和hCMV感染。

[0058] 在又一实施方案中,抗体与hCMV蛋白gH、gL、UL128和UL130形成的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:184至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的重链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:184所示序列的重链,并中和hCMV感染。

[0059] 在又一实施方案中,本发明的抗体包含具有与SEQ ID NOs:201,213,14,30,46,62,126,78,94,110,142,158,185或171至少70%相同的氨基酸序列的轻链,并中和hCMV感染。

[0060] 在一个实施方案中,抗体与hCMV UL128蛋白的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:201或213至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的轻链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:201或213所示序列的轻链,并中和hCMV感染。

[0061] 在一个实施方案中,抗体与hCMV蛋白UL130和UL131A形成的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:14,30,46,62或126至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的轻链,并中和hCMV感

染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:14,30,46,62或126所示序列的轻链,并中和hCMV感染。

[0062] 在另一实施方案中,抗体与hCMV蛋白UL128、UL130和UL131A形成的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:78,94,110,142,158或171至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的轻链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:78,94,110,142,158或171所示序列的轻链,并中和hCMV感染。

[0063] 在又一实施方案中,抗体与hCMV蛋白gH、gL、UL128和UL130形成的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:185至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的轻链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:185所示序列的轻链,并中和hCMV感染。

[0064] 在另一实施方案中,本发明的抗体或抗体片段包含本发明示例性抗体的一个或多个重链或轻链CDR。在一个示例性实施方案中,本发明的抗体或抗体片段包含选自SEQ ID NOs:316-321,332,336-341,278-283,352,296-301,312,232-236,149,216-221,246-251,360,361和262-267的氨基酸序列,并中和hCMV感染。

[0065] 在又一实施方案中,本发明的抗体包含一重链,该重链包含SEQ ID NOs:316-318,332,336-338,278-280,352,296-298,312,232-234,216-218,246-248,360,361和262-264中的一个或多个氨基酸序列。例如,本发明的抗体包含一重链,该重链包含SEQ ID NO:316为CDRH1,SEQ ID NO:317为CDRH2,SEQ ID NO:318为CDRH3;SEQ ID NO:316为CDRH1,SEQ ID NO:317为CDRH2,和SEQ ID NO:332为CDRH3;SEQ ID NO:336为CDRH1,SEQ ID NO:337为CDRH2,SEQ ID NO:338为CDRH3;SEQ ID NO:278为CDRH1,SEQ ID NO:279为CDRH2,SEQ ID NO:280为CDRH3;SEQ ID NO:352为CDRH1,SEQ ID NO:279为CDRH2,SEQ ID NO:280为CDRH3;SEQ ID NO:296为CDRH1,SEQ ID NO:297为CDRH2,SEQ ID NO:298为CDRH3;SEQ ID NO:296为CDRH1,SEQ ID NO:312为CDRH2,SEQ ID NO:298为CDRH3;SEQ ID NO:232为CDRH1,SEQ ID NO:233为CDRH2,SEQ ID NO:234为CDRH3;SEQ ID NO:216为CDRH1,SEQ ID NO:217为CDRH2,SEQ ID NO:218为CDRH3;SEQ ID NO:246为CDRH1,SEQ ID NO:247为CDRH2,SEQ ID NO:248为CDRH3;以及SEQ ID NO:360为CDRH1,SEQ ID NO:279为CDRH2,SEQ ID NO:280为CDRH3;以及SEQ ID NO:262为CDRH1,SEQ ID NO:263为CDRH2,SEQ ID NO:264为CDRH3。

[0066] 在又一实施方案中,本发明的抗体包含一轻链,该轻链包含SEQ ID NOs:319-321,339-341,281-283,299-301,149,235,236,219-221,249-251,265-267中的一个或多个氨基酸序列。例如,本发明的抗体包含一轻链,该轻链包含SEQ ID NO:319为CDRL1,SEQ ID NO:320为CDRL2,SEQ ID NO:321为CDRL3;SEQ ID NO:339为CDRL1,SEQ ID NO:340为CDRL2,SEQ ID NO:341为CDRL3;SEQ ID NO:281为CDRL1,SEQ ID NO:282为CDRL2,SEQ ID NO:283为CDRL3;SEQ ID NO:299为CDRL1,SEQ ID NO:300为CDRL2,SEQ ID NO:301为CDRL3;SEQ ID NO:235为CDRL1,SEQ ID NO:149为CDRL2,SEQ ID NO:236为CDRL3;SEQ ID NO:219为CDRL1,SEQ ID NO:220为CDRL2,SEQ ID NO:221为CDRL3;SEQ ID NO:249为CDRL1,SEQ ID NO:250为CDRL2,SEQ ID NO:251为CDRL3;以及SEQ ID NO:281为CDRL1,SEQ ID NO:282为CDRL2,SEQ ID NO:361为CDRL3;以及SEQ ID NO:265为CDRL1,SEQ ID NO:266为CDRL2,SEQ ID NO:267为CDRL3。

[0067] 在又一实施方案中,本发明的抗体包含具有与SEQ ID NOs:328,334,348,290,294,357,308,314,242,228,258,367或274至少70%相同的氨基酸序列的重链,并中和hCMV感染。

[0068] 在一个实施方案中,抗体与hCMV gB蛋白的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:328,334,348,290,294,308,357,314或367至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的重链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:328,334,348,290,294,308,357,314或367所示序列的重链,并中和hCMV感染。

[0069] 在又一实施方案中,抗体与hCMV gH蛋白的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:242,228或258至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的重链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:242,228或258所示序列的重链,并中和hCMV感染。

[0070] 在又一实施方案中,抗体与hCMV蛋白gM和gN形成的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:274至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的重链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:274所示序列的重链,并中和hCMV感染。

[0071] 在另一实施方案中,本发明的抗体包含具有与SEQ ID NOs:329,349,291,309,243,229,259,368或275至少70%相同的氨基酸序列的轻链,并中和hCMV感染。

[0072] 在一个实施方案中,抗体与hCMV gB蛋白的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:329,349,291,309或368至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的轻链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:329,349,291,309或368所示序列的轻链,并中和hCMV感染。

[0073] 在又一实施方案中,抗体与hCMV gH蛋白的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:243,229或259至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的轻链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:243,229或259所示序列的轻链,并中和hCMV感染。

[0074] 在又一实施方案中,抗体与hCMV蛋白gM和gN形成的抗原表位结合,并且包含具有与氨基酸序列SEQ ID NO:275至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的氨基酸序列的轻链,并中和hCMV感染。在一个实施方案中,本发明的抗体包含具有SEQ ID NO:275所示序列的轻链,并中和hCMV感染。

[0075] 在一个实施方案中,本发明的抗体不是MSL-109、8F9、3E3或R551A。在另一实施方案中,本发明的抗体不是美国专利申请Nos.11/969,104和12/174,568所公开的1F11、2F4、5A2或6G4。

[0076] 本发明的示例性抗体包括但不限于,15D8,4N10,10F7,10P3,4I22,8L13,2C12,8C15,9I6,7B13,8J16,8I21,7I13,7H3,6B4,5F1,10C6,4H9,2B11,11B12,13H11,3G16和6L3。

[0077] 中和hCMV感染的15D8突变体由具有SEQ ID NO:208(“15D8突变体1”)和SEQ ID NO:212(“15D8突变体2”)所示氨基酸序列的重链突变体和具有SEQ ID NO:213(15D8突变体2)所示氨基酸序列的轻链组成。编码重链突变体的核酸序列如SEQ ID NO:209(15D8突变

体1)和SEQ ID NO:214(15D8突变体 2)所示。编码轻链突变体的核酸如SEQ ID NO:215(15D8突变体2)所示。因此,包含15D8突变体重链(SEQ ID NO:208,212)和突变体轻链(SEQ ID NO:213)、能够中和hCMV感染的抗体同样包含在本发明的范围内。

[0078] 本文中所使用的术语“15D8”是指15D8的任一和/或所有能够中和hCMV感染的突变体,例如,具有对应于SEQ ID NO:208和212的重链以及对应于SEQ ID NO:213的轻链的那些。

[0079] 中和hCMV感染的7H3突变体由具有SEQ ID NO:334所示氨基酸序列的重链组成(“7H3突变体 1”)。编码该突变体重链的核酸序列如SEQ ID NO:335所示。因此,包含7H3突变体重链(SEQ ID NO:334)、能够中和hCMV感染的抗体包含在本发明的范围内。

[0080] 本文中所使用的术语“7H3”是指7H3的任一和/或所有能够中和hCMV感染的突变体,例如,具有对应于SEQ ID NO:334的重链的那些。

[0081] 中和hCMV感染的5F1突变体由具有SEQ ID NO:294所示氨基酸序列的重链组成(“5F1突变体 1”)。编码该突变体重链的核酸序列如SEQ ID NO:295所示。因此,包含5F1突变体重链(SEQ ID NO:294)、能够中和hCMV感染的抗体包含在本发明的范围内。

[0082] 本文中所使用的术语“5F1”是指5F1的任一和/或所有能够中和hCMV感染的突变体,例如,具有对应于SEQ ID NO:294的重链的那些。

[0083] 中和hCMV感染的4H9突变体由具有SEQ ID NO:314所示氨基酸序列的重链组成(“4H9突变体1”)。编码该突变体重链的核酸序列如SEQ ID NO:315所示。因此,包含4H9突变体重链(SEQ ID NO:314)、能够中和hCMV感染的抗体包括在本发明的范围内。

[0084] 本文中所使用的术语“4H9”是指4H9的任一和/或所有能够中和hCMV感染的突变体,例如,具有对应于SEQ ID NO:314的重链的那些。

[0085] 在一个实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的15D8抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的15D8抗体突变体1的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的15D8抗体突变体2的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的8I21抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。

[0086] 在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的4N10抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的10F7抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的10P3抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的4I22抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的8L13抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。

[0087] 在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的2C12抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的8C15抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。

在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的9I6抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的7B13抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的8J16抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的7I13抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。

[0088] 在再一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的7H3抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的7H3抗体突变体1的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的6B4抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的5F1抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的10C6抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的4H9抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的4H9抗体突变体1的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的2B11抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。

[0089] 在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的11B12抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的13H11抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在又一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的3G16抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。在再一实施方案中,本发明的一种抗体,或其抗原结合片段,包含表1所列的6L3抗体的所有CDR,并能够在人宿主中中和hCMV感染。

[0090] 本发明还包含一种抗体或其片段,其结合能够与本发明的抗体结合的抗原表位,或一种与本发明抗体竞争的抗体。

[0091] 本发明的抗体同样包括杂交抗体分子,该杂交抗体分子包含来源于本发明抗体的一个或多个CDR以及来源于针对相同抗原表位的另一抗体的一个或多个CDR。在一个实施方案中,这样的杂交抗体包含来源于本发明抗体的三个CDR以及来源于针对相同抗原表位的另一抗体的三个CDR。示例性的杂交抗体包括i) 来源于本发明的抗体的三个轻链CDR以及来源于针对相同抗原表位的另一抗体的三个重链CDR,或ii) 来源于本发明的抗体的三个重链CDR以及来源于针对相同抗原表位的另一抗体的三个轻链CDR。

[0092] 另一方面,本发明同样包括编码本发明抗体的部分或全部轻链和重链以及CDR的核酸序列。在一个实施方案中,本发明的核酸序列包括与编码本发明抗体的重链或轻链的核酸具有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的同一性的核酸序列。在另一实施方案中,本发明的核酸序列具有编码本发明抗体重链或轻链CDR的核酸的序列。例如,本发明的核酸序列包含与核酸序列SEQ ID NOs:7-12, 15, 16, 23-28, 31, 32, 39-44, 47, 48, 55-60, 63, 64, 71-76, 79, 80, 87-92, 95, 96, 103-108, 111, 112, 119-124, 127, 128, 135-140, 143, 144, 151-156, 159, 160, 165-169, 172, 173, 179-

183,186,187,194-199,202,203,206,207,209,211,214,215,222-227,230,231,237-241,244,245,252-257,260,261,268-273,276,277,284-289,292,293,295,302-307,310,311,313,315,322-327,330,331,333,335,342-347,350,351,353-356,358,359,362-364,365,366,369和370至少75%相同的序列。在一个实施方案中,本发明的核酸序列包含与上述所列SEQ ID NOs的核酸序列至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%相同的序列。

[0093] 由于遗传密码的冗余性,存在编码相同氨基酸序列的这些序列的突变体。这些突变体包括在本发明的范围内。

[0094] 中和hCMV感染的突变抗体也包括在本发明范围内。因此,本申请中所述的序列的突变体也包括在本发明范围内。此类突变体包括体内免疫反应过程中通过体细胞突变产生的或在永生化B细胞克隆培养后体外产生的自然突变体。另外,突变体可以是由于上面提及的遗传密码的简并性引起或可以是由于转录或翻译错误产生的。

[0095] 利用本技术领域已知的方法可以获得具有提高的亲合力和/或效价的抗体序列的进一步突变体,它们包括在本发明范围内。例如,氨基酸置换可以用于获得具有进一步提高的亲合力的抗体。另外,核苷酸序列的密码子优化可以用来提高用于抗体生产的表达系统中的翻译效率。此外,包含通过对本发明的任何核酸序列应用定向进化方法而针对抗体特异性或中和活性优化的序列的多核苷酸同样包含在本发明范围内。

[0096] 在一个实施方案中,中和hCMV感染的突变抗体序列可以与本申请所述的序列具有70%或更高(即75%,80%,85%,90%,95%,97%,98%,99%或更高)的氨基酸序列同一性。在一些实施方案中,这种序列同一性是相对于参考序列(即本申请所述的序列)全长来计算的。在另外一些实施方案中,这里所说的同一性百分比是通过利用美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information,NCBI)指定的彩默认参数的BLAST 2.1.3版本[Blosum 62矩阵;缺口开放罚分(gap open penalty)=11且缺口延伸罚分(gap extension penalty)=1]来确定的。

[0097] 本发明范围内进一步包括载体,例如,包含本发明的核酸序列的表达载体。用此类载体转化的细胞也同样包括在本发明范围内。此类细胞的实例包括但不限于,真核细胞,例如酵母细胞、动物细胞或植物细胞。在一个实施方案中,这些细胞是哺乳动物的,例如人的,CHO、HEK293T、PER.C6、NS0、骨髓瘤细胞或杂交瘤细胞。

[0098] 本发明还涉及结合能够与本发明抗体结合的抗原表位的单克隆抗体,其包括但不限于,选自15D8,4N10,10F7,10P3,4I22,8L13,2C12,8C15,9I6,7B13,8J16,8I21,7I13,7H3,6B4,5F1,10C6,4H9,11B12,13H11,3G16,2B11和6L3的单克隆抗体。

[0099] 单克隆和重组抗体在鉴定和纯化其所针对的个别多肽或其它抗原中特别有用。本发明的抗体还有其它用途,其可以作为试剂用于免疫试验、放射免疫试验(RIA)或酶联免疫吸附试验(ELISA)。在这些应用中,这些抗体可以用分析上可检测的试剂诸如放射性同位素、荧光分子或酶进行标记。这些抗体同样可以用于抗原的分子识别和表征(抗原表位定位)。

[0100] 本发明的抗体可以与药物偶联用于输送到治疗部位或与可检测的标签偶联以促进包含目标细胞如感染hCMV的细胞的部位的成像。抗体与药物以及可检测标签的偶联方法已为本领域所熟知,用可检测标签的成像方法也是本领域熟知的。用各式各样标签标记的

抗体可以用于各种各样的试验。通过在抗体上附上可检测的物质可便于本发明抗体与目标抗原表位(hCMV抗原表位)之间形成抗体-抗原复合物的检测。合适的检测方法包括使用诸如放射性核素、酶、辅酶、荧光剂、化学发光物质、色原、酶底物或辅因子、酶抑制剂、辅基复合物、自由基、粒子、染料等等标签。适合的酶的例子包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;适合的辅基复合物的例子包括链亲合素/生物素和抗生物素蛋白/生物素;适合的荧光物质的例子包括伞形花内酯、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白;适合的发光物质的例子包括鲁米诺;生物发光物质的例子包括荧光素酶、荧光素和水母发光蛋白;适合的放射性物质的例子包括 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 或 ^3H 。这些标记的试剂可以用于众所周知的各种试验,诸如放射免疫试验、酶免疫试验例如ELISA、荧光免疫试验,等等。参见例如,参考文献15-18。

[0101] 本发明的抗体可以偶联到治疗部分诸如细胞毒素、治疗药物或放射性金属离子或放射性同位素。放射性同位素的例子包括但不限于I-131,I-123,I-125,Y-90,Re-188,Re-186,At-211,Cu-67,Bi-212,Bi-213,Pd-109,Tc-99,In-111等等。此类抗体偶联物可以用于修饰特定的生物反应;药物部分不应解释为局限于传统化学治疗药物。例如,药物部分可以是具有理想生物活性的蛋白质或多肽。此类蛋白质可包括,例如,毒素诸如相思豆毒素、蓖麻毒素A、假单胞菌外毒素或白喉毒素。

[0102] 将此类治疗部分偶联到抗体上的技术是众所周知的。参见,例如,Arnon等.(1985) "Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy," Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Reisfeld等.(Alan R.Liss,Inc.), pp.243-256;Hellstrom等.(1987) "Antibodies for Drug Delivery," Controlled Drug Delivery,Robinson等.(2d ed;Marcel Dekker,Inc.), pp.623-653;Thorpe(1985) "Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy:A Review," Monoclonal Antibodies'84:Biological and Clinical Applications,Pinchera等.pp.475-506 (Editrice Kurtis,米兰,意大利,1985); "Analysis,Results,and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy," Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy,Baldwin等.(Academic Press,纽约,1985), pp.303-316;以及Thorpe等.(1982) Immunol.Rev.62:119-158。

[0103] 另外,按照参考文献19所述可以将抗体与第二抗体偶联形成抗体杂合偶联物。此外,可以在标签和本发明的抗体之间使用连接分子[20]。抗体或其抗原结合片段可以用本领域已知的放射性碘、铟、钷或其它放射性粒子直接标记[21]。治疗可以包括偶联和非偶联抗体同时或先后给药的联合治疗[22,23]。

[0104] 本发明的抗体也可以附着到固体支持物上。

[0105] 另外,本发明所述抗体,或其功能性抗体片段,可以通过与聚合物共价偶联而化学修饰,例如,增加其循环半衰期。聚合物的实例,以及将其附着到肽上的方法,参见参考文献24-27。在一些实施方案中,聚合物可以选自聚氧乙基化多元醇和聚乙二醇(PEG)。PEG在室温下可溶于水,并且其通式为: $\text{R}(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n\text{O}-\text{R}$,其中R可以是氢,或保护基团,诸如烷基或烷醇基。在一个实施方案中,保护基团可以含有1-8个碳。在另一实施方案中,保护基团是甲基。符号n表示正整数。在一个实施方案中,n位于1-1000之间。在另一实施方案中,n位于2-500之间。在一个实施方案中,PEG平均分子量位于1000-40000之间。在另一实施方案

中,PEG的分子量位于2000-20000之间。在再一实施方案中,PEG的分子量位于3000-12000之间。在一个实施方案中,PEG至少有一个羟基。在另一实施方案中,PEG至少有一个末端羟基。在另一实施方案中,该末端羟基被激活以与抑制剂上游离的氨基反应。然而应当理解,反应基团的类型和数目可以各异,目的是获得共价偶联的PEG/本发明抗体。

[0106] 水溶性的聚氧乙基化多元醇对本发明同样有用。它们包括聚氧乙基化山梨醇、聚氧乙基化葡萄糖、聚氧乙基化甘油(POG)等等。在一个实施方案中,使用POG。不受任何理论的约束,因为聚氧乙基化甘油的甘油骨架与例如动物和人的甘油一酯、二酯、三酯中自然存在的骨架相同,该分支不会被看作是机体的外源物质。在一些实施方案中,POG的分子量范围与PEG相同。POG的结构参见文献28以及POG/IL-2偶联物的讨论参见参考文献24。

[0107] 可以用于增加循环半衰期的另一种药物递送系统是脂质体。制备脂质体递送系统的方法在参考文献29、30和31中有讨论。其它药物递送系统是本领域内已知的,并描述在例如参考文献32和33中。

[0108] 本发明的抗体可以以纯化形式提供。通常情况下,抗体以基本上不含其它多肽的组合物的形式存在,例如组合物中少于90%(按重量),常常少于60%,并且更常见少于50%由其它多肽组成。

[0109] 本发明的抗体在非人(或异种)宿主中,例如小鼠中可以具有免疫原性。特别是,这些抗体可以含有独特位,该独特位在非人宿主中有免疫原性,但是在人宿主中没有。本发明的人用抗体包括那些不能从诸如小鼠、山羊、兔子、大鼠、非灵长类哺乳动物等宿主轻易分离到并且一般不能通过人源化或从异种(xeno)小鼠获得的抗体。

[0110] 本发明的抗体可以是任何同种型抗体(例如,IgA,IgG,IgM,即 α , γ 或 μ 重链),但是通常是IgG。在IgG同种型中,抗体可以是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4亚型。本发明的抗体可以有 κ 或 λ 轻链。

[0111] 抗体制备

[0112] 本发明的单克隆抗体可以通过本技术领域已知的任何方法制备。利用杂交瘤技术制备单克隆抗体的一般方法是众所周知的[34,35]。优选地,采用参考文献36所述的可选EBV永生化方法。

[0113] 使用参考文献36所述的方法,产生本发明抗体的B细胞可以在多克隆B细胞活化剂的存在下用EBV转化。EBV转化是一个标准技术,可以轻易适应包括多克隆B细胞活化剂。

[0114] 可以在转化阶段任选地添加额外的细胞生长和分化的刺激剂,以进一步增加其效率。这些刺激剂可以是细胞因子,诸如IL-2和IL-15。一方面,在永生化阶段添加IL-2,以进一步增加永生化效率,但是其使用不是必需的。

[0115] 利用这些方法生产的永生化B细胞接着可以使用本技术领域公知的方法培养,并从中分离抗体。

[0116] 本发明的抗体也可以通过利用UK专利申请0819376.5描述的方法在微孔培养板中培养单个浆细胞来制备。进一步,可以利用本领域已知方法从单个浆细胞培养物提取RNA以及进行单细胞PCR。抗体的VH和VL区域可以通过RT-PCR扩增,测序,并克隆到表达载体上,接着转染到HEK293T细胞或其它宿主细胞中。表达载体中核酸的克隆、宿主细胞的转染、转染的宿主细胞的培养以及产生的抗体的分离都可以利用本领域技术人员已知的任何方法完成。

[0117] 如果需要,单克隆抗体可以利用过滤、离心和不同的色谱法诸如HPLC或亲和层析法进一步纯化。纯化单克隆抗体的技术,包括药品级抗体的生产技术,都是本领域众所周知的。

[0118] 本发明的单克隆抗体的片段可以通过包括酶消化,诸如胃蛋白酶或木瓜蛋白酶消化,和/或通过化学还原断裂二硫键的方法从单克隆抗体获得。另外,单克隆抗体片段可以通过克隆和表达重链或轻链序列的部分获得。抗体“片段”可以包括Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段。本发明还包括来源于本发明单克隆抗体重链和轻链的单链Fv片段(scFv),例如,本发明包括包含来源于本发明抗体的CDR的scFv。还包括重链或单链单体和二聚体以及单链抗体,例如单链Fv,其中重链和轻链可变区通过连接肽连接。

[0119] 分子生物学标准技术可以用于制备编码本发明的抗体或抗体片段的DNA序列。所需的DNA序列也可以通过寡核苷酸合成技术完全或部分合成。适当时可以使用定点诱变和聚合酶链式反应(PCR)技术。

[0120] 任何合适的宿主细胞/载体系统可以用于编码本发明抗体分子或其片段的DNA序列的表达。细菌,例如大肠杆菌,以及其它微生物系统,可以部分用于表达抗体片段,诸如Fab和F(ab')₂片段,并且特别是Fv片段和单链抗体片段,例如,单链Fv。真核(例如哺乳动物)宿主表达系统可以用于包括完整抗体分子的较大抗体分子的生产。合适的哺乳动物宿主细胞包括CHO、HEK293T、PER.C6、NS0、骨髓瘤细胞或杂交瘤细胞。

[0121] 本发明还提供了生产本发明的抗体分子的方法,其包括在适合导致由编码本发明抗体分子的DNA表达蛋白质的条件下培养包含本发明载体的宿主细胞,以及分离抗体分子。

[0122] 抗体分子可以仅包含一个重链或轻链多肽,在此情况下仅需要利用重链或轻链多肽的编码序列转染宿主细胞。为了生产同时包含重链和轻链的产物,可以用两种载体转染细胞系,第一个载体编码轻链多肽以及第二个载体编码重链多肽。另外,可以用一种载体,该载体包含编码轻链和重链多肽的序列。

[0123] 另外,本发明的抗体可以通过以下步骤产生:i)在细胞中表达本发明的核酸序列,并且ii)分离表达的抗体产物。此外,该方法可以包括iii)纯化抗体。

[0124] B细胞的筛选和分离

[0125] 转化的B细胞可以用于筛选那些产生具有所需抗原特异性的抗体的细胞,并且随后可以从阳性细胞中生产单个B细胞克隆。

[0126] 筛选步骤可通过ELISA、组织或细胞(包括转染细胞)染色、中和试验或一种本技术领域已知的用于鉴别所需抗原特异性的其它方法来完成。该试验可以基于简单的抗原识别进行选择,或可以再基于所需功能进行选择,例如选择中和抗体,而不仅仅是抗原结合抗体,选择那些可以改变靶细胞特性的抗体,诸如它们的信号级联,它们的形态,它们的生长速度,它们影响其它细胞的能力,它们对其它细胞或其它试剂或条件改变的影响的反应,它们的分化状态等。

[0127] 从阳性细胞混合物中分离单个克隆的克隆步骤可以使用限制稀释、显微操作、单细胞沉积通过细胞分选或本领域已知的其它方法进行。

[0128] 本发明的永生B细胞克隆可以以不同的方式使用,例如作为单克隆抗体的来源,作为编码目标单克隆抗体的核酸(DNA或mRNA)的来源,用于研究,等等。

[0129] 本发明提供一种组合物,其包含永生B记忆细胞,其中所述细胞产生具有特异针

对hCMV的高中和效价的抗体,并且抗体以 $\geq 5\text{pg}/\text{细胞}/\text{天}$ 产生。本发明还提供一种组合物,其包含永生化B记忆细胞的克隆,其中所述克隆产生具有特异针对hCMV的高亲和力的单克隆抗体,并且抗体以 $\geq 5\text{pg}/\text{细胞}/\text{天}$ 产生。优选地,所述的克隆产生具有中和hCMV感染的高效价的单克隆抗体。

[0130] 本发明的示例性永生化B细胞克隆包括但不限于,15D8,4N10,10F7,10P3,4I22,8L13,2C12,8C15,9I6,7B13,8J16,8I21,7I13,7H3,6B4,5F1,10C6,4H9,11B12,13H11,3G16,2B11和6L3。

[0131] 抗原表位

[0132] 如上所述,本发明的抗体可以用于定位它们结合的抗原表位。本发明人发现了中和内皮细胞、上皮细胞、视网膜细胞和树突状细胞hCMV感染的几种抗体针对于hCMV UL128蛋白的抗原表位,hCMV蛋白UL130和UL131A形成的抗原表位,hCMV蛋白UL128、UL130和UL131A形成的抗原表位,hCMV蛋白gH、gL、UL128和UL130、gB、gH形成的抗原表位,或hCMV蛋白gM和gN形成的抗原表位。本发明的抗体结合的抗原表位可以是线性的(连续)或构象的(不连续),并且由单种hCMV蛋白或由2、3或更多种hCMV蛋白组合形成。

[0133] 本发明的抗体识别的抗原表位可以有多种用途。纯化或合成形式的抗原表位和其模拟表位可以用于提高免疫反应(即,作为疫苗,或用于其它用途的抗体的生产)或用于针对可以与抗原表位或其模拟表位免疫反应的抗体筛查患者血清。在一个实施方案中,此类抗原表位或模拟表位,或含有此类抗原表位或模拟表位的抗原,可以用作引起免疫反应的疫苗。本发明的抗体和其抗体片段也可以用在监控疫苗质量的方法中。特别地,该抗体可以用于核实疫苗中的抗原包含正确构象的特异性免疫原性抗原表位。

[0134] 抗原表位在筛选与所述抗原表位结合的配体时也是非常有用的。此类配体,包括但是不局限于那些来自于骆驼、鲨鱼和其它物种的抗体、抗体片段、肽、噬菌体展示技术产物、适体、adnectins或其它病毒或细胞蛋白质的片段,可以封闭抗原表位并因此防止感染。此类配体包含在本发明的范围之类。

[0135] 重组表达

[0136] 本发明的永生化B记忆细胞也可以用于随后重组表达的抗体基因克隆的核酸来源。在医药用途中从重组来源的表达比B细胞或杂交瘤表达更常见,例如,由于稳定性、再现性、培养容易等原因。

[0137] 因此,本发明提供了一种用于制备重组细胞的方法,其包括以下步骤:(i)从B细胞克隆获得一种或多种编码目标抗体的核酸(例如重链和/或轻链基因);和(ii)将该核酸插入到表达宿主以便允许目标抗体在宿主内表达。

[0138] 同样地,本发明提供一种制备重组细胞的方法,其包括步骤:(i)对来自B细胞克隆的编码目标抗体的核酸进行测序;和(ii)利用步骤(i)获得的序列信息制备核酸,该核酸用于插入到表达宿主中以便在宿主中表达目标抗体。该核酸可以,但不是必需,在步骤(i)和(ii)之间操作,以引入限制性位点,改变密码子使用,和/或优化转录和/或翻译调控序列。

[0139] 本发明还提供了一种制备重组细胞的方法,其包括用编码目标单克隆抗体的一种或多种核酸转化宿主细胞的步骤,其中所述核酸是来自本发明的永生化B细胞的核酸。因此,首先制备核酸以及随后用其转化宿主细胞的步骤可以在不同时间由不同人在不同地方(例如,在不同国家)进行。

[0140] 本发明的重组细胞接着可以用于表达以及培养目的。它们对于用于大规模药物生产的抗体表达尤其有用。它们还可以用于作药物组合物的活性成分。可以使用任何适当的培养技术,包括但是不局限于静置培养、转瓶培养、腹水培养、中空纤维型生物反应盒、模块化小型发酵罐、搅拌槽、微载体培养、陶瓷芯灌注培养,等等。

[0141] 从B细胞中获得免疫球蛋白基因以及测序的方法是本技术领域众所周知的(例如,参见参考文献37)。

[0142] 表达宿主优选是真核细胞,包括酵母和动物细胞,尤其是哺乳动物细胞(例如,CHO细胞,NS0细胞,人细胞诸如PER.C6细胞[Cruce11;参考文献38]或HKB-11细胞[Bayer;参考文献39和40],骨髓瘤细胞[41和42],等),以及植物细胞。优选的表达宿主可以糖基化本发明的抗体,特别是具有在人体中本身没有免疫原性的碳水化合物结构的抗体。在一个实施方案中,表达宿主可以在无血清培养基中生长。在另一实施方案中,表达宿主可以在没有动物来源产品的培养基中生长。

[0143] 表达宿主可以培养成为一个细胞系。

[0144] 本发明提供了一种制备一个或多个编码目标抗体的核酸分子(例如重链和轻链基因)的方法,其包括以下步骤:(i)制备本发明的永生化B细胞克隆;(ii)从该B细胞克隆中获得编码目标抗体的核酸。本发明还提供了一种获得编码目标抗体的核酸序列的方法,其包括以下步骤:(i)制备本发明的永生化B细胞克隆;(ii)对来源于该B细胞克隆的编码目标抗体的核酸进行测序。

[0145] 本发明还提供了一种制备编码目标抗体的核酸分子的方法,其包括从B细胞克隆中获得核酸的步骤,该B细胞克隆是从本发明的转化B细胞中获得。因此,首先获得B细胞克隆,接着从中制备核酸的方法可以在不同时间由不同人在不同地方(例如,在不同国家)进行。

[0146] 本发明提供了一种制备抗体(例如,用于药物用途)的方法,其步骤包括:(i)从表达目标抗体的选择的B细胞克隆中获得和/或测序一种或多种核酸(例如,重链和轻链基因);(ii)将此核酸插入到或利用此核酸来制备能够表达目标抗体的表达宿主;(iii)在目标抗体表达条件下培养或传代培养表达宿主;以及,可选地,(iv)纯化目标抗体。

[0147] 本发明还提供了一种制备抗体的方法,其包括以下步骤:在目标抗体表达的条件下培养或传代培养表达宿主细胞群,并可选地,纯化目标抗体,其中所述的表达宿主细胞群的制备是通过(i)提供编码选择的B细胞目标抗体的核酸,其是通过上述制备的B记忆淋巴细胞群产生的,(ii)将核酸插入到能够表达目标抗体的宿主中,以及(iii)培养或传代培养含有所述插入核酸的表达宿主,从而生产所述表达宿主细胞群。因此,首先制备重组表达宿主,接着培养以表达抗体的方法可以在不同时间由不同人在不同地方(例如,在不同国家)进行。

[0148] 此外,表达本发明示例性抗体4N10、2C12、8C15、8I21、6B4、10C6、4H9、11B12、3G16和6L3的细胞系,按照布达佩斯条约的规定,于2008年7月9日保藏在高级生物技术中心(ABC),Largo Rossana Benzi 10,16132热那亚(意大利), (保藏号分别是:P PD 08009,PD 08007,PD 08006,PD 08005,PD 08004,PD 08014,PD 08013,PD 08011,PD 08012,和PD 08010),并且表达7H3的永生化B细胞系于2008年7月16日保藏,保藏号为PD 08017。从上述细胞系中表达的抗体,或其抗原结合片段,以及与上述细胞系表达的抗体具有相同氨基酸

序列的抗体及其抗原结合片段,也被认为属于本发明范围内。

[0149] 这些保藏为本领域技术人员提供方便,并且其既不是承认这些保藏为实施本发明所必须的,也不是承认等同实施方案基于本发明公开内容不在本领域技术范围之内。这些保藏物的公众可获得性并不是许可在此发明或其它任何专利下生产、使用或销售这些保藏的材料。保藏材料的核酸序列通过引用完整地包含于此,并且如果其与本文所述任何序列矛盾时以其处为准。

[0150] 药物组合物

[0151] 本发明提供了一种药物组合物,其包含本发明的抗体和/或抗体片段和/或编码此抗体的核酸和/或表达此抗体的永生化B细胞和/或本发明抗体识别的抗原表位。药物组合物还可以包含一种药学上可接受的载体以便给药。载体本身不应该诱导产生对接受该组合物的个体有害的抗体并且不能有毒。适当的载体可以是大的、缓慢代谢的大分子,诸如蛋白质、多肽、脂质体、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、高分子氨基酸、氨基酸共聚物和非活性病毒颗粒。

[0152] 可以使用药学上可接受的盐,例如,无机酸盐,诸如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐和硫酸盐,或有机酸盐,诸如醋酸盐、丙酸盐、丙二酸盐和苯甲酸盐。

[0153] 治疗组合物中药物上可接受的载体可以还包含液体,诸如水、盐水、甘油和乙醇。另外,辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂或pH缓冲物质,可以存在于此组合物中。这些载体使药物组合物能够制成片剂、丸剂、糖衣剂、胶囊、液体、凝胶剂、糖浆、浆液和悬液,用于患者摄取。

[0154] 在本发明的范围之内,给药形式可以包括那些适合非消化道给药的形式,例如通过注射或输注,例如通过快速注射或连续输注。对于用于注射或输注的产品,其可以采用在油性或水性载体中的悬液、溶液或乳液的形式,并且其可以包含配制剂,诸如悬浮剂、防腐剂、稳定剂和/或分散剂。另外,抗体分子可以是干燥形式,在使用之前用适当的无菌液体重建。

[0155] 配制后,本发明的组合物可以直接给药于对象。在一个实施方案中,组合物通过调整以适合给药于人。

[0156] 本发明的药物组合物可以通过任意多种途径给药,其包括但是不局限于,口服、静脉注射、肌肉注射、动脉内注射、髓内注射、腹腔内注射、鞘内注射、脑室、经真皮、经皮肤、局部、皮下、鼻腔内、肠道、舌下、阴道内或直肠途经。无针注射器也可以用于本发明药物组合物的给药。典型地,治疗组合物可以制备成作为液体溶液或悬液的注射剂。也可以制备成适合在注射前在液体载体中形成溶液或悬液的固体形式。

[0157] 组合物的直接输送通常是通过皮下注射、腹腔注射、静脉注射或肌肉注射完成的,或输送到组织的间隙。组合物还可以给药至病变处。剂量治疗可以是单剂量方案或多剂量方案。已知的基于抗体的药物提供关于给药频率的说明书,例如药物是否需要每天、每周、每月等给药。频率和剂量也同样视症状的严重程度而定。

[0158] 本发明的组合物可以制备成不同的形式。例如,组合物可以制备成作为液体溶液或悬液的注射剂。也可以制备成适合在注射前在液体载体中形成溶液或悬液的固体形式(例如冻干组合物,如Synagis™和Herceptin™,用含防腐剂的无菌水重建)。组合物可以制备用于局部给药,例如作为软膏、乳膏或粉末。组合物可以制备成用于口服给药,例如作为

片剂或胶囊,作为喷雾,或作为糖浆(可选有味道的)。组合物可以制备成用于经肺给药,例如作为吸入剂,用精细粉末或喷雾。组合物可以制备成为栓剂或药栓。组合物可以制备成用于经鼻、耳或眼给药,例如作为滴液。组合物可以是试剂盒的形式,设计成在给药于患者前重建混合的组合物。例如,冻干抗体可以以试剂盒形式提供,试剂盒中含有无菌水或无菌缓冲液。

[0159] 应当理解,组合物的活性成分是一种抗体分子、抗体片段或其突变体和衍生物。因此,其容易在胃肠道中降解。因此,如果组合物是通过胃肠道途径给药,组合物将需要包含保护抗体免遭降解、但是一旦从胃肠道吸收就将释放抗体的试剂。

[0160] 有关药理学上可接受载体的深入讨论可参见Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第20版,ISBN:0683306472。

[0161] 本发明的药物组合物一般地具有在5.5-8.5之间的pH值,在一些实施方案中可以在6-8之间,并且在另外一些实施方案中大约是7。pH值可以用缓冲液来维持。组合物可以是无菌和/或无热原的。组合物可以在人中等渗的。在一些实施方案中,本发明的药物组合物可以在密封的容器中提供。

[0162] 药物组合物将包含有效量的一种或多种本发明的抗体和/或本发明的一种或多种永生B细胞和/或含有本发明抗体结合的抗原表位的多肽,即足以治疗、改善或预防某种疾病或状况,或表现出可检测的治疗效果的量。治疗效果也包括身体症状的减轻。用于任何特定对象的精确有效量将取决于他们的大小和健康、状况的性质和程度,以及为给药选择的治疗或治疗组合。在特定情况下的有效量是通过常规的试验确定的,属于临床医生判断的范围内。对于本发明的目的,本发明的药物组合物在给药个体的有效剂量一般是从约0.01mg/kg到约50mg/kg,或约0.05mg/kg到约10mg/kg。已知的基于抗体的药物在此方面提供说明书,例如HerceptinTM的给药是通过静脉输注21mg/ml溶液,开始的剂量为4mg/kg体重并且每周维持剂量为2mg/kg体重;RituxanTM每周给药剂量为375mg/m²;等等。

[0163] 在一个实施方案中,组合物可以包含多于一种(例如2、3、4、5种等)本发明的抗体,以提供加成的或协同的治疗效果。在另一实施方案中,组合物可以包含一种或多种(例如2、3、4、5种等)本发明的抗体,以及一种或多种(例如2、3、4、5种等)能中和hCMV感染的其它抗体。

[0164] 例如,一种抗体可以结合hCMV UL128蛋白的抗原表位,hCMV蛋白UL130和UL131A形成的抗原表位,hCMV蛋白UL128、UL130和UL131A形成的抗原表位,hCMV蛋白gH、gL、UL128和UL130形成的抗原表位,hCMV gB蛋白的抗原表位,hCMV gH蛋白的抗原表位,或hCMV蛋白gM和gN形成的抗原表位,而另一种抗体可以结合不同的hCMV UL128蛋白的抗原表位,UL130和UL131A形成的抗原表位,UL128、UL130和UL131A形成的抗原表位,gH、gL、UL128和UL130、gB、gH、gL、gM、gN、gO形成的抗原表位,或gM和gN形成的抗原表位。不受任何理论约束,一种抗体可以靶向作用于介导成纤维细胞感染的机制,而另一种抗体可以靶向作用于介导内皮细胞感染的机制。对于最佳的临床效果,它可能有利于针对hCMV感染和维持的两种机制。

[0165] 在一个实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含两种或多种抗体,其中第一抗体特异性针对第一UL128抗原表位,并且第二抗体特异性针对第二UL128抗原表位,UL130和UL131A组合,UL128、UL130和UL131A组合,gH、gL、UL128和UL130、gB、gH、gL、gM、gN、gO组合,或gM和gN组合。

[0166] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含两种或多种抗体,其中第一抗体特异性针对UL130和131A组合的第一抗原表位,并且第二抗体特异性针对UL128, UL130和131A组合的第二抗原表位,UL128、UL130和UL131A组合,gH、gL、UL128和UL130、gB、gH、gL、gM、gN、gO组合,或gM和gN组合。

[0167] 在又另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含两种或多种抗体,其中第一抗体特异性针对UL128、UL130和131A组合的第一抗原表位,并且第二抗体特异性针对UL128,UL130和131A组合,UL128、UL130和UL131A组合的第二抗原表位,gH、gL、UL128和UL130、gB、gH、gL、gM、gN、gO组合,或gM和gN组合。

[0168] 在又另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含两种或多种抗体,其中第一抗体特异性针对gH、gL、UL128、UL130和UL131A组合的第一抗原表位,并且第二抗体特异性针对UL128,UL130和UL131A组合,UL128、UL130和UL131A组合,gH、gL、UL128和UL130、gB、gH、gL、gM、gN、gO组合,或gM和gN组合。

[0169] 在又一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含两种或多种抗体,其中第一抗体特异性针对第一gB抗原表位,并且第二抗体特异性针对UL128,UL130和UL131A组合,UL128、UL130和UL131A组合,gH、gL、UL128和UL130组合,第二gB抗原表位,gH、gL、gM、gN、gO,或gM和gN组合。

[0170] 在另一实施例中,本发明提供了一种药物组合物,其包含两种或多种抗体,其中第一抗体特异性针对第一gH抗原表位,并且第二抗体特异性针对UL128,UL130和UL131A组合,UL128、UL130和UL131A组合,gH、gL、UL128和UL130、gB组合,第二gH抗原表位,gL、gM、gN、gO,或gM和gN组合。

[0171] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含两种或多种抗体,其中第一抗体特异性针对gM和gN组合的第一抗原表位,并且第二抗体特异性针对UL128,UL130和UL131A组合,UL128、UL130和UL131A组合,gH、gL、UL128和UL130、gB、gH、gL、gM、gN、gO组合,或gM和gN组合的第二抗原表位。

[0172] 本发明的用于药物组合物的与hCMV UL128蛋白中抗原表位结合的示例性抗体包括但不限于15D8。本发明的用于药物组合物的与hCMV蛋白UL130和UL131A形成的抗原表位结合的示例性抗体包括但不限于4N10、10F7、10P3、4I22、8L13、1F11、2F4和5A2(参见2008年1月3日提交的美国申请No.11/969,104)。本发明的用于药物组合物的与hCMV蛋白UL128、UL130和UL131A形成的抗原表位结合的示例性抗体包括但不限于2C12、7B13、7I13、8C15、8J16、9I6和6G4(参见2008年7月16日提交的美国申请No.12/174,568)。本发明的用于药物组合物的与hCMV蛋白gH、gL、UL128和UL130形成的抗原表位结合的示例性抗体包括但不限于8I21。本发明的用于药物组合物的与hCMV gB蛋白中的抗原表位结合的示例性抗体包括但不限于7H3、10C6、5F1、6B4、4H9和2B11。本发明的用于药物组合物的与hCMV gH蛋白中的抗原表位结合的示例性抗体包括但不限于11B12、13H11和3G16。本发明的用于药物组合物的与hCMV蛋白gM和gN形成的抗原表位结合的示例性抗体包括但不限于6L3。本发明还提供了一种药物组合物,其包含两种或多种抗体,其中第一抗体是一种本发明的抗体或抗体片段,并且第二抗体是本技术领域已知的,或后来发现的抗体,其中和hCMV感染。此类抗体的例子包括但不限于MSL-109、8F9或3E3。

[0173] 在一个实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体15D8或其抗原结

合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体15D8突变体1或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体15D8突变体2或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体8I21或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。

[0174] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体2C12或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体8C15或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体9I6或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体7B13或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体8J16或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体7I13或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。

[0175] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体4N10或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体10F7或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体10P3或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体4I22或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体8L13或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。

[0176] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体7H3或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体7H3突变体1或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体10C6或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体5F1或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体6B4或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体4H9或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体4H9突变体1或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体2B11或其抗原结合片段,以及一种药学上可接受的载体。

[0177] 在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体13H11或其抗原结合片段以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体11B12或其抗原结合片段以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体3G16或其抗原结合片段以及一种药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含抗体6L3或其抗原结合片段以及一种药学上可接受的载体。

[0178] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物可以包含上述抗体或其抗原结合片段作

为唯一活性成分。在另一实施方案中,药物组合物可以包含2种或更多,例如,2、3、4、5、6、7、8种或更多上述抗体或其抗原结合片段。本文所讨论的,本发明的药物组合物也可以包含一种或多种抗体或其抗原结合片段,以及一种第二抗体或其抗原结合片段,其中和hCMV感染。

[0179] 本发明的抗体可以与其它疗法(例如化疗化合物,放射治疗等等)一起给药(或联合或单独)。优选的治疗化合物包括抗病毒化合物,诸如更昔洛韦、膦甲酸和西多福韦。相对于治疗剂单独给药,此联合疗法提供了加成的或协同的疗效提高。术语“协同”用于描述两种或多种活性剂的组合效果大于各种有关活性剂单独效果的总和。因此,如果两种或多种试剂的组合导致了对活性或过程的“协同抑制”,是指对活性或过程的抑制效果大于各种单独活性剂的抑制效果的总和。术语“协同治疗效果”是指利用两种或多种治疗组合观察到的治疗效果,其中所述治疗效果(通过许多参数中的任何一种确定)大于对于有关单种疗法观察到的各种治疗效果的总和。

[0180] 抗体可以给药于那些之前显示出对hCMV感染治疗没有反应的患者,即那些显示用抗-hCMV治疗难以治疗的患者。此类治疗可以包括以前利用抗病毒剂的治疗。这可能是由于,例如,感染了hCMV的抗病毒抗性株。

[0181] 在包含本发明抗体的本发明的组合物中,按重量计,这些抗体可以占组合物总蛋白质的至少50%(例如,60%,70%,75%,80%,85%,90%,95%,97%,98%,99%或更多)。因此,所用抗体是纯化形式。

[0182] 本发明提供了一种制备药物的方法,其包括以下步骤:(i)制备本发明的抗体;和(ii)将纯化的抗体与一种或多种药学上可接受的载体混合。

[0183] 本发明也提供了一种制备药物的方法,其包括将抗体与一种或多种药物上可接受的载体混合的步骤,其中所述抗体是从本发明的转化B细胞中获得的单克隆抗体。因此,首先获得单克隆抗体、然后制备药物的方法可以在不同时间由不同人在不同地方(例如不同国家)进行。

[0184] 作为递送抗体或B细胞用于治疗目的的替代方案,可以给对象递送编码目标单克隆抗体(或其活性片段)的核酸(一般是DNA),使得该核酸可以在该对象内原位表达,从而达到理想的治疗效果。适当的基因治疗和核酸递送载体是本技术领域已知的。

[0185] 本发明的组合物可以是免疫原性的组合物,在一些实施方案中可以是疫苗组合物,其包含hCMV UL128蛋白的抗原表位,由hCMV蛋白UL130和UL131A形成的抗原表位,由hCMV蛋白UL128、UL130和UL131A形成的抗原表位,由hCMV蛋白gH、gL、UL128和UL130形成的抗原表位,hCMV gB蛋白的抗原表位,hCMV gH蛋白的抗原表位,或hCMV蛋白gM和gN形成的抗原表位。可替代的组合物可以包括(i)包含由hCMV蛋白UL128、UL130和UL131A组合形成的抗原表位的抗原,以及(ii)包含gH、gL、gM、gN、gO、UL128、UL130或UL131A上发现的抗原表位的抗原,或其组合。本发明的疫苗可以是预防性的(即预防感染)或治疗性的(即治疗感染)。

[0186] 组合物可以含有抗微生物剂,特别是包装成多剂量形式时。它们可以包含去污剂,例如吐温(聚山梨酯),诸如吐温80。去污剂一般以低水平如<0.01%存在。组合物也可以包括钠盐(例如氯化钠),以产生渗透压。典型的NaCl浓度是 10 ± 2 mg/ml。

[0187] 组合物可以包含一种糖醇(例如甘露醇)或一种二糖(例如蔗糖或海藻糖),例如大约15-30mg/ml(例如25mg/ml),特别地如果它们将要冻干或如果它们包括那些从冻干物质重建的材料。用于冻干的组合物的pH值在冻干前可以调节到大约6.1。

[0188] 本发明的组合物也可以包含一种或多种免疫调节剂。在一个实施方案中，一种或多种免疫调节剂包括佐剂。

[0189] 本发明的抗原表位组合物既可以引起细胞介导的免疫反应也要可以引起体液免疫反应，以有效解决hCMV感染。此免疫反应可诱导长效（例如中和）抗体和细胞介导的免疫反应，其在接触hCMV后能够迅速反应。

[0190] 药物治疗及其应用

[0191] 本发明的抗体、抗体片段或其衍生物和突变体可以用于治疗hCMV感染，用于预防hCMV感染或用于诊断hCMV感染。

[0192] 诊断方法包括用抗体或抗体片段与样本接触。此类样本可以是取自于例如唾液腺、肺、肝、胰腺、肾、耳、眼、胎盘、消化道、心脏、卵巢、垂体、肾上腺、甲状腺、脑或皮肤的组织样品。诊断方法也包括抗原/抗体复合物的检测。

[0193] 因此，本发明提供了 (i) 本发明的抗体、抗体片段或其突变体和衍生物，(ii) 本发明的永生B细胞克隆，(iii) 能够结合本发明抗体的抗原表位，或 (iv) 一种配体，优选抗体，其能够与结合用于治疗的本发明抗体的抗原表位结合。

[0194] 还提供一种治疗患者的方法，其包括给患者施用 (i) 本发明的抗体、抗体片段或其突变体和衍生物，或能够与结合本发明抗体的抗原表位结合的配体，优选抗体。

[0195] 本发明也提供了以下物质在制备用于预防或治疗hCMV感染的药物中的应用：(i) 本发明的抗体、抗体片段或其突变体和衍生物，(ii) 本发明的永生B细胞克隆，(iii) 能够结合本发明抗体的抗原表位，或 (iv) 配体，优选抗体，其能够与结合本发明抗体的抗原表位结合。

[0196] 本发明提供了一种作为药物用于预防或治疗hCMV感染的组合物。其还提供了含有这种抗体所结合的抗原表位的抗体和/或蛋白质在制备用于治疗患者和/或诊断患者和药物中的应用。其还提供了一种治疗需要治疗的对象的方法，其包括给对象给药本发明组合物的步骤。在一些实施方案中，对象可以是人。检测治疗效果的一种方法包括给药本发明组合物后监控疾病症状。治疗可以是单剂量方案或多剂量方案。

[0197] 在一个实施方案中，将本发明的抗体、其抗原结合片段，本发明的抗原表位或组合物给药于需要此预防或治疗处理的对象。此对象包括但不限于，特别危险或易于感染hCMV的人。示例性对象包括但不限于，免疫功能低下的对象或hCMV-血清阴性或hCMV最近感染的孕妇。示例性免疫功能低下的对象包括但不限于，那些HIV患者或那些正在接受免疫抑制治疗的患者。

[0198] 本发明的抗体和其抗原结合片段也可以用于被动免疫。此外，如本发明所述，它们也可以在用于诊断hCMV感染的试剂盒中使用。

[0199] 能够结合本发明抗体（例如单克隆抗体15D8、4N10、10F7、10P3、4I22、8L13、2C12、8C15、9I6、7B13、8J16、8I21、7I13、7H3、6B4、5F1、10C6、4H9、2B11、11B12、13H11、3G16和6L3）的抗原表位可以用在用于通过检测保护性抗hCMV抗体的存在来监控疫苗接种程序的有效性的试剂盒中。

[0200] 如本发明所述的抗体、抗体片段或其突变体和衍生物也可以用在用于监控具有理想免疫原性的疫苗生产的试剂盒中。

[0201] 本发明还提供了一种制备药物的方法，其包括将一种单克隆抗体与一种或多种药

学上可接受的载体混合的步骤,其中所述单克隆抗体是从本发明表达宿主中获得的单克隆抗体。因此,首先获得单克隆抗体(例如,表达和/纯化)以及与药学上载体混合的程序可以在不同时间由不同人在不同地方(例如不同国家)进行。

[0202] 从本发明的转化B细胞开始,可以进行培养、传代培养、克隆、亚克隆、测序、核酸制备等各种步骤,以保持转化B细胞所表达的抗体,各步骤可以任选地优化。在一个优选实施方案中,上述方法还包括应用于编码抗体的核酸的优化技术。本发明包括在这些步骤中使用和制备的所有细胞、核酸、载体、序列、抗体等。

[0203] 在所有这些方法中,可以对用于表达宿主的核酸进行操作,以插入、缺失或修改特定核酸序列。这些操作的改变包括但不限于引入限制性位点、修改密码子使用、添加或优化转录和/或翻译调控序列等的改变。也可能改变核酸从而改变编码的氨基酸。例如,引入一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个等)氨基酸取代、缺失和/或插入到抗体的氨基酸序列中是行之有效的。此类点突变可以改变效应子功能、抗原结合亲和力、翻译后修饰、免疫原性,等等,能够引入用于连接共价基团(例如,标签)的氨基酸,或可以引入标签(例如用于纯化目的)。突变可以引入到特定的位点或可以随机导入,接着再筛选(例如,分子进化)。例如,编码本发明抗体的CDR区、重链可变区或轻链可变区的一条或多条核酸可以随机或定点突变,以在编码的氨基酸中引入不同的特性。此类改变可以是反复过程的结果,其中保留初始改变,再在其它核苷酸位置导入新的改变。另外,独立步骤完成的改变可以组合。导入编码氨基酸的不同特性包括但不限于增强亲和力。

[0204] 概括

[0205] 术语“包含”包括“包括”以及“由…组成”,例如,“包含”X的组合物可以是只由X组成或可以包括其它东西,如X+Y。

[0206] 词语“基本上”不排除“完全地”,例如“基本上”不含Y的组合物可以完全不含Y。当需要时,词语“基本上”可以从本发明的定义中省略。

[0207] 涉及数值x的术语“大约”意思是,例如, $x \pm 10\%$ 。

[0208] 本文中所使用的术语“疾病”与术语“紊乱”和“状况”(医学状况)通常同义并且可交换使用,它们全部反映了人或动物体或其部分的破坏正常功能的异常状况,通常表现为区别性的症状和体征,并且引起人或动物寿命或生活质量下降。

[0209] 本文中所用的患者的“治疗”是包括预防和防治。术语“患者”是指所有的哺乳动物,包括人。患者的例子包括人、牛、狗、猫、马、山羊、绵羊、猪和兔。一般来说,患者是指人。

实施例

[0210] 本发明的示例性实施方案在以下实施例中提供。下述实施例仅是作为说明,并且帮助普通技术人员应用本发明。这些实施例并不是以任何其它方式限制本发明的范围。

[0211] 实施例1:B细胞的克隆和针对hCMV中和活性的筛选

[0212] 确定血清中具有高hCMV中和抗体滴度的供体。分离记忆B细胞并按照参考文献36所述方法利用EBV和CpG使其永生化。简要地,利用CD22磁珠阴性选择分离的记忆B细胞,接着用特异性抗体以及细胞分选去除IgM⁺、IgD⁺IgA⁺B细胞。利用EBV在CpG 2006存在下对分选的细胞(IgG⁺)进行永生化以及辐照异体单核细胞。在20个96孔U形底板上建立各含50个记忆B细胞的重复培养物。2周后,收集培养上清液并在分别的试验中检测其中和成纤维细胞

或上皮细胞hCMV感染的能力。按照参考文献36所述方法从阳性多克隆培养物中分离B细胞克隆。利用IgG-特异性的ELISA来确定所选克隆上清液的IgG浓度。

[0213] 在病毒中和试验中,将滴定量的临床hCMV分离株与等体积的培养上清液或含有中和抗体的人血清稀释液混合。室温孵育1小时后,将混合液添加到96孔平底板中培养的内皮细胞(例如,HUVEC细胞或HMEC-1细胞)、上皮细胞(例如,ARPE视网膜细胞)、成纤维细胞(例如,MRC-9或间充质基质细胞)或骨髓细胞(例如,单核细胞衍生的树突状细胞)的汇合单层,置于37℃孵育2天。去除上清液,用预冷甲醇固定细胞,并用针对hCMV早期抗原的小鼠单克隆抗体的混合物,接着用荧光标记的羊抗鼠Ig染色。用荧光显微镜分析平板。没有添加中和抗体的感染细胞为100-1000/视野,而添加饱和浓度中和抗体时,感染被完全抑制。中和滴度由获得hCMV感染减少50%或90%的抗体浓度($\mu\text{g/ml}$)表示。

[0214] 表5A显示hCMV临床分离株(VR1814)对成纤维细胞系(MRC-9)和人视网膜上皮细胞系(ARPE)的中和反应。一些抗体中和上皮细胞(ARPE)的hCMV感染,但是不能中和成纤维细胞(MRC-9)的感染。这个结果与之前的数据一致,即,不同蛋白质负责针对特定细胞类型的向性[7]。特异性针对gH/gL/UL128/UL130/UL131A蛋白复合物中的一种或多种蛋白质的大多数抗体在极低浓度时中和上皮细胞的hCMV感染(在 $0.01\mu\text{g/ml}$ - $0.001\mu\text{g/ml}$ 浓度时hCMV感染降低50%)。特异性针对hCMV蛋白gB、gH或gM和gN组合的其它抗体以相似的效价中和成纤维细胞以及上皮细胞的hCMV感染。该结果显示一些hCMV中和抗体对成纤维细胞和上皮细胞具有相同效价,而其它抗体对这两种细胞类型活性不同。

[0215] 基于表5A显示的分析结果,将抗体分为组1(同时中和成纤维细胞和上皮细胞的hCMV感染)和组2(中和上皮细胞的hCMV感染)。表5B显示用纯化抗体进行的独立实验。结果显示,组2抗体中和上皮细胞感染的IC₉₀值(即90%减少病毒感染所需的抗体浓度)范围是 $0.007\mu\text{g/ml}$ - $0.003\mu\text{g/ml}$,而组1抗体中和成纤维细胞和上皮细胞两者感染的IC₉₀值范围是 $0.1\mu\text{g/ml}$ - $30\mu\text{g/ml}$ 。组2抗体也可以中和内皮细胞(HUVEC)和骨髓细胞(单细胞衍生的树突状细胞)的感染(数据未显示)。由表5C的一些代表性抗体显示,组1抗体也可以中和内皮细胞(HUVEC)、骨髓细胞(单细胞衍生的树突状细胞)以及骨髓间充质基质细胞的感染。本发明的抗体同样中和以下不同hCMV临床分离株对内皮细胞(HUVEC)的感染:VR6952(来源于尿),VR3480B1(来源于血,更昔洛韦抗性的)和VR4760(来源于血,更昔洛韦和膦甲酸抗性的)(数据未显示)。

[0216] 据预测中和不同细胞类型感染的抗体可以组合使用,以在感染过程中存在不同细胞类型时产生加成的或协同的中和作用。例如,一种中和抗体,诸如15D8,其能够中和上皮细胞的感染,但是不能中和成纤维细胞的感染,其可以与具有成纤维细胞病毒中和活性的3G16组合使用。另一个例子,一种中和抗体,诸如9I6,其能够中和上皮细胞的感染,但是不能中和成纤维细胞的感染,可以与具有成纤维细胞病毒中和活性的6B4组合使用。

[0217] 表5A

[0218]

			50%中和作用 ⁽¹⁾	50%中和作用 ⁽¹⁾
mAb	供体	特异性 ⁽²⁾	MRC-9	ARPE
15D8	GRA	UL128	-	++++
4N10	GIO	UL130/UL131A	+	++++
10F7	PAP	UL130/UL131A	+	+++

10P3	PEL	UL130/UL131A	-	++++
4I22	PEL	UL130/UL131A	-	+++
8L13	PEL	UL130/UL131A	-	+++
2C12	PAP	UL128/UL130/UL131A	+	+++
7B13	PAP	UL128/UL130/UL131A	-	++++
7I13	PAP	UL128/UL130/UL131A	-	+++
8C15	PAP	UL128/UL130/UL131A	-	++++
8J16	PAP	UL128/UL130/UL131A	-	++++
9I6	PEL	UL128/UL130/UL131A	-	++++
8I21	PEL	gH/gL/UL128/UL130	-	+++
11B12	PAP	gH	+	+
13H11	GRA	gH	+	+++
3G16	PEL	gH	+	+
7H3	PEL	gB	+	-
10C6	PEL	gB	+	+
5F1	PEL	gB	+	+
6B4	PEL	gB	+	+
4H9	PEL	gB	+	+
6L3	PEL	gM/gN	未做	+

[0219] 1) 数值表示成纤维细胞 (例如, MRC-9) 或上皮细胞 (例如, ARPE 视网膜细胞) 的 hCMV 感染减少 50% 所需的抗体浓度。浓度如下: +++++ < 0.001 $\mu\text{g}/\text{ml}$; +++ < 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$; ++ < 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$; + $\leq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$;

[0220] - 在测试的最高浓度 (2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 下不发生中和作用。

[0221] 2) 特异性如表 6 中定义。

[0222] 表 5B

[0223]

				90% 中和作用 ⁽¹⁾	90% 中和作用 ⁽¹⁾
分组	mAb	供体	特异性 ⁽²⁾	MRC-9	ARPE
2	15D8	GRA	UL128	nn ⁽³⁾	0.008
2	4N10	G10	UL130/UL131A	nn	0.02
2	10F7	PAP	UL130/UL131A	nn	0.002
2	10P3	PEL	UL130/UL131A	nn	0.0025
2	4I22	PEL	UL130/UL131A	nn	0.0015
2	8L13	PEL	UL130/UL131A	nn	0.001
2	2C12	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0.006
2	7B13	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0.003
2	7I13	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0.008
2	8C15	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0.0025
2	8J16	PAP	UL128/UL130/UL131A	nn	0.0008
2	9I6	PEL	UL128/UL130/UL131A	nn	0.0007

2	8I21	PEL	gH/gL/UL128/UL130	nn	0.03
1	11B12	PAP	gH	3.5	1.2
1	13H11	GRA	gH	1.12	0.4
1	3G16	PEL	gH	1.0	0.3
1	7H3	PEL	gB	3	0.6
1	10C6	PEL	gB	0.75	0.2
1	5F1	PEL	gB	0.5	0.1
1	6B4	PEL	gB	1.0	0.15
1	4H9	PEL	gB	10	0.4
1	2B11	PEL	gB	0.75	0.2
1	6L3	PEL	gM/gN	30	10

[0224] 1) 数值表示显示成纤维细胞(例如,MRC-9)或上皮细胞(例如,ARPE视网膜细胞)的hCMV (VR1814) 感染减少90%所需的抗体浓度,单位为 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0225] 2) 特异性如表6中定义。

[0226] 3) nn,在测试的最高浓度($10\mu\text{g}/\text{ml}$)时不发生中和作用。

[0227] 表5C

分组	mAb	特异性	50% 中和作用 ⁽¹⁾		
			HUVEC	Mo-DC	BM-MSC
1	7H3	gB	nd	0.06	2
1	10C6	gB	0.19	0.02	0.3
1	5F1	gB	0.21	0.05	0.3
1	6B4	gB	nd	0.11	2

[0229] 1) 数值表示原代细胞的hCMV (VR1814) 感染减少50%所需的抗体浓度,单位为 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。HUVEC,人脐静脉内皮细胞,Mo-DC,单核细胞衍生的树突状细胞,BM-MSC,间充质骨髓基质细胞。

[0230] 实施例2:被单克隆抗体识别的靶抗原的鉴定

[0231] 为了定位hCMV中和抗体的特异性,用编码全长hCMV蛋白UL128、UL130、UL131A、gH、gL、gB、gM和gN的一个或多个载体转染HEK293T细胞。36小时后,固定细胞,通透化,并用单克隆抗体以及随后用羊抗人IgG染色。图1显示代表性抗体对表达一种或多种hCMV蛋白的HEK293T细胞的结合。表6显示所有不同抗体对hCMV基因转染的HEK293T细胞的染色模式。除抗体15D8可以染色UL128-转染的细胞外,其它所有组2的抗体都不能染色单基因转染体,表明它们可以识别需要共表达多种基因产物的抗原表位。事实上,5种抗体(4N10,10F7,10P3,4I22和8L13)染色共表达UL130和UL131A的细胞,6种抗体(2C12,7B13,7I13,8C15,8J16和9I6)染色共表达UL128、UL130和UL131A的细胞,以及1种抗体(8I21)染色用UL128和UL130以及用gH和gL转化的细胞。所有这些抗体同样染色用所有形成gH/gL/UL128-130复合物的基因转染的细胞。在组1抗体中,3种(11B12,13H11和3G16)染色表达hCMV蛋白gH的细胞,6种(7H3,10C6,5F1,6B4,4H9和2B11)染色表达hCMV蛋白gB的细胞,并且1种(6L3)染色共表达hCMV蛋白gM和gN的细胞。

[0232] 表6.

[0233]

用以下转染的 HEK293T 细胞:	单克隆抗体						
	组 2				组 1		
	15D8	4N10 10F7 10P3 4I22 8L13	2C12 7B13 7I13 8C15 8J16 9I6	8I21	11B12 13H11 3G16	7H3 10C6 5F1 6B4 4H9 2B11	6L3
UL128	+	-	-	-	-	-	nd ⁽¹⁾
UL130	-	-	-	-	-	-	nd
UL131A	-	-	-	-	-	-	nd
UL128+UL130	+	-	-	-	-	-	nd
UL128+UL131A	+	-	-	-	-	-	nd
UL130+UL131A	-	+	-	-	-	-	nd
UL128+UL130+UL131A	+	+	+	-	-	-	-
gH	-	-	-	-	+	-	-
gH+gL	-	-	-	-	+	-	-
gH+UL128+UL130+UL131A	+	+	+	-	+	nd	nd
gL+UL128+UL130+UL131A	+	+	+	-	-	nd	nd
gH+gL+UL128	+	-	-	-	+	nd	nd
gH+gL+UL130	-	-	-	-	+	nd	nd
gH+gL+UL131A	-	-	-	-	+	nd	nd
gH+gL+UL128+UL130	+	-	-	+	+	nd	nd
gH+gL+UL128+UL130+UL131A	+	+	+	+	+	-	-
gB	-	-	-	nd	-	+	-
gM	nd	-	-	nd	nd	nd	-
gN	nd	-	-	nd	nd	nd	-
gM+gN	-	-	-	-	nd	nd	+

[0234] 1) nd, 未做.

[0235] 进行交叉竞争实验来进一步鉴定抗体结合的抗原位置。这里, 用编码全长hCMV蛋白gH、gL、UL128、UL130和UL131A的载体转染HEK293T细胞。接着在添加生物素标记的抗体前将细胞与20倍过量的hCMV竞争中和抗体进行孵育。用不同的竞争抗体和生物素标记抗体重复该步骤几次。在这些实验中, 包括如专利申请No. 11/969, 104 (11F11, 2F4和5A2) 和专利申请No. 12/174, 568 (6G4) 所述的4种抗体。数据显示在表7A、B中。

[0236] 表7A.

[0237]

竞争剂 (20 倍过量)	特异性 ⁽¹⁾	结合的抑制 (%)						
		15D8- 生物素	4N10- 生物素	10F7- 生物素	4I22- 生物素	1F11- 生物素	2F4- 生物素	5A2- 生物素
15D8	UL128	100	0	0	0	0	0	0
4N10	UL130/UL131A	0	100	0	0	0	0	100
10F7	UL130/UL131A	0	0	100	100	100	100	0
10P3	UL130/UL131A	0	nd	nd	0	0	0	Nd
4I22	UL130/UL131A	nd	0	100	100	100	100	0
8L13	UL130/UL131A	nd	nd	100	nd	100	Nd	nd
1F11	UL130/UL131A	0	0	100	100	100	100	0
2F4	UL130/UL131A	nd	0	100	100	100	100	0
5A2	UL130/UL131A	nd	100	0	0	0	50 ⁽²⁾	100
2C12	UL128/UL130/UL131A	0	0	0	0	0	0	0
7B13	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
7I13	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	nd	0	nd	nd
8C15	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	0	nd	nd	nd
8J16	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	nd	0	0	0	nd
9I6	UL128/UL130/UL131A	nd	nd	Nd	0	0	0	nd
6G4	UL128/UL130/UL131A	0	0	0	0	0	0	0
8I21	gH/gL/UL128/UL130	0	90	nd	0	0	0	95

[0238]

1) 特异性如表6中定义。

[0239]

2) 竞争低于100%可能是由于抗原表位部分重叠,或空间位阻或是较低的亲和力。

[0240]

表7B.

[0241]

竞争剂 (20 倍过量)	特异性 ⁽¹⁾	结合的抑制 (%)					
		2C12- 生物素	8C15- 生物素	8J16- 生物素	9I6- 生物素	6G4- 生物素	8I21- 生物素
15D8	UL128	0	nd	nd	nd	0	0
4N10	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	90⁽²⁾
10F7	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	0
10P3	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	0
4I22	UL130/UL131A	0	nd	0	nd	nd	0
8L13	UL130/UL131A	nd	nd	nd	nd	nd	nd
1F11	UL130/UL131A	0	nd	nd	nd	0	0
2F4	UL130/UL131A	0	nd	nd	0	0	0
5A2	UL130/UL131A	0	nd	nd	0	0	92
2C12	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
7B13	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
7I13	UL128/UL130/UL131A	0	0	0	0	0	0
8C15	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
8J16	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	70	100	0
9I6	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
6G4	UL128/UL130/UL131A	100	100	100	100	100	0
8I21	gH/gL/UL128/UL130	0	nd	nd	nd	0	100
3G16	gH	0	nd	nd	nd	0	0

[0242] 1) 特异性如表6中定义。

[0243] 2) 竞争低于100%可能是由于抗原表位部分重叠,或空间位阻或是较低的亲和力。

[0244] 基于表7A、B的数据,在gH、gL、UL128和UL130形成的hCMV复合物中可以分辨出至少7个明显不同的抗原位点(表8)。UL128中的位点1由抗体15D8所定义。UL130和UL131A组合形成的位点2-4分别由抗体10F7、4I22、8L13、1F11和2F4(位点2),由4N10和5A2(位点3),以及由10P3(位点4)定义。UL128、UL130和UL131A组合形成的位点5和6分别由抗体2C12、7B13、8C15、8J16、9I6和6G4(位点5)以及由7I13(位点6)定义。最后,由gH、gL、UL128和UL130组合形成的位点7由抗体8I21定义。定义位点7和位点3的抗体部分彼此相互竞争,由此说明这些位点在gH/gL/UL128-131A复合物的结构中彼此靠近。

[0245] 据预测,针对同一靶标上的不同抗原表位的中和抗体可以联合使用,以达到更有效的中和病毒感染的目的,以10F7和4N10或8J16和7I13作为例证。此外,据预测靶向作用于不同靶分子或靶分子组合的中和抗体可以联合使用以达到更有效的中和病毒。一个实例,表8提示15D8和10F7,15D8和2C12,或8J16和8I21可以联合使用,产生加成的或协同的hCMV中和效果。

[0246] 表8.

[0247]	靶抗原	抗原位点	定义抗原位点的抗体
	UL128	1	15D8
	UL130/UL131A	2	10F7, 4I22, 8L13, 1F11, 2F4
	UL130/UL131A	3	4N10, 5A2
	UL130/UL131A	4	10P3
	UL128/UL130/UL131A	5	2C12, 7B13, 8C15, 8J16, 9I6, 6G4
	UL128/UL130/UL131A	6	7I13
	gH/gL/UL128/UL130	7	8I21

[0248] 以类似于表7所述的方式, 利用编码全长gH的载体来转染HEK293T细胞, 以检测抗gH抗体的交叉竞争结合。从图2A和表9可以看出, 在hCMV gH蛋白中至少鉴定出两个不同的结合位点。抗体3G16定义一个位点以及抗体11B12和13H11定义第二个位点。最后, 用编码全长gB的载体来转染HEK293T细胞, 以检测抗gB抗体的交叉竞争结合。从图2B和表10可以看出, 在hCMV gB蛋白中至少鉴定出三个不同的抗原位点。抗体6B4定义第一个位点, 7H3定义第二个位点, 并且10C6、5F1、4H9和2B11一系列抗体定义第三个位点。在ELISA中抗体6B4 (识别gB位点1) 与gB 69-78肽反应 (EC_{50} 是0.044 μ g/ml)。据预测, 针对同一靶分子上的不同位点的抗体可以联合使用, 以达到更有效的病毒中和。

[0249] 表9.

[0250]

		结合的抑制 (%):			
竞争剂 20 倍过量	特异性 ⁽¹⁾	3G16- 生物素	11B12- 生物素	13H11- 生物素	gH 的抗原位点
3G16	gH	100	0	0	1
11B12	gH	0	100	100	2
13H11	gH	0	100	100	2

[0251] 1) 如表6定义。

[0252] 表10.

[0253]

		结合的抑制 (%):						
竞争剂 20 倍过量	特异性 ⁽¹⁾	7H3- 生物素	10C6- 生物素	5F1- 生物素	6B4- 生物素	4H9- 生物素	2B11- 生物素	gB 的抗原位点
6B4	gB	0	0	0	100	0	0	1
7H3	gB	100	0	0	0	0	0	2
10C6	gB	0	100	100	0	100	100	3
5F1	gB	0	100	100	0	100	100	3
4H9	gB	0	100	100	0	100	100	3
2B11	gB	0	100	100	0	100	100	3

[0254] 1) 如表6定义。

[0255] 2) 竞争低于100%可能是由于抗原表位部分重叠,或空间位阻或是由于较低的亲和力。

[0256] 简而言之,15D8与UL128上的抗原表位结合,该抗原表位与2C12、7B13、6G4(全部特异性针对UL128、UL130和UL131A组合)识别的抗原表位以及8I21(特异性针对gH、gL、UL128和UL130组合)识别的抗原表位不同。另外,15D8与其抗原表位的结合不受4N10、10F7、10P3和1F11(全部特异性针对UL130和UL131A组合)抑制。

[0257] 4N10结合需要表达UL130和UL131A的抗原表位,该抗原表位与5A2(特异性针对UL130和UL131A组合)和8I21(特异性针对gH、gL、UL128和UL130组合)识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与10F7、4I22、1F11、2F4(全部特异性针对UL130和UL131A组合)、2C12和6G4(同时特异性针对UL128、UL130和UL131A组合)识别的抗原表位不同。另外,4N10与其抗原表位的结合不受15D8(特异性针对UL128)抑制。

[0258] 10F7结合需要表达UL130和UL131A的抗原表位,该抗原表位与4I22、8L13、1F11和2F4识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与4N10和5A2(全部特异性针对UL130和UL131A组合)以及2C12和6G4(同时特异性针对UL128、UL130和UL131A组合)识别的抗原表位不同。另外,10F7与其抗原表位的结合不受15D8(特异性针对UL128)或13H11(特异性针对gH)抑制。

[0259] 4I22结合需要表达UL130和UL131A的抗原表位,该抗原表位与2F4、1F11和10F7识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与4N10、10P3和5A2(全部特异针对UL130和UL131A组合)以及2C12、8C15、8J16、9I6、6G4(全部特异性针对UL128、UL130和UL131A组合)和8I21(特异性针对gH、gL、UL128和UL130组合)识别的抗原表位不同。另外,4I22与其抗原表位的结合不受15D8(特异性针对UL128)或13H11(特异性针对gH)抑制。

[0260] 2C12结合需要表达hCMV UL128、UL130和UL131A基因产物的抗原表位,该抗原表位与7B13、8C15、8J16、9I6和6G4识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与7I13(全部特异性针对UL128、UL130和UL131A组合)以及15D8(特异性针对UL128)、4N10、10F7、10P3、4I22、8L13、1F11、2F4、5A2(全部特异性针对UL130和UL131A组合)和8I21(特异性针对gH、gL、UL128和UL130组合)识别的抗原表位不同。另外,2C12与其抗原表位的结合不受3G16(特异性针对gH)抑制。

[0261] 8C15结合需要表达hCMV UL128、UL130和UL131A基因产物的抗原表位,该抗原表位与2C12、7B13、8J16、9I6和6G4识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与7I13(全部特异性针对UL128、UL130和UL131A组合)识别的抗原表位不同。

[0262] 8J16结合需要表达hCMV UL128、UL130和UL131A基因产物的抗原表位,该抗原表位与2C12、7B13、8C15、9I6和6G4识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与7I13(全部特异性针对UL128、UL130和UL131A组合)识别的抗原表位以及4I22(特异性针对UL130和UL131A组合)识别的抗原表位不同。

[0263] 9I6结合需要表达hCMV UL128、UL130和UL131A基因产物的抗原表位,该抗原表位与2C12、7B13、8C15、8J16和6G4识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与7I13(全部特异性针对UL128、UL130和UL131A组合)识别的抗原表位以及2F4和5A2(特异性针对UL130和UL131A组合)识别的抗原表位不同。

[0264] 8I21结合需要表达hCMV gH、gL、UL128和UL130基因产物的抗原表位,该抗原表位

与4N10和5A2 (均特异性针对UL130和UL131A组合) 识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与15D8 (特异性针对UL128)、10F7、10P3、4I22、1F11、2F4 (全部特异性针对UL130和UL131A组合)、2C12、7B13、7I13、8C15、8J16、9I6和6G4 (全部特异性针对UL128、UL130和UL131A) 识别的抗原表位不同。另外,8I21与其抗原表位的结合不受3G16 (特异性针对gH) 抑制。

[0265] 3G16结合gH的抗原表位,该抗原表位与11B12和13H11 (均特异性针对gH) 识别的抗原表位不同。

[0266] 11B12结合gH的抗原表位,该抗原表位与13H11识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与3G16 (特异性针对gH) 识别的抗原表位不同。

[0267] 13H11结合gH的抗原表位,该抗原表位与11B12识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与3G16 (特异性针对gH) 识别的抗原表位不同。

[0268] 6B4结合gB的抗原表位,该抗原表位与7H3、4H9、5F1、10C6和2B11 (全部特异性针对gB) 识别的抗原表位不同。

[0269] 7H3结合gB的抗原表位,该抗原表位与6B4、7H3、4H9、5F1、10C6和2B11 (全部特异性针对gB) 识别的抗原表位不同。

[0270] 10C6结合gB的抗原表位,该抗原表位与5F1、4H9和2B11识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与7H3和6B4 (全部特异性针对gB) 识别的抗原表位不同。

[0271] 5F1结合gB的抗原表位,该抗原表位与10C6、4H9和2B11识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与6B4和7H3 (全部特异性针对gH) 识别的抗原表位不同。

[0272] 4H9结合gB的抗原表位,该抗原表位与5F1、10C6和2B11识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与6B4和7H3 (全部特异性针对gH) 识别的抗原表位不同。

[0273] 2B11结合gB的抗原表位,该抗原表位与5F1、10C6和4H9识别的抗原表位相同或大部分重叠,但是与6B4和7H3 (全部特异性针对gH) 识别的抗原表位不同。

[0274] 实施例3:15D8抗体中和活性的范围

[0275] UL128是UL132-128基因座最保守的基因。然而,从来源于几个临床分离株的序列揭示,与VR1814序列相比,存在10个具有一个或多个突变的突变体。我们因此研究这些突变是否影响UL128特异性抗体15D8的结合。为此目的,将来源于临床分离株 (VR4603-M, VR4836-M, VR5001-M, VR4254-M, VR4969-M, VR4313-M, VR4116-M, VR5235-T, VR5055-T, VR4168-A, VR1814-PCR) 和实验室株 (Towne, TB40/E, AD169, Merlin和Toledo) 的UL128突变体的发表的氨基酸序列进行比对,并且合成编码蛋白质的基因,该蛋白质包含所述所有氨基酸取代以及我们发现在体外PCR扩增时非常高频率产生的另一个突变 (F33V)。合成基因的核苷酸序列是:

[0276] atgaacagcaaagacctgacgccgttcttgacgaccttggtggctgctattggaccacagccgcgtgcc
gcgggtacgcgcagaagaatgttgcaattcataaacgtcaaccacccgccggaacgctgttacgatttcaaaatg
tgcaatctgttcaccgtcgcgctgcggtgtccggacggcggaagtctgctacagtcccagaaaacggctgagattc
gcgggatcgtcaccaccatgaccattcattgacacgccaggtcatccacaacaaactgacgagctgcaactacaa
tccgtttatacctcgaagctgacggcggaatacgtgcggcgaagtgagcgacaaggcgagctgctgggcgcgc
gctggcagcgttccctatcgatggatcaacctggaatacgacaagataacccggatcgctgggcctggatcagtacc
tgagagcgtttaagaacacaaacggctggatgtgtgccgcgctaaaatgggctatatgctgcagtag。

[0277] 用来源于VR1814的原始UL128或用泛突变的基因转染HEK293T细胞,并用15D8抗体

的系列稀释液染色。如图3所示,15D8抗体以相似的效率识别原始的和泛突变的UL128蛋白($\sim 0.2\mu\text{g/ml}$ 时饱和染色)。这些发现表明15D8识别UL128编码蛋白中高度保守的抗原表位。

[0278] 本文所参考的所有的专利以及出版物全部在此引入作为参考。

[0279] 应当指出实施本发明还有其它的方式,并且在不偏离本发明的范围和精神下可以做出各种修改。因此,目前的这些实施方案被认为是作为说明而不是限制,并且本发明并不限于此处提供的详述,而是可以在所附权利要求的范围和等同范围内进行修改。

[0280] 参考文献(其内容通过引用合并在此)

[0281] [1]Plachter et al.(1996)Adv Virus Res 46:195-261.

[0282] [2]Gerna et al.(2002)J Med Virol 66:335-339.

[0283] [3]Adler,B.,L.Scrivano,Z.Ruzcics,B.Rupp,C.Sinzger,and U.Koszinowski.2006.Role of human cytomegalovirus UL131A in cell type-specific virus entry and release.J Gen Virol 87:2451-2460.

[0284] [4]Gerna,G.,E.Percivalle,D.Lilleri,L.Loza,C.Fornara,G.Hahn,F.Baldanti,and M.G.Revello.2005.Dendritic-cell infection by human cytomegalovirus is restricted to strains carrying functional UL131-128genes and mediates efficient viral antigen presentation to CD8+T cells.J Gen Virol 86:275-284.

[0285] [5]Hahn,G.,M.G.Revello,M.Patrone,E.Percivalle,G.Campanini,A.Sarasini,M.Wagner,A.Gallina,G.Milanesi,U.Koszinowski,F.Baldanti,and G.Gerna.2004.Human cytomegalovirus UL131-128genes are indispensable for virus growth in endothelial cells and virus transfer to leukocytes.J Virol 78:10023-10033.

[0286] [6]Patrone,M.,M.Secchi,L.Fiorina,M.Ierardi,G.Milanesi,and A.Gallina.2005.Human cytomegalovirus UL130protein promotes endothelial cell infection through a producer cell modification of the virion.J Virol 79:8361-8373.

[0287] [7]Wang,D.,and T.Shenk.2005.Human cytomegalovirus virion protein complex required for epithelial and endothelial cell tropism.Proc Natl Acad Sci U S A 102:18153-18158.

[0288] [8]Wang,D.,and T.Shenk.2005.Human cytomegalovirus UL131open reading frame is required for epithelial cell tropism.J Virol 79:10330-10338.

[0289] [9]Nigro et al.2005.Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection.N Engl J Med 353:1350-1362.

[0290] [10]Borucki et al.2004,A phase II,double-masked,randomized,placebo-controlled evaluation of a human monoclonal anti-Cytomegalovirus antibody (MSL-109) in combination with standard therapy versus standard therapy alone in the treatment of AIDS patients with Cytomegalovirus retinitis.Antiviral Res 64:103-111.

[0291] [11]McLean et al.2005.Recognition of human cytomegalovirus by human primary immunoglobulins identifies an innate foundation to an adaptive immune

response.J Immunol,174:4768-4778.

[0292] [12]Lefranc et al.2003.IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains.Dev Comp Immunol.27(1):55-77.

[0293] [13]Lefranc et al.1997.Unique database numbering system for immunogenetic analysis.Immunology Today,18:509..

[0294] [14]Lefranc (1999) The Immunologist,7:132-136.

[0295] [15]US 3,766,162

[0296] [16]US 3,791,932

[0297] [17]US 3,817,837

[0298] [18]US 4,233,402

[0299] [19]US 4,676,980

[0300] [20]US 4,831,175

[0301] [21]US 5,595,721

[0302] [22]W000/52031

[0303] [23]W000/52473

[0304] [24]US 4,766,106

[0305] [25]US 4,179,337

[0306] [26]US 4,495,285

[0307] [27]US 4,609,546

[0308] [28]Knauf et al. (1988) J.Bio.Chem.263:15064-15070

[0309] [29]Gabizon et al. (1982) Cancer Research 42:4734

[0310] [30]Cafiso (1981) Biochem Biophys Acta 649:129

[0311] [31]Szoka (1980) Ann.Rev.Biophys.Eng.9:467

[0312] [32]Poznansky et al. (1980) Drug Delivery Systems (R.L.Juliano,ed., Oxford,N.Y.) pp.253-315

[0313] [33]Poznansky (1984) Pharm Revs 36:277

[0314] [34]Kohler,G.and Milstein,C,.1975,Nature 256:495-497.

[0315] [35]Kozbar et al.1983,Immunology Today 4:72.

[0316] [36]W02004/076677

[0317] [37]Chapter 4 of Kuby Immunology (4th edition,2000;ASIN:0716733315

[0318] [38]Jones et al.Biotechnol Prog 2003,19(1):163-8

[0319] [39]Cho et al.Cytotechnology 2001,37:23-30

[0320] [40]Cho et al.Biotechnol Prog 2003,19:229-32

[0321] [41]US 5,807,715

[0322] [42]US 6,300,104

[0001] 序列表
[0002] <110> 生物医学研究所
[0003] <120> 人巨细胞病毒中和抗体及其应用
[0004] <130> NVT-003PC
[0005] <140> PCT/IB2009/006641
[0006] <141> 2009-07-15
[0007] <150> 61/081,334
[0008] <151> 2008-07-16
[0009] <160> 370
[0010] <170> PatentIn version 3.5
[0011] <210> 1
[0012] <211> 8
[0013] <212> PRT
[0014] <213> Homo sapiens
[0015] <400> 1
[0016] Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Val
[0017] 1 5
[0018] <210> 2
[0019] <211> 8
[0020] <212> PRT
[0021] <213> Homo sapiens
[0022] <400> 2
[0023] Val Ile Pro Ile Phe Asp Thr Val
[0024] 1 5
[0025] <210> 3
[0026] <211> 21
[0027] <212> PRT
[0028] <213> Homo sapiens
[0029] <400> 3
[0030] Ala Arg Gly Ile Leu Ala Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Asn Thr Pro
[0031] 1 5 10 15
[0032] Tyr Gly Met Asp Val
[0033] 20
[0034] <210> 4
[0035] <211> 6
[0036] <212> PRT
[0037] <213> Homo sapiens
[0038] <400> 4

[0039] Gln Ser Ile Ser Ser Trp
[0040] 1 5
[0041] <210> 5
[0042] <211> 3
[0043] <212> PRT
[0044] <213> Homo sapiens
[0045] <400> 5
[0046] Lys Ala Ser
[0047] 1
[0048] <210> 6
[0049] <211> 8
[0050] <212> PRT
[0051] <213> Homo sapiens
[0052] <400> 6
[0053] Gln Gln Tyr Asn Ser Ser Trp Thr
[0054] 1 5
[0055] <210> 7
[0056] <211> 24
[0057] <212> DNA
[0058] <213> Homo sapiens
[0059] <400> 7
[0060] ggaggcacct tcagcagcta tggt 24
[0061] <210> 8
[0062] <211> 24
[0063] <212> DNA
[0064] <213> Homo sapiens
[0065] <400> 8
[0066] gtcattcccta tctttgatac agta 24
[0067] <210> 9
[0068] <211> 63
[0069] <212> DNA
[0070] <213> Homo sapiens
[0071] <400> 9
[0072] gcgagaggaa ttctagcata ttgtggtggt gattgctata atacccctta cggatatggac 60
[0073] gtc 63
[0074] <210> 10
[0075] <211> 18
[0076] <212> DNA
[0077] <213> Homo sapiens

[0078] <400> 10
 [0079] cagagtatta gtagctgg 18
 [0080] <210> 11
 [0081] <211> 9
 [0082] <212> DNA
 [0083] <213> Homo sapiens
 [0084] <400> 11
 [0085] aaggcgtct 9
 [0086] <210> 12
 [0087] <211> 24
 [0088] <212> DNA
 [0089] <213> Homo sapiens
 [0090] <400> 12
 [0091] caacagtata atagttcgtg gacg 24
 [0092] <210> 13
 [0093] <211> 128
 [0094] <212> PRT
 [0095] <213> Homo sapiens
 [0096] <400> 13
 [0097] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 [0098] 1 5 10 15
 [0099] Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 [0100] 20 25 30
 [0101] Val Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [0102] 35 40 45
 [0103] Gly Gly Val Ile Pro Ile Phe Asp Thr Val Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0104] 50 55 60
 [0105] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0106] 65 70 75 80
 [0107] Met Glu Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0108] 85 90 95
 [0109] Ala Arg Gly Ile Leu Ala Tyr Cys Gly Gly Asp Cys Tyr Asn Thr Pro
 [0110] 100 105 110
 [0111] Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0112] 115 120 125
 [0113] <210> 14
 [0114] <211> 106
 [0115] <212> PRT
 [0116] <213> Homo sapiens

[0117]	<400> 14
[0118]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0119]	1 5 10 15
[0120]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
[0121]	20 25 30
[0122]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0123]	35 40 45
[0124]	Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ile Gly Val Pro Ser Arg Ile Ser Gly
[0125]	50 55 60
[0126]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0127]	65 70 75 80
[0128]	Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Ser Trp Thr
[0129]	85 90 95
[0130]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0131]	100 105
[0132]	<210> 15
[0133]	<211> 385
[0134]	<212> DNA
[0135]	<213> Homo sapiens
[0136]	<400> 15
[0137]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgagggtc 60
[0138]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgtta tcatctgggt gcgacaggcc 120
[0139]	cctggacaag gtcttgagtg gatggggggg gtcateccta tctttgatac agtaaattac 180
[0140]	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag tactgcctac 240
[0141]	atggagctga gcagcctgaa atctgaggac acggccgtat attactgtgc gagaggaatt 300
[0142]	ctagcatatt gtggtggtga ttgctataat accccttacg gtatggacgt ctggggccaa 360
[0143]	gggaccacgg tcaccgtctc ctacg 385
[0144]	<210> 16
[0145]	<211> 319
[0146]	<212> DNA
[0147]	<213> Homo sapiens
[0148]	<400> 16
[0149]	gacatccaga tgaccagtc tccttccatc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[0150]	atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca gcagaaacca 120
[0151]	gggaaagccc caaaactcct aatctataag gcgtctagtt tagaaattgg ggtcccatca 180
[0152]	aggatcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctc ccatcagcag cctgcagcct 240
[0153]	gatgatattg caacttatta ctgccaacag tataatagtt cgtggacgtt cggccaaggg 300
[0154]	acgaaggtgg aaatcaaac 319
[0155]	<210> 17

[0156] <211> 8
[0157] <212> PRT
[0158] <213> Homo sapiens
[0159] <400> 17
[0160] Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala
[0161] 1 5
[0162] <210> 18
[0163] <211> 10
[0164] <212> PRT
[0165] <213> Homo sapiens
[0166] <400> 18
[0167] Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr
[0168] 1 5 10
[0169] <210> 19
[0170] <211> 18
[0171] <212> PRT
[0172] <213> Homo sapiens
[0173] <400> 19
[0174] Thr Arg Ala Ser Ser Leu Leu Trp Leu Leu Asn Pro Gln Pro Asn Phe
[0175] 1 5 10 15
[0176] Asp Tyr
[0177] <210> 20
[0178] <211> 6
[0179] <212> PRT
[0180] <213> Homo sapiens
[0181] <400> 20
[0182] Asn Ile Gly Ser Asn Asn
[0183] 1 5
[0184] <210> 21
[0185] <211> 3
[0186] <212> PRT
[0187] <213> Homo sapiens
[0188] <400> 21
[0189] Asp Asp Ser
[0190] 1
[0191] <210> 22
[0192] <211> 11
[0193] <212> PRT
[0194] <213> Homo sapiens

[0195] <400> 22
[0196] Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Val
[0197] 1 5 10
[0198] <210> 23
[0199] <211> 24
[0200] <212> DNA
[0201] <213> Homo sapiens
[0202] <400> 23
[0203] ggattcacct ttggtgatta tgct 24
[0204] <210> 24
[0205] <211> 30
[0206] <212> DNA
[0207] <213> Homo sapiens
[0208] <400> 24
[0209] attagaagca aagcttatgg tgggacaaca 30
[0210] <210> 25
[0211] <211> 54
[0212] <212> DNA
[0213] <213> Homo sapiens
[0214] <400> 25
[0215] actagagcat cttcattact atggttacta aaccctcaac ccaactttga ctac 54
[0216] <210> 26
[0217] <211> 18
[0218] <212> DNA
[0219] <213> Homo sapiens
[0220] <400> 26
[0221] aacattggaa gtaacaat 18
[0222] <210> 27
[0223] <211> 9
[0224] <212> DNA
[0225] <213> Homo sapiens
[0226] <400> 27
[0227] gatgatagc 9
[0228] <210> 28
[0229] <211> 33
[0230] <212> DNA
[0231] <213> Homo sapiens
[0232] <400> 28
[0233] caggtgtggg atagtagtag tgatcatccg gta 33

[0234] <210> 29
 [0235] <211> 127
 [0236] <212> PRT
 [0237] <213> Homo sapiens
 [0238] <400> 29
 [0239] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 [0240] 1 5 10 15
 [0241] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
 [0242] 20 25 30
 [0243] Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0244] 35 40 45
 [0245] Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala
 [0246] 50 55 60
 [0247] Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile
 [0248] 65 70 75 80
 [0249] Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 [0250] 85 90 95
 [0251] Tyr Cys Thr Arg Ala Ser Ser Leu Leu Trp Leu Leu Asn Pro Gln Pro
 [0252] 100 105 110
 [0253] Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0254] 115 120 125
 [0255] <210> 30
 [0256] <211> 108
 [0257] <212> PRT
 [0258] <213> Homo sapiens
 [0259] <400> 30
 [0260] Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 [0261] 1 5 10 15
 [0262] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Asn Asn Val
 [0263] 20 25 30
 [0264] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
 [0265] 35 40 45
 [0266] Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 [0267] 50 55 60
 [0268] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
 [0269] 65 70 75 80
 [0270] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
 [0271] 85 90 95
 [0272] Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

[0273]	100	105
[0274]	<210> 31	
[0275]	<211> 382	
[0276]	<212> DNA	
[0277]	<213> Homo sapiens	
[0278]	<400> 31	
[0279]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc	60
[0280]	tcctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcta tgagctgggt ccgccaggct	120
[0281]	ccagggaagg ggctggagtg ggtaggtttc attagaagca aagcttatgg tgggacaaca	180
[0282]	gaatacgccg cgtctgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc caaaagcatc	240
[0283]	gcctatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtactaga	300
[0284]	gcattttcat tactatgggt actaaacct caacccaact ttgactactg gggccaggga	360
[0285]	accctggtea ccgtctctc ag	382
[0286]	<210> 32	
[0287]	<211> 325	
[0288]	<212> DNA	
[0289]	<213> Homo sapiens	
[0290]	<400> 32	
[0291]	tcctatgtgc tgactcagcc accctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt	60
[0292]	acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaac aatgtgcact ggtaccagca gaagccaggc	120
[0293]	caggccccctg tgctggtcgt ctatgatgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga	180
[0294]	ttctctggct ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg	240
[0295]	gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc ggtattcggc	300
[0296]	ggagggacca agctgaccgt cctag	325
[0297]	<210> 33	
[0298]	<211> 8	
[0299]	<212> PRT	
[0300]	<213> Homo sapiens	
[0301]	<400> 33	
[0302]	Gly Phe Thr Phe His Asn Tyr Arg	
[0303]	1 5	
[0304]	<210> 34	
[0305]	<211> 8	
[0306]	<212> PRT	
[0307]	<213> Homo sapiens	
[0308]	<400> 34	
[0309]	Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys	
[0310]	1 5	
[0311]	<210> 35	

[0312] <211> 19
[0313] <212> PRT
[0314] <213> Homo sapiens
[0315] <400> 35
[0316] Ala Arg Gly Glu Gly Tyr Thr Tyr Gly Val Val Tyr Ser Tyr Ser Ala
[0317] 1 5 10 15
[0318] Met Asp Val
[0319] <210> 36
[0320] <211> 6
[0321] <212> PRT
[0322] <213> Homo sapiens
[0323] <400> 36
[0324] Val Leu Pro Asn Gln Tyr
[0325] 1 5
[0326] <210> 37
[0327] <211> 3
[0328] <212> PRT
[0329] <213> Homo sapiens
[0330] <400> 37
[0331] Lys Asp Thr
[0332] 1
[0333] <210> 38
[0334] <211> 11
[0335] <212> PRT
[0336] <213> Homo sapiens
[0337] <400> 38
[0338] Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Ala Asp Tyr Val
[0339] 1 5 10
[0340] <210> 39
[0341] <211> 24
[0342] <212> DNA
[0343] <213> Homo sapiens
[0344] <400> 39
[0345] ggattcacct ttcataacta tcgc 24
[0346] <210> 40
[0347] <211> 24
[0348] <212> DNA
[0349] <213> Homo sapiens
[0350] <400> 40

[0351] ataaagcaag atggaagtga gaaa 24
 [0352] <210> 41
 [0353] <211> 57
 [0354] <212> DNA
 [0355] <213> Homo sapiens
 [0356] <400> 41
 [0357] gcgaggggtg aagggtacac ctatggtgtc gtctactcct attccgctat ggacgtc 57
 [0358] <210> 42
 [0359] <211> 18
 [0360] <212> DNA
 [0361] <213> Homo sapiens
 [0362] <400> 42
 [0363] gtattgccaa accaatat 18
 [0364] <210> 43
 [0365] <211> 9
 [0366] <212> DNA
 [0367] <213> Homo sapiens
 [0368] <400> 43
 [0369] aaagacact 9
 [0370] <210> 44
 [0371] <211> 33
 [0372] <212> DNA
 [0373] <213> Homo sapiens
 [0374] <400> 44
 [0375] caatcagcag acagcagtgg tgccgattat gtc 33
 [0376] <210> 45
 [0377] <211> 126
 [0378] <212> PRT
 [0379] <213> Homo sapiens
 [0380] <400> 45
 [0381] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
 [0382] 1 5 10 15
 [0383] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Asn Tyr
 [0384] 20 25 30
 [0385] Arg Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0386] 35 40 45
 [0387] Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Ser Tyr Val Asp Ser Val
 [0388] 50 55 60
 [0389] Arg Gly Arg Phe Thr Thr Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr

[0390]	65	70	75	80
[0391]	Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0392]	85	90	95	
[0393]	Ala Arg Gly Glu Gly Tyr Thr Tyr Gly Val Val Tyr Ser Tyr Ser Ala			
[0394]	100	105	110	
[0395]	Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser			
[0396]	115	120	125	
[0397]	<210> 46			
[0398]	<211> 108			
[0399]	<212> PRT			
[0400]	<213> Homo sapiens			
[0401]	<400> 46			
[0402]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln			
[0403]	1	5	10	15
[0404]	Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asn Val Leu Pro Asn Gln Tyr Ala			
[0405]	20	25	30	
[0406]	Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr			
[0407]	35	40	45	
[0408]	Lys Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Gly Arg Phe Ser Gly Ser			
[0409]	50	55	60	
[0410]	Ser Ser Gly Thr Thr Val Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu			
[0411]	65	70	75	80
[0412]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Ser Ser Gly Ala Asp			
[0413]	85	90	95	
[0414]	Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu			
[0415]	100	105		
[0416]	<210> 47			
[0417]	<211> 379			
[0418]	<212> DNA			
[0419]	<213> Homo sapiens			
[0420]	<400> 47			
[0421]	gaggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtccggc ctgggggggtc cctgagactc 60			
[0422]	tcatgtgcag cctctggatt cacctttcat aactatcgca tgaactgggt ccgccaggct 120			
[0423]	ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatcctat 180			
[0424]	gtggactctg tgaggggceg attcaccacc tccagagaca actccaagaa ttactctat 240			
[0425]	ctgcaaatta acagcctgcg agccgaggac acggtgtgtc attactgtgc gaggggtgaa 300			
[0426]	gggtacacct atggtgtcgt ctactcctat tccgctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360			
[0427]	acagtcatcg tctcctcag 379			
[0428]	<210> 48			

[0429] <211> 325
 [0430] <212> DNA
 [0431] <213> Homo sapiens
 [0432] <400> 48
 [0433] tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacagac ggccaggatc 60
 [0434] acctgctctg gaaatgtatt gccaaaccaa tatgtttctt ggtaccagca gaagccaggc 120
 [0435] caggccccctg tattggtgat atataaagac actgagaggc cctcagggat ccctgggcga 180
 [0436] ttctctggct ccagctcagg gacgacagtc acgttgacca tcagtggagt ccaggcagag 240
 [0437] gacgaggctg actattactg tcaatcagca gacagcagtg gtgccgatta tgtcttcgga 300
 [0438] actgggacca aggtcacctg cctag 325
 [0439] <210> 49
 [0440] <211> 8
 [0441] <212> PRT
 [0442] <213> Homo sapiens
 [0443] <400> 49
 [0444] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 [0445] 1 5
 [0446] <210> 50
 [0447] <211> 8
 [0448] <212> PRT
 [0449] <213> Homo sapiens
 [0450] <400> 50
 [0451] Ile Ser Tyr Asp Gly Asp Asn Lys
 [0452] 1 5
 [0453] <210> 51
 [0454] <211> 19
 [0455] <212> PRT
 [0456] <213> Homo sapiens
 [0457] <400> 51
 [0458] Ala Arg Glu Glu Leu Val Gly Leu Met Pro Pro Tyr Tyr Asn Tyr Gly
 [0459] 1 5 10 15
 [0460] Leu Asp Val
 [0461] <210> 52
 [0462] <211> 8
 [0463] <212> PRT
 [0464] <213> Homo sapiens
 [0465] <400> 52
 [0466] Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr
 [0467] 1 5

[0468] <210> 53
[0469] <211> 3
[0470] <212> PRT
[0471] <213> Homo sapiens
[0472] <400> 53
[0473] Asp Asn Asp
[0474] 1
[0475] <210> 54
[0476] <211> 12
[0477] <212> PRT
[0478] <213> Homo sapiens
[0479] <400> 54
[0480] Glu Thr Trp Asp Thr Ser Leu Ser Ala Ala Val Val
[0481] 1 5 10
[0482] <210> 55
[0483] <211> 24
[0484] <212> DNA
[0485] <213> Homo sapiens
[0486] <400> 55
[0487] ggattcacct tcagttccta tgct 24
[0488] <210> 56
[0489] <211> 24
[0490] <212> DNA
[0491] <213> Homo sapiens
[0492] <400> 56
[0493] atttcatatg atggcgacaa caaa 24
[0494] <210> 57
[0495] <211> 57
[0496] <212> DNA
[0497] <213> Homo sapiens
[0498] <400> 57
[0499] gcgagagaag agttagtcgg gttgatgcct ccctattaca actacggatt ggacgtc 57
[0500] <210> 58
[0501] <211> 24
[0502] <212> DNA
[0503] <213> Homo sapiens
[0504] <400> 58
[0505] aactccaaca tcgggaataa ttat 24
[0506] <210> 59

[0507] <211> 9
 [0508] <212> DNA
 [0509] <213> Homo sapiens
 [0510] <400> 59
 [0511] gacaatgat 9
 [0512] <210> 60
 [0513] <211> 36
 [0514] <212> DNA
 [0515] <213> Homo sapiens
 [0516] <400> 60
 [0517] gaaacatggg ataccagcct gagtgctgct gttgtc 36
 [0518] <210> 61
 [0519] <211> 126
 [0520] <212> PRT
 [0521] <213> Homo sapiens
 [0522] <400> 61
 [0523] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 [0524] 1 5 10 15
 [0525] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 [0526] 20 25 30
 [0527] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0528] 35 40 45
 [0529] Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Asp Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 [0530] 50 55 60
 [0531] Lys Gly Arg Phe Arg Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [0532] 65 70 75 80
 [0533] Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 [0534] 85 90 95
 [0535] Ala Arg Glu Glu Leu Val Gly Leu Met Pro Pro Tyr Tyr Asn Tyr Gly
 [0536] 100 105 110
 [0537] Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0538] 115 120 125
 [0539] <210> 62
 [0540] <211> 111
 [0541] <212> PRT
 [0542] <213> Homo sapiens
 [0543] <400> 62
 [0544] Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
 [0545] 1 5 10 15

[0546]	Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Asn Asn	
[0547]	20	25 30
[0548]	Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu	
[0549]	35	40 45
[0550]	Ile Tyr Asp Asn Asp His Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[0551]	50	55 60
[0552]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Val Ile Thr Gly Leu Gln	
[0553]	65	70 75 80
[0554]	Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Glu Thr Trp Asp Thr Ser Leu	
[0555]	85	90 95
[0556]	Ser Ala Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[0557]	100	105 110
[0558]	<210> 63	
[0559]	<211> 379	
[0560]	<212> DNA	
[0561]	<213> Homo sapiens	
[0562]	<400> 63	
[0563]	caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggg gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[0564]	tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt tcctatgcta tgcactgggt ccgccaggct	120
[0565]	ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atttcatatg atggcgacaa caaattctac	180
[0566]	gcagactccg tgaagggccg attcaggatc tccagagaca catccaagaa tacactgtat	240
[0567]	ctggaaatga acagcctgag agctgcggac acggctatat attactgtgc gagagaagag	300
[0568]	ttagtcgggt tgatgcctcc ctattacaac tacggattgg acgtctgggg ccaaggaacc	360
[0569]	acggtcaccg tctcgtcag	379
[0570]	<210> 64	
[0571]	<211> 334	
[0572]	<212> DNA	
[0573]	<213> Homo sapiens	
[0574]	<400> 64	
[0575]	cagtctgtgt tgactcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc	60
[0576]	tcctgctctg gaagcaactc caacatcggg aataattatg tatcgtggta ccagcagctc	120
[0577]	ccaggaagag cccccaaact cctcatttat gacaatgac accgaccctc agggattcct	180
[0578]	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcageccacc tggatcatcac cggactccag	240
[0579]	actggggacg aggcgatta ttactgcgaa acatgggata ccagcctgag tgctgctgtt	300
[0580]	gtcttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctac	334
[0581]	<210> 65	
[0582]	<211> 10	
[0583]	<212> PRT	
[0584]	<213> Homo sapiens	

[0585] <400> 65
[0586] Gly Phe Ser Leu Asn Thr Asn Gly Val Gly
[0587] 1 5 10
[0588] <210> 66
[0589] <211> 7
[0590] <212> PRT
[0591] <213> Homo sapiens
[0592] <400> 66
[0593] Ile Tyr Trp Asn Gly Asn Glu
[0594] 1 5
[0595] <210> 67
[0596] <211> 17
[0597] <212> PRT
[0598] <213> Homo sapiens
[0599] <400> 67
[0600] Val His Trp Pro Gln Gly Leu Thr Thr Val Thr Arg Leu Ala Phe Asp
[0601] 1 5 10 15
[0602] Ile
[0603] <210> 68
[0604] <211> 9
[0605] <212> PRT
[0606] <213> Homo sapiens
[0607] <400> 68
[0608] Thr Ser Asp Val Gly Arg Tyr Asn Phe
[0609] 1 5
[0610] <210> 69
[0611] <211> 3
[0612] <212> PRT
[0613] <213> Homo sapiens
[0614] <400> 69
[0615] Asp Val Ser
[0616] 1
[0617] <210> 70
[0618] <211> 12
[0619] <212> PRT
[0620] <213> Homo sapiens
[0621] <400> 70
[0622] Cys Ser Tyr Ala Gly Gly Asn Phe Phe Ser Tyr Val
[0623] 1 5 10

[0624] <210> 71
[0625] <211> 30
[0626] <212> DNA
[0627] <213> Homo sapiens
[0628] <400> 71
[0629] ggcttctcac tcaacactaa tggagtgggt 30
[0630] <210> 72
[0631] <211> 21
[0632] <212> DNA
[0633] <213> Homo sapiens
[0634] <400> 72
[0635] atttactgga atggtaatga g 21
[0636] <210> 73
[0637] <211> 51
[0638] <212> DNA
[0639] <213> Homo sapiens
[0640] <400> 73
[0641] gtacactggc cccaagggtt gactacggtg acaagacttg cttttgatat c 51
[0642] <210> 74
[0643] <211> 27
[0644] <212> DNA
[0645] <213> Homo sapiens
[0646] <400> 74
[0647] accagtgatg ttggtcgtta taacttt 27
[0648] <210> 75
[0649] <211> 9
[0650] <212> DNA
[0651] <213> Homo sapiens
[0652] <400> 75
[0653] gatgtcagt 9
[0654] <210> 76
[0655] <211> 36
[0656] <212> DNA
[0657] <213> Homo sapiens
[0658] <400> 76
[0659] tgctcatatg caggcggcaa ttttttctct tatgtc 36
[0660] <210> 77
[0661] <211> 125
[0662] <212> PRT

[0663] <213> Homo sapiens
 [0664] <400> 77
 [0665] Gln Ile Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 [0666] 1 5 10 15
 [0667] Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Asn
 [0668] 20 25 30
 [0669] Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 [0670] 35 40 45
 [0671] Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asn Glu Gly Tyr Ser Pro Ser
 [0672] 50 55 60
 [0673] Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 [0674] 65 70 75 80
 [0675] Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 [0676] 85 90 95
 [0677] Cys Val His Trp Pro Gln Gly Leu Thr Thr Val Thr Arg Leu Ala Phe
 [0678] 100 105 110
 [0679] Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0680] 115 120 125
 [0681] <210> 78
 [0682] <211> 112
 [0683] <212> PRT
 [0684] <213> Homo sapiens
 [0685] <400> 78
 [0686] Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 [0687] 1 5 10 15
 [0688] Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Thr Ser Asp Val Gly Arg Tyr
 [0689] 20 25 30
 [0690] Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 [0691] 35 40 45
 [0692] Leu Met Tyr Asp Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
 [0693] 50 55 60
 [0694] Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 [0695] 65 70 75 80
 [0696] Gln Ala Glu Asp Glu Ala Val Phe Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Gly
 [0697] 85 90 95
 [0698] Asn Phe Phe Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 [0699] 100 105 110
 [0700] <210> 79
 [0701] <211> 376

[0702]	<212> DNA
[0703]	<213> Homo sapiens
[0704]	<400> 79
[0705]	cagatcacct tgaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
[0706]	acctgcacct tctctggctt ctactcaac actaatggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
[0707]	cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt actggaatgg taatgagggc 180
[0708]	tacagcccct ctctgaaaag cagactcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
[0709]	gtcctgacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgtacactgg 300
[0710]	ccccaagggt tgactacggt gacaagactt gcttttgata tctggggcca agggactatg 360
[0711]	gtcacgctct cttcag 376
[0712]	<210> 80
[0713]	<211> 337
[0714]	<212> DNA
[0715]	<213> Homo sapiens
[0716]	<400> 80
[0717]	cagtctgccc tgactcagcc tcgctcagtg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60
[0718]	tcctgcactg gaaccaccag tgatgttggc cgttataact ttgtctcctg gtaccaacaa 120
[0719]	caccagggca aagcccccaa actcctgatg tatgatgtca gtcagcggcc ctcaggggtc 180
[0720]	cctagtcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240
[0721]	caggctgagg atgaggctgt tttttactgc tgctcatatg caggcggcaa ttttttctct 300
[0722]	tatgtcttcg gaactgggac caaggtcacc gtcctag 337
[0723]	<210> 81
[0724]	<211> 8
[0725]	<212> PRT
[0726]	<213> Homo sapiens
[0727]	<400> 81
[0728]	Gly Gly Ser Ile Arg Ser Tyr Tyr
[0729]	1 5
[0730]	<210> 82
[0731]	<211> 7
[0732]	<212> PRT
[0733]	<213> Homo sapiens
[0734]	<400> 82
[0735]	Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr
[0736]	1 5
[0737]	<210> 83
[0738]	<211> 14
[0739]	<212> PRT
[0740]	<213> Homo sapiens

[0741] <400> 83
[0742] Ala Arg His Asp Val Ile Val Val Arg Gly Val Phe Asp Val
[0743] 1 5 10
[0744] <210> 84
[0745] <211> 9
[0746] <212> PRT
[0747] <213> Homo sapiens
[0748] <400> 84
[0749] Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr Asn Leu
[0750] 1 5
[0751] <210> 85
[0752] <211> 3
[0753] <212> PRT
[0754] <213> Homo sapiens
[0755] <400> 85
[0756] Asp Gly Ser
[0757] 1
[0758] <210> 86
[0759] <211> 12
[0760] <212> PRT
[0761] <213> Homo sapiens
[0762] <400> 86
[0763] Cys Ser Tyr Ala Gly Thr Ser Asp Phe Phe Val Val
[0764] 1 5 10
[0765] <210> 87
[0766] <211> 24
[0767] <212> DNA
[0768] <213> Homo sapiens
[0769] <400> 87
[0770] ggtggctcca tccggagtta ctac 24
[0771] <210> 88
[0772] <211> 21
[0773] <212> DNA
[0774] <213> Homo sapiens
[0775] <400> 88
[0776] atctattaca gtgggaacac c 21
[0777] <210> 89
[0778] <211> 42
[0779] <212> DNA

[0780] <213> Homo sapiens
 [0781] <400> 89
 [0782] gcgagacatg atgtgatagt agtccgcggt gtctttgatg tc 42
 [0783] <210> 90
 [0784] <211> 27
 [0785] <212> DNA
 [0786] <213> Homo sapiens
 [0787] <400> 90
 [0788] agcagtgata ttggaactta taacctt 27
 [0789] <210> 91
 [0790] <211> 9
 [0791] <212> DNA
 [0792] <213> Homo sapiens
 [0793] <400> 91
 [0794] gatggcagt 9
 [0795] <210> 92
 [0796] <211> 36
 [0797] <212> DNA
 [0798] <213> Homo sapiens
 [0799] <400> 92
 [0800] tgctcatatg ctgtactag cgatttcttt gtgggtt 36
 [0801] <210> 93
 [0802] <211> 120
 [0803] <212> PRT
 [0804] <213> Homo sapiens
 [0805] <400> 93
 [0806] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 [0807] 1 5 10 15
 [0808] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Ser Tyr
 [0809] 20 25 30
 [0810] Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 [0811] 35 40 45
 [0812] Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Gln
 [0813] 50 55 60
 [0814] Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Pro Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 [0815] 65 70 75 80
 [0816] Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 [0817] 85 90 95
 [0818] Arg His Asp Val Ile Val Val Arg Gly Val Phe Asp Val Trp Gly Gln

[0819]	100	105	110
[0820]	Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser		
[0821]	115	120	
[0822]	<210> 94		
[0823]	<211> 112		
[0824]	<212> PRT		
[0825]	<213> Homo sapiens		
[0826]	<400> 94		
[0827]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln		
[0828]	1 5 10 15		
[0829]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Thr Tyr		
[0830]	20 25 30		
[0831]	Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val		
[0832]	35 40 45		
[0833]	Leu Ile Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe		
[0834]	50 55 60		
[0835]	Ser Ala Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu		
[0836]	65 70 75 80		
[0837]	Gln Ala Glu Asp Glu Thr Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Thr		
[0838]	85 90 95		
[0839]	Ser Asp Phe Phe Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[0840]	100 105 110		
[0841]	<210> 95		
[0842]	<211> 361		
[0843]	<212> DNA		
[0844]	<213> Homo sapiens		
[0845]	<400> 95		
[0846]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccaggt ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60		
[0847]	acctgcactg tctctggtgg ctccatccgg agttactact ggagctggat ccggcagccc 120		
[0848]	ccagggaagg gactggagtg gattgggcac atctattaca gtgggaacac caactacagc 180		
[0849]	ccctccctcc agagtcgagt caccatatca ttagacacgc ccaagaacca attctccctg 240		
[0850]	cggctgagct ctgtgaccgc cgcagacacg gccgtctatt actgtgcgag acatgatgtg 300		
[0851]	atagtagtcc gcggtgtctt tgatgtctgg ggccaaggga cagtggtcac cgtctcttca 360		
[0852]	g 361		
[0853]	<210> 96		
[0854]	<211> 337		
[0855]	<212> DNA		
[0856]	<213> Homo sapiens		
[0857]	<400> 96		

[0858] cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtcac ctggacagtc gatcaccatc 60
[0859] tcctgcactg gaaccagcag tgatattgga acttataacc ttgtctcctg gtaccaacaa 120
[0860] caccaggca aagccccaa agtcctaatt tatgatggca gtaagcggcc ctcaggggtt 180
[0861] tctagtcgct tctctgcctc caagtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
[0862] caggctgagg acgagactga ttattactgc tgctcatatg ctggtactag cgatttcttt 300
[0863] gtggttttcg gcgaggaggac caagctgacc gtcctgg 337
[0864] <210> 97
[0865] <211> 8
[0866] <212> PRT
[0867] <213> Homo sapiens
[0868] <400> 97
[0869] Gly Asp Thr Phe Pro Ala Tyr Trp
[0870] 1 5
[0871] <210> 98
[0872] <211> 8
[0873] <212> PRT
[0874] <213> Homo sapiens
[0875] <400> 98
[0876] Ile Tyr Pro Ile Asp Ser Glu Thr
[0877] 1 5
[0878] <210> 99
[0879] <211> 14
[0880] <212> PRT
[0881] <213> Homo sapiens
[0882] <400> 99
[0883] Ala Arg Gly Thr Ser Thr Gly Leu Arg Glu Ala Phe His Ile
[0884] 1 5 10
[0885] <210> 100
[0886] <211> 11
[0887] <212> PRT
[0888] <213> Homo sapiens
[0889] <400> 100
[0890] Gln Ser Leu Gly Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
[0891] 1 5 10
[0892] <210> 101
[0893] <211> 3
[0894] <212> PRT
[0895] <213> Homo sapiens
[0896] <400> 101

[0897] Glu Val Ser
[0898] 1
[0899] <210> 102
[0900] <211> 11
[0901] <212> PRT
[0902] <213> Homo sapiens
[0903] <400> 102
[0904] Met Gln Gly Thr His Trp Pro Pro Met Cys Ser
[0905] 1 5 10
[0906] <210> 103
[0907] <211> 24
[0908] <212> DNA
[0909] <213> Homo sapiens
[0910] <400> 103
[0911] ggagacactt ttcccgcta ctgg 24
[0912] <210> 104
[0913] <211> 24
[0914] <212> DNA
[0915] <213> Homo sapiens
[0916] <400> 104
[0917] atctatccta ttgactctga gacc 24
[0918] <210> 105
[0919] <211> 42
[0920] <212> DNA
[0921] <213> Homo sapiens
[0922] <400> 105
[0923] gcccgggga caagtactgg cctcagagag gcttttcata tc 42
[0924] <210> 106
[0925] <211> 33
[0926] <212> DNA
[0927] <213> Homo sapiens
[0928] <400> 106
[0929] caaagcctcg gatacagtga tggaacacc tat 33
[0930] <210> 107
[0931] <211> 9
[0932] <212> DNA
[0933] <213> Homo sapiens
[0934] <400> 107
[0935] gaggtttct 9

[0936] <210> 108
 [0937] <211> 33
 [0938] <212> DNA
 [0939] <213> Homo sapiens
 [0940] <400> 108
 [0941] atgcaaggta cacactggcc tcccatgtgc agt 33
 [0942] <210> 109
 [0943] <211> 121
 [0944] <212> PRT
 [0945] <213> Homo sapiens
 [0946] <400> 109
 [0947] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 [0948] 1 5 10 15
 [0949] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Arg Glu Ser Gly Asp Thr Phe Pro Ala Tyr
 [0950] 20 25 30
 [0951] Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 [0952] 35 40 45
 [0953] Gly Ile Ile Tyr Pro Ile Asp Ser Glu Thr Thr Tyr Ser Pro Ser Phe
 [0954] 50 55 60
 [0955] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 [0956] 65 70 75 80
 [0957] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
 [0958] 85 90 95
 [0959] Ala Arg Gly Thr Ser Thr Gly Leu Arg Glu Ala Phe His Ile Trp Gly
 [0960] 100 105 110
 [0961] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0962] 115 120
 [0963] <210> 110
 [0964] <211> 114
 [0965] <212> PRT
 [0966] <213> Homo sapiens
 [0967] <400> 110
 [0968] Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Thr Leu Gly
 [0969] 1 5 10 15
 [0970] Gln Pro Ala Tyr Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Gly Tyr Ser
 [0971] 20 25 30
 [0972] Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 [0973] 35 40 45
 [0974] Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro

[0975]	50	55	60	
[0976]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
[0977]	65	70	75	80
[0978]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Gly			
[0979]		85	90	95
[0980]	Thr His Trp Pro Pro Met Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu			
[0981]		100	105	110
[0982]	Ile Lys			
[0983]	<210> 111			
[0984]	<211> 364			
[0985]	<212> DNA			
[0986]	<213> Homo sapiens			
[0987]	<400> 111			
[0988]	gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc	60		
[0989]	tcctgtaggg aatctggaga cacttttccc gcctactgga tcgcctgggt gcgccagatg	120		
[0990]	cccgggaaag gcctggagtg gatgggaatt atctatccta ttgactctga gaccacatat	180		
[0991]	agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatt tcagccgaca agtccatcaa caccgcctac	240		
[0992]	ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac tccgccattt attactgtgc ccgggggaca	300		
[0993]	agtactggcc tcagagaggc ttttcatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct	360		
[0994]	tcag	364		
[0995]	<210> 112			
[0996]	<211> 343			
[0997]	<212> DNA			
[0998]	<213> Homo sapiens			
[0999]	<400> 112			
[1000]	gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctggccgtca cccttggaca gccggcctac	60		
[1001]	atctcctgca ggtcaagtca aagcctcgga tacagtgatg gaaacaccta tttgaattgg	120		
[1002]	tttcagcaga gaccaggcca atctcccagg cgcctaattt atgaggtttc taaccgggac	180		
[1003]	tctgggggcc cagacagatt cagcggcagt gggctcggga ctgatttcac actgaaaatc	240		
[1004]	agcagggtgg aggctgagga tgttgggact tattactgca tgcaaggtag acactggcct	300		
[1005]	cccatgtgca gttttggcca ggggaccaag ttggagatca aac	343		
[1006]	<210> 113			
[1007]	<211> 8			
[1008]	<212> PRT			
[1009]	<213> Homo sapiens			
[1010]	<400> 113			
[1011]	Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly			
[1012]	1	5		
[1013]	<210> 114			

[1014]	<211> 8
[1015]	<212> PRT
[1016]	<213> Homo sapiens
[1017]	<400> 114
[1018]	Ile Trp Asn Asp Gly Ser Lys Lys
[1019]	1 5
[1020]	<210> 115
[1021]	<211> 19
[1022]	<212> PRT
[1023]	<213> Homo sapiens
[1024]	<400> 115
[1025]	Ala Arg Asp Glu Gly Val Gln Met Val Phe Ala Met Pro Asp Tyr Gly
[1026]	1 5 10 15
[1027]	Met Asp Val
[1028]	<210> 116
[1029]	<211> 6
[1030]	<212> PRT
[1031]	<213> Homo sapiens
[1032]	<400> 116
[1033]	Lys Leu Gly Asp Lys Phe
[1034]	1 5
[1035]	<210> 117
[1036]	<211> 3
[1037]	<212> PRT
[1038]	<213> Homo sapiens
[1039]	<400> 117
[1040]	Gln Asp Ser
[1041]	1
[1042]	<210> 118
[1043]	<211> 11
[1044]	<212> PRT
[1045]	<213> Homo sapiens
[1046]	<400> 118
[1047]	Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Ala His Tyr Val
[1048]	1 5 10
[1049]	<210> 119
[1050]	<211> 24
[1051]	<212> DNA
[1052]	<213> Homo sapiens

[1053]	<400> 119
[1054]	ggattcacct tcagtaatta tggc 24
[1055]	<210> 120
[1056]	<211> 24
[1057]	<212> DNA
[1058]	<213> Homo sapiens
[1059]	<400> 120
[1060]	atatggaatg atggaagtaa gaaa 24
[1061]	<210> 121
[1062]	<211> 57
[1063]	<212> DNA
[1064]	<213> Homo sapiens
[1065]	<400> 121
[1066]	gcgagagatg aaggtgtaca aatggtgttc gccatgcctg actacggtat ggacgtc 57
[1067]	<210> 122
[1068]	<211> 18
[1069]	<212> DNA
[1070]	<213> Homo sapiens
[1071]	<400> 122
[1072]	aaattggggg ataaattc 18
[1073]	<210> 123
[1074]	<211> 9
[1075]	<212> DNA
[1076]	<213> Homo sapiens
[1077]	<400> 123
[1078]	caagattcc 9
[1079]	<210> 124
[1080]	<211> 33
[1081]	<212> DNA
[1082]	<213> Homo sapiens
[1083]	<400> 124
[1084]	caggcgtggg acagcagcac tgcccattat gtc 33
[1085]	<210> 125
[1086]	<211> 126
[1087]	<212> PRT
[1088]	<213> Homo sapiens
[1089]	<400> 125
[1090]	Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1091]	1 5 10 15

[1092]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr
[1093]				20					25					30		
[1094]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1095]			35					40					45			
[1096]	Ala	Val	Ile	Trp	Asn	Asp	Gly	Ser	Lys	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[1097]		50					55					60				
[1098]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Val	Tyr
[1099]	65					70					75				80	
[1100]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1101]				85						90				95		
[1102]	Ala	Arg	Asp	Glu	Gly	Val	Gln	Met	Val	Phe	Ala	Met	Pro	Asp	Tyr	Gly
[1103]			100						105					110		
[1104]	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
[1105]			115					120					125			
[1106]	<210> 126															
[1107]	<211> 108															
[1108]	<212> PRT															
[1109]	<213> Homo sapiens															
[1110]	<400> 126															
[1111]	Ser	Tyr	Glu	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gln
[1112]	1			5					10					15		
[1113]	Thr	Ala	Ser	Ile	Thr	Cys	Ser	Gly	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Lys	Phe	Ala
[1114]			20						25					30		
[1115]	Cys	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Ile	Leu	Val	Ile	Tyr
[1116]		35						40					45			
[1117]	Gln	Asp	Ser	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
[1118]		50					55					60				
[1119]	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Arg	Gly	Thr	Gln	Ala	Met
[1120]	65					70					75				80	
[1121]	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ala	Trp	Asp	Ser	Ser	Thr	Ala	His
[1122]			85							90				95		
[1123]	Tyr	Val	Phe	Gly	Thr	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu				
[1124]			100						105							
[1125]	<210> 127															
[1126]	<211> 379															
[1127]	<212> DNA															
[1128]	<213> Homo sapiens															
[1129]	<400> 127															
[1130]	caggtgcagt	tgctggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60									

[1131]	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aattatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
[1132]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggaatg atggaagtaa gaaatattat	180
[1133]	gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacagtatat	240
[1134]	ctacaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgaa	300
[1135]	ggtgtacaaa tgggtgttcgc catgcctgac tacggtatgg acgtctgggg ccaggggacc	360
[1136]	acggtcaccg tctcctcag	379
[1137]	<210>	128
[1138]	<211>	325
[1139]	<212>	DNA
[1140]	<213>	Homo sapiens
[1141]	<400>	128
[1142]	tcctatgaac tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccagcatc	60
[1143]	acttgctctg gagataaatt gggggataaa ttcgcttgct ggtatcagca gaggccaggc	120
[1144]	cagtctccta tactggtcac ctatcaagat tccaageggc cctcagggat ccctgagcga	180
[1145]	ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tccgcgggac ccaggctatg	240
[1146]	gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagcagca ctgcccatta tgtcttcgga	300
[1147]	actgggacca aggtcaccgt ccttg	325
[1148]	<210>	129
[1149]	<211>	8
[1150]	<212>	PRT
[1151]	<213>	Homo sapiens
[1152]	<400>	129
[1153]	Gly Phe Ser Phe Ser Asn Tyr Gly	
[1154]	1 5	
[1155]	<210>	130
[1156]	<211>	8
[1157]	<212>	PRT
[1158]	<213>	Homo sapiens
[1159]	<400>	130
[1160]	Ile Pro Ser Asp Gly Asn Tyr Gln	
[1161]	1 5	
[1162]	<210>	131
[1163]	<211>	10
[1164]	<212>	PRT
[1165]	<213>	Homo sapiens
[1166]	<400>	131
[1167]	Ala His Leu Gly Gly Gly Leu Phe Asp Phe	
[1168]	1 5 10	
[1169]	<210>	132

[1170] <211> 9
[1171] <212> PRT
[1172] <213> Homo sapiens
[1173] <400> 132
[1174] Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Glu Phe
[1175] 1 5
[1176] <210> 133
[1177] <211> 3
[1178] <212> PRT
[1179] <213> Homo sapiens
[1180] <400> 133
[1181] Asp Val Asp
[1182] 1
[1183] <210> 134
[1184] <211> 8
[1185] <212> PRT
[1186] <213> Homo sapiens
[1187] <400> 134
[1188] Tyr Ser Ser Ala Asp Thr Trp Val
[1189] 1 5
[1190] <210> 135
[1191] <211> 24
[1192] <212> DNA
[1193] <213> Homo sapiens
[1194] <400> 135
[1195] ggattctcct tcagtaatta tggc 24
[1196] <210> 136
[1197] <211> 24
[1198] <212> DNA
[1199] <213> Homo sapiens
[1200] <400> 136
[1201] ataccgctctg atggaaatta tcaa 24
[1202] <210> 137
[1203] <211> 30
[1204] <212> DNA
[1205] <213> Homo sapiens
[1206] <400> 137
[1207] gccacctcg ggggggggttt atttgacttc 30
[1208] <210> 138

[1209]	<211> 27
[1210]	<212> DNA
[1211]	<213> Homo sapiens
[1212]	<400> 138
[1213]	agcagtgatg ttggtggta tgagttt 27
[1214]	<210> 139
[1215]	<211> 9
[1216]	<212> DNA
[1217]	<213> Homo sapiens
[1218]	<400> 139
[1219]	gatgtcgat 9
[1220]	<210> 140
[1221]	<211> 24
[1222]	<212> DNA
[1223]	<213> Homo sapiens
[1224]	<400> 140
[1225]	tactcatctg cagacacctg ggtc 24
[1226]	<210> 141
[1227]	<211> 117
[1228]	<212> PRT
[1229]	<213> Homo sapiens
[1230]	<400> 141
[1231]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[1232]	1 5 10 15
[1233]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Tyr
[1234]	20 25 30
[1235]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1236]	35 40 45
[1237]	Ala Leu Ile Pro Ser Asp Gly Asn Tyr Gln Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
[1238]	50 55 60
[1239]	Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
[1240]	65 70 75 80
[1241]	Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Arg Tyr His Cys
[1242]	85 90 95
[1243]	Ala His Leu Gly Gly Gly Leu Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1244]	100 105 110
[1245]	Val Thr Val Ser Ser
[1246]	115
[1247]	<210> 142

[1248]	<211>	108
[1249]	<212>	PRT
[1250]	<213>	Homo sapiens
[1251]	<400>	142
[1252]	Gln Ser Ala Leu Asn Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln	
[1253]	1 5 10 15	
[1254]	Ser Val Ser Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr	
[1255]	20 25 30	
[1256]	Glu Phe Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu	
[1257]	35 40 45	
[1258]	Ile Ile Tyr Asp Val Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe	
[1259]	50 55 60	
[1260]	Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu	
[1261]	65 70 75 80	
[1262]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Ser Ala Asp Thr	
[1263]	85 90 95	
[1264]	Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[1265]	100 105	
[1266]	<210>	143
[1267]	<211>	352
[1268]	<212>	DNA
[1269]	<213>	Homo sapiens
[1270]	<400>	143
[1271]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggggggtc cctgagattg	60
[1272]	tcctgtgcag cgtctggatt ctcttcagtc aattatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
[1273]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt ataccgtctg atggaaatta tcaatactat	180
[1274]	acagactccg tgaaggcccg attcacgcgc tccagagaca attccaggaa cacgttgtat	240
[1275]	ctgcaaataga agagcctgag agctgaggac acggctagat atcatttgtc ccacctcggg	300
[1276]	gggggtttat ttgacttctg gggccagggc accctgggtca ccgtctcctc ag	352
[1277]	<210>	144
[1278]	<211>	325
[1279]	<212>	DNA
[1280]	<213>	Homo sapiens
[1281]	<400>	144
[1282]	cagtctgccc tgaatcagcc tcgctcagtg tccgggtctc ctggacagtc agtctccatc	60
[1283]	tcctgcactg gctccagcag tgatgttggt gggttatgagt ttgtctcctg gtaccaaac	120
[1284]	caccaggca aagcccccaa actcataatt tatgatgtcg ataagcggcc ctcaggggtc	180
[1285]	cctgatcgtc tctctggctc caggctctggc gacacggcct ccctgaccat ctctgggtc	240
[1286]	caggctgagg atgaggctga ttattactgc tactcatctg cagacacctg ggtcttcggc	300

[1287] ggagggacca agctcactgt cctag 325
[1288] <210> 145
[1289] <211> 8
[1290] <212> PRT
[1291] <213> Homo sapiens
[1292] <400> 145
[1293] Gly Gly Phe Thr Ser Ser Tyr Tyr
[1294] 1 5
[1295] <210> 146
[1296] <211> 7
[1297] <212> PRT
[1298] <213> Homo sapiens
[1299] <400> 146
[1300] Val Tyr Tyr Gly Glu Ser Thr
[1301] 1 5
[1302] <210> 147
[1303] <211> 11
[1304] <212> PRT
[1305] <213> Homo sapiens
[1306] <400> 147
[1307] Ala Arg Glu Val Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr
[1308] 1 5 10
[1309] <210> 148
[1310] <211> 7
[1311] <212> PRT
[1312] <213> Homo sapiens
[1313] <400> 148
[1314] Gln Ser Val Ser Gly Gly Tyr
[1315] 1 5
[1316] <210> 149
[1317] <211> 3
[1318] <212> PRT
[1319] <213> Homo sapiens
[1320] <400> 149
[1321] Gly Ala Ser
[1322] 1
[1323] <210> 150
[1324] <211> 9
[1325] <212> PRT

[1326] <213> Homo sapiens
[1327] <400> 150
[1328] Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro Leu Thr
[1329] 1 5
[1330] <210> 151
[1331] <211> 24
[1332] <212> DNA
[1333] <213> Homo sapiens
[1334] <400> 151
[1335] ggtggcttca ccagtagtta ttat 24
[1336] <210> 152
[1337] <211> 21
[1338] <212> DNA
[1339] <213> Homo sapiens
[1340] <400> 152
[1341] gtgtattacg gtgaaagtac c 21
[1342] <210> 153
[1343] <211> 33
[1344] <212> DNA
[1345] <213> Homo sapiens
[1346] <400> 153
[1347] gcgagagaag tggataaacg gggctttgac tac 33
[1348] <210> 154
[1349] <211> 21
[1350] <212> DNA
[1351] <213> Homo sapiens
[1352] <400> 154
[1353] cagagtgtta gcggcggtta c 21
[1354] <210> 155
[1355] <211> 9
[1356] <212> DNA
[1357] <213> Homo sapiens
[1358] <400> 155
[1359] ggtgcatcc 9
[1360] <210> 156
[1361] <211> 27
[1362] <212> DNA
[1363] <213> Homo sapiens
[1364] <400> 156

[1365] cagcagtatg gtaggacacc gctcact 27
 [1366] <210> 157
 [1367] <211> 117
 [1368] <212> PRT
 [1369] <213> Homo sapiens
 [1370] <400> 157
 [1371] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 [1372] 1 5 10 15
 [1373] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Phe Thr Ser Ser Tyr
 [1374] 20 25 30
 [1375] Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 [1376] 35 40 45
 [1377] Gly Tyr Val Tyr Tyr Gly Glu Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 [1378] 50 55 60
 [1379] Ser Arg Ala Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 [1380] 65 70 75 80
 [1381] Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 [1382] 85 90 95
 [1383] Arg Glu Val Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Leu
 [1384] 100 105 110
 [1385] Val Thr Val Ser Ser
 [1386] 115
 [1387] <210> 158
 [1388] <211> 108
 [1389] <212> PRT
 [1390] <213> Homo sapiens
 [1391] <400> 158
 [1392] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [1393] 1 5 10 15
 [1394] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Gly Gly
 [1395] 20 25 30
 [1396] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Val
 [1397] 35 40 45
 [1398] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 [1399] 50 55 60
 [1400] Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
 [1401] 65 70 75 80
 [1402] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Thr Pro
 [1403] 85 90 95

[1404]	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1405]	100 105
[1406]	<210> 159
[1407]	<211> 352
[1408]	<212> DNA
[1409]	<213> Homo sapiens
[1410]	<400> 159
[1411]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
[1412]	acctgcagtg tctctggtgg cttcaccagt agttattatt ggagttggat ccggcaggcc 120
[1413]	cccggaagg gactggagtg gattggctat gtgtattacg gtgaaagtac cgattacaac 180
[1414]	ccctccctca agagtcgagc caccatatca atagacacgt ccaagaacca attctccctg 240
[1415]	aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtctatt attgtgcgag agaagtggat 300
[1416]	aaacggggct ttgactactg gggccaggga gccctgggtca ccgtctcctc ag 352
[1417]	<210> 160
[1418]	<211> 325
[1419]	<212> DNA
[1420]	<213> Homo sapiens
[1421]	<400> 160
[1422]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctatctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[1423]	ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc ggcggttact tagcctggta ccagcaggaa 120
[1424]	cctggccagg ctcccaggct cgtcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
[1425]	gacaggttca gtgccagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac cagactggag 240
[1426]	ccagaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta ggacaccgct cactttcggc 300
[1427]	ggagggacca aggtggagat caaac 325
[1428]	<210> 161
[1429]	<211> 8
[1430]	<212> PRT
[1431]	<213> Homo sapiens
[1432]	<400> 161
[1433]	Ile Ser Tyr Asp Ala Ser Ser Lys
[1434]	1 5
[1435]	<210> 162
[1436]	<211> 17
[1437]	<212> PRT
[1438]	<213> Homo sapiens
[1439]	<400> 162
[1440]	Ala Lys Ala Leu Arg Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Ser Asp Pro Phe Asp
[1441]	1 5 10 15
[1442]	Tyr

[1443] <210> 163
[1444] <211> 7
[1445] <212> PRT
[1446] <213> Homo sapiens
[1447] <400> 163
[1448] Gln Ser Val Ser Ser Asp Phe
[1449] 1 5
[1450] <210> 164
[1451] <211> 8
[1452] <212> PRT
[1453] <213> Homo sapiens
[1454] <400> 164
[1455] Gln Gln Tyr Ala Ala Ser Pro Pro
[1456] 1 5
[1457] <210> 165
[1458] <211> 24
[1459] <212> DNA
[1460] <213> Homo sapiens
[1461] <400> 165
[1462] ggattcacct tcagtaacta tggc 24
[1463] <210> 166
[1464] <211> 24
[1465] <212> DNA
[1466] <213> Homo sapiens
[1467] <400> 166
[1468] atatcttatg atgcaagtag taaa 24
[1469] <210> 167
[1470] <211> 51
[1471] <212> DNA
[1472] <213> Homo sapiens
[1473] <400> 167
[1474] gcgaaagccc tacgatatct tgactgggtc ctctcggacc ccttcgacta c 51
[1475] <210> 168
[1476] <211> 21
[1477] <212> DNA
[1478] <213> Homo sapiens
[1479] <400> 168
[1480] cagagtgtta gtagcgactt c 21
[1481] <210> 169

[1482]	<211>	24
[1483]	<212>	DNA
[1484]	<213>	Homo sapiens
[1485]	<400>	169
[1486]	cagcagtatg ctgcctcacc gccc	24
[1487]	<210>	170
[1488]	<211>	124
[1489]	<212>	PRT
[1490]	<213>	Homo sapiens
[1491]	<400>	170
[1492]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[1493]	1 5 10 15	
[1494]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr	
[1495]	20 25 30	
[1496]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1497]	35 40 45	
[1498]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Ala Ser Ser Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val	
[1499]	50 55 60	
[1500]	Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe	
[1501]	65 70 75 80	
[1502]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1503]	85 90 95	
[1504]	Ala Lys Ala Leu Arg Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Ser Asp Pro Phe Asp	
[1505]	100 105 110	
[1506]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1507]	115 120	
[1508]	<210>	171
[1509]	<211>	107
[1510]	<212>	PRT
[1511]	<213>	Homo sapiens
[1512]	<400>	171
[1513]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[1514]	1 5 10 15	
[1515]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp	
[1516]	20 25 30	
[1517]	Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu	
[1518]	35 40 45	
[1519]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser	
[1520]	50 55 60	

[1521]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu	
[1522]	65	70 75 80
[1523]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Ala Ser Pro	
[1524]		85 90 95
[1525]	Pro Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys	
[1526]		100 105
[1527]	<210>	172
[1528]	<211>	373
[1529]	<212>	DNA
[1530]	<213>	Homo sapiens
[1531]	<400>	172
[1532]	caggtgcaac tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctcagactc	60
[1533]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccagggt	120
[1534]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcttatg atgcaagtag taaatactat	180
[1535]	acagactccg tgcagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgttt	240
[1536]	ctgcaaatga acagcctgag aggtgaagac acggctgtgt attactgtgc gaaagcccta	300
[1537]	cgatatcttg actggttcct ctcggaaccc ttcgactact ggggccaggg aaccctggtc	360
[1538]	accgtctcct cag	373
[1539]	<210>	173
[1540]	<211>	322
[1541]	<212>	DNA
[1542]	<213>	Homo sapiens
[1543]	<400>	173
[1544]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
[1545]	ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agcgacttct tagcctggta ccagcagaaa	120
[1546]	cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca	180
[1547]	gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag ccgactggag	240
[1548]	cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag cagtatgctg cctcaccgcc cttcggccaa	300
[1549]	gggacacgac tggagattaa ac	322
[1550]	<210>	174
[1551]	<211>	8
[1552]	<212>	PRT
[1553]	<213>	Homo sapiens
[1554]	<400>	174
[1555]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp Gly	
[1556]	1	5
[1557]	<210>	175
[1558]	<211>	8
[1559]	<212>	PRT

[1560] <213> Homo sapiens
[1561] <400> 175
[1562] Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Pro
[1563] 1 5
[1564] <210> 176
[1565] <211> 15
[1566] <212> PRT
[1567] <213> Homo sapiens
[1568] <400> 176
[1569] Ala Lys Asp Trp Ala Leu Phe Arg Trp Leu Arg Thr Phe Asp His
[1570] 1 5 10 15
[1571] <210> 177
[1572] <211> 6
[1573] <212> PRT
[1574] <213> Homo sapiens
[1575] <400> 177
[1576] Gln Ser Val Gly Ile Asn
[1577] 1 5
[1578] <210> 178
[1579] <211> 10
[1580] <212> PRT
[1581] <213> Homo sapiens
[1582] <400> 178
[1583] Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Pro Pro Trp Thr
[1584] 1 5 10
[1585] <210> 179
[1586] <211> 24
[1587] <212> DNA
[1588] <213> Homo sapiens
[1589] <400> 179
[1590] ggattcacct tcagtagcga cggc 24
[1591] <210> 180
[1592] <211> 24
[1593] <212> DNA
[1594] <213> Homo sapiens
[1595] <400> 180
[1596] atatcatctg acggaagtac tcca 24
[1597] <210> 181
[1598] <211> 45

[1599] <212> DNA
 [1600] <213> Homo sapiens
 [1601] <400> 181
 [1602] gccaaagatt gggcattatt tcggtggcta cgaacctttg atcat 45
 [1603] <210> 182
 [1604] <211> 18
 [1605] <212> DNA
 [1606] <213> Homo sapiens
 [1607] <400> 182
 [1608] cagagtgttg gcatcaat 18
 [1609] <210> 183
 [1610] <211> 30
 [1611] <212> DNA
 [1612] <213> Homo sapiens
 [1613] <400> 183
 [1614] caacaatata atgactggcc tccgtggacg 30
 [1615] <210> 184
 [1616] <211> 122
 [1617] <212> PRT
 [1618] <213> Homo sapiens
 [1619] <400> 184
 [1620] Leu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 [1621] 1 5 10 15
 [1622] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Asp
 [1623] 20 25 30
 [1624] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 [1625] 35 40 45
 [1626] Ala Phe Ile Ser Ser Asp Gly Ser Thr Pro Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [1627] 50 55 60
 [1628] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [1629] 65 70 75 80
 [1630] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
 [1631] 85 90 95
 [1632] Ala Lys Asp Trp Ala Leu Phe Arg Trp Leu Arg Thr Phe Asp His Trp
 [1633] 100 105 110
 [1634] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1635] 115 120
 [1636] <210> 185
 [1637] <211> 108

[1638]	<212> PRT
[1639]	<213> Homo sapiens
[1640]	<400> 185
[1641]	Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[1642]	1 5 10 15
[1643]	Gly Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn
[1644]	20 25 30
[1645]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1646]	35 40 45
[1647]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[1648]	50 55 60
[1649]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Ser
[1650]	65 70 75 80
[1651]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Pro Pro
[1652]	85 90 95
[1653]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1654]	100 105
[1655]	<210> 186
[1656]	<211> 367
[1657]	<212> DNA
[1658]	<213> Homo sapiens
[1659]	<400> 186
[1660]	ctggtggaac tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[1661]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agcgacggca tgcactgggt ccgccagagt 120
[1662]	ccaggcaggg ggctggaatg ggtggccttt atatcatctg acggaagtac tccatactat 180
[1663]	gctgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
[1664]	ctgcaaatac acagcctcag agctgaggac acggctatgt acttctgtgc caaagattgg 300
[1665]	gcattatttc ggtggctacg aacctttgat cattggggcc aggggaaccct ggtcaccgtc 360
[1666]	tcctcag 367
[1667]	<210> 187
[1668]	<211> 325
[1669]	<212> DNA
[1670]	<213> Homo sapiens
[1671]	<400> 187
[1672]	gaaacggtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctcttggggg aagagccacc 60
[1673]	ctctcctgca gggccagtc gagtggtggc atcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
[1674]	ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggcctctgg tttcccagcc 180
[1675]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcaccag cctgcagtct 240
[1676]	gaagattttg cagtctatta ctgtcaacaa tataatgact ggcctccgtg gacgttcggc 300

[1677] caagggacca aggtggagat caaac 325
[1678] <210> 188
[1679] <211> 8
[1680] <212> PRT
[1681] <213> Homo sapiens
[1682] <400> 188
[1683] Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp
[1684] 1 5
[1685] <210> 189
[1686] <211> 8
[1687] <212> PRT
[1688] <213> Homo sapiens
[1689] <400> 189
[1690] Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile
[1691] 1 5
[1692] <210> 190
[1693] <211> 12
[1694] <212> PRT
[1695] <213> Homo sapiens
[1696] <400> 190
[1697] Ala Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr
[1698] 1 5 10
[1699] <210> 191
[1700] <211> 6
[1701] <212> PRT
[1702] <213> Homo sapiens
[1703] <400> 191
[1704] Lys Leu Gly Glu Lys Tyr
[1705] 1 5
[1706] <210> 192
[1707] <211> 3
[1708] <212> PRT
[1709] <213> Homo sapiens
[1710] <400> 192
[1711] Gln Asp Thr
[1712] 1
[1713] <210> 193
[1714] <211> 9
[1715] <212> PRT

[1716] <213> Homo sapiens
[1717] <400> 193
[1718] Gln Ala Trp Asp Thr Asn Thr Val Ile
[1719] 1 5
[1720] <210> 194
[1721] <211> 24
[1722] <212> DNA
[1723] <213> Homo sapiens
[1724] <400> 194
[1725] ggatacagct ttaccaacta ctgg 24
[1726] <210> 195
[1727] <211> 24
[1728] <212> DNA
[1729] <213> Homo sapiens
[1730] <400> 195
[1731] atctatcctg gtgactctga tate 24
[1732] <210> 196
[1733] <211> 36
[1734] <212> DNA
[1735] <213> Homo sapiens
[1736] <400> 196
[1737] gcgagacatg caatacgagg agatgggttt gactac 36
[1738] <210> 197
[1739] <211> 18
[1740] <212> DNA
[1741] <213> Homo sapiens
[1742] <400> 197
[1743] aaattggggg aaaaatac 18
[1744] <210> 198
[1745] <211> 9
[1746] <212> DNA
[1747] <213> Homo sapiens
[1748] <400> 198
[1749] caagatacg 9
[1750] <210> 199
[1751] <211> 27
[1752] <212> DNA
[1753] <213> Homo sapiens
[1754] <400> 199

[1755] caggcgtggg acaccaacac tgtgata 27
 [1756] <210> 200
 [1757] <211> 119
 [1758] <212> PRT
 [1759] <213> Homo sapiens
 [1760] <400> 200
 [1761] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 [1762] 1 5 10 15
 [1763] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 [1764] 20 25 30
 [1765] Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 [1766] 35 40 45
 [1767] Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
 [1768] 50 55 60
 [1769] Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Asn Ala Phe
 [1770] 65 70 75 80
 [1771] Leu Gln Trp Arg Ser Leu Arg Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [1772] 85 90 95
 [1773] Ala Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 [1774] 100 105 110
 [1775] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1776] 115
 [1777] <210> 201
 [1778] <211> 106
 [1779] <212> PRT
 [1780] <213> Homo sapiens
 [1781] <400> 201
 [1782] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 [1783] 1 5 10 15
 [1784] Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Glu Lys Tyr Ala
 [1785] 20 25 30
 [1786] Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Met Tyr
 [1787] 35 40 45
 [1788] Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 [1789] 50 55 60
 [1790] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Arg Ala Met
 [1791] 65 70 75 80
 [1792] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Thr Asn Thr Val Ile
 [1793] 85 90 95

[1794]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[1795]	100 105
[1796]	<210> 202
[1797]	<211> 358
[1798]	<212> DNA
[1799]	<213> Homo sapiens
[1800]	<400> 202
[1801]	gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagaa gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
[1802]	tcctgtcagg cttctggata cagctttacc aactactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120
[1803]	cccggaag gcctggagtg gatgggcac atctatcctg gtgactctga tatcaaatac 180
[1804]	agcccgctct tccgaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag taatgccttc 240
[1805]	ctccagtggc gaagcctgag ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagacatgca 300
[1806]	atacaggag atgggtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358
[1807]	<210> 203
[1808]	<211> 319
[1809]	<212> DNA
[1810]	<213> Homo sapiens
[1811]	<400> 203
[1812]	tcctatgagc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccaccatc 60
[1813]	acctgctctg gagataaatt gggggaaaaa tacgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120
[1814]	cagtcacctg ttttggtcat gtatcaagat acgaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180
[1815]	ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccgggctatg 240
[1816]	gatgaagctg actattactg tcaggcgtgg gacaccaaca ctgtgatatt cggcggaggg 300
[1817]	accaagctga ccgtcctag 319
[1818]	<210> 204
[1819]	<211> 8
[1820]	<212> PRT
[1821]	<213> Homo sapiens
[1822]	<400> 204
[1823]	Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
[1824]	1 5
[1825]	<210> 205
[1826]	<211> 12
[1827]	<212> PRT
[1828]	<213> Homo sapiens
[1829]	<400> 205
[1830]	Gly Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr
[1831]	1 5 10
[1832]	<210> 206

[1833] <211> 24
 [1834] <212> DNA
 [1835] <213> Homo sapiens
 [1836] <400> 206
 [1837] atctatcctg gtgactctga tacc 24
 [1838] <210> 207
 [1839] <211> 36
 [1840] <212> DNA
 [1841] <213> Homo sapiens
 [1842] <400> 207
 [1843] gggagacatg caatacgagg agatgggttt gactac 36
 [1844] <210> 208
 [1845] <211> 119
 [1846] <212> PRT
 [1847] <213> Homo sapiens
 [1848] <400> 208
 [1849] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 [1850] 1 5 10 15
 [1851] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 [1852] 20 25 30
 [1853] Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 [1854] 35 40 45
 [1855] Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
 [1856] 50 55 60
 [1857] Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Phe
 [1858] 65 70 75 80
 [1859] Leu Gln Trp Arg Ser Leu Arg Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [1860] 85 90 95
 [1861] Gly Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 [1862] 100 105 110
 [1863] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1864] 115
 [1865] <210> 209
 [1866] <211> 358
 [1867] <212> DNA
 [1868] <213> Homo sapiens
 [1869] <400> 209
 [1870] gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagaa gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60
 [1871] tcctgtcagg cttctggata cagctttacc aactactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120

[1872] cccgggaaag gcctggagtg gatgggcac atctatcctg gtgactctga taccaaatac 180
 [1873] agccccctct tccgaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag tactgccttc 240
 [1874] ctccagtggc gaagcctgag ggcctcggac accgccatgt attactgtgg gagacatgca 300
 [1875] atacgaggag atgggtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcag 358
 [1876] <210> 210
 [1877] <211> 12
 [1878] <212> PRT
 [1879] <213> Homo sapiens
 [1880] <400> 210
 [1881] Glu Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr
 [1882] 1 5 10
 [1883] <210> 211
 [1884] <211> 36
 [1885] <212> DNA
 [1886] <213> Homo sapiens
 [1887] <400> 211
 [1888] gagagacatg caatacgagg agatgggttt gactac 36
 [1889] <210> 212
 [1890] <211> 119
 [1891] <212> PRT
 [1892] <213> Homo sapiens
 [1893] <400> 212
 [1894] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 [1895] 1 5 10 15
 [1896] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
 [1897] 20 25 30
 [1898] Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 [1899] 35 40 45
 [1900] Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
 [1901] 50 55 60
 [1902] Arg Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Phe
 [1903] 65 70 75 80
 [1904] Leu Gln Trp Arg Ser Leu Arg Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [1905] 85 90 95
 [1906] Glu Arg His Ala Ile Arg Gly Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 [1907] 100 105 110
 [1908] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1909] 115
 [1910] <210> 213

[1911]	<211>	106
[1912]	<212>	PRT
[1913]	<213>	Homo sapiens
[1914]	<400>	213
[1915]	Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln	
[1916]	1	5 10 15
[1917]	Thr Ala Thr Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Glu Lys Tyr Ala	
[1918]	20	25 30
[1919]	Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Met Tyr	
[1920]	35	40 45
[1921]	Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser	
[1922]	50	55 60
[1923]	Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Arg Ala Met	
[1924]	65	70 75 80
[1925]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Thr Asn Thr Val Ile	
[1926]	85	90 95
[1927]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[1928]	100	105
[1929]	<210>	214
[1930]	<211>	358
[1931]	<212>	DNA
[1932]	<213>	Homo sapiens
[1933]	<400>	214
[1934]	gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagaa gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc 60	
[1935]	tcctgtcagg cttctggata cagctttacc aactactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120	
[1936]	cccgggaaag gcctggagtg gatgggcata atctatcctg gtgactctga taccaaatac 180	
[1937]	agcccgtcct tccgaggcca ggtcaccata tcagccgaca agtccatcag tactgccttc 240	
[1938]	ctccagtggc gaagcctgag ggcctcggac accgccatgt attactgtga gagacatgca 300	
[1939]	atacaggag atgggtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcag 358	
[1940]	<210>	215
[1941]	<211>	319
[1942]	<212>	DNA
[1943]	<213>	Homo sapiens
[1944]	<400>	215
[1945]	tcctatgtcc tgactcagcc accctcagtg tccgtgtccc caggacagac agccaccatc 60	
[1946]	acctgctctg gagataaatt gggggaaaaa tacgcttgct ggtatcagca gaagccaggc 120	
[1947]	cagtcccctg ttttggtcat gtatcaagat acgaagcggc cctcagggat ccctgagcga 180	
[1948]	ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac cggggtatg 240	
[1949]	gatgaagctg actattactg tcaggcgtgg gacaccaaca ctgtgatatt cggcggaggg 300	

[1950] accaagctga ccgtcctag 319
[1951] <210> 216
[1952] <211> 8
[1953] <212> PRT
[1954] <213> Homo sapiens
[1955] <400> 216
[1956] Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr
[1957] 1 5
[1958] <210> 217
[1959] <211> 8
[1960] <212> PRT
[1961] <213> Homo sapiens
[1962] <400> 217
[1963] Ile His Pro Ser Ser Gly Gly Thr
[1964] 1 5
[1965] <210> 218
[1966] <211> 16
[1967] <212> PRT
[1968] <213> Homo sapiens
[1969] <400> 218
[1970] Gly Arg Ala Phe Arg Ile Leu Gly Leu Ser Asp Val Phe Val Asn Asp
[1971] 1 5 10 15
[1972] <210> 219
[1973] <211> 6
[1974] <212> PRT
[1975] <213> Homo sapiens
[1976] <400> 219
[1977] Gln Gly Ile Asn Asn Tyr
[1978] 1 5
[1979] <210> 220
[1980] <211> 3
[1981] <212> PRT
[1982] <213> Homo sapiens
[1983] <400> 220
[1984] Ala Ala Ser
[1985] 1
[1986] <210> 221
[1987] <211> 9
[1988] <212> PRT

[1989]	<213> Homo sapiens
[1990]	<400> 221
[1991]	Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr
[1992]	1 5
[1993]	<210> 222
[1994]	<211> 24
[1995]	<212> DNA
[1996]	<213> Homo sapiens
[1997]	<400> 222
[1998]	ggatacacct tcaccaacta ctat 24
[1999]	<210> 223
[2000]	<211> 24
[2001]	<212> DNA
[2002]	<213> Homo sapiens
[2003]	<400> 223
[2004]	atccacccta gtagtggtgg caca 24
[2005]	<210> 224
[2006]	<211> 48
[2007]	<212> DNA
[2008]	<213> Homo sapiens
[2009]	<400> 224
[2010]	gggagagcct ttcggatctt gggactttcg gatgtctttg ttaatgac 48
[2011]	<210> 225
[2012]	<211> 18
[2013]	<212> DNA
[2014]	<213> Homo sapiens
[2015]	<400> 225
[2016]	cagggcatta acaattat 18
[2017]	<210> 226
[2018]	<211> 9
[2019]	<212> DNA
[2020]	<213> Homo sapiens
[2021]	<400> 226
[2022]	gctgcatcc 9
[2023]	<210> 227
[2024]	<211> 27
[2025]	<212> DNA
[2026]	<213> Homo sapiens
[2027]	<400> 227

[2028]	caaaagtata acagtgcccc cttcact 27															
[2029]	<210> 228															
[2030]	<211> 123															
[2031]	<212> PRT															
[2032]	<213> Homo sapiens															
[2033]	<400> 228															
[2034]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[2035]	1				5					10					15	
[2036]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
[2037]					20					25					30	
[2038]	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[2039]					35					40					45	
[2040]	Gly	Ile	Ile	His	Pro	Ser	Ser	Gly	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[2041]					50					55					60	
[2042]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Ser
[2043]																
[2044]	Met	Asp	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2045]																
[2046]	Gly	Arg	Ala	Phe	Arg	Ile	Leu	Gly	Leu	Ser	Asp	Val	Phe	Val	Asn	Asp
[2047]																
[2048]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Val	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
[2049]																
[2050]	<210> 229															
[2051]	<211> 107															
[2052]	<212> PRT															
[2053]	<213> Homo sapiens															
[2054]	<400> 229															
[2055]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[2056]	1					5					10				15	
[2057]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr
[2058]																
[2059]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[2060]																
[2061]	Tyr	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[2062]																
[2063]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ala	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Leu	Ser	Leu	Gln	Pro
[2064]																
[2065]	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Lys	Tyr	Asn	Ser	Ala	Pro	Phe
[2066]																

[2067]	Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
[2068]	100 105
[2069]	<210> 230
[2070]	<211> 370
[2071]	<212> DNA
[2072]	<213> Homo sapiens
[2073]	<400> 230
[2074]	caggtgcagt tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggtt 60
[2075]	tcctgcaagg catctggata caccttcacc aactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
[2076]	cctggacaag gacttgagtg gatgggaata atccacccta gtagtggtgg cacaagctac 180
[2077]	gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtttcc 240
[2078]	atggacctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtat attactgtgg gagagccttt 300
[2079]	cggatcttgg gactttcgga tgtctttggt aatgactggg gccagggaac tgtggtcacc 360
[2080]	gtctcctcag 370
[2081]	<210> 231
[2082]	<211> 322
[2083]	<212> DNA
[2084]	<213> Homo sapiens
[2085]	<400> 231
[2086]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[2087]	atcacttgcc gggcgagtca gggcattaac aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
[2088]	gggaaagtcc ctaagctcct gatctatgct gcatccacat tgcaatcagg ggtcccatct 180
[2089]	cggttcagtg gcagtggatc tgggacagct ttcaccctca ccacctcag cctgcagcct 240
[2090]	gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccttcac ttctggccct 300
[2091]	gggaccaaag tggacatcaa ac 322
[2092]	<210> 232
[2093]	<211> 8
[2094]	<212> PRT
[2095]	<213> Homo sapiens
[2096]	<400> 232
[2097]	Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser Ala
[2098]	1 5
[2099]	<210> 233
[2100]	<211> 8
[2101]	<212> PRT
[2102]	<213> Homo sapiens
[2103]	<400> 233
[2104]	Ile Val Leu Gly Ser Gly Asn Thr
[2105]	1 5

[2106] <210> 234
 [2107] <211> 14
 [2108] <212> PRT
 [2109] <213> Homo sapiens
 [2110] <400> 234
 [2111] Ala Ala Asp Arg Gly Arg Gly Gly Tyr Asn Val Tyr Thr Tyr
 [2112] 1 5 10
 [2113] <210> 235
 [2114] <211> 7
 [2115] <212> PRT
 [2116] <213> Homo sapiens
 [2117] <400> 235
 [2118] Gln Thr Ile Ser Asn Thr Tyr
 [2119] 1 5
 [2120] <210> 236
 [2121] <211> 9
 [2122] <212> PRT
 [2123] <213> Homo sapiens
 [2124] <400> 236
 [2125] Gln Gln Asn Gly Gln Ser Pro Trp Thr
 [2126] 1 5
 [2127] <210> 237
 [2128] <211> 24
 [2129] <212> DNA
 [2130] <213> Homo sapiens
 [2131] <400> 237
 [2132] ggattcacct ttactagctc tgct 24
 [2133] <210> 238
 [2134] <211> 24
 [2135] <212> DNA
 [2136] <213> Homo sapiens
 [2137] <400> 238
 [2138] atcgtccttg gcagcggtac caca 24
 [2139] <210> 239
 [2140] <211> 42
 [2141] <212> DNA
 [2142] <213> Homo sapiens
 [2143] <400> 239
 [2144] gcggcagata ggggtagagg tggatacaat gtatacactt ac 42

[2145] <210> 240
 [2146] <211> 21
 [2147] <212> DNA
 [2148] <213> Homo sapiens
 [2149] <400> 240
 [2150] cagactatta gtaacaccta c 21
 [2151] <210> 241
 [2152] <211> 27
 [2153] <212> DNA
 [2154] <213> Homo sapiens
 [2155] <400> 241
 [2156] cagcagaatg gtcagtcacc ttggacg 27
 [2157] <210> 242
 [2158] <211> 121
 [2159] <212> PRT
 [2160] <213> Homo sapiens
 [2161] <400> 242
 [2162] Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Gln Val Lys Lys Pro Gly Thr
 [2163] 1 5 10 15
 [2164] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Ser
 [2165] 20 25 30
 [2166] Ala Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Pro Glu Trp Ile
 [2167] 35 40 45
 [2168] Gly Trp Ile Val Leu Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [2169] 50 55 60
 [2170] Gln Glu Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Met Ser Thr Ala Thr Ala Tyr
 [2171] 65 70 75 80
 [2172] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [2173] 85 90 95
 [2174] Ala Ala Asp Arg Gly Arg Gly Gly Tyr Asn Val Tyr Thr Tyr Trp Gly
 [2175] 100 105 110
 [2176] Gln Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Ser
 [2177] 115 120
 [2178] <210> 243
 [2179] <211> 108
 [2180] <212> PRT
 [2181] <213> Homo sapiens
 [2182] <400> 243
 [2183] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[2184]	1	5	10	15
[2185]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Thr			
[2186]	20	25	30	
[2187]	Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu			
[2188]	35	40	45	
[2189]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser			
[2190]	50	55	60	
[2191]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu			
[2192]	65	70	75	80
[2193]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Gly Gln Ser Pro			
[2194]	85	90	95	
[2195]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Val Glu Ile Lys			
[2196]	100	105		
[2197]	<210> 244			
[2198]	<211> 364			
[2199]	<212> DNA			
[2200]	<213> Homo sapiens			
[2201]	<400> 244			
[2202]	caaatgcagc tgggtgcagtc tgggcctcaa gtgaagaagc ctgggacctc agtgaaggtc 60			
[2203]	tcctgcaagg cttctggatt cacctttact agctctgcta tgcagtgggt gcggcaggct 120			
[2204]	cgtggacagc gccctgagtg gataggatgg atcgctcttg gcagcggtaa cacaactac 180			
[2205]	gcacagaagt tccaggaaag agtcaccctt accagggaca tgtccactgc tacagcctac 240			
[2206]	atggaactga gcagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc ggcagatagg 300			
[2207]	ggtagaggtg gatacaatgt atacacttac tggggccagg ggaccctggt cgccgtctcc 360			
[2208]	tcag 364			
[2209]	<210> 245			
[2210]	<211> 325			
[2211]	<212> DNA			
[2212]	<213> Homo sapiens			
[2213]	<400> 245			
[2214]	gaaattgtga tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60			
[2215]	ctctcctgca gggccagtca gactattagt aacacctacg tggcctggta ccagcagaaa 120			
[2216]	cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180			
[2217]	gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatccg cagactggag 240			
[2218]	cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagaatggtc agtcaccttg gacgttcggc 300			
[2219]	caagggacca acgtggaaat caaac 325			
[2220]	<210> 246			
[2221]	<211> 8			
[2222]	<212> PRT			

[2223] <213> Homo sapiens
 [2224] <400> 246
 [2225] Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
 [2226] 1 5
 [2227] <210> 247
 [2228] <211> 8
 [2229] <212> PRT
 [2230] <213> Homo sapiens
 [2231] <400> 247
 [2232] Ile Asn Pro Met Thr Gly Ala Thr
 [2233] 1 5
 [2234] <210> 248
 [2235] <211> 18
 [2236] <212> PRT
 [2237] <213> Homo sapiens
 [2238] <400> 248
 [2239] Ala Arg Gly Gly Pro Thr Ser Thr Arg Ile Thr Gly Lys Arg His Phe
 [2240] 1 5 10 15
 [2241] Asp Leu
 [2242] <210> 249
 [2243] <211> 9
 [2244] <212> PRT
 [2245] <213> Homo sapiens
 [2246] <400> 249
 [2247] Ile Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Ser
 [2248] 1 5
 [2249] <210> 250
 [2250] <211> 3
 [2251] <212> PRT
 [2252] <213> Homo sapiens
 [2253] <400> 250
 [2254] Asp Val Thr
 [2255] 1
 [2256] <210> 251
 [2257] <211> 10
 [2258] <212> PRT
 [2259] <213> Homo sapiens
 [2260] <400> 251
 [2261] Ser Ser Tyr Thr Thr Ser Asp Thr Tyr Val

[2262]	1	5	10
[2263]	<210>	252	
[2264]	<211>	24	
[2265]	<212>	DNA	
[2266]	<213>	Homo sapiens	
[2267]	<400>	252	
[2268]	ggatacacct tcaccggcta ctat	24	
[2269]	<210>	253	
[2270]	<211>	24	
[2271]	<212>	DNA	
[2272]	<213>	Homo sapiens	
[2273]	<400>	253	
[2274]	atcaacccta tgactggagc caca	24	
[2275]	<210>	254	
[2276]	<211>	54	
[2277]	<212>	DNA	
[2278]	<213>	Homo sapiens	
[2279]	<400>	254	
[2280]	gcgagaggag gtcctaccag taccgaata acagggaac ggcacttcga tctc	54	
[2281]	<210>	255	
[2282]	<211>	27	
[2283]	<212>	DNA	
[2284]	<213>	Homo sapiens	
[2285]	<400>	255	
[2286]	atcagtgacg ttggtgctta taactct	27	
[2287]	<210>	256	
[2288]	<211>	9	
[2289]	<212>	DNA	
[2290]	<213>	Homo sapiens	
[2291]	<400>	256	
[2292]	gacgtcact	9	
[2293]	<210>	257	
[2294]	<211>	30	
[2295]	<212>	DNA	
[2296]	<213>	Homo sapiens	
[2297]	<400>	257	
[2298]	agctcatata caaccagtga cacttatgtc	30	
[2299]	<210>	258	
[2300]	<211>	125	

[2301]	<212>	PRT
[2302]	<213>	Homo sapiens
[2303]	<400>	258
[2304]	Arg Ala Gln Leu Val Gln Ser Ala Ala Glu Met Lys Asn Pro Gly Ala	
[2305]	1 5 10 15	
[2306]	Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr	
[2307]	20 25 30	
[2308]	Tyr Val His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2309]	35 40 45	
[2310]	Gly Trp Ile Asn Pro Met Thr Gly Ala Thr Lys Ser Pro Gln Lys Phe	
[2311]	50 55 60	
[2312]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Thr Ala Thr His	
[2313]	65 70 75 80	
[2314]	Ile Glu Leu Thr Arg Leu Arg Ser Asp Asp Ser Ala Val Phe Phe Cys	
[2315]	85 90 95	
[2316]	Ala Arg Gly Gly Pro Thr Ser Thr Arg Ile Thr Gly Lys Arg His Phe	
[2317]	100 105 110	
[2318]	Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Ile Thr Val Ala Ser	
[2319]	115 120 125	
[2320]	<210>	259
[2321]	<211>	110
[2322]	<212>	PRT
[2323]	<213>	Homo sapiens
[2324]	<400>	259
[2325]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Glu	
[2326]	1 5 10 15	
[2327]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ile Ser Asp Val Gly Ala Tyr	
[2328]	20 25 30	
[2329]	Asn Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Ser Gly Thr Ala Pro Glu Leu	
[2330]	35 40 45	
[2331]	Ile Ile Tyr Asp Val Thr Asn Arg Pro Ala Gly Val Ser Ser Arg Phe	
[2332]	50 55 60	
[2333]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Trp Leu	
[2334]	65 70 75 80	
[2335]	Gln Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Thr Ser	
[2336]	85 90 95	
[2337]	Asp Thr Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Gln Val Thr Val Leu	
[2338]	100 105 110	
[2339]	<210>	260

[2340]	<211>	376
[2341]	<212>	DNA
[2342]	<213>	Homo sapiens
[2343]	<400>	260
[2344]	cggg'gcgcagt	tggtgcagtc tgcggctgag atgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[2345]	tcctgcgagg	cttctggata caccttcacc ggctactatg tacactggat gcgacaggcc 120
[2346]	cccgacaag	gactagagtg gatgggatgg atcaacccta tgactggagc cacaaagtct 180
[2347]	ccacagaagt	ttcagggcag ggtcacatg accagggaca cttccaccac cgcaaccac 240
[2348]	atagaactga	ctaggctgag atctgacgac agtgccgtct ttttctgtgc gagaggaggt 300
[2349]	cctaccagta	cccgaataac agggaaacgg cacttcgata tctggggccg cggcaccctg 360
[2350]	atcactgtcg	cctcag 376
[2351]	<210>	261
[2352]	<211>	331
[2353]	<212>	DNA
[2354]	<213>	Homo sapiens
[2355]	<400>	261
[2356]	cagtctgccc	tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggagagtc gatcaccatc 60
[2357]	tcctgcactg	gaaccatcag tgacgttggg gcttataact ctgtctcctg gtaccaacaa 120
[2358]	cactcaggca	cagccccga actcatcatt tatgacgtca ctaatcggcc cgcaggggtt 180
[2359]	tcgagtcgct	tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctcttggctc 240
[2360]	cagtctgagg	acgaggctga atattattgc agctcatata caaccagtga cacttatgtc 300
[2361]	ttcggaaagt	ggacccaagt caccgtccta a 331
[2362]	<210>	262
[2363]	<211>	8
[2364]	<212>	PRT
[2365]	<213>	Homo sapiens
[2366]	<400>	262
[2367]	Gly Phe Thr Val Ser Thr Thr Tyr	
[2368]	1	5
[2369]	<210>	263
[2370]	<211>	12
[2371]	<212>	PRT
[2372]	<213>	Homo sapiens
[2373]	<400>	263
[2374]	Ile His Thr Gly Gly Ile Phe Gly Val Gly Gly Thr	
[2375]	1	5 10
[2376]	<210>	264
[2377]	<211>	13
[2378]	<212>	PRT

[2379]	<213> Homo sapiens
[2380]	<400> 264
[2381]	Ala Arg Glu His Arg Gly Thr Ile Asp Ala Phe Asp Ala
[2382]	1 5 10
[2383]	<210> 265
[2384]	<211> 6
[2385]	<212> PRT
[2386]	<213> Homo sapiens
[2387]	<400> 265
[2388]	Gln Asn Ile Arg Asn Tyr
[2389]	1 5
[2390]	<210> 266
[2391]	<211> 3
[2392]	<212> PRT
[2393]	<213> Homo sapiens
[2394]	<400> 266
[2395]	Thr Thr Ser
[2396]	1
[2397]	<210> 267
[2398]	<211> 8
[2399]	<212> PRT
[2400]	<213> Homo sapiens
[2401]	<400> 267
[2402]	Gln Gln Ser Tyr Asp Gly Trp Thr
[2403]	1 5
[2404]	<210> 268
[2405]	<211> 24
[2406]	<212> DNA
[2407]	<213> Homo sapiens
[2408]	<400> 268
[2409]	ggattcaccg tcagtaccac ctac 24
[2410]	<210> 269
[2411]	<211> 36
[2412]	<212> DNA
[2413]	<213> Homo sapiens
[2414]	<400> 269
[2415]	attcataccg gtggcatttt tggcgttggc ggtaca 36
[2416]	<210> 270
[2417]	<211> 39

[2418]	<212> DNA
[2419]	<213> Homo sapiens
[2420]	<400> 270
[2421]	gcgagggaac atcggggaac tatcgatgct tttgatgcc 39
[2422]	<210> 271
[2423]	<211> 18
[2424]	<212> DNA
[2425]	<213> Homo sapiens
[2426]	<400> 271
[2427]	cagaacattc gaaattat 18
[2428]	<210> 272
[2429]	<211> 9
[2430]	<212> DNA
[2431]	<213> Homo sapiens
[2432]	<400> 272
[2433]	actacatcc 9
[2434]	<210> 273
[2435]	<211> 24
[2436]	<212> DNA
[2437]	<213> Homo sapiens
[2438]	<400> 273
[2439]	caacagagtt acgatgggtg gacg 24
[2440]	<210> 274
[2441]	<211> 124
[2442]	<212> PRT
[2443]	<213> Homo sapiens
[2444]	<400> 274
[2445]	Glu Val Arg Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2446]	1 5 10 15
[2447]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Thr Thr
[2448]	20 25 30
[2449]	Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2450]	35 40 45
[2451]	Ser Leu Ile His Thr Gly Gly Ile Phe Gly Val Gly Gly Thr Ser Tyr
[2452]	50 55 60
[2453]	Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
[2454]	65 70 75 80
[2455]	Asn Thr Val Ser Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala
[2456]	85 90 95

[2457]	Ile Tyr Phe Cys Ala Arg Glu His Arg Gly Thr Ile Asp Ala Phe Asp
[2458]	100 105 110
[2459]	Ala Trp Gly Gln Gly Thr Val Val Ile Val Ser Ser
[2460]	115 120
[2461]	<210> 275
[2462]	<211> 106
[2463]	<212> PRT
[2464]	<213> Homo sapiens
[2465]	<400> 275
[2466]	Asp Ile His Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2467]	1 5 10 15
[2468]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Asn Tyr
[2469]	20 25 30
[2470]	Leu Asn Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2471]	35 40 45
[2472]	Tyr Thr Thr Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2473]	50 55 60
[2474]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Asn Ser Leu Gln Pro
[2475]	65 70 75 80
[2476]	Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asp Gly Trp Thr
[2477]	85 90 95
[2478]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Met Lys
[2479]	100 105
[2480]	<210> 276
[2481]	<211> 373
[2482]	<212> DNA
[2483]	<213> Homo sapiens
[2484]	<400> 276
[2485]	gaggtgcgac tggaggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[2486]	tcctgtgcag cctctggatt caccgtcagt accacctaca tggcctgggt ccgccaggct 120
[2487]	ccaggggaagg ggctggaatg ggtctcactt attcataccg gtggcatttt tggcgttggc 180
[2488]	ggtacatcct acgcagactc cgtgaagggc agattcacca tctccagaga cacttccaag 240
[2489]	aacacagtgt ctcttcaaat gagcagcctg agagtcgagg acacggccat ctattttctgt 300
[2490]	gcgagggaac atcggggaac tatcgatgct tttgatgcct ggggccaagg gacagtggtc 360
[2491]	atcgtctctt cag 373
[2492]	<210> 277
[2493]	<211> 319
[2494]	<212> DNA
[2495]	<213> Homo sapiens

[2496] <400> 277
 [2497] gacatccaca tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
 [2498] atcacttgcc gggcaagtca gaacattcga aattatttaa attggtatca acataaacca 120
 [2499] gggaaagccc ctaaactcct gatctatact acatcccgtc tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 [2500] aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccgtcaacag cctgcaacca 240
 [2501] gaagactttg caagttacta ctgtcaacag agttacgatg ggtggacgtt cggccagggg 300
 [2502] accaaggtgg aaatgaaac 319
 [2503] <210> 278
 [2504] <211> 8
 [2505] <212> PRT
 [2506] <213> Homo sapiens
 [2507] <400> 278
 [2508] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Glu
 [2509] 1 5
 [2510] <210> 279
 [2511] <211> 8
 [2512] <212> PRT
 [2513] <213> Homo sapiens
 [2514] <400> 279
 [2515] Ile Asp Phe Thr Gly Ser Thr Ile
 [2516] 1 5
 [2517] <210> 280
 [2518] <211> 16
 [2519] <212> PRT
 [2520] <213> Homo sapiens
 [2521] <400> 280
 [2522] Val Arg Asp Ala Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 [2523] 1 5 10 15
 [2524] <210> 281
 [2525] <211> 9
 [2526] <212> PRT
 [2527] <213> Homo sapiens
 [2528] <400> 281
 [2529] Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp
 [2530] 1 5
 [2531] <210> 282
 [2532] <211> 3
 [2533] <212> PRT
 [2534] <213> Homo sapiens

[2535] <400> 282
[2536] Gly Asn Asn
[2537] 1
[2538] <210> 283
[2539] <211> 11
[2540] <212> PRT
[2541] <213> Homo sapiens
[2542] <400> 283
[2543] Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Asn Gly Trp Val
[2544] 1 5 10
[2545] <210> 284
[2546] <211> 24
[2547] <212> DNA
[2548] <213> Homo sapiens
[2549] <400> 284
[2550] ggattcactt tcagtagcta tgag 24
[2551] <210> 285
[2552] <211> 24
[2553] <212> DNA
[2554] <213> Homo sapiens
[2555] <400> 285
[2556] attgatttta ctggctcaac catc 24
[2557] <210> 286
[2558] <211> 48
[2559] <212> DNA
[2560] <213> Homo sapiens
[2561] <400> 286
[2562] gtgagagatg cgggccgttg gggcaccagt tgggtactact ttgactat 48
[2563] <210> 287
[2564] <211> 27
[2565] <212> DNA
[2566] <213> Homo sapiens
[2567] <400> 287
[2568] agctccaaca tcggggcagg ttatgat 27
[2569] <210> 288
[2570] <211> 9
[2571] <212> DNA
[2572] <213> Homo sapiens
[2573] <400> 288

[2574] ggtaacaac 9
 [2575] <210> 289
 [2576] <211> 33
 [2577] <212> DNA
 [2578] <213> Homo sapiens
 [2579] <400> 289
 [2580] cagtcgtatg acagcagcct gaatggttgg gtg 33
 [2581] <210> 290
 [2582] <211> 123
 [2583] <212> PRT
 [2584] <213> Homo sapiens
 [2585] <400> 290
 [2586] Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Arg
 [2587] 1 5 10 15
 [2588] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 [2589] 20 25 30
 [2590] Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 [2591] 35 40 45
 [2592] Ala Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [2593] 50 55 60
 [2594] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Arg Asn Ser Leu Tyr
 [2595] 65 70 75 80
 [2596] Leu Gln Met Asn Lys Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [2597] 85 90 95
 [2598] Val Arg Asp Ala Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 [2599] 100 105 110
 [2600] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [2601] 115 120
 [2602] <210> 291
 [2603] <211> 111
 [2604] <212> PRT
 [2605] <213> Homo sapiens
 [2606] <400> 291
 [2607] Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 [2608] 1 5 10 15
 [2609] Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Leu Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 [2610] 20 25 30
 [2611] Tyr Asp Ile His Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 [2612] 35 40 45

[2613]	Leu Ile Tyr Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe	
[2614]	50	60
[2615]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Val Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu	
[2616]	65	75
[2617]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser	
[2618]	85	95
[2619]	Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu	
[2620]	100	110
[2621]	<210> 292	
[2622]	<211> 370	
[2623]	<212> DNA	
[2624]	<213> Homo sapiens	
[2625]	<400> 292	
[2626]	gcggtgcagc tgggtggagtc tgggggcggc ttggcacagc ctggacggtc cctgaggctc	60
[2627]	tcgtgtaaag tgtctggatt cactttcagt agctatgaga tgaactgggt ccgccaggct	120
[2628]	ccagggaagg ggctggagtg gattgcatac attgatttta ctggctcaac catctactac	180
[2629]	gcagactctg tgaaggagc attcaccatt tccagagaca ccgccaggaa ctcactctat	240
[2630]	ctgcagatga acaaattgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg	300
[2631]	ggccgttggg gcaccagttg gtactacttt gactattggg gccagggaac cctggtcacc	360
[2632]	gtctcctcag	370
[2633]	<210> 293	
[2634]	<211> 334	
[2635]	<212> DNA	
[2636]	<213> Homo sapiens	
[2637]	<400> 293	
[2638]	cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc	60
[2639]	tcctgcactg ggctcagctc caacatcggg gcaggttatg atatacactg gtatcagcag	120
[2640]	attccaggaa aagcccccaa actcctcatt tatggtaaca acaatcggcc ctcaggggtc	180
[2641]	cctgaccgat tctctggctc taagtctggc acctcagttt ccctggccat cactgggctc	240
[2642]	caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcgtatg acagcagcct gaatggttgg	300
[2643]	gtgttcggcg gagggaccag gttgaccgtc ctaa	334
[2644]	<210> 294	
[2645]	<211> 123	
[2646]	<212> PRT	
[2647]	<213> Homo sapiens	
[2648]	<400> 294	
[2649]	Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Ala Gln Pro Gly Arg	
[2650]	1	15
[2651]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	

[2652]	20	25	30
[2653]	Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile		
[2654]	35	40	45
[2655]	Ala Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[2656]	50	55	60
[2657]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Arg Asn Ser Leu Tyr		
[2658]	65	70	75
[2659]	Leu Gln Met Asn Lys Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2660]	85	90	95
[2661]	Val Arg Asp Ala Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr		
[2662]	100	105	110
[2663]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[2664]	115	120	
[2665]	<210> 295		
[2666]	<211> 370		
[2667]	<212> DNA		
[2668]	<213> Homo sapiens		
[2669]	<400> 295		
[2670]	gcggtgcagc tgggtggagtc tgggggcgac ttggcacagc ctggacggtc cctgaggctc	60	
[2671]	tcgtgtaaag tgtctggatt cactttcagt agctatgaga tgaactgggt ccgccaggct	120	
[2672]	ccaggggaagg ggctggagtg gattgcatac attgatttta ctggctcaac catctactac	180	
[2673]	gcagactctg tgaagggacg attcaccatt tccagagaca ccgccaggaa ctcactctat	240	
[2674]	ctgcagatga acaaattgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg	300	
[2675]	ggccgttggg gcaccagttg gtactacttt gactattggg gccagggaac cctggtcacc	360	
[2676]	gtctcctcag	370	
[2677]	<210> 296		
[2678]	<211> 8		
[2679]	<212> PRT		
[2680]	<213> Homo sapiens		
[2681]	<400> 296		
[2682]	Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Glu		
[2683]	1	5	
[2684]	<210> 297		
[2685]	<211> 8		
[2686]	<212> PRT		
[2687]	<213> Homo sapiens		
[2688]	<400> 297		
[2689]	Ile Asp Phe Thr Gly Ser Ile Ile		
[2690]	1	5	

[2691] <210> 298
[2692] <211> 16
[2693] <212> PRT
[2694] <213> Homo sapiens
[2695] <400> 298
[2696] Ala Arg Asp Gly Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2697] 1 5 10 15
[2698] <210> 299
[2699] <211> 9
[2700] <212> PRT
[2701] <213> Homo sapiens
[2702] <400> 299
[2703] Ser Ser Asn Phe Gly Ala Gly Tyr Asp
[2704] 1 5
[2705] <210> 300
[2706] <211> 2
[2707] <212> PRT
[2708] <213> Homo sapiens
[2709] <400> 300
[2710] Gly Ser
[2711] 1
[2712] <210> 301
[2713] <211> 11
[2714] <212> PRT
[2715] <213> Homo sapiens
[2716] <400> 301
[2717] Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Trp Val
[2718] 1 5 10
[2719] <210> 302
[2720] <211> 24
[2721] <212> DNA
[2722] <213> Homo sapiens
[2723] <400> 302
[2724] ggattcacct tcagttctca tgag 24
[2725] <210> 303
[2726] <211> 24
[2727] <212> DNA
[2728] <213> Homo sapiens
[2729] <400> 303

[2730] attgatttta ctggcagtat tata 24
 [2731] <210> 304
 [2732] <211> 48
 [2733] <212> DNA
 [2734] <213> Homo sapiens
 [2735] <400> 304
 [2736] gcgagagatg ggggtcgttg gggcaccagt tggctactact ttgactac 48
 [2737] <210> 305
 [2738] <211> 27
 [2739] <212> DNA
 [2740] <213> Homo sapiens
 [2741] <400> 305
 [2742] agttccaact tcggggcagg ttatgat 27
 [2743] <210> 306
 [2744] <211> 6
 [2745] <212> DNA
 [2746] <213> Homo sapiens
 [2747] <400> 306
 [2748] ggtagc 6
 [2749] <210> 307
 [2750] <211> 33
 [2751] <212> DNA
 [2752] <213> Homo sapiens
 [2753] <400> 307
 [2754] cagtcctatg acagcagcct gagcgcttgg gtg 33
 [2755] <210> 308
 [2756] <211> 123
 [2757] <212> PRT
 [2758] <213> Homo sapiens
 [2759] <400> 308
 [2760] Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
 [2761] 1 5 10 15
 [2762] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
 [2763] 20 25 30
 [2764] Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 [2765] 35 40 45
 [2766] Ser Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [2767] 50 55 60
 [2768] Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Ser Leu Phe

[2769]	65	70	75	80
[2770]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys			
[2771]		85	90	95
[2772]	Ala Arg Asp Gly Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr			
[2773]		100	105	110
[2774]	Trp Gly Gln Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser			
[2775]		115	120	
[2776]	<210> 309			
[2777]	<211> 110			
[2778]	<212> PRT			
[2779]	<213> Homo sapiens			
[2780]	<400> 309			
[2781]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln			
[2782]	1	5	10	15
[2783]	Arg Val Thr Ile Thr Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Phe Gly Ala Gly			
[2784]		20	25	30
[2785]	Tyr Asp Gly His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu			
[2786]		35	40	45
[2787]	Leu Ile Tyr Gly Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser			
[2788]		50	55	60
[2789]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Val Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln			
[2790]	65	70	75	80
[2791]	Ala Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu			
[2792]		85	90	95
[2793]	Ser Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
[2794]		100	105	110
[2795]	<210> 310			
[2796]	<211> 370			
[2797]	<212> DNA			
[2798]	<213> Homo sapiens			
[2799]	<400> 310			
[2800]	gcggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacggc ctggagggtc cctgagactc 60			
[2801]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tctcatgaga tgcactgggt ccgccaggct 120			
[2802]	ccagggaagg ggctggaatg gctttcatac attgatttta ctggcagtat tatatactac 180			
[2803]	gcagactctg tgaggggtcg gttcaccatc tccagagaca acaccaaaaa gtcactgttt 240			
[2804]	ctgcaaatga acagcctgag agacgaggat acggtctttt attactgtgc gagagatggg 300			
[2805]	ggtcgttggg gcaccagttg gtactacttt gactactggg gccagggagt cctggtcacc 360			
[2806]	gtctcctcag 370			
[2807]	<210> 311			

[2808]	<211> 331
[2809]	<212> DNA
[2810]	<213> Homo sapiens
[2811]	<400> 311
[2812]	cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccata 60
[2813]	acctgcactg ggagcagttc caacttcggg gcaggttatg atggacactg gtaccagcaa 120
[2814]	cttccaggaa cagcccccaa actcctcatt tatggttagca atcgccctc aggggtccct 180
[2815]	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagtctccc tggccatcac tgggctccag 240
[2816]	gctgacgatg aggctgatta ttactgccag tcctatgaca gcagcctgag cgcttgggtg 300
[2817]	ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta c 331
[2818]	<210> 312
[2819]	<211> 8
[2820]	<212> PRT
[2821]	<213> Homo sapiens
[2822]	<400> 312
[2823]	Ile Asp Phe Thr Gly Ser Ser Ile
[2824]	1 5
[2825]	<210> 313
[2826]	<211> 24
[2827]	<212> DNA
[2828]	<213> Homo sapiens
[2829]	<400> 313
[2830]	attgatttta ctggcagtag tata 24
[2831]	<210> 314
[2832]	<211> 123
[2833]	<212> PRT
[2834]	<213> Homo sapiens
[2835]	<400> 314
[2836]	Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
[2837]	1 5 10 15
[2838]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
[2839]	20 25 30
[2840]	Glu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[2841]	35 40 45
[2842]	Ser Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2843]	50 55 60
[2844]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Lys Ser Leu Phe
[2845]	65 70 75 80
[2846]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

[2847]	85	90	95
[2848]	Ala Arg Asp Gly Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr		
[2849]	100	105	110
[2850]	Trp Gly Gln Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser		
[2851]	115	120	
[2852]	<210> 315		
[2853]	<211> 370		
[2854]	<212> DNA		
[2855]	<213> Homo sapiens		
[2856]	<400> 315		
[2857]	gcggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacggc ctggagggtc cctgagactc	60	
[2858]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tctcatgaga tgcactgggt ccgccaggct	120	
[2859]	ccagggaagg ggctggaatg gctttcatac attgatTTTA ctggcagtag tatatactac	180	
[2860]	gcagactctg tgaggggtcg gttcaccatc tccagagaca ataccaaaaa gtcactgttt	240	
[2861]	ctgcaaatga acagcctgag agacgaggat acggctcttt attactgtgc gagagatggg	300	
[2862]	ggtcgttggg gcaccagttg gtactacttt gactactggg gccagggagt cctggtcacc	360	
[2863]	gtctcctcag	370	
[2864]	<210> 316		
[2865]	<211> 8		
[2866]	<212> PRT		
[2867]	<213> Homo sapiens		
[2868]	<400> 316		
[2869]	Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr		
[2870]	1	5	
[2871]	<210> 317		
[2872]	<211> 8		
[2873]	<212> PRT		
[2874]	<213> Homo sapiens		
[2875]	<400> 317		
[2876]	Phe Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr		
[2877]	1	5	
[2878]	<210> 318		
[2879]	<211> 23		
[2880]	<212> PRT		
[2881]	<213> Homo sapiens		
[2882]	<400> 318		
[2883]	Ala Lys Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe		
[2884]	1	5	10 15
[2885]	Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val		

[2886]	20
[2887]	<210> 319
[2888]	<211> 8
[2889]	<212> PRT
[2890]	<213> Homo sapiens
[2891]	<400> 319
[2892]	Ser Ser Asn Ile Gly Lys Asn Tyr
[2893]	1 5
[2894]	<210> 320
[2895]	<211> 3
[2896]	<212> PRT
[2897]	<213> Homo sapiens
[2898]	<400> 320
[2899]	Lys Asn Asn
[2900]	1
[2901]	<210> 321
[2902]	<211> 11
[2903]	<212> PRT
[2904]	<213> Homo sapiens
[2905]	<400> 321
[2906]	Ser Ala Trp Asp Gly Ser Leu Ser Arg Pro Leu
[2907]	1 5 10
[2908]	<210> 322
[2909]	<211> 24
[2910]	<212> DNA
[2911]	<213> Homo sapiens
[2912]	<400> 322
[2913]	ggatacacct tcaccgacta ctat 24
[2914]	<210> 323
[2915]	<211> 24
[2916]	<212> DNA
[2917]	<213> Homo sapiens
[2918]	<400> 323
[2919]	ttcaacccta acagtgggtgg caca 24
[2920]	<210> 324
[2921]	<211> 69
[2922]	<212> DNA
[2923]	<213> Homo sapiens
[2924]	<400> 324

[2925] gcgaaagatt ccgcgaaaac tgcgagtgc tttatggac tgaacttctt ctactacggt 60
 [2926] atggacgtc 69
 [2927] <210> 325
 [2928] <211> 24
 [2929] <212> DNA
 [2930] <213> Homo sapiens
 [2931] <400> 325
 [2932] agttccaaca tcggaaagaa ttat 24
 [2933] <210> 326
 [2934] <211> 9
 [2935] <212> DNA
 [2936] <213> Homo sapiens
 [2937] <400> 326
 [2938] aagaataat 9
 [2939] <210> 327
 [2940] <211> 33
 [2941] <212> DNA
 [2942] <213> Homo sapiens
 [2943] <400> 327
 [2944] tcagcgtggg atggcagcct gagtcgtcca cta 33
 [2945] <210> 328
 [2946] <211> 130
 [2947] <212> PRT
 [2948] <213> Homo sapiens
 [2949] <400> 328
 [2950] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 [2951] 1 5 10 15
 [2952] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [2953] 20 25 30
 [2954] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 [2955] 35 40 45
 [2956] Gly Trp Phe Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Phe Val Gln Asn Phe
 [2957] 50 55 60
 [2958] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 [2959] 65 70 75 80
 [2960] Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [2961] 85 90 95
 [2962] Ala Lys Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe
 [2963] 100 105 110

[2964]	Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
[2965]	115 120 125
[2966]	Ser Ser
[2967]	130
[2968]	<210> 329
[2969]	<211> 110
[2970]	<212> PRT
[2971]	<213> Homo sapiens
[2972]	<400> 329
[2973]	Gln Ser Val Leu Ser Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
[2974]	1 5 10 15
[2975]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Lys Asn
[2976]	20 25 30
[2977]	Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
[2978]	35 40 45
[2979]	Met Phe Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
[2980]	50 55 60
[2981]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
[2982]	65 70 75 80
[2983]	Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Gly Ser Leu
[2984]	85 90 95
[2985]	Ser Arg Pro Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
[2986]	100 105 110
[2987]	<210> 330
[2988]	<211> 391
[2989]	<212> DNA
[2990]	<213> Homo sapiens
[2991]	<400> 330
[2992]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgaa gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[2993]	tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tacactgggt gcgacaggcc 120
[2994]	cctggacaag gacttgagtg gatgggctgg ttcaacccta acagtgggtg cacaaacttt 180
[2995]	gtacagaact ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
[2996]	atggagctca gcaggctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gaaagattcc 300
[2997]	gcgaaaactg cgagtgetta ttatggactg aacttcttct actacggtat ggacgtctgg 360
[2998]	ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca g 391
[2999]	<210> 331
[3000]	<211> 331
[3001]	<212> DNA
[3002]	<213> Homo sapiens

[3003]	<400> 331
[3004]	cagtctgtac tgagtcagcc accctcagca tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
[3005]	tcttgttctg gaagcagttc caacatcgga aagaattatg tatattggta ccagcaggtc 120
[3006]	ccaggaacgg cccccaact cctcatgttt aagaataatc agcgaccctc aggggtccct 180
[3007]	gaccgattct ctggctcaa gtctggcacc tctgcctccc tggccatcag tgggctccgg 240
[3008]	tccgaggatg aggctgatta ttattgttca gcgtgggatg gcagcctgag tcgtccacta 300
[3009]	ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta g 331
[3010]	<210> 332
[3011]	<211> 23
[3012]	<212> PRT
[3013]	<213> Homo sapiens
[3014]	<400> 332
[3015]	Ala Arg Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe
[3016]	1 5 10 15
[3017]	Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[3018]	20
[3019]	<210> 333
[3020]	<211> 69
[3021]	<212> DNA
[3022]	<213> Homo sapiens
[3023]	<400> 333
[3024]	gcgagagatt ccgcgaaaac tgcgagtgtt tattatggac tgaacttctt ctactacggt 60
[3025]	atggacgtc 69
[3026]	<210> 334
[3027]	<211> 130
[3028]	<212> PRT
[3029]	<213> Homo sapiens
[3030]	<400> 334
[3031]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
[3032]	1 5 10 15
[3033]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[3034]	20 25 30
[3035]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3036]	35 40 45
[3037]	Gly Trp Phe Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Phe Val Gln Asn Phe
[3038]	50 55 60
[3039]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[3040]	65 70 75 80
[3041]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

[3042]	85	90	95
[3043]	Ala Arg Asp Ser Ala Lys Thr Ala Ser Ala Tyr Tyr Gly Leu Asn Phe		
[3044]	100	105	110
[3045]	Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val		
[3046]	115	120	125
[3047]	Ser Ser		
[3048]	130		
[3049]	<210> 335		
[3050]	<211> 391		
[3051]	<212> DNA		
[3052]	<213> Homo sapiens		
[3053]	<400> 335		
[3054]	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgaa gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc	60	
[3055]	tcctgcaagg cttctggata caccttcacc gactactata tacactgggt gcgacaggcc	120	
[3056]	cctggacaag gacttgagtg gatgggctgg ttcaacccta acagtgggtg cacaactttt	180	
[3057]	gtacagaact ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac	240	
[3058]	atggagctca gcaggctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagattcc	300	
[3059]	gcgaaaactg cgagtgccta ttatggactg aacttcttct actacggtat ggacgtctgg	360	
[3060]	ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca g	391	
[3061]	<210> 336		
[3062]	<211> 8		
[3063]	<212> PRT		
[3064]	<213> Homo sapiens		
[3065]	<400> 336		
[3066]	Gly Phe Arg Phe Asn Glu Phe Asn		
[3067]	1 5		
[3068]	<210> 337		
[3069]	<211> 8		
[3070]	<212> PRT		
[3071]	<213> Homo sapiens		
[3072]	<400> 337		
[3073]	Ile Ser Ile Asp Gly Arg His Lys		
[3074]	1 5		
[3075]	<210> 338		
[3076]	<211> 16		
[3077]	<212> PRT		
[3078]	<213> Homo sapiens		
[3079]	<400> 338		
[3080]	Val Thr Asp Gly Lys Ala Val Asp Gly Phe Ser Gly Ile Leu Glu Phe		

[3081]	1	5	10	15
[3082]	<210> 339			
[3083]	<211> 6			
[3084]	<212> PRT			
[3085]	<213> Homo sapiens			
[3086]	<400> 339			
[3087]	Gln Ser Val Gly Gly Tyr			
[3088]	1	5		
[3089]	<210> 340			
[3090]	<211> 3			
[3091]	<212> PRT			
[3092]	<213> Homo sapiens			
[3093]	<400> 340			
[3094]	Asp Ala Ser			
[3095]	1			
[3096]	<210> 341			
[3097]	<211> 10			
[3098]	<212> PRT			
[3099]	<213> Homo sapiens			
[3100]	<400> 341			
[3101]	Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Pro Leu Thr			
[3102]	1	5	10	
[3103]	<210> 342			
[3104]	<211> 24			
[3105]	<212> DNA			
[3106]	<213> Homo sapiens			
[3107]	<400> 342			
[3108]	ggattcaggt tcaatgaatt taat 24			
[3109]	<210> 343			
[3110]	<211> 24			
[3111]	<212> DNA			
[3112]	<213> Homo sapiens			
[3113]	<400> 343			
[3114]	atctcaattg atgggagaca caaa 24			
[3115]	<210> 344			
[3116]	<211> 48			
[3117]	<212> DNA			
[3118]	<213> Homo sapiens			
[3119]	<400> 344			

[3120] gtgacagatg ggaaagcagt ggatgggttt tccggaattt tagagttc 48
 [3121] <210> 345
 [3122] <211> 18
 [3123] <212> DNA
 [3124] <213> Homo sapiens
 [3125] <400> 345
 [3126] cagagtgttg gcggctac 18
 [3127] <210> 346
 [3128] <211> 9
 [3129] <212> DNA
 [3130] <213> Homo sapiens
 [3131] <400> 346
 [3132] gatgcatcc 9
 [3133] <210> 347
 [3134] <211> 30
 [3135] <212> DNA
 [3136] <213> Homo sapiens
 [3137] <400> 347
 [3138] cagcagcgta acaactggcc accactcact 30
 [3139] <210> 348
 [3140] <211> 123
 [3141] <212> PRT
 [3142] <213> Homo sapiens
 [3143] <400> 348
 [3144] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 [3145] 1 5 10 15
 [3146] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Arg Phe Asn Glu Phe
 [3147] 20 25 30
 [3148] Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [3149] 35 40 45
 [3150] Ala Val Ile Ser Ile Asp Gly Arg His Lys Tyr Asn Ala Asp Ser Val
 [3151] 50 55 60
 [3152] Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Leu Tyr
 [3153] 65 70 75 80
 [3154] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 [3155] 85 90 95
 [3156] Val Thr Asp Gly Lys Ala Val Asp Gly Phe Ser Gly Ile Leu Glu Phe
 [3157] 100 105 110
 [3158] Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Thr

[3159]	115	120
[3160]	<210> 349	
[3161]	<211> 108	
[3162]	<212> PRT	
[3163]	<213> Homo sapiens	
[3164]	<400> 349	
[3165]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[3166]	1 5 10 15	
[3167]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Trp Ala Ser Gln Ser Val Gly Gly Tyr	
[3168]	20 25 30	
[3169]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[3170]	35 40 45	
[3171]	Tyr Asp Ala Ser Ile Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[3172]	50 55 60	
[3173]	Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Pro	
[3174]	65 70 75 80	
[3175]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Pro	
[3176]	85 90 95	
[3177]	Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[3178]	100 105	
[3179]	<210> 350	
[3180]	<211> 370	
[3181]	<212> DNA	
[3182]	<213> Homo sapiens	
[3183]	<400> 350	
[3184]	caggtgcaac tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60	
[3185]	tcctgtgcag cctctggatt caggttcaat gaatttaata tgcactgggt ccgccaggct 120	
[3186]	ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcagtt atctcaattg atgggagaca caaatacaac 180	
[3187]	gcagactccg tggagggccg attcaccatc tccagagaca attccagaaa cactctttat 240	
[3188]	ctgcaaatga acagcctgag agttgaggac acggctcttt attactgtgt gacagatggg 300	
[3189]	aaagcagtgg atgggttttc cggaatttta gagttctggg gccagggaac cccagtcacc 360	
[3190]	gtctccacag 370	
[3191]	<210> 351	
[3192]	<211> 325	
[3193]	<212> DNA	
[3194]	<213> Homo sapiens	
[3195]	<400> 351	
[3196]	gaaattgtgt tgacacagtc tccggccacc ctgtctttgt ctccagggga gagagccacc 60	
[3197]	ctctcctgct gggccagtca gagtgttggc ggctacttag cctggtacca acaaaaacct 120	

[3198] ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccatca gggccactgg catcccagcc 180
[3199] aggttcagtg gcagtgggtc tgggacacac ttactctca ccatcaatag cctcgagcct 240
[3200] gaagattttg ccgtttatta ctgtcagcag cgtaacaact ggccaccact cactttcggc 300
[3201] ggagggacca aggtggagat caaac 325
[3202] <210> 352
[3203] <211> 8
[3204] <212> PRT
[3205] <213> Homo sapiens
[3206] <400> 352
[3207] Gly Phe Ser Phe Ser Asn Phe Glu
[3208] 1 5
[3209] <210> 353
[3210] <211> 24
[3211] <212> DNA
[3212] <213> Homo sapiens
[3213] <400> 353
[3214] ggattcagtt tcagtaactt tgag 24
[3215] <210> 354
[3216] <211> 24
[3217] <212> DNA
[3218] <213> Homo sapiens
[3219] <400> 354
[3220] attgatttta ctggctctac catc 24
[3221] <210> 355
[3222] <211> 48
[3223] <212> DNA
[3224] <213> Homo sapiens
[3225] <400> 355
[3226] gtgagagatg cgggccgttg gggcaccagt tggactatt ttgactat 48
[3227] <210> 356
[3228] <211> 33
[3229] <212> DNA
[3230] <213> Homo sapiens
[3231] <400> 356
[3232] cagtcatatg acagcagcct gaatggttgg gtg 33
[3233] <210> 357
[3234] <211> 123
[3235] <212> PRT
[3236] <213> Homo sapiens

[3237]	<400> 357
[3238]	Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Arg
[3239]	1 5 10 15
[3240]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Phe
[3241]	20 25 30
[3242]	Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[3243]	35 40 45
[3244]	Ala Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
[3245]	50 55 60
[3246]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Arg Asn Ser Leu Tyr
[3247]	65 70 75 80
[3248]	Leu Gln Met Asn Lys Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3249]	85 90 95
[3250]	Val Arg Asp Ala Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[3251]	100 105 110
[3252]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3253]	115 120
[3254]	<210> 358
[3255]	<211> 370
[3256]	<212> DNA
[3257]	<213> Homo sapiens
[3258]	<400> 358
[3259]	gcggtgcagc tgggtggaatc cgggggcggc ttggcacagc ctggacggtc cctgaggctc 60
[3260]	tcgtgtaaag tgtccggatt cagtttcagt aactttgaga tgaactgggt ccgccaggct 120
[3261]	ccaggggaagg ggctggagtg gattgcatat attgatttta ctggctctac catctactac 180
[3262]	tcagactctg tgaagggacg gtttaccatt tccagagaca ccgccaggaa ctcactctat 240
[3263]	ctgcagatga acaaattgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg 300
[3264]	ggccgttggg gcaccagttg gtactatatt gactattggg gccagggcac cctggtcacc 360
[3265]	gtctcctcag 370
[3266]	<210> 359
[3267]	<211> 334
[3268]	<212> DNA
[3269]	<213> Homo sapiens
[3270]	<400> 359
[3271]	cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
[3272]	tcttgcaactg ggctcagctc caacatcggg gcaggttatg atatacactg gtatcagcag 120
[3273]	attccaggaa aagcccccaa actcctcacc tatggtaaca acaatcggcc ctcaggggtc 180
[3274]	cctgaccgat tctctggctc taagtctggc acctcagtct ccctggccat cactgggctc 240
[3275]	caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcatatg acagcagcct gaatggttgg 300

[3276] gtgttcggcg gagggaccag gttgaccgtc ctaa 334
[3277] <210> 360
[3278] <211> 8
[3279] <212> PRT
[3280] <213> Homo sapiens
[3281] <400> 360
[3282] Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Glu
[3283] 1 5
[3284] <210> 361
[3285] <211> 11
[3286] <212> PRT
[3287] <213> Homo sapiens
[3288] <400> 361
[3289] Gln Ser Tyr Asp Asn Ser Leu Asn Gly Trp Val
[3290] 1 5 10
[3291] <210> 362
[3292] <211> 24
[3293] <212> DNA
[3294] <213> Homo sapiens
[3295] <400> 362
[3296] ggattcacct tcggaagcta tgaa 24
[3297] <210> 363
[3298] <211> 24
[3299] <212> DNA
[3300] <213> Homo sapiens
[3301] <400> 363
[3302] attgacttta ctggttcaac catc 24
[3303] <210> 364
[3304] <211> 48
[3305] <212> DNA
[3306] <213> Homo sapiens
[3307] <400> 364
[3308] gtgagagatg cgggccgctg gggcaccagt tggattact ttgactat 48
[3309] <210> 365
[3310] <211> 9
[3311] <212> DNA
[3312] <213> Homo sapiens
[3313] <400> 365
[3314] ggcaacaac 9

[3315]	<210>	366
[3316]	<211>	33
[3317]	<212>	DNA
[3318]	<213>	Homo sapiens
[3319]	<400>	366
[3320]	cagtcctatg acaacagcct gaatggttgg gtg 33	
[3321]	<210>	367
[3322]	<211>	123
[3323]	<212>	PRT
[3324]	<213>	Homo sapiens
[3325]	<400>	367
[3326]	Ala Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Pro Gly Arg	
[3327]	1	5 10 15
[3328]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gln Val Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr	
[3329]	20	25 30
[3330]	Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile	
[3331]	35	40 45
[3332]	Ala Tyr Ile Asp Phe Thr Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[3333]	50	55 60
[3334]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Thr Ala Arg Asn Ser Leu Tyr	
[3335]	65	70 75 80
[3336]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3337]	85	90 95
[3338]	Val Arg Asp Ala Gly Arg Trp Gly Thr Ser Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr	
[3339]	100	105 110
[3340]	Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Pro	
[3341]	115	120
[3342]	<210>	368
[3343]	<211>	111
[3344]	<212>	PRT
[3345]	<213>	Homo sapiens
[3346]	<400>	368
[3347]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln	
[3348]	1	5 10 15
[3349]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ile Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly	
[3350]	20	25 30
[3351]	Tyr Asp Ile His Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu	
[3352]	35	40 45
[3353]	Leu Val Tyr Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe	

[3354]	50	55	60
[3355]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Val Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu		
[3356]	65	70	75
[3357]	Gln Val Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser		80
[3358]		85	90
[3359]	Leu Asn Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu		95
[3360]		100	105
[3361]	<210> 369		110
[3362]	<211> 370		
[3363]	<212> DNA		
[3364]	<213> Homo sapiens		
[3365]	<400> 369		
[3366]	gcggtgcggc tgggtggagtc tgggggaggc ttggcacagc ctggacggtc cctgagactc	60	
[3367]	tcgtgtcaag tgtctggatt caccttcgga agctatgaaa tgaactgggt ccgccaggct	120	
[3368]	cccggcaagg gactggagtg gattgcctac attgacttta ctggttcaac catctactac	180	
[3369]	gcagactctg tgaagggccg attcaccata tccagaaaca ccgccaggaa ctcactctat	240	
[3370]	ctgcagatga acagcctgag agtcgaggac acggctgttt attactgtgt gagagatgcg	300	
[3371]	ggccgctggg gcaccagttg gtattacttt gactattggg gccaaagAAC ccgggtcacc	360	
[3372]	gtctccccag	370	
[3373]	<210> 370		
[3374]	<211> 334		
[3375]	<212> DNA		
[3376]	<213> Homo sapiens		
[3377]	<400> 370		
[3378]	cagtctgtgc tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc	60	
[3379]	tcctgcactg ggatcagctc caacatcggt gcaggttatg atatacactg gtatcagcag	120	
[3380]	attccaggaa aagcccccaa actcctcgtc tatggcaaca acaatcggtc ctcaggagtc	180	
[3381]	cctgaccgat tctctggctc taagtctggc acctcagttt ccctggccat cactgggctc	240	
[3382]	caggttgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acaacagcct gaatggttgg	300	
[3383]	gtgttcggcg gagggaccag gttgaccgtc ctaa	334	

转染的 HEK293T 细胞:

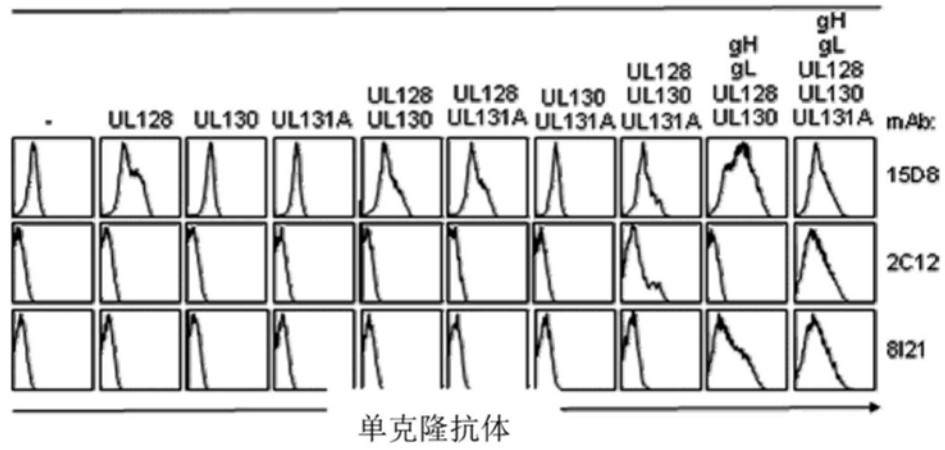


图1

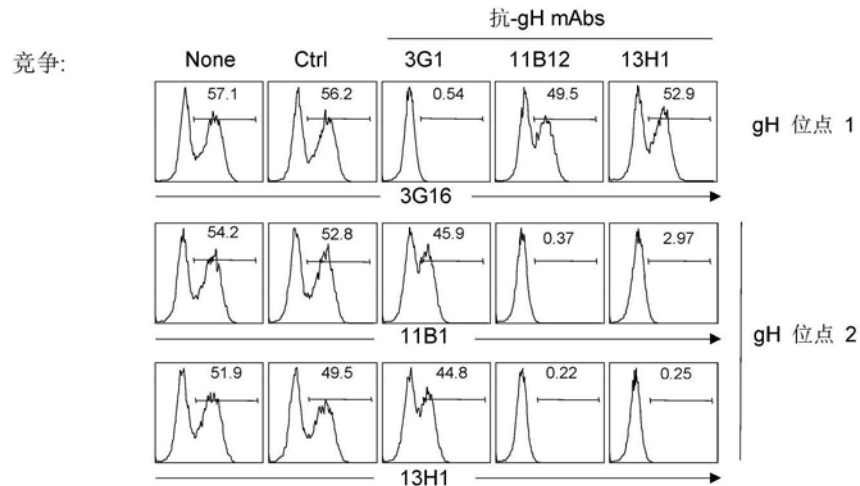
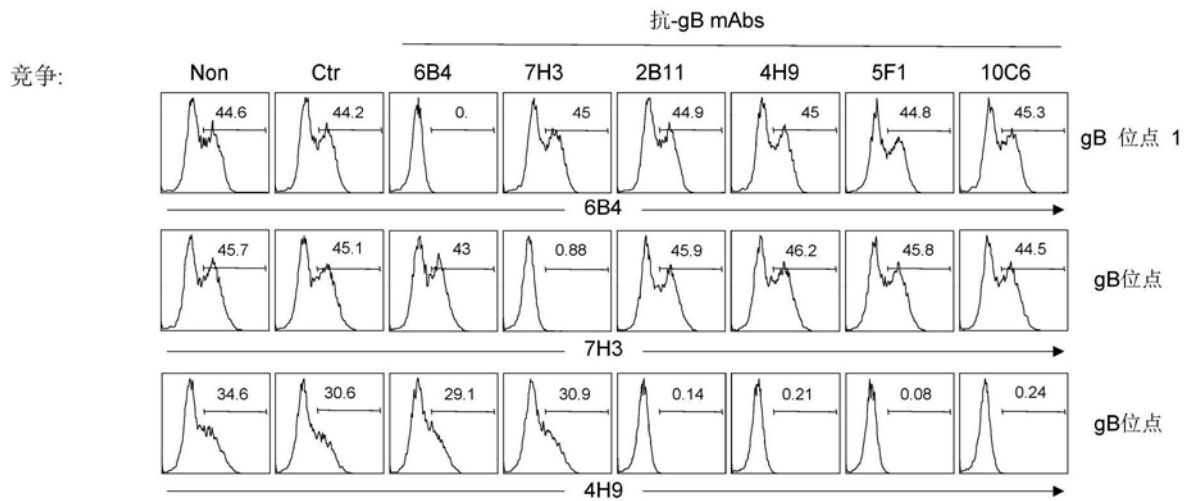
A**B**

图2

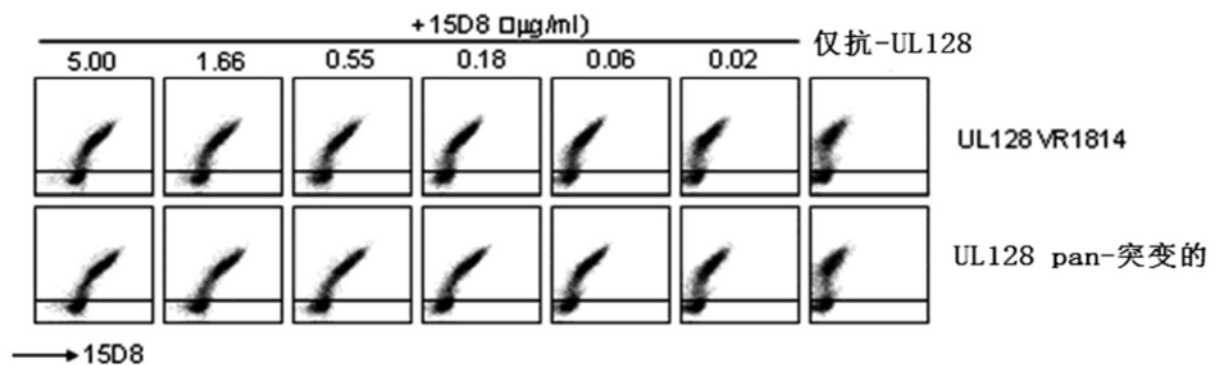


图3