(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115175926 A
(43)申请公布日 2022.10.11

(21)申请号 202080093206.7
(22)申请日 2020.11.14
(30)优先权数据
62/935,605 2019.11.14 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/060624 2020.11.14
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/097376 EN 2021.05.20
(71)申请人 狼人治疗公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 W·温斯顿 D·希克林
J·A·萨尔梅隆加西亚
H·布罗德金 C·塞得-杜根
(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
专利代理师 程伟
(51)Int.Cl.
C07K 14/52(2006.01)
C07K 14/55(2006.01)
C07K 14/57(2006.01)
C07K 14/715(2006.01)
A61K 38/19(2006.01)
A61K 38/20(2006.01)
C07K 14/54(2006.01)
C07K 16/24(2006.01)

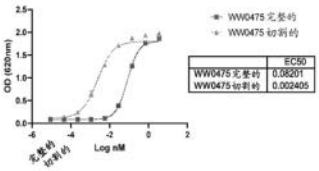
权利要求书7页 说明书214页
序列表（电子公布） 附图284页

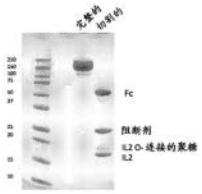
(54)发明名称

可激活细胞因子多肽及其使用方法

(57)摘要

本公开的特征在于作为所关注的细胞因子的条件活性变体的融合蛋白。在一个方面，本发明的全长多肽具有降低的或最小的细胞因子-受体激活活性，即使它们含有功能性细胞因子多肽也是如此。在激活时(例如，通过切割将阻断部分(例如，空间阻断多肽)按顺序与活性细胞因子连接的接头)，所述细胞因子能够结合其受体并影响信号传导。通常，融合蛋白还包含体内半衰期延长元件，所述元件可在肿瘤微环境中从所述细胞因子上切割下来。





CN 115175926 A

1.一种药物组合物,其包含:

(i)包含细胞因子多肽[A]、阻断部分[D]、任选的半衰期延长部分[H]和蛋白酶可切割的多肽接头的融合多肽;和

(ii)第二治疗剂;

其中所述细胞因子多肽和所述阻断部分以及所述任选的半衰期延长元件(当存在时)通过所述蛋白酶可切割的多肽接头可操作地连接,并且所述融合多肽具有减弱的细胞因子受体激活活性,其中所述融合多肽的所述细胞因子-受体激活活性比含有由切割所述蛋白酶可切割的接头产生的所述细胞因子多肽的多肽的所述细胞因子受体激活活性小至少约10倍。

2.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述细胞因子多肽选自由以下组成的组:IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、TGF、干扰素α、干扰素β、干扰素γ、TNF、TGFβ、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21或任何前述项的突变蛋白、变体、活性片段或亚基。

3.如权利要求2所述的药物组合物,其中所述细胞因子多肽是IL-2、IL-12、干扰素α、干扰素β或任何前述项的突变蛋白、变体、活性片段或亚基。

4.如权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述融合多肽具有下式:

[A]-[L1]-[H]-[L2]-[D]

[D]-[L2]-[H]-[L1]-[A]

[A]-[L1]-[D]-[L2]-[H]

[H]-[L2]-[D]-[L1]-[A]

[H]-[L1]-[A]-[L2']-[D]

[D]-[L1]-[A]-[L2']-[H]

其中[A]是细胞因子多肽,[D]是阻断部分,[H]是半衰期延长部分,[L1]是蛋白酶可切割的多肽接头,[L2]是任选蛋白酶可切割的多肽接头,并且[L2']是蛋白酶可切割的多肽接头。

5.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述第二治疗剂是包含以下项中每一种的至少一种的第二融合多肽:第二细胞因子多肽[A]、阻断部分[D]、任选的半衰期延长元件[H]和蛋白酶可切割的多肽接头[L];

其中所述细胞因子多肽和所述细胞因子阻断部分以及所述任选的半衰期延长元件(当存在时)通过所述蛋白酶可切割的多肽接头可操作地连接,并且所述融合多肽具有减弱的细胞因子受体激活活性,其中所述融合多肽的所述细胞因子-受体激活活性比含有由切割所述蛋白酶可切割的接头产生的所述细胞因子多肽的多肽的所述细胞因子受体激活活性小至少约10倍。

6.如权利要求4所述的药物组合物,其中所述第二细胞因子多肽选自由以下组成的组:IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、TGF、干扰素α、干扰素β、干扰素γ、TNF、TGFβ、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21、其突变蛋白及其活性片段。

7.如权利要求5所述的药物组合物,其中所述第二细胞因子多肽是IL-2、IL-12、干扰素α、干扰素β或任何前述项的突变蛋白或活性片段。

8.如权利要求4-6中任一项所述的药物组合物,其中所述第二融合多肽具有下式:

[A]-[L1]-[H]-[L2]-[D]

[D]-[L2]-[H]-[L1]-[A]

[A]-[L1]-[D]-[L2]-[H]

[H]-[L2]-[D]-[L1]-[A]

[H]-[L1]-[A]-[L2']-[D]

[D]-[L1]-[A]-[L2']-[H]

其中[A]是细胞因子多肽,[D]是阻断部分,[H]是半衰期延长部分,[L1]是蛋白酶可切割的多肽接头,[L2]是任选蛋白酶可切割的多肽接头,并且[L2']是蛋白酶可切割的多肽接头。

9.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述第一融合多肽包含IL-2多肽并且所述第二融合多肽包含不同的IL-2多肽、IL-12多肽、干扰素α多肽、干扰素β多肽或任何前述项的突变蛋白或活性片段。

10.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述第一融合多肽包含IL-12多肽并且所述第二融合多肽包含不同的IL-12多肽、IL-2多肽、干扰素α多肽、干扰素β多肽或任何前述项的突变蛋白或活性片段。

11.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述第一融合多肽包含干扰素α多肽或干扰素β多肽并且所述第二融合多肽包含不同的干扰素α多肽、不同的干扰素β多肽、IL-2多肽、IL-12多肽或任何前述项的突变蛋白或活性片段。

12.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其还包含另外的第三治疗剂。

13.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述第二治疗剂是用于治疗癌症的剂。

14.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述第二治疗剂是免疫调节剂。

15.如权利要求1-14中任一项所述的药物组合物,其中所述第二治疗剂是化学治疗剂、放射疗法、免疫治疗剂、T细胞激动剂细胞因子、CAR-T、抗体-药物缀合物或溶瘤病毒疗法。

16.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中每种蛋白酶可切割的多肽接头独立地包含能够被选自由以下组成的组的蛋白酶切割的序列:激肽释放酶、凝血酶、糜酶、羧肽酶A、组织蛋白酶G、组织蛋白酶L、弹性蛋白酶、PR-3、颗粒酶M、钙蛋白酶、基质金属蛋白酶(MMP)、ADAM、FAP、组织蛋白酶L、纤溶酶原激活物、组织蛋白酶、半胱天冬酶、类胰蛋白酶或肿瘤细胞表面蛋白酶。

17.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述半衰期延长元件包含血清白蛋白结合结构域、血清白蛋白、转铁蛋白或免疫球蛋白Fc或其片段。

18.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述阻断元件包含与所述细胞因子多肽结合的抗体或抗体的抗原结合片段。

19.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述融合多肽包含选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578。

20.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述第二治疗剂是包含选自由以下组成的组的氨基酸序列的第二融合蛋白:SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-

538、421-430和539-578，并且其中所述第二融合蛋白不相同。

21.如前述权利要求中任一项所述的药物组合物，其中所述融合多肽与第二多肽共价或非共价键合。

22.如权利要求21所述的药物组合物，其中所述融合多肽的所述第二多肽链和所述阻断部分是互补的并且一起形成功能性结合位点。

23.如权利要求22所述的药物组合物，其中所述功能性结合位点对包含在所述融合多肽内的所述细胞因子多肽具有特异性。

24.如权利要求21-23中任一项所述的药物组合物，其中所述功能性结合位点是抗体的Fab片段。

25.如权利要求21-23中任一项所述的药物组合物，其中所述第一融合多肽二聚化。

26.一种药物组合物，其包含(i)第一融合多肽，所述第一融合多肽包含选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578；和(ii)第二融合多肽，所述第二融合多肽包含选自由以下组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578，其中所述第一融合多肽和所述第二融合多肽不相同。

27.一种药物组合物，其包含(i)第一融合多肽，所述第一融合多肽包含第一多肽链和第二多肽序列，所述第一多肽链包含选自SEQ ID NO.362、363、325、286、579、581或582的氨基酸序列，所述第二多肽序列包含SEQ ID NO:263、264或333的氨基酸序列；和(ii)第二治疗剂，其中所述第二治疗剂是包含选自由以下组成的组的氨基酸序列的第二融合多肽:SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578，其中所述第一融合多肽和所述第二融合多肽不相同。

28.一种融合多肽，其包含选自由SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608和636-646组成的组的氨基酸序列或与SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608和636-646具有至少约80％同一性的氨基酸序列。

29.如权利要求16所述的融合多肽，其中所述融合多肽包含选自SEQ ID NO.272、286、362、336、348、363或580的氨基酸序列。

30.一种多肽，其包含与第二多肽共价或非共价键合的第一多肽，其中所述第一多肽包含选自SEQ ID NO.362、363、325、286、579、581或582的氨基酸序列或与SEQ ID NO.362、363、325、286、579、581或582具有至少80％同一性的氨基酸序列，并且所述第二多肽序列包含SEQ ID NO:263、264或333的氨基酸序列或与SEQ ID NO:263、264或333具有至少80％同一性的氨基酸序列。

31.一种融合多肽，其包含选自由SEQ ID NO.368-371、434-440、453-519和523-538组成的组的氨基酸序列或与SEQ ID NO.368-371、434-440、453-519和523-538具有至少80％同一性的氨基酸序列。

32.一种融合多肽，其包含选自由SEQ ID NO.421-430和539-578组成的组的氨基酸序

列或与SEQ ID NO.421-430和539-578具有至少80％同一性的氨基酸序列。

33.如权利要求33所述的融合多肽，其中所述融合多肽包含选自SEQ ID NO.:424、428、541、556、560、568或573的氨基酸序列。

34.一种用于治疗癌症或与癌症相关的病毒感染的方法，其包括向有需要的受试者施用前述权利要求中任一项所述的药物组合物或一种或多种融合多肽。

35.一种核酸，其编码权利要求1-27或28-33中任一项所述的融合多肽。

36.一种载体，其包含权利要求35所述的核酸。

37.一种宿主细胞，其包含权利要求36所述的载体。

38.一种制备药物组合物的方法，其包括在合适的条件下培养权利要求37所述的宿主细胞以表达和收集融合多肽。

39.一种组合，其包含：(i)治疗有效量的融合多肽，所述融合多肽包含细胞因子多肽[A]、阻断部分[D]、任选的半衰期延长部分[H]和蛋白酶可切割的多肽接头；和(ii)用于治疗有需要的受试者的癌症的治疗有效量的第二治疗剂；

其中所述细胞因子多肽和所述细胞因子阻断部分以及所述任选的半衰期延长元件(当存在时)通过所述蛋白酶可切割的多肽接头可操作地连接，并且所述融合多肽具有减弱的细胞因子受体激活活性，其中所述融合多肽的所述细胞因子-受体激活活性比含有由切割所述蛋白酶可切割的接头产生的所述细胞因子多肽的多肽的所述细胞因子受体激活活性小至少约10倍。

40.一种治疗受试者的癌症的方法，其包括向有需要的受试者施用：(i)治疗有效量的融合多肽，所述融合多肽包含细胞因子多肽[A]、阻断部分[D]、任选的半衰期延长部分[H]和蛋白酶可切割的多肽接头；和(ii)治疗有效量的第二治疗剂；

其中所述细胞因子多肽和所述细胞因子阻断部分以及所述任选的半衰期延长元件(当存在时)通过所述蛋白酶可切割的多肽接头可操作地连接，并且所述融合多肽具有减弱的细胞因子受体激活活性，其中所述融合多肽的所述细胞因子-受体激活活性比含有由切割所述蛋白酶可切割的接头产生的所述细胞因子多肽的多肽的所述细胞因子受体激活活性小至少约10倍。

41.如权利要求39所述的用途如权利要求40所述的方法，其中所述细胞因子多肽包含选自由以下组成的组的氨基酸序列：IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、TGF、干扰素α、干扰素β、干扰素γ、TNF、TGFβ、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21或任何前述项的突变蛋白或活性片段。

42.如权利要求41所述的用途或方法，其中所述细胞因子多肽是IL-2、IL-12、干扰素α、干扰素β或任何前述项的突变蛋白、变体、活性片段或亚基。

43.如权利要求39-42中任一项所述的用途或方法，其中所述融合多肽具有下式：

[A]-[L1]-[H]-[L2]-[D]

[D]-[L2]-[H]-[L1]-[A]

[A]-[L1]-[D]-[L2]-[H]

[H]-[L2]-[D]-[L1]-[A]

[H]-[L1]-[A]-[L2']-[D]

[D]-[L1]-[A]-[L2']-[H]

其中A是细胞因子多肽,D是阻断部分,H是半衰期延长部分,L1是蛋白酶可切割的多肽接头,L2是任选蛋白酶可切割的多肽接头,并且L2'是蛋白酶可切割的多肽接头。

44.如权利要求39-43中任一项所述的用途或方法,其中所述第二治疗剂是包含以下的第二融合多肽:细胞因子多肽[A]、阻断部分[D]、任选的半衰期延长部分[H]和蛋白酶可切割的多肽接头;

其中所述细胞因子多肽和所述细胞因子阻断部分以及所述任选的半衰期延长元件(当存在时)通过所述蛋白酶可切割的多肽接头可操作地连接,并且所述融合多肽具有减弱的细胞因子受体激活活性,其中所述融合多肽的所述细胞因子-受体激活活性比含有由切割所述蛋白酶可切割的接头产生的所述细胞因子多肽的多肽的所述细胞因子受体激活活性小至少约10倍。

45.如权利要求44所述的用途或方法,其中所述第二细胞因子多肽选自由以下组成的组:IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、TGF、IFNα、IFNβ、IFNγ、TNF、TGFβ、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21或任何前述项的突变蛋白、变体、活性片段或亚基。

46.如权利要求45所述的用途或方法,其中所述细胞因子多肽是IL-2、IL-12、干扰素α、干扰素β或任何前述项的突变蛋白或活性片段。

47.如权利要求39-46中任一项所述的用途或方法,其中所述第二融合多肽具有下式:

[A]-[L1]-[H]-[L2]-[D]

[D]-[L2]-[H]-[L1]-[A]

[A]-[L1]-[D]-[L2]-[H]

[H]-[L2]-[D]-[L1]-[A]

[H]-[L1]-[A]-[L2']-[D]

[D]-[L1]-[A]-[L2']-[H]

其中A是细胞因子多肽,D是阻断部分,H是半衰期延长部分,L1是蛋白酶可切割的多肽接头,L2是任选蛋白酶可切割的多肽接头,并且L2'是蛋白酶可切割的多肽接头。

48.如权利要求39-47中任一项所述的用途或方法,其中所述第一融合多肽包含IL-2多肽并且所述第二融合多肽包含不同的IL-2多肽、IL-12多肽、干扰素α多肽、干扰素β多肽或任何前述项的突变蛋白或活性片段。

49.如权利要求39-47中任一项所述的用途或方法,其中所述第一融合多肽包含IL-12多肽并且所述第二融合多肽包含不同的IL-12多肽、IL-2多肽、IFNα多肽、干扰素β多肽或任何前述项的突变蛋白或活性片段。

50.如权利要求39-50中任一项所述的用途或方法,其中所述第一融合多肽包含干扰素α多肽或IFNβ多肽并且所述第二融合多肽包含不同的干扰素α多肽、不同的干扰素β多肽、IL-2多肽、IL-12多肽或任何前述项的突变蛋白或活性片段。

51.如前述权利要求中任一项所述的用途或方法,其还包括另外的第三治疗剂。

52.如权利要求39-51中任一项所述的用途或方法,其中所述第二治疗剂是用于治疗癌症的剂。

53.如权利要求39-52中任一项所述的用途或方法,其中所述第二治疗剂是免疫调节剂。

54.如权利要求39-53中任一项所述的用途或方法,其中所述第二治疗剂是化学治疗

剂、放射疗法、免疫治疗剂、T细胞激动剂细胞因子、CAR-T、抗体-药物缀合物或溶瘤病毒疗法。

55.如权利要求39-54中任一项所述的用途或方法，其中每种蛋白酶可切割的多肽接头独立地包含能够被选自由以下组成的组的蛋白酶切割的序列：激肽释放酶、凝血酶、糜酶、羧肽酶A、组织蛋白酶G、组织蛋白酶L、弹性蛋白酶、PR-3、颗粒酶M、钙蛋白酶、基质金属蛋白酶(MMP)、ADAM、FAP、组织蛋白酶L、纤溶酶原激活物、组织蛋白酶、半胱天冬酶、类胰蛋白酶或肿瘤细胞表面蛋白酶。

56.如权利要求39-55中任一项所述的用途或方法，其中所述半衰期延长元件包含血清白蛋白结合结构域、血清白蛋白、转铁蛋白或免疫球蛋白Fc或其片段。

57.如权利要求39-56中任一项所述的用途或方法，其中所述细胞因子阻断部分包含结合所述细胞因子多肽的抗体或抗体的抗原结合片段。

58.如权利要求39-56中任一项所述的用途或方法，其中所述第一融合多肽包含选自由以下组成的组的氨基酸序列：SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578。

59.如权利要求39-57中任一项所述的用途或方法，其中所述第二治疗剂包含选自由以下组成的组的氨基酸序列：SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578。

60.如权利要求39-57中任一项所述的用途或方法，其中所述第一融合多肽包含选自由以下组成的组的氨基酸：SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578，并且所述第二治疗剂包含选自由以下组成的组的氨基酸序列：SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、636-646、579-608、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578，其中所述第一融合多肽和所述第二治疗剂不同。

61.如权利要求39-60中任一项所述的用途或方法，其中所述第一融合多肽与第二多肽链共价或非共价键合。

62.如权利要求61所述的用途或方法，其中所述融合多肽的所述第二多肽链和所述阻断部分是互补的并且一起形成功能性结合位点。

63.如权利要求62所述的用途或方法，其中所述功能性结合位点对包含在所述融合多肽内的所述细胞因子多肽具有特异性。

64.如权利要求61-63中任一项所述的用途或方法，其中所述功能性结合位点是抗体的Fab片段。

65.如权利要求61-64中任一项所述的用途或方法，其中所述第一融合多肽二聚化。

66.如权利要求39-65中任一项所述的方法或用途，其中所述第一融合多肽包含第一多肽和第二多肽，其中所述第一多肽包含选自SEQ ID NO.362、363、325、286、579、581或582的氨基酸序列，并且所述第二多肽序列包含SEQ ID NO:263、264或333的氨基酸序列。

67.如权利要求39-65中任一项所述的方法或用途，其包含：(i)第一融合多肽，所述第

一融合多肽包含第一多肽链和第二多肽序列,所述第一多肽链包含选自SEQ ID NO.362、363、325、286、579、581或582的氨基酸序列,所述第二多肽序列包含SEQ ID NO:263、264或333的氨基酸序列;和(ii)第二治疗剂,其中所述第二治疗剂是包含选自由以下组成的组的氨基酸序列的第二融合多肽:SEQ ID NO.257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578;其中所述第一融合多肽和所述第二融合多肽不相同。

68.如权利要求39-67中任一项所述的用途或方法,其中所述癌症是黑素瘤、肾癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肾脏癌、胰腺癌、脑癌、膀胱癌或肺癌。

可激活细胞因子多肽及其使用方法

[0001] 本申请要求2019年11月14日提交的美国临时申请号62/935,605的权益,所述美国临时申请的全部教导内容以引用方式并入本文。

[0002] 序列表

[0003] 本申请含有已以ASCII格式电子版形式提交并特此以引用方式整体并入的序列表。所述ASCII拷贝创建于2020年11月12日,名为761146_000146_SL.txt且大小为2,974,211字节。

背景技术

[0004] 成熟的免疫活性淋巴细胞从不太完善的前体发育、它们随后的抗原驱动的免疫应答、以及这些和不需要的自身反应性应答的抑制是高度依赖的并且受细胞因子(包括白介素-2[IL-2]、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21)调控,这些细胞因子利用常见γ链(γc)家族(Rochman等人,2009)和包括IL-12、IL-18和IL-23的家族成员中的受体。IL-2对Treg细胞的胸腺发育至关重要,并且精密地调控成熟外周Treg和抗原激活的常规T细胞的若干关键方面。由于其体外的强大的T细胞生长因子活性,IL-2已被部分广泛研究,因为这种活性提供了直接提高免疫力(例如,癌症和AIDS-HIV患者中的免疫力)的潜在方式或拮抗不需要的应答(例如,移植排斥和自身免疫疾病)的靶点。尽管使用IL-2的体外研究为这些研究提供了强有力的基本原理,但如在IL-2缺陷小鼠中首次说明的,IL-2在体内的功能显然要复杂得多,在IL-2缺陷小鼠中观察到不缺乏免疫力的快速致命的自身免疫综合征(Sadlack等人,1993,1995)。后来在单独消融编码IL-2Rα(Il2ra)和IL-2Rβ(Il2rb)的基因时,进行了相似的观察(Suzuki等人,1995;Willerford等人,1995)。

[0005] 本发明涉及用于治疗癌症和其他依赖于免疫上调或下调的疾病的条件活性和/或靶向细胞因子。例如,一些细胞因子的抗肿瘤活性被熟知并有所描述,并且一些细胞因子已经在人中被治疗性使用。细胞因子,诸如白介素-2(IL-2)和干扰素α(IFNα),已经在患有不同类型的肿瘤(诸如肾转移癌、毛细胞白血病、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、黑素瘤、多发性骨髓瘤等)的患者中表现出阳性抗肿瘤活性。其他细胞因子,如IFNβ、肿瘤坏死因子(TNF)α、TNFβ、IL-1、IL-4、IL-6、IL-12、IL-15和CSF,已经对一些类型的肿瘤表现出一定的抗肿瘤活性,并因此是进一步研究的对象。

发明内容

[0006] 本文提供了治疗性蛋白质、编码所述蛋白质的核酸(例如,DNA、RNA、mRNA)、以及使用所述蛋白质和核酸治疗疾病或病症(诸如增殖性疾病、肿瘤性疾病、炎症性疾病、免疫病症、自身免疫疾病、感染性疾病、病毒性疾病、过敏反应、寄生虫反应、移植物抗宿主病等等)的组合物和方法。在某些实施方案中,融合蛋白是SEQ ID NO.:193-271中任一个的氨基酸序列。本文公开的某些融合蛋白被称为A CP200-208、ACP211、ACP213-ACP215、ACP240-ACP245、ACP247、ACP284-ACP292、ACP296-ACP300、ACP302-ACP306、ACP309-AC P314、ACP336-ACP359、ACP371-ACP379、ACP383-ACP434、ACP439-ACP447或ACP451-ACP471。本公开

还涉及编码融合蛋白的核酸(例如,DNA、RNA、mRNA)、制备融合蛋白的方法、包含融合蛋白的组合物、以及使用融合蛋白治疗癌症的方法,该方法包括组合两种或更多种融合蛋白和将一种或多种融合蛋白与另一种治疗剂组合。

[0007] 本发明的特征在于作为所关注的细胞因子的条件活性变体的融合蛋白。特别关注的细胞因子包括IL-2、IL-12和IFN。在一个方面,本发明的全长多肽具有降低的或最小的细胞因子-受体激活活性,即使它们含有功能性细胞因子多肽也是如此。在激活时,例如,通过切割将阻断部分(例如,空间阻断多肽)按顺序与活性细胞因子连接的接头,细胞因子,例如IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IFNα、IFNβ、IFNγ、TNFα、淋巴毒素、TGF-β1、TGFβ2、TGFβ3、GM-CSF、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21或任何前述项的功能片段或突变蛋白或功能变体或亚基,可以结合其受体并影响信号传导。如果需要,全长多肽可以包括还提供另外有利特性的阻断多肽部分。例如,全长多肽可以含有还延长血清半衰期和/或将全长多肽靶向细胞因子活性的期望位点的阻断多肽部分。或者,全长融合多肽可以含有与阻断多肽部分不同的血清半衰期延长元件和/或靶向结构域。优选地,融合蛋白含有至少一种能够延长体内循环半衰期的元件或结构域。优选地,这种元件在期望的身体位置被酶促去除(例如,在肿瘤微环境中的蛋白酶切割),从而使有效载荷分子(例如,IL2、IL-12、IFNb或IFNa)的药代动力学特性恢复成与天然存在的有效载荷分子基本相似。融合蛋白可被靶向至期望的细胞或组织。

[0008] 融合多肽通常包含细胞因子多肽[A]、阻断部分[D]、任选的半衰期延长部分[H]和蛋白酶可切割的多肽接头。细胞因子多肽和阻断部分以及任选的半衰期延长元件(当存在时)通过蛋白酶可切割的多肽接头可操作地连接,并且融合多肽具有减弱的细胞因子受体激活活性,例如,融合多肽的细胞因子-受体激活活性比含有由切割蛋白酶可切割的接头产生的细胞因子多肽的多肽的细胞因子受体激活活性小至少约10倍。一些优选的融合多肽具有式(I)-(VI)中的一种:

[0009] [A]-[L1]-[H]-[L2]-[D](I);

[0010] [D]-[L2]-[H]-[L1]-[A](II);

[0011] [A]-[L1]-[D]-[L2]-[H](III);

[0012] [H]-[L2]-[D]-[L1]-[A](IV);

[0013] [H]-[L1]-[A]-[L2']-[D](V);

[0014] [D]-[L1]-[A]-[L2']-[H](VI);

[0015] 其中A是细胞因子多肽,D是阻断部分,H是半衰期延长部分,L1是蛋白酶可切割的多肽接头,L2是任选蛋白酶可切割的多肽接头,并且L2'是蛋白酶可切割的多肽接头。L1和L2或L1和L2'可以如期望的具有相同或不同的氨基酸序列和/或蛋白酶切割位点(当L2为蛋白酶可切割时)。

[0016] 在一些方面,本文所述的融合蛋白是IL-12、IL-2或IFN的条件活性变体。在实施方案中,融合蛋白可以含有IL-2多肽。含有IL-2多肽的融合蛋白可以包含SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608和636-646的氨基酸序列或由其组成。公开为SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646的融合蛋白在本文中称为ACP289-ACP292、ACP296-ACP302、WW0301、ACP304-ACP306、ACP309-ACP313、WW0353、ACP414、ACP336-ACP398、

WW0472-WW0477、ACP406-ACP426、ACP439-ACP447、ACP451-ACP471、WW0729、WW0734-WW0792、ACP101、ACP293-ACP295、ACP316-ACP335、ACP427-ACP438和ACP448-ACP450。例如，融合蛋白可以包含SEQ ID NO:272的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:362的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:336的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:348的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:363的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:580的氨基酸序列。

[0017] 在实施方案中，融合蛋白可以含有IL-12。含有IL-12多肽的融合蛋白可以包含SEQ ID NO:368-371、434-440、453-519或523-538中的任一个的氨基酸序列或由其组成。公开为SEQ ID NO:368-371、434-440、453-519或523-538的融合蛋白在本文中称为ACP240-ACP245、ACP247、ACP285-ACP288、WW0641、WW0649-WW0652、WW0662-WW0725、WW0765-WW0772和WW0796-WW0803。例如，融合蛋白可以包含SEQ ID NO:424的氨基酸序列。例如，融合蛋白可以包含SEQ ID NO:428的氨基酸序列。例如，融合蛋白可以包含SEQ ID NO:541的氨基酸序列。例如，融合蛋白可以包含SEQ ID NO:556的氨基酸序列。例如，融合蛋白可以包含SEQ ID NO:560的氨基酸序列。例如，融合蛋白可以包含SEQ ID NO:568的氨基酸序列。例如，融合蛋白可以包含SEQ ID NO:573的氨基酸序列。

[0018] 在实施方案中，融合蛋白含有IFN。含有IFN多肽的融合蛋白可以包含SEQ ID NO:421-430和539-578中的任一个的氨基酸序列或由其组成。公开为SEQ ID NO:421-430和539-578的融合蛋白在本文中可以称为ACP200-ACP209、WW0644-WW0648、WW0781-WW0786、WW0815-WW0822、WW0831-WW0834、WW0737-WW0748和WW0787-WW0790。

[0019] 在一些方面，本文公开的融合多肽可以与第二多肽链共价或非共价键合。例如，融合多肽可以二聚化(即，形成二聚体)，或者融合多肽的一部分可与另一种多肽缔合，例如以形成细胞因子多肽或血清白蛋白的功能性结合位点。在某些实施方案中，第二多肽链和融合多肽上的阻断部分是互补的并且一起形成对包含在融合多肽中的细胞因子多肽具有特异性的功能性结合位点。可以由融合多肽的阻断部分和互补的第二多肽形成的示例性功能性结合位点包括抗体(诸如抗体的Fab片段或其部分)的抗原结合位点。例如，结合细胞因子的Fab的一条链可以是融合多肽的阻断部分(例如，VH-CH1)，并且互补的VL-CL可以是第二多肽的一部分。在这种情况下，融合蛋白的阻断部分(即，VH-CH1)和包含互补VL-CL的第二多肽可以缔合以形成对包含在融合蛋白内的细胞因子多肽(例如，IL-2、IL-12、IFNα、IFNβ)具有特异性的功能性结合位点并减弱细胞因子多肽活性。

[0020] 在实施方案中，含有IL-2细胞因子多肽的融合蛋白可以与第二多肽链共价或非共价键合。第二多肽链可以含有抗体轻链VL-CL，其包含SEQ ID NO:263、264或333的氨基酸序列或由其组成。这种第二多肽可以与包含在融合蛋白内(例如，如包含在SEQ ID NO:362、363、325、286、579、581或582内)的互补VH-CH1多肽键合。公开为SEQ ID NO:263、264和333的第二多肽链在本文中可以称为WW0523(ACP381)、WW0524(ACP382)或WW0556(ACP414)。

[0021] 在实施方案中，融合多肽可以包含SEQ ID NO.362、363、325、286、579、581或582的氨基酸序列或由其组成，并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO.263、264或333的氨基酸序列或由其组成。公开为SEQ ID NO.362、363、325、286、579、581或582的融合多肽可以称为WW0520(ACP378)、WW0521(ACP379)、WW0548(ACP406)、WW0621(ACP457)、WW0729、WW0735或WW0736，并且公开为SEQ ID NO.263、264和333的第二多肽链在本文中可以称为WW0523

(ACP381)、WW0524(ACP382)或WW0556(ACP414)。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:362的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:362的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:362的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:363的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO.363的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:363的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽可以包含SEW ID NO:333的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:581或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO.:263或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:581或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:581或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO.:333或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:582或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:582或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:582或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:333或由其组成。

[0022] 如本文所述,靶向通过还与期望靶标结合的阻断多肽部分的作用实现,或通过靶向结构域实现。识别优选靶标上的靶抗原(例如,肿瘤特异性抗原)的结构域可经由可切割或不可切割的接头附接至细胞因子。如果通过不可切割的接头附接,则靶向结构域可进一步帮助将细胞因子保留在肿瘤中,并且它可被认为是保留结构域。靶向结构域不必需要与有效载荷分子直接连接,并且它可与融合蛋白的另一个元件直接连接。如果靶向结构域经由可切割的接头附接,则尤其如此。

[0023] 在一个方面,提供了一种融合多肽,其包含细胞因子多肽或功能片段、其突变蛋白、其功能变体或其亚基、以及阻断部分(例如,空间阻断结构域)。阻断部分与细胞因子多

肽直接融合或通过接头融合，并且可以通过在融合位点或接头处或附近或在阻断部分中切割(例如，蛋白酶介导的切割)融合多肽来与细胞因子多肽分离。例如，当细胞因子多肽通过含有蛋白酶切割位点的接头与阻断部分时融合时，细胞因子多肽在蛋白酶介导的接头切割时从阻断部分释放并且可以与细胞因子多肽的受体结合。接头被设计用于在期望的细胞因子活性的位点(例如，在肿瘤微环境中)被切割，从而避免脱靶细胞因子活性并降低细胞因子疗法的整体毒性。

[0024] 阻断部分还可以用作血清半衰期延长元件。在一些实施方案中，融合多肽还包含单独的血清半衰期延长元件。在一些实施方案中，融合多肽还包含靶向结构域。在各种实施方案中，血清半衰期延长元件是水溶性多肽，诸如任选分支的或多臂聚乙二醇(PEG)、全长人血清白蛋白(HSA)或保持与FcRn结合的片段、Fc片段或直接与FcRn结合或与人血清白蛋白结合的纳米抗体。

[0025] 除了血清半衰期延长元件之外，本文所述的药物组合物优选包含与一种或多种靶抗原或单个靶抗原上的一个或多个区域结合的至少一种或多种靶向结构域。本文预期本发明的多肽构建体例如在疾病特异性微环境中或在受试者血液中在蛋白酶切割位点处被切割，并且一个或多个靶向结构域将与靶细胞上的靶抗原结合。至少一种靶抗原涉及和/或与疾病、病症或疾患有关。示例性靶抗原包括与以下有关的那些：增殖性疾病、肿瘤性疾病、炎症性疾病、免疫病症、自身免疫疾病、感染性疾病、病毒性疾病、过敏反应、寄生虫反应、移植物抗宿主病或宿主抗移植物病。

[0026] 在一些实施方案中，靶抗原是细胞表面分子，诸如蛋白质、脂质或多糖。在一些实施方案中，靶抗原位于肿瘤细胞、病毒感染细胞、细菌感染细胞、受损红细胞、动脉斑块细胞或纤维化组织细胞上。

[0027] 在一些情况下，靶抗原在患病细胞或组织(例如，肿瘤或癌细胞)的表面上表达。肿瘤的靶抗原包括但不限于成纤维细胞激活蛋白α(FAPa)、滋养层糖蛋白(5T4)、肿瘤相关钙信号转导子2(Trop2)、纤连蛋白EDB(EDB-FN)、纤连蛋白EIIIB结构域、CGS-2、EpCAM、EGFR、HER-2、HER-3、c-Met、FOLR1、FAP和CEA。本文公开的药物组合物还包括包含两个抗原结合结构域的蛋白质，所述抗原结合结构域与已知在患病细胞或组织上表达的两种不同的靶抗原结合。示例性的抗原结合结构域对包括但不限于EGFR/CEA、EpCAM/CEA和HER-2/HER-3。

[0028] 在一些实施方案中，靶向多肽独立地包含scFv、VH结构域、VL结构域、非Ig结构域或与靶抗原特异性结合的配体。在一些实施方案中，靶向多肽与细胞表面分子特异性结合。在一些实施方案中，靶向多肽与肿瘤抗原特异性结合。在一些实施方案中，靶向多肽特异性地且独立地与选自EpCAM、EGFR、HER-2、HER-3、cMet、CEA和FOLR1中的至少一种的肿瘤抗原结合。在一些实施方案中，靶向多肽特异性地且独立地与两种不同的抗原结合，其中所述抗原的至少一种是选自EpCAM、EGFR、HER-2、HER-3、cMet、CEA和FOLR1的肿瘤抗原。在一些实施方案中，靶向多肽用作保留结构域并经由不可切割的接头附接至细胞因子。

[0029] 如本文所述，细胞因子阻断部分可以与细胞因子结合，从而阻断细胞因子的同源受体的激活。

[0030] 本公开还涉及编码本文所述的条件活性蛋白质的核酸(例如，DNA、RNA、mRNA)和含有此类核酸的载体和宿主细胞。

[0031] 本公开还涉及药物组合物，其含有条件活性蛋白质、编码条件活性蛋白质的核酸

和含有此类核酸的载体和宿主细胞。通常，药物组合物含有一种或多种生理上可接受的载剂和/或赋形剂。

[0032] 本公开还涉及治疗方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的条件活性蛋白质、编码条件活性蛋白质的核酸、含有这种核酸的载体或宿主细胞、以及任何前述项的药物组合物。通常，受试者患有以下疾病或处于发展以下疾病的风险：增殖性疾病、肿瘤性疾病、炎症性疾病、免疫病症、自身免疫疾病、感染性疾病、病毒性疾病、过敏反应、寄生虫反应、移植物抗宿主病或宿主抗移植物病。

[0033] 本公开还涉及条件活性蛋白质、编码条件活性蛋白质的核酸、含有这种核酸的载体或宿主细胞、以及任何前述项的药物组合物的用于治疗有需要的受试者的用途。通常，受试者患有以下疾病或处于发展以下疾病的风险：增殖性疾病、肿瘤性疾病、炎症性疾病、免疫病症、自身免疫疾病、感染性疾病、病毒性疾病、过敏反应、寄生虫反应、移植物抗宿主病或宿主抗移植物病。

[0034] 本公开还涉及条件活性蛋白质、编码条件活性蛋白质的核酸、含有这种核酸的载体或宿主细胞用于制造用于治疗疾病(诸如增殖性疾病、肿瘤性疾病、炎症性疾病、免疫病症、自身免疫疾病、感染性疾病、病毒性疾病、过敏反应、寄生虫反应、移植物抗宿主病或宿主抗移植物病)的药物的用途。

附图说明

[0035] 图1A-1E是一系列图表，其示出了在HSA存在下，HEKBlue IL-2报告基因测定中IL-2融合蛋白的活性。正方形描绘了未切割的IL-2多肽(完整)的活性，并且三角形描绘了切割的多肽(切割的)的活性。圆圈描绘了对照IL-2的活性。每种IL-12的EC50。每种的EC50值在表中示出。图1A至1E还描绘了每种IL-2多肽的蛋白质切割测定的结果。测试和描绘的构建体包括WW0475(图1A)、WW0517(图1B)、WW0548/556(图1C)、WW0735/523(图1D)和WW0621/523(图1E)。图1F是示出了不可切割的对照WW0729/523的活性的图表。图1F还描绘了不可切割的对照的蛋白质切割测定的结果。

[0036] 图2A-2L是一系列图表，其示出了IL-2萤光素酶报告基因测定中的融合蛋白的活性。实心正方形描绘了未切割的IL-2多肽(完整)的活性，并且空心正方形描绘了切割的IL-2多肽(切割的)的活性。圆圈描绘了对照(人IL-2)的活性。每种的EC50值在表中示出(人IL-2)。每种的EC50值在表中示出。测试和描绘的构建体包括WW0521/WW0556(图2A)、WW0521/WW0524(图2B)、WW0521/WW0523(图2C)、WW0520/WW0524(图2D)、WW0517(图2E)、WW0516(图2F)、WW0417(图2G)、WW0317(图2H)、WW0317(图2I)和WW0520/WW0523(图2J)、WW0621/WW0523(图2K)、WW0048(图2L)。

[0037] 图3A-3J是一系列图表，其示出了IL-2T-Blast测定中的融合蛋白的活性。正方形描绘了未切割的IL-2多肽(完整)的活性，并且三角形描绘了切割的多肽(切割的)的活性。圆圈描绘了对照人IL-2的活性。每种的EC50值在表中示出。测试和描绘的构建体包括WW0317(图3A)、WW0516(图3B)、WW0354(图3C)、WW0517(图3D)、WW0621/0523(图3E)、WW0521/524(图3F)、WW0520/0523(图3G)、WW0729/523(图3H)和WW0735/523(图31)、WW0520/524(图3J)。

[0038] 图4A-4G是图表，其示出了在同基因MC38小鼠肿瘤模型中分析WW0475、WW0520/

0523、WW0548/0524、WW0548/0556、WW0517、WW0621/0523和WW0619 IL-2融合蛋白的结果。如所示，每张图表示出了用不同剂量的每种融合蛋白处理的小鼠中的平均肿瘤体积(平均值+/-SEM)随时间的变化。数据显示，肿瘤体积随时间以剂量依赖性的方式减小。

[0039] 图5A-5C是一系列蜘蛛图，其示出了对应于图4A-4G中所示的数据的MC38小鼠同基因模型中的融合蛋白的活性。图中的每条线是单只小鼠的肿瘤体积随时间的变化。图5A含有对应于媒介物处理和融合蛋白WW0517和WW0520/523的数据。图5B含有对应于使用融合蛋白WW0548/0524、WW0548/0556和WW0475的处理的数据。图5C含有对应于使用融合蛋白WW0619和WW0621/0523的处理的数据。

[0040] 图6A-6C是一系列蜘蛛图，其示出了对应于图5A-5C中所示的数据的MC38小鼠同基因模型中的融合蛋白对体重的影响。图中的每条线是单只小鼠的体重随时间的变化。图6A含有对应于媒介物处理和融合蛋白WW0517和WW0520/523的数据。图6B含有对应于使用融合蛋白WW0548/0524、WW0548/0556和WW0475的处理的数据。图6C含有对应于使用融合蛋白WW0619和WW0621/0523的处理的数据。

[0041] 图7A-7Q是一系列图表，其示出了HEKBlue IL-12报告基因测定中的融合蛋白的活性。图7A-7Q描绘了人p40/鼠科动物p35 IL-12或人IL-12融合蛋白与嵌合IL-12(小鼠p35/人p40)或重组人IL-12(对照)的比较中的IL-12/STAT4激活。正方形描绘了未切割的IL-12多肽(完整)的活性，并且三角形描绘了切割的IL-12多肽(切割的)的活性。圆圈描绘了对照的活性。每种的EC50值在表中示出。

[0042] 图8A-8D是一系列图表，其示出了IL12 T-Blast测定中的融合蛋白的活性。图8A-8D描绘了人p40/鼠科动物p35 IL12或人IL12融合蛋白与对照嵌合IL-12(人p40/鼠科动物p35 IL12)或重组人IL12的比较中的IL-12信号传导的激活。正方形描绘了未切割的IL-12多肽(完整)的活性，并且三角形描绘了切割的IL-12多肽(切割的)的活性。圆圈描绘了对照嵌合IL-12或重组人IL-12的活性。每种的EC50值在表中示出。

[0043] 图9A-9C是一系列图表，其示出了IL-12萤光素酶报告基因测定中的融合蛋白的活性。图9A-9B描绘了人p40/鼠科动物p35 IL-12融合蛋白与重组人IL-12(对照)的比较中IL-12信号传导的激活。图9C描绘了人IL-12(人p40/人p35 IL-12)融合蛋白与重组人IL12的比较中的IL-12信号传导的激活。实心正方形描绘了未切割的IL-12多肽(完整)的活性，并且空心正方形描绘了切割的多肽(切割的)的活性。圆圈描绘了对照的活性。每种的EC50值在表中示出。

[0044] 图10A-10J是一系列图表，其示出了B16-Blue IFN-α/β报告基因测定中的融合蛋白的活性。图10A-10J描绘了小鼠INFα融合蛋白与小鼠INFα(对照)的比较中的IFN-α/β途径的激活。正方形描绘了未切割的INFα多肽(完整)的活性，并且三角形描绘了切割的INFα多肽(切割的)的活性。圆圈描绘了对照(小鼠IFNα)的活性。每种的EC50值在表中示出。图10A-10J还描绘了每种INFα融合蛋白的蛋白质切割测定的结果。使每种INFα融合蛋白以切割和未切割形式在SDS-PAGE凝胶上运行。在凝胶中可以看出，切割是完整的。

[0045] 图11A-11B是图表，其描绘了在蛋白酶切割之前和之后对人p40/鼠科动物p35 IL12融合蛋白执行的HEK-Blue IL-12报告基因测定的结果。测试了构建体ACP35(图11A)和ACP34(图11B)。使用试剂QUANTI-Blue® (InvivoGen)基于分泌型碱性磷酸酶(SEAP)活性的量化进行分析。结果证实IL12蛋白融合蛋白是活性的。

[0046] 图12A-12F示出了一系列图表，其描绘了四种IL-12融合蛋白在被MMP9切割之前和之后的HEK-blue测定的结果。使用试剂QUANTI-Blue(InvivoGen)基于分泌型碱性磷酸酶(SEAP)活性的量化进行分析。数据显示，切割的IL12的活性比完全的融合蛋白更高。测试的构建体是ACP06(图12A)、ACP07(图12C)、ACP08(图12B)、ACP09(图12D)、ACP10(图12E)、ACP11(图12F)。

[0047] 图13示出了蛋白质切割测定的结果。将融合蛋白ACP11以切割和未切割形式在SDS-PAGE凝胶上运行。如在凝胶中可以看出，切割是完全的。

[0048] 图14是描绘了诱导型细胞因子蛋白的非限制性实例的示意图，其中在附接在细胞因子的两个亚基之间的接头被蛋白酶切割时，构建体被激活。

[0049] 图15A-15D是图表，其描绘了在蛋白酶切割之前和之后对人p40/鼠科动物p35 IL12融合蛋白执行的HEK-Blue测定的结果。结果证实IL12蛋白融合蛋白是活性的。将每个增殖测定用HSA或不用HSA执行。

[0050] 图16A-16F是一系列图表，其示出了示例性IFNγ融合蛋白的活性与使用WEHI 279细胞存活测定的小鼠IFNγ对照的活性的对比。使用含有HSA(+HSA)或不含HSA(-HSA)的培养基来执行每个测定。每种融合蛋白都包含抗HSA结合剂，并且融合蛋白的未切割形式和MMP9蛋白酶切割形式均用于每个测定。

[0051] 图17A-17F是一系列图表，其示出了使用B16报告基因测定的示例性IFNγ融合蛋白的活性与小鼠IFNγ对照的活性的对比。使用含有HSA(+HSA)或不含HSA(-HSA)的培养基来执行每个测定。每种融合蛋白都包含抗HSA结合剂，并且融合蛋白的未切割形式和MMP9蛋白酶切割形式均用于每个测定。

[0052] 图18A-18B示出了蛋白质切割测定的结果，如实施例2中所述。将两种构建体ACP31(IFN-α融合蛋白；图18A)和ACP55(IFN-γ融合蛋白；图18B)以切割和未切割形式在SDS-PAGE上运行。如在凝胶中可以看出，切割是完全的。

[0053] 图19A-19B是一系列图表(图19A和19B)，其示出了在使用B16报告基因测定的蛋白酶切割之前和之后的示例性IFNγ融合蛋白的活性。将每个测定都使用含有HSA的培养基执行，并且每种融合蛋白都包含抗HSA结合剂。将融合蛋白的未切割形式和MMP9蛋白酶切割形式均用于每个测定。

[0054] 图20A-20B是一系列图表(图20A和图20B)，其示出了使用B16报告基因测定的切割之前和之后的示例性IFNα融合蛋白的活性。将每个测定都使用含有HSA的培养基执行，并且每种融合蛋白都包含抗HSA结合剂。将融合蛋白的未切割形式和MMP9蛋白酶切割形式均用于每个测定。

[0055] 图21A-21D是一系列图表，其描绘了使用MC38细胞系的肿瘤生长研究的结果。图21A-C示出了IFNγ和IFNγ融合蛋白在使用不同的给药水平和时程腹膜内(IP)注射时对肿瘤生长的影响(ug＝微克，BID＝每日两次，BIW＝每周两次，QW＝每周)。图21D示出了肿瘤内(IT)注射IFNγ和IL-2对肿瘤生长的影响。

[0056] 图22A-22B是一系列图表，其示出了使用B16报告基因测定获得的被MMP9蛋白酶切割的示例性IFNγ融合蛋白(ACP51(图22A)和ACP52(图22B))的活性与未切割融合蛋白的活性的对比。每种融合蛋白包含抗HSA结合剂和肿瘤靶向结构域。

[0057] 图23A-23B是一系列图表，其示出了使用B16报告基因测定获得的被MMP9蛋白酶切

割的示例性IFNγ融合蛋白(ACP53和ACP54)的活性与的未切割融合蛋白的活性的对比。每种融合蛋白都包含直接与白蛋白融合的IFNγ。

[0058] 图24A-24D是图表,其描绘了对IL-2融合蛋白和重组人IL2(Rec hIL-2)执行的HEK-Blue IL-2报告基因测定的结果。使用试剂QUANTI-Blue(InvivoGen)基于分泌型碱性磷酸酶(SEAP)活性的量化进行分析。图24A示出了具有和不具有白蛋白的IL-2构建体ACP132和ACP 133的结果。图24B示出了切割和未切割的IL-2构建体ACP16的结果。还描绘了切割和未切割形式的ACP16的蛋白质切割测定的结果。图24C示出了切割和未切割形式的IL-2构建体ACP153的结果。还描绘了蛋白质切割测定的结果。图24D示出了使用野生型细胞因子、完整融合蛋白和蛋白酶切割的融合蛋白的HEK-Blue IL-2测定的结果。

[0059] 图25A和25B是两张图表,其示出了在HSA存在下的HEKBlue IL-2报告基因测定中的ACP16(图25A)和ACP124(图25B)的分析。圆圈描绘了未切割的多肽的活性;正方形描绘了切割的多肽的活性。图25C是示出了CTLL-2增殖测定结果的图表。将CTLL2细胞(ATCC)以500,000个细胞/孔的浓度以悬浮液接种到含有或不含40mg/ml人血清白蛋白(HSA)的培养基中,并在37℃和5%CO_2下用可激活的hIL2的稀释系列刺激72小时。测试了未切割和切割的可激活的ACP16的活性。通过与活性MMP9一起孵育而生成切割的可激活hIL2。细胞活性使用CellTiter-Glo(Promega)基于荧光的细胞活力测定来评估。圆圈描绘了完整的融合蛋白,并且正方形描绘了蛋白酶切割的融合蛋白。

[0060] 图26A-26C是一系列图表,其示出了HEKBlue IL-12报告基因测定中的融合蛋白的活性。图26A描绘了ACP11(人p40/鼠科动物p35IL12融合蛋白)与ACP04(阴性对照)的比较中的IL-12/STAT4激活。图26B是示出了ACP91(嵌合IL-12融合蛋白)的分析的图表。正方形描绘了未切割的ACP91多肽的活性,并且三角形描绘了切割的多肽(ACP91+MMP9)的活性。将每种的EC50值在表中示出。图26C是示出了ACP136(嵌合IL-12融合蛋白)的分析的图表。正方形描绘了未切割的ACP136多肽的活性,并且三角形描绘了切割的多肽(ACP136+MMP9)的活性。每个EC50值在表格插入中示出。

[0061] 图27A-27F是一系列图表,其示出了切割的小鼠IFNα1多肽ACP31(图27A)、ACP125(图27B)、ACP126(图27C)在B16-Blue IFN-α/β报告基因测定中是活性的。

[0062] 图28A-28N是一系列图表,其示出了ACP56(图28A)、ACP57(图28B)、ACP58(图28C)、ACP59(图28D)、ACP60(图28E)、ACP61+HSA(图28F)、ACP30+HSA(图28G)、ACP73(图28H)、ACP70+HSA(图28I)、ACP71(图28J)、ACP72(图28K)、ACP 73(图28L)、ACP74(图28M)和ACP75(图28N)在B16 IFNγ报告基因测定中的活性。在切割(正方形)和未切割(圆圈)时测试每种融合物的活性。

[0063] 图29A-29B是两张图表,其示出了在肿瘤异种移植模型中分析ACP31(小鼠IFNα1融合蛋白)和ACP11(人p40/鼠科动物p35 IL12融合蛋白)的结果。图29A示出了使用33μg ACP31(圆圈)、110μg ACP31(三角形)、330μg ACP31(菱形)、以及作为对照的1μg鼠科动物野生型IFNα1(虚线,正方形)和10μg mIFNα1(虚线,小圆圈)处理的小鼠中的肿瘤体积随时间的变化。单独的媒介物由大空心圆圈表示。数据显示,在使用ACP31处理的小鼠中,肿瘤体积随时间以剂量依赖性的方式减小。图29B示出了使用17.5μg ACP11(正方形)、175μg ACP31(三角形)、525μg ACP31(圆圈)、以及作为对照的2μg ACP04(虚线,三角形)和10μg ACP04(虚线,菱形)处理的小鼠中的肿瘤体积随时间的变化。单独的媒介物由大空心圆圈表示。数

据显示,在使用ACP11和ACP04(人p40/鼠科动物p35 IL12融合蛋白)处理的小鼠中,肿瘤体积随时间以剂量依赖性的方式减小。

[0064] 图30A-30F是一系列细面图,其示出了各自用单独的媒介物(图30A)、2μg ACP04(图30B)、10μg ACP04(图30C)、17.5μg ACP11(图30D)、175μg ACP11(图30E)和525μg ACP11(图30F)处理的小鼠中的小鼠异种移植肿瘤模型中的肿瘤体积随时间的变化。每条线代表单只小鼠。

[0065] 图31A-31C是三张图表,其示出了在肿瘤异种移植模型中分析ACP16和ACP124的结果。图31A示出了使用4.4μg ACP16(正方形)、17μg ACP16(三角形)、70μg ACP16(倒三角形)、232μg ACP16(黑色圆圈)以及作为比较物的12μg野生型IL-2(虚线,三角形)和36μg野生型IL-2(虚线,菱形)处理的小鼠中的肿瘤体积随时间的变化。单独的媒介物由大空心圆圈指示。数据显示,在使用较高浓度的ACP16处理的小鼠中,肿瘤体积随时间以剂量依赖性的方式减少。图31B示出了使用17μg ACP124(正方形)、70μg ACP124(三角形)、230μg ACP124(倒三角形)和700μg ACP124处理的小鼠中的肿瘤体积随时间的变化。单独的媒介物由大空心圆圈表示。图31C示出了使用17μg ACP16(三角形)、70μg ACP16(圆圈)、232μg ACP16(黑色圆圈)和作为比较物的17μg ACP124(虚线,三角形)、70μg ACP124(虚线,菱形)、230μg ACP124(虚线,菱形)处理的小鼠中的肿瘤体积随时间的变化。单独的媒介物由黑色倒三角形指示。数据显示,在用ACP16而不是ACP124处理的小鼠中,肿瘤体积随时间以剂量依赖性的方式减小。

[0066] 图32A-32B是一系列细面图,其示出了对应于图31中所示的数据的MC38小鼠异种移植模型中的融合蛋白的活性。图中的每条线是单只小鼠。

[0067] 图33是图表,其示出了小鼠异种移植模型中的肿瘤体积随时间的变化,所述小鼠异种移植模型显示对照小鼠(空心圆圈)和AP16处理的小鼠(正方形)中的肿瘤生长。

[0068] 图34A-34D是一系列存活图,其示出了在用可切割的融合蛋白处理后小鼠存活随时间的变化。图34A示出了使用单独的媒介物(灰线)、17μg ACP16(黑线)和17μg ACP124(虚线)处理的小鼠的数据。图34B示出了使用单独的媒介物(灰线)、70μg ACP16(黑线)和70μg ACP124(虚线)处理的小鼠的数据。图34C示出了使用单独的媒介物(灰线)、232μg ACP16(黑线)和230μg ACP124(虚线)处理的小鼠的数据。图34D示出了使用单独的媒介物(灰线)、232μg ACP16(黑线)和700μg ACP124(虚线)处理的小鼠的数据。

[0069] 图35是一系列细面图,其示出了MC38小鼠异种移植模型中的融合蛋白的活性。除了最高的三剂的APC132外,对所有小鼠组总共给予四剂,其中在1周/2剂后检测到致命毒性。示出了单独的媒介物(顶部)、17、55、70和230μg ACP16(顶部整行)、9、28、36和119μg ACP132(中间整行),以及13、42、54和177μg ACP21(底部整行)。图中的每条线代表单独的动物。

[0070] 图36A-36H是一系列图表,其示出了HEK-Blue IFN-α/β报告基因测定中的融合蛋白的活性。图36A-36H描绘了人IFNα融合蛋白)与对照(人IFNα)的比较中的IFN-α/β途径的激活。正方形描绘了未切割的IFNα多肽(完整)的活性,并且三角形描绘了切割的IFNα多肽(切割的)的活性。圆圈描绘了对照(人IFNα)的活性。将每种的EC50值在表中示出。结果证实IFNα融合蛋白是活性的和可诱导的。图36A-36H还描绘了每种INFα融合蛋白的蛋白质切割测定的结果。将每种INFα融合蛋白以切割和未切割形式在SDS-PAGE凝胶上运行。如在凝胶

中可以看出，切割是完全的。

[0071] 图37A-37D是一系列图表，其示出了HEK-Blue IFN-α/β报告基因测定中的融合蛋白的活性。图37A-37B描绘了小鼠INFβ融合蛋白与对照(小鼠IFNβ)的比较中的IFN-α/β途径的激活。图37C-37D描绘了人INFβ融合蛋白与对照(人IFNβ)的比较中的IFN-α/β途径的激活。正方形描绘了未切割的INFβ多肽(完整)的活性，并且三角形描绘了切割的INFβ多肽(切割的)的活性。圆圈描绘了对照的活性。每种的EC50值在表中示出。结果证实IFNβ融合蛋白是活性的和可诱导的。

[0072] 图38A-38C是一系列图表，其示出了人PBMC测定中的融合蛋白的活性。图38A-38C描绘了人IFNα融合蛋白与对照(人IFNα)的比较中的IFNα途径的激活。正方形描绘了未切割的IFNα多肽(完整)的活性，并且三角形描绘了切割的IFNα多肽(切割的)的活性。圆圈描绘了对照人IFNα的活性。将每种的EC50值在表中示出。基于CXCL-10(IP-10)的量化执行分析。结果证实IFNα融合蛋白是活性的和可诱导的。

[0073] 图39A-39G示出了在同基因MC38小鼠肿瘤模型中分析INF融合蛋白的结果。图39A示出了使用369μg WW0610(正方形)、553μg WW0610(倒三角形)、830μg WW0610(正三角形)和1,245μg WW0610(圆圈)处理的小鼠中的平均肿瘤体积随时间的变化。单独的媒介物由黑色圆圈指示。图39B示出了使用1,231μg WW0815(正方形)、1,845μg WW0815(倒三角形)、2,770μg WW0815(正三角形)和4,154μg WW0815(圆圈)处理的小鼠中的平均肿瘤体积随时间的变化。单独的媒介物由黑色圆圈指示。图39C示出了使用4.6μg WW0644(正方形)、9.3μg WW0644(倒三角形)、19μg WW0644(正三角形)和37μg WW0644(圆圈)处理的小鼠中的肿瘤体积随时间的变化。单独的媒介物由黑色圆圈指示。图39D示出了使用31μg WW0816(正方形)、62μg WW0816(倒三角形)、123μg WW0816(正三角形)和247μg WW0816(圆圈)处理的小鼠中的平均肿瘤体积随时间的变化。单独的媒介物由黑色圆圈指示。图39E示出了使用110μg WW0609(正方形)、830μg WW0609(倒三角形)和1,320μg WW0609(正三角形)处理的小鼠中的平均肿瘤体积随时间的变化。图39F示出了使用110μg WW0610(正方形)、830μg WW0610(倒三角形)和1,320μg WW0610(正三角形)处理的小鼠中的平均肿瘤体积随时间的变化。图39G示出了使用0.3μg WW0643(正方形)、1.5μg WW0643(倒三角形)、7.5μg WW0643(正三角形)和37.5μg WW0643(菱形)处理的小鼠中的平均肿瘤体积随时间的变化。单独的媒介物由黑色圆圈指示。

[0074] 图40A-40G是一系列蜘蛛图，其示出了对应于图39A-39G中的数据的MC38异种移植模型中的融合蛋白的活性。图中的每条线是单只小鼠的肿瘤体积随时间的变化。

[0075] 图41A-41G示出了使用图39A-39G中的INF融合蛋白处理的小鼠的平均体重百分比随时间的变化。

[0076] 图42A-42E示出了B16 IFN报告基因测定的结果。在切割之前和之后测试了所关注的诱导型干扰素构建体。对相关的野生型IFN进行测试作为对照。

[0077] 图43示出了ACP16、ACP10、ACP11的结合数据。

[0078] 图44A-44D描绘了细胞因子融合蛋白构建体ACP243、ACP244、ACP243、ACP244和ACP247的活性。

[0079] 图45示出了一系列蜘蛛图，其示出了在用媒介物、IL-12、ACP11或ACP10处理期间的肿瘤体积随时间的变化。

[0080] 图46A-46D、47A-47D、48A、A8B、A9A-49I、50A、50B和51A-51C示出了用细胞因子融合蛋白构建体处理的小鼠的数据(肿瘤体积和/或体重)。

[0081] 图52A-52N、53A和53B描绘了细胞因子融合蛋白构建体的活性。

[0082] 图54A-54N示出了比较切割的蛋白、未切割的蛋白和作为对照的IL2的增殖测定的结果。

[0083] 图55A-55N示出了比较了具有或不具有蛋白酶切割的构建体的活性的HekBlue IL2报告基因测定的结果;IL-2被包括作为对照。

[0084] 图56、57A-57D、58、59A-59Z描绘了细胞因子融合蛋白构建体的活性。

[0085] 图60A-60G示出了一系列蜘蛛图,其示出了对应于图41A-41G中所示的数据的MC38小鼠异种移植模型中的INF融合蛋白对体重的影响。图中的每条线是单只小鼠的体重随时间的变化。

[0086] 图61A-61B是一系列图表,其示出了B16-Blue IFN-α/β报告基因测定中的融合蛋白的活性。图61A描绘了在存在和不存在白蛋白的情况下的构建体WW0609的IFN-α/β途径的激活。图61B描绘了在存在和不存在白蛋白的情况下的构建体WW0643的IFN-α/β途径的激活。正方形描绘了未切割的INFα多肽(完整)的活性,并且三角形描绘了切割的INFα多肽(切割的)的活性。圆圈描绘了对照(小鼠IFNα)的活性。将每种的EC50值在表中示出。

具体实施方式

[0087] 本文公开了工程改造和使用包含诱导型细胞因子的构建体的方法和组合物。细胞因子是有效的免疫激动剂,这导致它们被认为是有前景的用于肿瘤学的治疗剂。然而,细胞因子被证明具有非常狭窄的治疗窗口。细胞因子具有短血清半衰期,并且还被认为是非常有效的。因此,细胞因子的治疗性施用产生了不期望的全身效应和毒性。这些因需要施用大量细胞因子以在预期的细胞因子作用位点(例如,肿瘤)实现期望细胞因子水平而加剧。遗憾的是,由于细胞因子的生物学特性以及无法有效靶向和控制其活性,细胞因子在肿瘤治疗中没有实现临床希望的优势。

[0088] 本文公开了克服严格限制了细胞因子在肿瘤学中的临床使用的毒性和半衰期短的问题的融合蛋白。融合蛋白含有具有受体激动剂活性的细胞因子多肽。但在融合蛋白的上下文中,细胞因子受体激动剂活性减弱,并且循环半衰期延长。融合蛋白包括蛋白酶切割位点,其被与期望的细胞因子活性位点(例如,肿瘤)缔合并且通常在期望活性的位点处富集或选择性地存在的蛋白酶切割。因此,融合蛋白在期望的活性位点被优先地(或选择性地)和有效地切割,以将细胞因子活性基本上限制在期望的活性位点(诸如肿瘤微环境)。期望的活性位点处(诸如肿瘤微环境)的蛋白酶切割从融合蛋白中释放一种形式的细胞因子,其作为细胞因子受体激动剂的活性比融合蛋白高得多(活性通常比融合蛋白高至少约100倍)。在切割融合蛋白时释放的细胞因子形式通常具有经常与天然存在的细胞因子的半衰期基本相似的短半衰期,从而进一步将细胞因子活性限制在肿瘤微环境。即使融合蛋白的半衰期被延长,毒性也会显著降低或消除,因为循环融合蛋白被减弱并且活性细胞因子靶向肿瘤微环境。本文所述的融合蛋白首次允许施用有效治疗剂量的细胞因子来治疗肿瘤,而细胞因子的活性基本上限制在肿瘤微环境,并且显著降低或消除了不需要的全身效应和细胞因子毒性。

[0089] 本文公开的融合蛋白通常包含细胞因子多肽[A]、阻断部分[D]、任选的半衰期延长部分[H]和蛋白酶可切割的多肽接头。当存在时，细胞因子多肽和阻断部分以及任选的半衰期延长元件通过蛋白酶可切割的多肽接头可操作地连接，并且融合多肽具有减弱的细胞因子受体激活活性，例如，融合蛋白的细胞因子-受体激活活性比含有由切割蛋白酶可切割的接头产生的细胞因子多肽的多肽的细胞因子受体激活活性小至少约10倍。一些优选的融合多肽具有式(I)-(VI)中的一种：

[0090] [A]-[L1]-[H]-[L2]-[D](I)；

[0091] [D]-[L2]-[H]-[L1]-[A](II)；

[0092] [A]-[L1]-[D]-[L2]-[H](III)；

[0093] [H]-[L2]-[D]-[L1]-[A](IV)；

[0094] [H]-[L1]-[A]-[L2']-[D](V)；

[0095] [D]-[L1]-[A]-[L2']-[H](VI)；

[0096] 其中[A]是细胞因子多肽，[D]是阻断部分，[H]是半衰期延长部分，[L1]是蛋白酶可切割的多肽接头，[L2]是任选蛋白酶可切割的多肽接头，并且[L2']是蛋白酶可切割的多肽接头。[L1]和[L2]或[L1]和[L2']可以如期望的需要具有相同或不同的氨基酸序列和/或蛋白酶切割位点(当L2为蛋白酶可切割时)。

[0097] 本公开还涉及药物组合物，其含有诱导型融合蛋白和另外的治疗剂，以及编码多肽的核酸和用于制备此类融合蛋白的重组表达载体和宿主细胞。本文还提供了使用所公开的融合蛋白治疗疾病、疾患和病症的方法。

[0098] 除非另外定义，否则本文使用的所有技术术语、标记法和其他科学专门名词旨在具有本发明所属的领域的技术人员所通常理解的含义。在一些情况下，具有通常理解的含义的术语在本文中出于清楚和/或便于参考的目的加以定义，并且在本文中包括此类定义应不必解释为代表与本领域中的通常理解有差异。本文描述或参考的技术和程序通常被本领域技术人员充分理解并通常使用常规方法来采用，诸如，例如描述于Sambrook等人，Molecular Cloning:A Laboratory Manual第4版(2012)Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY中的广泛利用的分子克隆方法。在适当情况下，除非另有说明，否则涉及使用可商购获得的试剂盒和试剂的程序通常根据制造商定义的方案和条件进行。

[0099] “细胞因子”是众所周知的技术术语，其指代由细胞(尤其是免疫系统的细胞)分泌并且是免疫系统的调节剂的一类免疫调节蛋白(诸如白介素或干扰素)中的任一种。可以用于本文公开的融合蛋白中的细胞因子多肽包括但不限于：转化生长因子，诸如TGF-α和TGF-β(例如，TGFβ1、TGFβ2、TGFβ3)；干扰素，诸如干扰素-α、干扰素-β、干扰素-γ、干扰素-κ和干扰素-ω；白介素，诸如IL-1、IL-1α、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-21和IL-25；肿瘤坏死因子，诸如肿瘤坏死因子α和淋巴毒素；趋化因子(例如，C-X-C基序趋化因子10(CXCL10)、CCL19、CCL20、CCL21)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CS)，以及激活细胞因子的同源受体的此类多肽的片段(即，前述项的功能片段)。“趋化因子”是技术术语，其指代具有在附近的应答细胞中诱导定向趋化性的能力的任何小细胞因子家族。

[0100] 众所周知，细胞因子具有短血清半衰期，通常仅有几分钟或几小时。即使是具有旨

在延长血清半衰期但保留受体激动剂活性的改变的氨基酸序列的细胞因子形式通常也具有短血清半衰期。如本文所用，“短半衰期细胞因子”是指在受试者的血清中循环的、具有基本上短暂的半衰期(诸如小于10分钟、小于15分钟、小于30分钟、小于60分钟、小于90分钟、小于120分钟、小于240分钟或小于480分钟的血清半衰期)的细胞因子。如本文所用，短半衰期细胞因子包括序列未经修饰以实现受试者体内比通常更长的半衰期的细胞因子，以及具有旨在延长血清半衰期但保留受体激动剂活性的改变的氨基酸序列的多肽。后一种情况不意图包括添加异源蛋白质结构域，诸如真正的半衰期延长元件，诸如血清白蛋白。

[0101] “分选酶”是通过识别和切割嵌入或末端附接至靶蛋白或肽的羧基末端分选信号来修饰蛋白质的转肽酶。分选酶A催化靶蛋白上的Thr和Gly残基之间的LPXTG基序(SEQ ID NO.:442)(其中X是任何标准氨基酸)的切割，Thr残基瞬时附接至酶上的活性位点Cys残基，从而形成酶-硫酰基中间体。为了完成转肽作用并创建肽-单体缀合物，具有N端亲核基团(通常是寡甘氨酸基序)的生物分子攻击中间体，从而取代分选酶A并连接两个分子。

[0102] 如本文所用，术语“空间阻断剂”是指可以与细胞因子多肽直接共价键合或通过其他部分(诸如接头，例如嵌合多肽(融合蛋白)的形式)间接共价键合，但不与细胞因子多肽共价键合的多肽或多肽部分。空间阻断剂可以例如通过静电键合、疏水键合、离子键合或氢键合与细胞因子多肽非共价键合。空间阻断剂通常抑制或阻断细胞因子部分的活性，因为它靠近细胞因子部分并且尺寸相当。空间阻断剂还可凭借募集大的蛋白质结合配偶体来阻断。这方面的一个实例是与血清白蛋白结合的抗体；虽然该抗体本身可能或可能不大到足以独自阻断激活或结合，但募集白蛋白允许足够的空间阻断。

[0103] 如本文所用和所述，“半衰期延长元件”是例如通过改变其尺寸(例如，高于肾过滤截止值)、形状、流体动力学半径、电荷或吸收参数、生物分布参数、代谢参数和消除参数来增加血清半衰期并改良pK的嵌合多肽的一部分。

[0104] 如本文所用，术语“可激活的”、“激活”、“诱导”和“诱导型”是指在切割来自融合蛋白的另外的元件时，蛋白质(即，为融合蛋白的一部分的细胞因子)与其受体结合并实现活性的能力。

[0105] 如本文所用，“质粒”或“病毒载体”是将所公开的核酸运输到细胞中而不降解的剂，并且包括产生核酸分子和/或多肽在其被递送到的细胞中的表达的启动子。

[0106] 如本文所用，术语“肽”、“多肽”或“蛋白质”广泛用于意指通过肽键连接的两个或更多个氨基酸。蛋白质、肽和多肽在本文中也可互换使用以指代氨基酸序列。应该认识到，术语多肽在本文中不用于暗示构成分子的氨基酸的特定尺寸或数量，并且本发明的肽可以含有至多若干个氨基酸残基或更多。

[0107] 如通篇所用，“受试者”可以是脊椎动物，更具体地是哺乳动物(例如人、马、猫、狗、牛、猪、绵羊、山羊、小鼠、兔、大鼠和豚鼠)、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼类和任何其他动物。所述术语不指示特定的年龄或性别。因此，旨在涵盖成人和新生儿受试者，无论是男性还是女性。

[0108] 如本文所用，“患者”或“受试者”可互换使用，并且可以指代患有疾病或病症(例如癌症)的受试者。术语患者或受试者包括人和兽医学受试者。

[0109] 如本文所用，术语治疗(treatment、treat或treating)是指减少疾病或疾患的作用或减少疾病或疾患的症状的方法。因此，在所公开的方法中，治疗可以指至少约10％、至

少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或基本完全减少已确立的疾病或疾患的严重程度或疾病或疾患的症状。例如，如果与对照相比，受试者疾病的一个或多个症状减少10％，则认为用于治疗疾病的方法是治疗。因此，与天然或对照水平相比，减少可为10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、100％或10％与100％之间的任何减少百分比。应理解，治疗不必指治愈或完全消除疾病、疾患或者疾病或疾患的症状。

[0110] 如本文所用，疾病或病症的术语“预防(prevent、preventing和prevention)”是指在受试者开始表现出疾病或病症的一种或多种症状之前或大约同时发生的动作(例如，施用嵌合多肽或编码嵌合多肽的核酸序列)，其抑制或延迟疾病或病症的一种或多种症状的发作或恶化。

[0111] 如本文所用，“降低(decreasing)”、“减少(reducing)”或“抑制(inhibiting)”的提及包括与合适的对照水平相比，至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或更大的变化。此类术语可以包括但不必包括功能或特性(例如激动剂活性)的完全消除。

[0112] “减弱的细胞因子受体激动剂”是与细胞因子受体的天然存在的激动剂相比，具有降低的受体激动剂活性的细胞因子受体激动剂。与受体的天然存在的激动剂相比，减弱的细胞因子激动剂可具有至少约10倍、至少约50倍、至少约100倍、至少约250倍、至少约500倍、至少约1000倍或更低的激动剂活性。当含有如本文所述的细胞因子多肽的融合蛋白被描述为“减弱的”或具有“减弱的活性”时，意指该融合蛋白是减弱的细胞因子受体激动剂。

[0113] “完整融合蛋白”是其中还未去除结构域(例如通过蛋白酶切割)的融合蛋白。结构域可以是可通过蛋白酶切割或其他酶活性去除的，但当融合蛋白“完整”时，这还未发生。

[0114] 如本文所用，“部分”是指在分子内具有不同功能的该分子的一部分，并且该功能可在另一个分子的上下文中由该部分执行。部分可以是具有特定功能的化学实体，或是具有特定功能的生物分子的一部分。例如，融合蛋白内的“阻断部分”是融合蛋白的一部分，其能够阻断一些或所有融合多肽的活性。这可以是蛋白质结构域，诸如血清白蛋白。阻断可以由空间阻断剂或特异性阻断剂实现。空间阻断剂凭借尺寸和位置进行阻断，并且不基于特异性结合；一个实例是血清白蛋白。特异性阻断剂凭借与待阻断部分的特异性相互作用进行阻断。特异性阻断剂必须被调整为特定的细胞因子或活性结构域；可以不管有效载荷地使用空间阻断剂，只要它足够大。如果需要，掺入本文所述融合蛋白中的阻断部分可以与另一个多肽缔合以创建特异性结合结构域。例如，如果抗体的细胞因子结合片段用作阻断部分，则融合多肽可以包括对作为阻断部分的细胞因子具有特异性的scFv，或者融合多肽可以包含Fab的一半(例如作为阻断部分的VH-CH1或VL-CL)，其可以分别与互补链VL-CL或VH-CH1缔合以形成特异性结合细胞因子的Fab片段。如本文进一步所述，阻断部分可直接或在阻断部分与另一个多肽缔合时阻断融合蛋白的活性。例如，当抗HSA scFv结合HSA时或当VH-CH1多肽与互补VL-CL多肽缔合然后结合细胞因子多肽时。

[0115] 一般来讲，细胞因子的治疗性用途受到细胞因子的全身毒性的强烈限制。例如，最初发现TNF能够诱导一些肿瘤的出血性坏死并且对不同肿瘤系具有体外细胞毒性作用，但它随后被证明具有强促炎活性，该促炎活性在过量产生的情况下会危险地影响人体。由于全身毒性是在人中使用药理活性量的细胞因子的基本问题，因此现在正在评价新的衍生物

和治疗策略,目的在于减少此类生物效应物的毒性作用,同时保持它们的治疗功效。

[0116] IL-2在免疫系统中发挥刺激和调控功能,并且与常见的γ链(γc)细胞因子家族的其他成员是免疫稳态的核心。IL-2通过结合IL-2受体(IL-2R)来介导其作用,IL-2受体由以下中的一种组成:由IL-2Rα链(CD25)、IL-2Rβ链(CD122)和IL-2Rγ链(γc,CD132)组成的三聚体受体或二聚体βγIL-2R(1,3)。两种IL-2R变体都能够在结合IL-2时传递信号。然而,三聚体αβγIL-2R对IL-2的亲和力比二聚体βγIL-2R(3)高大约10-100倍,这表明CD25赋予IL-2与其受体的高亲和力结合,但对信号传导并不关键。在激活的T细胞和CD4+叉头框P3(FoxP3)+调节性T细胞(Treg)上发现了三聚体IL-2R,这些细胞在体外和体内对IL-2敏感。相反,有抗原经历(记忆)的CD8+、CD44高记忆表型(MP)CD8+和自然杀伤(NK)细胞被赋予高水平的二聚体βγIL-2R,并且这些细胞还在体外和体内对IL-2产生活泼反应。

[0117] 高亲和力IL-2R的表达对于赋予T细胞响应在体内瞬时可用的低浓度IL-2至关重要。IL-2Rα表达在初始T细胞和记忆T细胞上不存在,但在抗原激活后被诱导。IL-2Rβ由NK、NKT和记忆CD8+T细胞组成型表达,但也在抗原激活后在初始T细胞上被诱导。γc被更宽松地调控,并且由所有淋巴样细胞组成型表达。一旦抗原诱导高亲和力IL-2R,IL-2R信号传导就部分通过Il2ra转录的Stat5依赖性调节来上调IL-2Rα的表达(Kim等人,2001)。这种过程代表了一种在保留IL-2来源的同时保持高亲和力IL-2R的表达并维持IL-2信号传导的机制。

[0118] IL-2被IL-2Rα通过被极性外围包围的大疏水结合表面捕获,这导致具有快速开关结合动力学的相对较弱的相互作用(Kd 10-8M)。然而,IL-2Rα-IL-2二元复合物导致非常小的IL-2构象变化,其通过IL-2和IL-2Rβ之间的不同的极性相互作用促进与IL-2Rβ的缔合。IL2/α/β三聚体复合物(即,Kd～300pM)的伪高亲和力清楚地表明,如Ciardelli的数据所示,三聚体复合物比仅与α链(Kd＝10nM)结合的IL2或仅与β链(Kd＝450nM)结合的IL2更稳定。在任何情况下,IL2/α/β三聚体然后将γ链募集到能够信号传导的四元复合物中,这得益于与IL2结合的β链上的用于γ链的大复合结合位点。

[0119] 换句话讲,三元IL-2Rα-IL-2Rβ-IL-2复合物然后通过与IL-2的弱相互作用和与IL-2Rβ的强相互作用来募集γc以产生稳定的四元高亲和力IL-2R(Kd 10-11M,其为10pM)。高亲和力四元IL-2-IL-2R复合物的形成导致通过酪氨酸激酶Jak1和Jak3进行信号转导,Jak1和Jak3分别与IL-2Rβ和γc缔合(Nelson和Willerford,1998)。四元IL-2-IL-2R复合物被快速内化,其中IL-2、IL-2Rβ和γc被快速降解,但IL-2Rα被再循环到细胞表面(Hémar等人,1995;Yu和Malek,2001)。因此,那些需要持续的IL-2R信号传导的功能活性需要持续的IL-2来源以接合IL-2Rα并形成另外的IL-2-IL-2R信号传导复合物。

[0120] 白介素15(IL-15)是4-α-螺旋束细胞因子家族的另一个成员,也已经成为用于治疗癌症的免疫调节剂。IL-15最初经由IL-15Rα捕获,IL-15Rα在抗原呈递树突状细胞、单核细胞和巨噬细胞上表达。IL-15表现出广泛的活性并经由通过IL-15/IL-2-R-β(CD 122)和常见γ链(CD132)的信号传导来诱导T细胞、B细胞和自然杀伤(NK)细胞的分化和增殖。它还增强$CD8^+$T细胞的细胞溶解活性并诱导持久的、有抗原经历的$CD8^+CD44$记忆T细胞。IL-15刺激B细胞的分化和免疫球蛋白合成,并诱导树突状细胞的成熟。它不刺激免疫抑制性调节性T细胞(Treg)。因此,在肿瘤微环境中选择性地提高IL-15活性可以增强先天免疫和特异性免疫并对抗肿瘤(Waldmann等人,2012)。IL-15最初被鉴定为具有通过常见受体成组分(IL-

2R/15Rβ-γc)和通过JAK1/JAK3和STAT3/STAT5的信号传导以IL-2样方式刺激T细胞增殖的能力。与IL-2一样,IL-15已经表现出刺激激活的CD4-CD8-、CD4+CD8+、CD4+和CD8+T细胞的增殖,以及有利于细胞毒性T淋巴细胞的诱导和NK细胞的生成、增殖和激活(Waldmann等人,1999)。然而,与维持表达叉头框P3(FOXP3)的CD4+CD25+Treg细胞和将这些细胞保留在周围中所需的IL-2不同,IL-15对Treg几乎没有影响(Berger等人,2009)。这很重要,因为表达FOXP3的CD4+CD25+Treg抑制效应T细胞,从而抑制免疫应答(包括直接针对肿瘤的那些)。IL-2还在引发激活诱导的细胞死亡(AICD)(一种导致自身反应性T细胞消除的过程)中发挥关键的作用,而IL-15是T细胞的抗凋亡因子(Marks-Konczalik等人,2000)。与HIV肽疫苗共同递送的IL-15已经显示通过促进抗原特异性CD8+T细胞的寿命和阻断TRAIL介导的细胞凋亡来克服CD4+T细胞缺陷(Oh等人,2008)。此外,IL-15促进CD8+CD44hi记忆T细胞的长期维持(Kanegane等人,1996)。

[0121] IL-15和IL-15Rα对T细胞和NK细胞发育的重要性通过IL-15Rα$^{-/-}$和IL-15$^{-/-}$小鼠的表型进一步突出。敲除小鼠表现出总CD8+T细胞数量减少,并且缺乏记忆表型CD8+T细胞、NK细胞、NK/T细胞和一些肠上皮内淋巴细胞的亚群,这表明IL-15为这些亚群提供了至关重要的正稳态功能(Lodolce等人,1996;Kennedy等人,1998)。这两种敲除小鼠品系的表型的相似性表明IL-15Rα在维持生理相关IL-15信号中的重要性。

[0122] IL-15通过IL-15受体α链反式呈递给在T细胞和自然杀伤(NK)细胞表面上展示的IL-15Rβγc复合物(Han等人,2011)。IL-15Ra链发挥伴侣蛋白的作用,稳定并增加IL-15活性(Desbois等人,2016)。已经表明,外源性IL-15可能对癌症患者的影响有限,因为它依赖于在癌症患者中频繁下调的IL-15Ra。因此,由经由接头与IL-15偶联的IL15Ra的sushi+结构域组成的融合蛋白RLI已被建议作为IL15疗法的替代方法(Bessard等人,2009)。发现施用可溶性IL-15/IL-15Rα复合物大大增强了IL-15血清半衰期和体内生物利用度(Stoklasek等人,2010)。

[0123] 除了对T细胞和NK细胞的作用之外,IL-15还对免疫系统的其他组分有若干作用。IL-15保护中性粒细胞免于凋亡,调节吞噬作用并刺激IL-8和IL-1R拮抗剂的分泌。它通过激活JAK2、p38和ERK1/2MAPK、Syk激酶和NF-kB转录因子来发挥作用(Pelletier等人,2002)。在肥大细胞中,IL-15可以充当生长因子和凋亡抑制剂。在这些细胞中,IL-15激活JAK2/STAT5途径而不需要γc结合(Tagaya等人,1996)。IL-15还诱导B淋巴细胞增殖和分化,并增加免疫球蛋白分泌(Armitage等人,1995)。它还防止Fas介导的细胞凋亡,并允许诱导部分独立于CD4帮助的抗体应答(Demerci等人,2004;Steel等人,2010)。单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞有效地转录并翻译IL-15。它们还响应于IL-15刺激。巨噬细胞通过增加吞噬作用、诱导IL-8、IL-12和MCP-1表达以及分泌IL-6、IL-8和TNFα来响应(Budagian等人,2006)。与IL-15一起孵育的树突状细胞表现出CD83、CD86、CD40和MHC II类表达增加的成熟,还对细胞凋亡有抗性,并且表现出增强的干扰素γ分泌(Anguille等人,2009)。

[0124] IL-15还已经显示对非血液细胞(包括肌细胞、脂肪细胞、内皮细胞和神经细胞)有作用。IL-15对肌肉有合成代谢作用,并且可支持肌肉细胞分化(Quinn等人,1995)。它刺激肌细胞和肌纤维以积累收缩蛋白,并且能够减缓患有癌症相关恶病质的大鼠的肌肉萎缩(Figueras等人,2004)。IL-15还已经显示刺激血管生成(Angiolillo等人,1997)并诱导小胶质细胞生长和存活(Hanisch等人,1997)。

[0125] 白介素7(IL-7)也属于IL-2/IL-15家族,是充分表征的多效性细胞因子,并且由基质细胞、上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞和角质细胞表达,并在激活后由树突状细胞表达(Alpdogan等人,2005)。尽管它最初被描述为前体B淋巴细胞的生长和分化因子,但随后的研究已经表明,IL-7与T淋巴细胞发育和分化密切相关。白介素7信号传导对最佳CD8 T细胞功能、体内平衡和记忆的确立至关重要(Schluns等人,2000);它是大多数T细胞亚群存活所需的,并且它的表达已经被认为对调控T细胞数量很重要。

[0126] IL-7与包括IL-7Rα和γ_c的二聚体受体结合以形成三元复合物,该三元复合物在T细胞和B细胞的细胞外基质重塑、发育和稳态中发挥基本作用(Mazzucchelli和Durum,2007)。IL-7Rα还与胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)及其受体(TSLPR)交叉反应以形成三元复合物,并且激活TSLP途径,从而导致人的T细胞和树突状细胞增殖以及小鼠B细胞的进一步发育(Leonard,2002)。因此,紧密调控由复合物激活的信号传导级联对正常的细胞功能很关键。由IL-7Rα胞外域突变引起的IL-7途径的刺激不足抑制T细胞和B细胞发育,导致患者出现某种形式的重症联合免疫缺陷(SCID)(Giliani等人,2005;Puel等人,1998)。

[0127] IL-7在细胞毒性化疗之后在增强癌症患者的免疫重建方面具有潜在作用。IL-7疗法增强免疫重建,并且可以通过促进甚至少量的胸腺新迁出细胞(recent thymic emigrant)的外周扩张来增强甚至有限的胸腺功能。因此,IL-7疗法可以潜在地修复已经被细胞毒性化疗耗尽的患者的免疫系统(Capitini等人,2010)。

[0128] 白介素12(IL-12)是两个单独编码的亚基(p35和p40)的二硫键连接的异源二聚体,两个亚基共价连接以产生所谓的生物活性异源二聚体(p70)分子(Lieschke等人,1997;Jana等人,2014)。除了形成异源二聚体(IL-12和IL-23)外,p40亚基还作为单体(p40)和同源二聚体($p40_2$)分泌。本领域已知将异源二聚体合成为具有将p35与p40亚基连接的接头的单链保留了异源二聚体的全部生物活性。IL-12在对感染的早期炎症反应中和在有利于细胞介导的免疫的Th1细胞的生成中发挥关键作用。已经发现,IL-12的过量产生对宿主可能是危险的,因为它参与许多自身免疫炎症性疾病(例如MS、关节炎、1型糖尿病)的发病机制。

[0129] IL-12受体(IL-12R)是在激活的T细胞和自然杀伤细胞上表达的由IL-12Rβ1和IL-12Rβ2链组成的异源二聚体复合物(Trinchieri等人,2003)。IL-12Rβ1链与IL-12p40亚基结合,而IL-12p35与IL-12Rβ2缔合以赋予细胞内信号传导能力(Benson等人,2011)。通过IL-12R的信号转导诱导Janus激酶(Jak2)和酪氨酸激酶(Tyk2)的磷酸化,其磷酸化并激活信号转导物及转录激活物(STAT)1、STAT3、STAT4和STAT5。IL-12的具体细胞作用主要是由于STAT4的激活。IL-12诱导自然杀伤细胞和T细胞产生细胞因子,特别是干扰素(IFN)γ,其介导IL-12的许多促炎活性,包括CD4+T细胞向Th1表型的分化(Montepaone等人,2014)。

[0130] 调节性T细胞积极抑制免疫系统的激活并防止病理性自身反应和由随后的自身免疫疾病。开发用于治疗自身免疫疾病的选择性激活调节性T细胞的药物和方法是深入研究的主题,并且在开发出能够在炎症位点选择性递送活性白介素的本发明之前,在很大程度上都没有成功。调节性T细胞(Treg)是一类抑制其他免疫细胞活性的CD4+CD25+T细胞。Treg是免疫系统稳态的核心,并且在维持对自身抗原的耐受性和调节对外来抗原的免疫应答方面发挥主要作用。多种自身免疫和炎症性疾病,包括1型糖尿病(T1D)、系统性红斑狼疮(SLE)和移植物抗宿主病(GVHD),已经显示缺乏Treg细胞数量或Treg功能。

[0131] 因此,人们对开发提高Treg细胞的数量和/或功能的疗法非常感兴趣。正在研究的

一种用于自身免疫疾病的治疗方法是移植自体的、离体扩增的Treg细胞(Tang,Q.等人,2013,Cold Spring Harb.Perspect.Med.,3:1-15)。虽然这种方法在治疗疾病动物模型和若干早期人体临床试验中显示出前景,但它需要使用患者自身的T细胞进行个性化治疗,具有侵入性,并且技术复杂。另一种方法是使用低剂量白介素2(IL-2)治疗。Treg细胞特征性地表达高组成水平的高亲和力IL-2受体IL2Rαβγ,其由亚基IL2Rα(CD25)、IL2Rβ(CD122)和IL2Rγ(CD132)组成,并且Treg细胞生长已经显示依赖于IL-2(Malek,T.R.等人,2010,Immunity,33:153-65)。

[0132] 相反,使用IL-2也已经实现了免疫激活,并且重组IL-2(Proleukin®)已被批准用于治疗某些癌症。高剂量IL-2用于治疗患有对总存活期有长期影响的转移性黑素瘤和转移性肾细胞癌的患者。

[0133] 低剂量IL-2治疗慢性GVHD(Koreth,J.等人,2011,N Engl J Med.,365:2055-66)和HCV相关自身免疫性血管炎患者(Saadoun,D.等人,2011,N Engl J Med.,365:2067-77)的临床试验已经表明Treg水平和临床功效迹象增加。研究IL-2在多种其他自身免疫疾病和炎症性疾病中的功效的新临床试验已经启动。使用所谓的低剂量IL-2的基本原理是利用在Treg上组成型表达的三聚体IL-2受体的高IL-2亲和力,而将不表达高亲和力受体的其他T细胞留在失活的状态。阿地白介素(Aldesleukin)(Prometheus Laboratories,San Diego,CA作为Proleukin®销售)是用于这些试验中的重组形式的IL-2,与高毒性有关。高剂量的阿地白介素被批准用于治疗转移性黑素瘤和转移性肾癌,但其副作用非常严重,仅建议在具有重症监护的医院环境中使用(网址:www.proleukin.com/assets/pdf/proleukin.pdf)。

[0134] IL-2在自身免疫疾病中的临床试验已经采用较低剂量的IL-2以靶向Treg细胞,因为Treg细胞相比于许多其他免疫细胞类型响应较低浓度的IL-2,这是由于它们表达IL2Rα(Klatzmann D,2015 Nat Rev Immunol.15:283-94)。然而,即使是这些较低的剂量也会导致安全和耐药性问题,并且所使用的治疗已经采用长期或间歇性的5天疗程的每日皮下注射。因此,需要增强Treg细胞数量和功能、比IL-2更特异性地靶向Treg细胞、更安全和更耐药、并且施用频率更低的自身免疫疾病疗法。

[0135] 已建议用于改良自身免疫疾病的基于IL-2的疗法的治疗指数的一种方法是使用相对于其他免疫细胞对Treg细胞具有选择性的IL-2变体。IL-2受体在多种不同的免疫细胞类型(包括T细胞、NK细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞)上表达,并且这种广泛的表达模式可能有助于其对免疫系统的多效性作用和高全身毒性。特别地,激活的效应T细胞表达IL2Rαβγ,肺上皮细胞也是如此。但是,激活效应T细胞与下调和控制免疫应答的目标直接背道而驰,并且激活肺上皮细胞导致已知的IL-2剂量限制副作用,包括肺水肿。事实上,高剂量IL-2免疫疗法的主要副作用是血管渗漏综合征(VLS),它导致血管内液体在器官(诸如肺和肝)中积聚,随后导致肺水肿和肝细胞损伤。除了停用IL-2外,没有其他的VLS治疗。已经在患者中测试了低剂量IL-2方案以避免VLS,然而,以次优的治疗结果为代价。

[0136] 根据文献,VLS被认为是由IL-2激活的NK细胞释放促炎细胞因子引起的。然而,一些证据表明肺水肿是由IL-2与肺内皮细胞的直接结合导致的,肺内皮细胞表达低至中等水平的功能性αβγIL-2R。并且,与IL-2和肺内皮细胞的相互作用有关的肺水肿通过在CD25缺陷宿主小鼠中使用抗CD25单克隆抗体(mAb)阻断与CD25结合来消除,或通过使用CD122特异

性IL-2/抗IL-2mAb(IL-2/mAb)复合物来消除,从而防止VLS。

[0137] 使用除IL-2以外的白介素细胞因子的治疗更为有限。IL-15展示出与IL-2相似的免疫细胞刺激活性,但没有相同的抑制作用,因此使它成为有前景的免疫治疗候选物。用于治疗转移性恶性黑素瘤或肾细胞癌的重组人IL-15的临床试验表明了免疫细胞分布、增殖和激活的明显变化,并表明了潜在的抗肿瘤活性(Conlon等人,2014)。IL-15目前处于治疗各种形式的癌症的临床试验。然而,IL-15疗法已知与不期望的和毒性作用有关,诸如加剧某些白血病、移植物抗宿主病、低血压、血小板减少症和肝损伤。(Mishra A.等人,Cancer Cell,2012,22(5):645-55;Alpdogan O.等人,Blood,2005,105(2):866-73;Conlon KC等人,J Clin Oncol,2015,33(1):74-82)。

[0138] IL-7促进胸腺中的淋巴细胞发育,并维持外周中的初始和记忆T细胞稳态的存活。此外,它对于淋巴结(LN)的器官发生和维持募集到次级淋巴器官(SLO)中的激活的T细胞很重要(Gao等人,2015)。在IL-7的临床试验中,接受IL-7的患者表现出CD4+和CD8+T细胞的增加,如通过FoxP3表达监测的调节性T细胞数量没有显著增加(Sportes等人,2008)。在2006年、2008年和2010年报告的临床试验中,对患有不同种类癌症的患者(诸如转移性黑素瘤或肉瘤)皮下注射不同剂量的IL-7。除短暂性发热和轻度红斑外,几乎没有观察到毒性。CD4+和CD8+T细胞的循环水平显著增加,而Treg的数量减少。IL-7疗法之后,TCR库多样性增加。然而,IL-7的抗肿瘤活性没有被充分评估(Gao等人,2015)。结果表明,IL-7疗法可以增强和扩大免疫应答。

[0139] IL-12是多效性细胞因子,其作用在先天免疫和适应性免疫之间创建了相互联系。IL-12最初被描述为由PMA诱导的EBV转化的B细胞系分泌的因子。基于其作用,IL-12已经被指定为细胞毒性淋巴细胞成熟因子和自然杀伤细胞刺激因子。由于桥接先天免疫和适应性免疫并有效刺激IFNγ(一种协调抗癌防御的自然机制的细胞因子)的产生,IL-12似乎是用于人肿瘤免疫疗法的理想候选物。然而,在临床研究中与IL-12的全身施用有关的严重副作用以及这种细胞因子的非常狭窄的治疗指数显著缓和了在癌症患者中使用这种细胞因子的热情(Lasek等人,2014年)。IL-12疗法的方法目前处于癌症的临床试验,该方法中的细胞因子递送是靶向肿瘤的,这可减弱IL-12疗法的一些先前的问题。

[0140] 直接使用IL-2作为激动剂来结合IL-2R并且在治疗上调节免疫应答一直是有问题的,因为它有充分记录的治疗风险,例如,它的血清半衰期短并且毒性高。这些风险也已经限制了其他细胞因子的治疗开发和使用。需要降低这些风险的新形式的细胞因子。本文公开了包含被设计用于解决这些风险并提供所需的免疫调节治疗剂的IL-2和IL-15和其他细胞因子、细胞因子的功能片段和突变蛋白、变体和细胞因子的亚基、以及条件活性细胞因子的组合物和方法。

[0141] 本发明被设计用于解决直接IL-2疗法和使用其他细胞因子(例如使用细胞因子阻断部分,例如空间阻断多肽、血清半衰期延长多肽、靶向多肽、连接多肽(包括蛋白酶可切割接头)和它们的组合)的疗法的缺点。细胞因子,包括白介素(例如,IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23)、干扰素(IFN,包括IFNα、IFNβ和IFNγ)、肿瘤坏死因子(例如,TNFα、淋巴毒素)、转化生长因子(例如,TGFβ1、TGFβ2、TGFβ3)、趋化因子(C-X-C基序趋化因子10(CXCL10)、CCL19、CCL20、CCL21)、和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CS),在向患者施用时非常有效。如本文所用,“趋化因子”意指具有在附近的应答细胞中诱导定向趋化性的能

力的小细胞因子家族。细胞因子可以提供强效的疗法，但伴随着临床上难以控制的不期望作用，这已经限制了细胞因子的临床使用。本公开涉及可用于患者中的、具有减少的或消除的不期望作用的新形式的细胞因子。特别地，本公开涉及药物组合物，其包括：嵌合多肽(融合蛋白)；编码融合蛋白的核酸；以及前述项的药物制剂，其含有与对应细胞因子相比已经减少了细胞因子受体激活活性的细胞因子或细胞因子的活性片段或突变蛋白。然而，在选定的条件下或选定的生物环境中，嵌合多肽激活其同源受体，通常具有与对应的天然存在的细胞因子相同或更高的效力。如本文所述，这通常在一般条件下但不在选定条件下使用阻断或抑制细胞因子、其活性片段或突变蛋白(诸如存在于细胞因子活性的期望位点处(例如，炎症性位点或肿瘤)的那些)的受体激活功能的细胞因子阻断部分来实现。

[0142] 嵌合多肽和编码嵌合多肽的核酸可以使用任何合适的方法制备。例如，编码嵌合多肽的核酸可以使用重组DNA技术、合成化学或这些技术的组合来制备，并在合适的表达系统中(诸如CHO细胞中)表达。嵌合多肽可以使用合成或半合成化学技术等等例如通过表达合适的核酸来相似地制备。在一些实施方案中，阻断部分可以经由分选酶介导的缀合来附接至细胞因子多肽。“分选酶”是通过识别和切割嵌入或末端附接至靶蛋白或肽的羧基末端分选信号来修饰蛋白质的转肽酶。分选酶A催化靶蛋白上的Thr和Gly残基之间的LPXTG基序(SEQ ID No.:442)(其中X是任何标准氨基酸)的切割，Thr残基瞬时附接至酶上的活性位点Cys残基，从而形成酶-硫酰基中间体。为了完成转肽作用并创建肽-单体缀合物，具有N端亲核基团(通常是寡甘氨酸基序)的生物分子攻击中间体，从而取代分选酶A并连接两个分子。

[0143] 为了形成细胞因子阻断部分融合蛋白，将细胞因子多肽首先在N端用聚甘氨酸序列标记，或者另选地在C端用LPXTG基序(SEQ ID NO.:442)标记。阻断部分或其他元件具有附接的相应的肽，其充当标记多肽的受体位点。为了与携带经由其N端附接的LPXTG(SEQ ID NO.:442)受体肽的结构域缀合，多肽将用N端聚甘氨酸区段标记。为了与携带经由其C端附接的聚甘氨酸肽的结构域缀合，多肽将在其C端用LPXTG(SEQ ID NO.:442)分选酶识别序列标记。识别聚甘氨酸和LPXTG(SEQ ID NO.:442)序列，分选酶将在聚合物肽和标记多肽之间形成肽键。分选酶反应将甘氨酸残基切割成中间体并且在室温下发生。

[0144] 可以利用多种机制来去除或减少由阻断部分引起的抑制。例如，药物组合物可以包括细胞因子部分和阻断部分(例如空间阻断部分)，包含蛋白酶切割位点的蛋白酶可切割接头位于细胞因子和细胞因子阻断部分之间或位于细胞因子阻断部分内。当蛋白酶切割位点被切割时，阻断部分可以从细胞因子上解离，然后细胞因子可以激活细胞因子受体。细胞因子部分还可以被与在相关细胞因子上发现的表位结合的特异性阻断部分(诸如抗体)阻断。

[0145] 可以使用任何合适形式的接头。例如，接头可以包含甘氨酸-甘氨酸、分选酶识别基序或分选酶识别基序和肽序列$(Gly_4Ser)_n$(SEQ ID NO.:443)或$(Gly_3Ser)_n$、(SEQ ID NO.:444)，其中n为1、2、3、4或5。通常，分选酶识别基序包含肽序列LPXTG(SEQ ID NO.:442)，其中X为任何氨基酸。在一些实施方案中，共价键合位于附接至细胞因子多肽的C端的反应性赖氨酸残基和附接至阻断剂或其他结构域的N端的反应性天冬氨酸之间。在其他实施方案中，共价键合位于附接至细胞因子多肽的N端的反应性天冬氨酸残基和附接至所述阻断剂或其他结构域的C端的反应性赖氨酸残基之间。

[0146] 因此，如本文详细描述的，所使用的细胞因子阻断部分可以是空间阻断剂。如本文

所用,“空间阻断剂”是指可以与细胞因子多肽直接共价键合或通过其他部分(诸如接头,例如嵌合多肽(融合蛋白)的形式)间接共价键合,否则不与细胞因子多肽共价键合的多肽或多肽部分。空间阻断剂可以例如通过静电键合、疏水键合、离子键合或氢键合与细胞因子多肽非共价键合。空间阻断剂通常抑制或阻断细胞因子部分的活性,因为它靠近细胞因子部分并且尺寸相当。细胞因子部分的空间抑制可以通过将细胞因子部分与空间阻断剂空间分离来去除,例如通过在空间阻断剂和细胞因子多肽之间的位点酶促切割含有空间阻断剂和细胞因子多肽的融合蛋白。

[0147] 如本文更详细描述的,阻断功能可以与药物组合物中存在的另外的功能组分(诸如靶向结构域、血清半衰期延长元件和蛋白酶可切割的连接多肽)组合或者是由于药物组合物中存在的另外的功能组分。例如,血清半衰期延长多肽也可以是空间阻断剂。

[0148] 为了呈现本发明全部范围的简明公开,本发明的方面使用细胞因子IL-2作为示例性细胞因子详细描述。然而,本发明和本公开不限于IL-2。本领域技术人员将清楚,本公开(包括所公开的方法、多肽和核酸)充分描述并允许使用其他细胞因子、片段、变体、细胞因子亚基和突变蛋白,诸如IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IFNα、IFNβ、IFNγ、TNFα、淋巴毒素、TGF-β1、TGFβ2、TGFβ3、GM-CSF、CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21和任何前述项的功能片段或突变蛋白。用于本文公开的融合蛋白中的优选细胞因子是IL-2、IL-12、IFNα、IFNβ、IFNγ、突变蛋白、功能变体和功能片段或任何前述项的亚基。例如,细胞因子IL-12细胞因子可以是p35亚基、p40亚基、异源二聚体。

[0149] 各种元件确保优先在期望IL-2活性位点的IL-2的递送和活性,并经由优先与血清半衰期延长策略相关的阻断和/或靶向策略来确保严格限制全身暴露于白介素。在这种血清半衰期延长策略中,白介素的阻断形式循环延长的时间(优先1-2周或更多周),但激活形式具有典型的白介素血清半衰期。

[0150] 与血清半衰期延长形式相比,静脉内施用的IL-2的血清半衰期仅为约10分钟,因为它分布到全身细胞外空间中,该空间很大,在平均尺寸的成人中为～15L。随后,IL-2被肾脏代谢,半衰期约为2.5小时,(Smith,K.″Interleukin 2immunotherapy.″Therapeutic Immunology 240(2001))。通过其他测量,IL-2的血浆半衰期非常短,静脉内施用为85分钟,皮下施用为3.3小时(Kirchner,G.I.等人,1998,Br J Clin Pharmacol.46:5-10)。在本发明的一些实施方案中,半衰期延长元件经由接头与白介素连接,该接头在作用位点被切割(例如被炎症特异性或肿瘤特异性蛋白酶切割),从而在期望位点释放白介素的全部活性并将其与未切割形式的半衰期延长分离。在此类实施方案中,完全活性和游离的白介素将具有非常不同的药代动力学(pK)特性——半衰期为数小时而不是数周。此外,暴露于活性细胞因子限制在期望的细胞因子活性位点(例如,炎症位点或肿瘤),并且全身暴露于活性细胞因子以及相关的毒性和副作用减少。

[0151] 本发明中设想的其他细胞因子具有与IL-2相似的药理学特性(例如,如Blood 2011 117:4787-4795;doi:doi.org/10.1182/blood-2010-1 0-311456报告的IL-15),因此,本发明的设计解决了直接使用这些剂的缺点,并提供了可以具有延长半衰期和/或靶向期望活性位点(例如炎症位点或肿瘤)的嵌合多肽。

[0152] 如果需要,IL-2可以被工程改造来以不同于对应的野生型IL-2的亲和力的亲和力一般结合IL-2R复合物或特异性结合三个IL-2R亚基中的一个,例如以选择性激活Treg或

Teff。例如，与野生型IL-2相比，据称相对于IL-2受体的二聚β/γ形式对Il-2受体的三聚形式具有更高亲和力的IL-2多肽可以具有包括相对于SEQ ID NO:1(一种成熟的IL-2蛋白，其包含具有Uniprot登录号P60568-1的人IL-2的氨基酸21-153)的以下突变组中的一种的氨基酸序列：(a)K64R、V69A和Q74P；(b)V69A、Q74P和T101A；(c)V69A、Q74P和I128T；(d)N30D、V69A、Q74P和F103S；(e)K49E、V69A、A73V和K76E；(f)V69A、Q74P、T101A和T133N；(g)N30S、V69A、Q74P和I128A；(h)V69A、Q74P、N88D和S99P；(i)N30S、V69A、Q74P和I128T；(j)K9T、Q11R、K35R、V69A和Q74P；(k)A1T、M46L、K49R、E61D、V69A和H79R；(l)K48E、E68D、N71T、N90H、F103S和I114V；(m)S4P、T10A、Q11R、V69A、Q74P、N88D和T133A；(n)E15K、N30S Y31H、K35R、K48E、V69A、Q74P和I92T；(o)N30S、E68D、V69A、N71A、Q74P、S75P、K76R和N90H；(p)N30S、Y31C、T37A、V69A、A73V、Q74P、H79R和I128T；(q)N26D、N29S、N30S、K54R、E67G、V69A、Q74P和I92T；(r)K8R、Q13R、N26D、N30T、K35R、T37R、V69A、Q74P和I92T；和(s)N29S、Y31H、K35R、T37A、K48E、V69A、N71R、Q74P、N88D和I89V。这种方法还可以用于制备其他细胞因子(包括白介素(例如，IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-23)、干扰素(IFN，包括IFNα、IFNβ和IFNγ)、肿瘤坏死因子(例如，TNFα、淋巴毒素)、转化生长因子(例如，TGFβ1、TGFβ2、TGFβ3)和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CS))的突变蛋白。例如，可以制备对同源受体具有期望结合亲和力的突变蛋白。

[0153] 如上所说明的，本文公开的任何突变体IL-2多肽可以包括所述序列；它们也可以限于所述序列并且在其他方面与SEQ ID NO:1相同。此外，本文公开的任何突变体IL-2多肽可以任选地包括125位置处的半胱氨酸残基被另一个残基(例如，丝氨酸)取代和/或可以任选地包括SEQ ID NO:1的1位置处的丙氨酸残基的缺失。

[0154] 改良基于IL-2的疗法的治疗指数的另一个方法是优化分子的药代动力学以最大程度地激活Treg细胞。IL-2作用的早期研究表明，IL-2在体外刺激人T细胞增殖需要暴露于有效浓度的IL-2至少5-6小时(Cantrell,D.A.等人，1984,Science,224:1312-1316)。当向人患者施用时，IL-2的血浆半衰期非常短，静脉施用为85分钟，皮下施用为3.3小时(Kirchner,G.I.等人，1998,Br J Clin Pharmacol.46:5-10)。由于其半衰期短，将循环IL-2维持在处于或高于刺激T细胞增殖所必需的水平以达到必要持续时间需要导致峰值IL-2水平显著高于Treg细胞的EC50高剂量或将需要频繁施用。这些高IL-2峰值水平可以激活IL2Rβγ受体并具有其他非预期的或不利影响，例如如上说明的VLS。循环半衰期比IL-2长的IL-2类似物或IL-2附接至能够与FcRn受体结合的结构域的多功能蛋白可以以低于IL-2的剂量在指定的时间段内实现目标药物浓度，并且峰值水平也更低。因此，这种IL-2类似物需要比IL-2更低的剂量或更低的施用频率来有效刺激Treg细胞。患者还将对IL-2药物的较低频率的皮下施用更耐受。具有这些特征的治疗剂将在临床上翻译成改良的药理功效、降低的毒性和改良的患者对治疗的顺从性。或者，IL-2或IL-2的突变蛋白(在本文中，“IL-2*”)可以选择性地靶向预期的作用位点(例如炎症位点或肿瘤)。这种靶向可以通过若干策略中的一种来实现，包括向所施用的剂添加包含被切割掉的IL-2(或突变蛋白)的阻断剂的结构域，或者通过靶向结构域或两者的组合。

[0155] 在一些实施方案中，IL-2*部分激动剂可以根据期望的靶标调整为以更高或更低的亲和力结合；例如，可以对IL-2*进行工程改造，使其以增强的亲和力与受体亚基中的一种结合，而不与其他亚基结合。与完全激动剂或完整拮抗剂不同，这些类型的部分激动剂提

供了将信号传导特性调整到引发期望功能特性的幅度的能力，同时不满足不期望特性的阈值。鉴于部分激动剂的不同活性，可以工程改造一组IL-2变体，使其表现出甚至更精细程度的独特信号传导活性，范围从几乎完全激动到部分激动再到完全拮抗。

[0156] 在一些实施方案中，IL-2*对IL-2Rα具有改变的亲和力。在一些实施方案中，IL-2*对IL-2Rα的亲和力比野生型IL-2高。在其他实施方案中，IL-2*对IL-2Rβ具有改变的亲和力。在一个实施方案中，IL-2*对IL-2Rβ(例如IL-2Rβ的N-端)具有增强的结合亲和力，其消除了对IL-2Rα的功能要求。在另一个实施方案中，生成了对IL-2Rβ具有增加的结合亲和力，但表现出与IL-2Rγ的结合降低的IL-2*，从而该IL-2*是有缺陷的IL-2Rβγ异二聚化和信号传导。

[0157] 下文进一步详细描述的阻断部分也可以用于促进结合或激活一种或多种受体。在一个实施方案中，添加阻断部分，使得IL-2Rβγ结合或激活被阻断，但IL-2Rα结合或激活不改变。在另一个实施方案中，添加阻断部分，使得IL-2Rα结合或激活被减弱。在另一个实施方案中，添加阻断部分，使得结合和/或激活所有三种受体被抑制。这种阻断可以是可通过在特定环境中去除阻断部分来解除的，例如通过蛋白水解切割将一个或多个阻断部分与细胞因子连接的接头。

[0158] 可以应用相似的方法来改良其他细胞因子，特别是例如用于治疗癌症的用作免疫刺激剂的细胞因子。例如，在这方面，细胞因子(例如，IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23、IFNα、IFNβ和IFNγ、TNFα、淋巴毒素、TGFβ1、TGFβ2、TGFβ3、GM-CSF、CXCL10、CCL19、CCL20和CCL21)的药代动力学和/或药效动力学可以调整为在期望活性位点(诸如肿瘤中)(但优选不是全身性地)最大程度地激活效应细胞(例如，影响T细胞、NK细胞)和/或细胞毒性免疫应答促进细胞(例如，诱导树突状细胞成熟)。

[0159] 因此，本文提供了药物组合物，其包含至少一种细胞因子多肽，诸如白介素(例如，IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IL-23)、干扰素(IFN，包括IFNα、IFNβ和IFNγ)、肿瘤坏死因子(例如，TNFα、淋巴毒素)、转化生长因子(例如，TGFβ1、TGFβ2、TGFβ3)、趋化因子(例如，CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21)和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CS)或任何前述项的功能片段或突变蛋白。多肽通常还包括至少一个接头氨基酸序列，其中该氨基酸序列在某些实施方案中能够被内源蛋白酶切割。在一个实施例中，接头包含含有以下的氨基酸序列：HSSKLQ(SEQ ID NO.:25)、GPLGVRG(SEQ ID NO.:445)、IPVSLRSG(SEQ ID NO.:446)、VPLSLYSG(SEQ ID NO.447)或SGESPAYYTA(SEQ ID NO.448)。在其他实施方案中，嵌合多肽还含有能够阻断白介素多肽活性的阻断部分，例如空间阻断多肽部分。例如，阻断部分可以包含人血清白蛋白(HSA)结合结构域或任选分支的或多臂聚乙二醇(PEG)。或者，药物组合物包含第一细胞因子多肽或其片段，以及阻断部分(例如空间阻断多肽部分)，其中阻断部分阻断细胞因子受体上的细胞因子多肽的活性，并且其中阻断部分在某些实施方案中包含蛋白酶可切割的结构域。在一些实施方案中，细胞因子活性的阻断和降低通过将具有非常短的接头的另外的结构域附接至白介素结构域的N或C端来简单地实现。在此类实施方案中，预期通过蛋白酶消化阻断部分或将阻断剂连接至白介素的短接头来解除阻断。一旦结构域被剪裁或释放，它将不再能够实现细胞因子活性的阻断。

[0160] 药物组合物(例如嵌合多肽)可以包含两种或更多种细胞因子，它们可以是相同的细胞因子多肽或不同的细胞因子多肽。例如，两种或更多种不同类型的细胞因子具有互补

的功能。在一些实例中，第一细胞因子是IL-2并且第二细胞因子是IL-12。在一些实施方案中，两种或更多种不同类型的细胞因子多肽中的每一种都具有调节其他细胞因子多肽活性的活性。在含有两种细胞因子多肽的嵌合多肽的一些实例中，第一细胞因子多肽是T细胞激活的，并且第二细胞因子多肽是非T细胞激活的。在含有两种细胞因子多肽的嵌合多肽的一些实例中，第一细胞因子多肽是化学引诱物，例如CXCL10，并且第二细胞因子多肽是免疫细胞激活物。

[0161] 优选地，包括在本文公开的融合蛋白中的细胞因子多肽(包括功能片段)没有被突变或工程改造以改变天然存在的细胞因子的特性，包括受体结合亲和力和特异性或血清半衰期。然而，例如，来自天然存在的(包括野生型)细胞因子的氨基酸的序列变化对于促进克隆和实现期望的表达水平是可接受的。

[0162] 阻断部分

[0163] 阻断部分可以是抑制细胞因子结合和/或激活其受体的能力的任何部分。阻断部分可以通过空间阻断和/或通过非共价结合细胞因子来抑制细胞因子结合和/或激活其受体的能力。合适的阻断部分的实例包括细胞因子的同源受体的全长或细胞因子结合片段或突变蛋白。还可以使用抗体及其片段，包括多克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体、单链可变片段(scFv)、单结构域抗体，诸如结合细胞因子的重链可变结构域(VH)、轻链可变结构域(VL)和羊驼型纳米抗体的可变结构域(VHH)、dAb等等。还可以使用结合细胞因子的其他合适的抗原结合结构域，包括模拟抗体结合和/或结构的非免疫球蛋白蛋白，诸如anticalin、affilin、affibody分子、affimer、affitin、α体(alphabody)、avimer、DARPin、fynomer、kunitz结构域肽、单体以及基于其他工程化支架(诸如SpA、GroEL、纤粘蛋白、脂质运载蛋白(lipocallin)和CTLA4支架)的结合结构域。合适的阻断多肽的另外的实例包括空间抑制或阻断细胞因子与其同源受体结合的多肽。有利地，此类部分还可以用作半衰期延长元件。例如，通过与水溶性聚合物(诸如PEG)缀合而修饰的肽可以空间抑制或阻止细胞因子与其受体的结合。还可以使用具有长血清半衰期的多肽或其片段，诸如血清白蛋白(人血清白蛋白)、免疫球蛋白Fc、转铁蛋白等等，以及此类多肽的片段和突变蛋白。与例如具有长血清半衰期的蛋白质(诸如HSA、免疫球蛋白或转铁蛋白)结合或与再循环到质膜的受体(诸如FcRn或转铁蛋白受体)结合的抗体和抗原结合结构域也可以抑制细胞因子，特别是当与其抗原结合时。此类抗原结合多肽的实例包括单链可变片段(scFv)、单结构域抗体，诸如重链可变结构域(VH)、轻链可变结构域(VL)和羊驼型纳米抗体的可变结构域(VHH)、dAb等等。还可以使用结合细胞因子的其他合适的抗原结合结构域，包括模拟抗体结合和/或结构的非免疫球蛋白蛋白，诸如anticalin、affilin、affibody分子、affimer、affitin、α体(alphabody)、avimer、DARPin、fynomer、kunitz结构域肽、单体以及基于其他工程化支架(诸如SpA、GroEL、纤粘蛋白、脂质运载蛋白(lipocallin)和CTLA4支架)的结合结构域。

[0164] 在例示性实例中，当IL-2是嵌合多肽中的细胞因子时，阻断部分可以是IL-2受体的α链(IL-2Rα)或IL-2受体的β链(IL-2Rβ)或γ链(IL-2Rγ)的全长或片段或突变蛋白、抗IL-2单结构域抗体(dAb)或scFv、Fab、抗CD25抗体或其片段，以及抗HSA dAb或scFv等等。如本文进一步描述的，当抗体片段用于减弱细胞因子多肽的活性时，融合蛋白中的阻断部分可以是单链抗体结合片段，诸如scFv。阻断部分也可以是双链抗原结合片段的一半，诸如VH-CH1，其与第二多肽上的互补VL-CL缔合以形成结合细胞因子多肽的抗体结合位点。

[0165] 体内半衰期延长元件

[0166] 优选地，嵌合多肽包含体内半衰期延长元件。增加具有天然短半衰期的治疗剂分子的体内半衰期允许更可接受和可管理的给药方案而不牺牲有效性。如本文所用，“半衰期延长元件”是例如通过改变其尺寸(例如，高于肾过滤截止值)、形状、流体动力学半径、电荷或吸收参数、生物分布参数、代谢参数和消除参数来增加体内半衰期并改良pK的嵌合多肽的一部分。改良多肽的pK的示例性方式是通过表达与再循环至细胞的质膜而不在溶酶体中降解的受体(诸如内皮细胞上的FcRn受体和转铁蛋白受体)结合的多肽链中的元件。三种类型的蛋白质(例如，人IgG、HSA(或片段)和转铁蛋白)在人血清中的持续时间比仅通过它们的尺寸预测的要长得多，这是它们与再循环至质膜而不在溶酶体中降解的受体结合的能力所致。保留了FcRn结合的这些蛋白质或它们的片段常规地与其他多肽连接以延长它们的血清半衰期。在一个实施方案中，半衰期延长元件是人血清白蛋白(HSA)结合结构域。HSA(SEQ ID NO:2)也可与药物组合物直接结合或经由短接头结合。也可以使用HSA的片段。HSA及其片段可以充当阻断部分和半衰期延长元件。人IgG和Fc片段也可以进行类似的功能。

[0167] 血清半衰期延长元件也可以是与具有长血清半衰期的蛋白质(诸如血清白蛋白、转铁蛋白等等)结合的抗原结合多肽。此类多肽的实例包括抗体及其片段，包括多克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体、单链可变片段(scFv)、单结构域抗体诸如重链可变结构域(VH)、轻链可变结构域(VL)和羊驼型纳米抗体的可变结构域(VHH)、dAb等等。其他合适的抗原结合结构域包括模拟抗体结合和/或结构的非免疫球蛋白蛋白，诸如anticalin、affilin、affibody分子、affimer、affitin、α体、avimer、DARPin、fynomer、kunitz结构域肽、单体以及基于其他工程化支架(诸如SpA、GroEL、纤粘蛋白、脂质运载蛋白和CTLA4支架)的结合结构域。抗原结合多肽的另外的实例包括期望受体的配体、受体的配体结合部分、凝集素以及与一种或多种靶抗原结合或缔合的肽。

[0168] 一些优选的血清半衰期延长元件是包含互补决定区(CDR)和任选的非CDR环的多肽。有利地，此类血清半衰期延长元件可以延长细胞因子的血清半衰期，并且还充当细胞因子的抑制剂(例如，经由空间阻断、非共价相互作用或它们的组合)和/或靶向结构域。在一些情况下，血清半衰期延长元件是来源于免疫球蛋白分子(Ig分子)或模拟抗体结构和/或结合活性的工程化蛋白质支架的结构域。Ig可以是任何类别或亚类(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM等)。Ig分子的多肽链折叠成一系列由环连接的平行β链。在可变区中，三个环构成“互补决定区”(CDR)，其决定了分子的抗原结合特异性。IgG分子包含通过二硫键相互连接的至少两条重(H)链和两条轻(L)链或其抗原结合片段。每条重链由重链可变区(本文中缩写为VH)和重链恒定区构成。重链恒定区由三个结构域CH1、CH2和CH3构成。每条轻链由轻链可变区(本文中缩写为VL)和轻链恒定区构成。轻链恒定区由一个结构域CL构成。VH区和VL区可以进一步细分为高变区，称为互补决定区(CDR)，其序列具有高变性和/或参与抗原识别和/或通常形成结构确定的环，散布有更保守的区域，称为框架区(FR)。每个VH和VL由三个CDR和四个FR构成，按以下列顺序由氨基端至羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本公开的一些实施方案中，FR1、FR2、FR3和FR4的至少一些或所有氨基酸序列是本文所述的结合部分的“非CDR环”的一部分。免疫球蛋白分子的可变结构域具有排列成两片的若干β链。免疫球蛋白轻链和重链的可变结构域含有三个高变环或互补决定区(CDR)。V结构域的三个CDR(CDR1、CDR2、CDR3)聚集在β桶的一端。CDR是连接免疫球蛋白

折叠的β链B-C、C'-C″和F-G的环，而连接免疫球蛋白折叠的β链AB、CC'、C″-D和E-F的底部环，以及连接免疫球蛋白折叠的D-E链的顶部环是非CDR环。在本公开的一些实施方案中，恒定结构域CH1、CH2或CH3的至少一些氨基酸残基是本文所述的结合部分的"非CDR环"的一部分。在一些实施方案中，非CDR环包含Ig或Ig样分子的C1组结构域的AB、CD、EF和DE环中的一个或多个；Ig或Ig样分子的C2组结构域的AB、CC'、EF、FG、BC和EC'环中的一个或多个；Ig或Ig样分子的I(中间)组结构域的DE、BD、GF、A(A1A2)B和EF环中的一个或多个。

[0169] 在可变结构域内，CDR被认为负责抗原识别和结合，而FR残基被认为是CDR的支架。然而，在某些情况下，FR残基中的一些在抗原识别和结合中发挥重要作用。影响Ag结合的框架区残基分为两类。第一类是与抗原接触，因此是结合位点的一部分的FR残基，并且这些残基中的一些在序列中靠近CDR。其他残基是在序列中远离CDR，但在分子的3-D结构(例如重链中的环)中靠近CDR的那些。

[0170] 结合部分是任何种类的多肽。例如，在某些情况下，结合部分是天然肽、合成肽或纤连蛋白支架或工程化的本体血清蛋白。本体血清蛋白包含例如白蛋白、纤维蛋白原或球蛋白。在一些实施方案中，结合部分是工程化的支架。工程化的支架包含例如sdAb、scFv、Fab、VHH、纤连蛋白III型结构域、免疫球蛋白样支架(如Halaby等人，1999.Prot Eng 12(7):563-571中所述)、DARPin、胱氨酸结肽、脂质运载蛋白、三螺旋束支架、蛋白G相关白蛋白结合模块或DNA或RNA适体支架。

[0171] 在一些情况下，血清半衰期延长元件包含本体血清蛋白的结合位点。在一些实施方案中，CDR为本体血清蛋白提供结合位点。在一些实例中，本体血清蛋白是球蛋白、白蛋白、转铁蛋白、IgG1、IgG2、IgG4、IgG3、IgA单体、因子XIII、纤维蛋白原、IgE或五聚体IgM。在一些实施方案中，CDR形成免疫球蛋白轻链(诸如Igκ游离轻链或Igλ游离轻链)的结合位点。

[0172] 血清半衰期延长元件可以是任何类型的结合结构域，包括但不限于来自单克隆抗体、多克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体的结构域。在一些实施方案中，结合部分是单链可变片段(scFv)、单结构域抗体，诸如重链可变结构域(VH)、轻链可变结构域(VL)和来源于羊驼的纳米抗体的可变结构域(VHH)。在其他实施方案中，结合部分是非Ig结合结构域，即抗体模拟物，诸如anticalin、affilin、affibody分子、affimer、affitin、α体、avimer、DARPin、fynomer、kunitz结构域肽和单体。

[0173] 在其他实施方案中，血清半衰期延长元件可以是水溶性聚合物或与水溶性聚合物(诸如PEG)缀合的肽。如本文所用，"PEG"、"聚乙二醇"和"聚(乙二醇)"是可互换的并且涵盖任何非肽水溶性聚(环氧乙烷)。术语"PEG"还意指含有大部分(即大于50％)的—OCH_2CH_2—重复亚基的聚合物。关于具体形式，PEG可以采用任何数量的各种分子量以及结构或几何结构，诸如"分支的"、"直链的"、"叉形的"、"多功能的"等等，待下文更详细地描述。PEG不限于特定结构，并且可以是直链的(例如，封端的，例如，烷氧基PEG或双功能PEG)、分支的或多臂的(例如，叉形的PEG或附接至多元醇核心的PEG)、树枝状(或星形)构造，每一种都有或没有一个或多个可降解的键合。此外，PEG的内部结构可以以任何数量的不同重复模式组织，并且可以选自由以下组成的组：均聚物、交替共聚物、无规共聚物、嵌段共聚物、交替三聚物、无规三聚物和嵌段三聚物。PEG可以通过任何合适的方法与多肽和肽缀合。通常，反应性PEG衍生物(诸如N-羟基琥珀酰胺酯PEG)与包括氨基酸的肽或多肽反应，该氨基酸具有含有胺、巯基、羧酸或羟基官能团的侧链，诸如半胱氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、苏氨酸、酪氨

酸、丝氨酸、天冬氨酸和谷氨酸。

[0174] 靶向和保留结构域

[0175] 对于某些应用，可能期望最大化构建体存在于其体内期望位置的时间。这可以通过在嵌合多肽(融合蛋白)中包括另一个结构域来影响它在体内的运动来实现。例如，嵌合核酸可以编码将多肽引导至体内位置(例如肿瘤细胞或炎症位点)的结构域；这种结构域被称为“靶向结构域”和/或编码将多肽保留在体内位置(例如肿瘤细胞或炎症位点)的结构域；这种结构域被称为“保留结构域”。在一些实施方案中，结构域可以充当靶向结构域和保留结构域两者。在一些实施方案中，靶向结构域和/或保留结构域对富含蛋白酶的环境具有特异性。在一些实施方案中，所编码的靶向结构域和/或保留结构域对调节性T细胞(Treg)具有特异性，例如靶向CCR4或CD39受体。其他合适的靶向和/或保留结构域包括具有在发炎组织中过表达的同源配体(例如IL-1受体或IL-6受体)的那些。在其他实施方案中，合适的靶向和/或保留结构域包含具有在肿瘤组织中过表达的同源配体(例如Epcam、CEA或间皮素)的那些。在一些实施方案中，靶向结构域经由在作用位点被切割(例如通过炎症或癌症特异性蛋白酶)的接头与白介素连接，从而在期望位点释放白介素完全活性。在一些实施方案中，靶向和/或保留结构域经由在作用位点不被切割(例如通过炎症或癌症特异性蛋白酶)的接头与白介素连接，从而引起细胞因子保留在期望位点。

[0176] 在一些情况下，选择的抗原在患病细胞或组织(例如，肿瘤或癌细胞)的表面上表达。可用于肿瘤靶向和保留的抗原包括但不限于EpCAM、EGFR、HER-2、HER-3、c-Met、FOLR1和CEA。本文公开的药物组合物还包括包含两个靶向和/或保留结构域的蛋白质，所述靶向和/或保留结构域与已知在患病细胞或组织上表达的两种不同的靶抗原结合。示例性的抗原结合结构域对包括但不限于EGFR/CEA、EpCAM/CEA和HER-2/HER-3。

[0177] 合适的靶向和/或保留结构域包括抗原结合结构域，诸如抗体及其片段，包括多克隆抗体、重组抗体、人抗体、人源化抗体、单链可变片段(scFv)、单结构域抗体，诸如重链可变结构域(VH)、轻链可变结构域(VL)和羊驼型纳米抗体的可变结构域(VHH)、dAb等等。其他合适的抗原结合结构域包括模拟抗体结合和/或结构的非免疫球蛋白蛋白，诸如anticalin、affilin、affibody分子、affimer、affitin、α体、avimer、DARPin、fynomer、kunitz结构域肽、单体以及基于其他工程化支架(诸如SpA、GroEL、纤粘蛋白、脂质运载蛋白和CTLA4支架)的结合结构域。抗原结合多肽的另外的实例包括期望受体的配体、受体的配体结合部分、凝集素以及与一种或多种靶抗原结合或缔合的肽。

[0178] 在一些实施方案中，靶向和/或保留结构域与细胞表面分子特异性结合。在一些实施方案中，靶向和/或保留结构域与肿瘤抗原特异性结合。在一些实施方案中，靶向多肽特异性且独立地与选自以下中的至少一种的肿瘤抗原结合：成纤维细胞激活蛋白α(FAPa)、滋养层糖蛋白(5T4)、肿瘤相关钙信号转导子2(Trop2)、纤连蛋白EDB(EDB-FN)、纤连蛋白EIIIB结构域、CGS-2、EpCAM、EGFR、HER-2、HER-3、c-Met、CEA和FOLR1。在一些实施方案中，靶向多肽特异性地且独立地与两种不同的抗原结合，其中所述抗原的至少一种是选自EpCAM、EGFR、HER-2、HER-3、cMet、CEA和FOLR1的肿瘤抗原。

[0179] 靶向和/或保留抗原可以是在肿瘤细胞上表达的肿瘤抗原。肿瘤抗原是本领域众所周知的并且包括例如EpCAM、EGFR、HER-2、HER-3、c-Met、FOLR1、PSMA、CD38、BCMA和CEA.5T4、AFP、B7-H3、钙粘蛋白-6、CAIX、CD117、CD123、CD138、CD166、CD19、CD20、CD205、

CD22、CD30、CD33、CD352、CD37、CD44、CD52、CD56、CD70、CD71、CD74、CD79b、DLL3、EphA2、FAP、FGFR2、FGFR3、GPC3、gpA33、FLT-3、gpNMB、HPV-16E6、HPV-16E7、ITGA2、ITGA3、SLC39A6、MAGE、间皮素、Muc1、Muc16、NaPi2b、粘连蛋白-4、P-钙粘蛋白、NY-ESO-1、PRLR、PSCA、PTK7、ROR1、SLC44A4、SLTRK5、SLTRK6、STEAP1、TIM1、Trop2、WT1。

[0180] 靶向和/或保留抗原可以是免疫检查点蛋白。免疫检查点蛋白的实例包括但不限于CD27、CD137、2B4、TIGIT、CD155、ICOS、HVEM、CD40L、LIGHT、TIM-1、OX40、DNAM-1、PD-L1、PD1、PD-L2、CTLA-4、CD8、CD40、CEACAM1、CD48、CD70、A2AR、CD39、CD73、B7-H3、B7-H4、BTLA、IDO1、IDO2、TDO、KIR、LAG-3、TIM-3或VISTA。

[0181] 靶向和/或保留抗原可以是细胞表面分子，诸如蛋白质、脂质或多糖。在一些实施方案中，靶向和/或保留抗原位于肿瘤细胞、病毒感染细胞、细菌感染细胞、受损红细胞、动脉斑块细胞、炎症或纤维化组织细胞上。靶向和/或保留抗原可以包含免疫应答调节剂。免疫应答调节剂的实例包括但不限于粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、白介素2(IL-2)、白介素3(IL-3)、白介素12(IL-12)、白介素15(IL-15)、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、GITRL、CD3或GITR。

[0182] 靶向和/或保留抗原可以是细胞因子受体。细胞因子受体的实例包括但不限于I型细胞因子受体，诸如GM-CSF受体、G-CSF受体、I型IL受体、Epo受体、LIF受体、CNTF受体、TPO受体；II型细胞因子受体，诸如IFN-α受体(IFNAR1、IFNAR2)、IFB-β受体、IFN-γ受体(IFNGR1、IFNGR2)、II型IL受体；趋化因子受体，诸如CC趋化因子受体、CXC趋化因子受体、CX3C趋化因子受体、XC趋化因子受体；肿瘤坏死受体超家族受体，诸如TNFRSF5/CD40、TNFRSF8/CD30、TNFRSF7/CD27、TNFRSF1A/TNFR1/CD120a、TNFRSF1B/TNFR2/CD120b；TGF-β受体，诸如TGF-β受体1、TGF-β受体2；Ig超家族受体，诸如IL-1受体、CSF-1R、PDGFR(PDGFRA、PDGFRB)、SCFR。

[0183] 接头

[0184] 如上所述，药物组合物包含一种或多种接头序列。接头序列用于提供多肽之间的柔性，使得例如阻断部分能够抑制细胞因子多肽的活性。接头序列可以位于任何或所有细胞因子多肽、血清半衰期延长元件和/或阻断部分之间。如本文所述，至少一种接头是蛋白酶可切割的，并且含有(一种或多种)期望蛋白酶的(一个或多个)切割位点。优选地，期望的蛋白酶在期望的细胞因子活性位点(例如，肿瘤微环境)处富集或选择性表达。因此，融合蛋白在期望细胞因子活性的位点被优先或选择性地切割。

[0185] 合适的接头可以具有不同的长度，诸如1个氨基酸(例如，Gly)至20个氨基酸、2个氨基酸至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸，包括4个氨基酸至10个氨基酸、个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸或7个氨基酸至8个氨基酸，并且可以是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59或60个氨基酸。

[0186] 药物组合物的组分的取向主要是设计选择的问题，并且认识到多个取向是可能的并且所有取向都旨在被本公开所涵盖。例如，阻断部分可以位于细胞因子多肽的C端或N端。

[0187] 已知与患病细胞或组织相关的蛋白酶包括但不限于丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶、天冬氨酸蛋白酶、苏氨酸蛋白酶、谷氨酸蛋白酶、金属蛋白酶、天冬酰胺肽裂解酶、血清

蛋白酶、组织蛋白酶、组织蛋白酶B、组织蛋白酶C、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶K、组织蛋白酶L、激肽释放酶、hK1、hK10、hK15、纤溶酶、胶原酶、IV型胶原酶、溶基质素、因子Xa、胰凝乳蛋白酶样蛋白酶、胰蛋白酶样蛋白酶、弹性蛋白酶样蛋白酶、枯草杆菌蛋白酶样蛋白酶、猕猴桃蛋白酶(actinidain)、菠萝蛋白酶、钙蛋白酶、半胱天冬酶、半胱天冬酶-3、Mir1-CP、木瓜蛋白酶、HIV-1蛋白酶、HSV蛋白酶、CMV蛋白酶、凝乳酶、肾素、胃蛋白酶、matriptase、legumain、plasmepsin、nepenthesin、金属外肽酶、金属内肽酶、基质金属蛋白酶(MMP)、MMP1、MMP2、MMP3、MMP8、MMP9、MMP13、MMP11、MMP14、尿激酶纤溶酶原激活物(uPA)、肠激酶、前列腺特异性抗原(PSA、hK3)、白介素-1β转化酶、凝血酶、FAP(FAP-a)、二肽基肽酶、meprin、颗粒酶和二肽基肽酶IV(DPPIV/CD26)。能够切割由本文提供的嵌合核酸序列编码的氨基酸序列的蛋白酶可以例如选自由以下组成的组:前列腺特异性抗原(PSA)、基质金属蛋白酶(MMP)、A Disintigrin和金属蛋白酶(ADAM)、纤溶酶原激活物、组织蛋白酶、半胱天冬酶、肿瘤细胞表面蛋白酶和弹性蛋白酶。MMP可以例如是基质金属蛋白酶2(MMP2)或基质金属蛋白酶9(MMP9)。

[0188] 可用于本文公开的方法中的蛋白酶呈现在表1中,并且示例性蛋白酶及其切割位点呈现在表1a中:

[0189] 表1.与炎症和癌症相关的蛋白酶

[0190]

蛋白酶	特异性	其他方面
由杀伤T细胞分泌:		
颗粒酶B (grB)	在Asp残基后切割	丝氨酸蛋白酶的类型; 与

[0191]

	(asp-ase)	诱导穿孔素依赖性靶细胞凋亡密切相关
颗粒酶 A (grA)	胰蛋白酶样，在碱性残基后切割	丝氨酸蛋白酶类型；
颗粒酶 H (grH)	未知的底物特异性	丝氨酸蛋白酶类型；*其他颗粒酶也由杀伤 T 细胞分泌，但并非所有颗粒酶都存在于人体中*
半胱天冬酶-8	在 Asp 残基后切割	半胱氨酸蛋白酶类型；在 TCR 诱导的细胞扩增中发挥重要作用——确切的分子作用尚不清楚
粘膜相关淋巴组织(MALT1)	在精氨酸残基后切割	半胱氨酸蛋白酶的类型；在 CBM 依赖性信号传导途径中可能充当支架和蛋白分解活性酶
类胰蛋白酶	靶标：紧张素 I、纤维蛋白原、尿激酶原、TGFβ；在赖氨酸或精氨酸残基后优先切割蛋白质	肥大细胞特异性丝氨酸蛋白酶类型；胰蛋白酶样;对在哺乳动物中表达的大分子蛋白酶抑制剂的抑制具有抗性，因为它具有四聚体结构，所有位点均面向狭窄的中心孔；*也与炎症有关*
与炎症有关:		
凝血酶	靶标：FGF-2、HB-EGF、骨桥蛋白、PDGF、VEGF	丝氨酸蛋白酶类型；调节血管生长因子、趋化因子和细胞外蛋白的活性；增强 VEGF 诱导的增殖；诱导细胞迁移；血管生成因子；调控止血
凝乳酶	表现出凝乳酶样特异性，在芳香族氨基酸残基后切割蛋白质	肥大细胞特异性丝氨酸蛋白酶类型
羧肽酶 A(MC-CPA)	从 C 端切割氨基酸残基	锌依赖性金属蛋白酶类型
	肽和蛋白质的末端	

[0192]

激肽释放酶	靶标: 高分子量激肽原、尿激酶原	丝氨酸蛋白酶类型; 调节放松反应; 有助于炎症反应; 纤维蛋白降解
弹性蛋白酶	靶标: E-钙粘蛋白、GM-CSF、IL-1、IL-2、IL-6、IL8、$p38^{MAPK}$、TNFα、VE-钙粘蛋白	嗜中性丝氨酸蛋白酶类型; 降解 ECM 组分; 调控炎症反应; 激活促凋亡信号传导
组织蛋白酶 G	靶标: EGF、ENA-78、IL-8、MCP-1、MMP-2、MT1-MMP、PAI-1、RANTES、TGFβ、TNFα	丝氨酸蛋白酶类型; 降解 ECM 组分; 白细胞的化学引诱物; 调控炎症反应; 促进细胞凋亡
PR-3	靶标: ENA-78、IL-8、IL-18、JNK、$p38^{MAPK}$、TNFα	丝氨酸蛋白酶类型; 促进炎症反应; 激活促凋亡信号传导
颗粒酶 M (grM)	在 Met 和其他长的、无支链的疏水残基后切割	丝氨酸蛋白酶类型; 仅在 NK 细胞中表达
钙蛋白酶	在 Arg 和 Gly 之间切割	半胱氨酸蛋白酶家族; 钙依赖性的; 激活涉及许多炎症相关疾病的过程

[0193] 表1a:示例性蛋白酶和蛋白酶识别序列

[0194]

蛋白酶	切割结构域序列	SEQ ID NO:
MMP7	KRALGLPG	3
MMP7	$(DE)_8$RPLALWRS$(DR)_8$	4
MMP9	PR(S/T)(L/I)(S/T)	5
MMP9	LEATA	6
MMP11	GGAANLVRGG	7
MMP14	SGRIGFLRTA	8
MMP	PLGLAG	9
MMP	PLGLAX	10
MMP	PLGC(me)AG	11
MMP	ESPAYYTA	12
MMP	RLQLKL	13
MMP	RLQLKAC	14
MMP2, MMP9, MMP14	EP(Cit)G(Hof)YL	15

[0195]

尿激酶纤溶酶原激活物(uPA)	SGRSA	16
尿激酶纤溶酶原激活物(uPA)	DAFK	17
尿激酶纤溶酶原激活物(uPA)	GGGRR	18
溶酶体酶	GFLG	19
溶酶体酶	ALAL	20
溶酶体酶	FK	21
组织蛋白酶 B	NLL	22
组织蛋白酶 D	PIC(Et)FF	23
组织蛋白酶 K	GGPRGLPG	24
前列腺特异性抗原	HSSKLQ	25
前列腺特异性抗原	HSSKLQL	26
前列腺特异性抗原	HSSKLQEDA	27
单纯疱疹病毒蛋白酶	LVLASSSFGY	28
HIV 蛋白酶	GVSQNYPIVG	29
CMV 蛋白酶	GVVQASCRLA	30
凝血酶	F(Pip)RS	31
凝血酶	DPRSFL	32
凝血酶	PPRSFL	33
半胱天冬酶-3	DEVD	34
半胱天冬酶-3	DEVDP	35
半胱天冬酶-3	KGSGDVEG	36
白介素 1β 转化酶	GWEHDG	37
肠激酶	EDDDDKA	38
FAP	KQEQNPGST	39
激肽释放酶 2	GKAFRR	40
纤溶酶	DAFK	41
纤溶酶	DVLK	42
纤溶酶	DAFK	43
TOP	ALLLALL	44

[0196] 本文提供包含多肽序列的药物组合物。对于所有肽、多肽和蛋白质，包括其片段，应当理解，在嵌合多肽的氨基酸序列中可以发生另外的修饰(氨基酸序列变体)，该修饰不改变肽、多肽或蛋白质的性质或功能。此类修饰包括保守氨基酸取代并且在下文更详细地讨论。

[0197] 本文提供的组合物具有期望的功能。组合物包含至少一种细胞因子多肽(诸如IL-2、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21、IFNa或IFNγ)或趋化因子(诸如CXCL10、CCL19、CCL20、CCL21)、阻断部分(例如，空间阻断多肽)、以及任选的血清半衰期延长元件、以及任选的靶向多肽，其中一个或多个接头在组合物中连接每种多肽。提供第一多肽(例如，IL-2突变蛋白)为活性剂。提供阻断部分以阻断白介素的活性。提供接头多肽(例如，蛋白酶可切割的多肽)以被在活性剂的预期靶标处特异性表达的蛋白酶切割。任选地，阻断部分通过结合白介

素多肽来阻断第一多肽的活性。在一些实施方案中，阻断部分(例如，空间阻断多肽)经由在作用位点被切割(例如通过炎症特异性或肿瘤特异性蛋白酶)的蛋白酶可切割接头与白介素连接，从而在期望位点释放细胞因子完全活性。

[0198] 蛋白酶切割位点可以是天然存在的蛋白酶切割位点或是人工工程改造的蛋白酶切割位点。人工工程改造的蛋白酶切割位点可以被多于一种的蛋白酶切割，该蛋白酶对将发生切割的期望环境(例如肿瘤)具有特异性。蛋白酶切割位点可以是可被至少一种蛋白酶、至少两种蛋白酶、至少三种蛋白酶或至少四种蛋白酶切割的。

[0199] 在一些实施方案中，接头包含甘氨酸-甘氨酸、分选酶识别基序或分选酶识别基序和肽序列$(Gly_4Ser)_n$(SEQ ID NO.:443)或$(Gly_3Ser)_n$、(SEQ ID NO.:444)，其中n为1、2、3、4或5。在一个实施方案中，分选酶识别基序包含肽序列LPXTG(SEQ ID NO.:442)，其中X为任何氨基酸。在一个实施方案中，共价键合位于附接至细胞因子多肽的C端的反应性赖氨酸残基和附接至阻断或其他部分的N端的反应性天冬氨酸之间。在一个实施方案中，共价键合位于附接至细胞因子多肽的N端的反应性天冬氨酸残基和附接至阻断或其他部分的C端的反应性赖氨酸残基之间。

[0200] 切割和可诱导性

[0201] 如本文所述，融合蛋白的上下文中的细胞因子多肽的活性减弱，并且期望活性位点处(诸如在肿瘤微环境中)的蛋白酶切割从融合蛋白中释放一种形式的细胞因子，其作为细胞因子受体激动剂比融合蛋白更具有活性。例如，融合多肽的细胞因子-受体激活(激动剂)活性可以比作为单独的分子实体的细胞因子多肽的细胞因子受体激活活性少至少约10倍、至少约50倍、至少约100倍、至少约250倍、至少约500倍或至少约1000倍。为融合蛋白的一部分的细胞因子多肽在其含有与细胞因子多肽基本相同的氨基酸并且基本上不包括另外的氨基酸并且不与其他分子缔合(通过共价或非共价键)时作为单独的分子实体存在。如果必要，作为单独的分子实体的细胞因子多肽可以包括一些另外的氨基酸序列(诸如标签或短序列)以帮助表达和/或纯化。

[0202] 在其他实例中，融合多肽的细胞因子-受体激活(激动剂)活性比含有由切割融合蛋白中的蛋白酶可切割接头而产生的细胞因子多肽的多肽的细胞因子受体激活活性少至少约10倍、至少约50倍、至少约100倍、至少约250倍、至少约500倍或至少约1000倍。换句话讲，含有由切割融合蛋白中的蛋白酶可切割接头而产生的细胞因子多肽的多肽的细胞因子受体激活(激动剂)活性比融合蛋白的细胞因子受体激活活性大至少约10倍、至少约50倍、至少约100倍、至少约250倍、至少约500倍或至少约1000倍。

[0203] 多肽变体和氨基酸取代

[0204] 本文所述的多肽可以包括组分(例如，细胞因子、阻断部分)，该组分具有对应的天然存在的蛋白质(例如，IL-2、IL-15、HSA)的相同氨基酸序列，或可以具有与天然存在的蛋白质不同的氨基酸序列，只要维持期望的功能即可。应当理解，定义所公开的蛋白质和编码它们的核酸的任何已知修饰和衍生物或可能出现的那些的一种方式是通过按照与具体已知参考序列的同一性来定义序列变体。具体公开了与本文提供的嵌合多肽具有至少70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99同一性百分比的多肽和核酸。例如，提供了与本文所述的任何核酸或多肽的序列具有至少70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、

93、94、95、96、97、98、99同一性百分比的多肽或核酸。本领域技术人员容易理解如何确定两种多肽或两种核酸的同一性。例如，可以在比对两个序列后计算同一性，使同一性处于最高水平。

[0205] 另一种计算同一性的方式可以通过已发表的算法来执行。用于比较的最佳序列比对可以通过以下进行：Smith和Waterman Adv.Appl.Math.2:482(1981)的局部同一性算法、Needleman和Wunsch,J.Mol.Biol.48:443(1970)的同一性比对算法、Pearson and Lipman,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:2444(1988)的搜索相似性方法、这些算法的计算机化实现形式(Wisconsin Genetics Software Package中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA,Genetics Computer Group,575Science Dr.,Madison,Wis.)或检测。

[0206] 可以通过例如Zuker,Science 244:48-52(1989)；Jaeger等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:7706-7710(1989)；Jaeger等人,Methods Enzymol.183:281-306(1989)中公开的算法来获得核酸的相同类型的同一性，所述文献中至少与核酸比对相关的材料以引用方式并入本文。应当理解，通常可以使用任何方法，并且在某些情况下，这些各种方法的结果可能不同，但技术人员理解，如果使用这些方法中的至少一种发现了同一性，则称这些序列具有所述的同一性，并在本文中公开。

[0207] 蛋白质修饰包括氨基酸序列修饰。氨基酸序列的修饰可能作为等位基因变异自然产生(例如，由于遗传多态性)，可能由于环境影响(例如，通过暴露于紫外线)产生，或者可以通过人为干预(例如，通过克隆DNA序列的诱变)产生，诸如诱导点、缺失、插入和取代突变体。这些修饰可以导致氨基酸序列的变化、提供沉默突变、修饰限制性位点或提供其他具体突变。氨基酸序列修饰通常属于以下三类中的一种或多种：取代修饰、插入修饰或缺失修饰。插入包括氨基和/或羧基端融合以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。插入通常将比氨基或羧基端融合的插入更小，例如，大约一个至四个残基。缺失的特征在于从蛋白质序列中去除一个或多个氨基酸残基。通常，在蛋白质分子内的任何一个位点缺失不超过约2至6个残基。氨基酸取代通常是单个残基，但是也可同时在多个不同位置处发生；插入通常将为约1至10个氨基酸残基；并且缺失的范围将是约1至30个残基。缺失或插入优选在相邻的对中进行，即2个残基缺失或2个残基插入。取代、缺失、插入或它们的任何组合可以进行组合以得到最终的构建体。突变不可将序列置于阅读框外，并且优选将不创建可以产生二级mRNA结构的互补区。取代修饰是其中至少一个残基已被去除并在其位置插入不同残基的修饰。此类取代通常根据下表2进行，并且称为保守取代。

[0208] 表2.示例性氨基酸取代

[0209]

氨基酸	示例性取代
Ala	Ser, Gly, Cys
Arg	Lys, Gln, Met, Ile
Asn	Gln, His, Glu, Asp
Asp	Glu, Asn, Gln
Cys	Ser, Met, Thr
Gln	Asn, Lys, Glu, Asp
Glu	Asp, Asn, Gln
Gly	Pro, Ala
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val, Met
Leu	Ile, Val, Met
Lys	Arg, Gln, Met, Ile
Met	Leu, Ile, Val
Phe	Met, Leu, Tyr, Trp, His
Ser	Thr, Met, Cys
Thr	Ser, Met, Val

[0210]

Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe, His
Val	Ile, Leu, Met

[0211] 修饰(包括具体的氨基酸取代)通过已知方法进行。例如,通过编码多肽的DNA中的核苷酸的位点特异性诱变来进行修饰,从而产生编码该修饰的DNA,然后在重组细胞培养物中表达该DNA。用于在具有已知序列的DNA中在预先确定的位点处进行取代突变的技术是众所周知的,例如M13引物诱变和PCR诱变。

[0212] 可以选择修饰以优化结合。例如,亲和力成熟技术可以用于通过在互补决定区(CDR)内引入随机突变来改变scFv的结合。可以使用多种技术(包括辐射、化学诱变剂或易错PCR)来引入此类随机突变。可以使用例如噬菌体展示来进行多轮突变和选择。

[0213] 本公开还涉及编码本文所述的嵌合多肽的核酸,以及此类核酸用于产生嵌合多肽和用于治疗目的的用途。例如,本发明包括编码嵌合多肽的DNA和RNA分子(例如,mRNA、自我复制的RNA)以及此类DNA和RNA分子的治疗用途。

[0214] 示例性组合物

[0215] 本发明的示例性融合蛋白以多种取向组合上述元件。本部分中描述的取向意图作为实例，并且不应视为限制。

[0216] 在一些实施方案中，融合蛋白包含细胞因子、阻断部分和半衰期延长元件。在一些实施方案中，细胞因子位于半衰期延长元件和阻断部分之间。在一些实施方案中，细胞因子位于阻断部分和半衰期延长元件的N端。在一些这样的实施方案中，细胞因子靠近阻断部分；在一些这样的实施方案中，细胞因子靠近半衰期延长元件。至少一种蛋白酶可切割的接头必须被包括在所有实施方案中，使得细胞因子在切割时可以是活性的。在一些实施方案中，细胞因子位于阻断部分和半衰期延长元件的C端。另外的元件可通过可切割的接头、不可切割的接头或通过直接融合彼此附接。

[0217] 在一些实施方案中，使用的阻断结构域能够延长半衰期，并且细胞因子位于两个这样的阻断结构域之间。在一些实施方案中，细胞因子位于两个阻断结构域之间，两个阻断结构域中的一个能够延长半衰期。

[0218] 在一些实施方案中，两种细胞因子被包括在同一构建体中。在一些实施方案中，细胞因子各自与两个阻断结构域(一个分子中总共三个)连接，两种细胞因子结构域之间存在一个阻断结构域。在一些实施方案中，可包括一个或多个另外的半衰期延长结构域以优化药代动力学特性。在一些情况下，包括两个相同的细胞因子以促进二聚化是有益的。作为二聚体发挥作用的细胞因子的实例是IFN。

[0219] 在一些实施方案中，三种细胞因子被包括在同一构建体中。在一些实施方案中，第三种细胞因子可用于代替两种细胞因子之间的阻断结构域来阻断其他两种细胞因子。

[0220] 用于融合蛋白中的优选半衰期延长元件是人血清白蛋白(HSA)、结合血清白蛋白的抗体或抗体片段(例如，scFV、dAb)、人或人源化IgG、或任何前述项的片段。在一些优选的实施方案中，阻断部分是人血清白蛋白(HSA)、或结合血清白蛋白的抗体或抗体片段、结合细胞因子并阻止细胞因子受体的结合激活或激活的抗体、另一种细胞因子、或任何前述项的片段。在包含另外的靶向结构域的优选实施方案中，靶向结构域是结合细胞表面蛋白的抗体，该细胞表面蛋白在癌细胞表面上富集，诸如EpCAM、FOLR1和纤连蛋白。

[0221] 在实施方案中，融合蛋白可以含有IL-2多肽。含有IL-2多肽的融合蛋白可以包含SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608和636-646中任一个的氨基酸序列或由其组成。公开为SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608和636-646的融合蛋白在本文中也称为ACP289-ACP292、ACP296-ACP302、WW0301、ACP304-ACP306、ACP309-ACP313、WW0353、ACP414、ACP336-ACP398、WW0472-WW0477、ACP406-ACP426、AC P439-ACP447、ACP451-ACP471、WW0729、WW0734-WW0792、A CP101、ACP293-ACP295、ACP316-ACP335、ACP427-ACP438和ACP448-ACP450。例如，融合蛋白可以包含SEQ ID NO:272的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:362的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SE Q ID NO:336的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:348的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:363的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:580的氨基酸序列。

[0222] 在实施方案中，融合蛋白可以含有IL-12多肽。含有IL-12多肽的融合蛋白可以包含SEQ ID NO:368-371、434-440、453-519或523-538中的任一个或由其组成。公开为SEQ ID

NO:368-371、434-440、453-519或523-538的融合蛋白在本文中称为ACP240-ACP245、ACP247、ACP285-ACP288、WW0641、WW0649-WW0652、WW0662-WW0725、WW0765-WW0772和WW0796-WW0803。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:459的氨基酸序列。融合蛋白可以包含S EQ ID NO:466的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:484的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:506的氨基酸序列。

[0223] 在实施方案中,融合蛋白含有IFN(例如,IFNγ、IFNα、IFNβ)多肽。在一些实例中,IFN多肽是IFNα或IFNβ。含有IFN多肽的融合蛋白可以包含SEQ ID NO:421-430和539-578的氨基酸序列或由其组成。公开为SEQ ID NO:421-430和539-578的融合蛋白在本文中可以称为ACP200-ACP209、WW0644-WW0648、WW0781-WW0786、WW0815-WW0822、WW0831-WW0834、WW0737-WW0748和WW0787-WW0790。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:421的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:428的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:541的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ IND NO:558的氨基酸序列。融合蛋白可以包含SEQ ID NO:577的氨基酸序列。

[0224] 在一些方面,本文公开的融合多肽可以与第二多肽链共价或非共价键合。例如,融合多肽可以二聚化(即,形成二聚体),或者融合多肽的一部分可与另一种多肽缔合,例如以形成细胞因子多肽或血清白蛋白的功能性结合位点。在某些实施方案中,第二多肽链和融合多肽上的阻断部分是互补的并且一起形成对包含在融合多肽中的细胞因子多肽具有特异性的功能性结合位点。可以由融合多肽的阻断部分和互补的第二多肽形成的示例性功能性结合位点包括抗体(诸如抗体的Fab片段或其部分)的抗原结合位点。例如,结合细胞因子的Fab的一条链可以是融合多肽的阻断部分(例如,VH-CH1),并且互补的VL-CL可以是第二多肽的一部分。在这种情况下,融合蛋白的阻断部分(即,VH-CH1)和包含互补VL-CL的第二多肽可以缔合以形成对包含在融合蛋白内的细胞因子多肽(例如,IL-2、IL-12、IFNα、IFNβ)具有特异性的功能性结合位点并减弱细胞因子多肽活性。至少一部分阻断部分可以位于第二多肽链上,可以包含与融合多肽上的阻断部分缔合的阻断部分的至少一部分。

[0225] 在实施方案中,含有IL-2细胞因子多肽的融合蛋白可以与第二多肽链共价或非共价键合。第二多肽链可以含有抗体轻链VL-CL,其包含SEQ ID NO:263、264或333的氨基酸序列或由其组成。这种第二多肽可以与包含在融合蛋白内(例如,如包含在SEQ ID NO:362、363、325、286、579、581或582内)的互补VH-CH1多肽键合。公开为SEQ ID NO:263、264和333的第二多肽链在本文中可以称为WW0523(ACP381)、WW0524(ACP382)或WW0556(ACP414)。

[0226] 在实施方案中,融合多肽可以包含SEQ ID NO:362、363、325、286、579、581或582的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263、264或333的氨基酸序列或由其组成。公开为SEQ ID NO:362、363、325、286、579、581或582的融合多肽可以称为WW0520(ACP378)、WW0521(ACP379)、WW0548(ACP406)、WW0621(ACP457)、WW0729、WW0735或WW0736,并且公开为SEQ ID NO:263、264和333的第二多肽链在本文中可以称为WW0523(ACP381)、WW0524(ACP382)或WW0556(ACP414)。

[0227] 例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:362的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:362的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:362的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽

链可以包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:363的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:363的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:363的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:325的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:286的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽可以包含SEW ID NO:333的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:579的氨基酸序列或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:581或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO.:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:581或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO.:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:581或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO.:333的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:582或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:263的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:582或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:264的氨基酸序列或由其组成。例如,融合蛋白可以包含SEQ ID NO:582或由其组成,并且第二多肽链可以包含SEQ ID NO:333的氨基酸序列或由其组成。

[0228] 治疗方法和药物组合物

[0229] 本公开还涉及药物组合物,其包含一种或多种如本文所公开的任选与另一种治疗剂组合的融合蛋白,所述治疗剂优选为免疫调节剂或抗癌剂。本公开还涉及此类药物组合物和任选与另一种治疗剂组合的一种或多种融合蛋白在治疗癌症中的用途。

[0230] 本文公开的治疗性组合物可以包括例如含有IL-2多肽的融合蛋白、含有IL-12多肽的融合蛋白或含有IFN多肽的融合蛋白。可以使用两种或更多种融合蛋白来提供治疗。例如,治疗性组合可以包含含有IL-2多肽的融合蛋白和含有IL-12多肽的融合蛋白、含有IL-2多肽的融合蛋白和含有IFN多肽的融合蛋白、含有IL-12多肽的融合蛋白和含有IFN多肽的融合蛋白。

[0231] 本文公开的治疗性组合物可以包含融合多肽细胞因子多肽[A]、阻断部分[D]、任选的半衰期延长部分[H]和蛋白酶可切割的多肽接头;其中当存在时,细胞因子多肽和阻断部分以及任选的半衰期延长元件通过蛋白酶可切割的多肽接头可操作地连接,并且融合多

肽具有减弱的细胞因子受体激活活性，其中融合多肽的细胞因子-受体激活活性比含有由切割蛋白酶可切割的接头产生的细胞因子多肽的多肽的细胞因子受体激活活性小至少约10倍。融合多肽具有以下式：

[0232] [A]-[L1]-[H]-[L2]-[D](I)；

[0233] [D]-[L2]-[H]-[L1]-[A](II)；

[0234] [A]-[L1]-[D]-[L2]-[H](III)；

[0235] [H]-[L2]-[D]-[L1]-[A](IV)；

[0236] [H]-[L1]-[A]-[L2']-[D](V)；

[0237] [D]-[L1]-[A]-[L2']-[H](VI)；

[0238] 其中[A]是细胞因子多肽，[D]是阻断部分，[H]是半衰期延长部分，[L1]是蛋白酶可切割的多肽接头，[L2]是任选蛋白酶可切割的多肽接头，并且[L2']是蛋白酶可切割的多肽接头。治疗性组合物可以包含第二融合多肽，第二融合多肽包含以下项中的每一种的至少一种：第二细胞因子多肽[A]、阻断部分[D]、任选的半衰期延长部分[H]；和蛋白酶可切割的多肽接头[L]；其中当存在时，细胞因子多肽和细胞因子阻断部分以及任选的半衰期延长元件通过蛋白酶可切割的多肽接头可操作地连接，并且融合多肽具有减弱的细胞因子受体激活活性，其中融合多肽的细胞因子-受体激活活性比含有由切割蛋白酶可切割的接头产生的细胞因子多肽的多肽的细胞因子受体激活活性小至少约10倍。第二融合多肽可以具有以下式：

[0239] [A]-[L1]-[H]-[L2]-[D](I)；

[0240] [D]-[L2]-[H]-[L1]-[A](II)；

[0241] [A]-[L1]-[D]-[L2]-[H](III)；

[0242] [H]-[L2]-[D]-[L1]-[A](IV)；

[0243] [H]-[L1]-[A]-[L2']-[D](V)；

[0244] [D]-[L1]-[A]-[L2']-[H](VI)；

[0245] 其中[A]是细胞因子多肽，[D]是阻断部分，[H]是半衰期延长部分，[L1]是蛋白酶可切割的多肽接头，[L2]是任选蛋白酶可切割的多肽接头，并且[L2']是蛋白酶可切割的多肽接头。

[0246] 本文公开的治疗性组合物可以包含第一融合蛋白和第二融合蛋白，第一融合蛋白包含选自由以下组成的组的氨基酸：SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578，并且第二融合蛋白包含选自由以下组成的组的氨基酸：SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578。优选第一融合蛋白和第二融合蛋白不同。在一些优选的实施方案中，治疗性组合物包含第一融合蛋白和第二融合蛋白，第一融合蛋白包含选自SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646的氨基酸序列，并且第二融合蛋白包含选自SEQ ID NO:368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578的氨基酸序列。在一些优选的实施方案中，治疗性组合物包含第一融合蛋白和第二融合蛋白，第一融合蛋白包含选自SEQ ID NO:368-371、434-440、453-519或523-538的氨基酸序列，并且第二融合蛋白包含选自SEQ ID

NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、636-646、579-608、421-430和539-578的氨基酸序列。在一些优选的实施方案中，治疗性组合物包含第一融合蛋白和第二融合蛋白，第一融合蛋白包含选自SEQ ID NO:421-430和539-578的氨基酸序列，并且第二融合蛋白包含选自SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538的氨基酸序列或它们的组合。

[0247] 本文公开的治疗性组合物可以包含与第二多肽链和治疗剂共价或非共价键合的第一融合蛋白。治疗性组合物可以包含：(i)融合多肽和第二多肽链，融合多肽包含选自SEQ ID NO:362、363、325、286、579、581或582的氨基酸序列，第二多肽链包含SEQ ID NO:263、264或333的氨基酸序列；和(ii)第二治疗剂，其中第二治疗剂是第二融合多肽，其包含选自由以下组成的组的氨基酸序列或由其组成：SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430、539-578或它们的组合。优选第一融合蛋白和第二融合蛋白不同。

[0248] 在实施方案中，治疗性组合可以包含另外的治疗剂(例如，一种、两种、三种、四种、五种或更多种治疗剂)。在实施方案中，治疗性组合可以包含2种或更多种融合蛋白和一种或多种治疗剂，优选用于治疗癌症的剂。

[0249] 其他示例性治疗剂包括但不限于化学治疗剂(例如，阿霉素(Adriamycin)、柔红霉素(Cerubidine)、博来霉素(Bleomycin)、Alkeran、Velban、Oncovin、氟尿嘧啶、噻替哌(Thiotepa)、甲氨蝶呤、比生群(Bisantrene)、米托蒽醌(Noantrone)、硫鸟嘌呤、阿糖胞苷(Cytaribine)、甲基苄肼(Procarabizine))、免疫肿瘤剂(例如，抗PD-L1、抗CTLA4、抗PD-1、抗CD47、抗GD2、VEGF抑制剂)、抗体-药物缀合物、细胞疗法(例如，CAR-T、T细胞疗法)、溶瘤病毒、放射疗法和/或小分子。

[0250] 可以使用的抗癌剂的非限制性实例包括：阿西维辛(acivicin)；阿克拉霉素(aclarubicin)；盐酸阿考达唑(acodazole hydrochloride)；阿克罗宁(acronine)；阿多来新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；六甲蜜胺(altretamine)；安波霉素(ambomycin)；醋酸甲硝唑(ametantrone acetate)；氨鲁米特(aminoglutethimide)；安吖啶(amsacrine)；阿那曲唑(anastrozole)；氨茴霉素(anthramycin)；天冬酰胺酶(asparaginase)；曲林菌素(asperlin)；阿扎胞苷(azacitidine)；阿扎替派(azetepa)；阿佐霉素(azotomycin)；巴马司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡鲁胺(bicalutamide)；盐酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸双奈法德(bisnafide dimesylate)；比折来新(bizelesin)；硫酸博莱霉素(bleomycin sulfate)；布喹那钠(brequinar sodium)；溴匹立明(bropirimine)；白消安(busulfan)；放线菌素C(cactinomycin)；卡鲁睾酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡贝替姆(carbetimer)；卡铂(carboplatin)；卡莫司汀(carmustine)；盐酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折来新(carzelesin)；西地芬戈(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西罗霉素(cirolemycin)；顺铂(cisplatin)；克拉屈滨(cladribine)；甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate)；环磷酰胺(cyclophosphamide)；阿糖胞苷(cytarabine)；达卡巴嗪(dacarbazine)；更生霉素(dactinomycin)；盐酸柔红霉素(daunorubicin hydrochloride)；地西他滨(decitabine)；右奥马铂(dexormaplatin)；地扎胍宁

(dezaguanine)；甲磺酸地扎胍宁(dezaguanine mesylate)；地吖醌(diaziquone)；多西他赛(docetaxel)；多柔比星(doxorubicin)；盐酸多柔比星(doxorubicin hydrochloride)；屈洛昔芬(droloxifene)；柠檬酸屈洛昔芬(droloxifene citrate)；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；偶氮霉素(duazomycin)；依达曲沙(edatrexate)；盐酸依洛尼塞(eflomithine hydrochloride)；依沙芦星(elsamitrucin)；恩洛铂(enloplatin)；恩普氨酯(enpromate)；依匹哌啶(epipropidine)；盐酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)；厄布洛唑(erbulozole)；盐酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀(estramustine)；雌莫司汀磷酸钠(estramustine phosphate sodium)；依他硝唑(etanidazole)；依托泊苷(etoposide)；磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)；艾托卜宁(etoprine)；盐酸法屈唑(fadrozole hydrochloride)；法扎拉滨(fazarabine)；维甲酰酚胺(fenretinide)；氟尿苷(floxuridine)；磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)；氟尿嘧啶(fluorouracil)；氟西他滨(flurocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星钠(fostriecin sodium)；吉西他滨(gemcitabine)；盐酸吉西他滨(gemcitabine hydrochloride)；羟基脲(hydroxyurea)；盐酸伊达比星(idarubicin hydrochloride)；异环磷酰胺(ifosfamide)；伊莫福新(ilmofosine)；白介素II(包括重组白介素II或rIL2)、干扰素α-2a；干扰素α-2b；干扰素α-n1；干扰素α-n3；干扰素β-I a；干扰素γ-I b；异丙铂(iproplatin)；盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；醋酸兰瑞肽(lanreotide acetate)；来曲唑(letrozole)；醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)；盐酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索钠(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；盐酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride)；马索丙考(masoprocol)；美登素(maytansine)；盐酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride)；醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)；醋酸美仑孕酮(melengestrol acetate)；美法仑(melphalan)；美诺立尔(menogaril)；巯基嘌呤(mercaptopurine)；甲氨蝶呤(methotrexate)；甲氨蝶呤钠(methotrexate sodium)；氯苯氨啶(metoprine)；美妥替哌(meturedepa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡星(mitocarcin)；丝裂红素(mitocromin)；丝林霉素(mitogillin)；丝裂马菌素(mitomalcin)；丝裂霉素(mitomycin)；丝裂帕菌素(mitosper)；米托坦(mitotane)；盐酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)；霉酚酸(mycophenolic acid)；诺考达唑(nocodazole)；诺加霉素(nogalamycin)；奥马铂(ormaplatin)；亚磺酰吡啶(oxisuran)；紫杉醇(paclitaxel)；培门冬酶(pegaspargase)；培利霉素(peliomycin)；戊氮芥(pentamustine)；硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate)；过磷酰胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；盐酸吡罗昔康(piroxantrone hydrochloride)；普卡霉素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆钠(porfimer sodium)；紫菜霉素(porfiromycin)；泼尼莫司汀(prednimustine)；盐酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤霉素(puromycin)；盐酸嘌呤霉素(puromycin hydrochloride)；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；异戊烯腺苷(riboprine)；洛太米特(rogletimide)；沙芬戈(safingol)；盐酸沙芬戈(safingol hydrochloride)；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；磷乙酰天冬氨酸钠(sparfosate sodium)；稀疏霉素(sparsomycin)；盐酸螺旋锗(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺铂(spiroplatin)；链黑菌素(streptonigrin)；链脲佐菌素

(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利霉素(talisomycin)；替可加兰钠(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；盐酸替托蒽酮(teloxantrone hydrochloride)；替莫卟吩(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替罗昔隆(teroxirone)；睾内酯(testolactone)；硫唑嘌呤胺(thiamiprine)；硫鸟嘌呤(thioguanine)；噻替哌(thiotepa)；噻唑羧胺核苷(tiazofurin)；替拉扎明(tirapazamine)；柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；醋酸曲托龙(trestolone acetate)；磷酸曲西立滨(triciribine phosphate)；三甲曲沙(trimetrexate)；葡醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate)；曲普瑞林(triptorelin)；盐酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；尿烷亚胺(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；维替泊芬(verteporfin)；硫酸长春碱(vinblastine sulfate)；硫酸长春新碱(vincristine sulfate)；长春地辛(vindesine)；硫酸长春地辛(vindesine sulfate)；硫酸长春匹定(vinepidine sulfate)；硫酸长春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸长春罗辛(vinleurosine sulfate)；酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate)；硫酸长春罗定(vinzolidine sulfate)；硫酸长春利定(vinzolidine sulfate)；伏氯唑(vorozole)；折尼铂(zeniplatin)；净司他丁(zinostatin)；盐酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)。

[0251] 因此，本公开涉及本文公开的任何融合蛋白(例如，包含IL-2多肽和IL-12多肽或IFN多肽的融合蛋白)与化学治疗剂(诸如阿霉素、柔红霉素、博来霉素、Alkeran、Velban、Oncovin、氟尿嘧啶、噻替哌、甲氨蝶呤、比生群、米托蒽醌、硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、甲基苄肼)的组合的治疗性组合。本公开涉及本文公开的任何融合蛋白(例如，包含IL-2多肽和IL-12多肽或IFN多肽的融合蛋白)与抗体-药物缀合物的组合的治疗性组合。适用于癌症疗法中的多种抗体药物缀合物是众所周知的，并且通常包括与在肿瘤细胞上优先表达或高水平表达的细胞抗原结合的抗体，以及细胞毒性药物。本公开涉及本文公开的任何融合蛋白(例如，包含IL-2多肽和IL-12多肽或IFN多肽的融合蛋白)与细胞疗法(诸如CAR-T或T细胞疗法)的组合的治疗性组合。本公开涉及本文公开的融合蛋白(例如，包含IL-2多肽和IL-12多肽或IFN多肽的融合蛋白)与溶瘤病毒的组合的治疗性组合。示例性溶瘤病毒包括溶瘤腺病毒、1型单纯疱疹病毒(type 1herpes simplex virus，HSV)、脊髓灰质炎病毒(poliovirus)、麻疹病毒(measles virus，MV)、新城疫病毒(Newcastle disease virus，NDV)、呼肠孤病毒(reovirus)、水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus，VSV)和寨卡病毒(Zika virus)。本公开涉及本文公开的任何融合蛋白(例如，包含IL-2多肽和IL-12多肽或IFN多肽的融合蛋白)与辐射疗法(诸如外部束放射或内部治疗放射疗法)的组合的治疗性组合。

[0252] 本公开涉及本文公开的任何融合蛋白(例如，包含IL-2多肽和IL-12多肽或IFN多肽的融合蛋白)与细胞因子(例如，IL-2、IL-15)、信号诱导抑制剂(例如，BRAF抑制剂或MEK抑制剂)、检查点抑制剂(例如，PDL-1、PD-1、CTLA-4)、c-met抑制剂、激酶抑制剂(例如，VGEF抑制剂)、蛋白酶体抑制剂、mTOR抑制剂、血管生成抑制剂的组合的治疗性组合。在实施方案中，本文公开的任一种融合蛋白(例如，包含IL-2多肽和IL-12多肽或IFN多肽的融合蛋白)可以与抗PD-L1剂或抗PD-1剂组合。示例性PD-1和/或PD-L1抑制剂包括但不限于斯巴达珠(Spartalizumab)、卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)、信迪利单抗(Sintilimab)、替雷利珠(Tislelizumab)、特瑞普利单抗(Toripalimab)、多塔利单抗(Dostarlimab)、INCMGA00012、

AMP-224和AMP-514)。在实施方案中,包含选自SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578的氨基酸序列的融合蛋白可以与检查点抑制剂(诸如PDL-1、PD-1或CTL-4)组合。

[0253] 还提供了治疗患有疾病或病症(诸如增殖性疾病、肿瘤性疾病、炎症性疾病、免疫病症、自身免疫疾病、感染性疾病、病毒性疾病、过敏反应、寄生虫反应或移植物抗宿主病)或处于发展所述疾病或病症的风险的受试者的方法。本文公开的方法优选用于治疗患有癌症的受试者。该方法包括向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的通常作为药物组合物施用的融合蛋白。在一些实施方案中,方法还包括选择患有或处于发展这种疾病或病症的风险的受试者。药物组合物优选包含在炎症位点或肿瘤处被激活的阻断细胞因子、其片段、变体、亚基或突变蛋白。在一个实施方案中,嵌合多肽包含细胞因子多肽、其片段或突变蛋白以及血清半衰期延长元件。在另一个实施方案中,嵌合多肽包含细胞因子多肽、其变体、亚基、片段或突变蛋白以及阻断部分(例如空间阻断多肽),其中空间阻断多肽能够空间阻断细胞因子多肽、其片段或突变蛋白的活性。在另一个实施方案中,嵌合多肽包含细胞因子多肽、其片段或突变蛋白、阻断部分和血清半衰期延长元件。

[0254] 炎症是身体组织对有害刺激(诸如病原体、受损细胞或刺激物)的复杂生物反应的一部分,并且是涉及免疫细胞、血管和分子介体的保护性反应。炎症的作用是消除细胞损伤的最初原因,清除因原始侵害和炎症过程而受损的坏死细胞和组织,并启动组织修复。炎症可以由感染发生为症状或疾病,例如癌症、动脉粥样硬化、过敏、肌肉疾病、HIV、肥胖症或自身免疫疾病。自身免疫疾病是由对自身抗原的异常免疫应答产生的慢性疾患。可用本文公开的多肽治疗的自身免疫疾病包括但不限于狼疮、乳糜泻、1型糖尿病、格雷夫斯病、炎性肠病、多发性硬化症、牛皮癣、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮。

[0255] 药物组合物可以包含一个或多个蛋白酶可切割的接头序列。接头序列用于提供多肽之间的柔性,使得每个多肽能够抑制第一多肽的活性。接头序列可以位于任何或所有细胞因子多肽、其片段或突变蛋白、阻断部分和血清半衰期延长元件之间。任选地,组合物包含两个、三个、四个或五个接头序列。接头序列、两个、三个或四个接头序列可以是相同或不同的接头序列。在一个实施方案中,接头序列包含GGGGS(SEQ ID NO.:449)、GSGSGS(SEQ ID NO.:450)或G(SGGG)$_2$SGGT(SEQ ID NO.:451)。在另一个实施方案中,接头包含选自由以下组成的组的蛋白酶可切割序列:HSSKLQ(SEQ ID NO.:25)、GPLGVRG(SEQ ID NO.:445)、IPVSLRSG(SEQ ID NO.:446)、VPLSLYSG(SEQ ID NO.:447)和SGESPAYYTA(SEQ ID NO.:448)。

[0256] 在一些实施方案中,接头被选自由以下组成的组的蛋白酶切割:激肽释放酶、凝血酶、糜酶、羧肽酶A、组织蛋白酶G、弹性蛋白酶、PR-3、颗粒酶M、钙蛋白酶、基质金属蛋白酶(MMP)、纤溶酶原激活物、组织蛋白酶、半胱天冬酶、类胰蛋白酶或肿瘤细胞表面蛋白酶。

[0257] 合适的接头可以具有不同的长度,诸如1个氨基酸(例如,Gly)至20个氨基酸、2个氨基酸至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸,包括4个氨基酸至10个氨基酸、9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸或7个氨基酸至8个氨基酸,并且可以是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59或60个氨

基酸。

[0258] 还提供了治疗患有癌症或处于发展癌症的风险的受试者的方法。该方法包括向有需要的受试者施用有效量的如本文所公开的通常作为药物组合物施用的嵌合多肽(融合蛋白)。在一些实施方案中,该方法还包括选择患有癌症或处于发展癌症的风险的受试者。药物组合物优选包含在肿瘤位点被激活的阻断的细胞因子、其片段或突变蛋白。

[0259] 本文公开的方法可以用于任何合适的癌症,包括血液恶性肿瘤、实体瘤、肉瘤、癌以及其他实体瘤和非实体瘤。例示性的合适的癌症包括,例如,急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤(astrocytoma)、基底细胞癌、脑肿瘤、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳腺癌、支气管肿瘤、原发性不明的癌、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤(chordoma)、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤(craniopharyngioma)、导管癌、胚胎肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤(ependymoma)、食道癌、鼻腔神经胶质瘤(esthesioneuroblastoma)、纤维组织细胞瘤(fibrous histiocytoma)、尤文肉瘤(Ewing sarcoma)、眼癌、生殖细胞肿瘤、胆囊癌、胃癌(gastric cancer)、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质瘤、妊娠滋养细胞疾病(gestational trophoblastic disease)、神经胶质瘤(glioma)、头颈癌、肝细胞癌、组织细胞增生症(histiocytosis)、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞瘤、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、肾脏癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis)、喉癌、唇癌和口腔癌(lip and oral cavity cancer)、肝癌、小叶原位癌、肺癌、巨球蛋白血症(macroglobulinemia)、恶性纤维组织细胞瘤、黑素瘤、默克尔细胞癌(Merkel cell carcinoma)、间皮瘤、隐匿性原发性转移性鳞状颈癌、涉及NUT基因的中线癌、口腔癌(mouth cancer)、多发性内分泌腺瘤综合征(multiple endocrine neoplasia syndrome)、多发性骨髓瘤、蕈样肉芽肿病(mycosis fungoides)、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome)、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤(neuroblastoma)、非小细胞肺癌、口咽癌、骨肉瘤(osteosarcoma)、卵巢癌、胰腺癌、乳头瘤病(papillomatosis)、副神经节瘤、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌(pharyngeal cancer)、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂癌和输尿管癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌样瘤、唾液腺癌、Sezary综合征、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、脊髓肿瘤、胃癌(stomach cancer)、T细胞淋巴瘤、畸胎瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌和肾母细胞瘤(Wilms tumor)。

[0260] 肿瘤优选为实体瘤。结肠癌、肺癌、黑素瘤、肉瘤、肾细胞癌和乳腺癌是特别所关注的。

[0261] 方法还可以涉及施用一种或多种另外的剂来治疗癌症,诸如施用一种或多种本文所述的细胞因子融合蛋白、化学治疗剂(例如,阿霉素、柔红霉素、博来霉素、Alkeran、Velban、Oncovin、氟尿嘧啶、噻替哌、甲氨蝶呤、比生群、米托蒽醌、硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、甲基苄肼)、免疫肿瘤剂(例如,抗PD-L1、抗CTLA4、抗PD-1、抗CD47、抗GD2、VEGF抑制剂)、细胞疗法(例如,CAR-T、T细胞疗法)、溶瘤病毒、放射疗法等等。

[0262] 在实施方案中,本文所述的融合蛋白可以与一种或多种另外的诱导型细胞因子融合蛋白一起施用。例如,如本文所述的含有IL-2多肽的融合蛋白可与含有IL-12多肽、IFN多肽、不同的IL-2多肽或它们的组合的融合蛋白一起施用。如本文所述的含有IL-12多肽的融

合蛋白可与含有IL-2多肽、IFN多肽、不同的IL-12多肽或它们的组合的融合蛋白一起施用。如本文所述的含有IFN多肽的融合蛋白可与含有IL-2多肽、IL-12多肽、不同的IFN多肽或它们的组合的融合蛋白一起施用。

[0263] 在一些优选的实施方案中，包含SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608和636-646中任一个的氨基酸序列的第一融合蛋白可以与包含SEQ ID NO:368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578中任一个的氨基酸序列的第二不同融合蛋白一起施用。在一些优选的实施方案中，包含SEQ ID NO:368-371、434-440、453-519或523-538中任一个的氨基酸序列的第一融合蛋白可以与包含SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、421-430和539-578中任一个的氨基酸序列的第二不同融合蛋白一起施用。在一些优选的实施方案中，包含SEQ ID NO:421-430和539-578中任一个的氨基酸序列的第一融合蛋白可以与包含SEQ ID NO:257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538中任一个或它们的组合的氨基酸序列的第二不同融合蛋白一起施用。

[0264] 可与本文所述的一种或多种诱导型细胞因子融合蛋白组合施用的另外的示例性剂包括但不限于细胞因子(例如IL-2、IL-15)、信号诱导抑制剂(例如BRAF抑制剂或MEK抑制剂)、检查点抑制剂(例如，PDL-1、PD-1、CTLA-4)、c-met抑制剂、激酶抑制剂(例如，VGEF抑制剂)、蛋白酶体抑制剂、mTOR抑制剂、血管生成抑制剂。

[0265] 优选的免疫肿瘤剂是抗PD-L1剂或抗PD-1。示例性PD-1和/或PD-L1抑制剂包括但不限于斯巴达珠、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、替雷利珠、特瑞普利单抗、多塔利单抗、INCMGA00012、AMP-224和AMP-514)。在实施方案中，公开为257-300、302-317、325-353、355-365、366、372-381、383-385、388-420、579-608、636-646、368-371、434-440、453-519、523-538、421-430和539-578的融合蛋白可以与检查点抑制剂(诸如PDL-1、PD-1或CTL-4)组合施用。

[0266] 本文提供了含有嵌合多肽和药学上可接受的载剂的药物制剂或组合物。本文提供的组合物适合在体外或体内施用。“药学上可接受的载剂”意指不为在生物学上或另外不期望的物质，即该物质向受试者施用而不引起不期望的生物作用或以有害方式与含有它的药物制剂或组合物的其他组分相互作用。载剂被选择为使活性成分的降解最小化并且使受试者的不利副作用最小化。

[0267] 合适的载剂和它们的制剂描述于Remington:The Science and Practice of Pharmacy，第21版，David B.Troy，ed.，Lippicott Williams&Wilkins(2005)中。通常，适当量的药学上可接受的盐用于制剂中以使得制剂等渗，尽管如果需要，制剂可以是高渗或低渗的。药学上可接受的载剂的实例包括但不限于无菌水、盐水、缓冲溶液(如林格氏溶液)和葡萄糖溶液。溶液的pH通常为约5至约8或约7至7.5。其他载剂包括缓释制剂，诸如含有免疫原性多肽的固体疏水聚合物的半透性基质。基质是成形制品的形式，例如薄膜、脂质体或微粒。根据例如施用途径和所施用组合物的浓度，某些载剂可能是更优选的。载体是适合向人或其他受试者施用嵌合多肽或编码嵌合多肽的核酸序列的那些。

[0268] 药物制剂或组合物根据是否需要局部或全身治疗以及根据待治疗的区域以多种方式施用。组合物经由若干施用途径中的任一种施用，包括局部、口服、胃肠外、静脉内、关

节内、腹膜内、肌肉内、皮下、腔内、透皮、肝内、颅内、雾化/吸入，或通过经由支气管镜检查的安装。在一些实施方案中，局部(非全身)施用组合物，包括瘤内、关节内、鞘内等。

[0269] 用于胃肠外施用的制剂包括无菌水性或非水性溶液、悬浮液和乳液。非水性溶剂的实例为丙二醇、聚乙二醇、植物油(诸如橄榄油)和可注射有机酯(诸如油酸乙酯)。水性载剂包括水、醇/水性溶液、乳液或悬浮液，包括盐水和缓冲介质。胃肠外媒介物包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖(Ringer's dextrose)、葡萄糖和氯化钠、乳酸林格氏液或不挥发性油。静脉内媒介物包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(诸如基于林格氏葡萄糖的那些)等等。防腐剂和其他添加剂任选地存在，诸如例如抗菌剂、抗氧化剂、螯合剂和惰性气体等等。

[0270] 用于局部施用的制剂包括软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。常规药物载剂、水性、粉末或油性基质、增稠剂等等是任选必需或期望的。

[0271] 用于口服施用的组合物包括粉剂或颗粒剂、水或非水性介质中的悬浮液或溶液、胶囊、囊剂或片剂。增稠剂、调味剂、稀释剂、乳化剂、分散助剂或结合剂是任选期望的。

[0272] 任选地，嵌合多肽或编码嵌合多肽的核酸序列通过载体施用。存在许多可以用于经由例如表达载体在体外或体内将核酸分子和/或多肽递送至细胞的组合物和方法。这些方法和组合物可以主要分为两类:基于病毒的递送系统和基于非病毒的递送系统。此类方法在本领域中是众所周知的并且容易适用于与本文所述的组合物和方法一起使用。此类组合物和方法可以用于在体外或体内转染或转导细胞，例如以产生表达和优选分泌所编码的嵌合多肽的细胞系或将核酸治疗性递送至受试者。本文公开的嵌合核酸的组分通常在框内可操作地连接以编码融合蛋白。

[0273] 如本文所用，质粒或病毒载体是将所公开的核酸运输到细胞中而不降解的剂，并且包括产生核酸分子和/或多肽在其被递送到的细胞中的表达的启动子。病毒载体是例如腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒(herpes virus)、牛痘病毒(Vaccinia virus)、脊髓灰质炎病毒、辛德毕斯病毒(Sindbis)和其他RNA病毒，包括具有HIV骨架的这些病毒。还优选共有使这些病毒适合用作载体的这些病毒的特性的任何病毒家族。逆转录病毒载体一般由Coffin等人，Retroviruses,Cold Sprin g Harbor Laboratory Press(1997)描述，所述文献的关于载体和制备载体的方法以引用并入本文。已经描述了复制缺陷型腺病毒的构造(Berkner等人，J.Virol.61:1213-20(1987)；Massie等人，Mol.Cell.Biol.6:2872-83(1986)；Haj-Ahmad等人，J.Virol.57:267-74(1986)；Dav idson等人，J.Virol.61:1226-39(1987)；Zhang等人，BioTechniques15:868-72(1993))。这些作为载体的病毒的益处和用途是它们可以传播到其他细胞类型的程度受到限制，因为它们可以在最初感染的细胞内复制，但不能形成新的感染性病毒颗粒。重组腺病毒已经显示出在体内直接递送至气道上皮、肝细胞、血管内皮、CNS实质和许多其他组织位点后实现高效率。其他可用的系统包括，例如，复制和宿主限制的非复制牛痘病毒载体。

[0274] 所提供的多肽和/或核酸分子可以经由病毒样颗粒递送。病毒样颗粒(VLP)由来源于病毒的结构蛋白的一个或多个病毒蛋白组成。用于制备和使用病毒样颗粒的方法描述于例如Garcea和Gissmann,Current Opinion in Biotechnology 15:513-7(2004)中。

[0275] 所提供的多肽可以通过亚病毒致密体(DB)递送。DB通过膜融合将蛋白质运输到靶细胞中。用于制备和使用DB的方法描述于例如Pepperl-Klindworth等人，Gene Therapy 10:278-84(2003)中。

[0276] 所提供的多肽可以通过外皮(tegument)聚集体递送。制备和使用外皮聚集体的方法描述于国际公布号WO 2006/110728中。

[0277] 基于非病毒的递送方法可以包括表达载体,表达载体包含核酸分子和编码多肽的核酸序列,其中核酸与表达控制序列可操作地连接。合适的载体骨架包括例如本领域常规使用的那些,诸如质粒、人工染色体、BAC、YAC或PAC。许多载体和表达系统可从诸如Novagen(Madison,Wis.)、Clonetech(Pal Alto,Calif.)、Stratagene(La Jolla,Calif)和Invitrogen/Life Technologies(Carlsbad,Calif)的公司商购获得。载体通常含有一个或多个调控区。调控区包括但不限于启动子序列、增强子序列、反应元件、蛋白质识别位点、诱导型元件、蛋白质结合序列、5'和3'非翻译区(UTR)、转录起始位点、终止序列、聚腺苷酸化序列和内含子。此类载体也可以用于通过在合适的宿主细胞(诸如CHO细胞)中表达来制备嵌合多肽。

[0278] 控制哺乳动物宿主细胞中从载体转录的优选启动子可从各种来源获得,例如病毒基因组,诸如多瘤病毒(polyoma)、猿猴病毒40(SV40)、腺病毒、逆转录病毒、乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)、并且最优选巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV),或从异源哺乳动物启动子(例如β-肌动蛋白启动子或EF1α启动子)获得,或从杂合或嵌合启动子(例如,与β-肌动蛋白启动子融合的CMV启动子)获得。当然,来自宿主细胞或相关物种的启动子在本文中也可用。

[0279] 增强子通常是指在距转录起始位点没有固定距离的位置发挥作用的DNA序列,并且可以是转录单元的5'或3'。此外,增强子可以在内含子内以及编码序列本身内。它们的长度通常在10与300个碱基对(bp)之间,并且它们以顺式发挥作用。增强子通常发挥增加附近启动子转录的作用。增强子还可以含有介导转录调控的反应元件。虽然已知许多增强子序列来自哺乳动物基因(珠蛋白、弹性蛋白酶、白蛋白、胎蛋白和胰岛素),但通常人们将使用来自真核细胞病毒的增强子进行一般表达。优选的实例是复制起点的后侧上的SV40增强子、巨细胞病毒早期启动子增强子、复制起点的后侧上的多瘤病毒增强子和腺病毒增强子。

[0280] 启动子和/或增强子可以是诱导型的(例如化学或物理调控的)。例如,化学调控的启动子和/或增强子可以例如通过醇、四环素(tetracycline)、类固醇或金属的存在来调控。例如,物理调控的启动子和/或增强子可以例如通过环境因素(诸如温度和光)来调控。任选地,启动子和/或增强子区域可以充当组成型启动子和/或增强子以使待转录的转录单元的区域的表达最大化。在某些载体中,启动子和/或增强子区域可以以细胞类型特异性的方式有活性。任选地,在某些载体中,启动子和/或增强子区域可以在所有真核细胞中具有活性,与细胞类型无关。这种类型的优选启动子是CMV启动子、SV40启动子、β-肌动蛋白启动子、EF1α启动子和逆转录病毒长末端重复序列(LTR)。

[0281] 载体还可以包括例如复制起点和/或标记。标记基因可以赋予细胞可选择的表型,例如抗生素抗性。标记产物用于确定载体是否已经被递送至细胞并且一旦递送即被表达。哺乳动物细胞的可选择标记的实例是二氢叶酸还原酶(DHFR)、胸苷激酶、新霉素(neomycin)、新霉素类似物G418、潮霉素(hygromycin)、嘌呤霉素(puromycin)和杀稻瘟菌素(blasticidin)。当此类可选择标记成功地转移到哺乳动物宿主细胞中时,转化的哺乳动物宿主细胞如果置于选择压力下则可以存活。其他标记的实例包括,例如,大肠杆菌(E.coli)lacZ基因、绿色荧光蛋白(GFP)和荧光素酶。此外,表达载体可以包括经设计用于

促进表达的多肽的操纵或检测(例如,纯化或定位)的标签序列。标签序列,诸如GFP、谷胱甘肽S-转移酶(GST)、聚组氨酸、c-myc、血球凝集素或FLAG™标签(Kodak;New Haven,Conn.)序列通常表达为具有所编码的多肽的融合物。此类标签可以插入多肽内的任何位置,包括羧基或氨基末端。

[0282] 如本文所用,术语肽、多肽或蛋白质广泛用于意指通过肽键连接的两个或更多个氨基酸。蛋白质、肽和多肽在本文中也可互换使用以指代氨基酸序列。应该认识到,术语多肽在本文中不用于表明构成分子的特定尺寸或数量的氨基酸,并且本发明的肽可以含有至多若干个氨基酸残基或更多。如通篇所用,受试者可以是脊椎动物,更具体地是哺乳动物(例如人、马、猫、狗、牛、猪、绵羊、山羊、小鼠、兔、大鼠和豚鼠)、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼类和任何其他动物。所述术语不指示特定的年龄或性别。因此,旨在涵盖成人和新生儿受试者,无论是男性还是女性。如本文所用,患者或受试者可互换使用,并且可以指代患有疾病或病症(例如癌症)的受试者。术语患者或受试者包括人和兽医学受试者。

[0283] 处于发展疾病或病症的风险的受试者可能在遗传上易患该疾病或病症(例如具有家族史或具有导致疾病或病症的基因突变)或表现出疾病或病症的早期迹象或症状。当前患有疾病或病症的受试者具有疾病或病症的一种或多于一种症状并且可能已被诊断患有疾病或病症。

[0284] 如本文所述的方法和剂可用于预防性治疗和治疗性治疗。对于预防用途,将治疗有效量的嵌合多肽或编码本文所述嵌合多肽的嵌合核酸序列在发作前(例如,在癌症或炎症的明显迹象之前)或在早期发作期间(例如,在癌症或炎症的最初迹象和症状时)向受试者施用。预防性施用可以在显现癌症或感染的症状之前发生若干天至若干年。预防性施用可以用于例如对被诊断为在遗传上易患癌症的受试者进行预防性治疗。治疗性治疗涉及在癌症或炎症(例如,自身免疫疾病)的诊断或发展后向受试者施用治疗有效量的嵌合多肽或编码本文所述的嵌合多肽的核酸序列。当患者正在接受预期有炎症的治疗(例如化学疗法)时,也可以应用预防性用途。

[0285] 根据本文教导的方法,向受试者施用有效量的剂(例如,嵌合多肽)。术语有效量和有效剂量可互换使用。术语有效量定义为产生期望生理反应所必需的任何量。施用剂的有效量和时程可凭经验地确定,并且进行此类确定在本领域技术人员的技能内。施用的剂量范围是大到足够产生疾病或病症的一种或多种症状受到影响(例如,减少或延迟)的期望效果的那些。剂量不应当大到引起显著的不良副作用,诸如不需要的交叉反应、过敏反应等等。一般来讲,剂量将随着年龄、疾患、性别、疾病类型、疾病或病症的程度、施用途径或其他药物是否包括在方案中而变化,并且可以由本领域的技术人员确定。如果有任何禁忌症,那么剂量可以由个别医师调节。剂量可以变化,并且可以以每日一个或多个剂量施用来施用,历时一天或几天。文献中可见对于给定类别的药物产品的适当剂量的指导。

[0286] 如本文所用,术语治疗(treatment、treat或treating)是指减少疾病或疾患的作用或减少疾病或疾患的症状的方法。因此,在公开的方法中,治疗可指代确立的疾病或疾患的严重程度或疾病或疾患的症状的严重程度减少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。例如,如果与对照相比,受试者疾病的一种或多种症状减少10%,则认为用于治疗疾病的方法是一种治疗。因此,与天然或对照水平相比,减少可为10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或10%与100%之间的任何减少百分比。应

当理解,治疗不必指治愈或完全消除疾病、疾患或者疾病或疾患的症状。

[0287] 如本文所用,疾病或病症的术语预防(prevent、preventing和prevention)是指在受试者开始表现出疾病或病症的一种或多种症状之前或大约同时发生的动作(例如,施用嵌合多肽或编码嵌合多肽的核酸序列),其抑制或延迟疾病或病症的一种或多种症状的发作或恶化。如本文所用,对降低、减少或抑制的提及包括与对照水平相比10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大的变化。此类术语可以包括但不必包括完全消除。

[0288] 已开发出相对于IL2Rβγ对IL2Rαβγ具有选择性的IL-2变体(Shanafelt,A.B.等人,2000,Nat Biotechnol.18:1197-202;Cassell,D.J.等人,2002,Curr Pharm Des.,8:2171-83)。这些变体具有降低它们对IL2RB的亲和力的氨基酸取代。因为IL-2对IL2RG具有不可检测的亲和力,因此这些变体对IL2Rβγ受体复合物的亲和力降低,并降低了激活表达IL2Rβγ的细胞的能力,但保留了结合IL2RA的能力和结合和激活IL2Rαβγ受体复合物的能力。

[0289] 基于表达IL2Rβγ的NK细胞是毒性的主要贡献者的假设,这些变体中的一种,IL2/N88R(Bay 50-4798),在临床上被测试为作为免疫系统刺激剂的IL-2的低毒性形式。Bay 50-4798显示出选择性地刺激相对于NK细胞的激活的T细胞增殖,并在癌症患者(Margolin,K.,等人,2007,Clin Cancer Res.,13:3312-9)和HIV患者(Davey,R.T.,等人,2008,J Interferon Cytokine Res.,28:89-100)的I/II期临床试验中进行了评估。这些临床试验表明,Bay 50-4798比阿地白介素更安全、更耐受得多,并且还表明它提高了CD4+CD25+T细胞(一种富含Treg细胞的细胞群)的水平。在这些试验之后,该领域的研究更充分地确立了Treg细胞的特性并证明Treg细胞选择性地表达IL2Rαβγ(在Malek,T.R.等人,2010,Immunity,33:153-65中综述)。

[0290] 此外,可以制备相对于天然Il-2选择性改变对CD25链的亲和力的突变体。

[0291] 可以对IL-2进行工程改造以产生如下突变体,这些突变体以不同于对应的野生型IL-2的亲和力或目前可获得的突变体的亲和力通常结合IL-2R复合物或特异性结合IL-2Rα亚基(称为C125S,因为125位置处的半胱氨酸残基被丝氨酸残基取代)。

[0292] 因此,本发明的特征在于突变体白介素-2(IL-2*)多肽,其包括与野生型IL-2具有至少80%同一性(例如,85%、87%、90%、95%、97%、98%或99%)的氨基酸序列,并且所述突变体多肽与野生型IL-2相比,相对于二聚体IL-2受体,与IL-2三聚体受体的结合更高。通常,突变蛋白还将以大于野生型IL-2结合IL-2Rα的亲和力的亲和力结合IL-2受体α亚基(IL-2Rα)。由于含有(或仅含有)一个或多个可被认为是保守取代和非保守取代的氨基酸取代,突变体IL-2多肽内的氨基酸序列可以与SEQ ID NO:1(UniProtKB登录号P60568)不同。还可以掺入非天然存在的氨基酸。或者或此外,由于含有一个或多个氨基酸残基的添加和/或缺失,氨基酸序列可以与SEQ ID NO:1(可被认为是“参考”序列)不同。更具体地说,由于SEQ ID NO:1的以下位置中的至少一处的突变,氨基酸序列可以与SEQ ID NO:1的氨基酸序列不同:1、4、8、9、10、11、13、15、26、29、30、31、35、37、46、48、49、54、61、64、67、68、69、71、73、74、75、76、79、88、89、90、92、99、101、103、114、125、128或133(或它们的组合)。如所说明的,可以改变这些位置中少至一个,也可以改变位置中的两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个或11个或更多(包括至多所有)个。例如,氨基酸序列可以在位置69和74处与SEQ ID NO:1不同并且还在位置30、35和128中的一个或多个处与SEQ ID NO:1不同。氨

基酸序列还可以在以下位置组中的一处与SEQ ID NO:2(如在US 7569215公开,以引用方式并入本文)不同:(a)位置64、69和74;(b)位置69、74和101;(c)位置69、74和128;(d)位置30、69、74和103;(e)位置49、69、73和76;(f)位置69、74、101和133;(g)位置30、69、74和128;(h)位置69、74、88和99;(i)位置30、69、74和128;(j)位置9、11、35、69和74;(k)位置1、46、49、61、69和79;(l)位置48、68、71、90、103和114;(m)位置4、10、11、69、74、88和133;(n)位置15、3031、35、48、69、74和92;(O)位置30、68、69、71、74、75、76和90;(p)位置30、31、37、69、73、74、79和128;(q)位置26、29、30、54、67、69、74和92;(r)位置8、13、26、30、35、37、69、74和92;和(s)位置29、31、35、37、48、69、71、74、88和89。除了这些位置处的突变外,突变体IL-2多肽的氨基酸序列可以另外与SEQ ID NO:1相同。关于指定取代,由于具有以下突变中的一个或多个,氨基酸序列可以与SEQ ID NO:1不同:A1T、S4P、K8R、K9T、T10A、Q11R、Q13R、E15K、N26D、N29S、N30S、N30D、N30T、Y31H、Y31C、K35R、T37A、T37R、M46L、K48E、K49R、K49E、K54R、E61D、K64R、E67G、E68D、V69A、N71T、N71A、N71R、A73V、Q74P、S75P、K76E、K76R、H79R、N88D、I89V、N90H、I92T、S99P、T101A、F103S、I114V、I128T、I128A、T133A或T133N。我们的命名法与科学文献的命名法一致,其中野生型或参考序列中的氨基酸的单字母代码之后是该氨基酸在序列内的位置,然后是取代该氨基酸的氨基酸的单字母代码。因此,A1T表示1位置处的丙氨酸残基被苏氨酸取代。本发明范围内的其他突变多肽包括有包括SEQ ID NO:2的突变体的那些,所述SEQ ID NO:2的突变体具有V69(例如A)和Q74(例如P)处的取代。例如,氨基酸序列可以包括关于SEQ ID NO:2的以下突变组中的一个:(a)K64R、V69A和Q74P;(b)V69A、Q74P和T101A;(c)V69A、Q74P和I128T;(d)N30D、V69A、Q74P和F103S;(e)K49E、V69A、A73V和K76E;(f)V69A、Q74P、T101A和T133N;(g)N30S、V69A、Q74P和I128A;(h)V69A、Q74P、N88D和S99P;(i)N30S、V69A、Q74P和I128T;(j)K9T、Q11R、K35R、V69A和Q74P;(k)A1T、M46L、K49R、E61D、V69A和H79R;(l)K48E、E68D、N71T、N90H、F103S和I114V;(m)S4P、T10A、Q11R、V69A、Q74P、N88D和T133A;(n)E15K、N30S Y31H、K35R、K48E、V69A、Q74P和I92T;(o)N30S、E68D、V69A、N71A、Q74P、S75P、K76R和N90H;(p)N30S、Y31C、T37A、V69A、A73V、Q74P、H79R和I128T;(q)N26D、N29S、N30S、K54R、E67G、V69A、Q74P和I92T;(r)K8R、Q13R、N26D、N30T、K35R、T37R、V69A、Q74P和I92T;和(s)N29S、Y31H、K35R、T37A、K48E、V69A、N71R、Q74P、N88D和I89V。SEQ ID NO:2在US 7569215中公开,其作为可以用于本发明的示例性IL-2多肽序列以引用方式并入本文。

[0293] 如上所说明的,本文公开的任何突变体IL-2多肽可以包括所述序列;它们也可以限于所述序列并且在其他方面与SEQ ID NO:1相同。此外,本文所述的任何突变体IL-2多肽可以任选地包括位置125处的半胱氨酸残基被另一个残基(例如,丝氨酸)取代和/或可以任选地包括SEQ ID NO:1的位置1处的丙氨酸残基缺失。

[0294] 本文公开的突变体IL-2多肽可以以小于约28nM(例如,小于约25nM;小于约5nM;约1nM;小于约500pM;或小于约100pM)的K_d与IL-2Rα亚基结合。更具体地说,突变体IL-2多肽可以具有小于1.0nM(例如,约0.8、0.6、0.4或0.2nM)的亲和力平衡常数。亲和力还可以表示为从IL-2Rα亚基或从IL-2受体复合物(例如,在细胞表面表达的复合物或以其他方式与膜结合的复合物)的相对解离速率。例如,相对于野生型多肽或相对于基于IL-2的治疗剂(例如IL-2*),突变体IL-2多肽可以以降低的速率从例如IL-2Rα解离。或者,亲和力可以表征为IL-2*多肽在例如表达IL-2R的细胞表面上持续存在的时间或平均时间。例如,IL-2*多肽可

以在受体上持续至少约2、5、10、50、100或250次(或更多次)。

[0295] 公开了材料、组合物和组分,其可以用于所公开的方法和组合物的产物、可以与所述产物结合使用,可以用于制备所述产物,或为所公开的方法和组合物的产物。本文公开了这些材料及其他材料,并且应当理解,当公开这些材料的组合、子集、相互作用、群组等,而可能不明确公开各种个体和集体组合中的每一种以及这些化合物的排列的具体提及时,则每种情况均具体地考虑并描述在本文中。例如,如果公开并讨论了方法并且讨论了可以对包括该方法的许多分子进行的许多修改,除非明确地相反指示,否则明确考虑了该方法的每一种组合和排列以及可能的修改。同样,还具体考虑并公开这些的任何子集或组合。此概念适用于本公开的所有方面,包括但不限于使用所公开的组合物的方法中的步骤。因此,如果有许多可以执行的附加步骤,则应当理解,可以在所公开方法的任何具体方法步骤或方法步骤组合中执行附加步骤中的每一个,并且具体地考虑每种这样的组合或组合的子集并应将其视为得到公开。

[0296] 本文引用的出版物和引用它们的材料特此以引用方式整体明确地并入。

[0297] 实施例

[0298] 以下是本发明的方法和组合物的实例。应理解,鉴于本文提供的一般描述,可实施各种其他实施方案。

[0299] 实施例1:通过ELISA检测融合蛋白中的IL-2、IL-2突变蛋白、IL-2Rα和IL-2Rγ

[0300] 使用可商购的抗体,例如抗IL-2单克隆抗体(JES6-1A12)(BD Pharmingen;San Jose,Calif.),检测IL-2突变蛋白。阳性对照用于示出单克隆抗体是否识别细胞因子或突变蛋白。还使用针对IL-2Rα和IL-2Rγ链的抗体。将96孔板的孔用PBS中的抗体(2.5μg/ml)涂覆。在37℃下,将孔用具有0.2% Tween®20的PBS(PBS-M-Tw)中的5%脱脂牛奶封闭并添加融合蛋白1-2小时。洗涤后,添加抗IL-2生物素标记抗体,例如JES5H4(BD Pharmingen),并且使用链霉亲和素HRP(Southern Biotechnology Associates;Birmingham,Ala.)来检测结合。将ELISA板通过在0.1M柠檬酸盐pH 4.5和0.04%H_2O_2中添加50μl O-苯二胺(OPD)(Sigma-Aldrich)来显色,通过加入50μl/孔2N H_2SO_4来终止,并且吸光度在490nm处读取。

[0301] 实施例2:MMP9蛋白酶对融合蛋白的蛋白酶切割

[0302] 本领域的技术人员将熟悉建立蛋白质切割测定的方法。将1x PBS pH 7.4中的100ug蛋白质用1μg活性MMP9(Sigma目录号SAE0078-50或Enzo目录号BML-SE360)切割,并且在室温下孵育至多16小时。将消化的蛋白质随后用于功能测定或在测试前在-80℃下储存。使用本领域众所周知的方法通过SDS PAGE来监测切割程度。如图10、13、18A、18B、24B、24C和27A所示,看到融合蛋白被MMP9蛋白酶完全切割。

[0303] 实施例3:CTLL-2测定

[0304] 将CTLL2细胞(ATCC)以500,000个细胞/孔的浓度悬浮铺板到含有或不含40mg/ml人血清白蛋白(HSA)的培养基中,并在37℃和5%CO_2下用重组hIL2或可激活hIL2的稀释系列刺激72小时。测试了未切割和切割的可激活hIL2的活性。通过与活性MMP9一起孵育而生成切割的可激活hIL2。细胞活性使用CellTiter-Glo(Promega)基于荧光的细胞活力测定来评估。

[0305] 实施例4:IL-2/IL-2Rα/IL-2Rγ嵌合多肽的蛋白酶切割导致对抗体和生物活性IL-2突变蛋白的可及性增加

[0306] 将IL-2突变蛋白融合蛋白在用蛋白酶(例如PSA)切割之前和之后进行生化表征。免疫印迹分析将显示融合蛋白可以被PSA切割,并且在用PSA处理样品后,与抗IL-2抗体反应的预测的大约20kDa的低分子量切割产物的强度增加。切割程度取决于PSA的量以及孵育时间。有趣的是,当通过ELISA在PSA处理前后分析融合蛋白时,发现PSA切割后IL-2的表观量增加。在此实验中,根据构建体,使用这种夹心ELISA检测到的IL-2表观量大约增加了2或4倍,这表明抗体结合在完整的融合蛋白中受到部分阻碍。将相同样品的等分试样也在PSA处理后使用CTLL-2细胞系进行分析,所述CTLL-2细胞系需要IL-2以生长和存活,并且细胞的活力可以使用比色MTT测定来确定。在此测定中,上清液可以稀释得越多,它含有的生物活性IL-2就越多,并且在PSA切割后,生物活性IL-2的量增加。IL-2突变蛋白的量的增加将表明,在PSA切割后,与抗IL-2抗体反应的预测的大约20kDa的低分子量切割片段增加,抗体可及性增加,并且最重要的是,生物活性IL-2突变蛋白的量增加。

[0307] 实施例5.蛋白酶激活的融合蛋白的体内递送导致肿瘤生长减少

[0308] 检查嵌合多肽以确定它在体内是否可以具有生物学效应。对于这些实验,使用了一种系统,其中腹膜内注射的肿瘤细胞快速地和优先地在乳斑(在网膜上发现的一系列有组织的免疫聚集体)上附着并生长(Gerber等人,Am.J.Pathol.169:1739-52(2006))。此系统提供了方便的方法来检查融合蛋白治疗对肿瘤生长的效果,因为融合蛋白可以多次腹膜内递送,并且肿瘤生长可以通过检查解离的网膜细胞来分析。对于这些实验,可使用结肠38细胞系,它是在体外表达MMP2和MMP9的快速生长的肿瘤细胞系。网膜组织通常表达相对少量的MMP2和MMP9,但是,当结肠38肿瘤出现在网膜上时,MMP水平增加。使用此肿瘤模型,检查了IL-2突变蛋白融合蛋白影响肿瘤生长的能力。将结肠38细胞腹膜内注射,允许其附着并生长1天,然后每日用融合蛋白腹膜内处理。在第7天,处死动物并使用流式细胞术和通过集落形成测定来检查网膜的肿瘤生长。

[0309] 实施例6:靶向CD20的示例性可激活IL2蛋白的构建

[0310] 可激活IL2结构域的生成

[0311] 如下制备能够与存在于肿瘤中或肿瘤细胞上的CD20多肽结合的IL-2多肽。产生含有以下核酸序列的核酸:(1)编码IFNγ多肽序列和(2)一种或多种多肽接头。可激活的白介素质粒构建体可以具有任选的Flag、His或其他亲和标签,并且被电穿孔到HEK293或其他合适的人或哺乳动物细胞系中并纯化。验证测定包括使用在蛋白酶存在的情况下响应于IFNγ刺激的T细胞的T细胞激活测定。

[0312] scFv CD20结合结构域的生成

[0313] CD20是存在于B淋巴细胞上的细胞表面蛋白中的一种。CD20抗原存在于正常和恶性前B和成熟B淋巴细胞中,包括超过90%的B细胞非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma,NHL)中的那些。该抗原在造血干细胞、激活的B淋巴细胞(浆细胞)和正常组织中不存在。因此,已经描述了若干主要来源于鼠科动物的抗体:1F5、2B8/C2B8、2H7和1H4。

[0314] 因此,人或人源化抗CD20抗体用于生成可激活白介素蛋白的CD20结合结构域的scFv序列。获得了编码人或人源化VL和VH结构域的DNA序列,并且将构建体的密码子任选地针对在智人细胞中的表达进行优化。VL和VH结构域在scFv中出现的顺序是不同的(即,VL-VH或VH-VL取向),并且"G4S"(SEQ ID NO.:449)的三个拷贝或"G_4S"(SEQ ID NO.:449)亚基$(G_4S)_3$(SEQ ID NO.:452)连接可变结构域以创建scFv结构域。抗CD20 scFv质粒构建体可以

具有任选的Flag、His或其他亲和标签，并且被电穿孔到HEK293或其他合适的人或哺乳动物细胞系中并纯化。验证测定包括通过FACS的结合分析、使用Proteon的动力学分析以及CD20表达细胞的染色。

[0315] 编码可激活IL2蛋白的DNA表达构建体的克隆

[0316] 将具有蛋白酶切割位点结构域的可激活IL2构建体用于构建与抗CD20 scFv结构域和血清半衰期延长元件(例如，HSA结合肽或VH结构域)组合的可激活白介素蛋白。为了在CHO细胞中表达可激活的白介素蛋白，将所有蛋白质结构域的编码序列克隆到哺乳动物表达载体系统中。简而言之，将编码可激活的白介素结构域、血清半衰期延长元件和CD20结合结构域以及肽接头L1和L2的基因序列单独地合成和亚克隆。然后将所得的构建体以CD20结合结构域-L1-IL2亚基1-L2-蛋白酶切割结构域-L3-IL2亚基2-L4-抗CD20 scFv-L5-血清半衰期延长元件的顺序连接在一起，以产生最终构建体。将所有表达构建体都分别设计为含有N端信号肽的编码序列和C端六组氨酸(6xHis)标签(SEQ ID NO.:354)以促进蛋白质的分泌和纯化。

[0317] 可激活IL2蛋白在稳定转染的CHO细胞中的表达

[0318] 使用CHO细胞表达系统(Flp-In®,Life Technologies)，它是CHO-K1中国仓鼠卵巢细胞(ATCC,CCL-61)的衍生物(Kao和Puck,Proc.Natl.Acad Sci USA 1968;60(4):1275-81)。根据Life Technologies提供的标准细胞培养方案对贴壁细胞进行继代培养。

[0319] 为了适应悬浮生长，将细胞从组织培养瓶中分离并置于无血清培养基中。将悬浮适应细胞在含有10％DMSO的培养基中冷冻保存。

[0320] 稳定表达分泌型可激活的白介素蛋白的重组CHO细胞系通过转染悬浮适应细胞来生成。在使用抗生素潮霉素B(Hygromycin B)选择期间，活细胞密度每周测量两次，并且将细胞离心并以$0.1x10^6$个活细胞/mL的最大密度重悬于新鲜的选择培养基中。在选择2-3周后恢复稳定表达可激活白介素蛋白的细胞集合，在这时将细胞转移到摇瓶中的标准培养基中。通过执行蛋白质凝胶电泳或流式细胞术来确认重组分泌蛋白的表达。将稳定的细胞集合在含有DMSO的培养基中冷冻保存。

[0321] 可激活的IL2蛋白在稳定转染的CHO细胞系的10天分批补料培养物中通过分泌到细胞培养上清液中来产生。10天后以通常>75％的培养活力收获细胞培养上清液。每隔一天从生产培养物中收集样品并评估细胞密度和活力。在收获当天，在进一步使用之前，通过离心和真空过滤来清除细胞培养上清液。

[0322] 细胞培养上清液中的蛋白质表达滴度和产物完整性通过SDS-PAGE进行分析。

[0323] 可激活的IL2蛋白的纯化

[0324] 将可激活的IL2蛋白以两步骤程序从CHO细胞培养上清液中纯化。在第一步中对构建体进行亲和色谱法，然后在第二步中在Superdex 200上进行制备型尺寸排阻色谱法(SEC)。将样品经过缓冲液交换并通过超滤浓缩至>1mg/mL的典型浓度。在还原和非还原条件下通过SDS PAGE评估最终样品的纯度和均匀性(通常>90％)，然后分别使用抗HSA或抗独特型抗体以及通过分析型SEC进行免疫印迹法。将纯化的蛋白质以等分试样在-80℃下储存直至使用。

[0325] 实施例7:通过流式细胞术确定抗原亲和力

[0326] 测试实施例6的可激活的白介素蛋白与人$CD20^+$细胞和食蟹猕猴$CD20^+$细胞的结合

亲和力。

[0327] 将$CD20^+$细胞与实施例1的可激活白介素蛋白的100μL系列稀释液以及至少一种蛋白酶一起孵育。用FACS缓冲液洗涤3次后，将细胞与0.1mL的10μg/mL小鼠单克隆抗独特型抗体在相同缓冲液中在冰上孵育45分钟。在第二次洗涤循环后，在与之前相同的条件下将细胞与0.1mL的15μg/mL缀合FITC的山羊抗小鼠IgG抗体一起孵育。作为对照，将细胞与抗His IgG一起孵育，然后在不含可激活的IL2蛋白的情况下与缀合FITC的山羊抗小鼠IgG抗体一起孵育。然后再次洗涤细胞，并将细胞重悬在含有2μg/mL碘化丙啶(PI)的0.2mL FACS缓冲液中以排除死细胞。用使用MXP软件的Beckman-Coulter FC500 MPL流式细胞仪(Beckman-Coulter,Krefeld,Germany)或用使用Incyte软件的Millipore Guava EasyCyte流式细胞仪(Merck Millipore,Schwalbach,Germany)来测量$1x10^4$个活细胞的荧光。使用CXP软件(Beckman-Coulter,Krefeld,Germany)或Incyte软件(Merck Millipore,Schwalbach,Germany)来计算细胞样品的平均荧光强度。在减去仅用二级和三级试剂染色的细胞的荧光强度值后，将这些值然后用于使用GraphPad Prism(Windows版本6.00，GraphPad Software,La Jolla California USA)的单点结合(双曲线)方程来计算K_D值。

[0328] 在人$CD20^+$肿瘤细胞系上评估CD20结合和交叉反应性。使用在表达重组人或重组食蟹猕猴抗原的CHO细胞系上确定的K_D值来计算交叉反应性的K_D比率。

[0329] 实施例8:细胞毒性测定

[0330] 在体外评价实施例6的可激活的白介素蛋白介导其对$CD20^+$靶细胞的免疫应答。

[0331] 在实施例5的可激活的IL2蛋白和至少一种蛋白酶存在的情况下，将荧光标记的$CD20^+$REC-1细胞(套细胞淋巴瘤细胞系，ATCC CRL-3004)与随机供体的分离的PBMC或与作为效应细胞的CB15 T细胞(标准化T细胞系)一起孵育。在加湿孵育箱中在37℃下孵育4小时后，在分光荧光计中确定荧光染料从靶细胞到上清液中的释放。在不含实施例1的可激活的IL2蛋白的情况下孵育的靶细胞和在孵育结束时通过添加皂苷而完全裂解的靶细胞分别充当阴性和阳性对照。

[0332] 基于所测量的剩余的活靶细胞，根据以下式来计算指定细胞裂解的百分比：[1-(活靶的数量$_{(样品)}$/活靶的数量$_{(自发的)}$)]x 100％。使用GraphPad软件通过非线性回归/4参数逻辑拟合来计算S型剂量反应曲线和EC_{50}值。使用Prism软件通过4参数逻辑拟合分析，使用针对给定抗体浓度获得的裂解值来计算S型剂量反应曲线。

[0333] 实施例9:可激活的白介素蛋白的药代动力学

[0334] 在动物研究中评价实施例6的可激活的白介素蛋白的半衰期消除。

[0335] 将可激活的IL2蛋白以0.5mg/kg弹丸式注射到隐静脉中向食蟹猕猴施用。另一个食蟹猕猴组接受尺寸相当的IL2构建体，但缺乏血清半衰期延长元件。第三组和第四组分别接受具有血清半衰期延长元件的IL2构建体和具有CD20和血清半衰期延长元件的细胞因子，并且两者的尺寸都与可激活的白介素蛋白相当。每个测试组由五只猴子组成。在指示的时间点采集血清样品，系列稀释血清样品，并且使用与CD20结合的ELISA来确定蛋白质浓度。

[0336] 使用测试制品血浆浓度来执行药代动力学分析。当针对给药后时间绘制时，每个测试制品的组平均血浆数据与多指数曲线一致。数据由标准的两隔室模型拟合，该模型具有用于分布和消除阶段的推注输入和一阶速率常数。静脉内施用的数据最佳拟合的一般方

程是:c(t)＝$Ae^{-\alpha t}$+$Be^{-\beta t}$,其中c(t)是时间t的血浆浓度,A和B是Y轴上的截距,并且α和β分别是分布和消除阶段的表观一阶速率常数。α阶段是清除的初始阶段,并且反映了蛋白质在动物所有细胞外液中的分布,而衰减曲线的第二或β阶段部分代表真正的血浆清除。用于拟合此类方程的方法是本领域众所周知的。例如,A＝D/V(α-k21)/(α-β),B＝D/V(β-k21)/(α-β),并且α和β(α>β)是二次方程r^2+(k12+k21+k10)r+k21k10＝0的根,该方程使用以下估计参数:V＝分布体积,k10＝消除速率,k12＝从隔室1到隔室2的转移率,并且k21＝从隔室2到隔室1的转移率,并且D＝施用剂量。

[0337] 数据分析:使用KaleidaGraph制作浓度与时间的曲线图(KaleidaGraph™V.3.09Copyright 1986-1997.Synergy Software.Reading,Pa.)。报告为低于可报告(LTR)的值不包括在PK分析中,并且不以图形表示。药代动力学参数通过使用WinNonlin软件的区室分析来确定(WinNonlin® Professional V.3.1 WinNonlin™Copyright 1998-1999.Pharsight Corporation.Mountain View,Calif.)。如Ritschel W A和Kearns G L,1999,IN:Handbook Of Basic Pharmacokinetics Including Clinical Applications,第5版,American Pharmaceutical Assoc.,Washington,D.C.中所述计算药代动力学参数。

[0338] 预期与缺乏血清半衰期延长元件的蛋白质相比,实施例5的可激活的白介素蛋白具有改良的药代动力学参数,诸如消除半衰期增加。

[0339] 实施例10:异种移植肿瘤模型

[0340] 在异种移植模型中评价实施例6的可激活IL2蛋白。

[0341] 对雌性免疫缺陷的NOD/scid小鼠进行亚致死辐照(2Gy)并将4x10^6个Ramos RA1细胞皮下接种到右背侧。当肿瘤达到100至200mm^3时,将动物分配到3个处理组。对第2组和第3组(每组8只动物)腹膜内注射1.5x10^7个激活的人T细胞。三天后,将来自第3组的动物随后用总共9个静脉内剂量的50μg的实施例1的可激活的白介素蛋白(qdx9d)处理。将第1组和第2组仅用媒介物处理。持续30天测定体重和肿瘤体积。

[0342] 预期用实施例5的可激活的白介素蛋白处理的动物与相应的媒介物处理的对照组相比具有统计学上显著的肿瘤生长延迟。

[0343] 尽管本文已示出和描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员来说将显而易见的是,此类实施方案仅作为实例提供。本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替换而不偏离本发明。应当理解,可以在实践本发明时采用在本文中描述的本发明的实施方案的各种替代方案。所意图的是,以下权利要求限定本发明的范围以及由此涵盖的这些权利要求及其等同物范围内的方法和结构。

[0344] 实施例11:小鼠IFNγWEHI细胞存活测定

[0345] 将WEHI279细胞(ATCC)以25,000个细胞/孔的浓度悬浮铺板到含有或不含1.5%人血清白蛋白(HSA)的培养基中,并在37℃和5%CO_2下用重组mIFNγ或诱导型mIFNγ的稀释系列刺激72小时。测试了未切割和切割的诱导型mIFNγ的活性。通过与活性MMP9一起孵育而生成切割的诱导型mIFNg。细胞存活使用CellTiter-Glo(Promega)基于荧光的细胞活力测定来评估。切割的诱导型mIFNg分子的EC50值比未切割的诱导型mIFNg分子高至少100倍。如图16A-16F所示,在其中培养基含有人血清白蛋白的测定中见到更大的可诱导性。

[0346] 实施例12:小鼠IFNγB16报告基因和小鼠IFNα/βB16报告细胞测定

[0347] 将B16-Blue IFNγ细胞(InvivoGen)以75,000个细胞/孔的浓度铺板到含有或不含1.5%人血清白蛋白(HSA)的培养基中,并在37℃和5%CO_2下用重组mIFNγ或诱导型mIFNγ的稀释系列刺激24小时。测试了未切割和切割的诱导型mIFNγ的活性。通过与活性MMP9一起孵育而生成切割的诱导型mIFNγ。收获上清液,并且通过添加QUANTI-Blue试剂(InvivoGen)、在37℃下孵育2小时并在620nm处测量吸光度来评估SEAP激活。结果在图17A-17F、19A、19B、22A、22B、23A、23B和28A-28N中示出。使用B16-Blue IFNα/β细胞对IFNα融合蛋白重复此实验。切割的诱导型mIFNα分子的EC50值比未切割的诱导型mIFNα分子高至少100倍。

[0348] 将B16-Blue IFN-α/β细胞(InvivoGen)以75,000个细胞/孔的密度悬浮铺板到含有或不含15mg/ml小鼠血清白蛋白(HSA)的培养基中,并在37℃和5%CO_2下用重组小鼠IFNα(或IFNβ)或可激活的小鼠IFNα(或IFNβ)的稀释系列刺激20-24小时。测试了未切割和切割的可激活的IFNα(或IFNβ)的活性。通过与活性重组蛋白酶一起孵育而生成切割的诱导型IFNα(或IFNβ)。用IFNα(或IFNβ)刺激B16-Blue IFN-α/β细胞诱导由ISRE-ISG54-SEAP报告基因表达分泌型碱性磷酸酶(SEAP)。使用试剂QUANTI-Blue(InvivoGen)(一种基于比色法的测定)通过量化SEAP活性来评估IFNα(或IFNβ)活性。结果在图10A-10J中示出。

[0349] 实施例13.蛋白酶激活的融合蛋白的体内递送导致肿瘤生长减少

[0350] 检查嵌合多肽以确定它在体内是否可以具有生物学效应。对于这些实验,使用了一种系统,其中腹膜内注射的肿瘤细胞快速地和优先地在乳斑(在网膜上发现的一系列有组织的免疫聚集体)上附着并生长(Gerber等人,Am.J.Pathol.169:1739-52(2006))。此系统提供了方便的方法来检查融合蛋白治疗对肿瘤生长的效果,因为融合蛋白可以多次腹膜内递送,并且肿瘤生长可以通过检查解离的网膜细胞来分析。对于这些实验,可使用结肠38细胞系,它是在体外表达MMP2和MMP9的快速生长的肿瘤细胞系。网膜组织通常表达相对少量的MMP2和MMP9,但是,当结肠38肿瘤出现在网膜上时,MMP水平增加。使用此肿瘤模型,检查了IFN融合蛋白影响肿瘤生长的能力。将结肠38细胞腹膜内注射,允许其附着并生长1天,然后每日用融合蛋白腹膜内处理。在第7天,处死动物并使用流式细胞术和通过集落形成测定来检查网膜的肿瘤生长。

[0351] 实施例13b:检查嵌合多肽以确定它的体内生物学效应。

[0352] 使用了MC38细胞系,这是一种在体外表达MMP9的快速生长的结肠腺癌细胞系。使用此肿瘤模型,检查了IFNγ融合蛋白影响肿瘤生长的能力。皮下注射MC38细胞,允许生长10-14天,然后每周用融合蛋白腹膜内处理两次,总共四剂,水平在图21A-21C中示出。作为比较,野生型mIFNγ以指定的剂量水平施用,每日两次,持续2周,按施用5天/停用2天的时程(总剂量为10剂)。每周大约监测肿瘤生长和体重两次,持续两周。

[0353] 实施例14:靶向CD20的示例性IFNγ蛋白的构建

[0354] 可激活的细胞因子结构域的生成

[0355] 如下制备能够与存在于肿瘤中或肿瘤细胞上的CD20多肽结合的IFNγ多肽。产生含有以下核酸序列的核酸:(1)编码IFNγ多肽序列和(2)一种或多种多肽接头。可激活的IFNγ质粒构建体可以具有任选的Flag、His或其他亲和标签,并且被电穿孔到HEK293或其他合适的人或哺乳动物细胞系中并纯化。验证测定包括使用在蛋白酶存在的情况下响应于IFNγ刺激的T细胞的T细胞激活测定。

[0356] scFv CD20结合结构域的生成

[0357] CD20是存在于B淋巴细胞上的细胞表面蛋白中的一种。CD20抗原存在于正常和恶性前B和成熟B淋巴细胞中，包括超过90％的B细胞非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma,NHL)中的那些。该抗原在造血干细胞、激活的B淋巴细胞(浆细胞)和正常组织中不存在。因此，已经描述了若干主要来源于鼠科动物的抗体：1F5、2B8/C2B8、2H7和1H4。

[0358] 因此，人或人源化抗CD20抗体用于生成可激活的IFNγ蛋白的CD20结合结构域的scFv序列。获得了编码人或人源化VL和VH结构域的DNA序列，并且将构建体的密码子任选地针对在智人细胞中的表达进行优化。VL和VH结构域在scFv中出现的顺序是不同的(即，VL-VH或VH-VL取向)，并且“G4S”(SEQ ID NO.:449)的三个拷贝或“G_4S”(SEQ ID NO.:449)亚基$(G_4S)_3$(SEQ ID NO.:452)连接可变结构域以创建scFv结构域。抗CD20 scFv质粒构建体可以具有任选的Flag、His或其他亲和标签，并且被电穿孔到HEK293或其他合适的人或哺乳动物细胞系中并纯化。验证测定包括通过FACS的结合分析、使用Proteon的动力学分析以及CD20表达细胞的染色。

[0359] 编码可激活IFNγ蛋白的DNA表达构建体的克隆

[0360] 具有蛋白酶切割位点结构域的可激活的IFNγ构建体用于构建与抗CD20 scFv结构域和血清半衰期延长元件(例如，HSA结合肽或VH结构域)组合的可激活IFNγ蛋白，其中所述结构域被组织。为了在CHO细胞中表达可激活的IFNγ蛋白，将所有蛋白质结构域的编码序列克隆到哺乳动物表达载体系统中。简而言之，将编码可激活的IFNγ结构域、血清半衰期延长元件和CD20结合结构域以及肽接头L1和L2的基因序列单独地合成和亚克隆。然后将所得的构建体以CD20结合结构域-L1-IFNγ亚基1-L2-蛋白酶切割结构域-L3-IFNγ亚基2-L4-抗CD20 scFv-L5-血清半衰期延长元件的顺序连接在一起，以产生最终构建体。所有表达构建体都分别设计为含有N端信号肽的编码序列和C端六组氨酸(6xHis)标签(SEQ ID NO.:354)以促进蛋白质的分泌和纯化。

[0361] 可激活IFNγ蛋白在稳定转染的CHO细胞中的表达

[0362] 使用CHO细胞表达系统(Flp-In®,Life Technologies)，它是CHO-K1中国仓鼠卵巢细胞(ATCC,CCL-61)的衍生物(Kao和Puck,Proc.Natl.Acad Sci USA 1968;60(4):1275-81)。根据Life Technologies提供的标准细胞培养方案对贴壁细胞进行继代培养。

[0363] 为了适应悬浮生长，将细胞从组织培养瓶中分离并置于无血清培养基中。将悬浮适应细胞在含有10％DMSO的培养基中冷冻保存。

[0364] 将稳定表达分泌型可激活的IFNγ蛋白的重组CHO细胞系通过转染悬浮适应细胞来生成。在使用抗生素潮霉素B选择期间，活细胞密度每周测量两次，并且将细胞离心并以$0.1x10^6$个活细胞/mL的最大密度重悬于新鲜的选择培养基中。在选择2-3周后恢复稳定表达可激活的IFNγ蛋白的细胞集合，在这时将细胞转移到摇瓶中的标准培养基中。通过执行蛋白质凝胶电泳或流式细胞术来确认重组分泌蛋白的表达。将稳定的细胞集合在含有DMSO的培养基中冷冻保存。

[0365] 可激活的IFNγ蛋白在稳定转染的CHO细胞系的10天分批补料培养物中通过分泌到细胞培养上清液中来产生。10天后以通常>75％的培养活力收获细胞培养上清液。每隔一天从生产培养物中收集样品并评估细胞密度和活力。在收获当天，在进一步使用之前，通过离心和真空过滤来清除细胞培养上清液。

[0366] 细胞培养上清液中的蛋白质表达滴度和产物完整性通过SDS-PAGE进行分析。

[0367] 可激活的IFNγ蛋白的纯化

[0368] 将可激活的IFNγ蛋白以两步骤程序从CHO细胞培养上清液中纯化。在第一步中对构建体进行亲和色谱法,然后在第二步中在Superdex 200上进行制备型尺寸排阻色谱法(SEC)。使样品经过缓冲液交换并通过超滤浓缩至>1mg/mL的典型浓度。在还原和非还原条件下通过SDS PAGE评估最终样品的纯度和均匀性(通常>90%),然后分别使用抗HSA或抗独特型抗体以及通过分析型SEC进行免疫印迹法。将纯化的蛋白质以等分试样在-80℃下储存直至使用。

[0369] 实施例15:通过流式细胞术确定抗原亲和力

[0370] 测试实施例1的可激活的IFNγ蛋白与人$CD20^+$细胞和食蟹猕猴$CD20^+$细胞的结合亲和力。

[0371] 将$CD20^+$细胞与实施例1的可激活的IFNγ蛋白的100μL系列稀释液以及至少一种蛋白酶一起孵育。用FACS缓冲液洗涤3次后,将细胞与0.1mL的10μg/mL小鼠单克隆抗独特型抗体在相同缓冲液中在冰上孵育45分钟。在第二次洗涤循环后,在与之前相同的条件下将细胞与0.1mL的15μg/mL缀合FITC的山羊抗小鼠IgG抗体一起孵育。作为对照,将细胞与抗His IgG一起孵育,然后在不含可激活的IFNγ蛋白的情况下与缀合FITC的山羊抗小鼠IgG抗体一起孵育。然后再次洗涤细胞,并将细胞重悬在含有2μg/mL碘化丙啶(PI)的0.2mL FACS缓冲液中以排除死细胞。用使用MXP软件的Beckman-Coulter FC500 MPL流式细胞仪(Beckman-Coulter,Krefeld,Germany)或用使用Incyte软件的Millipore Guava EasyCyte流式细胞仪(Merck Millipore,Schwalbach,Germany)来测量$1x10^4$个活细胞的荧光。使用CXP软件(Beckman-Coulter,Krefeld,Germany)或Incyte软件(Merck Millipore,Schwalbach,Germany)来计算细胞样品的平均荧光强度。在减去仅用二级和三级试剂染色的细胞的荧光强度值后,这些值然后用于使用GraphPad Prism(Windows版本6.00,GraphPad Software,La Jolla California USA)的单点结合(双曲线)方程来计算K_D值。

[0372] 对人$CD20^+$肿瘤细胞系评估CD20结合和交叉反应性。使用对表达重组人或重组食蟹猕猴抗原的CHO细胞系确定的K_D值来计算交叉反应性的K_D比率。

[0373] 实施例16:细胞毒性测定

[0374] 在体外评价实施例5的可激活的IFNγ蛋白介导其对$CD20^+$靶细胞的免疫应答。

[0375] 在实施例5的可激活的IFNγ蛋白和至少一种蛋白酶存在的情况下,将荧光标记的$CD20^+$REC-1细胞(套细胞淋巴瘤细胞系,ATCC CRL-3004)与随机供体的分离的PBMC或与作为效应细胞的CB15 T细胞(标准化T细胞系)一起孵育。在加湿孵育箱中在37℃下孵育4小时后,在分光荧光计中确定荧光染料从靶细胞到上清液中的释放。在不含实施例5的可激活的IFNγ蛋白的情况下孵育的靶细胞和在孵育结束时通过添加皂苷而完全裂解的靶细胞分别充当阴性和阳性对照。

[0376] 基于所测量的剩余的活靶细胞,根据以下式来计算指定细胞裂解的百分比:[1-(活靶的数量$_{(样品)}$/活靶的数量$_{(自发的)}$)]x 100%。使用GraphPad软件通过非线性回归/4-参数逻辑拟合来计算S型剂量反应曲线和EC_{50}值。使用Prism软件通过4参数逻辑拟合分析,使用针对给定抗体浓度获得的裂解值来计算S型剂量反应曲线。

[0377] 实施例17:可激活的IFNγ蛋白的药代动力学

[0378] 在动物研究中评价实施例5的可激活的IFNγ蛋白的半衰期消除。

[0379] 将可激活的IFNγ蛋白以0.5mg/kg弹丸式注射到隐静脉中向食蟹猕猴施用。另一个食蟹猕猴组接受尺寸相当的细胞因子,但缺乏血清半衰期延长元件。第三组和第四组分别接受具有血清半衰期延长元件的细胞因子和具有CD20和血清半衰期延长元件的细胞因子,并且两者的尺寸都与可激活的IFNγ蛋白相当。每个测试组由五只猴子组成。在指示的时间点采集血清样品,系列稀释血清样品,并且使用与CD20结合的ELISA来确定蛋白质浓度。

[0380] 使用测试制品血浆浓度来执行药代动力学分析。当针对给药后时间绘制时,每个测试制品的组平均血浆数据与多指数曲线一致。数据由标准的两隔室模型拟合,该模型具有用于分布和消除阶段的推注输入和一阶速率常数。静脉内施用的数据最佳拟合的一般方程是:$c(t)=Ae^{-\alpha t}+Be^{-\beta t}$,其中c(t)是时间t的血浆浓度,A和B是Y轴上的截距,并且α和β分别是分布和消除阶段的表观一阶速率常数。α阶段是清除的初始阶段,并且反映了蛋白质在动物所有细胞外液中的分布,而衰减曲线的第二或β阶段部分代表真正的血浆清除。用于拟合此类方程的方法是本领域众所周知的。例如,A=D/V(α-k21)/(α-β),B=D/V(β-k21)/(a-β),并且α和β(α>β)是二次方程$r^2+(k12+k21+k10)r+k21k10=0$的根,该方程使用以下估计参数:V=分布体积,k10=消除速率,k12=从隔室1到隔室2的转移率,并且k21=从隔室2到隔室1的转移率,并且D=施用剂量。

[0381] 数据分析:使用KaleidaGraph制作浓度与时间的曲线图(KaleidaGraph™V.3.09Copyright 1986-1997.Synergy Software.Reading,P a.)。报告为低于可报告(LTR)的值不包括在PK分析中,并且不以图形表示。药代动力学参数通过使用WinNonlin软件的区室分析来确定(WinNonlin® Professional V.3.1 WinNonlin™Copyright 1998-1999.Pharsight Corporation.Mountain View,Calif.)。如Ritschel W A和K earns G L,1999,IN:Handbook Of Basic Pharmacokinetics Includi ng Clinical Applications,第5版,American Pharmaceutical Assoc.,Washington,D.C.中所述计算药代动力学参数。

[0382] 预期与缺乏血清半衰期延长元件的蛋白质相比,实施例5的可激活的IFNγ蛋白具有改良的药代动力学参数,诸如消除半衰期增加。

[0383] 实施例18:异种移植肿瘤模型

[0384] 在异种移植模型中评价实施例5的可激活的IFNγ蛋白。

[0385] 对雌性免疫缺陷的NOD/scid小鼠进行亚致死辐照(2Gy)并将$4x10^6$个Ramos RA1细胞皮下接种到右背侧。当肿瘤达到100至200mm^3时,将动物分配到3个处理组。对第2组和第3组(每组8只动物)腹膜内注射$1.5x10^7$个激活的人T细胞。三天后,将来自第3组的动物随后用总共9个静脉内剂量的50μg的实施例5的可激活的IFNγ蛋白(qdx9d)处理。将第1组和第2组仅用媒介物处理。持续30天测定体重和肿瘤体积。

[0386] 预期用实施例5的可激活的IFNγ蛋白处理的动物与相应的媒介物处理的对照组相比具有统计学上显著的肿瘤生长延迟。

[0387] 尽管本文已示出和描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员来说将显而易见的是,此类实施方案仅作为实例提供。本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替换而不偏离本发明。应当理解,可以在实践本发明时采用在本文中描述的本发明的实

施方案的各种替代方案。所意图的是,以下权利要求限定本发明的范围以及由此涵盖这些权利要求及其等同物范围内的方法和结构。

[0388] 实施例19:HEK-Blue测定

[0389] 将HEK-Blue IL12细胞(InvivoGen)以50,000个细胞/孔的浓度悬浮铺板到含有或不含15或40mg/ml人血清白蛋白(HSA)的培养基中,并在37℃和5%CO_2下用重组hIL12、嵌合IL 12(小鼠p35/人p40)或可激活的hIL12的稀释系列刺激20-24小时。测试了未切割和切割的可激活hIL12的活性。通过与活性MMP9一起孵育而生成切割的诱导型hIL12。使用试剂QUANTI-Blue(InvivoGen)(一种基于比色法的测定)通过量化分泌型碱性磷酸酶(SEAP)活性来评估IL12活性。结果在图7A-7Q、11A-11B、12A-12F、15A-15D和26A-26D中示出。

[0390] 将HEK-Blue IL2细胞(InvivoGen)以50,000个细胞/孔的浓度悬浮铺板到含有或不含15-40mg/ml人血清白蛋白(HSA)的培养基中,并在37℃和5%CO_2下用重组hIL2或可激活hIL2的稀释系列刺激24小时。测试了未切割和切割的可激活hIL2的活性。通过与活性MMP9一起孵育而生成切割的诱导型hIL2。使用试剂QUANTI-Blue(InvivoGen)(一种基于比色法的测定)通过量化分泌型碱性磷酸酶(SEAP)活性来评估IL12活性。示例性结果在图1A-1F和图24A-24D中示出。

[0391] 将HEK-Blue IFN-a/b细胞(InvivoGen)以50,000个细胞/孔的密度悬浮铺板到含有或不含15mg/ml人血清白蛋白(HSA)的培养基中,并在37℃和5%CO2下用重组人IFNa(或IFNb)和可激活的人IFNa(或IFNb)的稀释系列刺激20-24小时。测试了未切割和切割的可激活的IFNa(或IFNb)的活性。通过与活性重组蛋白酶一起孵育而生成切割的诱导型IFNa(或IFNb)。用IFNα(或IFNβ)刺激HEK-Blue IFN-α/β细胞诱导由ISG54-SEAP报告基因表达分泌型碱性磷酸酶(SEAP)。使用试剂QUANTI-Blue(InvivoGen)(一种基于比色法的测定)通过量化SEAP活性来评估IFNα(或IFNβ)活性。结果在图36A-36H中示出。

[0392] 实施例20:脾细胞T-Blast测定

[0393] 从鼠科动物脾细胞诱导T-Blast,与PHA一起孵育6天,并且与重组hIL12一起孵育24小时。然后将Tblast以200,000个细胞/孔的浓度接种到含有或不含40mg/ml人血清白蛋白(HSA)的培养基中并在37℃和5%CO_2下用重组hIL12或嵌合IL12(小鼠p35/人p40)或小鼠IL12的稀释系列刺激72小时。测试了未切割和切割的IL12融合蛋白的活性。通过与活性MMP9一起孵育而生成切割的诱导型hIL12。IL12活性使用mIFNγαELISA通过下游量化IFNγ的产生来评估。

[0394] 实施例21:蛋白酶激活的融合蛋白的体内递送导致肿瘤生长减少

[0395] 检查嵌合多肽以确定它在体内是否可以具有生物学效应。对于这些实验,使用了一种系统,其中腹膜内注射的肿瘤细胞快速地和优先地在乳斑(在网膜上发现的一系列有组织的免疫聚集体)上附着并生长(Gerber等人,Am.J.Pathol.169:1739-52(2006))。此系统提供了方便的方法来检查融合蛋白治疗对肿瘤生长的效果,因为融合蛋白可以多次腹膜内递送,并且肿瘤生长可以通过检查解离的网膜细胞来分析。对于这些实验,可使用结肠38细胞系,它是在体外表达MMP2和MMP9的快速生长的肿瘤细胞系。网膜组织通常表达相对少量的MMP2和MMP9,但是,当结肠38肿瘤出现在网膜上时,MMP水平增加。使用此肿瘤模型,检查了IL-2突变蛋白融合蛋白影响肿瘤生长的能力。将结肠38细胞腹膜内注射,允许其附着并生长1天,然后每日用融合蛋白腹膜内处理。在第7天,处死动物并使用流式细胞术和通过

集落形成测定来检查网膜的肿瘤生长。

[0396] 实施例22:靶向CD20的示例性可激活的白介素蛋白的构建

[0397] 可激活的白介素结构域的生成

[0398] 人IL-12p35链规范序列是Uniprot登录号P29459。人IL-12p40链规范序列是Uniprot登录号P29460。将IL-12p35和IL-12p40克隆到表达构建体中。将蛋白酶切割位点包括在IL-12p35和IL-12p40结构域之间。如下制备能够与存在于肿瘤中或肿瘤细胞上的CD20多肽结合的IL-12多肽。产生含有以下核酸序列的核酸:(1)编码IFNγ多肽序列和(2)一种或多种多肽接头。可激活的白介素质粒构建体可以具有任选的Flag、His或其他亲和标签,并且被电穿孔到HEK293或其他合适的人或哺乳动物细胞系中并纯化。验证测定包括使用在蛋白酶存在的情况下响应于IL-12刺激的T细胞的T细胞激活测定。

[0399] scFv CD20结合结构域的生成

[0400] CD20是存在于B淋巴细胞上的细胞表面蛋白中的一种。CD20抗原存在于正常和恶性前B和成熟B淋巴细胞中,包括超过90%的B细胞非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma,NHL)中的那些。该抗原在造血干细胞、激活的B淋巴细胞(浆细胞)和正常组织中不存在。因此,已经描述了若干主要来源于鼠科动物的抗体:1F5、2B8/C2B8、2H7和1H4。

[0401] 因此,人或人源化抗CD20抗体用于生成可激活白介素蛋白的CD20结合结构域的scFv序列。获得了编码人或人源化VL和VH结构域的DNA序列,并且将构建体的密码子任选地针对在智人细胞中的表达进行优化。VL和VH结构域在scFv中出现的顺序是不同的(即,VL-VH或VH-VL方向),并且"G4S"(SEQ ID NO.:449)的三个拷贝或"G_4S"(SEQ ID NO.:449)亚基$(G_4S)_3$(SEQ ID NO.:452)连接可变结构域以创建scFv结构域。抗CD20 scFv质粒构建体可以具有任选的Flag、His或其他亲和标签,并且被电穿孔到HEK293或其他合适的人或哺乳动物细胞系中并纯化。验证测定包括通过FACS的结合分析、使用Proteon的动力学分析以及CD20表达细胞的染色。

[0402] 编码可激活的白介素蛋白的DNA表达构建体的克隆

[0403] 将具有蛋白酶切割位点结构域的可激活的白介素构建体用于构建与抗CD20 scFv结构域和血清半衰期延长元件(例如,HSA结合肽或VH结构域)组合的可激活白介素蛋白。为了在CHO细胞中表达可激活的白介素蛋白,将所有蛋白质结构域的编码序列克隆到哺乳动物表达载体系统中。简而言之,将编码可激活的白介素结构域、血清半衰期延长元件和CD20结合结构域以及肽接头L1和L2的基因序列单独地合成和亚克隆。然后将所得的构建体以CD20结合结构域-L1-IL-12p35-L2-蛋白酶切割结构域-L3-IL-12p40-L4-抗CD20scFv-L5-血清半衰期延长元件的顺序连接在一起,以产生最终构建体。所有表达构建体都分别设计为含有N端信号肽的编码序列和C端六组氨酸(6xHis)标签(SEQ ID NO:354)以促进蛋白质的分泌和纯化。

[0404] 可激活的白介素蛋白在稳定转染的CHO细胞中的表达

[0405] 使用CHO细胞表达系统(Flp-In®,Life Technologies),它是CHO-K1中国仓鼠卵巢细胞(ATCC,CCL-61)的衍生物(Kao和Puck,Proc.Natl.Acad Sci USA 1968;60(4):1275-81)。根据Life Technologies提供的标准细胞培养方案对贴壁细胞进行继代培养。

[0406] 为了适应悬浮生长,将细胞从组织培养瓶中分离并置于无血清培养基中。将悬浮适应细胞在含有10%DMSO的培养基中冷冻保存。

[0407] 稳定表达分泌型可激活的白介素蛋白的重组CHO细胞系通过转染悬浮适应细胞来生成。在使用抗生素潮霉素B选择期间，活细胞密度每周测量两次，并且将细胞离心并以$0.1x10^6$个活细胞/mL的最大密度重悬于新鲜的选择培养基中。在选择2-3周后恢复稳定表达可激活白介素蛋白的细胞集合，在这时将细胞转移到摇瓶中的标准培养基中。通过执行蛋白质凝胶电泳或流式细胞术来确认重组分泌蛋白的表达。将稳定的细胞集合在含有DMSO的培养基中冷冻保存。

[0408] 可激活的白介素蛋白在稳定转染的CHO细胞系的10天分批补料培养物中通过分泌到细胞培养上清液中来产生。10天后以通常>75％的培养活力收获细胞培养上清液。每隔一天从生产培养物中收集样品并评估细胞密度和活力。在收获当天，在进一步使用之前，通过离心和真空过滤来清除细胞培养上清液。

[0409] 细胞培养上清液中的蛋白质表达滴度和产物完整性通过SDS-PAGE进行分析。

[0410] 可激活的白介素蛋白的纯化

[0411] 将可激活的白介素蛋白以两步骤程序从CHO细胞培养上清液中纯化。在第一步中对构建体进行亲和色谱法，然后在第二步中在Superdex 200上进行制备型尺寸排阻色谱法(SEC)。使样品经过缓冲液交换并通过超滤浓缩至>1mg/mL的典型浓度。在还原和非还原条件下通过SDS PAGE评估最终样品的纯度和均匀性(通常>90％)，然后分别使用抗HSA或抗独特型抗体以及通过分析型SEC进行免疫印迹法。将纯化的蛋白质以等分试样在-80℃下储存直至使用。

[0412] 实施例23:通过流式细胞术确定抗原亲和力

[0413] 测试实施例5的可激活的白介素蛋白与人$CD20^+$细胞和食蟹猕猴$CD20^+$细胞的结合亲和力。

[0414] 将$CD20^+$细胞与实施例5的可激活的白介素蛋白的100μL系列稀释液以及至少一种蛋白酶一起孵育。用FACS缓冲液洗涤3次后，将细胞与0.1mL的10μg/mL小鼠单克隆抗独特型抗体在相同缓冲液中在冰上孵育45分钟。在第二次洗涤循环后，在与之前相同的条件下将细胞与0.1mL的15μg/mL缀合FITC的山羊抗小鼠IgG抗体一起孵育。作为对照，将细胞与抗His IgG一起孵育，然后在不含可激活的白介素蛋白的情况下与缀合FITC的山羊抗小鼠IgG抗体一起孵育。然后再次洗涤细胞，并将细胞重悬在含有2μg/mL碘化丙啶(PI)的0.2mL FACS缓冲液中以排除死细胞。用使用MXP软件的Beckman-Coulter FC500 MPL流式细胞仪(Beckman-Coulter,Krefeld,Germany)或用使用Incyte软件的Millipore Guava EasyCyte流式细胞仪(Merck Millipore,Schwalbach,Germany)来测量$1x10^4$个活细胞的荧光。使用CXP软件(Beckman-Coulter,Krefeld,Germany)或Incyte软件(Merck Millipore,Schwalbach,Germany)来计算细胞样品的平均荧光强度。在减去仅用二级和三级试剂染色的细胞的荧光强度值后，这些值然后用于使用GraphPad Prism(Windows版本6.00，GraphPad Software,La Jolla California USA)的单点结合(双曲线)方程来计算K_D值。

[0415] 在人$CD20^+$肿瘤细胞系上评估CD20结合和交叉反应性。使用在表达重组人或重组食蟹猕猴抗原的CHO细胞系上确定的K_D值来计算交叉反应性的K_D比率。

[0416] 实施例24:细胞毒性测定

[0417] 在体外评价实施例5的可激活的白介素蛋白介导其对$CD20^+$靶细胞的免疫应答。

[0418] 在实施例5的可激活的白介素蛋白和至少一种蛋白酶存在的情况下，将荧光标记

的$CD20^{+}$REC-1细胞(套细胞淋巴瘤细胞系,ATCC CRL-3004)与随机供体的分离的PBMC或与作为效应细胞的CB15 T细胞(标准化T细胞系)一起孵育。在加湿孵育箱中在37℃下孵育4小时后,在分光荧光计中确定荧光染料从靶细胞到上清液中的释放。在不含实施例5的可激活的白介素蛋白的情况下孵育的靶细胞和在孵育结束时通过添加皂苷而完全裂解的靶细胞分别充当阴性和阳性对照。

[0419] 基于所测量的剩余的活靶细胞,根据以下式来计算指定细胞裂解的百分比:[1-(活靶的数量$_{(样品)}$/活靶的数量$_{(自发的)}$)]x100%。使用GraphPad软件通过非线性回归/4参数逻辑拟合来计算S型剂量反应曲线和EC_{50}值。使用Prism软件通过4参数逻辑拟合分析,使用针对给定抗体浓度获得的裂解值来计算S型剂量反应曲线。

[0420] 实施例25:可激活的白介素蛋白的药代动力学

[0421] 在动物研究中评价实施例5的可激活的白介素蛋白的半衰期消除。

[0422] 将可激活的白介素蛋白以0.5mg/kg弹丸式注射到隐静脉中向食蟹猕猴施用。另一个食蟹猕猴组接受尺寸相当的细胞因子,但缺乏血清半衰期延长元件。第三组和第四组分别接受具有血清半衰期延长元件的细胞因子和具有CD20和血清半衰期延长元件的细胞因子,并且两者的尺寸都与可激活的白介素蛋白相当。每个测试组由五只猴子组成。在指示的时间点采集血清样品,系列稀释血清样品,并且使用与CD20结合的ELISA来确定蛋白质浓度。

[0423] 使用测试制品血浆浓度来执行药代动力学分析。当针对给药后时间绘制时,每个测试制品的组平均血浆数据与多指数曲线一致。数据由标准的两区室模型拟合,该模型具有用于分布和消除阶段的推注输入和一阶速率常数。静脉内施用的数据最佳拟合的一般方程是:$c(t)=Ae^{-\alpha t}+Be^{-\beta t}$,其中c(t)是时间t的血浆浓度,A和B是Y轴上的截距,并且α和β分别是分布和消除阶段的表观一阶速率常数。α阶段是清除的初始阶段,并且反映了蛋白质在动物所有细胞外液中的分布,而衰减曲线的第二或β阶段部分代表真正的血浆清除。用于拟合此类方程的方法是本领域众所周知的。例如,$A=D/V(\alpha-k21)/(\alpha-\beta)$,$B=D/V(\beta-k21)/(a-\beta)$,并且α和β(α>β)是二次方程$r^2+(k12+k21+k10)r+k21k10=0$的根,该方程使用以下估计参数:V=分布体积,k10=消除速率,k12=从隔室1到隔室2的转移率,并且k21=从隔室2到隔室1的转移率,并且D=施用剂量。

[0424] 数据分析:使用KaleidaGraph制作浓度与时间的曲线图(KaleidaGraph™V.3.09Copyright 1986-1997.Synergy Software.Reading,P a.)。报告为低于可报告(LTR)的值不包括在PK分析中,并且不以图形表示。药代动力学参数通过使用WinNonlin软件的区室分析来确定(WinNonlin® Professional V.3.1 WinNonlin™Copyright 1998-1999.Pharsight Corporation.Mountain View,Calif.)。如Ritschel W A和K earns G L,1999,IN:Handbook Of Basic Pharmacokinetics Includi ng Clinical Applications,第5版,American Pharmaceutical Assoc.,Washington,D.C.中所述计算药代动力学参数。

[0425] 预期与缺乏血清半衰期延长元件的蛋白质相比,实施例5的可激活的白介素蛋白具有改良的药代动力学参数,诸如消除半衰期增加。

[0426] 实施例26:异种移植肿瘤模型

[0427] 在异种移植模型中评价实施例5的可激活的白介素蛋白。

[0428] 对雌性免疫缺陷的NOD/scid小鼠进行亚致死辐照(2Gy)并将4x10^{6}个Ramos RA1细胞皮下接种到右背侧。当肿瘤达到100至200mm^{3}时,将动物分配到3个处理组。对第2组和第3组(每组8只动物)腹膜内注射1.5x10^{7}个激活的人T细胞。三天后,将来自第3组的动物随后用总共9个静脉内剂量的50μg的实施例5的可激活的白介素蛋白(qdx9d)处理。将第1组和第2组仅用媒介物处理。持续30天测定体重和肿瘤体积。

[0429] 预期用实施例5的可激活的白介素蛋白处理的动物与相应的媒介物处理的对照组相比具有统计学上显著的肿瘤生长延迟。

[0430] 尽管本文已示出和描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员来说将显而易见的是,此类实施方案仅作为实例提供。本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替换而不偏离本发明。应当理解,可以在实践本发明时采用在本文中描述的本发明的实施方案的各种替代方案。所意图的是,以下权利要求限定本发明的范围以及由此涵盖这些权利要求及其等同物范围内的方法和结构。

[0431] 实施例27:MC38实验

[0432] 使用了MC38细胞系,这是一种在体外表达MMP9的快速生长的结肠腺癌细胞系。使用此肿瘤模型,检查了融合蛋白影响肿瘤生长的能力。

[0433] 实施例27a:MC38IL-2POC

[0434] 剂和处理:

[0435]

组	N	剂	制剂剂量	途径	时程
1#	10	媒介物	-	腹膜内	每周两次x 3
2	7	ACP16	700μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
3	7	ACP16	230μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
4	7	ACP16	70μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
5	7	ACP16	55ug/动物	腹膜内	每周两次x 3
6	7	ACP16	17μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
7	7	ACP132	361μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
8	7	ACP132	119μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
9	7	ACP132	36μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
10	7	ACP132	28μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
11	7	ACP132	9μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
12	7	ACP21	540μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
13	7	ACP21	177μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
14	7	ACP21	54μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
15	7	ACP21	42μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
16	7	ACP21	13μg/动物	腹膜内	每周两次x 3
#	-对照组				

[0436] 程序:

[0437] 用异氟醚麻醉小鼠以植入细胞以减少溃疡。将0%Matrigel中的5x10^{5}个MC38肿瘤细胞皮下提供给308只CR雌性C57BL/6小鼠的侧腹。细胞注射体积为0.1mL/小鼠。开始日期的小鼠年龄为8至12周。当肿瘤达到100-150mm^{3}的平均尺寸时进行配对,并开始处理。在起

始时称体重，然后每两周一次直到结束。卡尺测量每两周进行一次，直到结束。任何不良反应立即报告。对单次观察到>30％的体重损失或连续三次测量到>25％的体重减轻的任何个体动物实施安乐死。任何平均体重损失>20％或死亡率>10％的组停止给药；该组不实施安乐死，并且允许恢复。在体重损失>20％的组中，对达到个体体重损失终点的个体实施安乐死。如果与组处理相关的体重损失恢复到原始体重的10％以内，则以较低的剂量或较低频率的给药日程恢复给药。根据具体情况，允许对非处理体重％恢复有例外。终点是肿瘤生长延迟(TGD)。单独地监测动物。实验的终点是肿瘤体积达到1500mm^3或45天，以先到者为准。响应者被跟踪的时间更长。当达到终点时，对动物实施安乐死。

[0438] 结果在图35中示出。

[0439] 实施例27b:MC38 IL-2POC。使用ACP16、ACP124和ACP130的处理

[0440] 剂与处理：

[0441]

组	N	剂	制剂剂量	途径	时程
1#	12	媒介物	-	腹膜内	每周两次 x 2
2	8	ACP16	4.4 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
3	8	ACP16	17 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
4	8	ACP16	70 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
5	8	ACP16	232 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
6	8	ACP130	19 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
7	8	ACP130	45 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
8	8	ACP130	180 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
9	8	ACP130	600 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 1
12	8	ACP124	17 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
13	8	ACP124	70 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
14	8	ACP124	230 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
15	8	ACP124	700 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2

[0442]

16	8	IL-2-WTI	12 μg/动物	腹膜内	每日两次 x 5，然后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天
17	8	IL-2-WTI	36 μg/动物	腹膜内	每日两次 x 5，然后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天
#	-对照组				

[0443] 程序：

[0444] 用异氟醚麻醉小鼠以植入细胞以减少溃疡。将0％Matrigel中的5x10^5个MC38肿瘤细胞皮下提供给308只CR雌性C57BL/6小鼠的侧腹。细胞注射体积为0.1mL/小鼠。开始日期

的小鼠年龄为8至12周。当肿瘤达到100-150mm^{3}的平均尺寸时进行配对，并开始处理。在起始时称体重，然后每两周一次直到结束。卡尺测量每两周进行一次，直到结束。任何不良反应立即报告。对单次观察到>30％的体重损失或连续三次测量到>25％的体重减轻的任何个体动物实施安乐死。任何平均体重损失>20％或死亡率>10％的组停止给药；该组不实施安乐死，并且允许恢复。在体重损失>20％的组中，对达到个体体重损失终点的个体实施安乐死。如果与组处理相关的体重损失恢复到原始体重的10％以内，则以较低的剂量或较低频率的给药日程恢复给药。根据具体情况，允许对非处理体重％恢复有例外。终点是肿瘤生长延迟(TGD)。单独地监测动物。实验的终点是肿瘤体积达到1500mm^{3}或45天，以先到者为准。响应者被跟踪的时间更长。当达到终点时，对动物实施安乐死。

[0445] 结果在图31A-31C和图32B-32C中示出。存活曲线在图34A-34D中示出。

[0446] 实施例27c：MC38 IFNa和IL-12

[0447] 剂和处理：

[0448]

组	N	剂	制剂剂量	途径	时程
1#	12	媒介物	-	腹膜内	每周两次 x 3
2	8	ACP11	17.5 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 3
3	8	ACP11	175 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 3
4	8	ACP11	525 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 3
5	8	ACP31	33 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 3
6	8	ACP31	110 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 3
7	8	ACP31	330 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 3
8	8	ACP131	1 μg/动物	腹膜内	每日两次 x 5，然后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天
9	8	ACP131	10 μg/动物	腹膜内	每日两次 x 5，然后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天
10	8	ACP131	30 μg/动物	腹膜内	每日两次 x 5，然后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天
11	8	mIFNa1-WTI	1 μg/动物	腹膜内	每日两次 x 5，然后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天
12	8	mIFNa1-WTI	10 μg/动物	腹膜内	每日两次 x 5，然后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天
13	8	IL-12-HM-WTI	2 μg/动物	腹膜内	每日两次 x 5，然后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天
14	8	IL-12-HM-WTI	10 μg/动物	腹膜内	每日两次 x 5，然后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天
15	8	ACP131	5 μg/动物	肿瘤内	每日两次 x 5，然

[0449]

					后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天
#	-对照组				

[0450] 程序：

[0451] 用异氟醚麻醉小鼠以植入细胞以减少溃疡。将0％Matrigel中的5x10^{5}个MC38肿瘤细胞皮下提供给308只CR雌性C57BL/6小鼠的侧腹。细胞注射体积为0.1mL/小鼠。开始日期的小鼠年龄为8至12周。当肿瘤达到100-150mm^{3}的平均尺寸时进行配对，并开始处理。在起始时称体重，然后每两周一次直到结束。卡尺测量每两周进行一次，直到结束。任何不良反应立即报告。对单次观察到>30％的体重损失或连续三次测量到>25％的体重减轻的任何个体动物实施安乐死。任何平均体重损失>20％或死亡率>10％的组停止给药；该组不实施安乐死，并且允许恢复。在体重损失>20％的组中，对达到个体体重损失终点的个体实施安乐死。如果与组处理相关的体重损失恢复到原始体重的10％以内，则以较低的剂量或较低频率的给药日程恢复给药。根据具体情况，允许对非处理体重％恢复有例外。终点是肿瘤生长延迟(TGD)。单独地监测动物。实验的终点是肿瘤体积达到1500mm^{3}或45天，以先到者为准。响应者被跟踪的时间更长。当达到终点时，对动物实施安乐死。结果在图29A-29B和30中示出。

[0452] 实施例27d：使用ACP16、ACP132和ACP21的处理

[0453] 剂和处理：

[0454]

组	N	剂	制剂剂量	途径	时程
1#	10	媒介物	-	腹膜内	每周两次 x 2
2	7	ACP16	17 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
3	7	ACP16	55 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
4	7	ACP16	70 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
5	7	ACP16	230 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2

[0455]

6	7	ACP132	9 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
7	7	ACP132	28 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 1
8	7	ACP132	36 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 1
9	7	ACP132	119 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 1
10	7	ACP21	13 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
11	7	ACP21	42 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
12	7	ACP21	54 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
13	7	ACP21	177 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2

[0456] 程序：

[0457] 用异氟醚麻醉小鼠以植入细胞以减少溃疡。将0％Matrigel中的5x10^{5}个MC38肿瘤细胞皮下提供CR雌性C57BL/6小鼠的侧腹。细胞注射体积为0.1mL/小鼠。开始日期的小鼠年

龄为8至12周。当肿瘤达到100-150mm^{3}的平均尺寸时进行配对，并开始处理。ACP16以17、55、70或230μg/动物给药；ACP132以9、28、36或119ug/动物给药；ACP21以13、42、54或177μg/动物给药。在起始时称体重，然后每两周一次直到结束。卡尺测量每两周进行一次，直到结束。任何不良反应立即报告。对单次观察到>30％的体重损失或连续三次测量到>25％的体重减轻的任何个体动物实施安乐死。任何平均体重损失>20％或死亡率>10％的组停止给药；该组不实施安乐死，并且允许恢复。在体重损失>20％的组中，对达到个体体重损失终点的个体实施安乐死。如果与组处理相关的体重损失恢复到原始体重的10％以内，则以较低的剂量或较低频率的给药日程恢复给药。根据具体情况，允许对非处理体重％恢复有例外。终点是肿瘤生长延迟(TGD)。单独地监测动物。实验的终点是肿瘤体积达到1500mm^{3}或45天，以先到者为准。响应者被跟踪的时间更长。当达到终点时，对动物实施安乐死。结果在图35中示出。

[0458] 实施例27e:MC38再攻击

[0459] 再次用肿瘤植入攻击来自实施例27b的治愈的小鼠(ACP16处理的)，以确定抗肿瘤记忆是否已从初始处理确立。

[0460] 剂和处理：

[0461]

组	N	剂	制剂剂量	途径	时程
1#	33	处理编号		-	-
2	7	ACP 16	70 μg/动物	腹膜内	(ACP16 一周两次 x 2)
3	8	ACP 16	232 μg/动物	腹膜内	(ACP16 一周两次 x 2)
5	5	IL-2-WTI	12 μg/动物	腹膜内	(IL-2-WTI 每日两次 x 5，然后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天)
6	7	IL-2-WTI	36 μg/动物	腹膜内	(IL-2-WTI 每日两次 x 5，然后暂停两天，然后每日两次 x 5，然后暂停两天)
#	-对照组				

[0462] 程序：

[0463] 用异氟醚麻醉小鼠以植入细胞以减少溃疡。这部分研究从植入当天(第1天)开始。第1组由33只CR雌性C57BL/6小鼠组成，将0％Matrigel中的5x10^{5}个MC38肿瘤细胞皮下提供给所述CR雌性C57BL/6小鼠的侧腹。第2-6组由33只CR雌性C57BL/6小鼠组成，将0％Matrigel中的5x10^{5}个MC38肿瘤细胞皮下提供给所述CR雌性C57BL/6小鼠的左腹侧。将来自先前的MC38实验(实施例27b)的肿瘤植入每只动物的右腹侧。细胞注射体积为0.1mL/小鼠。起始时对照小鼠的年龄为14至17周。这些小鼠的年龄与来自先前的MC38实验(实施例27b)的小鼠相匹配。在再攻击期间没有发生活性剂的给药。体重每周测量两次，直到结束，卡尺测量也是如此。任何不良反应或死亡立即报告。对单次观察到>30％的体重损失或连续三次测量到>25％的体重减轻的任何个体动物实施安乐死。终点是肿瘤生长延迟(TGD)。单独地监测动物。实验的终点是肿瘤体积达到1000mm^{3}或45天，以先到者为准。如果可能，响应者被

跟踪的时间更长。当达到终点时，对动物实施安乐死。结果在图33中示出。

[0464] 实施例27f：使用ACP10、ACP11的处理

[0465] 剂和处理：

[0466]

组	N	剂	制剂剂量	途径	时程
1#	12	媒介物	-	腹膜内	每周两次 x 2
2	8	ACP11	175 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
3	8	ACP11	300 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
4	8	ACP10	5 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
5	8	ACP10	10 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
6	8	ACP10	43 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
7	8	ACP10	43 μg/动物	腹膜内	每周一次 x 2
8	8	ACP10	172 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
9	8	IL-12-HM-WTI	5 μg/动物	腹膜内	每日两次持续五天，第一天1剂，然后暂停2天，然后每日两次持续五天，第一天1剂，然后暂停2天
10	8	IL-12-HM-WTI	20 μg/动物	腹膜内	每日两次持续五天，第一天1剂，然后暂停2天，然后每日两次持续五天，第一天1剂，然后暂停2天

[0467] 程序：

[0468] 用异氟醚麻醉小鼠以植入细胞以减少溃疡。将0％Matrigel中的5x10^{5}个MC38肿瘤细胞皮下提供给CR雌性C57BL/6小鼠的侧腹。细胞注射体积为0.1mL/小鼠。开始日期的小鼠年龄为8至12周。当肿瘤达到100-150mm^{3}的平均尺寸时进行配对，并开始处理。ACP11以175或300μg/动物给药；ACP10以5、10、43或172ug/动物给药；IL-12-HM-WTI以5或20ug/动物给药。在起始时称体重，然后每两周一次直到结束。卡尺测量每两周进行一次，直到结束。任何不良反应立即报告。对单次观察到>30％的体重损失或连续三次测量到>25％的体重减轻的任何个体动物实施安乐死。任何平均体重损失>20％或死亡率>10％的组停止给药；该组不实施安乐死，并且允许恢复。在体重损失>20％的组中，对达到个体体重损失终点的个体实施安乐死。如果与组处理相关的体重损失恢复到原始体重的10％以内，则以较低的剂量或较低频率的施用日程恢复施用。根据具体情况，允许对非处理体重％恢复有例外。终点是肿瘤生长延迟(TGD)。单独地监测动物。实验的终点是肿瘤体积达到1500mm^{3}或45天，以先到者为准。响应者被跟踪的时间更长。当达到终点时，对动物实施安乐死。结果在图45和图46A-46D中示出。

[0469] 实施例27g：使用ACP16、APC153、ACP155、ACP156和ACP292的处理

[0470]

剂和处理:

组	N	剂	制剂剂量	途径	时程
1#	12	媒介物	-	腹膜内	每周两次 x 2
2	8	ACP16	17 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
3	8	ACP16	55 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
4	8	ACP16	230 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
5	8	ACP155	55 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
6	8	ACP155	230 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
7	8	ACP153	55 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
8	8	ACP153	230 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
9	8	ACP156	55 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
10	8	ACP156	230 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
11	8	ACP292	45 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
12	8	ACP292	186 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2

[0471] 程序:

[0472] 用异氟醚麻醉小鼠以植入细胞以减少溃疡。将0％Matrigel中的5x10^{5}个MC38肿瘤细胞皮下提供给CR雌性C57BL/6小鼠的侧腹。细胞注射体积为0.1mL/小鼠。开始日期的小鼠年龄为8至12周。当肿瘤达到100-150mm^{3}的平均尺寸时进行配对,并开始处理。ACP16以17、55或230μg/动物给药;ACP153、ACP155和ACP156以55或230μg/动物给药;ACP292以45或186μg/动物给药。在起始时称体重,然后每两周一次直到结束。卡尺测量每两周进行一次,直到结束。任何不良反应立即报告。对单次观察到>30％的体重损失或连续三次测量到>25％的体重减轻的任何个体动物实施安乐死。任何平均体重损失>20％或死亡率>10％的组停止给药;该组不实施安乐死,并且允许恢复。在体重损失>20％的组中,对达到个体体重损失终点的个体实施安乐死。如果与组处理相关的体重损失恢复到原始体重的10％以内,则以较低的剂量或较低频率的施用日程恢复施用。根据具体情况,允许对非处理体重％恢复有例外。终点是肿瘤生长延迟(TGD)。单独地监测动物。实验的终点是肿瘤体积达到1500mm^{3}或45天,以先到者为准。响应者被跟踪的时间更长。当达到终点时,对动物实施安乐死。结果在图49A-49I中示出。

[0473] 实施例27h:使用ACP16、APC302和ACP314的处理

[0474]

剂和处理:					
组	N	剂	制剂剂量	途径	时程
1#	12	媒介物	-	腹膜内	每周两次 x 2
2	9	ACP16	55 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
3	9	ACP16	230 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
4	9	ACP302	33 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
5	9	ACP302	106 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
6	9	ACP302	442 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
7	9	ACP302	1,344 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
8	9	ACP314	21 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
9	9	ACP314	68 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
10	9	ACP314	283 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
11	9	ACP314	861 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2

[0475] 程序:

[0476] 用异氟醚麻醉小鼠以植入细胞以减少溃疡。将0%Matrigel中的5x10^{5}个MC38肿瘤细胞皮下提供给CR雌性C57BL/6小鼠的侧腹。细胞注射体积为0.1mL/小鼠。开始日期的小鼠年龄为8至12周。当肿瘤达到100-150mm^{3}的平均尺寸时进行配对,并开始处理。ACP16以55或230μg/动物给药;ACP302以33、106、442或1344ug/动物给药;ACP314以21、68、283或861μg/动物给药。在起始时称体重,然后每两周一次直到结束。卡尺测量每两周进行一次,直到结束。任何不良反应立即报告。对单次观察到>30%的体重损失或连续三次测量到>25%的体重减轻的任何个体动物实施安乐死。任何平均体重损失>20%或死亡率>10%的组停止给药;该组不实施安乐死,并且允许恢复。在体重损失>20%的组中,对达到个体体重损失终点的个体实施安乐死。如果与组处理相关的体重损失恢复到原始体重的10%以内,则以较低的剂量或较低频率的给药日程恢复给药。根据具体情况,允许对非处理体重%恢复有例外。终点是肿瘤生长延迟(TGD)。单独地监测动物。实验的终点是肿瘤体积达到1500mm^{3}或45天,以先到者为准。响应者被跟踪的时间更长。当达到终点时,对动物实施安乐死。结果在图50A-50B中示出。

[0477] 实施例27i:使用ACP339的处理

[0478]

剂和处理:					
组	N	剂	制剂剂量	途径	时程
1#	12	媒介物	-	腹膜内	每周两次 x 2
2	9	ACP339	55 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
3	9	ACP339	230 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2
4	9	ACP339	700 μg/动物	腹膜内	每周两次 x 2

[0479] 程序:

[0480] 用异氟醚麻醉小鼠以植入细胞以减少溃疡。将0%Matrigel中的5x10^{5}个MC38肿瘤细胞皮下提供给CR雌性C57BL/6小鼠的侧腹。细胞注射体积为0.1mL/小鼠。开始日期的小鼠年龄为8至12周。当肿瘤达到100-150mm^{3}的平均尺寸时进行配对,并开始处理。ACP339以55、230或700μg/动物给药。在起始时称体重,然后每两周一次直到结束。卡尺测量每两周进行

一次，直到结束。任何不良反应立即报告。对单次观察到>30％的体重损失或连续三次测量到>25％的体重减轻的任何个体动物实施安乐死。任何平均体重损失>20％或死亡率>10％的组停止给药；该组不实施安乐死，并且允许恢复。在体重损失>20％的组中，对达到个体体重损失终点的个体实施安乐死。如果与组处理相关的体重损失恢复到原始体重的10％以内，则以较低的剂量或较低频率的给药日程恢复给药。根据具体情况，允许对非处理体重％恢复有例外。终点是肿瘤生长延迟(TGD)。单独地监测动物。实验的终点是肿瘤体积达到1500mm^{3}或45天，以先到者为准。响应者被跟踪的时间更长。当达到终点时，对动物实施安乐死。结果在图51A-51C中示出。

[0481] 实施例28：CT26实验

[0482] 使用了CT26细胞系，这是一种在体外表达MMP9的快速生长的结肠腺癌细胞系。使用此肿瘤模型，检查了融合蛋白影响肿瘤生长的能力。

[0483] 实施例28a：单独使用ACP16或使用ACP16与抗PD1抗体的组合的处理

[0484] 剂和治疗：

[0485]

组	N	剂	制剂剂量	途径	时程
1#	12	媒介物 1//媒介物 2	na//na	腹膜内//腹膜内	第 1、4、8、11 天//第 3、6、10、13 天
2	10	媒介物 1//ACP16	na//70 μg/动物	腹膜内//腹膜内	第 1、4、8、11 天//第 3、6、10、13 天
3	10	媒介物 1//ACP16	na//232 μg/动物	腹膜内//腹膜内	第 1、4、8、11 天//第 3、6、10、13 天
4	10	媒介物 1//ACP16	na//500 μg/动物	腹膜内//腹膜内	第 1、4、8、11 天//第 3、6、10、13 天
5	10	抗 PD-1 RMP1-14//媒介物 2	200 μg/动物//na	腹膜内//腹膜内	第 1、4、8、11 天//第 3、6、10、13 天
6	10	抗 PD-1 RMP1-14//ACP16	200 μg/动物//70 μg/动物	腹膜内//腹膜内	第 1、4、8、11 天//第 3、6、10、13 天
7	10	抗 PD-1 RMP1-14//ACP16	200 μg/动物//232 μg/动物	腹膜内//腹膜内	第 1、4、8、11 天//第 3、6、10、13 天
8	10	抗 PD-1 RMP1-14//ACP16	200 μg/动物//500 μg/动物	腹膜内//腹膜内	第 1、4、8、11 天//第 3、6、10、13 天
9	10	媒介物 1//IL-2	na//12 μg/动物	腹膜内//腹膜内	第 1、4、8、11 天//每日两次 x 5，第一天 1 剂，每周 x 2

[0486]

10	10	抗 PD-1 RMP1-14//IL-2	200 μg/动物//12 μg/动物	腹膜内//腹膜内	第 1、4、8、11 天//每日两次 x 5，第一天 1 剂，每周 x 2

[0487] 程序：

[0488] 用异氟醚麻醉小鼠以植入细胞以减少溃疡。将0％Matrigel中的3x10^{5}个CT26肿瘤

细胞皮下提供给CR雌性BALB/c小鼠的侧腹。细胞注射体积为0.1mL/小鼠。开始日期的小鼠年龄为8至12周。当肿瘤达到100-150mm^3的平均尺寸时进行配对，并开始处理。ACP16以70、230或500μg/动物给药，无论是否含有200μg/动物的抗PD-1抗体(RMP1-14)。在起始时称体重，然后每两周一次直到结束。卡尺测量每两周进行一次，直到结束。任何不良反应立即报告。对单次观察到>30％的体重损失或连续三次测量到>25％的体重减轻的任何个体动物实施安乐死。任何平均体重损失>20％或死亡率>10％的组停止给药；该组不实施安乐死，并且允许恢复。在体重损失>20％的组中，对达到个体体重损失终点的个体实施安乐死。如果与组处理相关的体重损失恢复到原始体重的10％以内，则以较低的剂量或较低频率的给药日程恢复给药。根据具体情况，允许对非处理体重％恢复有例外。终点是肿瘤生长延迟(TGD)。单独地监测动物。实验的终点是肿瘤体积达到1500mm^3或45天，以先到者为准。响应者被跟踪的时间更长。当达到终点时，对动物实施安乐死。结果在图47A-47D和图48A-48B中示出。

[0489] 实施例29.人Tblast测定

[0490] IL-2T-Blast测定。将预刺激的T细胞(T-blasts)用于评估诱导型IL-2融合蛋白的活性。从人PBMC诱导T-Blast，与PHA一起孵育3天。然后将Tblast以50,000或75,000个细胞/孔的浓度悬浮铺板到X-VIVO培养基(含有人血清白蛋白)中，并且在37℃和5％CO_2下用重组IL-2融合蛋白或人IL-2的稀释系列刺激72小时。测试了未切割和切割的IL-2融合蛋白的活性。通过与活性MMP9一起孵育而生成切割的诱导型IL-2。用CellTiter-Glo测量增殖以评估IL-2活性。示例性结果在图3A-3I中示出。

[0491] IL-12 T-Blast测定。通过PHA刺激72小时从人PBMC诱导T-Blast。然后在使用前洗涤和冷冻T-blast。对于该测定，将T-Blast解冻并以100,000个细胞/孔悬浮铺板到含有人白蛋白的培养基中，并且在37℃和5％CO_2下用重组hIL12或嵌合IL 12(小鼠p35/人p40)indukine或hIL12 indukine的稀释系列刺激72小时。测试了未切割和切割的IL12融合蛋白的活性。通过与活性MMP9酶一起孵育而生成切割的诱导型hIL12。IL12活性使用hIFNγα-LISA试剂盒通过量化上清液中的IFNγ产生来评估。示例性结果在图8A-8D中示出。

[0492] 实施例30.荧光素酶报告基因测定

[0493] 将以“解冻和使用”形式购自制造商的IL-2萤光素酶报告细胞(Promega)根据制造商的指导进行铺板，并且在37℃和5％CO2下用重组hIL-2或可激活的hIL-2的稀释系列刺激6小时。测试了未切割和切割的可激活IL-2的活性。通过与活性MMP9一起孵育而生成切割的诱导型IL-2。IL-2活性通过使用Bio-Glo™试剂(Promega)量化荧光素酶活性来评估，这允许通过荧光读数来测量荧光素酶活性。结果在图2A-2J中示出。

[0494] 将以“解冻和使用”形式购自制造商的IL 12萤光素酶报告细胞(Promega)根据制造商的指导进行铺板，并且在37℃和5％CO_2下用重组hIL12或可激活的hIL12的稀释系列刺激6小时。测试了未切割和切割的可激活IL12的活性。通过与活性MMP9一起孵育而生成切割的诱导型IL12。IL12活性通过使用Bio-Glo™试剂(Promega)量化荧光素酶活性来评估，这允许通过荧光读数来测量荧光素酶活性。结果在图9A-9C中示出。

[0495] 实施例31.MC38实验

[0496] 剂和处理

[0497]

组	N	剂	剂量	途径	时程
1	12	媒介物	-	腹膜内	每周两次x 2

2	8	WW0417	55μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
3	8	WW0517	55μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
4	8	WW0517	230μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
5	8	WW0517	700μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
6	8	WWW0520/0523	76μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
7	8	WWW0520/0523	315μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
8	8	WWW0520/0523	959μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
9	8	WWW0548/0524	88μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
10	8	WWW0548/0524	368μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
11	8	WWW0548/0524	1,120μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
12	8	WWW0548/0556	113μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
13	8	WWW0548/0556	474μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
14	8	WWW0548/0556	1,442μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
15	8	WW0475	68μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
16	8	WW0475	283μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
17	8	WW0475	861μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
10	8	WW0619	17μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
11	8	WW0619	35μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
12	8	WW0619	70μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
13	8	WW0619	700μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
14	8	WW0621/0523	24μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
15	8	WW0621/0523	48μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
16	8	WW0621/0523	96μg/动物	腹膜内	每周两次x 2
17	8	WW0621/0523	960μg/动物	腹膜内	每周两次x 2

[0498] 程序：

[0499] 用异氟醚麻醉小鼠以植入细胞以减少溃疡。将0％Matrigel中的5x10^{5}个MC38肿瘤细胞皮下提供给308只CR雌性C57BL/6小鼠的侧腹。细胞注射体积为0.1mL/小鼠。开始日期的小鼠年龄为8至12周。当肿瘤达到100-150mm^{3}的平均尺寸时进行配对，并开始处理。在起始时称体重，然后每两周一次直到结束。卡尺测量每两周进行一次，直到结束。任何不良反应立即报告。对单次观察到>30％的体重损失或连续三次测量到>25％的体重减轻的任何个体动物实施安乐死。任何平均体重损失>20％或死亡率>10％的组停止给药；该组不实施安乐死，并且允许恢复。在体重损失>20％的组中，对达到个体体重损失终点的个体实施安乐死。如果与组处理相关的体重损失恢复到原始体重的10％以内，则以较低的剂量或较低频率的给药日程恢复给药。根据具体情况，允许对非处理体重％恢复有例外。终点是肿瘤生长延迟(TGD)。单独地监测动物。实验的终点是肿瘤体积达到1500mm^{3}或45天，以先到者为准。响应者被跟踪的时间更长。当达到终点时，对动物实施安乐死。结果在图4-6中示出。

[0500] 样品融合蛋白构建体在表3中详述。在表3中，“L”是“接头”的缩写，并且“cleav.link.”是“可切割接头”的缩写。其他缩写“mIFNg”指示小鼠干扰素γ(IFNg)；“hAlbumin”指示人血清白蛋白(HSA)；“mAlbumin”指示小鼠血清白蛋白。

[0501] 实施例32.人干扰素PBMC测定

[0502] 将人PBMC从获得自健康供体的血液分离。分离后,将PBMC冷冻保存直至执行测定。对于该测定,将PBMC解冻并以100,000个细胞/孔悬浮铺板到补充有1.5%人血清白蛋白的X-Vivo培养基中。96孔圆底板用于该测定。在37℃和5%CO_2下,将细胞用重组人IFNα和可激活的人IFNα的稀释系列刺激48小时。测试了未切割和切割的可激活的IFNα的活性。通过与活性重组蛋白酶一起孵育而生成切割的诱导型IFNα。收集PBMC上清液并使用AlphaLISA作为响应量度来量化产生的CXCL-10(IP-10)的量。结果在图38A-38C中示出。

[0503] 表3:构建体排列表("6xHis"公开为SEQ ID NO:354)

[0504]

构建体名称	构建体描述
ACP01	(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP02	(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-小鼠

[0505]

	IFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP03	(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 IFNg-小鼠 IFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP50	(抗 EpCAM)-(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 IFNg-小鼠 IFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP51	(抗 EpCAM)-接头-(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP52	(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-(抗 EpCAM)-6xHis
ACP53	小鼠白蛋白-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-小鼠白蛋白-6xHis
ACP54	小鼠白蛋白-(可切割接头)-mIFNg-接头-mIFNg-(可切割接头)-小鼠白蛋白-6xHis
ACP30	(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP55	(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis-C-tag
ACP56	(抗 FOLR1)-接头-(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP57	(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-(抗 FOLR1)-6xHis
ACP58	(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-(抗 EpCAM)-6xHis
ACP59	(抗 FOLR1)-接头-(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP60	(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-(抗 FOLR1)-6xHis
ACP61	(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-mIFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-FN(CGS-2)-6xHis
ACP63	抗 FN CGS-2 scFv (Vh/Vl)-6xHis
ACP69	(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 IFNg
ACP70	小鼠 IFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠

[0506]

	IFNg-(可切割接头)-(抗 HSA)
ACP71	小鼠 IFNg-(可切割接头)-小鼠白蛋白-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-小鼠白蛋白
ACP72	小鼠白蛋白-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-小鼠白蛋白-(可切割接头)-小鼠 IFNg
ACP73	小鼠白蛋白-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-小鼠白蛋白-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-小鼠白蛋白
ACP74	小鼠白蛋白-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-5mer 接头-小鼠白蛋白-5mer 接头-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-小鼠白蛋白
ACP75	小鼠白蛋白-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-10mer 接头-小鼠白蛋白-10mer 接头-(可切割接头)-小鼠 IFNg-(可切割接头)-小鼠白蛋白
ACP78	(抗 HSA)-接头-小鼠_IFNg-接头-(抗 HSA)-接头-小鼠_IFNg-接头-(抗 HSA)_(不可切割_对照)
ACP134	抗 HSA-(可切割接头)-小鼠_IFNg-(可切割接头)-抗 HSA-(可切割接头)-小鼠_IFNg-(可切割接头)-抗 HSA-L-抗 FOLR1
ACP135	抗 FOLR1-L-HSA-(可切割接头)-小鼠_IFNg-(可切割接头)-HSA-(可切割接头)-小鼠_IFNg-(可切割接头)-HSA
ACP04	人 p40-鼠科动物 p35-6xHis
ACP05	人 p40-人 p35-6xHis
ACP34	小鼠 p35-(可切割接头)-小鼠 p40-6xHis
ACP35	小鼠 p35-GS-(可切割接头)-GS-小鼠 p40-6xHis
ACP36	(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 p40-小鼠 p35-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP37	(抗 EpCAM)-(抗 HSA)-(可切割接头)-小鼠 p40-小鼠 p35-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP79	(抗 EpCAM)-接头-(抗 HSA)-(可切割接头)-mIL12-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP80	(抗 HSA)-(可切割接头)-mIL12-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-(抗 EpCAM)-6xHis
ACP06	阻断剂 12-接头-(可切割接头)-人 p40-接头-小鼠 p35-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP07	阻断剂 12-接头-(可切割接头)-人 p40-接头-小鼠 p35-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-(抗 FOLR1)-6xHis

[0507]

ACP08	(抗FOLR1)-接头-阻断剂 12-接头-(可切割接头)-人 p40-接头-小鼠 p35-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP09	(抗 HSA)-接头-阻断剂 12-接头-(可切割接头)-人 p40-接头-小鼠 p35-6xHis
ACP10	(抗 HSA)-(可切割接头)-人 p40-L-小鼠 p35-(可切割接头)-接头-阻断剂 12-6xHis
ACP11	人_p40-接头-小鼠_p35-(可切割接头)-接头-阻断剂 12-接头-(抗 HSA)-6xHis
ACP91	人_p40-接头-小鼠_p35-接头-接头-阻断剂-接头-(抗 HSA)_(不可切割对照)
ACP136	人 p40-L-小鼠 p35-(可切割接头)-阻断剂
ACP138	人_p40-L-小鼠_p35-(可切割接头)-阻断剂-L-(抗 HSA)-L-FOLR1
ACP139	抗 FOLR1-L-人_p40-L-小鼠_p35-(可切割接头)-阻断剂 12-L-(抗 HSA)
ACP140	抗 FOLR1-(可切割接头)-人_p40-L-小鼠_p35-(可切割接头)-阻断剂 12-L-(抗 HSA)
ACP12	(抗 EpCAM)-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-阻断剂 2-6xHis
ACP13	(抗 EpCAM)-阻断剂 2-(抗 HSA)-(可切割接头)-IL2-6xHis
ACP14 (WW0045)	阻断剂 2-接头-(可切割接头)-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP15 (WW0047)	阻断剂 2-接头-(抗 HSA)-接头-(可切割接头)-IL2-6xHis
ACP16 (WW0048)	IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-(可切割接头)-阻断剂 2-6xHis
ACP17	(抗 EpCAM)-接头-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-(可切割接头)-阻断剂 2-6xHis
ACP18	(抗 EpCAM)-接头-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-vh(可切割接头)vl-6xHis
ACP19	IL2-(可切割接头)-接头-阻断剂 2-接头-(抗 HSA)-接头-(抗 EpCAM)-6xHis
ACP20 (WW0056)	IL2-(可切割接头)-阻断剂 2-6xHis
ACP21 (WW0057)	IL2-(可切割接头)-接头-阻断剂 2-6xHis
ACP22	IL2-(可切割接头)-接头-阻断剂-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-(抗 EpCAM)-6xHis

[0508]

ACP23	(抗 FOLR1)-(可切割接头)-阻断剂 2-接头-(可切割接头)-(抗 HSA)-(可切割接头)-IL2-6xHis
ACP24 (WW0074)	(阻断剂 2)-(可切割接头)-(IL2)-6xHis
ACP25 (WW0075)	阻断剂 2-接头-(可切割接头)-IL2-6xHis
ACP26	(抗 EpCAM)-接头-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-阻断剂_(NARA1 Vh/Vl)
ACP27	(抗 EpCAM)-接头-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-阻断剂_(NARA1 Vl/Vh)
ACP28	IL2-(可切割接头)-接头-阻断剂 2-(NARA1 Vh/Vl)-接头-(抗 HSA)-接头-(抗 EpCAM)
ACP29	IL2-(可切割接头)-接头-阻断剂 2-(NARA1 Vl/Vh)-接头-(抗 HSA)-接头-(抗 EpCAM)
ACP38	IL2-(可切割接头)-阻断剂-(抗 HSA)-(抗 EpCAM)-6xHis
ACP39	(抗 EpCAM)-(可切割接头)-(抗 HSA)-(可切割接头)-阻断剂 2-(可切割接头)-IL-2-6xHis
ACP40 (WW0076)	CD25ecd-接头-(可切割接头)-IL2-6xHis
ACP41 (WW0077)	IL2-(可切割接头)-接头-CD25ecd-6xHis
ACP42 (WW0078)	(抗 HSA)-接头-CD25ecd-接头-(可切割接头)-IL2-6xHis
ACP43 (WW0079)	IL2-(可切割接头)-接头-CD25ecd-接头-(抗 HSA)-6xHis
ACP44 (WW0080)	IL2-(可切割接头)-接头-CD25ecd-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP45 (WW0046)	(抗 HSA)-(可切割接头)-阻断剂 2-接头-(可切割接头)-IL2-6xHis
ACP46	IL2-(可切割接头)-接头 L-vh(可切割接头)vl-接头-(抗 HSA)-L-(抗 EpCAM)-6xHis
ACP47	(抗 EpCAM)-接头-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-阻断剂 2-6xHis
ACP48 (WW0054)	IL2-(可切割接头)-阻断剂 2-接头-(抗 HSA)-6xHis
ACP49 (WW0055)	IL2-(可切割接头)-接头-阻断剂 2-接头-(抗 HSA)-6xHis
ACP92	(抗 HSA)-(16mer 可切割接头)-IL2-(16mer 可切割接头)-(抗 HSA)-6XHis

[0509]

ACP93	(抗 EpCAM)-(抗 HSA)-(抗 EpCAM)-阻断剂 2-(可切割接头)-IL2-6xHis
ACP94	(抗 EpCAM)-(抗 HSA)-阻断剂 2-(可切割接头)-IL2-6xHis
ACP95	(抗 EpCAM)-(抗 HSA)-(可切割接头)-IL2-6xHis
ACP96	(抗 EpCAM)-(16mer 可切割接头)-IL2-(16mer 可切割接头)-(抗 HSA)
ACP97	(抗 EpCAM)-(抗 HSA)-(可切割接头)-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP99	(抗 EpCAM)-接头-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP100	(抗 EpCAM)-接头-IL2-6xHis
ACP101 (WW0061)	IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-6xHis
ACP102	(抗 EpCAM)-(可切割接头)-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-阻断剂-6xHis
ACP103	IL2-(可切割接头)-接头-阻断剂 2-接头-(抗 HSA)-接头-(抗 I-FOLR1)-6xHis
ACP104	(抗 FOLR1)-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-阻断剂 2-6xHis
ACP105	阻断剂 2-接头-(可切割接头)-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-(抗 FOLR1)-6xHis
ACP106	(抗 FOLR1)-接头-(抗 HSA)-(可切割接头)-阻断剂-接头-(可切割接头)-IL2-6xHis
ACP107	阻断剂 2-接头-(抗 HSA)-(可切割接头)-IL2-接头-(抗 FOLR1)-6xHis
ACP108	(抗 EpCAM)-IL2-(双可切割接头)-(抗 HSA)-接头-阻断剂-6xHis
ACP117	抗 FN CGS-2 scFv (Vh/Vl)-6xHis
ACP118	NARA1 Vh/Vl 不可切割
ACP119	NARA1 Vh/Vl 可切割
ACP120	NARA1 Vl/Vh 不可切割
ACP121	NARA1 Vl/Vh 可切割
ACP124 (WW0159)	IL2-接头-(抗 HSA)-接头-接头-阻断剂_(不可切割_对照)
ACP132 (WW0177)	IL2-L-HSA
ACP141 (WW0178)	IL2-L-人_白蛋白

[0510]

ACP142 (WW0179)	IL2-(可切割接头)-人_白蛋白
ACP144	IL2-(可切割接头)-HSA-(可切割接头)阻断剂-L-(抗 FOLR1)
ACP145	抗 FOLR1-L-IL2-(可切割接头)-HSA-接头-(可切割接头)-阻断剂 2
ACP146	抗 FOLR1-(可切割接头)-IL2-(可切割接头)-HSA-接头-(可切割接头)-阻断剂 2
ACP133 (WW0196)	IL2-6xHis
ACP147	IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头-(可切割接头)-阻断剂 2-L-(抗 EpCAM)
ACP148	(抗 EpCAM)-L-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-L-(可切割接头)-阻断剂 2
ACP149	(抗 EpCAM)-(可切割接头)-IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-L-(可切割接头)-阻断剂 2
ACP31	(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNa1-(可切割接头)-(抗 HSA)
ACP32	(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNa1(N+C 截短)-(可切割接头)-(抗 HSA)
ACP33	(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNa1(C 截短)-(可切割接头)-(抗 HSA)
ACP131	mIFNa1
ACP125	抗 HSA-(可切割接头)-mIFNa1
ACP126	mIFNa1-(可切割接头)-(抗 HSA)
ACP127	小鼠_白蛋白-(可切割接头)-mIFNa1-(可切割接头)-小鼠_白蛋白
ACP128	小鼠_白蛋白-(可切割接头)-mIFNa1
ACP129	mIFNa1-(可切割接头)-mAlb
ACP150	(抗 FOLR1)-L-(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNa1-(可切割接头)-(抗 HSA)
ACP151	抗 FOLR1-L-(抗 HSA)-(可切割接头)-mIFNa1-(可切割接头)-(抗 HSA)-L-(抗 FOLR1)
ACP152	(抗 HSA)-L-mIFNa1-L-(抗 HSA)_(不可切割_对照)
ACP153 (WW0201)	IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头(可切割接头)-阻断剂 2
ACP154 (WW0202)	IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头(可切割接头)-阻断剂 2

[0511]

ACP155 (WW0203)	IL2-(可切割接头)-(抗 HSA)-接头(可切割接头)-阻断剂 2
ACP156 (WW0204)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(X=接头 4_阻断剂=Vh-Vl)
ACP157 (WW0205)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(X=接头 5_阻断剂=Vh-Vl)
ACP200	mAlb(D3)-X-小鼠-IFNa-X-mAlb(D3)_(X=接头 1)
ACP201	mAlb(D1-L-D3)-X-小鼠-IFNa-X-mAlb(D1-L-D3)_(X=接头 1)
ACP202	HSA-X-mIFNa1-X-HSA_(X=接头 1+17aa)
ACP203	HSA-X-mIFNa1-X-HSA_(X=接头 2)
ACP204	HSA-X-mIFNa1-X-HSA_(X=接头 3)
ACP205	HSA-X-mIFNa1-X-HSA_(X=接头 4)
ACP206	HSA-X-人_IFNA2b-X-HSA_(X=接头 2)
ACP207	HSA-X-人_IFNA2b-X-HSA_(X=接头 3)
ACP208	HSA-X-人_IFNA2b-X-HSA_(X=接头 4)
ACP211	HSA-X-小鼠-IFNg-X-IFNa-X-小鼠-IFNg-X-HSA_(X=接头 1)
ACP213	mAlb(D3)-X-小鼠-IFNg-X-mAlb(D3)-X-小鼠 -IFNg-X-mAlb(D3)(X=接头 1)
ACP214	mAlb(D1-L-D3)-X-小鼠-IFNg-X-mAlb(D1-L-D3)-X-小鼠-IFNg-X-mAlb(D1-L-D3)_(X=接头 1)
ACP215	HSA-X-小鼠-IFNg-X-HSA-X-小鼠-IFNg-X-HSA_(X=接头 1+17aa)
ACP240	HSA-L-人_p40-L-小鼠_p35-LL-阻断剂_(不可切割;阻断剂=Vl/Vh)
ACP241	mAlb-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=Vl/Vh)
ACP242	人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂-X-mAlb_(X=接头 1;阻断剂=Vl/Vh)
ACP243	mIgG1_Fc-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(X=接头 l;阻断剂=Vl/Vh)
ACP244	人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂-X-mIgG1_Fc_(X=接头 l;阻断剂=Vl/Vh)
ACP245	HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂(可切割)_(X=接头 1;阻断剂=Vl-X-Vh)
ACP247	HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂 =3CYT5;X=接头 1)

[0512]

ACP284	HSA-X-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Vl/Vh;X=接头 1)
ACP285	HSA-X-人_p40_C199S-L-小鼠_p35_C92S-XL-阻断剂_(阻断剂=_Vl/Vh;X=接头 1)
ACP286	HSA-X-人 p40-L(4xG4S (SEQ ID NO: 453))-小鼠 p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Vl/Vh;X=接头 1)
ACP287	HSA-X-人_p40_小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Vl/Vh_VH44-VL100_二硫键;X=接头 1)
ACP288	HSA-X-人_p40_小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Vl/Vh_VH105-VL43_二硫键;X=接头 1)
ACP289 (WW0233)	Geneart_WW0048_IL2-X-HSA-LX-阻断剂_融合_蛋白-6xHis
ACP290 (WW0234)	IL2-X-HSA-LX-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=3TOW69)
ACP291 (WW0235)	IL2-X-HSA-LX-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=3TOW85)
ACP292 (WW0236)	IL2-X-HSA-LX-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=2TOW91)
ACP296 (WW0250)	IL2-X-HSA-LX-阻断剂(可切割)_(X=接头 1;阻断剂=Vh-X-Vl)
ACP297 (WW0251)	IL2-X-HSA-LX-阻断剂(A46L)_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP298 (WW0252)	IL2-X-HSA-LX-阻断剂(A46G)_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP299 (WW0253)	IL2(Cys145Ser)-X-HSA-LX-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP300 (WW0255)	IL2-X-hAlb-LX-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP302 (WW0296)	IL2-X-mAlb-LX-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP303	mAlb-X-IL2(N 端-41)-X-mALB_(X=接头 1)
ACP304 (WW0302)	IL2-X-HSA-LX-阻断剂-XL-CD25ecd_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP305 (WW0303)	CD25ecd-LX-IL2-X-HSA-LX-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP306 (WW0304)	IL2-XL-CD25ecd-X-HSA-LX-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP309 (WW0307)	IL2-X-HSA-LX-阻断剂(A46S)_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)

[0513]

ACP310 (WW0308)	IL2-X-HSA-LX-阻断剂(QAPRL_FR2)_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP311 (WW0316)	IL2-X-IgG4_Fc(S228P)-LX-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP312 (WW0317)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP313 (WW0318)	IL2-XL-阻断剂-X-IgG4_Fc(S228P)_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP314 (WW0354)	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(X=接头 1;阻断剂=Vh/Vl)
ACP336 (WW0414)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh-X-Vl_A46S;X=接头 2)
ACP337 (WW0415)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_A46S;X=接头 2)
ACP338 (WW0416)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.F03_Vh-X-Vl;X=接头 2)
ACP339 (WW0417)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl;X=接头 2)
ACP340 (WW0418)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP341 (WW0419)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=Hu3TOW85_A;X=接头 2)
ACP342 (WW0420)	CD25ecd_C213S-LX-IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02Vh-X-Vl_A46S;X=接头 2)
ACP343 (WW0421)	CD25ecd_C213S-LX-IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_A46S;X=接头 2)
ACP344 (WW0422)	CD25ecd_C213S-LX-IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.F03_Vh-X-Vl;X=接头 2)
ACP345 (WW0423)	CD25ecd_C213S-LX-IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.F03Vh/Vl;X=接头 2)
ACP346 (WW0424)	CD25ecd_C213S-LX-IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP347 (WW0425)	CD25ecd_C213S-LX-IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=Hu3TOW85_A;X=接头 2)
ACP348 (WW0426)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh-X-Vl_A46S;X=接头 2)
ACP349	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂

[0514]

(WW0427)	=VHVL.F2.high.A02_Vh\Vl_A46S;X=接头 2)
ACP350 (WW0428)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh-X-Vl;X=接头 2)
ACP351 (WW0429)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh\Vl;X=接头 2)
ACP352 (WW0430)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP353 (WW0431)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =Hu3TOW85_A;X=接头 2)
ACP354 (WW0432)	IgG4_Fc(S228P)-X-CD25ecd_C213S-LX-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh-X-Vl_A46S;X=接头 2)
ACP355 (WW0433)	IgG4_Fc(S228P)-X-CD25ecd_C213S-LX-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh\Vl_A46S;X=接头 2)
ACP356 (WW0434)	IgG4_Fc(S228P)-X-CD25ecd_C213S-LX-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.F03_Vh-X-Vl;X=接头 2)
ACP357 (WW0435)	IgG4_Fc(S228P)-X-CD25ecd_C213S-LX-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.F03Vh\Vl;X=接头 2)
ACP358 (WW0436)	IgG4_Fc(S228P)-X-CD25ecd_C213S-LX-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP359 (WW0437)	IgG4_Fc(S228P)-X-CD25ecd_C213S-LX-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=Hu3TOW85_A;X=接头 2)
ACP371 (WW0513)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =Vh/Vl_VH44-VL100_二硫键;X=接头 2)
ACP372 (WW0514)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键;X=接头 2)
ACP373 (WW0515)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_VH44-VL100_二硫键;X=接头 2)
ACP374 (WW0516)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键;X=接头 2)
ACP375 (WW0517)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH44-VL100_二硫键;X=接头 2)
ACP376 (WW0521)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键 X=

[0515]

	接头 2)
ACP377 (WW0519)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=Hu2TOW91_A;X=接头 2)
ACP378 (WW0520)	IL2-X-抗 HSA-LX-重链_阻断剂_Fab_(阻断剂=VH-CHl;X=接头 2)
ACP379 (WW0521)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-重链_阻断剂_Fab_(Blocket=VH-CHl;X=接头 2)
ACP383 (WW0525)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=Vh/Vl_VH44-VL100_二硫键;X=接头 2)
ACP38 (WW05264)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键;X=MMP14-l)
ACP385 (WW0527)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_VH44-VL100_二硫键;X=接头 2)
ACP386 (WW0528)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键;X=接头 2)
ACP387 (WW0529)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH44-VL100_二硫键;X=接头 2)
ACP388 (WW0530)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键;X=接头 2)
ACP389 (WW0531)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=Hu2TOW91_A;X=接头 2)
ACP390 (WW0532)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_A46S_VH44-VL100_二硫键;X=接头 2)
ACP391 (WW0533)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_A46S_VH44-VL100_二硫键;X=接头 2)
ACP392 (WW0534)	IL2-XL-CD25ecd_C213S-X-HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh_G44C_Vl_A46S_G100C;X=接头 2)
ACP393 (WW0535)	IL2-XL-CD25ecd_C213S-X-HSA-LX-阻断剂_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_Vh_Q105C_Vl_A43C;X=接头 2)
ACP394	IL2-XL-CD25ecd_C213S-X-HSA-LX-阻断剂_(阻断剂

[0516]

(WW0536)	=VHVL.F2.high.F03_Vh_G44C_Vl_G100C;X=接头 2)
ACP395 (WW0537)	IL2-XL-CD25ecd_C213S-X-HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_VhQ105C_Vl_A43C;X=接头 2)
ACP396 (WW0538)	IL2-XL-CD25ecd_C213S-X-HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =Hu2TOW91_A;X=接头 2)
ACP397 (WW0539)	IL2-XL-CD25ecd_C213S-X-HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP398 (WW0540)	IL2-XL-CD25ecd_C213S-X-HSA-LX-重链_阻断剂 _Fab_(阻断剂=VH-CHl;X=接头 2)
ACP399	阻断剂-XL-HSA-X-IL2(N 端-41)-X-HSA_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh_G44C_Vl_A46S_G100C;X= 接头 2)
ACP400	阻断剂-XL-HSA-X-IL2(N 端-41)-X-HSA_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh_Q105C_Vl_A43C;X=接头 2)
ACP401	阻断剂-XL-HSA-X-IL2(N 端-41)-X-HSA_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh_G44C_Vl_G100C;X=接头 2)
ACP402	阻断剂-XL-HSA-X-IL2(N 端-41)-X-HSA_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh_Q105C_Vl_A43C;X=接头 2)
ACP403	阻断剂-XL-HSA-X-IL2(N 端-41)-X-HSA_(阻断剂 =Hu2TOW91_A;X=接头 2)
ACP404	阻断剂-XL-HSA-X-IL2(N 端-41)-X-HSA_(阻断剂 =Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP405	重链_阻断剂_Fab-XL-HSA-X-IL2(N 端 -41)-X-HSA_(阻断剂=VH-CHl;X=接头 2)
ACP406 (WW0548)	mIgG1_Fc(S228P)-X-IL2-LX-重链_阻断剂_Fab_(阻断 剂=VH-CHl;X=接头 2)
ACP407 (WW0549)	mIgG1_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_VH44-VL100_二硫键;X= 接头 2)
ACP408 (WW0550)	mIgG1_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/VlA46S_VH44-VL100_二硫 键;X=接头 2)
ACP409 (WW0551)	mIgGl_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键 1;X=接头 2)
ACP410 (WW0552)	mIgG1_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH44-VL100_二硫键 l;X= 接头 2)

[0517]

ACP411 (WW0553)	mIgGl_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键 l;X= 接头 2)
ACP412 (WW0554)	mIgG1_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =Hu2TOW91_A;X=接头 2)
ACP413 (WW0555)	CD25_213S-L-κ_阻断剂_Fab_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_A46S_κ)
ACP414 (WW0556)	CD25_213S-L-κ_阻断剂_Fab_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_κ)
ACP415 (WW0557)	IL2-XL-阻断剂-L-CD25_213S-X-HSA_阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh_G44C_Vl_A46S_Gl00C;X=接 头 2)
ACP416 (WW0558)	IL2-XL-阻断剂-L-CD25_213S-X-HSA_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh_Ql05C_Vl_A43C;X=接头 2)
ACP417 (WW0559)	IL2-XL-阻断剂-L-CD25_213S-X-HSA_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh_G44C_Vl_G100C;X=接头 2)
ACP418 (WW0560)	IL2-XL-阻断剂-L-CD25_213S-X-HSA_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh_Q105C_Vl_A43C;X=接头 2)
ACP419 (WW0561)	IL2-XL-阻断剂-L-CD25_213S-X-HSA_(阻断剂 =Hu2TOW91_A;X=接头 2)
ACP420 (WW0562)	IL2-XL-阻断剂-L-CD25_213S-X-HSA_(阻断剂 =Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP421 (WW0563)	HSA-X-阻断剂-L-CD25_213S-LX-IL2_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh_G44C_Vl_A46S_G100C;X= 接头 2)
ACP422 (WW0564)	HSA-X-阻断剂-L-CD25_213S-LX-IL2_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh_Q105C_Vl_A43C;X=接头 2)
ACP423 (WW0565)	HSA-X-阻断剂-L-CD25_213S-LX-IL2_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh_G44C_Vl_G100C;X=接头 2)
ACP424 (WW0566)	HSA-X-阻断剂-L-CD25_213S-LX-IL2_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh_Q105C_Vl_A43C;X=接头 2)
ACP425 (WW0567)	HSA-X-阻断剂-L-CD25_213S-LX-IL2_(阻断剂 =Hu2TOW91_A;X=接头 2)
ACP426 (WW0568)	HSA-X-阻断剂-L-CD25_213S-LX-IL2_(阻断剂 =Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP427 (WW0569)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂 1-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.A02_Vh_G44C_Vl_A46S_G100C, 阻断剂 2=Hu2TOW91_A;X=接头 2)

[0518]

ACP428 (WW0570)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂 1-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.A02_Vh_Q105C_Vl_A43C, 阻断剂 2=Hu2TOW91_A;X=接头 2)
ACP429 (WW0571)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂 1-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.F03_Vh_G44C_Vl_G100C, 阻断剂 2=Hu2TOW91_A;X=接头 2)
ACP430 (WW0572)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂 1-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.F03_Vh_Q105C_Vl_A43C, 阻断剂 2=Hu2TOW91_A;X=接头 2)
ACP431 (WW0573)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂 1-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.A02_Vh_G44C_Vl_A46S_G100C, 阻断剂 2=Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP432 (WW0574)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂 1-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.A02_Vh_Q105C_Vl_A43C, 阻断剂 2=Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP433 (WW0575)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂 1-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.F03_Vh_G44C_Vl_G100C, 阻断剂 2=Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP434 (WW0576)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂 1-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.F03_Vh_Q105C_Vl_A43C, 阻断剂 2=Hu2TOW91_B;X=接头 2)
ACP439 (WW0581)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.C07_Vh/Vl;X=接头 2)
ACP440 (WW0582)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.C07_Vh/Vl_A46S;X=接头 2)
ACP441 (WW0583)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.C07_Vh/Vl_A46L;X=接头 2)
ACP442 (WW0584)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.C07_Vh/Vl_A46S_VH44-VL100_二硫键;X=接头 2)
ACP443 (WW0585)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.C07_Vh/Vl_A46L_VH44-VL100_二硫键;X=接头 2)
ACP444 (WW0586)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.C07_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键;X=接头 2)
ACP445 (WW0587)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh-X-Vl_A46L;X=接头 2)

[0519]

ACP446 (WW0588)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_A46L;X=接头 2)
ACP447 (WW0589)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_A46L_VH44-VL100_二硫键;X=接头 2)
ACP451 (WW0615)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_A46S;X=接头 3)
ACP452 (WW0616)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl;X=接头 3)
ACP453 (WW0617)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_A46S_VH44-VL100_二硫键;X=接头 3)
ACP454 (WW0618)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键 l;X=接头 3)
ACP455 (WW0619)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH44-VL100_二硫键;X=接头 3)
ACP456 (WW0620)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键 X=接头 3)
ACP457 (WW0621)	IL2-X-抗 HSA-LX-重链_阻断剂_Fab_(阻断剂 =VH-CH1;X=接头 3)
ACP458 (WW0622)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-重链_阻断剂 _Fab_(Blocket=VH-CH1;X=接头 3)
ACP459 (WW0623)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh\Vl_A46S;X=接头 3)
ACP460 (WW0624)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh\Vl;X=接头 3)
ACP461 (WW0625)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_A46S_VH44-VL100_二硫键;X=接头 3)
ACP462 (WW0626)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键 l;X=接头 3)
ACP463 (WW0627)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH44-VL100_二硫键 l;X=接头 3)

[0520]

ACP464 (WW0628)	IgG4_Fc(S228P)-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键 l;X= 接头 3)
ACP465 (WW0629)	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh\Vl_A46S;X=接头 3)
ACP466 (WW0630)	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh\Vl;X=接头 3)
ACP467 (WW0631)	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_A46S_VH44-VL100_二硫 键;X=接头 3)
ACP468 (WW0632)	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键 l;X= 接头 3)
ACP469 (WW0633)	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH44-VL100_二硫键 l;X= 接头 3)
ACP470 (WW0634)	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh/Vl_VH105-VL43_二硫键 l;X= 接头 3)
ACP471 (WW0642)	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-重链_阻断剂_Fab_(阻断剂 =VH-CHl;X=接头 3)
WW0301	IL2-X-抗 HSA-LL-阻断剂_(X=接头 1_阻断剂=Vh-Vl)
WW0353	IL2-X-mIgG1_Fc-LX-阻断剂_(X=接头 1_阻断剂 =Vh-Vl)
WW0355	IL2-XL-阻断剂-X-mIgG1_Fc_(X=接头 1_阻断剂 =Vh-Vl)
WW0365	IL-2-L-抗 HSA-LX-阻断剂_(代_替_WW0048_IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂)_(X=接头 1)
WW0366	IL-2-X-抗 HSA_(GeneArt_形_式_WW0061)_(X=接头 1)
WW0472	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh-X-Vl_A46S_X=接头 2)
WW0473	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.A02_Vh-Vl_A46S_X=接头 2)
WW0474	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh-X-Vl_X=接头 2)
WW0475	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂 =VHVL.F2.high.F03_Vh-Vl_X=接头 2)

[0521]

WW0476	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=Hu2TOW91_B_X=接头 2)
WW0477	mIgG1_Fc-X-IL2-LX-阻断剂_(阻断剂=Hu3TOW85_A_X=接头 2)
WW0641	抗 HSA-X-人_p40_小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Vl/Vh_VH105-VL43 二硫键;X=接头 l)
WW0649	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Vl/Vh_X=接头 2)
WW0650	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Vl/Vh_X=接头 2)
WW0651	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Vl/Vh_X=接头 3)
WW0652	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Vl/Vh_X=接头 3)
WW0662	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt1_Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0663	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt1_Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0664	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt2_Lv_N31E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0665	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt2_Lv_N31E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0666	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt3_LV_S30D-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0667	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt3_LV_S30D-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0668	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt4_LV_S30D_N31E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0669	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt4_LV_S30D_N31E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0670	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt5_Lv_S30D_N31E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0672	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt6_Lv_R27E_T32D(L 带电_16(combo2))_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0673	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂

		=Opt6_Lv_R27E_T32D(L 带电_16(combo2))_Vl/Vh_X=接头 2)
	WW0674	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt7_Lv_S30E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
	WW0675	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt7_Lv_S30E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
	WW0676	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt8_Lv_S30E N31E_Vl/Vh_X=接头 2)
	WW0677	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt8_Lv_S30E N31E_Vl/Vh_X=接头 2)
	WW0678	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt9_Lv_N31E-Hv_D53E_Vl/Vh_X=接头 2)
	WW0679	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt9_Lv_N31E-Hv_D53E_Vl/Vh_X=接头 2)
	WW0680	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt1_Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 3
	WW0681	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt1_Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 3)
[0522]	WW0682	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt2_Lv_N31E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 3
	WW0683	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt2_Lv_N31E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 3)
	WW0684	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt3_LV_S30D-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 3
	WW0685	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt3_LV_S30D-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 3)
	WW0686	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt4_LV_S30D_N31E_Vl/Vh_X=接头 3
	WW0687	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt4_LV_S30D_N31E_Vl/Vh_X=接头 3)
	WW0688	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt5_Lv_S30D_N31E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 3
	WW0689	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt5_Lv_S30D_N31E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 3)
	WW0690	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂

[0523]

	=Opt6_Lv_R27E_T32D(L 带电 16(combo2))_Vl/Vh_X=接头 3
WW0691	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt6_Lv_R27E_T32D(L 带电 16(combo2))_Vl/Vh_X=接头 3)
WW0692	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt7_Lv_S30E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 3
WW0693	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt7_Lv_S30E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 3)
WW0694	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt8_Lv_S30E_N31E_Vl/Vh_X=接头 3
WW0695	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-阻断剂_(阻断剂=Opt8_Lv_S30E_N31E_Vl/Vh_X=接头 3)
WW0698	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0699	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0700	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_N31E_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0701	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_N31E_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0702	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0703	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0704	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_N31E_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0705	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_N31E_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0706	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_R27E_T32D_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0707	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_R27E_T32D_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0708	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30E_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0709	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30E_IGLC2-01_X=接头 2)

[0524]

WW0710	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30E_N31E_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0711	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30E_N31E_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0712	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0713	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0714	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_N31E_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0715	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_N31E_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0716	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0717	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0718	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_N31E_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0719	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_N31E_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0720	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_R27E_T32D_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0721	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_R27E_T32D_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0722	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30E_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0723	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30E_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0724	抗 HSA-X-人_p40-L-小鼠_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30E_N31E_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0725	抗 HSA-X-人_p40-L-人_p35-XL-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30E_N31E_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0726	Fab_重链_阻断剂_(阻断剂=IL-12_重链_Fab_IgGl_Fab)
WW0727	Fab_重链_阻断剂_(阻断剂=IL-12_重链_Fab_D53E_D61E_IgGl_Fab)

[0525]

WW0728	Fab_重链_阻断剂_(阻断剂=IL-12_重链_Fab_D53E_IgGl_Fab)
WW0765	人_p40-L-小鼠_p35-X-抗 HSA-L-阻断剂_(阻断剂=Opt1_Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0766	人_p40-L-人_p35-X-抗 HSA-L-阻断剂_(阻断剂=Opt1_Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0767	人_p40-L-小鼠_p35-X-抗 HSA-L-阻断剂_(阻断剂=Opt5_Lv_S30D_N31E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0768	人_p40-L-人_p35-X-抗 HSA-L-阻断剂_(阻断剂=Opt5_Lv_S30D_N31E-Hv_D53E_D61E_Vl/Vh_X=接头 2)
WW0769	人_p40-L-小鼠_p35-X-抗 HSA-L-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0770	人_p40-L-人_p35-X-抗 HSA-L-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0771	人_p40-L-小鼠_p35-X-抗 HSA-L-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_N31E_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0772	人_p40-L-人_p35-X-抗 HSA-L-Fab_λ_阻断剂_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_N31E_IGLC2-01_X=接头 2)
WW0796	人_p40-L-小鼠_p35-X-抗 HSA-L-阻断剂_(阻断剂=Opt1_Hv_D53E_D61E_Vl-Vh_X=接头 3)
WW0797	人_p40-L-人_p35-X-抗 HSA-L-阻断剂_(阻断剂=Opt1_Hv_D53E_D61E_Vl-Vh_X=接头 3)
WW0798	人_p40-L-小鼠_p35-X-抗 HSA-L-阻断剂_(阻断剂=Opt5_Lv_S30D_N31E-Hv_D53E_D61E_Vl-Vh_X=接头 3)
WW0799	人_p40-L-人_p35-X-抗 HSA-L-阻断剂_(阻断剂=Opt5_Lv_S30D_N31E-Hv_D53E_D61E_Vl-Vh_X=接头 3)
WW0800	人_p40-L-小鼠_p35-X-抗 HSA-L-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0801	人_p40-L-人_p35-X-抗 HSA-L-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_IGLC2-01_X=接头 3)
WW0802	人_p40-L-小鼠_p35-X-抗 HSA-L-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_N31E__IGLC2-01_X=接头 3)
WW0803	人_p40-L-人_p35-X-抗 HSA-L-Fab_λ_阻断剂_(阻断剂=λ_Fab_S30D_N31E__IGLC2-01_X=接头 3)

[0526]

WW0643	HSA-X-mIFNa11-X-HSA_(X=接头 2)
WW0644	HSA-X-mIFNa11-X-HSA_(X=接头 3)
WW0645	HSA-X-人_IFNA14-X-HSA_(X=接头 2)
WW0646	HSA-X-人_IFNA14-X-HSA_(X=接头 3)
WW0647	小鼠_IFNA11
WW0648	人_IFNA14
WW0781	HSA-X-人_IFNA2b_T129E-X-HSA_(X=接头 2)
WW0782	HSA-X-人_IFNA14_N95D-X-HSA_(X=接头 2)
WW0783	HSA-X-人_IFNA14_N25D_S27P_N95D-X-HSA_(X=接头 2)
WW0784	人_IFNA2b_T129E
WW0785	人_IFNA14_N95D
WW0786	人_IFNA14_N25D_S27P_N95D
WW0815	mAlb-X-mIFNa1-X-mAlb_(X=接头 3)
WW0816	mAlb-X-mIFNa11-X-mAlb_(X=接头 3)
WW0817	抗 HSA-X-mIFNa1-X-mAlb_(X=接头 3)
WW0818	抗 HSA-X-mIFNa1l-mAlb_(X=接头 3)
WW0819	mAlb-X-mIFNa1-X-抗 HSA_(X=接头 3)
WW0820	mAlb-X-mIFNa11-抗 HSA_(X=接头 3)
WW0821	Alb-X-人_IFNA2b-X-Alb_(X=接头 3)
WW0822	Alb-X-人_IFNA14-X-Alb_(X=接头 3)
WW0831	Alb-X-IFNa8-X-Alb_(X=接头 3)
WW0832	Alb-X-IFNa16-Alb_(X=接头 3)
WW0833	抗 HSA-X-IFNa8-X-抗 HSA_(X=接头 3)
WW0834	抗 HSA-X-IFNa16-X-抗 HSA_(X=接头 3)
WW0737	HSA-X-mIFNb-X-HSA_(X=接头 2)
WW0738	HSA-X-mIFNb-X-HSA_(X=接头 3)
WW0739	HSA-X-mIFNb_C38S-X-HSA_(X=接头 2)
WW0740	HSA-X-mIFNb_C38S-X-HSA_(X=接头 3)
WW0741	HSA-X-人_IFNB-X-HSA_(X=接头 2)
WW0742	HSA-X-人_IFNB-X-HSA_(X=接头 3)
WW0743	HSA-X-人_IFNB_C38S-X-HSA_(X=接头 2)
WW0744	HSA-X-人_IFNB_C38S-X-HSA_(X=接头 3)
WW0745	小鼠_IFNb
WW0746	小鼠_IFNb_C38S
WW0747	人_IFNB
WW0748	人_IFNAB_C38S

[0527]

WW0787	HSA-X-人_IFNB_N101Q-X-HSA_(X=接头 2)
WW0788	HSA-X-人_IFNB_N101Q_C38S-X-HSA_(X=接头 2)
WW0789	人_IFNB_N101Q
WW0790	人_IFNB_C38S_N101Q
WW0729	IL2-L-抗 HSA-LL-重链_阻断剂_Fab_(阻断剂 =VH-CH1_不可切割)
WW0734	IL2-X-抗 HSA-LL-重链_阻断剂_Fab_(阻断剂 =VH-CHl_X=接头 l)
WW0735	IL2-X-抗 HSA-LL-重链_阻断剂_Fab_(阻断剂 =VH-CHl_X=接头 2)
WW0736	IL2-X-抗 HSA-LL-重链_阻断剂_Fab_(阻断剂 =VH-CHl_X=接头 3)
WW0792	抗 IL-2_Fab_重链_IgG1_阻断剂_His_tag
WW0061	IL2-X-抗 HSA_Fusion_(X=接头 1)
ACP293 (WW0237)	3TOW69sdAb
ACP294 (WW0238)	3TOW85sdAb
ACP295 (WW0239)	2TOW91sdAb
ACP315 (WW0368)	Hu2TOW91_A
ACP316 (WW0369)	Hu2TOW91_B
ACP317 (WW0370)	Hu2TOW91_C
ACP318 (WW0371)	Hu2TOW91_D
ACP319 (WW0372)	HE_LM_2TOW91
ACP320 (WW0373)	HE_L_2TOW91
ACP321 (WW0374)	Hu3TOW85_A
ACP322 (WW0375)	Hu3TOW85_B
ACP323 (WW0376)	Hu3TOW85_C
ACP324 (WW0377)	Hu3TOW85_D

[0528]

ACP325 (WW0378)	HE_LM_3TOW85
ACP326 (WW0379)	HE_L_3TOW85
ACP327 (WW0380)	HE_LM_R45L_3TOW85
ACP328 (WW0381)	Hu3TOW69_A
ACP329 (WW0382)	Hu3TOW69_B
ACP330 (WW0383)	Hu3TOW69_C
ACP331 (WW0384)	Hu3TOW69_D
ACP332 (WW0385)	Hu3TOW69_E
ACP333 (WW0386)	HE_LM_3TOW69
ACP334 (WW0387)	HE_L_3TOW69
ACP335 (WW0388_	HE_LM_R45L_3TOW69
ACP360 (WW0438)	Vh-Vl_3xG4S_A46S ("3xG4S"公开为 SEQ ID NO: 452)
ACP361(WW0439)	Vh-Vl_3xG4S_A46S ("3xG4S"公开为 SEQ ID NO: 452)
ACP362 (WW0440)	Vh-X-Vl_X=接头 2
ACP363 (WW0441)	Vh-X-Vl_X=接头 2_A46S
ACP364 (WW0442)	VHVL.F2.high.A02_Vh-Vl_3xG4S ("3xG4S"公开为 SEQ ID NO: 452)
ACP365 (WW0443)	VHVL.F2.high.A02_Vh-Vl_3xG4S_A46S ("3xG4S"公开为 SEQ ID NO: 452)
ACP366(WW0444)	VHVL.F2.high.A02_Vh-X-Vl_X=接头 2
ACP367 (WW0445)	VHVL.F2.high.A02_Vh-X-Vl_X=接头 2_A46S
ACP368 (WW0446)	VHVL.F2.high.F03_Vh-Vl_3xG4S ("3xG4S"公开为 SEQ ID NO: 452)
ACP369 (WW0449)	VHVL.F2.high.F03_Vh-X-Vl_X=接头 2

[0529]

ACP370 (WW0450)	VHVL.F2.high.C07_Vh-Vl_3xG4S ("3xG4S"公开为 SEQ ID NO: 452)
ACP380 (WW0522)	κ_阻断剂_Fab_(阻断剂=κ)
ACP381 (WW0523)	κ_阻断剂_Fab_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_A46S_κ)
ACP382 (WW0524)	κ_阻断剂_Fab_(阻断剂=VHVL.F2.high.F03_κ)
ACP434 (WW0576)	IL2-X-抗 HSA-LX-阻断剂 1-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.F03_Vh_Q105C_Vl_A43C 阻断剂 2=Hu2TOW91_B_X=接头 2)
ACP435 (WW0577)	κ_阻断剂 1_Fab-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.A02_A46S_κ_阻断剂 2=Hu2TOW91_A)
ACP436 (WW0578)	κ_阻断剂 1_Fab-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.A02_A46S_κ_阻断剂 2=Hu2TOW91_B)
ACP437 (WW0579)	κ_阻断剂 1_Fab-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.F03_κ_阻断剂 2=Hu2TOW91_A)
ACP438 (WW0580)	κ_阻断剂 1_Fab-L-阻断剂 2_(阻断剂 1=VHVL.F2.high.F03_κ_阻断剂 2=Hu2TOW91_B)
ACP448 (WW0590)	κ_阻断剂_Fab_(阻断剂=VHVL.F2.high.C07_A46S_κ)
ACP449 (WW0591)	κ_阻断剂_Fab_(阻断剂=VHVL.F2.high.C07_A46L_κ)
ACP450 (WW0592)	κ_阻断剂_Fab_(阻断剂=VHVL.F2.high.A02_A46L_κ)

[0530] 序列表

[0531]

SEQ ID NO.	名称	序列
1	人IL-2	MYRMQLLSCI ALSLALVTNS APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIISTLT
2	人血清白蛋白	MKWVTFISLL FLFSSAYSRG VFRRDAHKSE VAHRFKDLGE ENFKALVLIA FAQYLQQCPF EDHVKLVNEV TEFAKTCVAD ESAENCDKSL HTLFGDKLCT VATLRETYGE MADCCAKQEP ERNECFLQHK DDNPNLPRLV RPEVDVMCTA FHDNEETFLK KYLYEIARRH PYFYAPELLF FAKRYKAAFT ECCQAADKAA CLLPKLDELR DEGKASSAKQ GLKCASLQKF GERAFKAWAV ARLSQRFPKA EFAEVSKLVT DLTKVHTECC HGDLLECADD RADLAKYICE NQDSISSKLK ECCEKPLLEK SHCIAEVEND EMPADLPSLA ADFVGSKDVC KNYAEAKDVF LGMFLYEYAR RHPDYSVVLL LRLAKTYETT LEKCCAAADP HECYAKVFDE FKPLVEEPQN LIKQNCELFE QLGEYKFQNA LLVRYTKKVP QVSTPTLVEV SRNLGKVGSK CCKHPEAKRM PCAEDCLSVF LNQLCVLHEK TPVSDRVTKC CTESLVNGRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALV ELVKHK PKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKET CFAEEGKKLVAASQAALGL

[0532]

45	ACP12 (IL2 融合蛋白)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITR GGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYW GKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkk atelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSG GPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGK APKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYT FGGGTKVEIKHHHHHH
46	ACP13 (IL2 融合蛋白)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITR GGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYW GKGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY TLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFR YSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKgg ggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginny knpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetati veflnrwitfcqsiistltHHHHHH
47	ACP14 (IL2 融合蛋白) WW0045	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsSG GPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleee lkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGM KGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHH
48	ACP15 (IL2 融合蛋白) (WW0047)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsEV

[0533]

		QLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlldlqmilnginn yknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetat iveflnrwitfcqsiistltHHHHHHH
49	ACP16 (IL2 融合蛋白) (WW0048)	aptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWY QQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
50	ACP17 (IL2 融合蛋白)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITR GGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYW GKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkk atelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSG GPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGL EWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
51	ACP18 (IL2 融合蛋白)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITR GGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYW GKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkk atelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSG GPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPD TVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTT VTVSSsggpgpagmkglpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWY QQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH

[0534]

52	ACP19 (IL2 融合蛋白)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggs ggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVR QAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggg gsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSID IMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHH**
53	ACP20 (IL2 融合蛋白) (WW0056)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSP DTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTN VGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
54	ACP21 (IL2 融合蛋白) (WW0057)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggs ggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVR QAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
55	ACP22 (IL2 融合蛋白)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggs ggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVR QAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKSGGPGPAGM KGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASG RIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYL QMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHH

[0535]

56	ACP23 (IL2 融合蛋白)	QVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIIN SVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIY WGQGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYS ASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKV EIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPG PAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkple evlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
57	ACP24 (IL2 融合蛋白) (WW0074)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlql chlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelk gsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
58	ACP25 (IL2 融合蛋白) (WW0075)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsSG GPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlllqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleee lkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
59	ACP26 (IL2 融合蛋白)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITR GGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYW GKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlllqmilnginnyknpkltrmltfkfympkk atelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSG GPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsQVQLQQSGAELVRPGT SVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKA TLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTV SSggggsggggsggggsDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWY QQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQ SNEDPYTFGGGTKLEIKHHHHHHHEPEA

[0536]

60	ACP27 (IL2 融合蛋白)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITR GGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYW GKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkk atelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSG GPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsDIVLTQSPASLAVSLG QRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGS GSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEIKggggsggggsggggs QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVIN PGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARWRGDG YYAYFDVWGAGTTVTVSSHHHHHHHEPEA
61	ACP28 (IL2 融合蛋白)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggs ggggsggggsggggsQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRP GQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAV YFCARWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSSggggsggggsggggsDIVLTQSPASLAV SLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARF SGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEIKggggsggggsgg ggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSID IMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSL KPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHHHEPEA
62	ACP29 (IL2 融合蛋白)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggs ggggsggggsggggsDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQ QKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQS NEDPYTFGGGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASG YAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSST AYMQLSSLTSDDSAVYFCARWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSSggggsggggsg gggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS VSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSI DIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMN SLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHHHEPEA
63	IL2Ra	10 20 30 40 50 MDSYLLMWGL LTFIMVPGCQ AELCDDDPPE IPHATFKAMA YKEGTMLNCE 60 70 80 90 100

[0537]

		CKRGFRRIKS GSLYMLCTGN SSHSSWDNQC QCTSSATRNT TKQVTPQPEE 110 120 130 140 150 QKERKTTEMQ SPMQPVDQAS LPGHCREPPP WENEATERIY HFVVGQMVYY 160 170 180 190 200 QCVQGYRALH RGPAESVCKM THGKTRWTQP QLICTGEMET SQFPGEEKPQ 210 220 230 240 250 ASPEGRPESE TSCLVTTTDF QIQTEMAATM ETSIFTTEYQ VAVAGCVFLL 260 270 ISVLLLSGLT WQRRQRKSRR TI
64	IL2Rb	10 20 30 40 50 MAAPALSWRL PLLILLLPLA TSWASAAVNG TSQFTCFYNS RANISCVWSQ 60 70 80 90 100 DGALQDTSCQ VHAWPDRRRW NQTCELLPVS QASWACNLIL GAPDSQKLTT 110 120 130 140 150 VDIVTLRVLC REGVRWRVMA IQDFKPFENL RLMAPISLQV VHVETHRCNI 160 170 180 190 200 SWEISQASHY FERHLEFEAR TLSPGHTWEE APLLTLKQKQ EWICLETLTP 210 220 230 240 250 DTQYEFQVRV KPLQGEFTTW SPWSQPLAFR TKPAALGKDT IPWLGHLLVG 260 270 280 290 300 LSGAFGFIIL VYLLINCRNT GPWLKKVLKC NTPDPSKFFS QLSSEHGGDV 310 320 330 340 350 QKWLSSPFPS SSFSPGGLAP EISPLEVLER DKVTQLLLQQ DKVPEPASLS 360 370 380 390 400 SNHSLTSCFT NQGYFFFHLP DALEIEACQV YFTYDPYSEE DPDEGVAGAP 410 420 430 440 450 TGSSPQPLQP LSGEDDAYCT FPSRDDLLLF SPSLLGGPSP PSTAPGGSGA 460 470 480 490 500 GEERMPPSLQ ERVPRDWDPQ PLGPPTPGVP DLVDFQPPPE LVLREAGEEV 510 520 530 540 550 PDAGPREGVS FPWSRPPGQG EFRALNARLP LNTDAYLSLQ ELQGQDPTHL V
65	IL2Rg	10 20 30 40 50 MLKPSLPFTS LLFLQLPLLG VGLNTTILTP NGNEDTTADF FLTTMPTDSL 60 70 80 90 100 SVSTLPLPEV QCFVFNVEYM NCTWNSSSEP QPTNLTLHYW YKNSDNDKVQ 110 120 130 140 150 KCSHYLFSEE ITSGCQLQKK EIHLYQTFVV QLQDPREPRR QATQMLKLQN 160 170 180 190 200 LVIPWAPENL TLHKLSESQL ELNWNNRFLN HCLEHLVQYR TDWDHSWTEQ 210 220 230 240 250 SVDYRHKFSL PSVDGQKRYT FRVRSRFNPL CGSAQHWSEW SHPIHWGSNT 260 270 280 290 300 SKENPFLFAL EAVVISVGSM GLIISLLCVY FWLERTMPRI PTLKNLEDLV 310 320 330 340 350 TEYHGNFSAW SGVSKGLAES LQPDYSERLC LVSEIPPKGG ALGEGPGASP 360 CNQHSPYWAP PCYTLKPET

[0538]

66	ACP04 (人 p40/ 鼠科动物 p35 IL12 融合 蛋白)	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaHHHHHH
67	ACP05 (人 p40/ 鼠科动物 p35 IL12 融合 蛋白)	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsrc tsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqk ssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnasHHHHHH
68	ACP06 (人 p40/ 鼠科动物 p35 IL12 融合 蛋白)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGG PGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkef gdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssd pqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlql kplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsew asvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktcl plelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelm qslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSSHHHHHHEPEA
69	ACP07 (人 p40/ 鼠科动物 p35 IL12 融合 蛋白)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGG PGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkef gdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssd pqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlql kplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsew asvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktcl

[0539]

		plelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelm qslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMA WYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKP EDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHHHHHHHEPEA
70	ACP08 (人 p40/ 鼠科动物 p35 IL12 融合 蛋白)	QVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIIN SVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIY WGQGTQVTVSSggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSN TVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEA DYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggg gsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemv vltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktf lrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpiev mvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevswcypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdr vftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttdd mvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkm yqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrv mgylssaSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
71	ACP09 (人 p40/ 鼠科动物 p35 IL12 融合 蛋白)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTV KWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADY YCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRS LRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsg gggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltc dtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrce aknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmv davhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftd ktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvkt areklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtef qainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgyls saHHHHHHEPEA

[0540]

72	ACP10 (人 p40/ 鼠科动物 p35 IL12 融合 蛋白)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtl dqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcw wlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyeny tssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrkna sisvraqdryyssswscwasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctа edidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnh qqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPA GMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCS GSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIT GLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVES GGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNK YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGT MVTVSSHHHHHHEPEA
73	ACP11 (人 p40/ 鼠科动物 p35 IL12 融合 蛋白)	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaceslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswscwasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggg gsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLI YYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLF GTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYG MHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS HHHHHHEPEA

[0541]

74	IL12 p40 人 (Uniprot 登录号 P29460)	10 20 30 40 50 MCHQQLVISW FSLVFLASPL VAIWELKKDV YVVELDWYPD APGEMVVLTC 60 70 80 90 100 DTPEEDGITW TLDQSSEVLG SGKTLTIQVK EFGDAGQYTC HKGGEVLSHS 110 120 130 140 150 LLLLHKKEDG IWSTDILKDQ KEPKNKTFLR CEAKNYSGRF TCWWLTTIST 160 170 180 190 200 DLTFSVKSSR GSSDPQGVTC GAATLSAERV RGDNKEYEYS VECQEDSACP 210 220 230 240 250 AAEESLPIEV MVDAVHKLKY ENYTSSFFIR DIIKPDPPKN LQLKPLKNSR 260 270 280 290 300 QVEVSWEYPD TWSTPHSYFS LTFCVQVQGK SKREKKDRVF TDKTSATVIC 310 320 RKNASISVRA QDRYYSSSWS EWASVPCS
75	IL12 p35 小鼠 (Uniprot 登录号 P43431)	10 20 30 40 50 MCQSRYLLFL ATLALLNHLS LARVIPVSGP ARCLSQSRNL LKTTDDMVKT 60 70 80 90 100 AREKLKHYSC TAEDIDHEDI TRDQTSTLKT CLPLELHKNE SCLATRETSS 110 120 130 140 150 TTRGSCLPPQ KTSLMMTLCL GSIYEDLKMY QTEFQAINAA LQNHNHQQII 160 170 180 190 200 LDKGMLVAID ELMQSLNHNG ETLRQKPPVG EADPYRVKMK LCILLHAFST 210 RVVTINRVMG YLSSA

[0542]

76	IL12Rb-2	10 20 30 40 50 MAMTFPGCSL AFMFIITMLL IKAKIDACKE GDVTVKPSHV ILLGSTVMII 60 70 80 90 100 CSLKEPQGCF HYSRDNKLIL YKEDPRINPH NGNSLHSQVT GLPLGTTLFV 110 120 130 140 150 CKLACIHSDE IGSCGAEIFV GVAPEQPQNL SCIQKGEQGT VACTWERGRD 160 170 180 190 200 THLTTFKALQ LSPPKGLTWQ KCCKDIYCDY LQFGAMLTPE SPESNFTAKV 210 220 230 240 250 IAVNSLGSSS SLESTIFLQ IYRPLPPKDI RIKEDKASVS RCILYWRDEG 260 270 280 290 300 LVLLNRLRYR PSNSRLWNMV NVTKAKGRHD LLDLKPFTEY EFQISSKLHL 310 320 330 340 350 YKGSWSDWSE SLRAQTPEEK VTGMLDNAM KPHIDYSRQQ ISLEWKNLGV 360 370 380 390 400 SEADGKILWV QVTLQELTGG KAMIQNITGN ISNITVIERT GNNAVAVSAA 410 420 430 440 450 NSKGSSLPTR INIMVLCEAG LLAPQVSRN SFWMPNILVT KQEPEKDRSA 460 470 480 490 500 VQEVYVVENE LHPGGQTQVP LNVALDSDPYN VSALISENIK SYICYEIEVY 510 520 530 540 550 ALSGDQGGCS SILGNEKHKA PLSGPHINAI TEEKGSILIS WNSIPVQEQM 560 570 580 590 600 GCLLHYRIYN KERDSNSQPQ LCEIPYRVSQ NSHPINSLQP RVTYVLWMTA 610 620 630 640 650 LIAAGESSHG NEREFCLQGK ANWMRFVAPS ICIAIIMVGI FSTHYFQQKV 660 670 680 690 700 FVLLAALRPQ WCSREIPDPA NSTCAKKYPI AEEKTQLPLD RLLIDWPTPE 710 720 730 740 750 DPEPLVISEV LHQVTPVFRH PPCSNWPQRE KGIQGHQASE KDMMHSASSP 760 770 780 790 800 PPPRALQAES RQLVDLYKVL ESRGSDPKPE NPACPWTVLP AGDLPTHDGY 810 820 830 840 850 LPSNIDDLPS HEAPLADSLE ELEPQHISLS VFPSSSLHPL TFSCGDKLTL 860 DQLDMGCVSL ML
77	IL12Rb-1	10 20 30 40 50 MEPLVTWVVP LLFLFLLSRQ GAACRTSECC FQDPPYPDAD SGSASGPRDL 60 70 80 90 100 RCYRISSDRY ECSWQYEGPI AGVSHFLRCC LSSGRCCYFA AGSAIRLQFS 110 120 130 140 150 DQAGVSVLYT VTLWVESWAR NQTEKSPEVT LQLYNSVKYE PPLGDIKVSK 160 170 180 190 200 LAGQLRMEWE TPDNQVGAEV QFRHRTPSSP WKLGDCGPQD DDTESCLCPL 210 220 230 240 250 EMNVAQEFQL RRRQLGSQGS SWSKWSSPVC VPPENPPQPQ VRFSVEQLGQ 260 270 280 290 300 DGRRRLTLKE QPTQLELPEG CQGLAPGTEV TYRLQLHMLS CPCKAKATRI 310 320 330 340 350 LHLGKMPYLS GAAYNVAVIS SNQFGPGLNQ TWHIPADTHT EPVALNISVG 360 370 380 390 400 TNGTTMYWPA RAQSMTYCIE WQPVGQDGGL ATCSLTAPQD PDPAGMATYS 410 420 430 440 450 WSRESGAMGQ EKCYYITIFA SAHPEKLTLW STVLSTYHFG GNASAAGTPH 460 470 480 490 500 HVSVKNHSLD SVSVDWAPSL LSTCPGVLKE YVVRCRDEDS KQVSEHPVQP 510 520 530 540 550 TETQVTLSGL RAGVAYTVQV RADTAWLRGV WSQPQRFSIE VQVSDWLIFF 560 570 580 590 600 ASLGSFLSIL LVGVLGYLGL NRAARHLCPP LPTPCASSAI EFPGGKETWQ 610 620 630 640 650 WINPVDFQEE ASLQEALVVE MSWDKGERTE PLEKTELPEG APELALDTEL 660 SLEDGDPCKA KM

[0543]

78	IL-12 p35 人 (Uniprot 登录号 P29459)	10 20 30 40 50 MCHQQLVISW FSLVFLASPL VAIWELKKDV YVVELDWYPD APGEMVVLTC 60 70 80 90 100 DTPEEDGITW TLDQSSEVLG SGKTLTIQVK EFGDAGQYTC HKGGEVLSHS 110 120 130 140 150 LLLLHKKEDG IWSTDILKDQ KEPKNKTFLR CEAKNYSGRF TCWWLTTIST 160 170 180 190 200 DLTFSVKSSR GSSDPQGVTC GAATLSAERV RGDNKEYEYS VECQEDSACP 210 220 230 240 250 AAEESLPIEV MVDAVHKLKY ENYTSSFFIR DIIKPDPPKN LQLKPLKNSR 260 270 280 290 300 QVEVSWEYPD TWSTPHSYFS LTFCVQVQGK SKREKKDRVF TDKTSATVIC 310 320 RKNASISVRA QDRYYSSSWS EWASVPCS
79	IL-12 p40 小鼠 (Uniprot 登录号 P43432)	10 20 30 40 50 MCPQKLTISW FAIVLLVSPL MAMWELEKDV YVVEVDWTPD APGETVNLTC 60 70 80 90 100 DTPEEDDITW TSDQRHGVIG SGKTLTITVK EFLDAGQYTC HKGGETLSHS 110 120 130 140 150 HLLLHKKENG IWSTEILKNF KNKTFLKCEA PNYSGRFTCS WLVQRNMDLK 160 170 180 190 200 FNIKSSSSSP DSRAVTCGMA SLSAEKVTLD QRDYEKYSVS CQEDVTCPTA 210 220 230 240 250 EETLPIELAL EARQQNKYEN YSTSFFIRDI IKPDPPKNLQ MKPLKNSQVE 260 270 280 290 300 VSWEYPDSWS TPHSYFSLKF FVRIQRKKEK MKETEEGCNQ KGAFLVEKTS 310 320 330 TEVQCKGGNV CVQAQDRYYN SSCSKWACVP CRVRS
80	ACP01 (小鼠 IFNg 融合蛋白)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdm kilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
81	ACP02 (小鼠 IFNg	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdm kilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr

[0544]

	融合蛋白)	krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
82	ACP03(小鼠IFNg融合蛋白)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcggggsggggsggggshgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
83	人IFN-g(Uniprot登录号P01579)	10 20 30 40 50 MKYTSYILAF QLCIVLGSLG CYCQDPYVKE AENLKKYFNA GHSDVADNGT 60 70 80 90 100 LFLGILKNWK EESDRKIMQS QIVSFYFKLF KNFKDDQSIQ KSVETIKEDM 110 120 130 140 150 NVKFFNSNKK KRDDFEKLTN YSVTDLNVQR KAIHELIQVM AELSPAAKTG 160 KRKRSQMLFR GRRASQ
84	小鼠IFN-g(Uniprot登录号P01580)	10 20 30 40 50 MNATHCILAL QLFLMAVSGC YCHGTVIESL ESLNNYFNSS GIDVEEKSLF 60 70 80 90 100 LDIWRNWQKD GDMKILQSQI ISFYLRLFEV LKDNQAISNN ISVIESHLIT 110 120 130 140 150 TFFSNSKAKK DAFMSIAKFE VNNPQVQRQA FNELIRVVHQ LLPESSLRKR KRSRC
85	ACP30(小鼠IFNg融合蛋白)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvie

[0545]

		shlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPG SEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSHHHHHH
86	ACP31 (小鼠 IFNa1 融合 蛋白)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvd aqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhri tvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESV KGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHH HHHHEPEA
87	ACP32 (小鼠 IFNa1 融合 蛋白)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvd aqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhri tvylrekkhspcawevvraevwralsssanvSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGN SLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFT ISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHE PEA
88	IFNgR1	10 20 30 40 50 MALLFLLALV MQGVSRAEMG TADLGPSSVP TPTNVTIESY NMNPIVYWEY 60 70 80 90 100 QIMPQVPVFT VEVKNYGVKN SEWIDACINI SHHYCNISDH VGDPSNSLWV 110 120 130 140 150 RVKARVGQKE SAYAKSEEFA VCRDGKIGPP KLDIRKEEKQ IMIDIFHPSV 160 170 180 190 200 FVNGDEQEVD YDPETTCYIR VYNVYVRMNG SEIQYKILTQ KEDDCDEIQC 210 220 230 240 250 QLAIFVRSLN SQYCVSAEGV LHVWGVTTEK SKEVCITIFN SSIKGSLWIP 260 270 280 290 300 VVAALLLFLV LSLVFICFYI KKINPLKEKS IILPKSLISV VRSATLETKP 310 320 330 340 350 ESKYVSLITS YQPFSLEKEV VCEEPLSPAT VPGMHTEDNP GKVEHTEELS 360 370 380 390 400 SITEVVTIEE NIPDVVPGSH LTPIERESSS PLSSNQSEPG SIALNSYFSR 410 420 430 440 450 NCSESDHSRN GFDTDSSCLE SHSSLSDSEF PFNWKGEIKT EGQELITVIK 460 470 480 APTSFGYDKP HVLVDLLVDD SGKESLIGYR PTEDSKEFS

89	IFNgR2	10 20 30 40 50 MRPILLWSLL LLLGVFAAAA AAPPDPLSQL RAPQHPKIRL YNAEQVLSWE 60 70 80 90 100 PVALSNSTRP VYYQVQFKYT DSKWFTADIM SIGVNCTQIT ATECDFTAAS 110 120 130 140 150 PSAGFPMDFN VTLRLRAELG ALHSANVTMP WFQHYRNVTV GPPENIEVTP 160 170 180 190 200 GEGSLIIRFS SPFDIADTST AFFCYYVHYW EKGGIQQVKG PFRSNSISLD 210 220 230 240 250 NLKPSRVYCL QVQAQLLWNK SNIFRVGHLS NISCYEIMAD ASTELQQVIL 260 270 280 290 300 ISVGTFSLLS VLAGACFFLV LKYRGLIKYW FHTPPSIPLQ IEEYLKDPTQ 310 320 330 PILEALDKDS SPKDDVWDSV SIISFPEKEQ EDVLQTL
90	ACP51 小鼠 IFG 融合蛋白	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITR GGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYW GKGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKF GMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtvieslesln nyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsi akfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVK GRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHH HHH
91	ACP52 小鼠 IFG 融合蛋白	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdm kilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLY AESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQA PGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVY YCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHH
92	ACP53 小鼠 IFG 融合蛋白	eahkseiahryndlgeqhfkglvliafsqylqkcsydehaklvqevtdfaktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlr enygeladcctkqepernecflqhkddnpslppferpeaeamctsfkenpttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeq yneiltqccaeadkescltpkldgvkekalvssvrqrmkcssmqkfgerafkawavarlsqtfpnadfaeitklatdltkv nkecchgdllecaddraelakymcenqatisskiqtccdkpllkkahclsevehdtmpadlpaiaadfvedqevckny aeakdvflgtflyeysrrhpdysvslllrlakkycatlekccaeanppacygtvlaefqplveepknlvktncdlyeklgey gfqnailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslver rpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdt cfstegpnlvtrckdalaSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgd

[0546]

[0547]

		mkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpes slrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSeahkseiahryndlgeqhfkglvliafsqylqkcsydehaklvqevtd faktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlrenygeladcctkqepernecflqhkddnpslppferpeaeamctsfk enpttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeqyneiltqccaeadkescltpkldgvkekalvssvrqrmkcssmqkf gerafkawavarlsqtfpnadfaeitklatdltkvnkecchgdllecaddraelakymcenqatisskIqtccdkpllkka hclsevehdtmpadlpaiaadfvedqevcknyaeakdvflgtflyeysrrhpdysvslllrlakkyeatlekccaeanpp acygtvlaefqplveepknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlvcaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcv edylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelv khkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaHHHHHH
93	ACP54 小鼠 IFG 融合蛋白	eahkseiahryndlgeqhfkglvliafsqylqkcsydehaklvqevtdfaktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlr enygeladcctkqepernecflqhkddnpslppferpeaeamctsfkenpttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeq yneiltqccaeadkescltpkldgvkekalvssvrqrmkcssmqkfgerafkawavarlsqtfpnadfaeitklatdltkv nkecchgdllecaddraelakymcenqatisskIqtccdkpllkkahclsevehdtmpadlpaiaadfvedqevcknya eakdvflgtflyeysrrhpdysvslllrlakkyeatlekccaeanppacygtvlaefqplveepknlvktncdlyeklgey gfqnailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslver rpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdt cfstegpnlvtrckdalaSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgd mkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpes slrkrkrsrcggggsggggsggggshgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlf evlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGP GPAGMKGLPGSeahkseiahryndlgeqhfkglvliafsqylqkcsydehaklvqevtdfaktcvadesaanc dkslhtlfgdklcaipnlrenygeladcctkqepernecflqhkddnpslppferpeaeamctsfkenpttfmghylhev arrhpyfyapellyyaeqyneiltqccaeadkescltpkldgvkekalvssvrqrmkcssmqkfgerafkawavarlsq tfpnadfaeitklatdltkvnkecchgdllecaddraelakymcenqatisskIqtccdkpllkkahclsevehdtmpadl paiaadfvedqevcknyaeakdvflgtflyeysrrhpdysvslllrlakkyeatlekccaeanppacygtvlaefqplvee pknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhe ktpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktv mddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaHHHHHH
94	ACP50 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAG MKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisv ieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcggggsggggsggggshgtv iesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskak kdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSSHHHHHH
95	ACP55	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidv eekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpq vqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR

[0548]

	小鼠 IFG 融合蛋白	LSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGM KGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvie shlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPG SEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSHHHHHH
96	ACP56 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWY RQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDT AVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAG MKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisv ieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLP GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
97	ACP57 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidv eekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpq vqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsgggg sQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIIN SVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIY WGQGTQVTVSSHHHHHHHEPEA
98	ACP58 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidv eekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpq vqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldi wrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnel irvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQ ESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISY DDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQV TVSSHHHHHHHEPEA
99	ACP59 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWY RQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDT AVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAG MKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisv ieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLP GShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittff snskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSSHHHHHHHEPEA
100	ACP60 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidv eekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpq vqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldi wrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnel irvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS

[0549]

		GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQ ESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTN YADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQ VTVSSHHHHHHHEPEA
101	ACP61 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidv eekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpq vqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldi wrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnel irvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGS TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVGAFRPYRKH EWGQGTLVTVSRggggsggggsggggsSSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSY YASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTTTGAQAEDEA DYYCNSSPFEHNLVVFGGGTKLTVLHHHHHHEPEA
102	ACP63 抗 FN CGS-2 scFv	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARGVGAFRPYRKHEWGQGTLVTVSRggggsggggsggggsSSELTQDPAV SVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSG SSSGNTASLTTTGAQAEDEADYYCNSSPFEHNLVVFGGGTKLTVLHHHHHHHE PEA
103	ACP69 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidv eekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpq vqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGM KGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvie shlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcHHHHHHHEPEA
104	ACP70 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarchgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlk dnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGP AGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldi wrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnel irvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
105	ACP71 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarchgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlk dnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGP AGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLV QEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQE PERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPY FYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKC SSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLE CADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPA IAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEAT LEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILV RYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCL LHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTL PEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCF STEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrn wqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirv

[0550]

		vhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAF SQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPN LRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPT TFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDG VKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLAT DLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAH CLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPD YSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNC DLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQ RLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYV PKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDF AQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAHHHHHHEPEA
106	ACP72 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDE HAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADC CTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVA RRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQ RMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCH GDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMP ADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAK KYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGF QNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFH SDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAA DKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidvee kslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvq rqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFK GLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGD KLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCT SFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCL TPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFA EITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDK PLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYE YSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKN LVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCC TLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALT VDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLK TVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGL PGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlitt ffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcHHHHHHHEPEA
107	ACP73 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDE HAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADC CTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVA RRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQ RMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCH GDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMP ADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAK KYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGF QNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFH SDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAA DKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidvee kslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvq rqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFK GLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGD KLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCT SFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCL TPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFA EITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDK PLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYE

[0551]

		YSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKN LVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCC TLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALT VDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLK TVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGL PGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlitt ffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEA HKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCV ADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHK DDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAE QYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAF KAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKY MCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEV CKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPP ACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVS TPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEH VTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQ TALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTR CKDALAHHHHHHEPEA
108	ACP74 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllglllllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDE HAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADC CTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVA RRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQ RMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCH GDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMP ADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAK KYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGF QNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFH SDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAA DKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidvee kslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvq rqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSggggsEAHKSEIAHRYNDLGEQ HFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTL FGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEA MCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADK ESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPN ADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQT CCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGT FLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVE EPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVG TKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCF SALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAE QLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAggggsSGGPGP AGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisn nisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMK GLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTD FAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNEC FLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPEL LYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKF GERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRA ELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVE DQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAE ANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKA PQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTP VSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQI KKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPN LVTRCKDALAHHHHHHEPEA

[0552]

109	ACP75 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDE HAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADC CTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVA RRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQ RMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCH GDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMP ADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAK KYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGF QNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFH SDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAA DKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidvee kslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvq rqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsEAHKSEIAHRYND LGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKS LHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPE AEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAE ADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQT FPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKL QTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFL GTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPL VEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGR VGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERR PCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKA TAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAggggsgggg sSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfe vlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGP GPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAK LVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTK QEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRH PYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRM KCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDL LECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADL PAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYE ATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAI LVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRV CLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDIC TLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDT CFSTEGPNLVTRCKDALAHHHHHHEPEA
110	ACP78 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggshgtviesleslnnyfnssgidveekslfld iwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafne lirvvhqllpesslrkrkrsrcggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTF SKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggshgtviesleslnn yfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsia kfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEP EA
111	ACP134 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidv eekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpq vqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGM KGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvie

[0553]

		shlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPG SEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNS VMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNN LKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHHHHHHHEPEA
112	ACP135 小鼠 IFG 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWY RQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDT AVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAG MKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisv ieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLP GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgd mkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpes slrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKF GMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
113	ACP34 小鼠 IL-12 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclp lelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmq slnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSmwele kdvyvvevdwtpdapgetvnltcdtpeedditwtsdqrhgvigsgktltitvkefldagqytchkggetlshshlllhkke ngiwsteilknfknktflkceapnysgrftcswlvqrnmdlkfnikssssspdsravtcgmaslsaekvtldqrdyekys vscqedvtcptaeetlpielalearqqnkyenystsffirdiikpdppknlqmkplknsqvevsweypdswstphsyfsl kffvriqrkkekmketeegcnqkgaflvektstevqckggnvcvqaqdryynssсskwacvpcrvrsHHHHHH
114	ACP35 小鼠 IL-12 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclp lelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmq slnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaggggsggggsggggsSGGPGPAG MKGLPGSggggsggggsggggsmwelekdvyvvevdwtpdapgetvnltcdtpeedditwtsdqrhgvigsg ktltitvkefldagqytchkggetlshshlllhkkengiwsteilknfknktflkceapnysgrftcswlvqrnmdlkfnik sssssspdsravtcgmaslsaekvtldqrdyekysvscqedvtcptaeetlpielalearqqnkyenystsffirdiikpdpp knlqmkplknsqvevsweypdswstphsyfslkffvriqrkkekmketeegcnqkgaflvektstevqckggnvcv qaqdryynssсskwacvpcrvrsHHHHHH
115	ACP36 小鼠 IL-12 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSmwelekdvyvvevdwtpd apgetvnltcdtpeedditwtsdqrhgvigsgktltitvkefldagqytchkggetlshshlllhkkengiwsteilknfkn ktflkceapnysgrftcswlvqrnmdlkfnikssssspdsravtcgmaslsaekvtldqrdyekysvscqedvtcptaee tlpielalearqqnkyenystsffirdiikpdppknlqmkplknsqvevsweypdswstphsyfslkffvriqrkkekm keteegcnqkgaflvektstevqckggnvcvqaqdryynssсskwacvpcrvrsggggsggggsggggsrvipvsg parclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktsl mmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmkl cillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSC AASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
116	ACP37 小鼠 IL-12 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAG MKGLPGSmwelekdvyvvevdwtpdapgetvnltcdtpeedditwtsdqrhgvigsgktltitvkefldagqytc hkggetlshshlllhkkengiwsteilknfknktflkceapnysgrftcswlvqrnmdlkfnikssssspdsravtcgmas lsaekvtldqrdyekysvscqedvtcptaeetlpielalearqqnkyenystsffirdiikpdppknlqmkplknsqvevs weypdswstphsyfslkffvriqrkkekmketeegcnqkgaflvektstevqckggnvcvqaqdryynssсskwac vpcrvrsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktcl plelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelm

[0554]

		qslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSSHHHHHH
117	ACP79 小鼠 IL-12 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAG MKGLPGSmwelekdvyvvevdwtpdapgetvnltcdtpeedditwtsdqrhgvigsgktltitvkefldagqytc hkggetlshshlllhkkengiwsteilknfknktflkceapnysgrftcswlvqrnmdlkfnikssssspdsravtcgmas lsaekvtldqrdyekysvscqedvtcptaeetlpielalearqqnkyenystsffirdiikpdppknlqmkplknsqvevs weypdswstphsyfslkffvriqrkkekmketeegcnqkgaflvektstevqckggnvcvqaqdryynssckwac vpcrvrsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktcl plelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelm qslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSSHHHHHH
118	ACP80 小鼠 IL-12 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSmwelekdvyvvevdwtpd apgetvnltcdtpeedditwtsdqrhgvigsgktltitvkefldagqytchkggetlshshlllhkkengiwsteilknfkn ktflkceapnysgrftcswlvqrnmdlkfnikssssspdsravtcgmaslsaekvtldqrdyekysvscqedvtcptaee tlpielalearqqnkyenystsffirdiikpdppknlqmkplknsqvevsweypdswstphsyfslkffvriqrkkekm ketcegcnqkgaflvektstevqckggnvcvqaqdryynssckwacvpcrvrsggggsggggsggggsrvipvsg parclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktsl mmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmkl cillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSC AASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQV QLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGG TISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGK GTQVTVSSHHHHHH
119	ACP91 嵌合 IL-12 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarciwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqv kefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrg ssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppkn lqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswe ewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlkt clplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidel mqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaggggsggggsggggsggggsgggg sggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQ QLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQS YDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggggsgg ggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
120	ACP136 嵌合 IL-12 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarciwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqv kefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrg ssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppkn lqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswe ewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlkt clplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidel mqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggg gsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVK WYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYY CQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSL

[0555]

		RLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHH HEPEA
121	ACP138 嵌合 IL-12 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarciwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqv kefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrg ssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppkn lqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryysssws ewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlkt clplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidel mqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggg gsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVK WYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYY CQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggg gsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEW VSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFT VSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYL QMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHHHHHHHHEPEA
122	ACP139 嵌合 IL-12 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWY RQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDT AVYYCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsiwelkkdvyvveldwypdapgem vvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknk tflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpie vmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkd rvftdktsatvicrknasisvraqdryysswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttdd mvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkm yqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrv mgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVS GAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFS GSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggg gsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKT HGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
123	ACP140 嵌合 IL-12 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWY RQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDT AVYYCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwyp dapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdq kepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpa aeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgk skrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryysswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsr nllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsi yedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrv vtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQP PSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgggg sggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC KTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSC AASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
124	ACP38 IL-2 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGL EWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG

[0556]

		DRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsEVQLV ESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDT LYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLV TVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHHH
125	ACP39 IL-2 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPG PAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPG KGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKSGGPGPAGMKGL PGSaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknf hlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH**
126	ACP40 IL-2 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcelcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswd nqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcv qgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsclvtttdfqiqtemaatmets ifitteyqggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlldd lqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettf mceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
127	ACP41 IL-2 融合 蛋白 (WW0076)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfr riksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppwen eateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpese tsclvtttdfqiqtemaatmetsifitteyqHHHHHH
128	ACP42 IL-2 融合 蛋白 (WW0078)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmln ceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcre pppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqasp egrpesetsclvtttdfqiqtemaatmetsifitteyqggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAG MKGLPGSaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnl aqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
129	ACP43 IL-2 融合 蛋白 (WW0079)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfr riksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppwen eateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpese tsclvtttdfqiqtemaatmetsifitteyqggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCA ASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHH
130	ACP44 IL-2 融合 蛋白 (WW0080)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfr riksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppwen eateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpese tsclvtttdfqiqtemaatmetsifitteyqSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHH
131	ACP45	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQP

[0557]

	IL-2 融合蛋白 WW0046	GGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQ KPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYY TYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSa ptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprd lisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHHHH
132	ACP46 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSsggpgpagmkglp gsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSA SFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEI Kggggsggggsggggs EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRL SCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNA KNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHH
133	ACP47 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlllldlqmilngin nyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadet ativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsgg ggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLE WVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
134	ACP48 IL-2 融合蛋白 (WW0054)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGL EWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsEVQLV ESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDT LYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLV TVSSHHHHHH
135	ACP49 IL-2 融合蛋白 (WW0055)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKA LIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGG TKVEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSW VRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
136	ACP92 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlllldlqm ilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmce yadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSC AASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH

[0558]

137	ACP93 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgsgsgsgsgsgs gsgsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVAR ITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTD YWGKGTQVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK SGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcl eeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
138	ACP94 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgsgsgsgsgsgs gsgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVA AIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNW DALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTI TCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKSGGPGPAGMKGLPGSaptssstk ktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninv ivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
139	ACP95 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAG MKGLPGSaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnl aqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
140	ACP96 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlldlq milnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfm ceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRL SCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRD NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
141	ACP97 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAG MKGLPGSaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnl aqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSHHHHHH
142	ACP99 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlldlqmilngin nyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadet ativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH

[0559]

143	ACP100 IL-2 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlllldlqmilngin nyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadet ativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
144	ACP101 (WW0061) IL-2 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
145	ACP102 IL-2 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlllldlq milnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfm ceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRL SCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRD NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggs ggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPG KGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
146	ACP103 IL-2 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKN SLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKA LIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGG TKVEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSW VRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGG SLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTIS RDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHHHHHH
147	ACP104 IL-2 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWY RQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDT AVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfy mpkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsii stltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQL VESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYT YSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWG QGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNV GTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
148	ACP105 IL-2 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVR QAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggg gsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrml tfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitf cqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLA QAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVK

		GRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSH HHHHH
149	ACP106 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWY RQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDT AVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGL EWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsgg ggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltH HHHHH
150	ACP107 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVR QAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggg gsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlllldlqmilng innyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyad etativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFT VSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYL QMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHHHHHH
151	ACP108 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlllldlqmilngin nyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadet ativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSrgetgpaaPGSEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsg gggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQ APGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
152	ACP117 抗 FN CGS-2 scFv	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARGVGAFRPYRKHEWGQGTLVTVSRggggsggggsggggsSSELTQDPAV SVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSG SSSGNTASLTTTGAQAEDEADYYCNSSPFEHNLVVFGGGTKLTVLHHHHHHE PEA
153	ACP118 NARA1 Vh/Vl 不可切割	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWV KQRPGQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSD DSAVYFCARWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSSggggsggggsggggsDIVLTQSP ASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLES GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEIKHHH HHHEPEA
154	ACP119 NARA1 Vh/Vl 可切割	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWV KQRPGQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSD DSAVYFCARWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSDIVL TQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAAS NLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEI KHHHHHHHEPEA

[0560]

[0561]

155	ACP120 NARA1 Vl/Vh 不可切割	mdmrvpaqllglllwlrgarcDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMN WYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC QQSNEDPYTFGGGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCK ASGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKS SSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSSHHHHHH HEPEA
156	ACP121 NARA1 Vl/Vh 可切割	mdmrvpaqllglllwlrgarcDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMN WYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC QQSNEDPYTFGGGTKLEIKSGGPGPAGMKGLPGSQVQLQQSGAELVRPGTSV KVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATL TADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSS HHHHHHEPEA
157	ACP124 IL-2 融合 蛋白 (WW0159)	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsg gggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVS SISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS VSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
158	ACP132 IL-2 融合 蛋白 (WW0177)	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsg gggsdahksevahrfkdlgeenfkalvliafaqylqqcpfedhvklvnevtefaktcvadesaencdkslhtlfgdklctv atlretygemadccakqepernecflqhkddnpnlprlvrpevdvmctafhdneetflkkylyeiarrhpyfyapellff akrykaafteccqaadkaacllpkldelrdegkassakqrlkcaslqkfgerafkawavarlsqrfpkaefaevsklvtdlt kvhtecchgdllecaddradlakyicenqdsisskllkeccekplleksheiaevendempadlpslaadfveskdvckn yaeakdvflgmflyeyarrhpdysvvlllrlaktyettlekccaaadphecyakvfdefkplveepqnlikqncelfeqlg eykfqnallvrytkkvpqvstptlvevsrnlgkvgskcckhpeakrmpcaedylsvvlnqlcvlhektpvsdrvtkcct eslvnrrpcfsalevdetyvpkefnaetftfhadictlsekerqikkqtalvelvkhkpkatkeqlkavmddfaafvekcc kaddketcfaeegkklvaasqaalglHHHHHHHEPEA
159	ACP141 IL-2 融合 蛋白 (WW0178)	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsg gggsdahksevahrfkdlgeenfkalvliafaqylqqcpfedhvklvnevtefaktcvadesaencdkslhtlfgdklctv atlretygemadccakqepernecflqhkddnpnlprlvrpevdvmctafhdneetflkkylyeiarrhpyfyapellff akrykaafteccqaadkaacllpkldelrdegkassakqrlkcaslqkfgerafkawavarlsqrfpkaefaevsklvtdlt kvhtecchgdllecaddradlakyicenqdsisskllkeccekplleksheiaevendempadlpslaadfveskdvckn yaeakdvflgmflyeyarrhpdysvvlllrlaktyettlekccaaadphecyakvfdefkplveepqnlikqncelfeqlg eykfqnallvrytkkvpqvstptlvevsrnlgkvgskcckhpeakrmpcaedylsvvlnqlcvlhektpvsdrvtkcct eslvnrrpcfsalevdetyvpkefnaetftfhadictlsekerqikkqtalvelvkhkpkatkeqlkavmddfaafvekcc kaddketcfaeegkklvaasqaalglHHHHHHHEPEA
160	ACP142 IL-2 融合 蛋白 (WW0179)	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSdahksevahrfkdlgeenfkalvliafaqylqqcpfedhvklvnevtefaktcvadesaencdkslhtlf gdklctvatlretygemadccakqepernecflqhkddnpnlprlvrpevdvmctafhdneetflkkylyeiarrhpyf yapellffakrykaafteccqaadkaacllpkldelrdegkassakqrlkcaslqkfgerafkawavarlsqrfpkaefaev sklvtdltkvhtecchgdllecaddradlakyicenqdsisskleccekpllekshciaevendempadlpslaadfves kdvcknyaeakdvflgmflyeyarrhpdysvvlllrlaktyettlekccaaadphecyakvfdefkplveepqnlikqn celfeqlgeykfqnallvrytkkvpqvstptlvevsrnlgkvgskcckhpeakrmpcaedylsvvlnqlcvlhektpvs drvtkcctcslvnrrpcfsalevdetyvpkefnaetftfhadictlsekerqikkqtalvelvkhkpkatkeqlkavmddfa afvekcckaddketcfaeegkklvaasqaalglHHHHHHHEPEA
161	ACP144 IL-2 融合 蛋白	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAI DSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDA LDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS

[0562]

		SLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsQVQLQESGGG LAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADS VKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCNRNFDRIYWGQGTQVTVS SHHHHHHEPEA
162	ACP145 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWY RQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDT AVYYCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlllldlqmilngi nnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyade tativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsgg ggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY TLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFR YSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKH HHHHHEPEA
163	ACP146 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWY RQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDT AVYYCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlllldlq milnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfm ceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRL SCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRD NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggs ggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYS ASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKV EIKHHHHHHHEPEA
164	ACP133 (WW0196) IL-2-6xHis (“6xHis” 公开为 SEQ ID NO.: 354)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
165	ACP147 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAI DSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDA LDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC KASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsQVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVK GRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSH HHHHHEPEA
166	ACP148 IL-2 融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlllldlqmilngin nyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadet ativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS

[0563]

		GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsgg ggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY TLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFR YSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKH HHHHHEPEA
167	ACP149 IL-2 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYR QAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTG VYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlldlq milnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfm ceyadetatiflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRL SCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRD NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggs ggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYS ASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKV EIKHHHHHHHEPEA
168	ACP33 小鼠 IFNa- 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrr lsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvg vqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvSGGPGPAGMKGLPGSEV QLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSHHHHHHHHEPEA
169	ACP131 小鼠 IFNa	mdmrvpaqllgllllwlrgarccdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlsel tqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawe vvraevwralsssanvlgrlreekHHHHHHEPEA
170	ACP125 小鼠 IFNa- 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrr lsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvg vqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekHHHHHHEPEA
171	ACP126 小鼠 IFNa- 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarccdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlsel tqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawe vvraevwralsssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSC AASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHEPEA
172	ACP127 小鼠 IFNa- 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDE HAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADC CTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVA RRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQ RMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCH GDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMP ADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAK KYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGF QNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFH

[0564]

		SDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAA DKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrls plsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgv qefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLP GSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFA KTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFL QHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLY YAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGE RAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAEL AKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVED QEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEA NPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAP QVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPV SEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIK KQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNL VTRCKDALAHHHHHHEPEA
173	ACP128 小鼠 IFNa- 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDE HAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADC CTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVA RRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQ RMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCH GDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMP ADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAK KYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGF QNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFH SDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAA DKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrls plsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgv qefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekHHHHHHHEPEA
174	ACP129 小鼠 IFNa- 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarccdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlsel tqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawe vvraevwralsssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGL VLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKL CAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSF KENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTP KLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEIT KLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLL KKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSR RHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVK TNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLP EDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDE TYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVM DDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAHHHHHHEPEA
175	ACP150 小鼠 IFNa- 融合 蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWY RQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDT AVYYCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAG MKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskd ssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwral sssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTF SKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
176	ACP151 小鼠 IFNa-	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrr lsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvg vqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLP

	融合蛋白	GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHHHHHHEPEA
177	ACP152 小鼠 IFNa-融合蛋白	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggscdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplscl kdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpl tqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
178	ACP153 (WW0201) (IL-2缀合物)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA
179	ACP154 (WW0202) (IL-2缀合物)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpPGGPAGIGpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpPGGPAGIGpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA
180	ACP155 (WW0203) (IL-2缀合物)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA
181	ACP156 (WW0204) (IL-2缀合物)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA

[0565]

[0566]

182	ACP157 (WW0205) (IL-2 缀合物)	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcle eelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpPGGPA GIGalfkssfpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGM SWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSL RPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggp PGGPAGIGalfkssfpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK HHHHHHHEPEA
183		未分配
184		未分配
185		未分配
186		未分配
187		未分配
188		未分配
189		未分配
190		未分配
191	阻断剂 2 (IL2 阻断剂)	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVR QAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
192	阻断剂 12 (IL-12 阻断剂)	mdmrvpaqllglllwlrgarcQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQ LPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
193	人 _IF NA2b	cdlpqthslgsrrtlmllaqmrrislfsclkdrhdfgfpqeefgnqfqkaetipvlhemiqqifnlfstkdssaawdetlldk fytelyqqlndleacviqgvgvtetplmkedsilavrkyfqritlylkekkyspcawevvraeimrsfslstnlqeslrske HHHHHH**
194	ACP239-geneart	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssahhhhhh
195	3CYT5_sdAb	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSVYDMGWFRQAPGKDREFVARI TESARNTRYADSVRGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLELEDAAVYYCAADPQT VVVGTPDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
196	ACP248	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCtGSsSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYgNDQR PSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPAyvFGTGTKVT VLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQ APGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
197	ACP249	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCtGSsSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPAyvFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
198	ACP250	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK

[0567]

		VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYaMHWV RQAPGKGLEWVAvIsYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCarHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
199	ACP251	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
200	ACP252	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAeSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
201	ACP253	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSqTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYeRYTHPALLFGTGTKV TVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
202	ACP254	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSqTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYsRYTHPALLFGTGTKV TVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
203	ACP255	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSeSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
204	ACP256	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSsSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
205	ACP257	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGdNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
206	ACP258	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGeNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
207	ACP259	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSdTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
208	ACP260	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
209	ACP261	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNdVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH

[0568]

210	ACP262	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVdWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
211	ACP263	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVeWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
212	ACP264	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ dPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
213	ACP265	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ ePSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
214	ACP266	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPdGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
215	ACP267	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDeYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
216	ACP268	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTdPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
217	ACP269	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSeSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ ePSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDeYTHPALLFGTGTKV TVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVR QAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
218	ACP270	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSeSNIGSNdVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
219	ACP271	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFeSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
220	ACP272	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFScYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
221	ACP273	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSdYGMHWV

[0569]

		RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
222	ACP274	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIeYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
223	ACP275	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIdYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
224	ACP276	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNdYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
225	ACP277	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNeYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
226	ACP278	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVeGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
227	ACP279	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSeDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
228	ACP280	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIeYDGSNKYYADSVeGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
229	ACP281	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIeYDGSNKYYADSVeGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSeDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
230	ACP282	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTK VTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWV RQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH
231	ACP283 (WW0617)	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcs
232	3TOW69sd Ab	QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCTTSGTIFSGYTMGWYRQAPGEQRELVAVISG GGDTNYADSVKGRFTISRDNTKDTMYLQMNSLKPEDTAVYYCYSREVTPPW KLYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
233	3TOW85sd Ab	QVQLQESGGGLVQEGGSLRLSCAASERIFSTDVMGWYRQAAEKQRELVAVVS ARGTTNYLDAVKGRFTISRDNARNTLTLQMNDLKPEDTASYYCYVRETTSPW RIYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH

[0570]

234	2TOW91sdAb	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSANAMGWYRQAPGKQRELVAVISSGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCMYSGSYYYTPNDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
235	ACP301	evqlvesggglvqpggslrlscaasgftfssytlawvrqapgkglewvaaidsssytyspdtvrgrftisrdnaknslylqmnslraedtavyycardsnwdaldywgqgttvtvssggggsggggsggggsdiqmtqspsslsasvgdrvtitckasqnvgtnvgwyqqkpgkapkaliysasfrysgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedfatyycqqyytypytfgggtkveikhhhhhh
236	Hu2TOW91_A	evqllesgggIvqpggslrlscaasGSIFSANAMGwYrqapgkQReLvAVISSGGSTNYADSVKGrftisrdnsknt Vylqmnslraedtavyyc MYSGSYYYTPNDYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
237	Hu2TOW91_B	evqllesgggIvqpggslrlscaasGSIFSANAMGwYrqapgkgleLvAVISSGGSTNYADSVKGrftisrdnsknt Vylqmnslraedtavyyc MYSGSYYYTPNDYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
238	Hu2TOW91_C	evqllesgggIvqpggslrlscaasGSIFSANAMGwvrqapgkglewvsVISSGGSTNYADSVKGrftisrdnskntlylqmnslraedtavyyc MYSGSYYYTPNDYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
239	Hu2TOW91_D	QvqllesgggIvqpggslrlscaasGSIFSANAMGwYrqapgkQReLvAVISSGGSTNYADSVKGrftisrdnsknt Vylqmnslraedtavyyc MYSGSYYYTPNDYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
240	HE_LM_2TOW91	evqllesgggIvqpggslrlscaasgSIfsANamGwYrqapgkgReLvAVissggstNyadsvkgrftisrdnsknt Vylqmnslraedtavyyc MYSGSYYYTPNDYWgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
241	HE_L_2TOW91	QvqllesgggIvqAggslrlscaasgSIfsANamGwYrqapgkQReLvAVissggstNyadsvkgrftisrdnsknt Vylqmnslraedtavyyc MYSGSYYYTPNDYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
242	Hu3TOW85_A	evqllesgggIvqpggslrlscaasERIFSTDVMGwYrqapgkQReLvAVVSARGTTNYLDAVKGrftisrdnsknt lylqmnslraedtavyyc YVRETTSPWRIYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
243	Hu3TOW85_B	evqllesgggIvqpggslrlscaasERIFSTDVMGwYrqapgkgleLvAVVSARGTTNYLDAVKGrftisrdnsknt lylqmnslraedtavyyc YVRETTSPWRIYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
244	Hu3TOW85_C	evqllesgggIvqpggslrlscaasERIFSTDVMGwvrqapgkglewvsVVSARGTTNYLDAVKGrftisrdnsknt lylqmnslraedtavyyc YVRETTSPWRIYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
245	Hu3TOW85_D	QvqllesgggIvqpggslrlscaasERIFSTDVMGwYrqapgkQReLvAVVSARGTTNYLDAVKGrftisrdnsknt lylqmnslraedtavyyc YVRETTSPWRIYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
246	HE_LM_3TOW85	evqllesgggIvqpggslrlscaasERIfsTDVmGwYrqapgkgReLvAVVsARgTtNyLdsvkgrftisrdnsknt lylqmnslraedtavyyc YVRETTSPWRIywgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
247	HE_L_3TOW85	QvqllesgggIvqEggslrlscaasERIfsTDVmGwYrqaAgkQReLvAVVsARgTtNyLdAvkgrftisrdnsknt lylqmnslraedtaSyyc YVRETTSPWRIywgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
248	HE_LM_R45L_3TOW85	evqllesgggIvqpggslrlscaasERIfsTDVmGwYrqapgkgleLvAVVsARgTtNyLdsvkgrftisrdnsknt lylqmnslraedtavyyc YVRETTSPWRIywgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
249	Hu3TOW69_A	evqllesgggIvqpggslrlscaTsGTIFSGYTMGwYrqapgkQReLvAVISGGGDTNYADSVKGrftisrdnskDtMylqmnslraedtavyyc YSREVTPPWKLYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
250	Hu3TOW69_B	evqllesgggIvqpggslrlscaTsGTIFSGYTMGwYrqapgkgleLvAVISGGGDTNYADSVKGrftisrdnskDtMylqmnslraedtavyyc YSREVTPPWKLYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**

[0571]

251	Hu3TOW69_C	evqllesggglvqpggslrlscaasGTIFSGYTMGwvrqapgkglewvsVISGGGDTNYADSVKGrftisrdnsknt lylqmnslraedtavyycYSREVTPPWKLYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
252	Hu3TOW69_D	QvqllesggglvqpggslrlscaTsGTIFSGYTMGwYrqapgkQReLvAVISGGGDTNYADSVKGrftisrdnskDtMylqmnslraedtavyycYSREVTPPWKLYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
253	Hu3TOW69_E	evqllesggglvqpggslrlscaTsGTIFSGYTMGwYrqapgkQReLvAVISGGGDTNYADSVKGrftisrdnskntMylqmnslraedtavyycYSREVTPPWKLYwgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
254	HE_LM_3TOW69	evqllesggglvqpggslrlscaTsgTIfsGyTmGwYrqapgkgReLvAVisGggDtNyadsvkgrftisrdnskntMylqmnslraedtavyycYSREVTPPWKLywgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
255	HE_L_3TOW69	QvqllesggglvqTggslrlscaTsgTIfsGyTmGwYrqapgkQReLvAVisGggDtNyadsvkgrftisrdnskDtMylqmnslraedtavyycYSREVTPPWKLywgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
256	HE_LM_R45L_3TOW69	evqllesggglvqpggslrlscaTsgTIfsGyTmGwYrqapgkgleLvAVisGggDtNyadsvkgrftisrdnsknt Mylqmnslraedtavyyc YSREVTPPWKLywgqgtlvtvssAAAYPYDVPDYGSHHHHHH**
257	ACP363 (WW0441)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKL WSAVAWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
258	ACP364 (WW0442)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKL WSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
259	ACP367 (WW0445)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKV WGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
260	ACP369 (WW0449)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSEKL WANVAWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
261	ACP370 (WW0450)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSEKL WANVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
262	ACP380 (WW0522)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgec
263	ACP381 (WW0523)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgec
264	ACP382 (WW0524)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSL RKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr

[0572]

		tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgec
265	ACP435	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgecggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesggglvqpggslrlsca asgsifsanamgwyrqapgkqrelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslraedtavyycmysgsy yytpndywgqgtlvtvss**
266	ACP436 (WW0578)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgecggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesggglvqpggslrlsca asgsifsanamgwyrqapgkglelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslraedtavyycmysgsy yytpndywgqgtlvtvss**
267	ACP437 (WW0579)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSL RKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgecggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesggglvqpggslrlsca asgsifsanamgwyrqapgkqrelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslraedtavyycmysgsy yytpndywgqgtlvtvss**
268	ACP438 (WW0580)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSL RKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgecggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesggglvqpggslrlsca asgsifsanamgwyrqapgkglelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslraedtavyycmysgsy yytpndywgqgtlvtvss**
269	ACP448 (WW0590)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSEKLWANVAWYQQKPGKAPKsLIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgec**
270	ACP449 (WW0591)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSEKLWANVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgec**
271	ACP450 (WW0592)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgec**
272	ACP439 (WW0581)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSEKLWANVAWYQQKPG KAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYP YTFGGGTKVEIK
273	ACP440 (WW0582)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSEKLWANVAWYQQKPG KAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIK

[0573]

274	ACP441 (WW0583)	aptssstkktqlqlehlllqlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSEKLWANVAWYQQKPG KAPKLLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIK
275	ACP442 (WW0584)	aptssstkktqlqlehlllqlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSEKLWANVAWYQQKPG KAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGcGTKVEIK
276	ACP443 (WW0585)	aptssstkktqlqlehlllqlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSEKLWANVAWYQQKPG KAPKLLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGcGTKVEIK
277	ACP444 (WW0586)	aptssstkktqlqlehlllqlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSEKLWANVAWYQQKPG KcPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIK
278	ACP445 (WW0587)	aptssstkktqlqlehlllqlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSsggpG PAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTF GGGTKVEIK
279	ACP446 (WW0588)	aptssstkktqlqlehlllqlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPG

[0574]

		KAPKLLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIK
280	ACP447 (WW0589)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPG KAPKLLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGcGTKVEIK
281	ACP451 (WW0615)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAES VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsggggsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKA PKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTF GGGTKVEIK**
282	ACP452 (WW0616)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAES VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsggggsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGK APISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTF GGGTKVEIK**
283	ACP453 (WW0617)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAES VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsggggsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAP KsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFG cGTKVEIK**
284	ACP454 (WW0618)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAES VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsggggsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKc PKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTF GGGTKVEIK**
285	ACP455 (WW0619)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAES VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsggggsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNA

[0575]

		KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKA PISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFG cGTKVEIK**
441	ACP456 (WW0620)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAES VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsggggsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSG GGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKc PISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFG GGTKVEIK**
286	ACP457 (WW0621)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAES VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsggggsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSastkgpsvfp lapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsnt kvdkrvepksc**
287	ACP458 (WW0622)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp ALFKSSFPpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkplee vlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggg gsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY TLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSastkgpsvfplapsskstsggtaalgclv kdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepksc**
288	ACP459 (WW0623)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp ALFKSSFPpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkplee vlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggg gsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY TLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRY SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
289	ACP460 (WW0624)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp ALFKSSFPpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkplee vlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggg gsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY TLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRK SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
290	ACP461 (WW0625)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp ALFKSSFPpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkplee vlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggg gsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY

[0576]

		TLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK**
291	ACP462 (WW0626)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp ALFKSSFPpgsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkplee vlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggg gsggggsggggsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY TLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKcPKALIYSASFRYS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
292	ACP463 (WW0627)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp ALFKSSFPpgsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkplee vlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggg gsggggsggggsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY TLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK**
293	ACP464 (WW0628)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp ALFKSSFPpgsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkplee vlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggg gsggggsggggsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSY TLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKcPISLIYSPSLRKS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
294	ACP465 (WW0629)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpAL FKSSFPpgsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevln laqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsg gggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTL AWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
295	ACP466 (WW0630)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpAL FKSSFPpgsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevln laqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsg gggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTL AWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
296	ACP467 (WW0631)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpAL FKSSFPpgsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevln

[0577]

		laqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsg gggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTL AWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK**
297	ACP468 (WW0632)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtqpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpAL FKSSFPpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevln laqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsg gggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTL AWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKcPKALIYSASFRYSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
298	ACP469 (WW0633)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtqpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpAL FKSSFPpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevln laqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsg gggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTL AWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK**
299	ACP470 (WW0634)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtqpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpAL FKSSFPpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevln laqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsg gggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTL AWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKcPISLIYSPSLRKSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
300	ACP471 (WW0642)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcvprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswf vddvevhtaqtqpreeqfnstfrsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeq makdkvsltcmitdffpeditvewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglh nhhtekslshspgksggpALFKSSFPpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympk katelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltg gggsggggsggggsggggsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLR LSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSastkgpsv fplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkps ntkvdkrvepksc**
301	ACP382 (WW0524)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSL RKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyacevthqglsspvtksfnrgec**
302	ACP383 (WW0525)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS

[0578]

		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK* *
303	ACP384 (WW0526)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKcPKALIYSASFR YSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
304	ACP385 (WW0527)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKALIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK* *
305	ACP386 (WW0528)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKcPKALIYSASFR YSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
306	ACP387 (WW0529)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSL RKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK* *
307	ACP388 (WW0530)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKcPISLIYSPSLRK SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
308	ACP389 (WW0531)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp

[0579]

		GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkqr elvavissggstnyadsvkgrftisrdnsknтvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvss**
309	ACP390 (WW0532)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPG KAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGcGTKVEIK**
310	ACP391 (WW0533)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK**
311	ACP392 (WW0534)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqc qctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgy ralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftt eyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAG LYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLE WVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK**
312	ACP393 (WW0535)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqc qctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgy ralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftt eyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAG LYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLE WVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKcPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
313	ACP394 (WW0536)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqc qctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgy ralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftt eyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED

[0580]

		TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAG LYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLE WVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK**
314	ACP395 (WW0537)	aptssstkktqlqlehlllqlmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqc qctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgy ralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftt eyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAG LYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLE WVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKcPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
315	ACP396 (WW0538)	aptssstkktqlqlehlllqlmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqc qctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgy ralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftt eyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAG LYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkqrelvavissggstnyadsvkgrftisr dnskntvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvss**
316	ACP397 (WW0539)	aptssstkktqlqlehlllqlmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqc qctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgy ralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftt eyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAG LYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkglelvavissggstnyadsvkgrftisr dnsktvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvss**
317	ACP398 (WW0540)	aptssstkktqlqlehlllqlmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqc qctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgy ralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftt eyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAG LYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLE WVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SNWDALDYWGQGTTVTVSSastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgv htfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepksc**
318	ACP399	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDS SSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALD YWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA REKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIKsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggggsg gggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY

[0581]

		CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgstfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnl aqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltGGssstkktqlqlehlllqlmiln ginnyknpkltrmlsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
319	ACP400	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKA REKLWSAVAWYQQKPGKcPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggggsg gggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgstfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnl aqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltGGssstkktqlqlehlllqlmiln ginnyknpkltrmlsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
320	ACP401	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDS SSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALD YWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKV TEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIKsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggggsg gggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgstfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnl aqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltGGssstkktqlqlehlllqlmiln ginnyknpkltrmlsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
321	ACP402	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKV TEKVWGNVAWYQQKPGKcPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggggsgg ggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSVSSQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgstfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnla qsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltGGssstkktqlqlehlllqlmiln ginnyknpkltrmlsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
322	ACP403	evqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkqrelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvyl qmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvsssggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggggsg gggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgstfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnl aqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltGGssstkktqlqlehlllqlmiln ginnyknpkltrmlsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
323	ACP404	evqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkglelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvyl qmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvsssggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggggsg gggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgstfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnl aqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltGGssstkktqlqlehlllqlmiln ginnyknpkltrmlsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS

[0582]

		KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
324	ACP405	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepkscsggpGPAGLYAQpgsgggggsgggggsgggg gggggsgggggsgggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgstfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevl nlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltGGssstkktqlqlehlllldlqmi lnginnyknpkltrmlsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTF SKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
325	ACP406 (WW0548)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtqpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpGP AGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllqlmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleev lnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggs ggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYT LAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvk dyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepksc**
326	ACP407 (WW0549)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtqpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpGP AGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllqlmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleev lnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggs ggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYT LAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK**
327	ACP408 (WW0550)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtqpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpGP AGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllqlmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleev lnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggs ggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYT LAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK**
328	ACP409 (WW0551)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtqpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpGP AGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllqlmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleev lnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggs ggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYT LAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKcPKALIYSASFRYS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
329	ACP410 (WW0552)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtqpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpGP AGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllqlmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleev lnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggs ggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYT

[0583]

		LAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIK**
330	ACP411 (WW0553)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenyknqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpGP AGLYAQpgsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleev lnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggs ggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYT LAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKcPISLIYSPSLRKS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
331	ACP412 (WW0554)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenyknqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgksggpGP AGLYAQpgsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleev lnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggs ggggsggggssggpGPAGLYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkqrelv avissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvss**
332	ACP413 (WW0555)	elcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpee qkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgk trwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsgggg sggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPG KAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIKrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskd styslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec**
333	ACP414 (WW0556)	elcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpee qkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgk trwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsgggg sggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKP GKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYP YTFGGGTKVEIKrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqds kdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec**
334	ACP415 (WW0557)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQA PGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIKgggsggggsggggsgg ggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctg nsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgq mvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqte maatmetsiftteyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
335	ACP416 (WW0558)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQA PGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKcPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKgggsggggsggggsggg gsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgns shsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqm vyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtem

[0584]

		aatmetsiftteyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
336	ACP417 (WW0559)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQA PGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIKgggsggggsggggsgg ggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctg nsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgq mvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqte maatmetsiftteyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
337	ACP418 (WW0560)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQA PGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKcPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKgggsggggsggggsgggg sggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnss hsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmv yyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtema atmetsiftteyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKF GMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
338	ACP419 (WW0561)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkqrelvavissggstnyad svkgrftisrdnsknvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggg gsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgns shsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqm vyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtem aatmetsiftteyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
339	ACP420 (WW0562)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggg gsggggsggggsggggsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkglelvavissggstnyad svkgrftisrdnsknvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvssggggsggggsggggsggg gsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgns shsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqm vyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtem aatmetsiftteyqsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
340	ACP421 (WW0563)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIKg gggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlncec krgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepp

[0585]

		pweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspeg rpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLY AQpgsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsk nfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistlt**
341	ACP422 (WW0564)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKcPKALIYSASFR YSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKgg ggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceck rgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcreppp weneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegr pesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYA Qpgsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknf hlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistlt**
342	ACP423 (WW0565)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSL RKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGcGTKVEIKg gggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlncec krgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepp pweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspeg rpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLY AQpgsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsk nfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistlt**
343	ACP424 (WW0566)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSD IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKcPISLIYSPSLRK SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggg gsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckr gfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppw eneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpe setsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQ pgsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfh lrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistlt**
344	ACP425 (WW0567)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkq relvavissggstnyadsvkgrftisrdnsknvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvssgggg gsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckr gfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppw eneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpe setsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQ pgsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfh lrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistlt**
345	ACP426 (WW0568)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkg lelvavissggstnyadsvkgrftisrdnsknvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvssgggg sggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgf

[0586]

		rriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppwe neateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpes etsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqgggggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsggpGPAGLYAQp gsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlr prdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistlt**
346	ACP427 (WW0569)	aptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS gggggggggsgggggsgggggsgggggsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPG KAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGcGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesgglvqpggslrlscaasgsifsana mgwyrqapgkqrelvavissggstnyadsvkgrftisrdnsknvylqmnslracdtavyycmysgsyyytpndyw ggqgtlvtvss**
347	ACP428 (WW0570)	aptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPG KcPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesgglvqpggslrlscaasgsifsan amgwyrqapgkqrelvavissggstnyadsvkgrftisrdnsknvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndy wgqgtlvtvss**
348	ACP429 (WW0571)	aptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKP GKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYP YTFGcGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesgglvqpggslrlscaasgsifsa namgwyrqapgkqrelvavissggstnyadsvkgrftisrdnsknvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndy wgqgtlvtvss**
349	ACP430 (WW0572)	aptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKP GKcPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesgglvqpggslrlscaasgsifsan amgwyrqapgkqrelvavissggstnyadsvkgrftisrdnsknvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndy wgqgtlvtvss**
350	ACP431 (WW0573)	aptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS

[0587]

		LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPG KAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGcGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsana mgwyrqapgkglelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndyw gqgtlvtvss**
351	ACP432 (WW0574)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPG KcPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsan amgwyrqapgkglelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndy wgqgtlvtvss**
352	ACP433 (WW0575)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKP GKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYP YTFGcGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsa namgwyrqapgkglelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndy wgqgtlvtvss**
353	ACP434 (WW0576)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKP GKcPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsan amgwyrqapgkglelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndy wgqgtlvtvss**
265	ACP435 (WW0577)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKr tvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekh kvyaccvthqglsspvtksfnrgecggggsggggsggggsggggsggggsevqllesggglvqpggslrlsca asgsifsanamgwyrqapgkqrelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslraedtavyycmysgsy yytpndywgqgtlvtvss**
355	ACP371 (WW0513)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPG

[0588]

		KAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYP YTFGcGTKVEIK**
356	ACP372 (WW0514)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPG KcPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIK**
357	ACP373 (WW0515)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPG KAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYP YTFGcGTKVEIK**
358	ACP374 (WW0516)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPG KcPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIK**
359	ACP375 (WW0517)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKcLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKP GKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYP YTFGcGTKVEIK**
360	ACP376 (WW0521)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGcGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKP GKcPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIK**
361	ACP377 (WW0519)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsevqllesgggIvqpggslrlscaasgsi

[0589]

		fsanamgwyrqapgkqrelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslraedtavyycmysgsyyytp ndywgqgtlvtvss**
362	ACP378 (WW0520)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSastkgps vfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkp sntkvdkrvepksc**
363	ACP379 (WW0521)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSastkgpsvfplapsskstsggtaal gclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepksc**
364	ACP368 (WW0446)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSsggpGPAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTE KVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
365	ACP365 (WW0443)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSsggpGPAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKARE KLWSAVAWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
366	ACP366 (WW0444)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSsggpGPAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKARE KLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
367	ACP284	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAG MKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGS RSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGG GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMV TVSS
368	ACP285	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtl dqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcw wlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsaSpaaeeslpievmvdavhklkyeny tssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrkna sisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhyscta edidheditrdqtstlktclplelhknesSlatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnh qqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPA GMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCS GSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIT GLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVES

[0590]

		GGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNK YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGT MVTVSS
369	ACP286	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtl dqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcw wlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyeny tssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrkna sisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklk hysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaal qnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGG PGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVT ISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSAS LAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQ LVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWG QGTMVTVSS
370	ACP287	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtl dqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcw wlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyeny tssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrkna sisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhyscta edidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnh qqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPA GMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCS GSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIT GLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGcGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVES GGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKcLEWVAFIRYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTM VTVSS
371	ACP288	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtl dqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcw wlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyeny tssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrkna sisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysceta edidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnh qqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPA GMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCS GSRSNIGSNTVKWYQQLPGTcPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIT GLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVES GGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNK YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGcGT MVTVSS
372	ACP289 (WW0233)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpgpagmkglpgsevqlvesggglvqpgns lrlscaasgftfskfgmswvrqapgkglewvssisgsgrdtlyaesvkgrftisrdnakttlylqmnslrpedtavyyctig gslsvssqgtlvtvsssggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpgpagmkglpgsevqlvesggglvqpg gslrlscaasgftfssytlawvrqapgkglewvaaidsssytyspdtvrgrftisrdnaknslylqmnslraedtavyycar dsnwdaldywgqgttvtvssggggsggggsggggsdiqmtqspsslsasvgdrvtitckasqnvgtnvgwyqqkpg kapkaliysasfrysgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpedfatyycqqyytypytfgggtkveikhhhhhh
373	ACP290 (WW0234)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpgpagmkglpgsevqlvesggglvqpgns lrlscaasgftfskfgmswvrqapgkglewvssisgsgrdtlyaesvkgrftisrdnakttlylqmnslrpedtavyyctig

[0591]

		gslsvssqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpgpagmkglpgQVQLQESGGG LVQTGGSLRLSCTTSGTIFSGYTMGWYRQAPGEQRELVAVISGGGDTNYADS VKGRFTISRDNTKDTMYLQMNSLKPEDTAVYYCYSREVTPPWKLYWGQGTQ VTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
374	ACP291 (WW0235)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpgpagmkglpgsevqlvesgggvqpgns lrlscaasgftfskfgmswvrqapgkglewvssisgsgrdtlyaesvkgrftisrdnakttlylqmnslrpedtavyyctig gslsvssqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpgpagmkglpgQVQLQESGGG LVQEGGSLRLSCAASERIFSTDVMGWYRQAAEKQRELVAVVSARGTTNYLDA VKGRFTISRDNARNTLTLQMNDLKPEDTASYYCYVRETTSPWRIYWGQGTQV TVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
375	ACP292 (WW0236)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpgpagmkglpgsevqlvesgggvqpgns lrlscaasgftfskfgmswvrqapgkglewvssisgsgrdtlyaesvkgrftisrdnakttlylqmnslrpedtavyyctig gslsvssqgtlvtvssggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpgpagmkglpgQVQLQESGGG LVQAGGSLRLSCAASGSIFSANAMGWYRQAPGKQRELVAVISSGGSTNYADS VKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCMYSGSYYYTPNDYWGQGT QVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
376	ACP296 (WW0250)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVS SSGGPGPAGMKGLPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWY QQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA**
377	ACP297 (WW0251)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWY QQKPGKAPKLLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA**
378	ACP298 (WW0252)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWY QQKPGKAPKGLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA**
379	ACP299 (WW0253)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfSqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWY QQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA**

[0592]

380	ACP300 (WW0255)	aptssstkktqlqlehlllqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSdahksevahrf kdlgeenfkalvliafaqylqqcpfedhvklvnevtefaktcvadesaencdkslhtlfgdklctvatlretygemadcca kqepernecflqhkddnpnlprlvrpevdvmctafhdneetflkkylyeiarrhpyfyapellffakrykaafteccqaa dkaacllpkldelrdegkassakqrlkcaslqkfgerafkawavarlsqrfpkaefaevsklvtdltkvhtecchgdlleca ddradlakyicenqdsissklkeccekplleksheiaevendempadlpslaadfveskdvcknyaeakdvflgmfly eyarrhpdysvvlllrlaktyettlekccaaadphecyakvfdefkplveepqnlikqncelfeqlgeykfqnallvrytkk vpqvstptlvevsrnlgkvgskcckhpeakrmpcaedylsvvlnqlcvlhektpvsdrvtkccteslvnrrpcfsalevd etyvpkefnaetftfhadictlsekerqikkqtalvelvkhkpkatkeqlkavmddfaafvekcckaddketcfaeegkk lvaasqaalglggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDT VRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVG WYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA**
381	ACP302 (WW0296)	aptssstkktqlqlehlllqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIA HRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAA NCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLP PFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILT QCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVA RLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQA TISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEA KDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVL AEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAA RNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGS LVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVK HKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAgg ggsgggsgggsgggsgggsgggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPG KAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYP YTFGGGTKVEIKHHHHHH**
382	ACP303	EAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKT CVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQH KDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYA EQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAK YMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQE VCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANP PACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQV STPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSE HVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKK QTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVT RCKDALASGGPGPAGMKGLPGStfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlis ninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltGGssstkktqlqlehlllqmilnginnyknpkltrm lSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYD EHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELAD CCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEV ARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVR QRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECC HGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTM PADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAK KYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGF QNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFH

[0593]

		SDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAA DKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAHHHHHH**
383	ACP304 (WW0302)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWY QQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YYTYPYTFGGGTKVEIKSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsgggg gselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqp eeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmth gktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsclvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqHHHHHH**
384	ACP305 (WW0303)	elcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpee qkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgk trwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsclvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsgggg sggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltf kfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfc qsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSG GPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQ APGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH**
385	ACP306 (WW0304)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggs ggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswd nqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcv qgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsclvtttdfqiqtemaatmets iftteyqSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSG GPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQ APGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH**
386	ACP307	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGStfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltGGssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkl trmlSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGP GPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAP GKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH**
387	ACP308	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsg

[0594]

		gggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGStfkfympkkatelkhlqcleee lkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltGGssstkktqlqle hllldlqmilnginnyknpkltrmlSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH**
388	ACP309 (WW0307)	aptssstkktqlqlehlllqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSSggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWY QQKPGKAPKSLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY YTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH**
389	ACP310 (WW0308)	aptssstkktqlqlehlllqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWY QQKPGQAPRLLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY YTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH**
390	ACP311 (WW0316)	aptssstkktqlqlehlllqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSeskygppcpp cpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvl tvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfypsdiavewesn gqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgkggggsggggsggggs ggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYS ASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKV EIKHHHHHH**
391	ACP312 (WW0317)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgkSGG PGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlllqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeel kpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsgggg sggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYS ASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKV EIKHHHHHH**
392	ACP313 (WW0318)	aptssstkktqlqlehlllqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggs ggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVR QAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSS LSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKSGGPGPAGM KGLPGSeskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevh naktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqv

[0595]

		sltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsl slgkHHHHHHH**
393	ACP314 (WW0354)	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtqpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenykntqpimdtdgsyfvyslnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgkSGGPG PAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkple evlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSAS FRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEI KHHHHHHH**
394	ACP336 (WW0414)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSggpG PAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKA PKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTF GGGTKVEIK**
395	ACP337 (WW0415)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPG KAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPY TFGGGTKVEIK**
396	ACP338 (WW0416)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSggpG PAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGK APISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTF GGGTKVEIK**
397	ACP339 (WW0417)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKP

[0596]

		GKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYP YTFGGGTKVEIK**
398	ACP340 (WW0418)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaasgsi fsanamgwyrqapgkglelvavissggstnyadsvkgrftisrdnsknтvylqmnslraedtavyycmysgsyyytp ndywgqgtlvtvss**
399	ACP341 (WW0419)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrpr dlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaaseri fstdvmgwyrqapgkqrelvavvsargttnyldavkgrftisrdnsknтlylqmnslraedtavyycyvrettspwriy wgqgtlvtvss**
400	ACP342 (WW0420)	elcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpee qkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgk trwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsgggg sggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfy mpkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsii stltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAG LYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLE WVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SNWDALDYWGQGTTVTVSSsggpGPAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
401	ACP343 (WW0421)	elcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpee qkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgk trwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsgggg sggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfy mpkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsii stltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAG LYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLE WVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
402	ACP344 (WW0422)	elcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpee qkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgk trwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsgggg sggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfy mpkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsii stltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAG LYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLE WVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SNWDALDYWGQGTTVTVSSsggpGPAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
403	ACP345 (WW0423)	elcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpee qkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgk trwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsgggg

[0597]

		sggggsggggsggggsggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfy mpkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsii stltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpGPAG LYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLE WVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD SNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
404	ACP346 (WW0424)	elcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpee qkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgk trwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsgggg sggggsggggsggggsggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfy mpkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsii stltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpGPAG LYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkglelvavissggstnyadsvkgrftisr dnskntvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvss**
405	ACP347 (WW0425)	elcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpee qkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgk trwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqggggsggggsgggg sggggsggggsggggsggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfy mpkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsii stltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsggpGPAG LYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaaserifstdvmgwyrqapgkqrelvavvsargttnyldavkgrftisrd nsknt lylqmnslraedtavyycyvrettspwriywgqgtlvtvss**
406	ACP348 (WW0426)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSsggpGPAGLYAQpgsDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
407	ACP349 (WW0427)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK **
408	ACP350 (WW0428)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM

[0598]

		NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSsggpGPAGLYAQpgsDIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
409	ACP351 (WW0429)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS SYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSL RKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK **
410	ACP352 (WW0430)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkgl elvavissggstnyadsvkgrftisrdnsknntvylqmnslraedtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvss**
411	ACP353 (WW0431)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsgg ggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsevqllesggglvqpggslrlscaaserifstdvmgwyrqapgkqr elvavvsargttnyldavkgrftisrdnsknntylylqmnslraedtavyycyvrettspwriywgqgtlvtvss**
412	ACP354 (WW0432)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqcts satrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralh rgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyq ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlldlqmilngin nyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadet ativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTY SPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQ GTTVTVSSsggpGPAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLWSA VAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
413	ACP355 (WW0433)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqcts satrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralh rgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyq ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlldlqmilngin nyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadet ativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTY SPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLW SAVAWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
414	ACP356	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy

[0599]

	(WW0434)	psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqcts satrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralh rgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyq ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilngin nyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadet ativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTY SPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQ GTTVTVSSsggpGPAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVWGN VAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
415	ACP357 (WW0435)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqcts satrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralh rgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyq ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilngin nyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadet ativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTY SPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKV WGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK**
416	ACP358 (WW0436)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqcts satrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralh rgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyq ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilngin nyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadet ativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsevqllesg gglvqpggslrlscaasgsifsanamgwyrqapgkglelvavissggstnyadsvkgrftisrdnskntvylqmnslrae dtavyycmysgsyyytpndywgqgtlvtvss**
417	ACP359 (WW0437)	eskygppcppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvytlppsqeemtknqvsltclvkgfy psdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysrltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgksggp GPAGLYAQpgselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqcts satrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralh rgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsSlvtttdfqiqtemaatmetsiftteyq ggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsaptssstkktqlqlehlllldlqmilngin nyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadet ativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsevqllesg gglvqpggslrlscaaserifstdvmgwyrqapgkqrelvavvsargttnyldavkgrftisrdnskntlylqmnslraed tavyycyvrettspwriywgqgtlvtvss**
418	ACP360 (WW0438)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSggggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNV GTNVGWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH**
419	ACP361 (WW0439)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSsggpGPAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ NVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH**

[0600]

420	ACP362 (WW0440)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSsggpGPAGLYAQpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQ NVGTNVGWYQQKPGKAPKsLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH**
421	ACP200	lveepknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcl lhektpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlk tvmddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvq mrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmq qvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekSGGPGPAGMK GLPGSlveepknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedyl sailnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkp kataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaHHHHHHH**
422	ACP201	eahkseiahryndlgeqhfkglvliafsqylqkcsydehaklvqevtdfaktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlr enygeladcctkqepernecflqhkddnpslppferpeaeamctsfkenpttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeq yneiltqccaeadkescltpkldgvkekalvssvrqGGGGSGGGGSGGSlveepknlvktncdlyeklgeygf qnailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrp cfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcf stegpnlvtrckdalaSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekv daqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfh ritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLPGSeahkseiahryndlge qhfkglvliafsqylqkcsydehaklvqevtdfaktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlrenygeladcctkqepe rnecflqhkddnpslppferpeaeamctsfkenpttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeqyneiltqccaeadkes cltpkldgvkekalvssvrqGGGGSGGGGSGGSlveepknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvs tptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefk aetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaH HHHHHH**
423	ACP202	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSggggsgggSGGPGPAGMKGLPGSggggsgggscdlpqthnlrnkraltllvqmrrls plsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgv qefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekggggsgggSGGPGPAG MKGLPGSggggsgggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH**
424	ACP203	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgscdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaq qikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritv ylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreeksggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
425	ACP204	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgscdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqi kkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvyl rekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreeksggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTI SRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
426	ACP205	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpPLAQKLKSSpgscdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaq qikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritv ylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreeksggpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
427	ACP206	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS

[0601]

		SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgscdlpqthslgsrrtlmllaqmrrislfsclkdrhdfgfpqeefgnqf qkaetipvlhemiqqifnlfstkdssaawdetlldkfytelyqqlndleacviqgvgvtetplmkedsilavrkyfqritlyl kekkyspcawevvraeimrsfslstnlqeslrskesggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGN SLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFT ISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
428	ACP207	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgscdlpqthslgsrrtlmllaqmrrislfsclkdrhdfgfpqeefgnqfq kaetipvlhemiqqifnlfstkdssaawdetlldkfytelyqqlndleacviqgvgvtetplmkedsilavrkyfqritlylk ekkyspcawevvraeimrsfslstnlqeslrskesggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGNSL RLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTIS RDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
429	ACP208	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpPLAQKLKSSpgscdlpqthslgsrrtlmllaqmrrislfsclkdrhdfgfpqeefgnqf qkaetipvlhemiqqifnlfstkdssaawdetlldkfytelyqqlndleacviqgvgvtetplmkedsilavrkyfqritlyl kekkyspcawevvraeimrsfslstnlqeslrskesggpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS**
430	ACP211	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdm kilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikka qaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrek khspcawevvraevwralsssanvlgrlreckSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveek slfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqr qafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
431	ACP213	lveepknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcl lhektpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlk tvmddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgi dveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnn pqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSlveepknlvktncdlyeklgeygfqn ailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrpcfs altvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcfste gpnlvtrckdalaSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkil qsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkr krsrcSGGPGPAGMKGLPGSlveepknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlveaarnlgr vgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictl pekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaHHHHHH**
432	ACP214	eahkseiahryndlgeqhfkglvliafsqylqkcsydehaklvqevtdfaktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlr enygeladcctkqepernecflqhkddnpslppferpeaeamctsfkenpttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeq yneiltqccaeadkescltpkldgvkekalvssvrqGGGGSGGGGSGGSlveepknlvktncdlyeklgeygf qnailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrp cfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcf stegpnlvtrckdalaSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdm kilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSeahkseiahryndlgeqhfkglvliafsqylqkcsydehaklvqevtdfa ktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlrenygeladcctkqepernecflqhkddnpslppferpeaeamctsfken pttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeqyneiltqccaeadkescltpkldgvkekalvssvrqGGGGSGGGG SGGSlveepknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsa

[0602]

		ilnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpk ataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnn yfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsia kfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSeahkseiahryndlgeqhfk glvliafsqylqkcsydehaklvqevtdfaktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlrenygeladcctkqepernec flqhkddnpslppferpeaeamctsfkenpttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeqyneiltqccaeadkescltpk ldgvkekalvssvrqGGGGSGGGGSGGSlveepknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlv eaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetft fhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaHHH HHH**
433	ACP215	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSggggsgggSGGPGPAGMKGLPGSggggsgggshgtviesleslnnyfnssgidvee kslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvq rqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcggggsgggSGGPGPAGMKGLPGSggggsgggsEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLY AESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSggggsgggSGGPGPAGMKGLPGSggggsgggshgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwq kdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhq llpesslrkrkrsrcggggsgggSGGPGPAGMKGLPGSggggsgggsEVQLVESGGGLVQPGN SLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFT ISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH**
434	ACP240	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSggggsggggsggggsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevl gsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistd ltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdi ikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqd ryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidhedi trdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkg mlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaggggsggggsggggsg gggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNT VKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGR SLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHH HHH
435	ACP241	EAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKT CVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQH KDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYA EQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAK YMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQE VCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANP PACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQV STPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSE HVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKK QTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVT RCKDALASGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt

[0603]

		istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAG MKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGS RSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGG GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMV TVSSHHHHHH**
436	ACP242	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggg gsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLI YYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLF GTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYG MHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSEAHKS EIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADE SAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNP SLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNE ILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWA VARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCEN QATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNY AEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYG TVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLV EAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCC SGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAEL VKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDAL AHHHHHH**
437	ACP243	vprdcgckpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtqpreeqfnstf rsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditv ewqwngqpaenyknqpimdtdgsyfvyskInvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgkSGGPG PAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgda gqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqg vtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplk nsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvp csggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelh knesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnh ngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggggsgggg sggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQ QLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQS YDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH**
438	ACP244	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggg gsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLI YYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLF

[0604]

		GTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYG MHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSvprdcgc kpcictvpevssvfifppkpkdvltitltpkvtcvvvdiskddpevqfswfvddvevhtaqtqpreeqfnstfrsvselpi mhqdwlngkefkcrvnsaafpapiektisktkgrpkapqvytipppkeqmakdkvsltcmitdffpeditvewqwn gqpaenykntqpimdtdgsyfvysklnvqksnweagntftcsvlheglhnhhtekslshspgkHHHHHHH**
439	ACP245	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtl dqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcw wlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyeny tssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrkna sisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhyscta edidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnh qqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPA GMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCS GSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIT GLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLSGGPGPAGMKGLPGSQV QLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYD GSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNW GQGTMVTVSSHHHHHH
440	ACP247	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtl dqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcw wlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyeny tssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrkna sisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhyscta edidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnh qqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPA GMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSC AASGRTFSSVYDMGWFRQAPGKDREFVARITESARNTRYADSVRGRFTISRDN AKNTVYLQMNNLELEDAAVYYCAADPQTVVVGTPDYWGQGTQVTVSSHHH HHH
636	WW0301	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVR GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTV SSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGW YQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
637	WW0353	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTSGGPGPAGMKGLPGSVPRDCGCKPCICTV PEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQ TQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGR PKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNT QPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPG KGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTY SPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVG TNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH

[0605]

638	WW0355	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTSGGPGPAGMKGLPGSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLA WVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA EDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKSGGPG PAGMKGLPGSVPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVV DISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGK EFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITD FFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNT FTCSVLHEGLHNHHTEKSLSHSPGKHHHHHH
639	WW0365	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLV QPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVK GRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDT VRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVG WYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA
640	WW0366	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHH HHEPEA
641	WW0472	VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQF SWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQ WNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLH NHHTEKSLSHSPGKSGGPGPAGLYAQPGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTL TGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSGGPGPAGLYAQPGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTY SPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQ GTTVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLW SAVAWYQQKPGKAPKSLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK
642	WW0473	VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQF SWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQ WNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLH NHHTEKSLSHSPGKSGGPGPAGLYAQPGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTL TGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSGGPGPAGLYAQPGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTY SPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAREKLW SAVAWYQQKPGKAPKSLIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK
643	WW0474	VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQF SWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA

[0606]

		FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQ WNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLH NHHTEKSLSHSPGKSGGPGPAGLYAQPGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTL TGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSGGPGPAGLYAQPGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTY SPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQ GTTVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKVW GNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK
644	WW0475	VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQF SWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQ WNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLH NHHTEKSLSHSPGKSGGPGPAGLYAQPGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTL TGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSGGPGPAGLYAQPGSEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTY SPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKVTEKV WGNVAWYQQKPGKAPISLIYSPSLRKSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIK
645	WW0476	VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQF SWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQ WNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLH NHHTEKSLSHSPGKSGGPGPAGLYAQPGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTL TGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSGGPGPAGLYAQPGSEVQLL ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSANAMGWYRQAPGKGLELVAVISSGGSTN YADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCMYSGSYYYTPNDYW GQGTLVTVSS
646	WW0477	VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISKDDPEVQF SWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQ WNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLH NHHTEKSLSHSPGKSGGPGPAGLYAQPGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTL TGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSGGPGPAGLYAQPGSEVQLL ESGGGLVQPGGSLRLSCAASERIFSTDVMGWYRQAPGKQRELVAVVSARGTT NYLDAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCYVRETTSPWRIYWG QGTLVTVSS
647	WW0649 Monomeric IL-12 (chimeric) polypeptide, anti-HSA sdAb, scFv Blocker, 2 cleavage sites	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADS

[0607]

		VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVS S**
454	WW0650	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTM VTVSS**
455	WW0651	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVS S**
456	WW0652	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGG VVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVT VSS**
457	WW0662	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV

[0608]

		QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
458	WW0663	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYY AeSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMV TVSS**
459	WW0664	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
460	WW0665	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYY AeSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMV TVSS**
461	WW0666	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGdNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE

[0609]

		DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
462	WW0667	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGdNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYY AeSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMV TVSS**
463	WW0668	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVS S**
464	WW0669	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTM VTVSS**
465	WW0670	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN

[0610]

		IGdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
466	WW0671	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYY AeSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMV TVSS**
467	WW0672	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSeSN IGSNdVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVS S**
468	WW0673	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SeSNIGSNdVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTM VTVSS**
469	WW0674	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY

[0611]

		AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGeNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
470	WW0675	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGeNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYY AeSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMV TVSS**
471	WW0676	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGeeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVS S**
472	WW0677	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs scvlgsgktltiqvkcfgdagqytchkggcvlshsllllhkkcdgiwstdilkdqkcpknktflrccaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGeeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGG GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMV TVSS**
473	WW0678	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi

[0612]

		ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
474	WW0679	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYY ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMV TVSS**
475	WW0680	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
476	WW0681	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGG VVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAe SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTV SS**
477	WW0682	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid

[0613]

		heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
635	WW0683	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVS S**
478	WW0684	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GdNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
479	WW0685	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGdNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVS S**
480	WW0686	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr

[0614]

		aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAED EADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
481	WW0687	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTV SS**
482	WW0688	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAED EADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS**
483	WW0689	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVS S**
484	WW0690	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr

[0615]

		aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSeSNIG SNdVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAED EADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
485	WW0691	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSeS NIGSNdVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTV SS**
486	WW0692	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GeNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
487	WW0693	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGeNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVS S**
488	WW0694	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff

[0616]

		irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GeeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAED EADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
489	WW0695	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGeeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYAD SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTV SS**
490	WW0696	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeycysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS **
491	WW0697	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVS S**
492	WW0698	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt

[0617]

		istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypg avtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
493	WW0699	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcli sdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
494	WW0700	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypg avtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
495	WW0701	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcli sdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
496	WW0702	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGdNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE

[0618]

		DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypg avtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
497	WW0703	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaceslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGdNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcli sdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
498	WW0704	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaceslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypg avtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
499	WW0705	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaceslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcli sdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
500	WW0706	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaceslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSeSN IGSNdVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE

[0619]

		DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypg avtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
501	WW0707	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SeSNIGSNdVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcli sdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
502	WW0708	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGeNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypg avtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
503	WW0709	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypc tseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPA GLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSG SRSNIGeNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvcli sdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
504	WW0710	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltt istdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssf firdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisv raqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedi dheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqi ildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLY AQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSN IGeeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypg avtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
505	WW0711	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpGPAGLYAQpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqs

[0620]

		sevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPAGLYAQpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGeeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
506	WW0712	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
507	WW0713	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFKSSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
508	WW0714	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
509	WW0715	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFKSSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS

[0621]

		NIGSeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfyp gavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
510	WW0716	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryysssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GdNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypg avtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
511	WW0717	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryysssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGdNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfyp gavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
512	WW0718	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshslllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryysssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAED EADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypga vtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**

[0622]

513	WW0719	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGdeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfyp gavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
514	WW0720	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSeSNIG SNdVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAED EADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypga vtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
515	WW0721	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff

[0623]

		irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSeS NIGSNdVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfyp gavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
516	WW0722	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GeNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAE DEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypg avtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
517	WW0723	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGeNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfyp gavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
518	WW0724	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff

[0624]

		irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedid heditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiil dkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSF PpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNI GeeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAED EADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypga vtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
519	WW0725	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSsggpALFKSSFPpgsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqss evlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssff irdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvr aqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypct seeidheditkdktstveaclpleltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllm dpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFK SSFPpgsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRS NIGeeTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQA EDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfyp gavtvawkadsspvkagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
520	WW0726	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIR YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHD NWGQGTMVTVSSastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgl yslssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepksc**
521	WW0727	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIR YeGSNKYYAeSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDN WGQGTMVTVSSastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepksc**
522	WW0728	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIR YeGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDN WGQGTMVTVSSastkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssgly slssvvtvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkrvepksc**

[0625]

523	WW0765	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs lllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSL RLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTIS RDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsgg ggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLP GTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDR YTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS**
524	WW0766	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs lllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsre tsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqk ssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsgggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQ QLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQS YDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLS CAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS**
525	WW0767	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs lllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSL RLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTIS RDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsgg ggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGdeTVKWYQQLP GTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDR YTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS**
526	WW0768	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs lllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsre tsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqk ssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsgggg

[0626]

		ssssgssssgssssgssssgQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGdeTVKWYQQ LPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLssssgssssgssssgQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC AASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS**
527	WW0769	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSL RLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTIS RDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsgg ggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLP GTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDR YTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagv etttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
528	WW0770	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsre tsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqk ssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsgggg sggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQ QLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQS YDRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspv kagvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
529	WW0771	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSL RLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTIS RDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsgg ggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGdeTVKWYQQLP GTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDR YTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagv etttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
530	WW0772	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsre tsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqk ssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRF TISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsgggg sggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGdeTVKWYQQ LPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSY DRYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvka gvetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**

[0627]

531	WW0796	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsgggg sggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPG TAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRY THPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS GFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSVKGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS**
532	WW0797	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsre tsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqk ssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGN SLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFT ISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsg gggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQL PGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYD RYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS**
533	WW0798	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsgggg sggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGdeTVKWYQQLPGT APKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYT HPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF

[0628]

		TFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS**
534	WW0799	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsre tsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqk ssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGN SLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFT ISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsg gggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGdeTVKWYQQL PGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYD RYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYeGSNKYYAeSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSS**
535	WW0800	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsgggg sggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPG TAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRY THPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvett tpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
536	WW0801	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs llllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsre tsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqk ssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGN SLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFT ISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsg gggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQL PGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYD RYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkag vetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**

[0629]

537	WW0802	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs lllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgs clppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgead pyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssasggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsgggg sggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGdeTVKWYQQLPGT APKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYT HPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkagvettt pskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
538	WW0803	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshs lllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdt wstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsgg ggsrnlpvatpdpgmfpclhhsqnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclpleltknesclnsre tsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlkmyqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqk ssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylnassggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGN SLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFT ISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsg gggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGdeTVKWYQQL PGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYD RYTHPALLFGTGTKVTVLgqpkaapsvtlfppsseelqankatlvclisdfypgavtvawkadsspvkag vetttpskqsnnkyaassylsltpeqwkshrsyscqvthegstvektvaptecs**
539	WW0643	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSCDLPHTYNLRNKRALKVLAQMRRLTPL SCLKDRKDFGFPLEKVDAQQIQKAQSIPVLRDLTQQILNLFASKDSSAAWNAT LLDSFCNDLHQQLNDLQGCLMQQVGVQESPLTQEDSLLAVRIYFHRITVFLRE KKHSPCAWEVVRAEVWRALSSSANVLGRLREEKASGGPGPAGLYAQPGSEV QLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSS
540	WW0644	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPALFKSSFPPGSCDLPHTYNLRNKRALKVLAQMRRLTPLS CLKDRKDFGFPLEKVDAQQIQKAQSIPVLRDLTQQILNLFASKDSSAAWNATL LDSFCNDLHQQLNDLQGCLMQQVGVQESPLTQEDSLLAVRIYFHRITVFLREK KHSPCAWEVVRAEVWRALSSSANVLGRLREEKASGGPALFKSSFPPGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSS

[0630]

541	WW0645	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSCNLSQTHSLNNRRTLMLMAQMRRISPFS CLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMMQQTFNLFSTKNSSAAWDET LLEKFYIELFQQMNDLEACVIQEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFQRITLYLME KKYSPCAWEVVRAEIMRSLSFSTNLQKRLRRKDSGGPGPAGLYAQPGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSS
542	WW0646	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPALFKSSFPPGSCNLSQTHSLNNRRTLMLMAQMRRISPFSC LKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMMQQTFNLFSTKNSSAAWDETL LEKFYIELFQQMNDLEACVIQEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFQRITLYLMEK KYSPCAWEVVRAEIMRSLSFSTNLQKRLRRKDSGGPALFKSSFPPGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSS
543	WW0647	CDLPHTYNLRNKRALKVLAQMRRLTPLSCLKDRKDFGFPLEKVDAQQIQKAQ SIPVLRDLTQQILNLFASKDSSAAWNATLLDSFCNDLHQQLNDLQGCLMQQV GVQESPLTQEDSLLAVRIYFHRITVFLREKKHSPCAWEVVRAEVWRALSSSAN VLGRLREEKAHHHHHH

[0631]

544	WW0648	CNLSQTHSLNNRRTLMLMAQMRRISPFSCLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQ AISVLHEMMQQTFNLFSTKNSSAAWDETLLEKFYIELFQQMNDLEACVIQEVG VEETPLMNEDSILAVKKYFQRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSLSFSTNL QKRLRRKDHHHHHH
545	WW0781	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFS CLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLD KFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVEETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKY SPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKESGGPGPAGLYAQPGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLY AESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SS
546	WW0782	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSCNLSQTHSLNNRRTLMLMAQMRRISPFS CLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMMQQTFNLFSTKDSSAAWDET LLEKFYIELFQQMNDLEACVIQEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFQRITLYLME KKYSPCAWEVVRAEIMRSLSFSTNLQKRLRRKDSGGPGPAGLYAQPGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSS

[0632]

547	WW0783	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSCDLPQTHSLNNRRTLMLMAQMRRISPFS CLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMMQQTFNLFSTKDSSAAWDET LLEKFYIELFQQMNDLEACVIQEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFQRITLYLME KKYSPCAWEVVRAEIMRSLSFSTNLQKRLRRKDSGGPGPAGLYAQPGSEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGT LVTVSS
548	WW0784	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIP VLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVGVEE TPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESL RSKEHHHHHH
549	WW0785	CNLSQTHSLNNRRTLMLMAQMRRISPFSCLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQ AISVLHEMMQQTFNLFSTKDSSAAWDETLLEKFYIELFQQMNDLEACVIQEVG VEETPLMNEDSILAVKKYFQRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSLSFSTNL QKRLRRKDHHHHHH
550	WW0786	CDLPQTHSLNNRRTLMLMAQMRRISPFSCLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQ AISVLHEMMQQTFNLFSTKDSSAAWDETLLEKFYIELFQQMNDLEACVIQEVG VEETPLMNEDSILAVKKYFQRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSLSFSTNL QKRLRRKDHHHHHH

[0633]

551	WW0815	EAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKT CVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQH KDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYA EQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAK YMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQE VCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANP PACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQV STPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSE HVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKK QTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVT RCKDALASGGPALFKSSFPPGSCDLPQTHNLRNKRALTLLVQMRRLSPLSCLK DRKDFGFPQEKVDAQQIKKAQAIPVLSELTQQILNIFTSKDSSAAWNTTLLDSF CNDLHQQLNDLQGCLMQQVGVQEFPLTQEDALLAVRKYFHRITVYLREKKH SPCAWEVVRAEVWRALSSSANVLGRLREEKSGGPALFKSSFPPGSEAHKSEIA HRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAA NCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLP PFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILT QCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVA RLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQA TISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEA KDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVL AEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAA RNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGS LVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVK HKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAH HHHHH
552	WW0816	EAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKT CVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQH KDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYA EQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAK YMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQE VCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANP PACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQV STPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSE HVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKK QTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVT RCKDALASGGPALFKSSFPPGSCDLPHTYNLRNKRALKVLAQMRRLTPLSCLK DRKDFGFPLEKVDAQQIQKAQSIPVLRDLTQQILNLFASKDSSAAWNATLLDS FCNDLHQQLNDLQGCLMQQVGVQESPLTQEDSLLAVRIYFHRITVFLREKKHS PCAWEVVRAEVWRALSSSANVLGRLREEKASGGPALFKSSFPPGSEAHKSEIA HRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAA NCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLP PFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILT QCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVA RLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQA TISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEA KDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVL AEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAA RNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGS LVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVK HKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAH HHHHH
553	WW0817	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPALFKSSFPPGSCDLPQTHNLRNKRALTLLVQMRRLSPLSC LKDRKDFGFPQEKVDAQQIKKAQAIPVLSELTQQILNIFTSKDSSAAWNTTLLD SFCNDLHQQLNDLQGCLMQQVGVQEFPLTQEDALLAVRKYFHRITVYLREKK

[0634]

		HSPCAWEVVRAEVWRALSSSANVLGRLREEKSGGPALFKSSFPPGSEAHKSEI AHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESA ANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSL PPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEIL TQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAV ARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQ ATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAE AKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTV LAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEA ARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSG SLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELV KHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALA HHHHHH
554	WW0818	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPALFKSSFPPGSCDLPHTYNLRNKRALKVLAQMRRLTPLS CLKDRKDFGFPLEKVDAQQIQKAQSIPVLRDLTQQILNLFASKDSSAAWNATL LDSFCNDLHQQLNDLQGCLMQQVGVQESPLTQEDSLLAVRIYFHRITVFLREK KHSPCAWEVVRAEVWRALSSSANVLGRLREEKASGGPALFKSSFPPGSEAHK SEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVAD ESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDD NPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQY NEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKA WAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYM CENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCK NYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPAC YGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPT LVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTK CCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTAL AELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCK DALAHHHHHH
555	WW0819	EAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKT CVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQH KDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYA EQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAK YMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQE VCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANP PACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQV STPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSE HVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKK QTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVT RCKDALASGGPALFKSSFPPGSCDLPQTHNLRNKRALTLLVQMRRLSPLSCLK DRKDFGFPQEKVDAQQIKKAQAIPVLSELTQQILNIFTSKDSSAAWNTTLLDSF CNDLHQQLNDLQGCLMQQVGVQEFPLTQEDALLAVRKYFHRITVYLREKKH SPCAWEVVRAEVWRALSSSANVLGRLREEKSGGPALFKSSFPPGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLY AESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSHHHHHH
556	WW0820	EAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKT CVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQH KDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYA EQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAK YMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQE VCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANP PACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQV STPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSE HVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKK

[0635]

		QTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVT RCKDALASGGPALFKSSFPPGSCDLPHTYNLRNKRALKVLAQMRRLTPLSCLK DRKDFGFPLEKVDAQQIQKAQSIPVLRDLTQQILNLFASKDSSAAWNATLLDS FCNDLHQQLNDLQGCLMQQVGVQESPLTQEDSLLAVRIYFHRITVFLREKKHS PCAWEVVRAEVWRALSSSANVLGRLREEKASGGPALFKSSFPPGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLY AESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSHHHHHH
557	WW0821	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKT CVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQ HKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFF AKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGER AFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADL AKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAAD PHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVS DRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKL VAASQAALGLSGGPALFKSSFPPGSCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSC LKDRHDFGFPQEEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDK FYTELYQQLNDLEACVIQGVGVTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYS PCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKESGGPALFKSSFPPGSDAHKSEVAHR FKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENC DKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPR LVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTE CCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVAR LSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSI SSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKD VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDE FKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL VNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKH KPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL
558	WW0822	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKT CVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQ HKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFF AKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGER AFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADL AKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAAD PHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVS DRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKL VAASQAALGLSGGPALFKSSFPPGSCNLSQTHSLNNRRTLMLMAQMRRISPFS CLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMMQQTFNLFSTKNSSAAWDET LLEKFYIELFQQMNDLEACVIQEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFQRITLYLME KKYSPCAWEVVRAEIMRSLSFSTNLQKRLRRKDSGGPALFKSSFPPGSDAHKS EVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADE SAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDN PNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYK AAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKA WAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYIC ENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKN YAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECY AKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTL VEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTA

		LVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAAS QAALGL
559	WW0831	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKT CVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQ HKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFF AKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGER AFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADL AKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAAD PHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVS DRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKL VAASQAALGLSGGPALFKSSFPPGSCDLPQTHSLGNRRALILLAQMRRISPFSC LKDRHDFEFPQEEFDDKQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTKDSSAALDETLL DEFYIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMYEDSILAVRKYFQRITLYLTEKKY SSCAWEVVRAEIMRSFSLSINLQKRLKSKESGGPALFKSSFPPGSDAHKSEVAH RFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAEN CDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLP RLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFT ECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVA RLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD SISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEA KDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVF DEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVS RNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELV KHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALG L
[0636] 560	WW0832	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKT CVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQ HKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFF AKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGER AFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADL AKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAAD PHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVS DRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKL VAASQAALGLSGGPALFKSSFPPGSCDLPQTHSLGNRRALILLAQMGRISHFSC LKDRYDFGFPQEVFDGNQFQKAQAISAFHEMIQQTFNLFSTKDSSAAWDETLL DKFYIELFQQLNDLEACVTQEVGVEEIALMNEDSILAVRKYFQRITLYLMGKK YSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKGLRRKDSGGPALFKSSFPPGSDAHKSEV AHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESA ENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPN LPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAA FTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWA VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICEN QDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYA EAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVE VSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKC CTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALV ELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQA ALGL
561	WW0833	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPALFKSSFPPGSCDLPQTHSLGNRRALILLAQMRRISPFSCL

[0637]

		KDRHDFEFPQEEFDDKQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTKDSSAALDETLLD EFYIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMYEDSILAVRKYFQRITLYLTEKKYS SCAWEVVRAEIMRSFSLSINLQKRLKSKESGGPALFKSSFPPGSEVQLVESGGG LVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAES VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS
562	WW0834	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPALFKSSFPPGSCDLPQTHSLGNRRALILLAQMGRISHFSCL KDRYDFGFPQEVFDGNQFQKAQAISAFHEMIQQTFNLFSTKDSSAAWDETLLD KFYIELFQQLNDLEACVTQEVGVEEIALMNEDSILAVRKYFQRITLYLMGKKY SPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKGLRRKDSGGPALFKSSFPPGSEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS
563	WW0737	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSINYKQLQLQERTNIRKCQELLEQLNGKIN LTYRADFKIPMEMTEKMQKSYTAFAIQEMLQNVFLVFRNNFSSTGWNETIVV RLLDELHQQTVFLKTVLEEKQEERLTWEMSSTALHLKSYYWRVQRYLKLMK YNSYAWMVVRAEIFRNFLIIRRLTRNFQNSGGPGPAGLYAQPGSEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS
564	WW0738	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPALFKSSFPPGSINYKQLQLQERTNIRKCQELLEQLNGKINL TYRADFKIPMEMTEKMQKSYTAFAIQEMLQNVFLVFRNNFSSTGWNETIVVR LLDELHQQTVFLKTVLEEKQEERLTWEMSSTALHLKSYYWRVQRYLKLMKY NSYAWMVVRAEIFRNFLIIRRLTRNFQNSGGPALFKSSFPPGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESV KGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS
565	WW0739	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSINYKQLQLQERTNIRKSQELLEQLNGKIN LTYRADFKIPMEMTEKMQKSYTAFAIQEMLQNVFLVFRNNFSSTGWNETIVV RLLDELHQQTVFLKTVLEEKQEERLTWEMSSTALHLKSYYWRVQRYLKLMK YNSYAWMVVRAEIFRNFLIIRRLTRNFQNSGGPGPAGLYAQPGSEVQLVESGG GLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYA ESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS
566	WW0740	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPALFKSSFPPGSINYKQLQLQERTNIRKSQELLEQLNGKINL TYRADFKIPMEMTEKMQKSYTAFAIQEMLQNVFLVFRNNFSSTGWNETIVVR LLDELHQQTVFLKTVLEEKQEERLTWEMSSTALHLKSYYWRVQRYLKLMKY NSYAWMVVRAEIFRNFLIIRRLTRNFQNSGGPALFKSSFPPGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESV KGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS
567	WW0741	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGR LEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNE TIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLK AKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYLRNSGGPGPAGLYAQPGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSS
568	WW0742	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPALFKSSFPPGSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRL EYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNET

[0638]

		IVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKA KEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYLRNSGGPALFKSSFPPGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLY AESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SS
569	WW0743	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSMSYNLLGFLQRSSNFQSQKLLWQLNGR LEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNE TIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLK AKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYLRNSGGPGPAGLYAQPGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSS
570	WW0744	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPALFKSSFPPGSMSYNLLGFLQRSSNFQSQKLLWQLNGRL EYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNET IVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKA KEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYLRNSGGPALFKSSFPPGSEVQLVESG GGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLY AESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SS
571	WW0745	INYKQLQLQERTNIRKCQELLEQLNGKINLTYRADFKIPMEMTEKMQKSYTAF AIQEMLQNVFLVFRNNFSSTGWNETIVVRLLDELHQQTVFLKTVLEEKQEERL TWEMSSTALHLKSYYWRVQRYLKLMKYNSYAWMVVRAEIFRNFLIIRRLTR NFQNHHHHHH
572	WW0746	INYKQLQLQERTNIRKSQELLEQLNGKINLTYRADFKIPMEMTEKMQKSYTAF AIQEMLQNVFLVFRNNFSSTGWNETIVVRLLDELHQQTVFLKTVLEEKQEERL TWEMSSTALHLKSYYWRVQRYLKLMKYNSYAWMVVRAEIFRNFLIIRRLTR NFQNHHHHHH
573	WW0747	MSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQK EDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKL EKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINR LTGYLRNHHHHHHH
574	WW0748	MSYNLLGFLQRSSNFQSQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKE DAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLE KEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRL TGYLRNHHHHHH
575	WW0787	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGR LEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWQE TIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLK AKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYLRNSGGPGPAGLYAQPGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSS
576	WW0788	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIS GSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVS SQGTLVTVSSSGGPGPAGLYAQPGSMSYNLLGFLQRSSNFQSQKLLWQLNGR LEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWQE TIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLK AKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRLTGYLRNSGGPGPAGLYAQPGSEVQLVE SGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSS

[0639]

577	WW0789	MSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQK EDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWQETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKL EKEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINR LTGYLRNHHHHHH
578	WW0790	MSYNLLGFLQRSSNFQSQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQQFQKE DAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWQETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLE KEDFTRGKLMSSLHLKRYYGRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNFYFINRL TGYLRNHHHHHH
579	WW0729	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTSGGPGGGGSGGGPGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGPGGGGSGGGPGSEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVR GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
580	WW0734	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVR GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
581	WW0735	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTSGGPGPAGLYAQPGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVR GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
582	WW0736	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTSGGPALFKSSFPPGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVR GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC
583	WW0792	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDAL DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS

[0640]

		WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCHHHHHH
584	WW0061	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATEL KHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQ PGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKG RFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHH HH
585	ACP293 (WW0237)	QVQLQESGGGLVQTGGSLRLSCTTSGTIFSGYTMGWYRQAPGEQRELVAVISG GGDTNYADSVKGRFTISRDNTKDTMYLQMNSLKPEDTAVYYCYSREVTPPW KLYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
586	ACP294 (WW0238)	QVQLQESGGGLVQEGGSLRLSCAASERIFSTDVMGWYRQAAEKQRELVAVVS ARGTTNYLDAVKGRFTISRDNARNTLTLQMNDLKPEDTASYYCYVRETTSPW RIYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
587	ACP295 (WW0239)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSANAMGWYRQAPGKQRELVAVIS SGGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCMYSGSYYY TPNDYWGQGTQVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
588	ACP315 (WW0368)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSANAMGWYRQAPGKQRELVAVISS GGSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCMYSGSYYYTP NDYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
589	ACP316 (WW0369)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSANAMGWYRQAPGKGLELVAVISS GGSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCMYSGSYYYTP NDYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
590	ACP317 (WW0370)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSANAMGWVRQAPGKGLEWVSVIS SGGSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCMYSGSYYYT PNDYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
591	ACP318 (WW0371)	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSANAMGWYRQAPGKQRELVAVIS SGGSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCMYSGSYYYT PNDYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
592	ACP319 (WW0372)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSIFSANAMGWYRQAPGKGRELVAVISS GGSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCMYSGSYYYTP NDYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
593	ACP320 (WW0373)	QVQLLESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFSANAMGWYRQAPGKQRELVAVIS SGGSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCMYSGSYYYT PNDYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
594	ACP321 (WW0374)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASERIFSTDVMGWYRQAPGKQRELVAVVS ARGTTNYLDAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCYVRETTSPW RIYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
595	ACP322 (WW0375)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASERIFSTDVMGWYRQAPGKGLELVAVVS ARGTTNYLDAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCYVRETTSPW RIYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
596	ACP323 (WW0376)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASERIFSTDVMGWVRQAPGKGLEWVSVVS ARGTTNYLDAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCYVRETTSPW RIYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
597	ACP324 (WW0377)	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASERIFSTDVMGWYRQAPGKQRELVAVVS ARGTTNYLDAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCYVRETTSPW RIYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
598	ACP325 (WW0378)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASERIFSTDVMGWYRQAPGKGRELVAVVS ARGTTNYLDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCYVRETTSPW RIYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
599	ACP326 (WW0379)	QVQLLESGGGLVQEGGSLRLSCAASERIFSTDVMGWYRQAAGKQRELVAVVS ARGTTNYLDAVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTASYYCYVRETTSPW RIYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
600	ACP327 (WW0380)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASERIFSTDVMGWYRQAPGKGLELVAVVS ARGTTNYLDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCYVRETTSPW RIYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH

[0641]

601	ACP328 (WW0381)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCATSGTIFSGYTMGWYRQAPGKQRELVAVISG GGDTNYADSVKGRFTISRDNSKDTMYLQMNSLRAEDTAVYYCYSREVTPPW KLYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
602	ACP329 (WW0382)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCATSGTIFSGYTMGWYRQAPGKGLELVAVISG GGDTNYADSVKGRFTISRDNSKDTMYLQMNSLRAEDTAVYYCYSREVTPPW KLYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
603	ACP330 (WW0383)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGTIFSGYTMGWVRQAPGKGLEWVSVIS GGGDTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCYSREVTPPW KLYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
604	ACP331 (WW0384)	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCATSGTIFSGYTMGWYRQAPGKQRELVAVIS GGGDTNYADSVKGRFTISRDNSKDTMYLQMNSLRAEDTAVYYCYSREVTPP WKLYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
605	ACP332 (WW0385)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCATSGTIFSGYTMGWYRQAPGKQRELVAVISG GGDTNYADSVKGRFTISRDNSKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCYSREVTPPW KLYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
606	ACP333 (WW0386)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCATSGTIFSGYTMGWYRQAPGKGRELVAVISG GGDTNYADSVKGRFTISRDNSKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCYSREVTPPW KLYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
607	ACP334 (WW0387)	QVQLLESGGGLVQTGGSLRLSCATSGTIFSGYTMGWYRQAPGKQRELVAVIS GGGDTNYADSVKGRFTISRDNSKDTMYLQMNSLRAEDTAVYYCYSREVTPP WKLYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
608	ACP335 (WW0388_	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCATSGTIFSGYTMGWYRQAPGKGLELVAVISG GGDTNYADSVKGRFTISRDNSKNTMYLQMNSLRAEDTAVYYCYSREVTPPW KLYWGQGTLVTVSSAAAYPYDVPDYGSHHHHHH
609	MMP14_1	GPAGLYAQ
610	MMP9_1	GPAGMKGL
611	FAPa_1	PGGPAGIG
612	CTSL1_1	ALFKSSFP
613	CTSL1_2	ALFFSSPP
614	ADAM17_ 1	LAQRLRSS
615	ADAM17_ 2	LAQKLKSS
616	ALU30-1	GALFKSSFPSGGGPAGLYAQGGSGKGGSGK
617	ALU30-2	RGSGGGPAGLYAQGSGGGPAGLYAQGGSGK
618	ALU30-3	KGGGPAGLYAQGPAGLYAQGPAGLYAQGSR
619	ALU30-4	RGGPAGLYAQGGPAGLYAQGGGPAGLYAQK
620	ALU30-5	KGGALFKSSFPGGPAGIGPLAQKLKSSGGS
621	ALU30-6	SGGPGGPAGIGALFKSSFPLAQKLKSSGGG
622	ALU30-7	RGPLAQKLKSSALFKSSFPGGPAGIGGGGK
623	ALU30-8	GGGALFKSSFPLAQKLKSSPGGPAGIGGGR
624	ALU30-9	RGPGGPAGIGPLAQKLKSSALFKSSFPGGG
625	ALU30-10	RGGPLAQKLKSSPGGPAGIGALFKSSFPGK
626	ALU30-11	RSGGPAGLYAQALFKSSFPLAQKLKSSGGG
627	ALU30-12	GGPLAQKLKSSALFKSSFPGPAGLYAQGGR
628	ALU30-13	GGALFKSSFPGPAGLYAQPLAQKLKSSGGK

[0642]

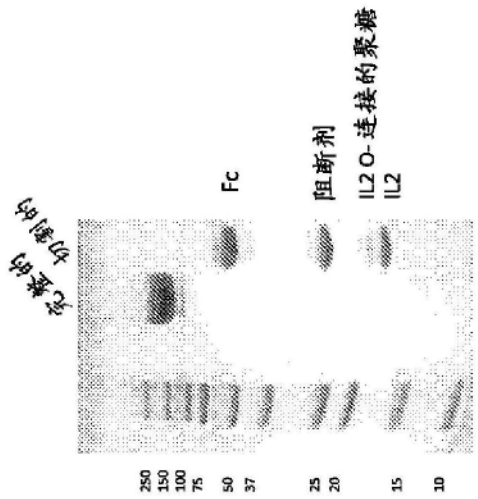
629	ALU30-14	RGGALFKSSFPLAQKLKSSGPAGLYAQGGK
630	ALU30-15	RGGGPAGLYAQPLAQKLKSSALFKSSFPGG
631	ALU30-16	SGPLAQKLKSSGPAGLYAQALFKSSFPGSK
632	ALU30-17	KGGPGGPAGIGPLAQRLRSSALFKSSFPGR
633	ALU30-18	KSGPGGPAGIGALFFSSPPLAQKLKSSGGR
634	ALU30-19	SGGFPRSGGSFNPRTFGSKRKRRGSRGGGG

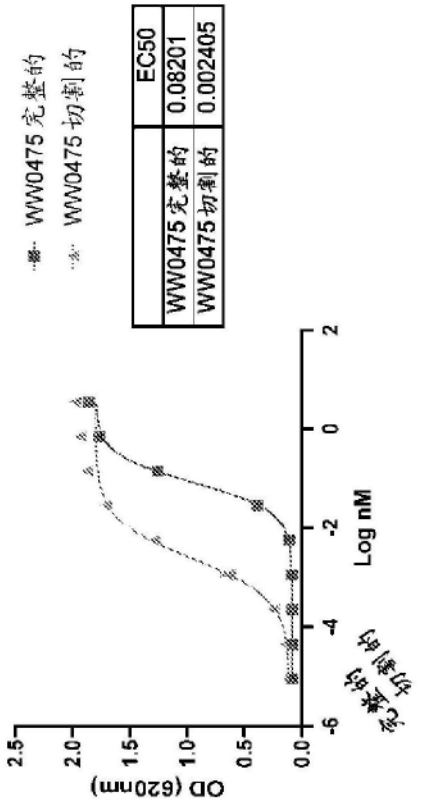
[0643] 以引用的方式并入

[0644] 本文引用的所有专利和非专利公布的全部公开内容出于所有目的以引用方式整体并入本文。

[0645] 其他实施方案

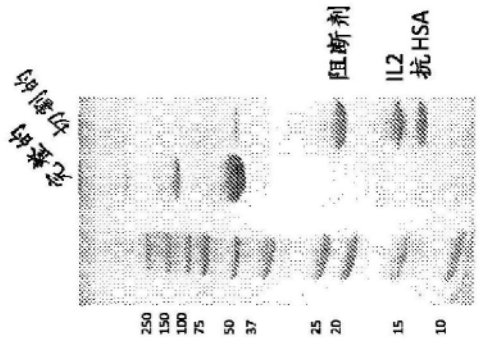
[0646] 上文示出的公开内容可涵盖具有独立实用性的多个不同发明。尽管已经以其优选形式公开了这些发明中的每一个，但如本文所公开和示出的其具体实施方案不被认为具有限制意义，因为可能有许多变化。本发明的主题包括本文所公开的各种元素、特征、功能和/或特性的所有新颖和非显而易见的组合和子组合。以下权利要求特别指出被视为新颖的和非明显的某些组合和子组合。体现在特征、功能、元素和/或特性的其他组合和子组合中的本发明可以在本申请中、在要求本申请优先权的申请中或在相关申请中要求保护。此类权利要求无论是否涉及不同的发明或与相同的发明，并且无论与原始权利要求相比是否在范围上更宽、更窄、等同或不同，都被视为包括在本公开的本发明的主题内。





	EC50
WW0475 完整的	0.08201
WW0475 切割的	0.002405

图1A


阻断剂
IL2
抗HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

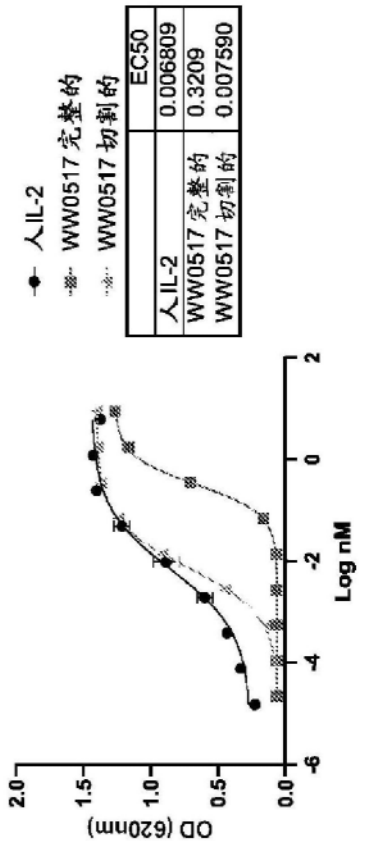
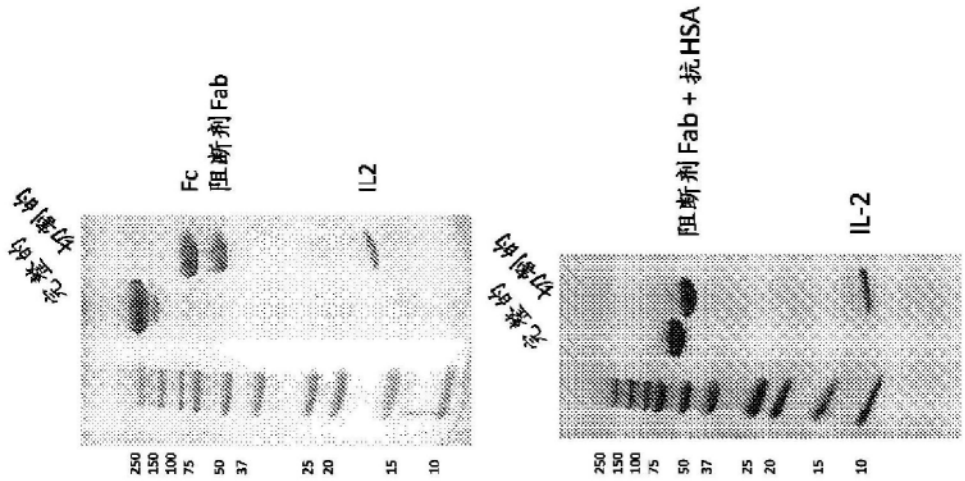
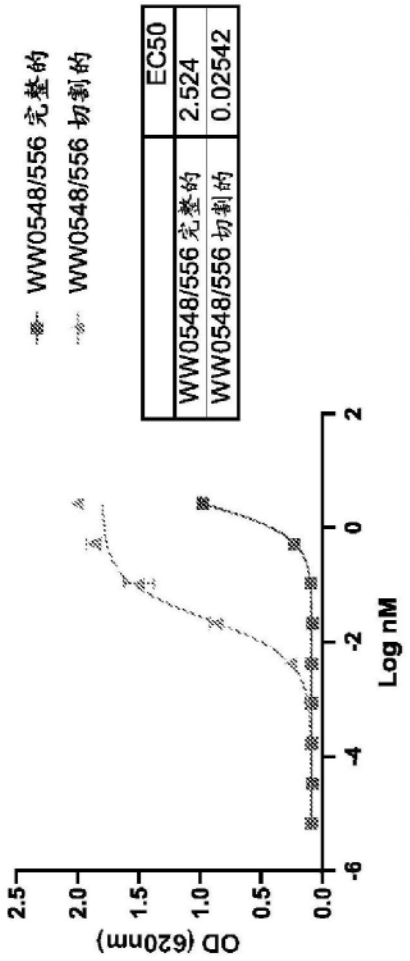

人IL-2
WW0517 完整的
WW0517 切割的
EC50
人IL-2 0.006809
WW0517 完整的 0.3209
WW0517 切割的 0.007590
OD (620nm)
Log nM

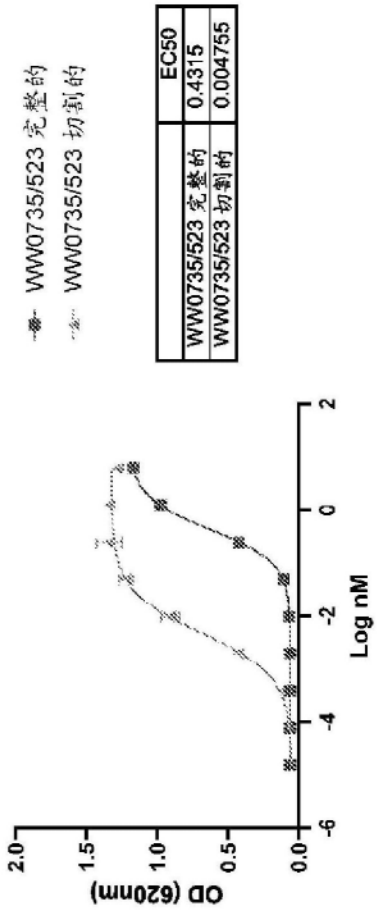
图1B





	EC50
WW0548/556 完整的	2.524
WW0548/556 切割的	0.02542

图 1C



	EC50
WW0735/523 完整的	0.4315
WW0735/523 切割的	0.004755

图 1D

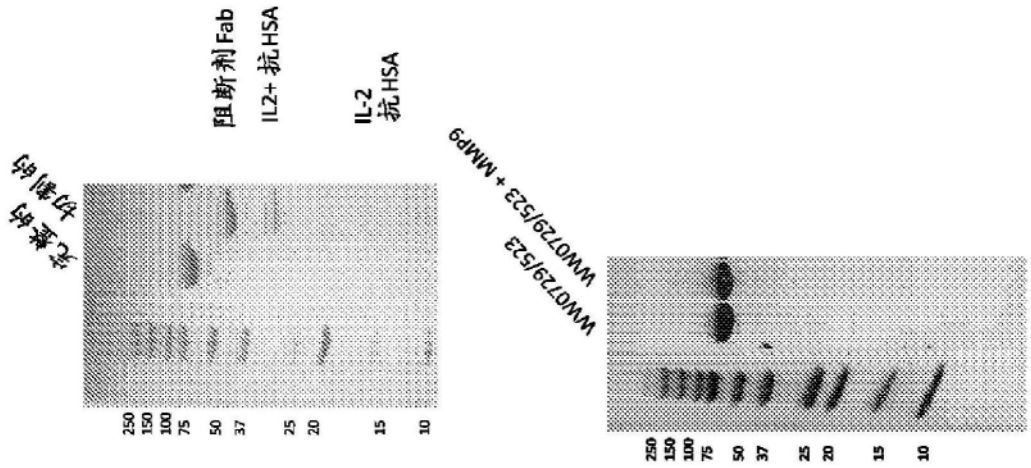
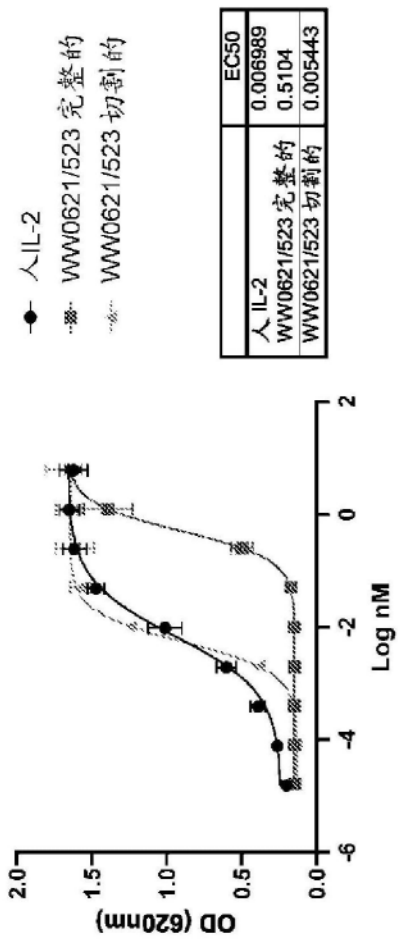
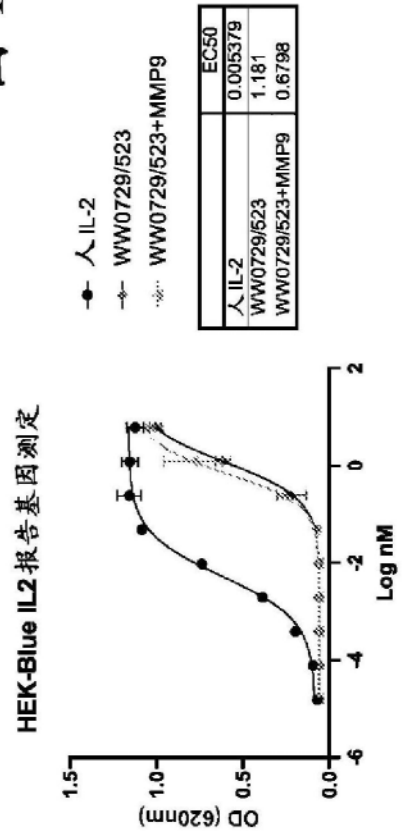


图 1E



	EC50
人 IL-2	0.006989
WW0621/523 完整的	0.5104
WW0621/523 切割的	0.005443

图 1F



	EC50
人 IL-2	0.005379
WW0729/523	1.181
WW0729/523+MMP9	0.6798

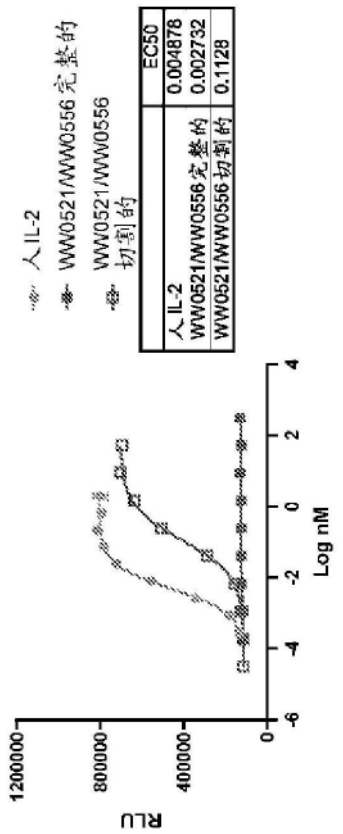

人IL-2
WW0521/WW0556完整的
WW0521/WW0556切割的
RLU
1200000
800000
400000
0
-6
-4
-2
0
2
4
Log nM
EC50
人IL-2 0.004878
WW0521/WW0556完整的 0.002732
WW0521/WW0556切割的 0.1128

图2A

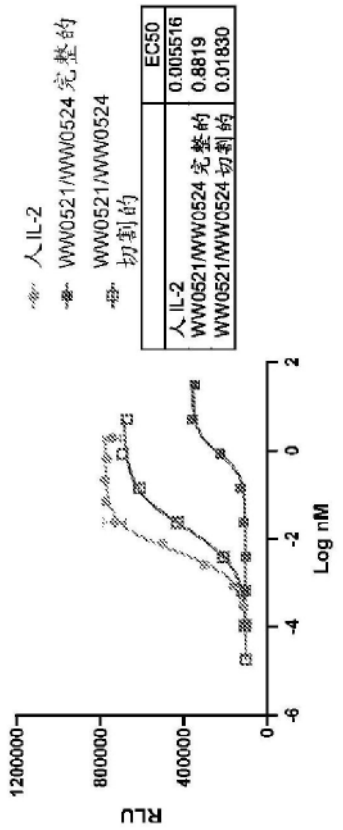

人IL-2
WW0521/WW0524完整的
WW0521/WW0524
切割的
EC50
人IL-2 0.005516
WW0521/WW0524完整的 0.8819
WW0521/WW0524切割的 0.01830
RLU
1200000
800000
400000
0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图2B

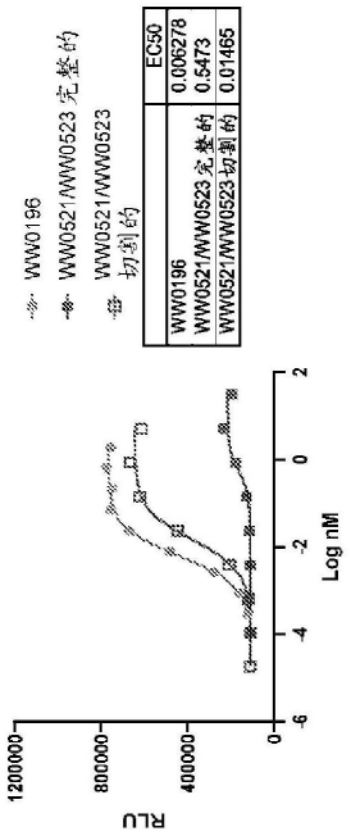

WW0196
WW0521/WW0523 完整的
WW0521/WW0523 切割的
EC50
WW0196 0.006278
WW0521/WW0523 完整的 0.5473
WW0521/WW0523 切割的 0.01465
RLU
1200000
800000
400000
0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图2C

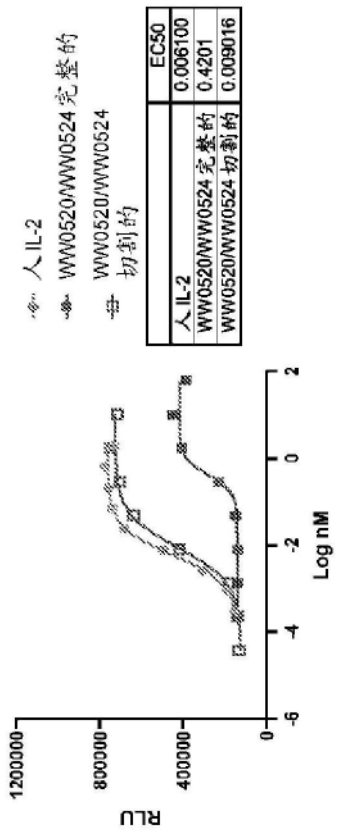

人IL-2
WW0520/WW0524完整的
WW0520/WW0524切割的
EC50
人IL-2 0.006100
WW0520/WW0524完整的 0.4201
WW0520/WW0524切割的 0.009016
RLU
1200000
800000
400000
0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图2D

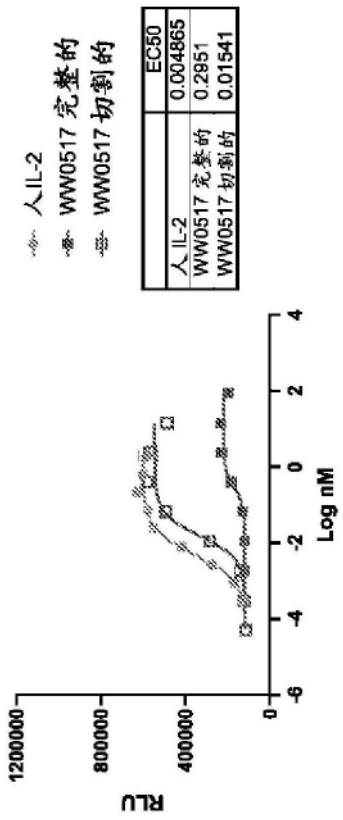

人IL-2
WW0517 完整的
WW0517 切割的
EC50
人IL-2 0.004865
WW0517 完整的 0.2951
WW0517 切割的 0.01541
RLU
1200000
800000
400000
0
-6
-4
-2
0
2
4
Log nM

图2E

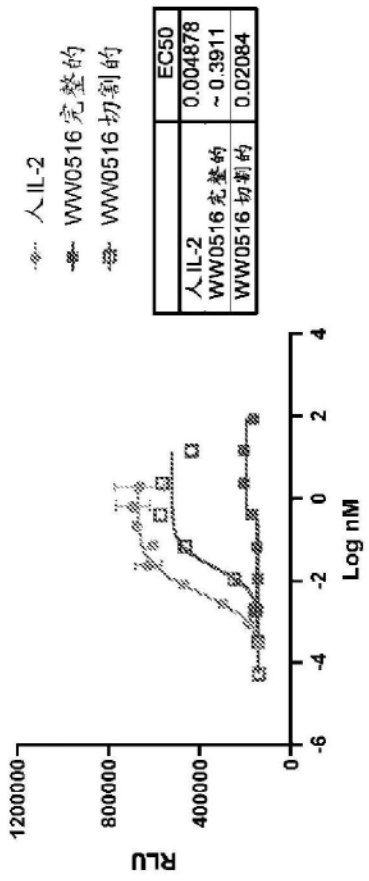

人IL-2
WW0516完整的
WW0516切割的
EC50
人IL-2 0.004878
WW0516完整的 ~ 0.3911
WW0516切割的 0.02084
RLU
1200000
800000
400000
0
-6
-4
-2
0
2
4
Log nM

图2F

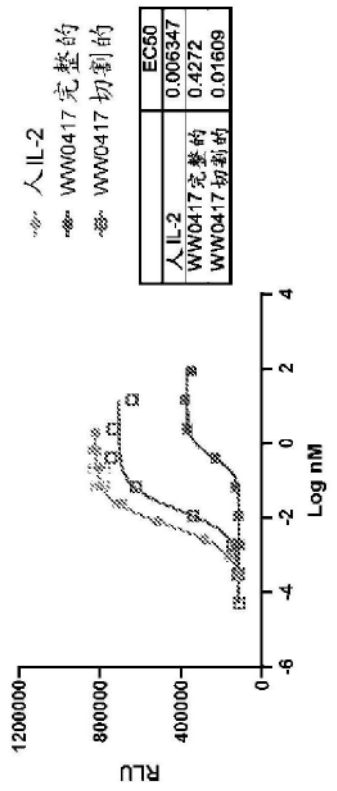

人IL-2
WW0417完整的
WW0417切割的
EC50
人IL-2 0.006347
WW0417完整的 0.4272
WW0417切割的 0.01609
RLU
1200000
800000
400000
0
-6
-4
-2
0
2
4
Log nM

图2G

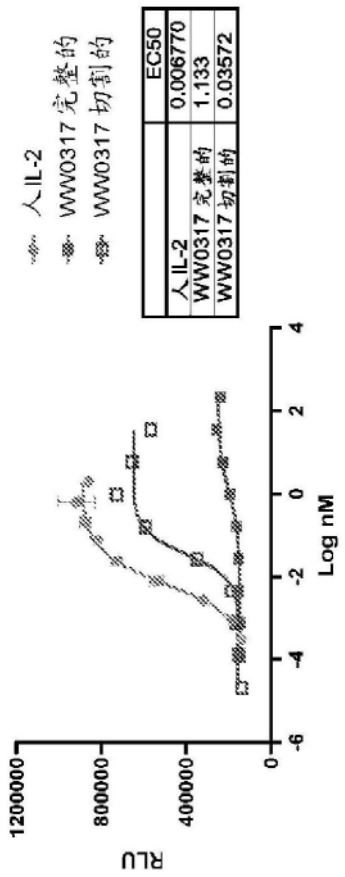
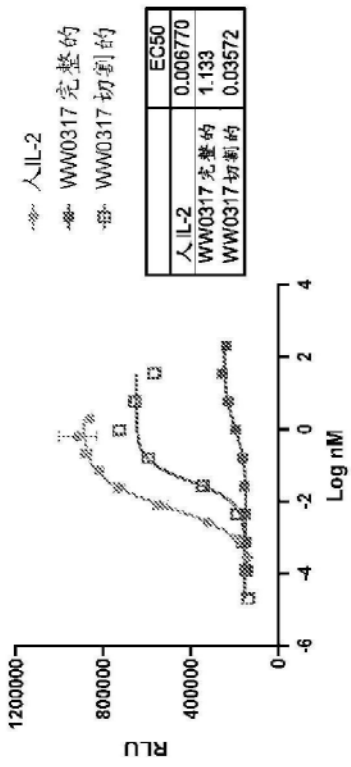
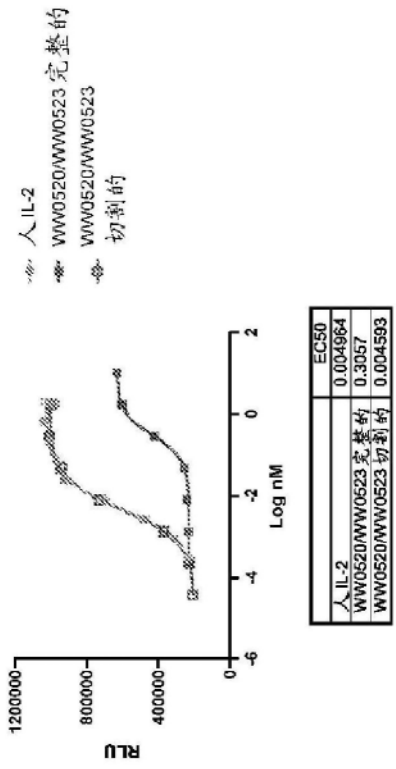

人IL-2
WW0317 完整的
WW0317 切割的
EC50
人IL-2 0.006770
WW0317 完整的 1.133
WW0317 切割的 0.03572
RLU
1200000
800000
400000
0
-6
-4
-2
0
2
4
Log nM

图2H



	EC50
人IL-2	0.006770
WW0317 完整的	1.133
WW0317 切割的	0.03572

图2I



	EC50
人IL-2	0.004964
WW0520/WW0523 完整的	0.3057
WW0520/WW0523 切割的	0.004593

图2J

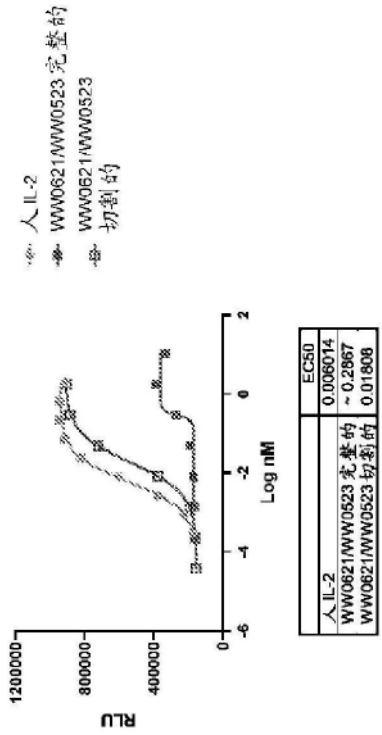

人IL-2
WW0621/WW0523完整的
WW0621/WW0523切割的
RLU
Log nM
1200000
800000
400000
0
-6
-4
-2
0
2
EC50
人IL-2 0.006014
WW0621/WW0523完整的 ~0.2867
WW0621/WW0523切割的 0.01808

图2K

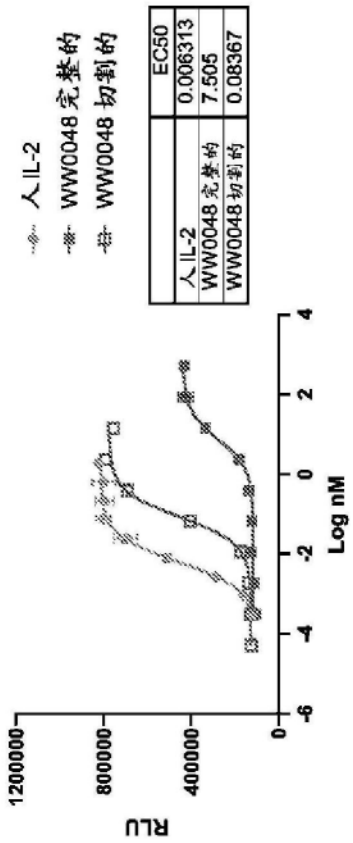

人IL-2
WW0048完整的
WW0048切割的
RLU
Log nM
1200000
800000
400000
0
-6
-4
-2
0
2
4
EC50
人IL-2 0.006313
WW0048完整的 7.505
WW0048切割的 0.08367

图2L

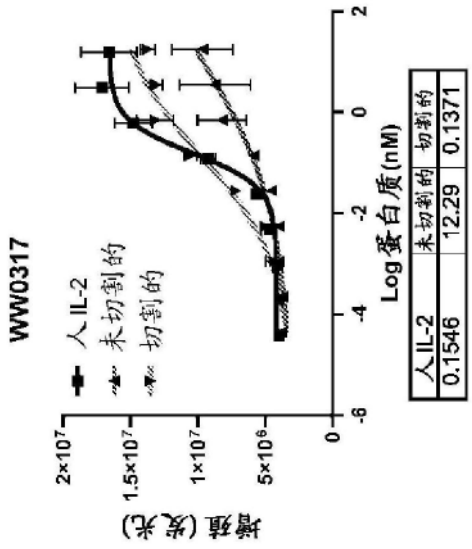

WW0317
人IL-2
未切割的
切割的
增殖 (发光)
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)
人IL-2 未切割的 切割的
0.1546 12.29 0.1371

图3A

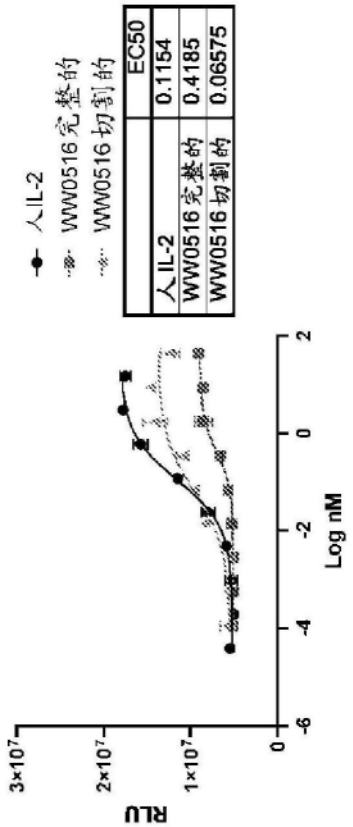

人IL-2
WW0516完整的
WW0516切割的
EC50
人IL-2 0.1154
WW0516完整的 0.4185
WW0516切割的 0.06575
RLU
3×10^7
2×10^7
1×10^7
0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图3B

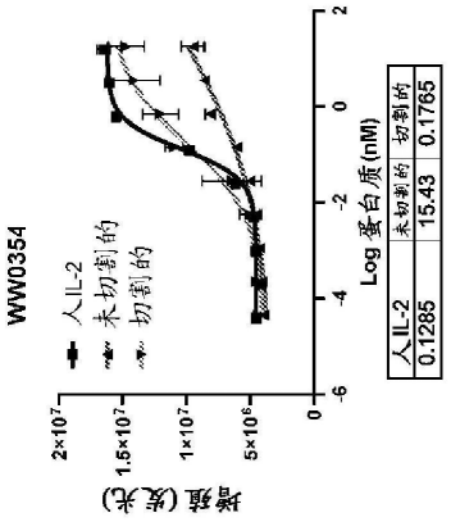

WW0354
人IL-2
未切割的
切割的
增殖 (发光)
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)
人IL-2 未切割的 切割的
0.1285 15.43 0.1765

图3C

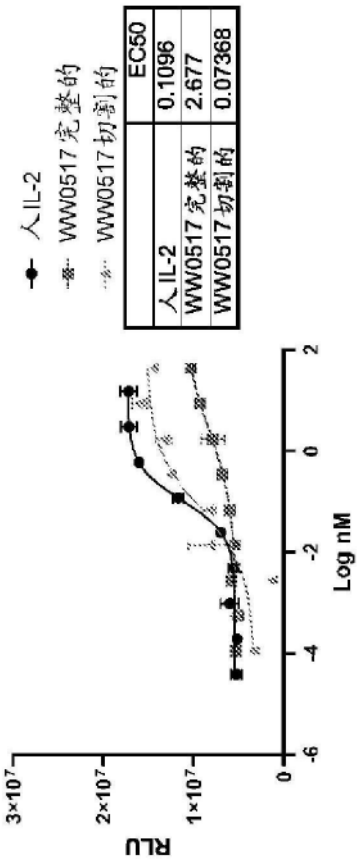

人IL-2
WW0517完整的
WW0517切割的
EC50
人IL-2 0.1096
WW0517完整的 2.677
WW0517切割的 0.07368
RLU
3×10^7
2×10^7
1×10^7
0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图3D

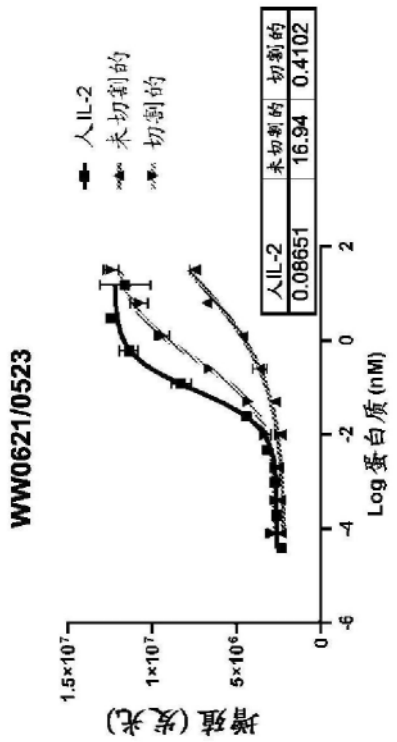

WW0621/0523
人IL-2
未切割的
切割的
增殖 (发光)
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)
人IL-2 未切割的 切割的
0.08651 16.94 0.4102

图3E

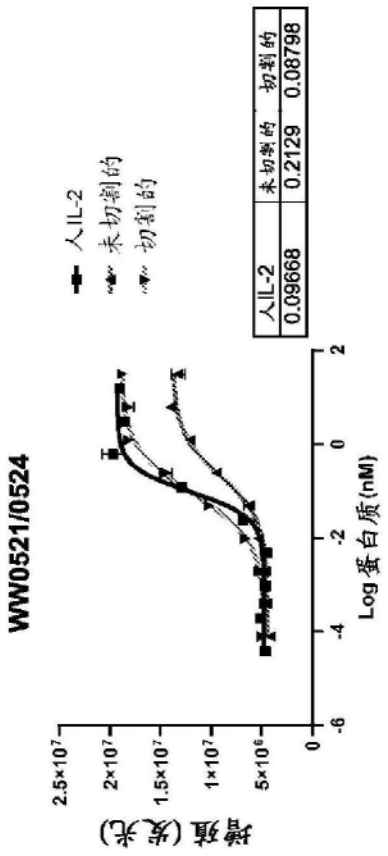

WW0521/0524
人IL-2
未切割的
切割的
增殖 (发光)
2.5×10⁷
2×10⁷
1.5×10⁷
1×10⁷
5×10⁶
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)
人IL-2 未切割的 切割的
0.09668 0.2129 0.08798

图3F

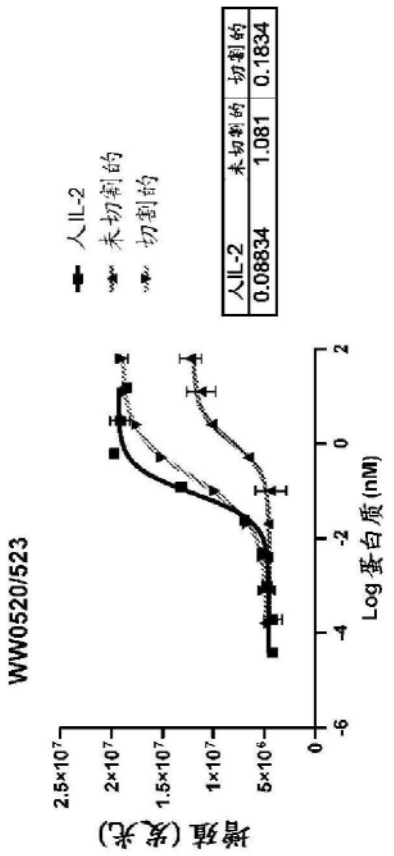

WW0520/523
人IL-2
未切割的
切割的
增殖 (荧光)
2.5×10^7
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)
人IL-2 未切割的 切割的
0.08834 1.081 0.1834

图3G

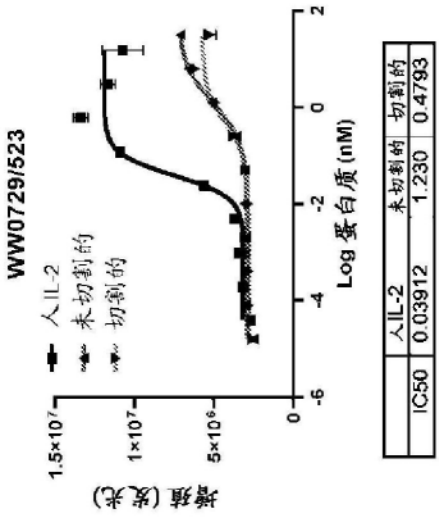

WW0729/523
人IL-2
未切割的
切割的
增殖 (荧光)
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)
人IL-2 未切割的 切割的
IC50 0.03912 1.230 0.4793

图3H

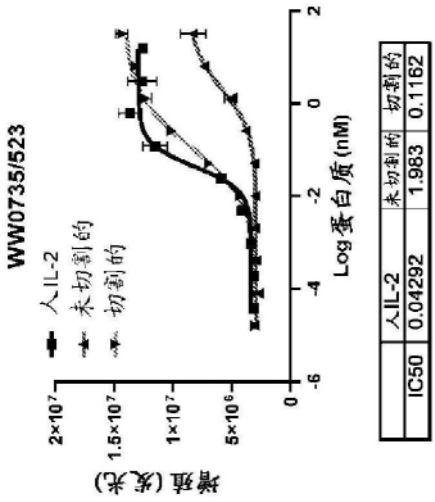

WW0735/523
人IL-2
未切割的
切割的
增殖 (发光)
Log 蛋白质 (nM)
| | 人IL-2 | 未切割的 | 切割的 |
| IC50 | 0.04292 | 1.983 | 0.1162 |

图3I

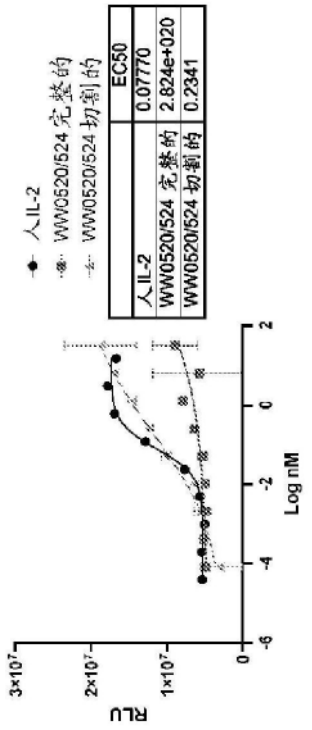

人IL-2
WW0520/524 完整的
WW0520/524 切割的
RLU
Log nM
	EC50
人IL-2	0.07770
WW0520/524 完整的	2.824e+020
WW0520/524 切割的	0.2341

图3J

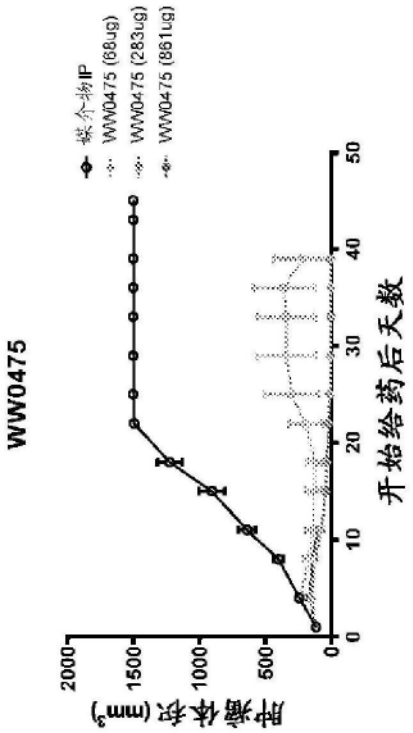

WW0475
媒介物IP
WW0475 (68ug)
WW0475 (283ug)
WW0475 (861ug)
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数

图4A

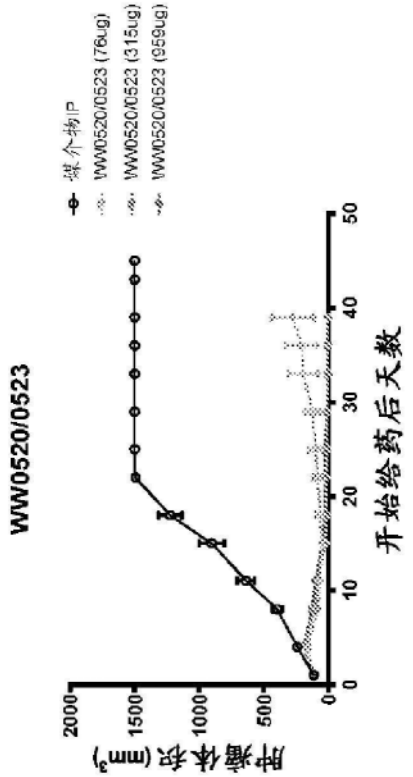

WW0520/0523
媒介物IP
WW0520/0523 (76ug)
WW0520/0523 (315ug)
WW0520/0523 (959ug)
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数

图4B

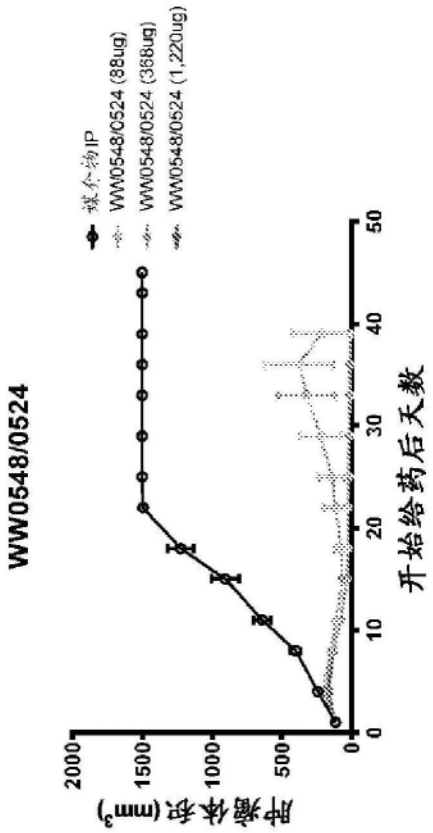

WW0548/0524
媒介物IP
WW0548/0524 (88ug)
WW0548/0524 (388ug)
WW0548/0524 (1,220ug)
平均肿瘤体积(mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图4C

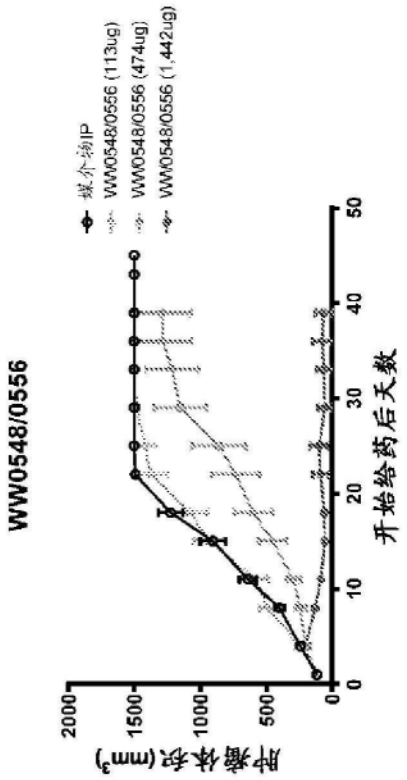

WW0548/0556
媒介物IP
WW0548/0556 (113ug)
WW0548/0556 (474ug)
WW0548/0556 (1,442ug)
肿瘤体积(mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图4D

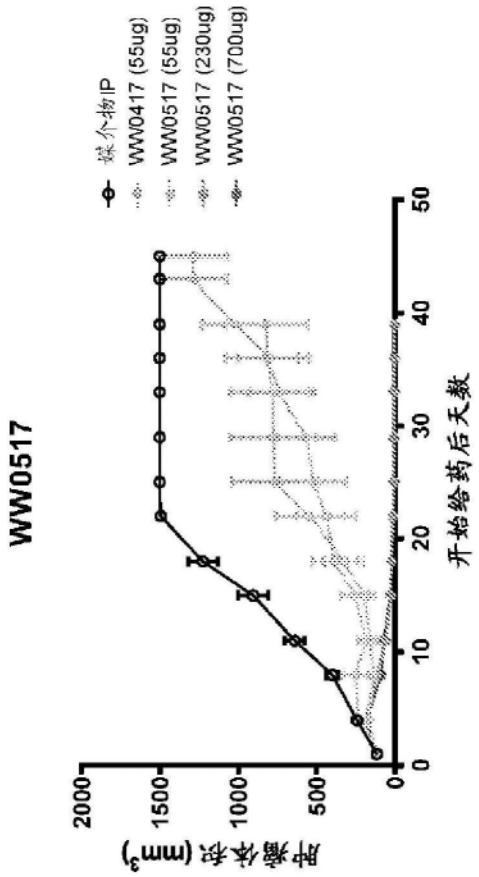

WW0517
载体IP
WW0417 (55ug)
WW0517 (55ug)
WW0517 (230ug)
WW0517 (700ug)
肿瘤体积 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图4E

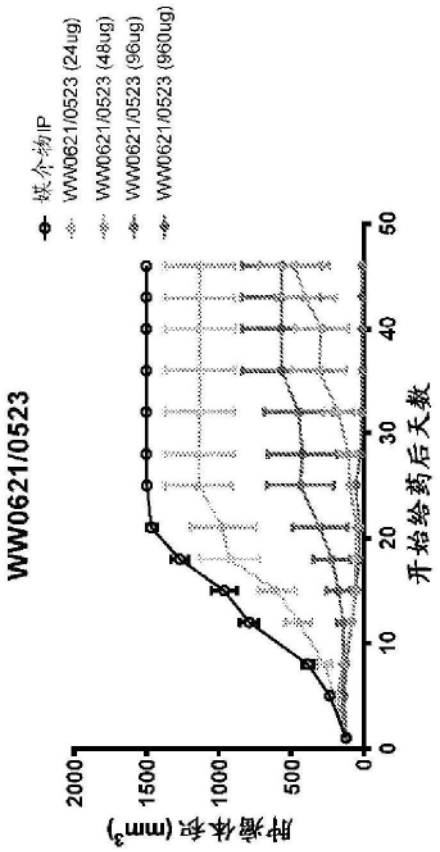

WW0621/0523
媒介物IP
WW0621/0523 (24ug)
WW0621/0523 (48ug)
WW0621/0523 (96ug)
WW0621/0523 (960ug)
肿瘤体积 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图4F

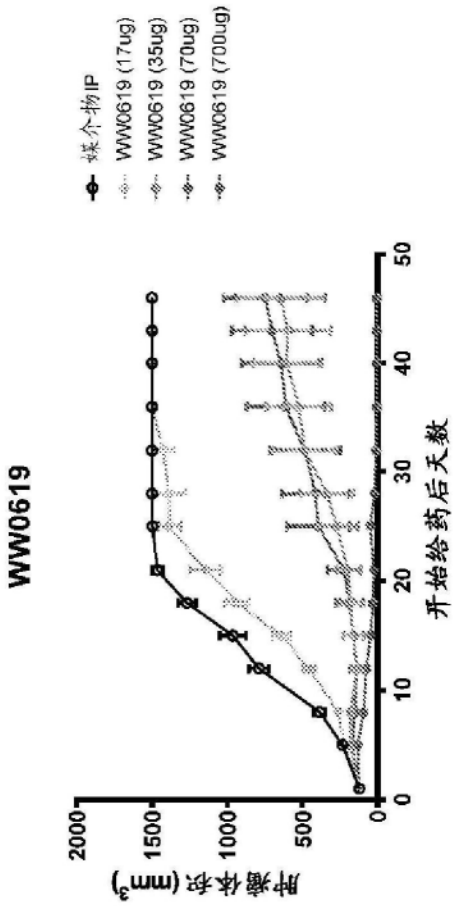

WW0619
媒介物IP
WW0619 (17ug)
WW0619 (35ug)
WW0619 (70ug)
WW0619 (700ug)
肿瘤体积 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图4G

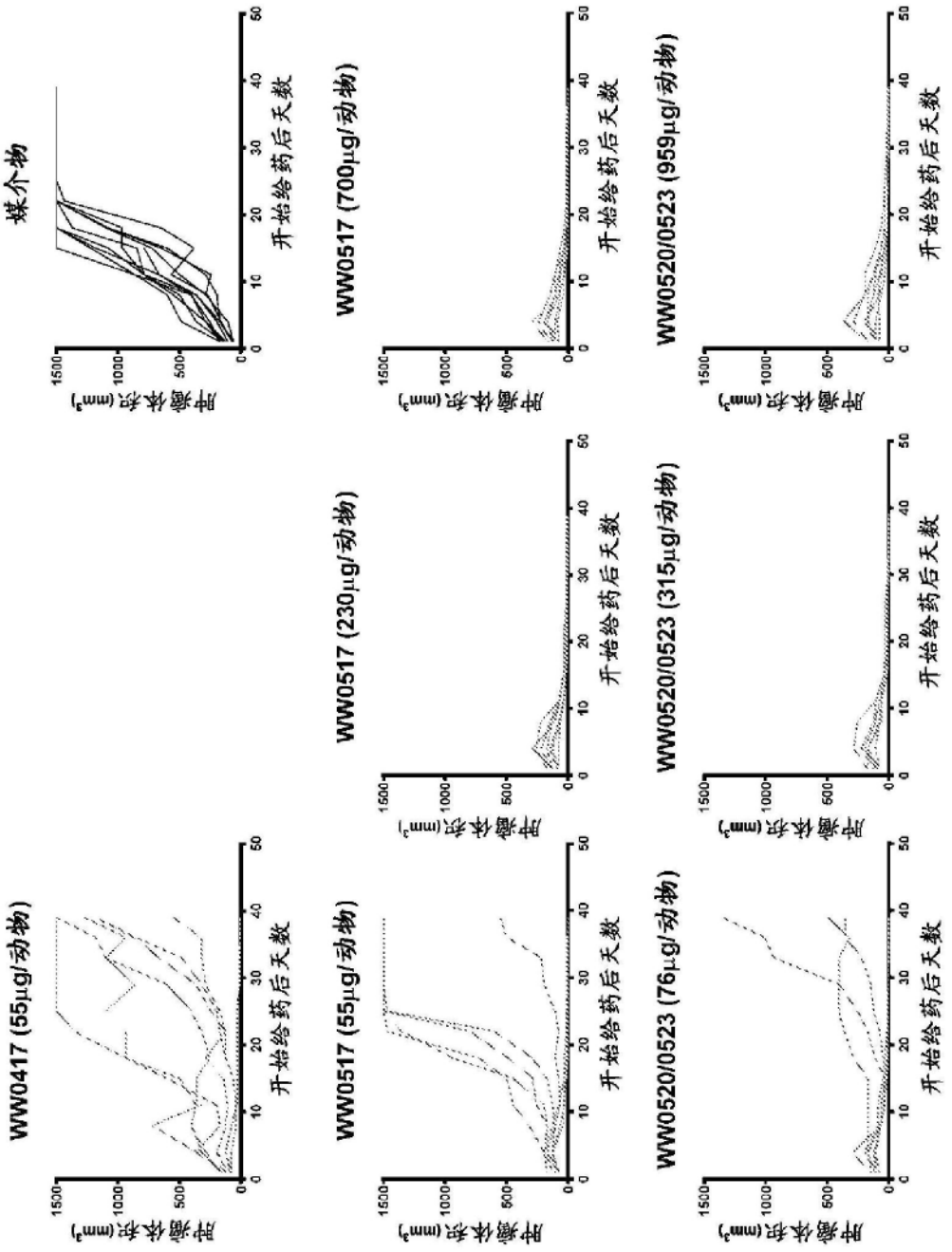

媒介物
WW0417 (55μg/动物)
WW0517 (55μg/动物)
WW0517 (230μg/动物)
WW0517 (700μg/动物)
WW0520/0523 (76μg/动物)
WW0520/0523 (315μg/动物)
WW0520/0523 (959μg/动物)
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数

图5A

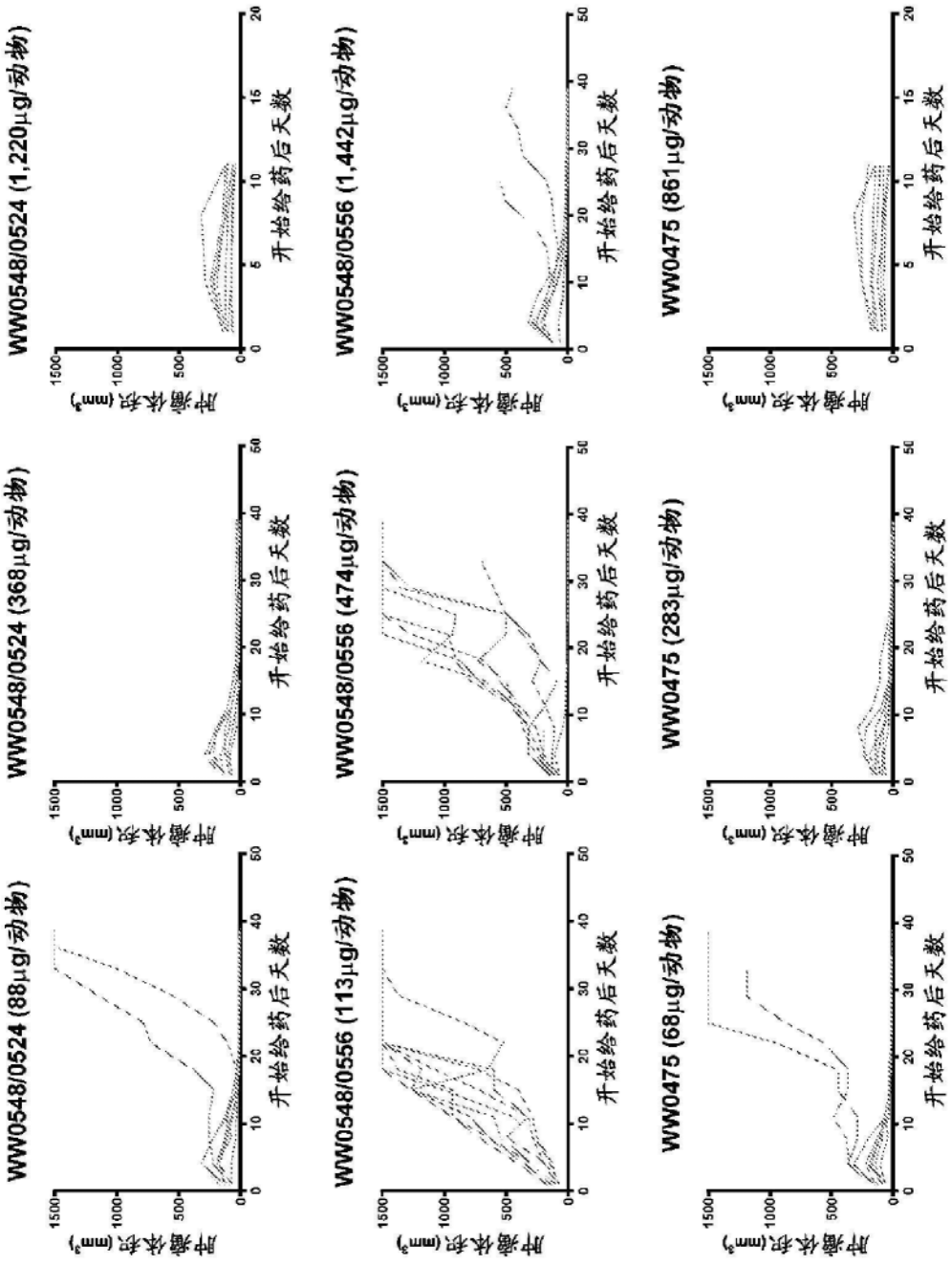

WW0548/0524 (88μg/动物)
WW0548/0524 (368μg/动物)
WW0548/0524 (1,220μg/动物)
WW0548/0556 (113μg/动物)
WW0548/0556 (474μg/动物)
WW0548/0556 (1,442μg/动物)
WW0475 (68μg/动物)
WW0475 (283μg/动物)
WW0475 (861μg/动物)
开始给药后天数
肿瘤体积 (mm³)

图5B

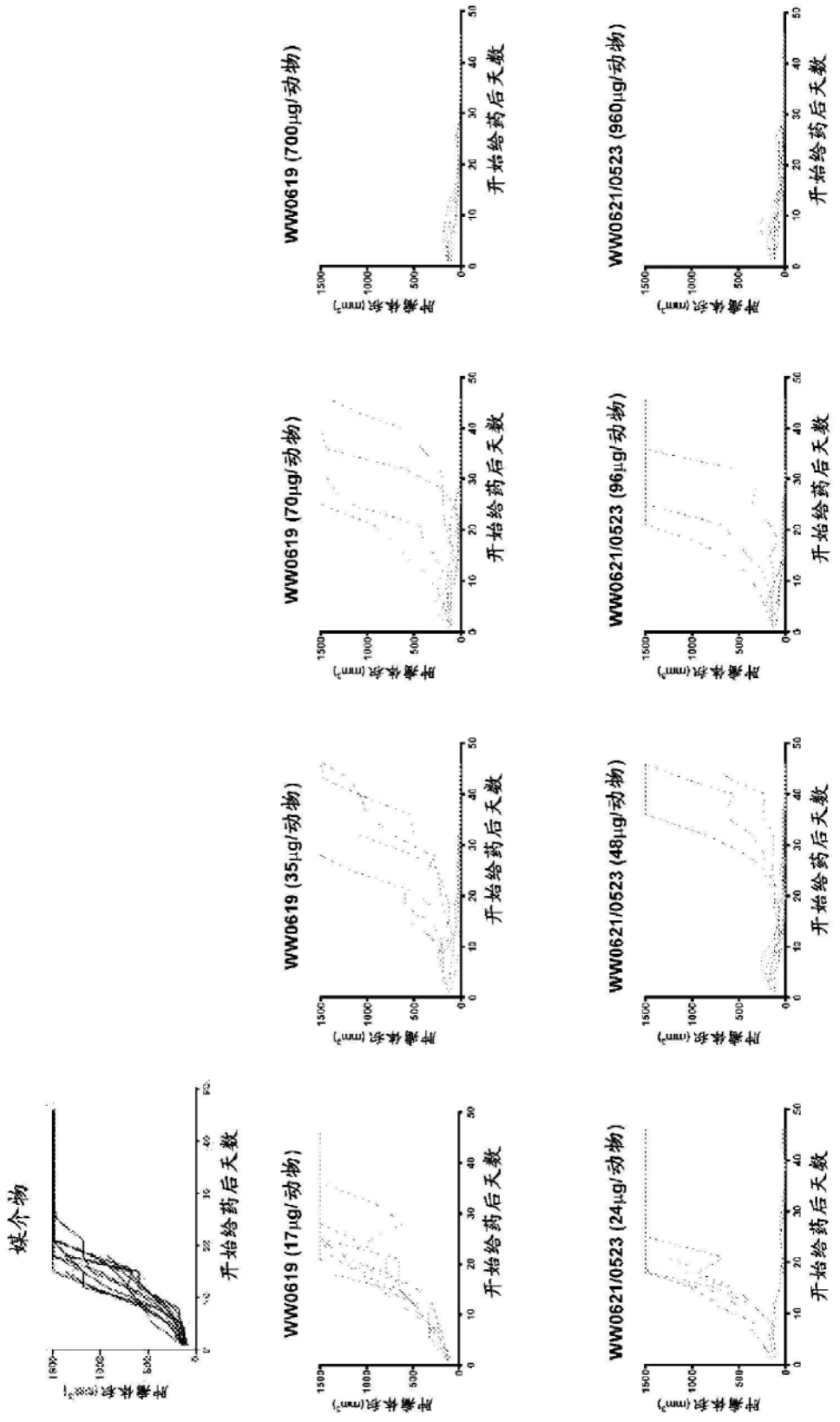

媒介物
WW0619 (17μg/动物)
WW0619 (35μg/动物)
WW0619 (70μg/动物)
WW0619 (700μg/动物)
WW0621/0523 (24μg/动物)
WW0621/0523 (48μg/动物)
WW0621/0523 (96μg/动物)
WW0621/0523 (960μg/动物)
开始给药后天数

图5C

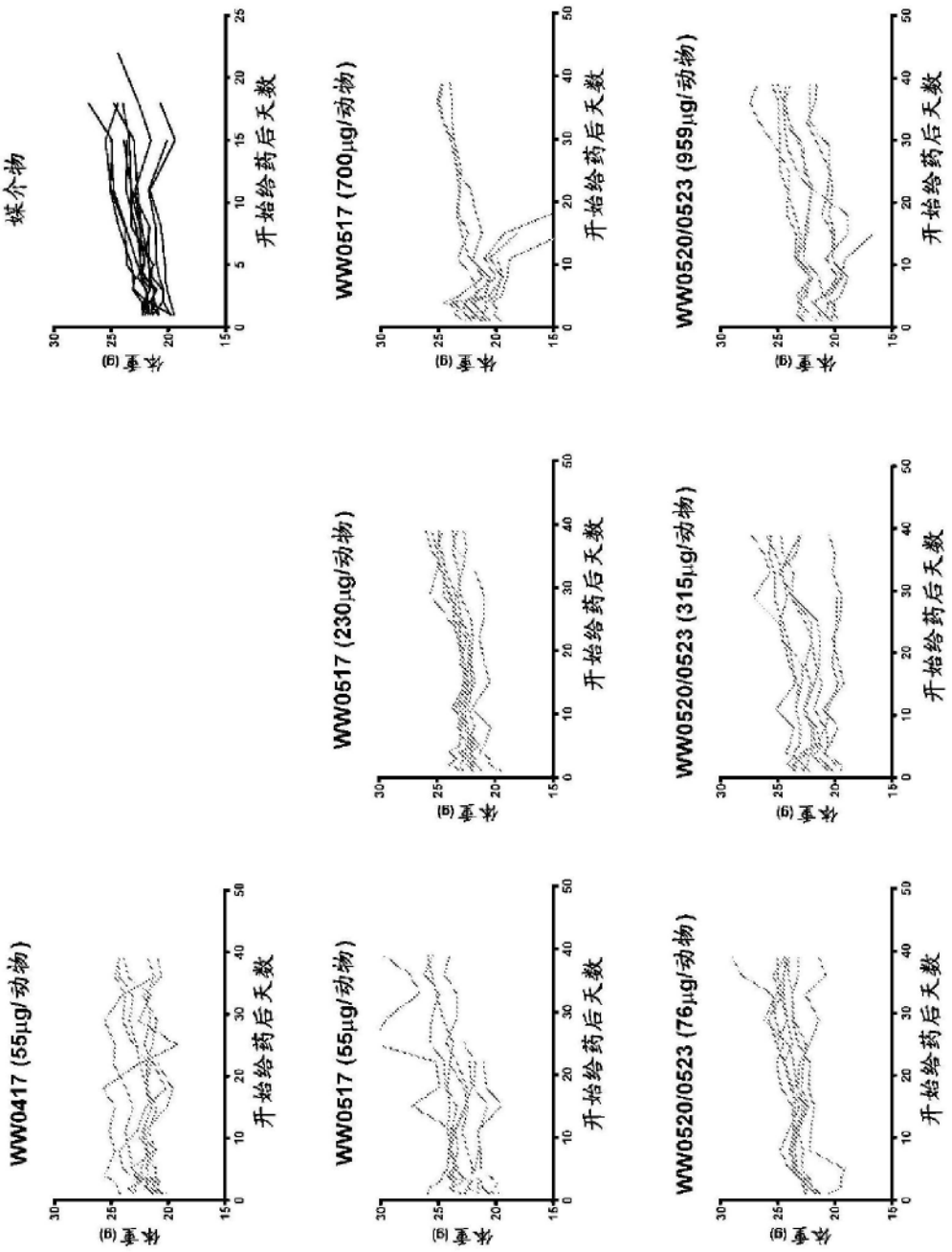

媒介物
WW0417 (55μg/动物)
WW0517 (700μg/动物)
WW0517 (230μg/动物)
WW0520/0523 (959μg/动物)
WW0520/0523 (315μg/动物)
WW0517 (55μg/动物)
WW0520/0523 (76μg/动物)
体重 (g)
开始给药后天数

图6A

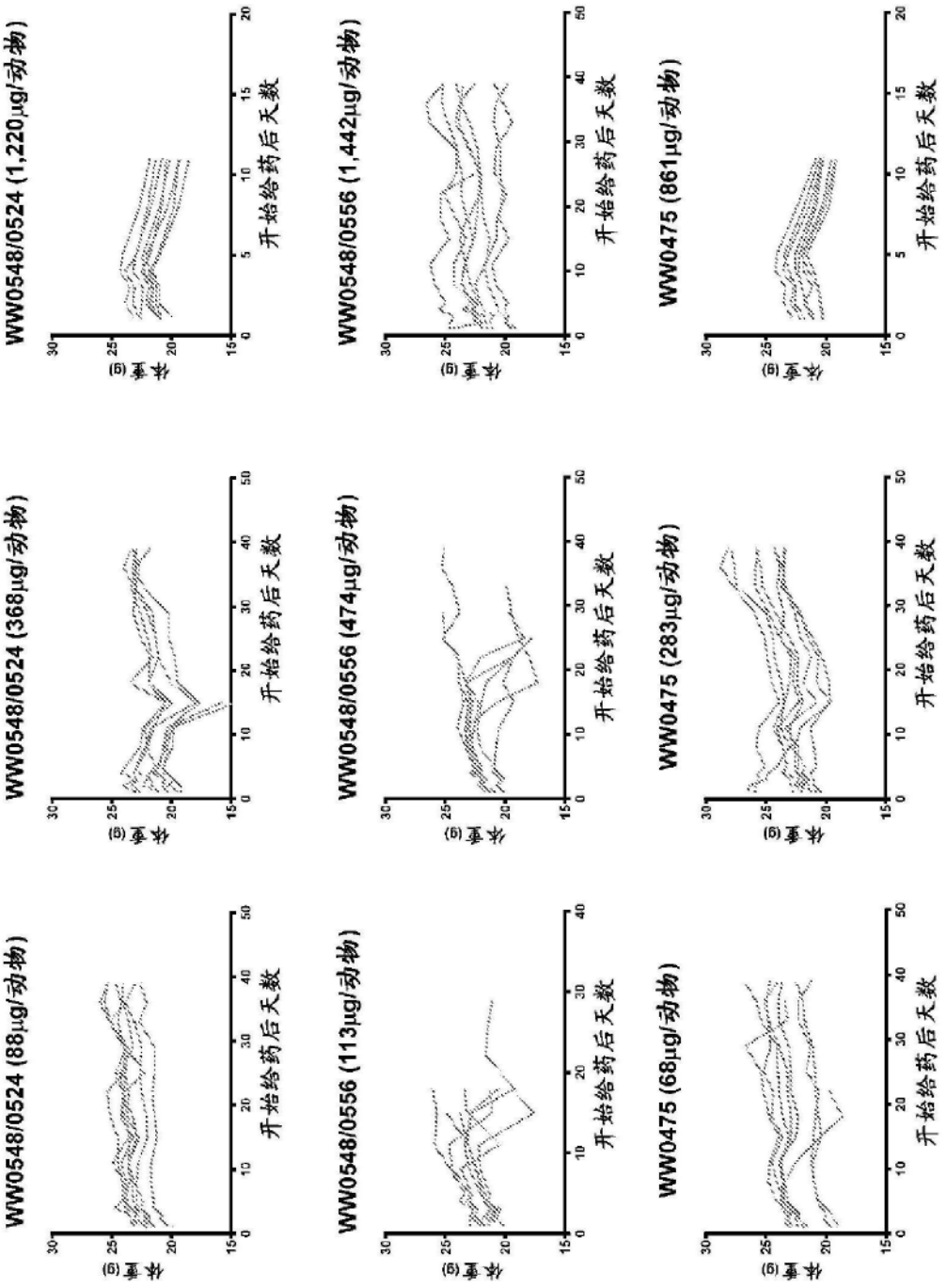

WW0548/0524 (88μg/动物)
WW0548/0524 (368μg/动物)
WW0548/0524 (1,220μg/动物)
WW0548/0556 (113μg/动物)
WW0548/0556 (474μg/动物)
WW0548/0556 (1,442μg/动物)
WW0475 (68μg/动物)
WW0475 (283μg/动物)
WW0475 (861μg/动物)
体重 (g)
开始给药后天数

图6B

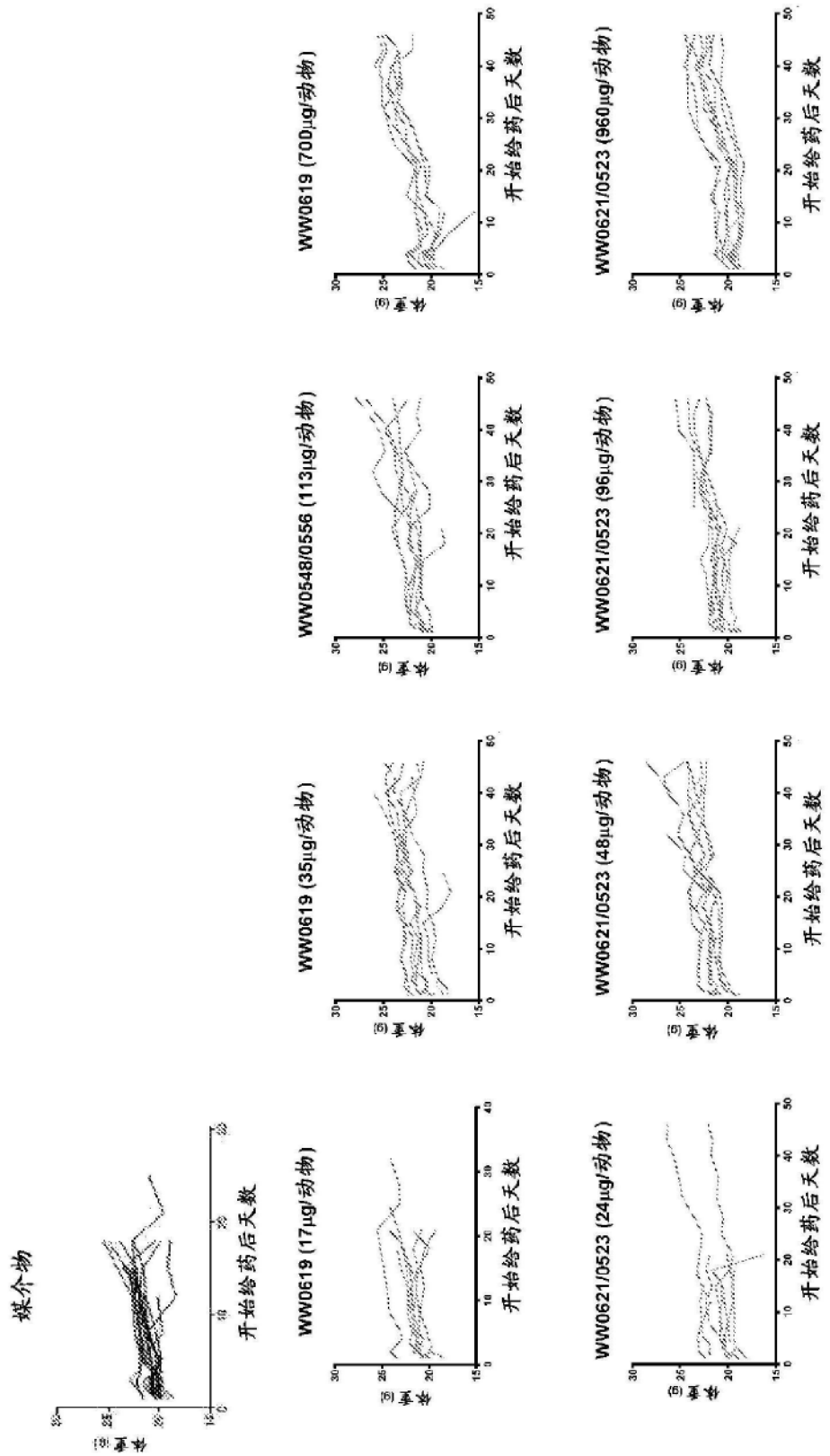

媒介物
开始给药后天数
WW0619 (17μg/动物)
WW0619 (35μg/动物)
WW0548/0556 (113μg/动物)
WW0619 (700μg/动物)
WW0621/0523 (24μg/动物)
WW0621/0523 (48μg/动物)
WW0621/0523 (96μg/动物)
WW0621/0523 (960μg/动物)

图6C

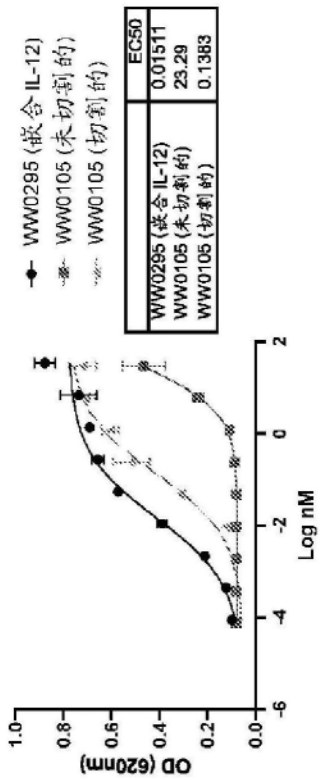

WW0295 (嵌合 IL-12)
WW0105 (未切割的)
WW0105 (切割的)
EC50
WW0295 (嵌合 IL-12) 0.01511
WW0105 (未切割的) 23.29
WW0105 (切割的) 0.1383
OD (620nm)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7A

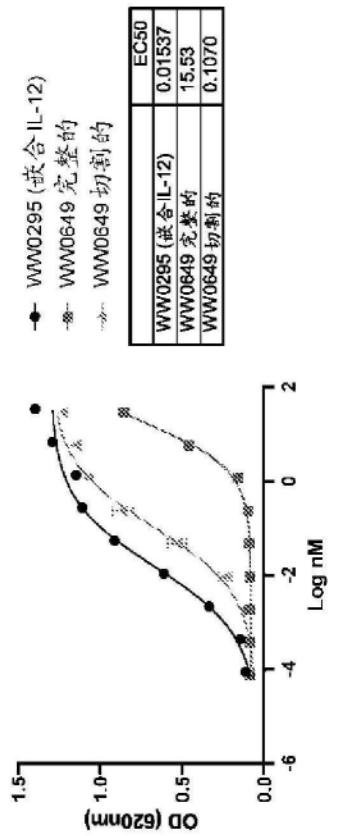
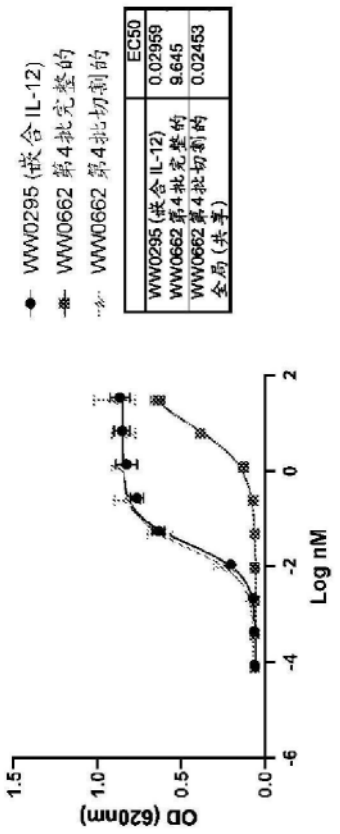

WW0295 (嵌合IL-12)
WW0649 完整的
WW0649 切割的
EC50
WW0295 (嵌合IL-12) 0.01537
WW0649 完整的 15.53
WW0649 切割的 0.1070
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7B



	EC50
WW0295 (缺合 IL-12)	0.02959
WW0662 第4批完整的	9.645
WW0662 第4批切割的全局 (共享)	0.02453

图7C

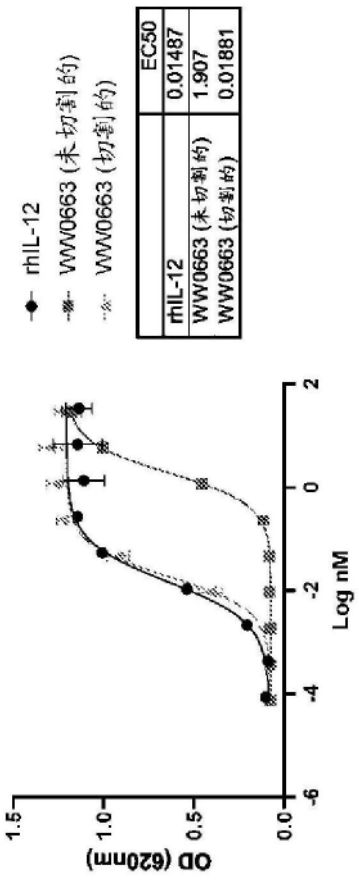

rhIL-12
WW0663 (未切割的)
WW0663 (切割的)
EC50
rhIL-12 0.01487
WW0663 (未切割的) 1.907
WW0663 (切割的) 0.01881
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7D

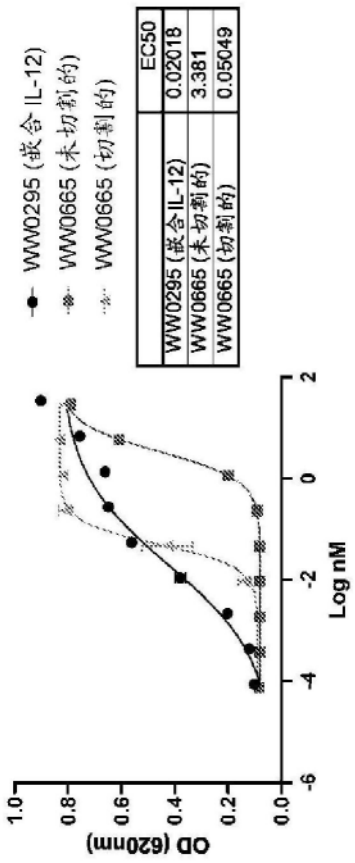

WW0295 (嵌合 IL-12)
WW0665 (未切割的)
WW0665 (切割的)
EC50
WW0295 (嵌合IL-12) 0.02018
WW0665 (未切割的) 3.381
WW0665 (切割的) 0.05049
OD (620nm)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7E

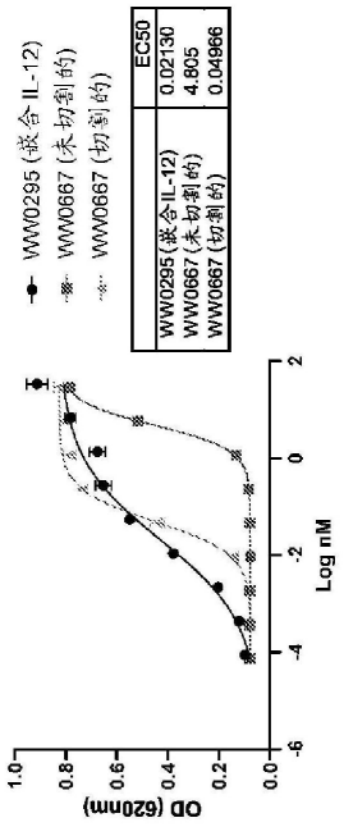

WW0295 (嵌合 IL-12)
WW0667 (未切割的)
WW0667 (切割的)
EC50
WW0295 (嵌合IL-12) 0.02130
WW0667 (未切割的) 4.805
WW0667 (切割的) 0.04966
OD (620nm)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7F

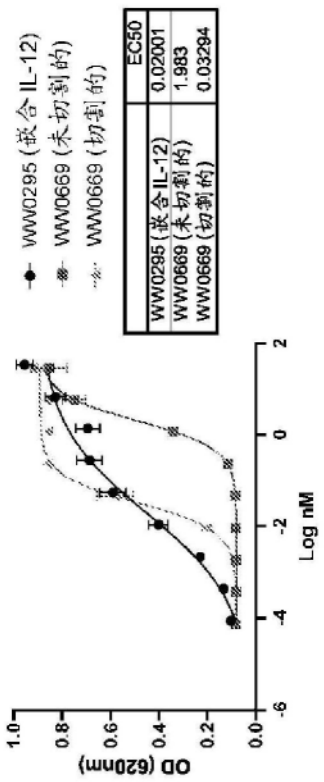

WW0295 (嵌合 IL-12)
WW0669 (未切割的)
WW0669 (切割的)
EC50
WW0295 (嵌合 IL-12) 0.02001
WW0669 (未切割的) 1.983
WW0669 (切割的) 0.03294
OD (620nm)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7G

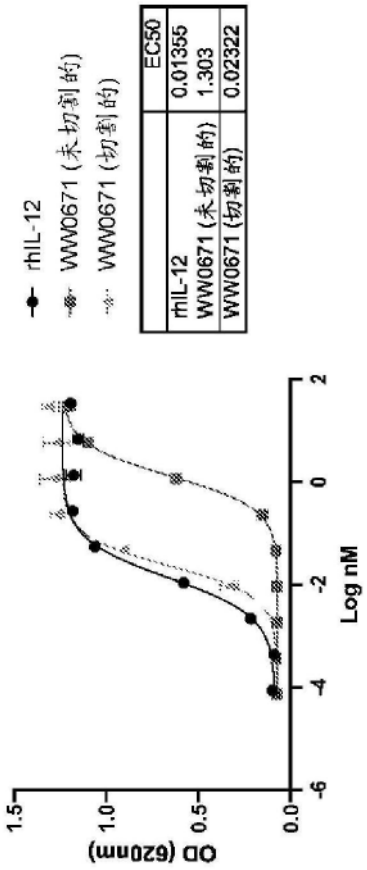

rhIL-12
WW0671 (未切割的)
WW0671 (切割的)
EC50
rhIL-12 0.01355
WW0671 (未切割的) 1.303
WW0671 (切割的) 0.02322
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7H

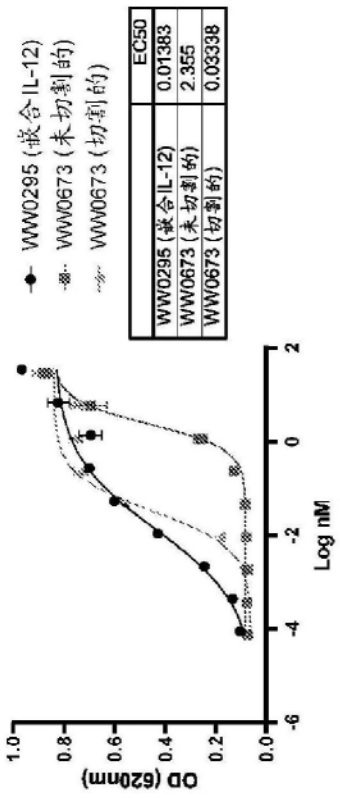

WW0295 (嵌合IL-12)
WW0673 (未切割的)
WW0673 (切割的)
EC50
WW0295 (嵌合IL-12) 0.01383
WW0673 (未切割的) 2.355
WW0673 (切割的) 0.03338
OD (620nm)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7I

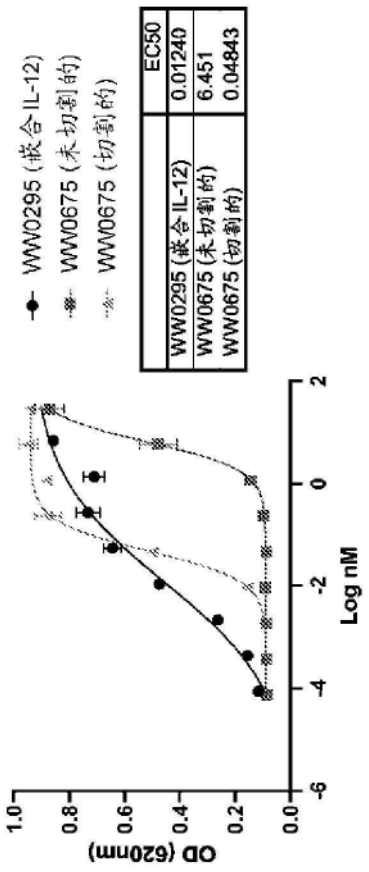

WW0295 (嵌合IL-12)
WW0675 (未切割的)
WW0675 (切割的)
EC50
WW0295 (嵌合IL-12) 0.01240
WW0675 (未切割的) 6.451
WW0675 (切割的) 0.04843
OD (620nm)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7J

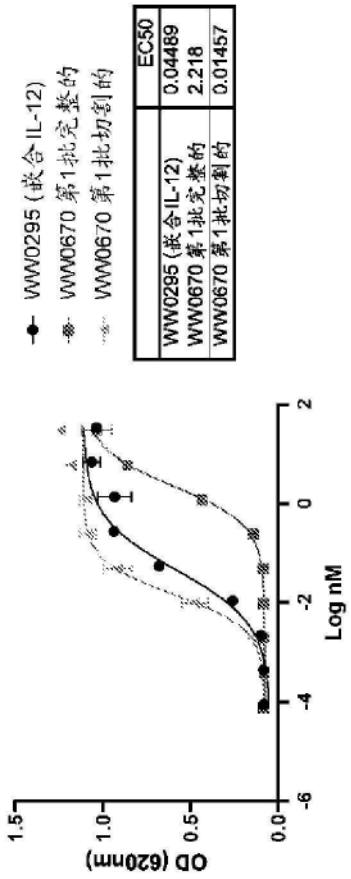

WW0295 (嵌合IL-12)
WW0670 第1批完整的
WW0670 第1批切割的
EC50
WW0295 (嵌合IL-12) 0.04489
WW0670 第1批完整的 2.218
WW0670 第1批切割的 0.01457
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7K

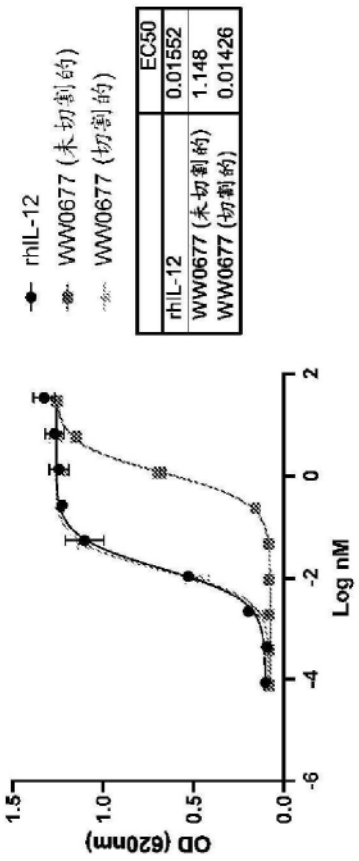

rhIL-12
WW0677 (未切割的)
WW0677 (切割的)
EC50
rhIL-12 0.01552
WW0677 (未切割的) 1.148
WW0677 (切割的) 0.01426
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7L

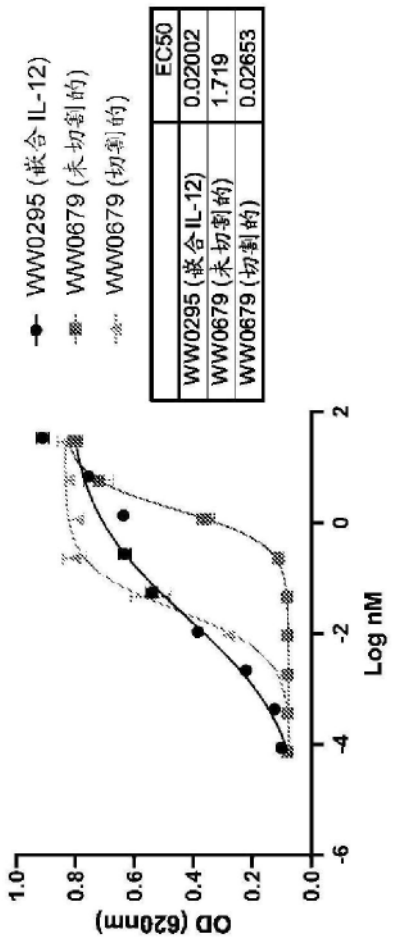

WW0295 (嵌合 IL-12)
WW0679 (未切割的)
WW0679 (切割的)
EC50
WW0295 (嵌合IL-12) 0.02002
WW0679 (未切割的) 1.719
WW0679 (切割的) 0.02653
OD (620nm)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7M

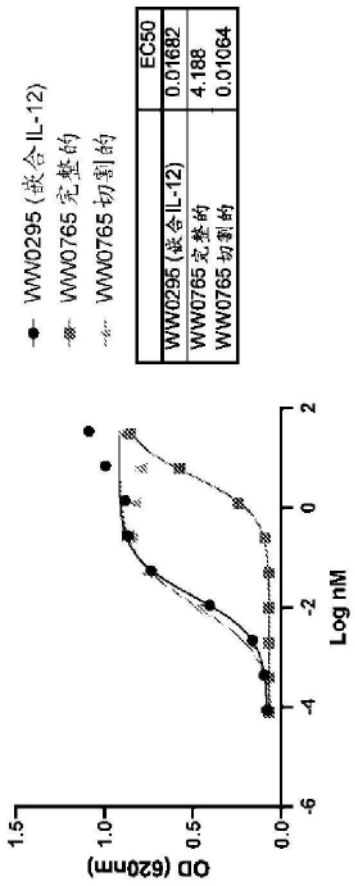

WW0295 (嵌合IL-12)
WW0765 完整的
WW0765 切割的
EC50
WW0295 (嵌合IL-12) 0.01682
WW0765 完整的 4.188
WW0765 切割的 0.01064
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7N

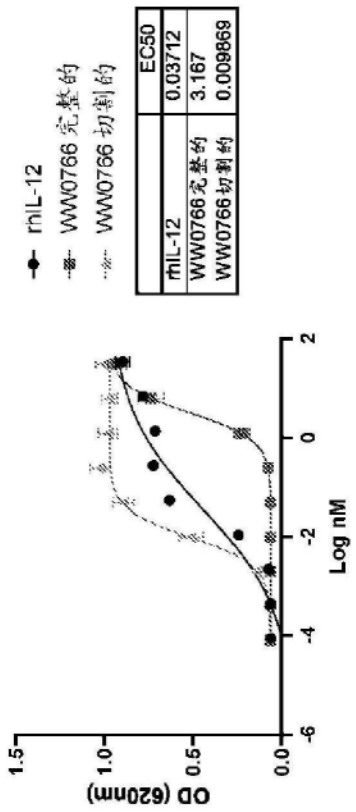

rhIL-12
WW0766 完整的
WW0766 切割的
EC50
rhIL-12 0.03712
WW0766完整的 3.167
WW0766切割的 0.009869
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图70

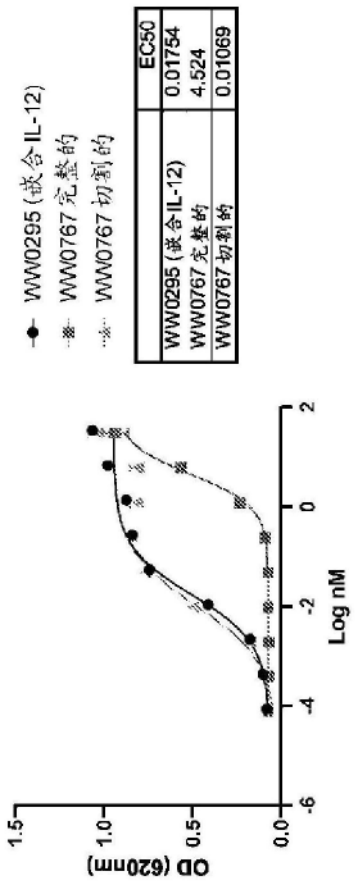
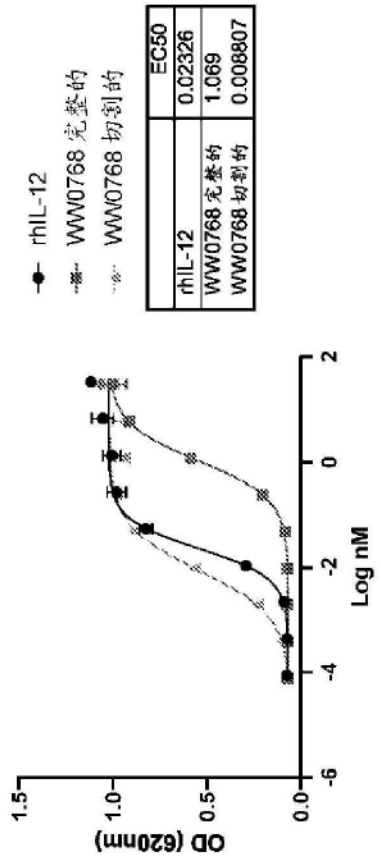
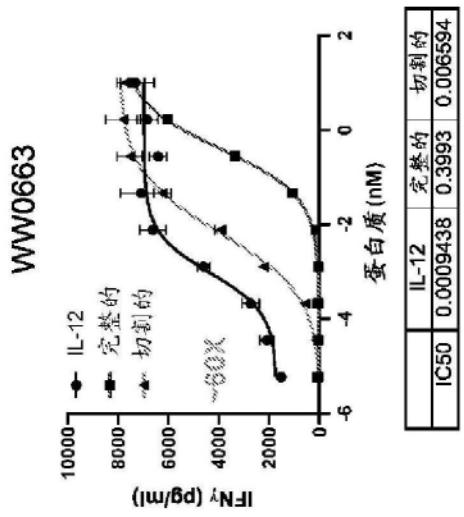

WW0295 (嵌合IL-12)
WW0767 完整的
WW0767 切割的
EC50
WW0295 (嵌合IL-12) 0.01754
WW0767 完整的 4.524
WW0767 切割的 0.01069
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图7P



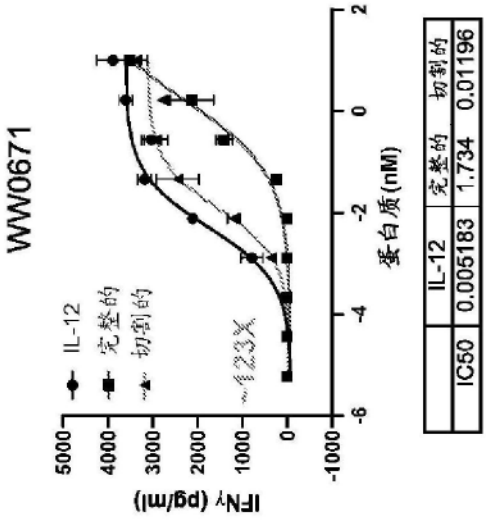
	EC50
rhIL-12	0.02326
WW0768 完整的	1.069
WW0768 切割的	0.008807

图7Q



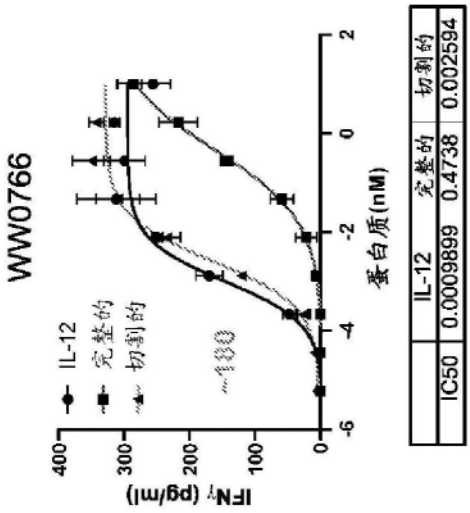
	IL-12	完整的	切割的
IC50	0.0009438	0.3993	0.006594

图8A



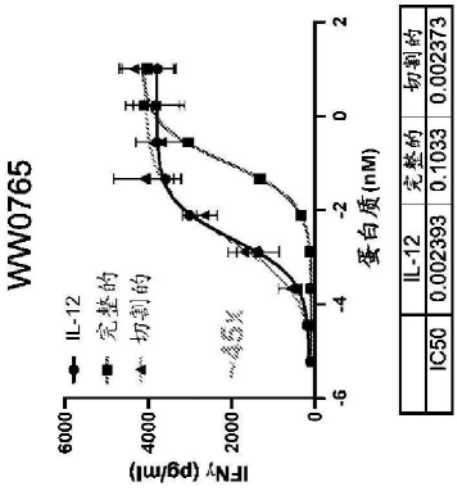
	IL-12	完整的	切割的
IC50	0.005183	1.734	0.01196

图8B



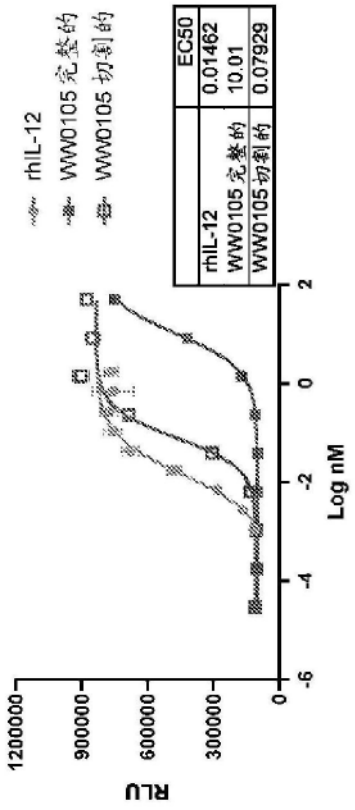
	IL-12	完整的	切割的
IC50	0.0009899	0.4738	0.002594

图8C



	IL-12	完整的	切割的
IC50	0.002393	0.1033	0.002373

图8D



	EC50
rhIL-12	0.01462
WW0105 完整的	10.01
WW0105 切割的	0.07929

图9A

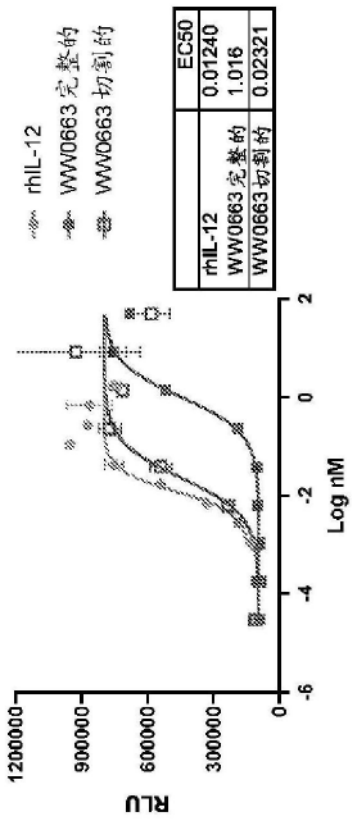

rhIL-12
WW0663 完整的
WW0663 切割的
EC50
rhIL-12 0.01240
WW0663 完整的 1.016
WW0663 切割的 0.02321
RLU
1200000
900000
600000
300000
0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图9B

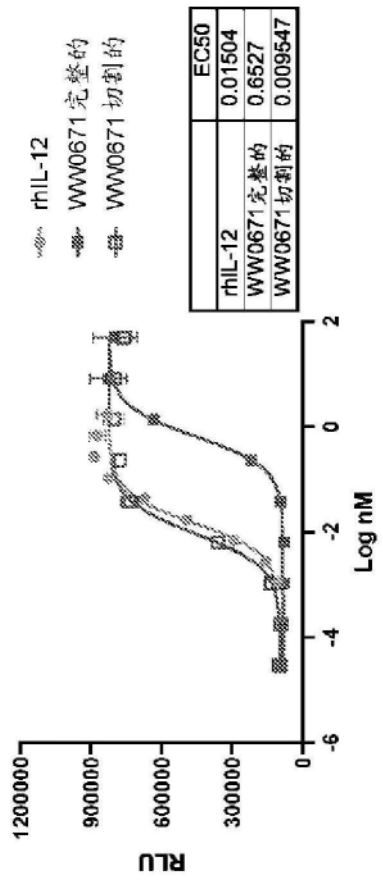
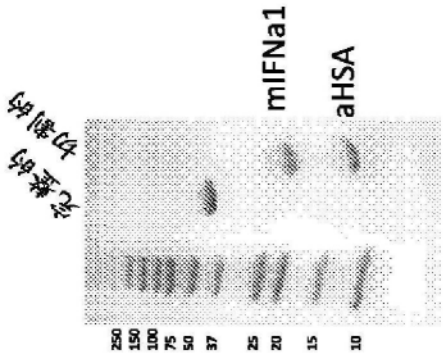

rhIL-12
WW0671完整的
WW0671切割的
EC50
rhIL-12 0.01504
WW0671完整的 0.6527
WW0671切割的 0.009547
RLU
1200000
900000
600000
300000
0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图9C


mIFNa1
aHSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

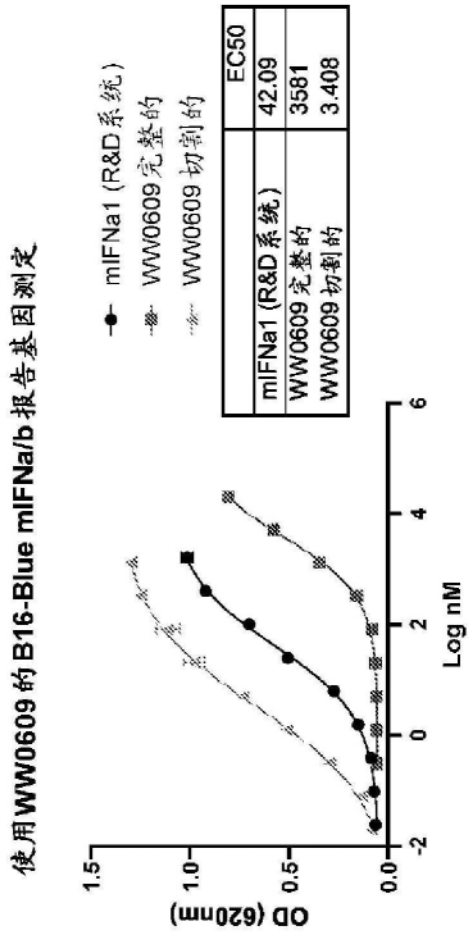
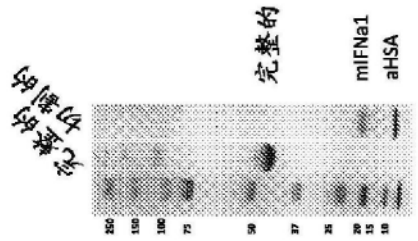

使用WW0609的B16-Blue mIFNa/b报告基因测定
mIFNa1 (R&D系统)
WW0609完整的
WW0609切割的
EC50
mIFNa1 (R&D系统) 42.09
WW0609完整的 3581
WW0609切割的 3.408
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-2
0
2
4
6
Log nM

图10A


完整的
mIFNa1
aHSA

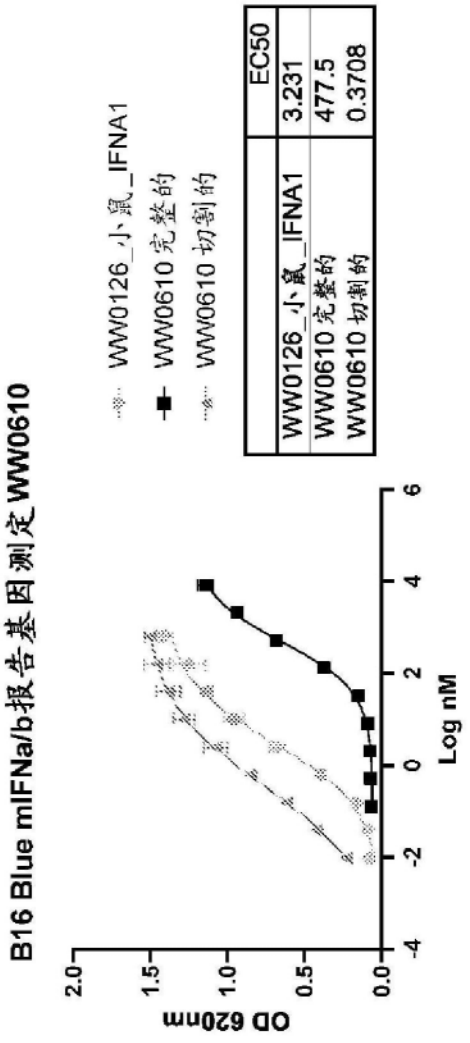
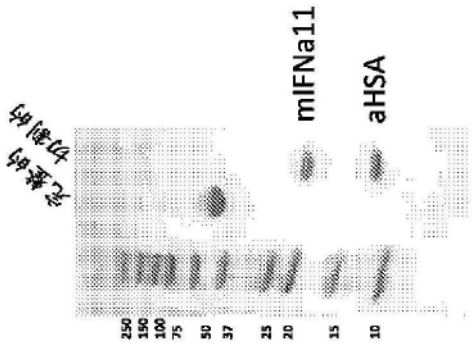

B16 Blue mIFNa/b报告基因测定 WW0610
WW0126_小鼠_IFNA1
WW0610 完整的
WW0610 切割的
EC50
WW0126_小鼠_IFNA1 3.231
WW0610 完整的 477.5
WW0610 切割的 0.3708
OD 620nm
Log nM

图10B


mIFNa11
aHSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

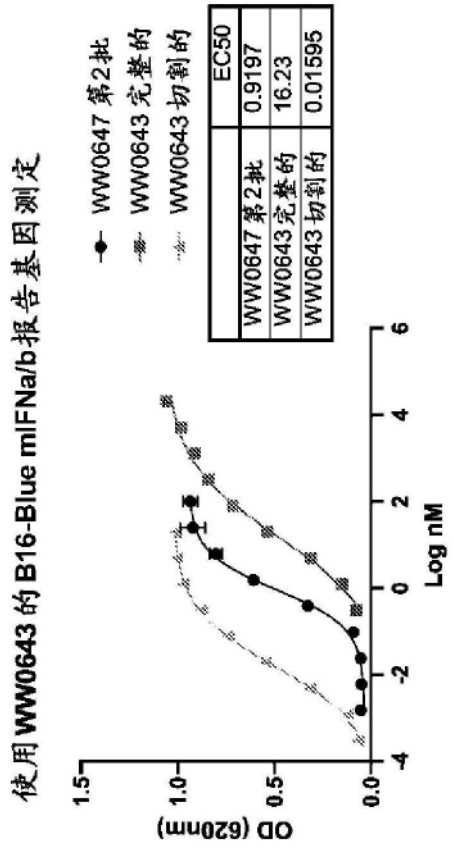
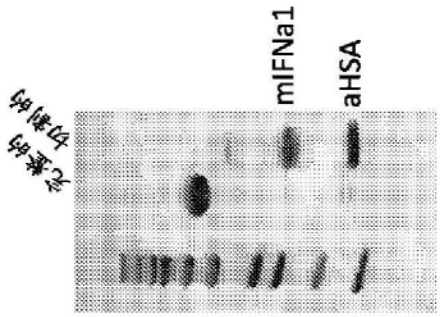

使用 WW0643 的 B16-Blue mIFNa/b报告基因测定
WW0647 第2批
WW0643 完整的
WW0643 切割的
EC50
WW0647 第2批 0.9197
WW0643完整的 16.23
WW0643 切割的 0.01595
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
6
Log nM

图10C


mIFNa1
aHSA

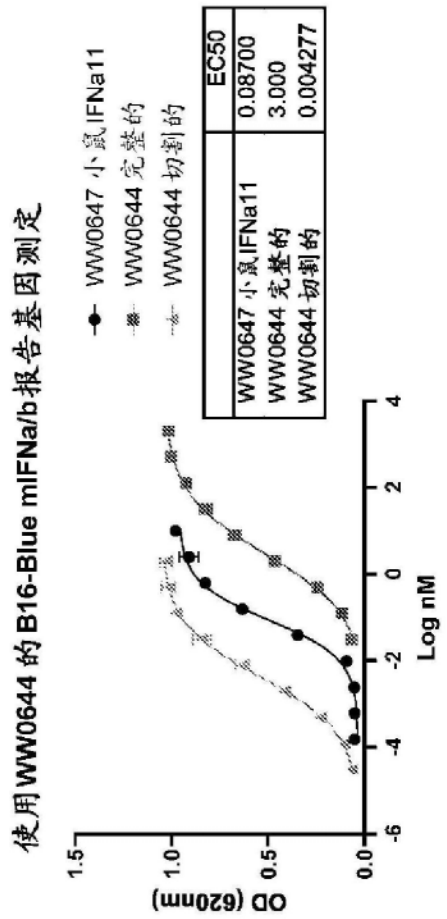
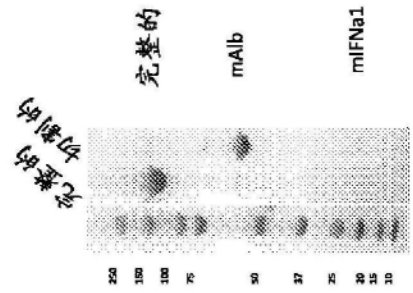

使用WW0644的B16-Blue mIFNa/b报告基因测定
WW0647 小鼠IFNa11
WW0644 完整的
WW0644 切割的
EC50
WW0647 小鼠IFNa11 0.08700
WW0644 完整的 3.000
WW0644 切割的 0.004277
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
4
Log nM

图10D


完整的
mAlb
mIFNa1
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

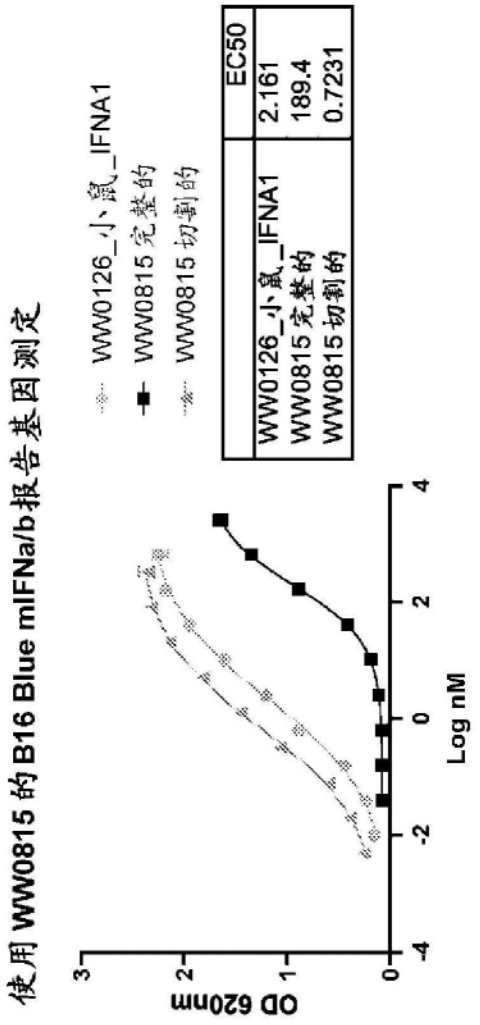

使用 WW0815 的 B16 Blue mIFNa/b报告基因测定
WW0126_小鼠_IFNA1
WW0815 完整的
WW0815 切割的
EC50
WW0126_小鼠_IFNA1 2.161
WW0815完整的 189.4
WW0815切割的 0.7231
OD 620nm
Log nM
3
2
1
0
-4
-2
0
2
4

图10E

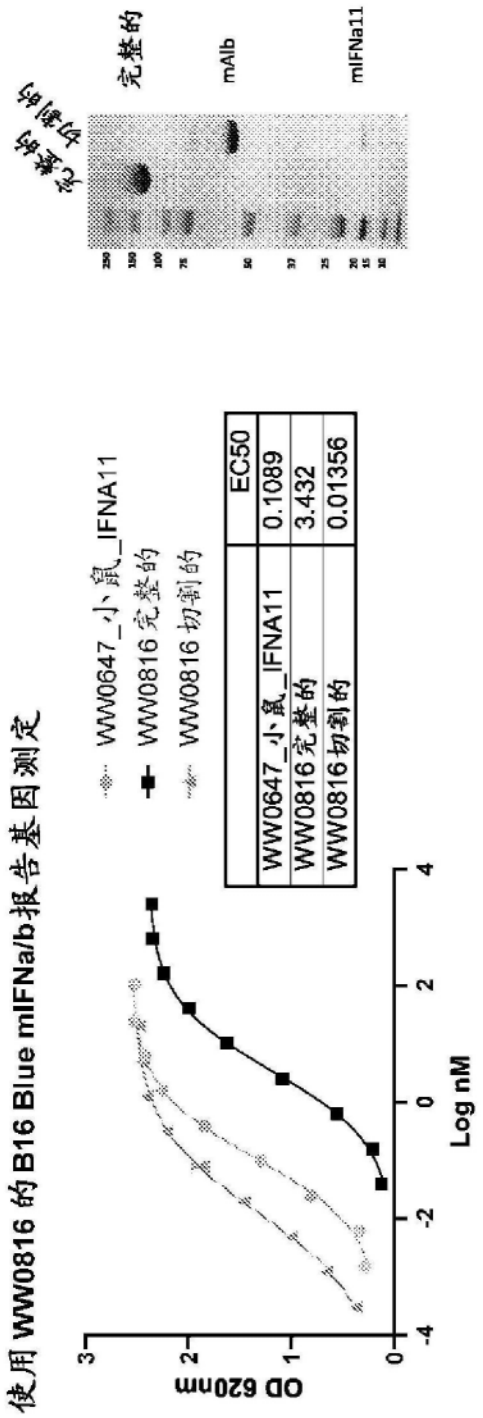

使用 WW0816 的 B16 Blue mIFNa/b报告基因测定
WW0647_小鼠_IFNA11
WW0816 完整的
WW0816 切割的
OD 620nm
Log nM
EC50
WW0647_小鼠_IFNA11 0.1089
WW0816完整的 3.432
WW0816切割的 0.01356
完整的
切割的
mAlb
mIFNa11

图10F

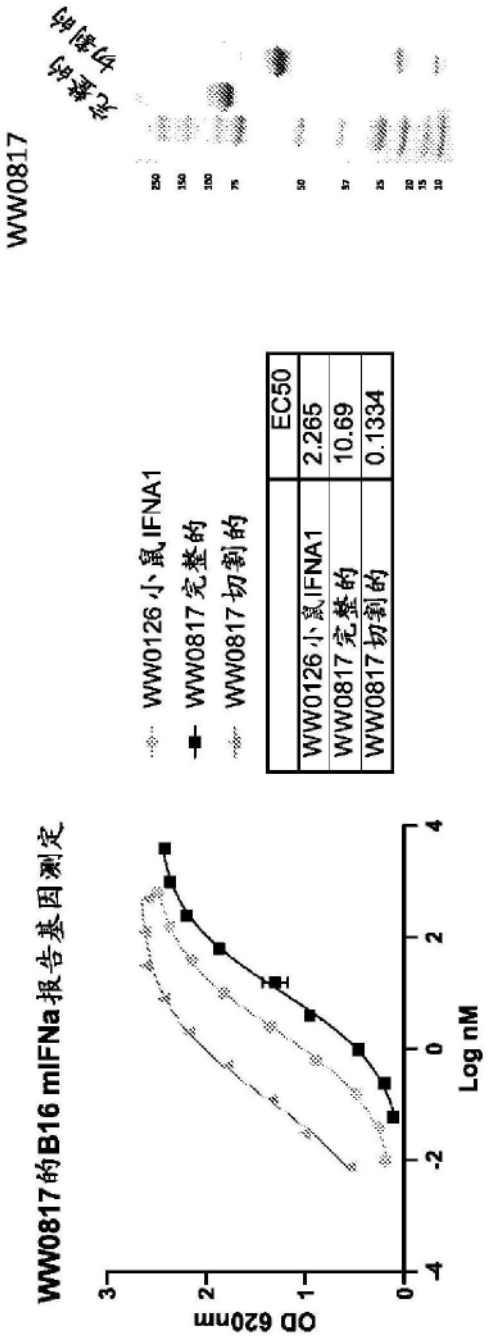

WW0817
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10
WW0126 小鼠 IFNA1
WW0817 完整的
WW0817 切割的
EC50
WW0126 小鼠IFNA1 2.265
WW0817 完整的 10.69
WW0817 切割的 0.1334
WW0817的B16 mIFNa报告基因测定
OD 620nm
Log nM

图10G

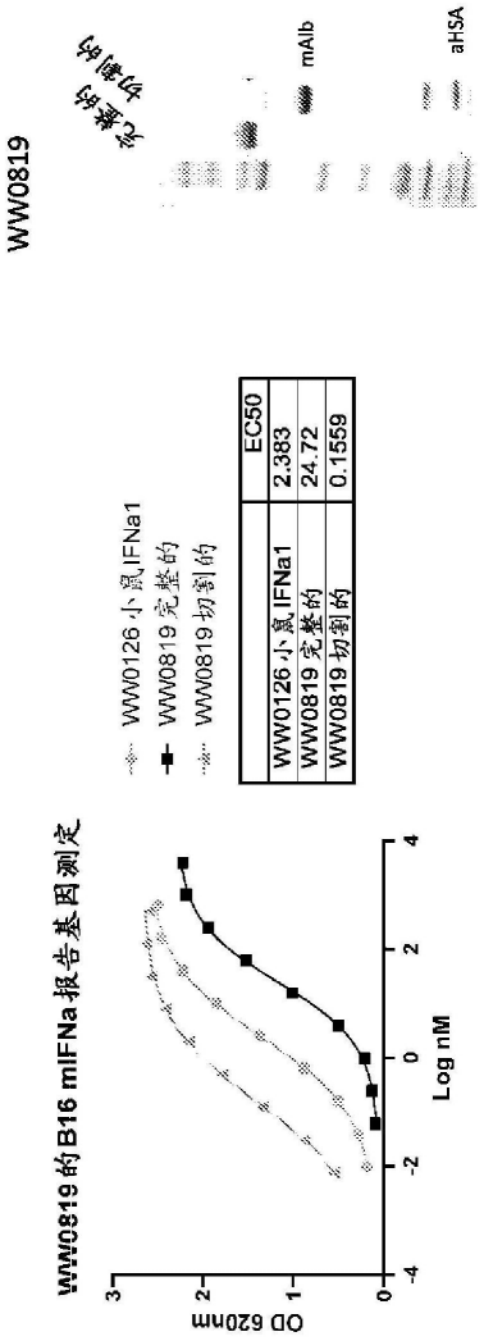

WW0819
mAlb
aHSA
WW0126 小鼠IFNa1
WW0819 完整的
WW0819 切割的
EC50
WW0126 小鼠IFNa1 2.383
WW0819 完整的 24.72
WW0819 切割的 0.1559
WW0819的B16 mIFNa报告基因测定
OD 620nm
Log nM

图10H

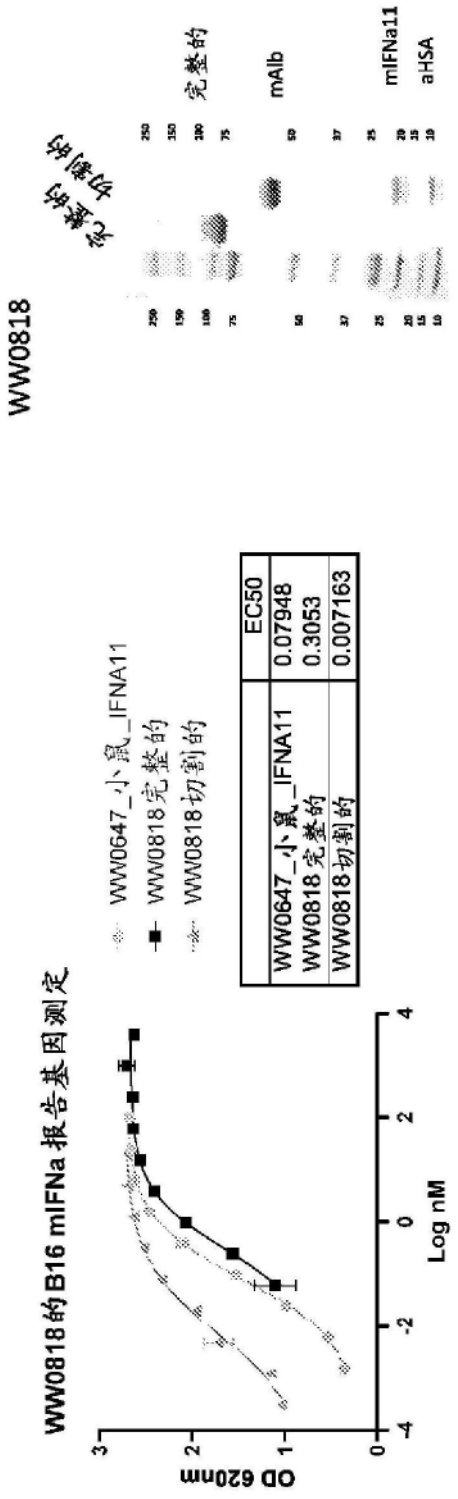

WW0818
完整的
切割的
完整的
mAlb
mIFNa11
aHSA
WW0818的B16 mIFNa 报告基因测定
WW0647_小鼠_IFNA11
WW0818完整的
WW0818切割的
OD 620nm
Log nM
EC50
WW0647_小鼠_IFNA11 0.07948
WW0818完整的 0.3053
WW0818切割的 0.007163

图10I

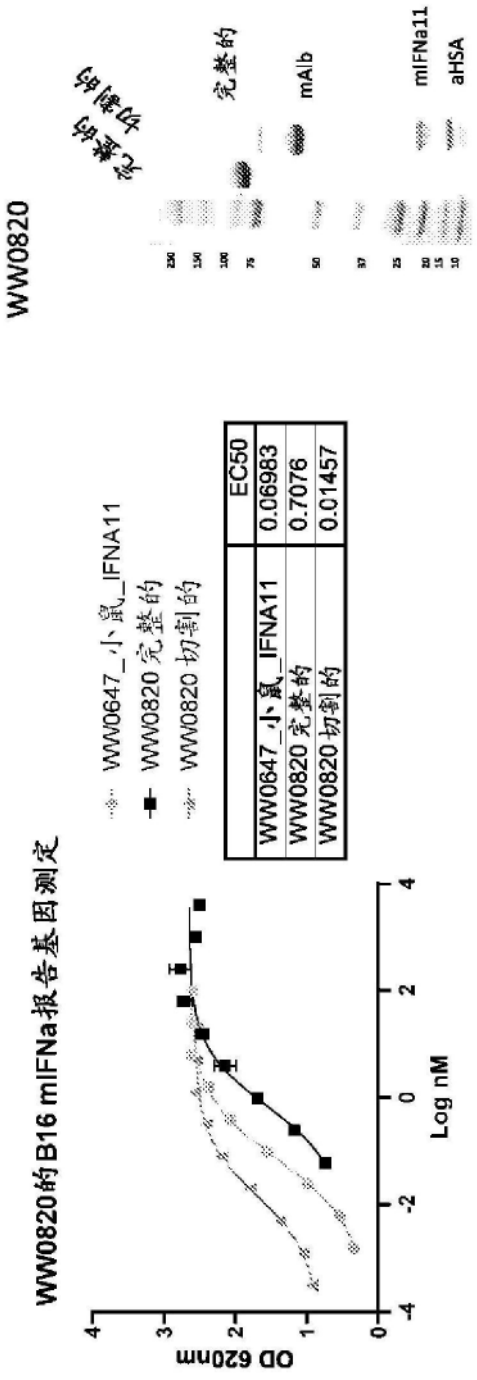

WW0820
完整的
切割的
mAlb
mIFNa11
aHSA
WW0820的B16 mIFNa报告基因测定
WW0647_小鼠_IFNA11
WW0820 完整的
WW0820 切割的
OD 620nm
Log nM
EC50
WW0647_小鼠_IFNA11 0.06983
WW0820 完整的 0.7076
WW0820 切割的 0.01457

图10J

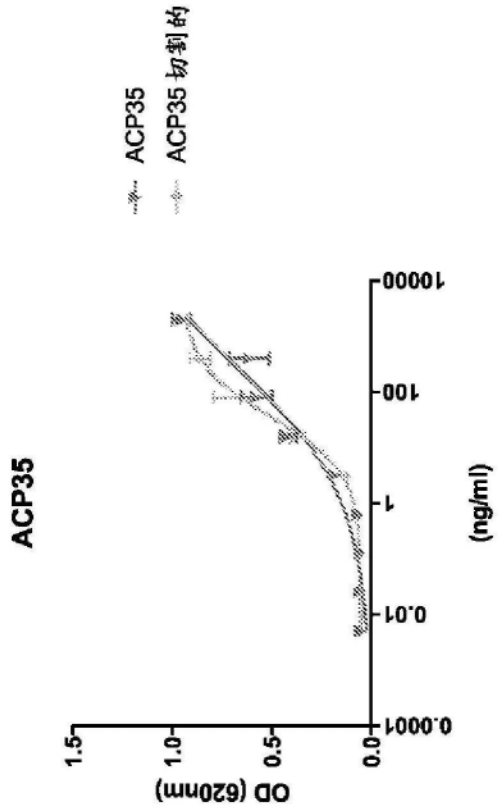

ACP35
ACP35 切割的
ACP35
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
10000
100
1
0.01
0.0001
(ng/ml)

图11A

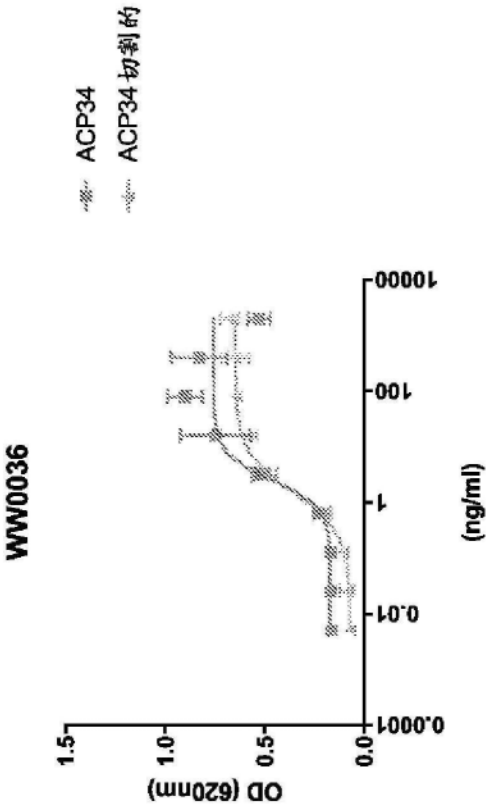

ACP34
ACP34 切割的
WW0036
OD (620nm)
(ng/ml)
1.5
1.0
0.5
0.0
10000
100
1
0.01
0.0001

图11B

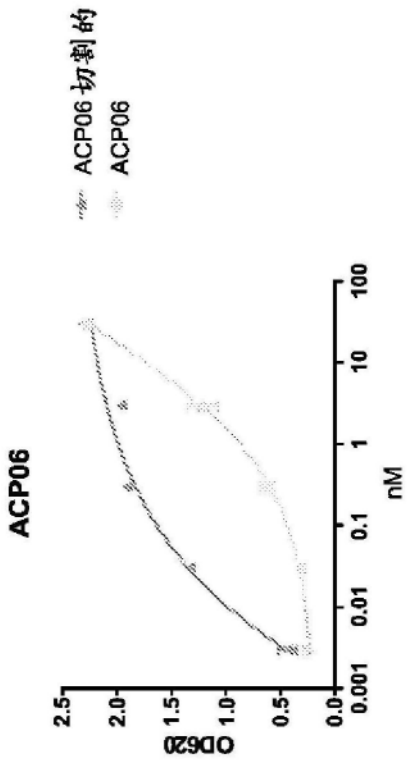

ACP06 切割的
ACP06
ACP06
OD620
nM
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0.001
0.01
0.1
1
10
100

图12A

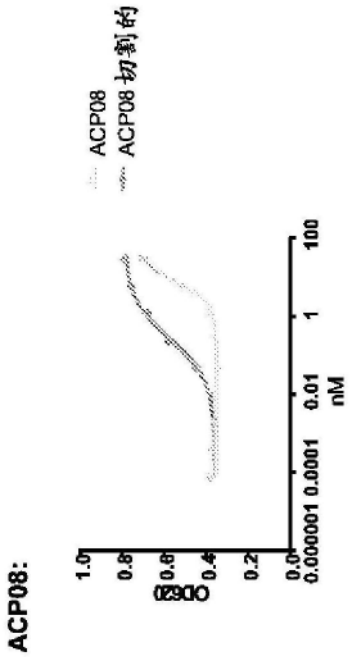

ACP08:
ACP08
ACP08 切割的
OD620
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
nM

图12B

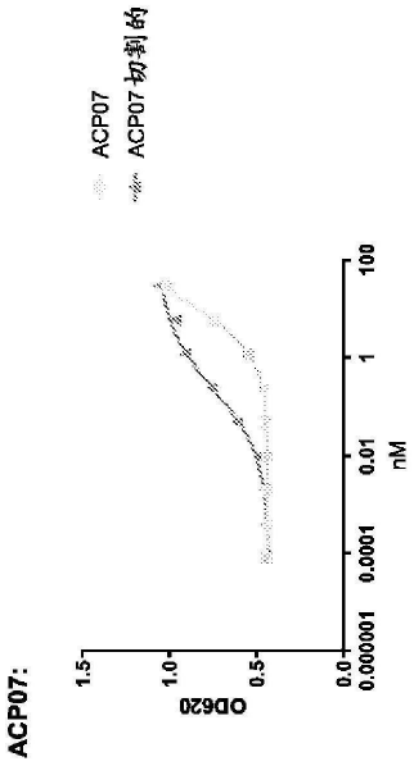

ACP07:
ACP07
ACP07 切割的
OD620
1.5
1.0
0.5
0.0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
nM

图12C

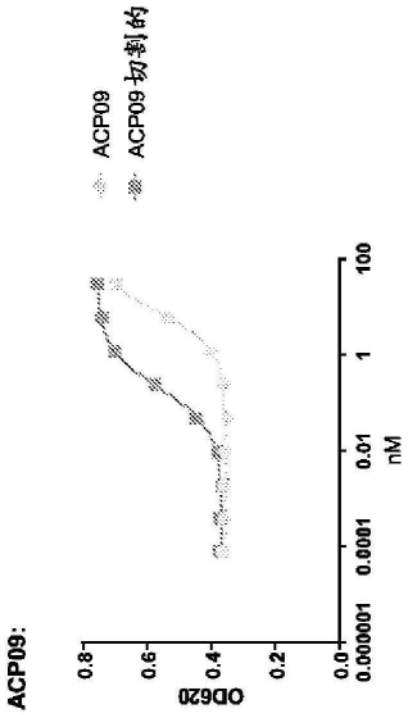

ACP09:
OD620
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
0.000001
0.0001
0.01
1
100
nM
ACP09
ACP09 切割的

图12D

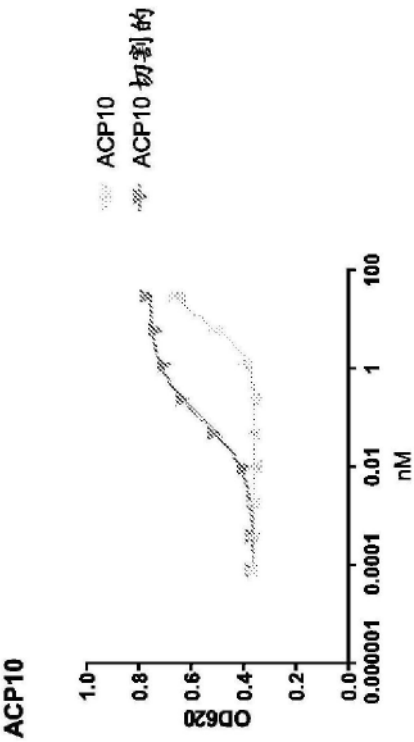

ACP10
OD620
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
nM
ACP10
ACP10 切割的

图12E

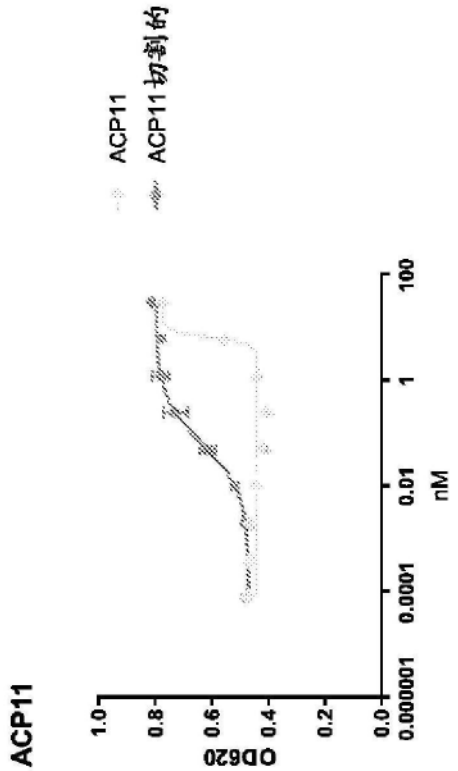

ACP11
ACP11切割的
ACP11
OD620
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
nM

图12F

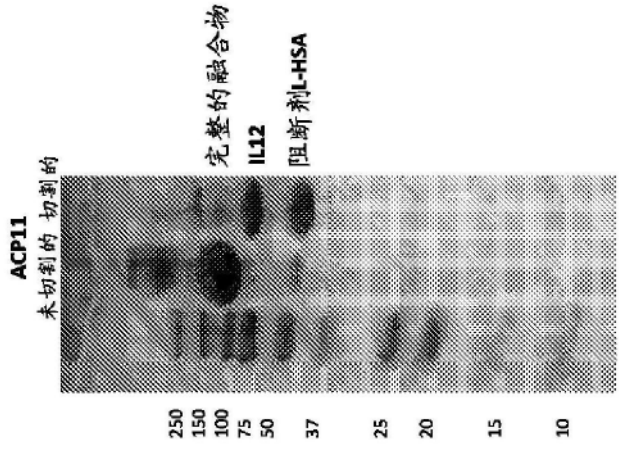

ACP11
未切割的 切割的
完整的融合物
IL12
阻断剂L-HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图13

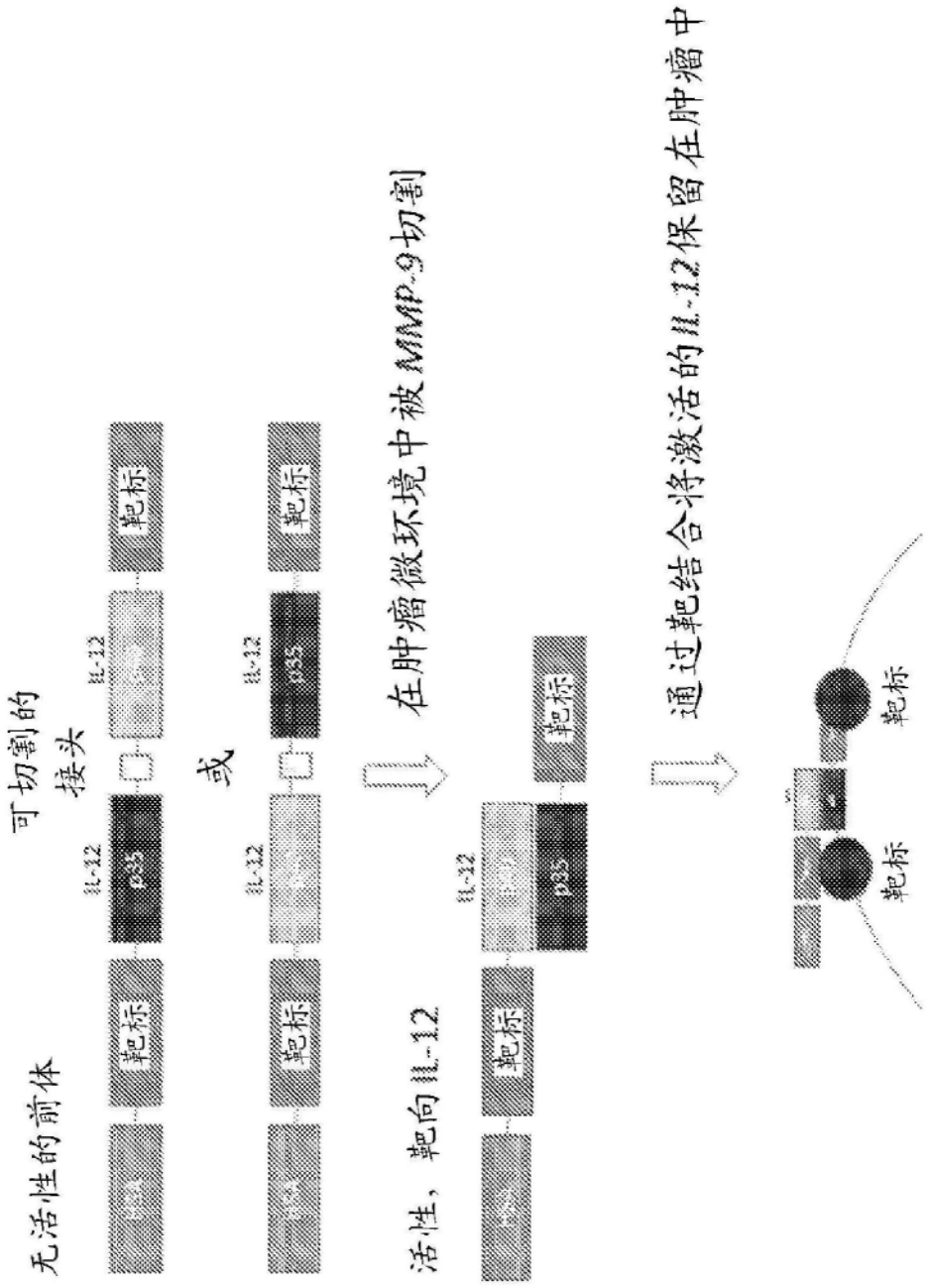

无活性的前体
可切割的接头
IL-12
p35
靶标
或
活性，靶向IL-12
在肿瘤微环境中被MMP-9切割
通过靶结合将激活的IL-12保留在肿瘤中

图14

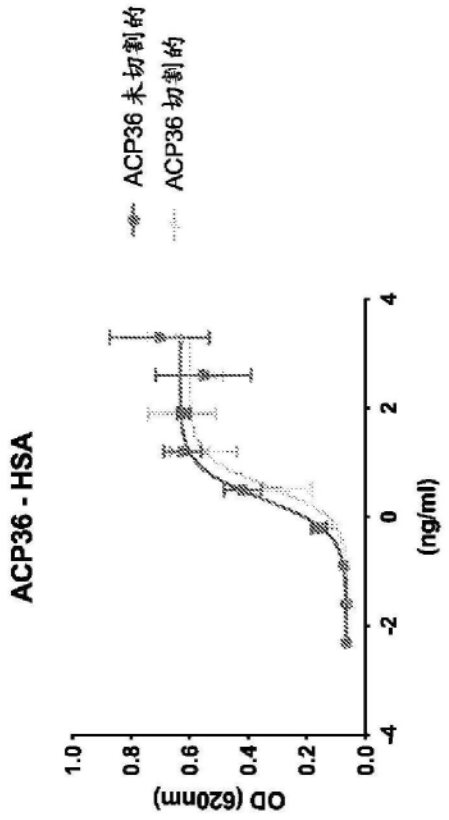

ACP36 未切割的
ACP36 切割的
ACP36 - HSA
OD (620nm)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-4
-2
0
2
4
(ng/ml)

图15A

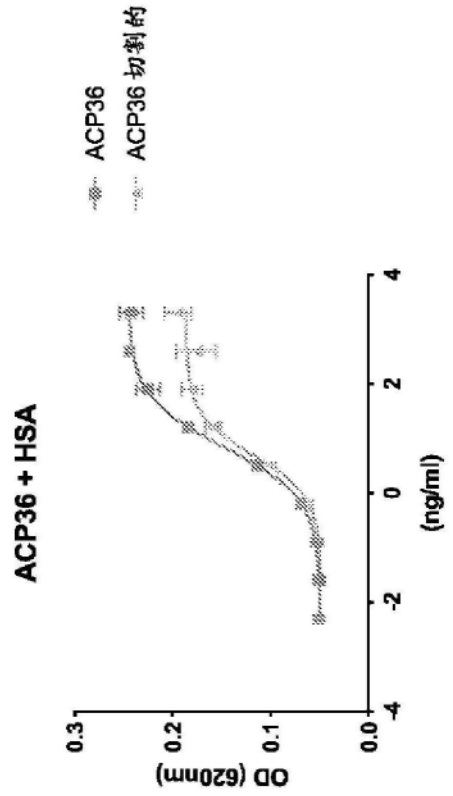

ACP36
ACP36 切割的
ACP36 + HSA
OD (620nm)
0.0
0.1
0.2
0.3
-4
-2
0
2
4
(ng/ml)

图15B

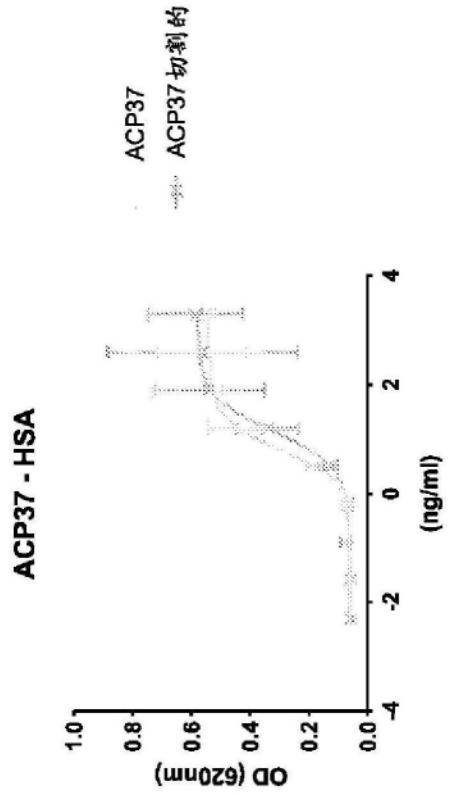

ACP37
ACP37 切割的
ACP37 - HSA
OD (620nm)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
-4
-2
0
2
4
(ng/ml)

图15C

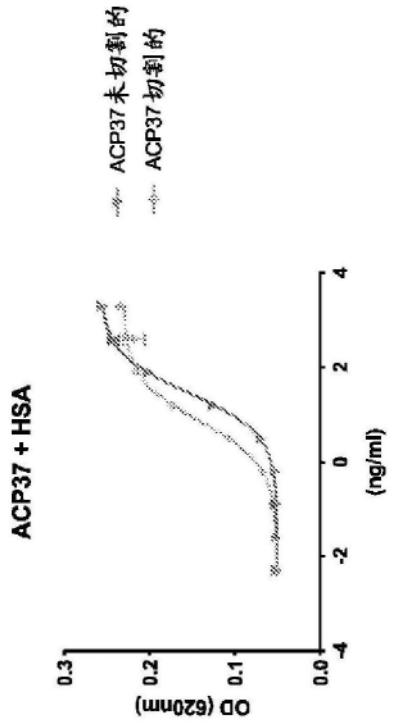

ACP37未切割的
ACP37切割的
ACP37 + HSA
OD (620nm)
0.3
0.2
0.1
0.0
-4
-2
0
2
4
(ng/ml)

图15D

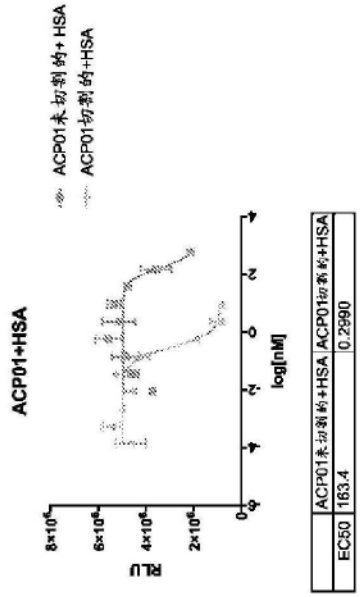

ACP01未切割的+ HSA
ACP01切割的+HSA
ACP01+HSA
RLU
8×10⁶
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
0
log[nM]
ACP01未切割的+HSA
ACP01切割的+HSA
EC50
163.4
0.2990

图16A

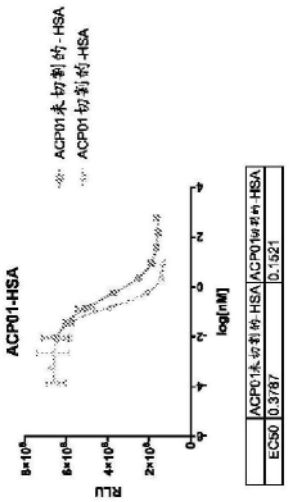

ACP01-HSA
ACP01未切割的-HSA
ACP01切割的-HSA
RLU
log[nM]
ACP01未切割的-HSA
ACP01切割的-HSA
EC50
0.3787
0.1521

图16B

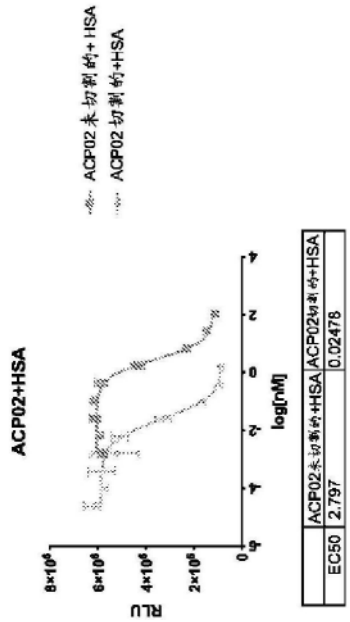

ACP02+HSA
ACP02未切割的+HSA
ACP02切割的+HSA
RLU
log[nM]
ACP02未切割的+HSA
ACP02切割的+HSA
EC50
2.797
0.02478

图16C

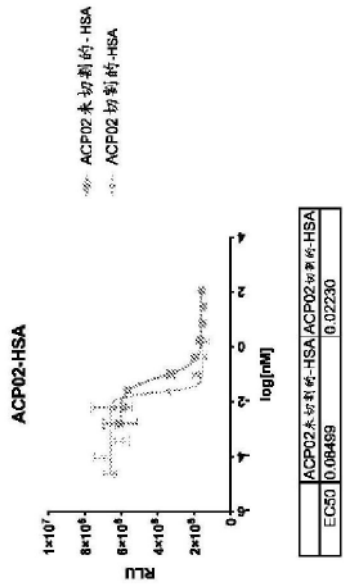

ACP02-HSA
ACP02未切割的-HSA
ACP02切割的-HSA
RLU
log[nM]
ACP02未切割的-HSA ACP02切割的-HSA
EC50 0.08499 0.02230

图16D

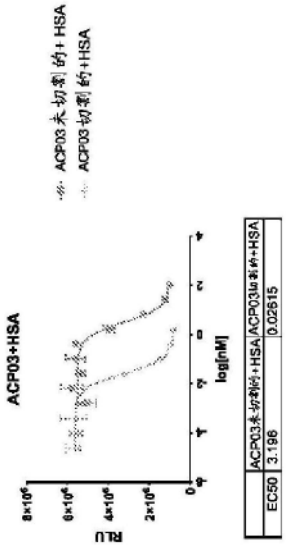

ACP03-HSA
ACP03未切割的+HSA
ACP03切割的+HSA
RLU
log[nM]
ACP03未切割的+HSA ACP03切割的+HSA
EC50 3.196 0.02615

图16E

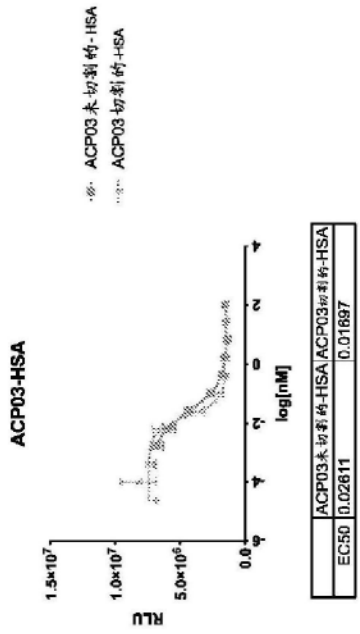

ACP03-HSA
ACP03未切割的-HSA
ACP03切割的-HSA
RLU
log[nM]
ACP03未切割的-HSA/ACP03切割的-HSA
EC50
0.02611
0.01697

图16F

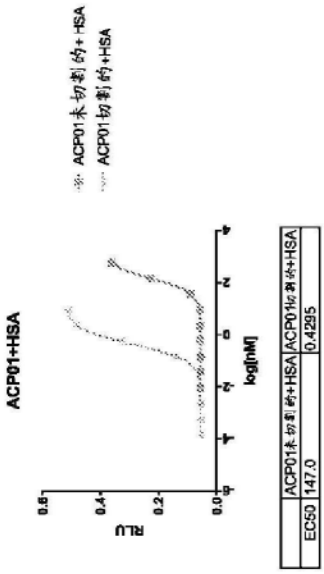
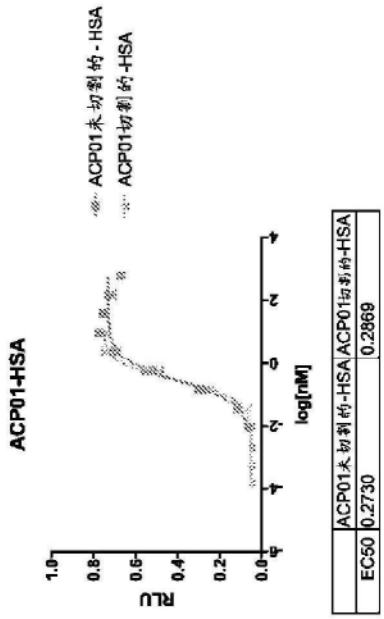
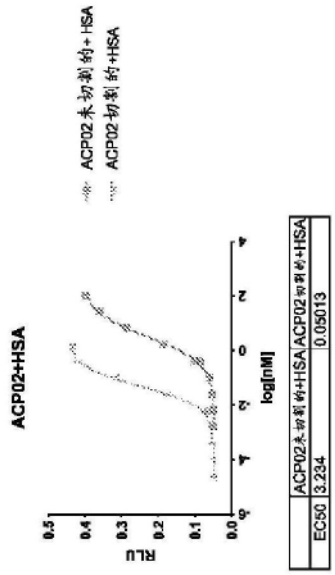

ACP01-HSA
ACP01未切割的+HSA
ACP01切割的+HSA
RLU
log[nM]
ACP01未切割的+HSA/ACP01切割的+HSA
EC50
147.0
0.4295

图17A



	ACP01未切割的-HSA	ACP01切割的-HSA
EC50	0.2730	0.2869

图17B



	ACP02未切割的+HSA	ACP02切割的+HSA
EC50	3.234	0.05013

图17C

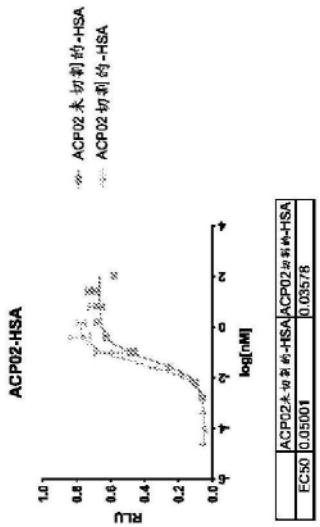

ACP02-HSA
ACP02未切割的+HSA
ACP02切割的-HSA
RLU
log[nM]
ACP02未切割的-HSA ACP02切割的+HSA
EC50 0.05001 0.03578

图17D

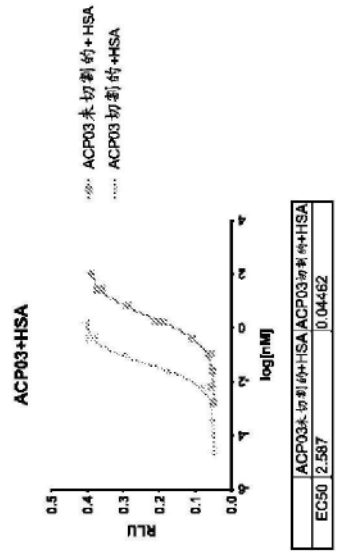

ACP03+HSA
ACP03未切割的+HSA
ACP03切割的+HSA
RLU
log[nM]
ACP03未切割的+HSA ACP03切割的+HSA
EC50 2.587 0.04462

图17E

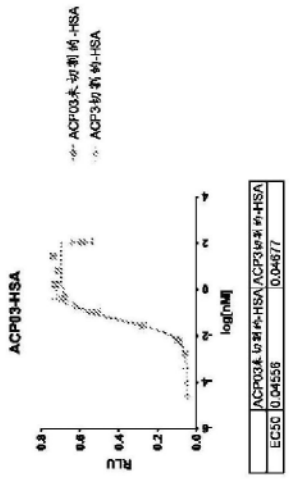


图17F

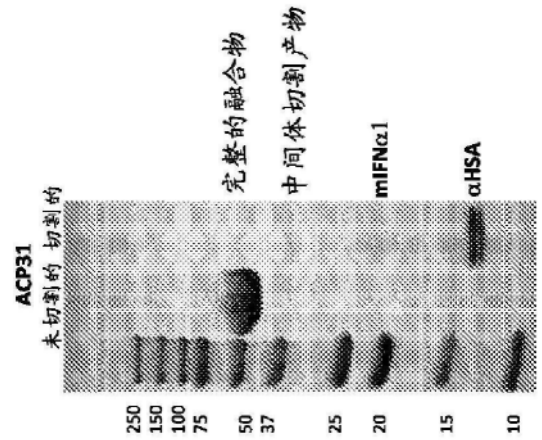


图18A

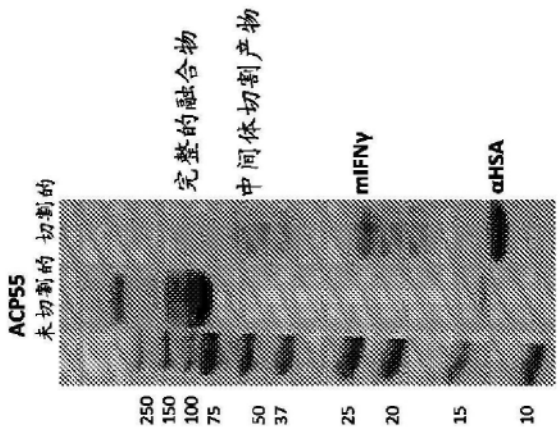


图18B

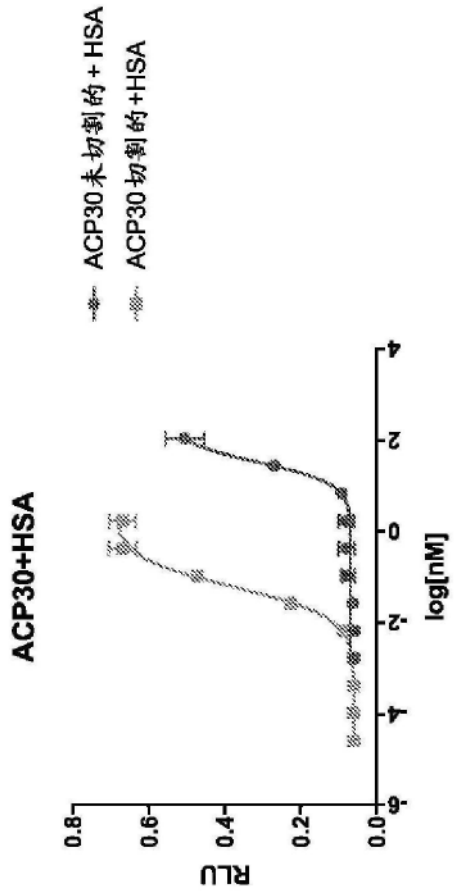

ACP30未切割的+HSA
ACP30切割的+HSA
ACP30+HSA
RLU
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
-6
-4
-2
0
2
4
log[nM]

图19A

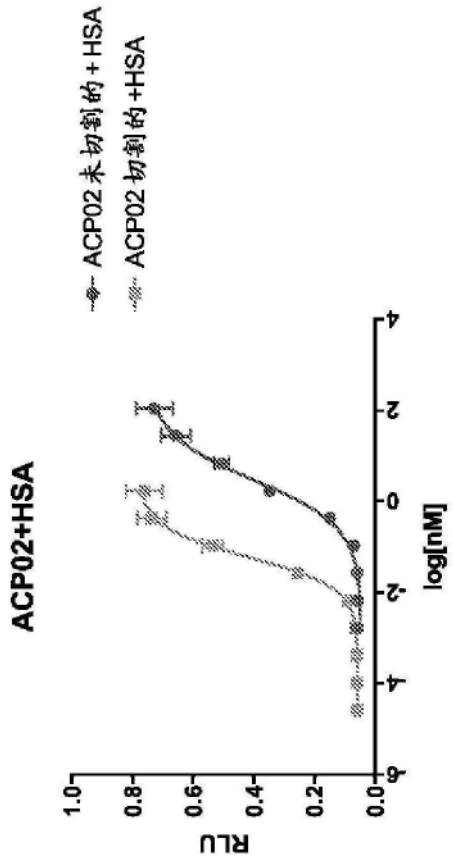

ACP02未切割的+HSA
ACP02切割的+HSA
ACP02+HSA
RLU
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
4
2
0
-2
-4
-6
log[nM]

图19B

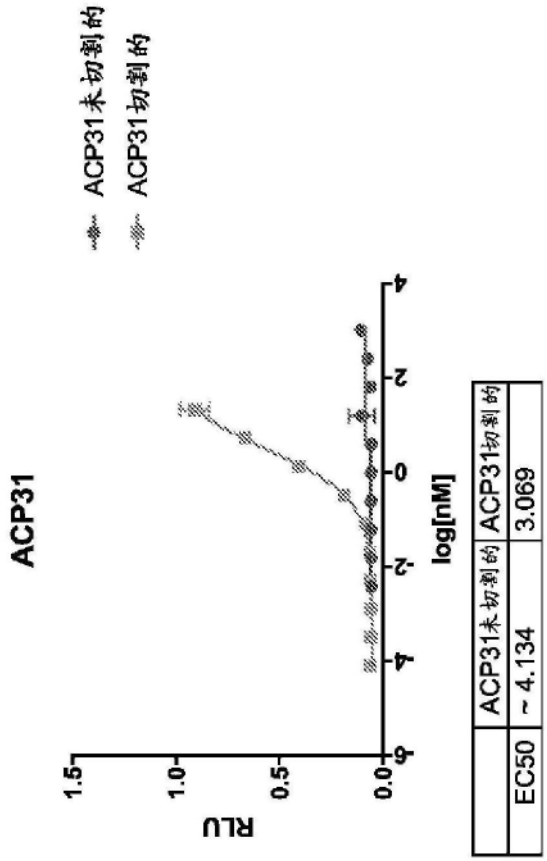
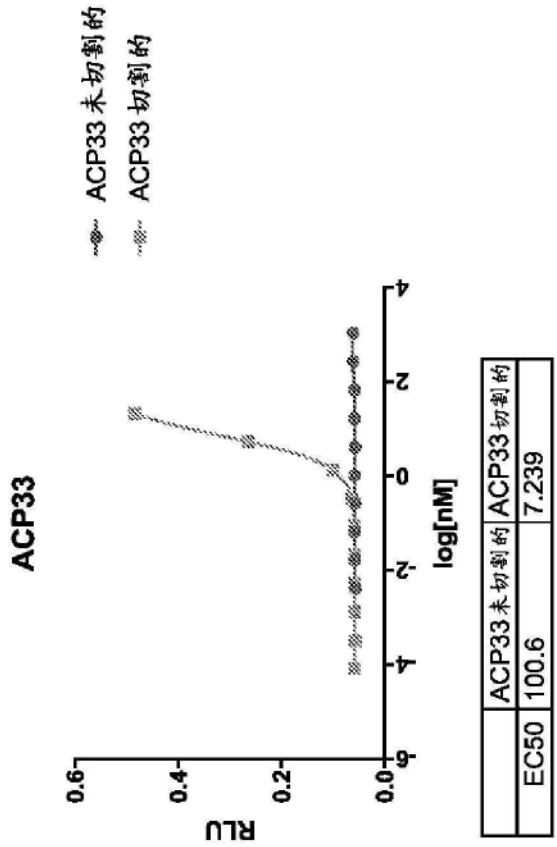

ACP31未切割的
ACP31切割的
ACP31
RLU
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
4
log[nM]
ACP31未切割的 ACP31切割的
EC50 ~ 4.134 3.069

图20A



	ACP33 未切割的	ACP33 切割的
EC50	100.6	7.239

图20B

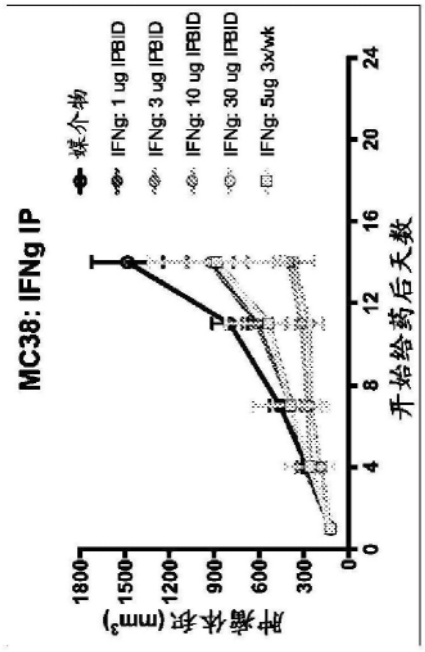


图21A

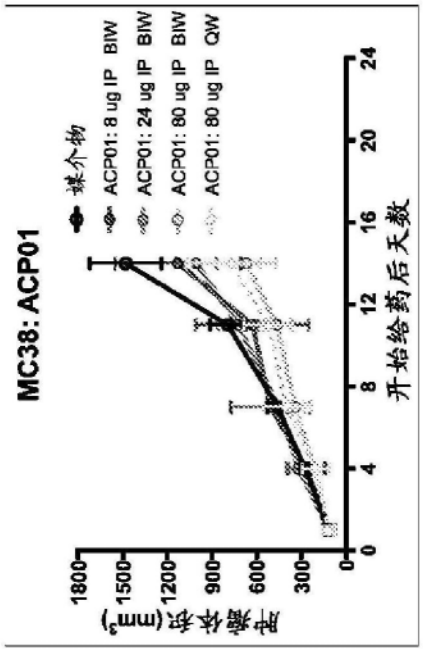

MC38: ACP01
媒介物
ACP01: 8 ug IP BIW
ACP01: 24 ug IP BIW
ACP01: 80 ug IP BIW
ACP01: 80 ug IP QW
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数
0
300
600
900
1200
1500
1800
0
4
8
12
16
20
24

图21B

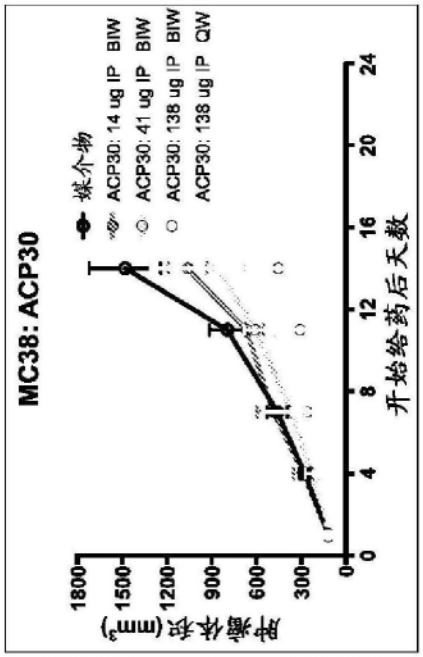

MC38: ACP30
媒介物
ACP30: 14 ug IP BIW
ACP30: 41 ug IP BIW
ACP30: 138 ug IP BIW
ACP30: 138 ug IP QW
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数
0
300
600
900
1200
1500
1800
0
4
8
12
16
20
24

图21C

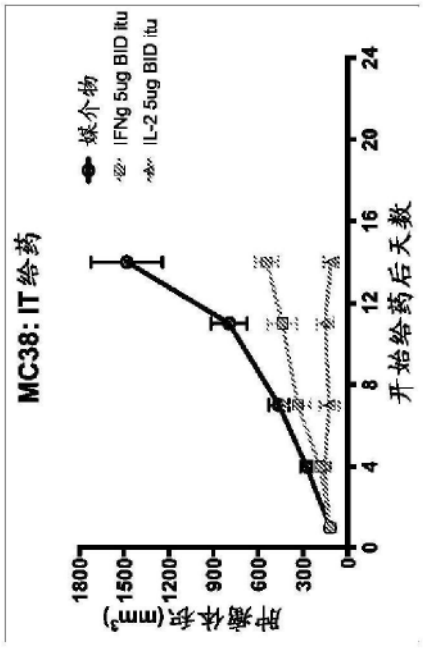
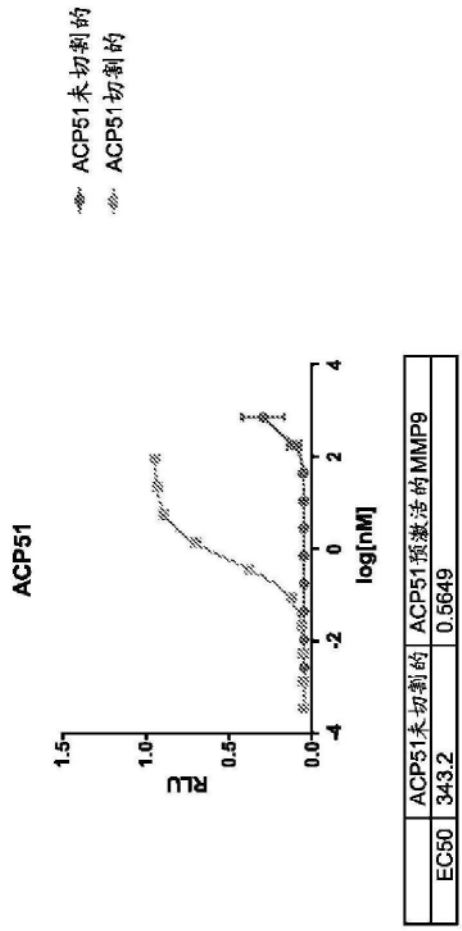


图21D



	ACP51未切割的	ACP51预激活的MMP9
EC50	343.2	0.5649

图22A

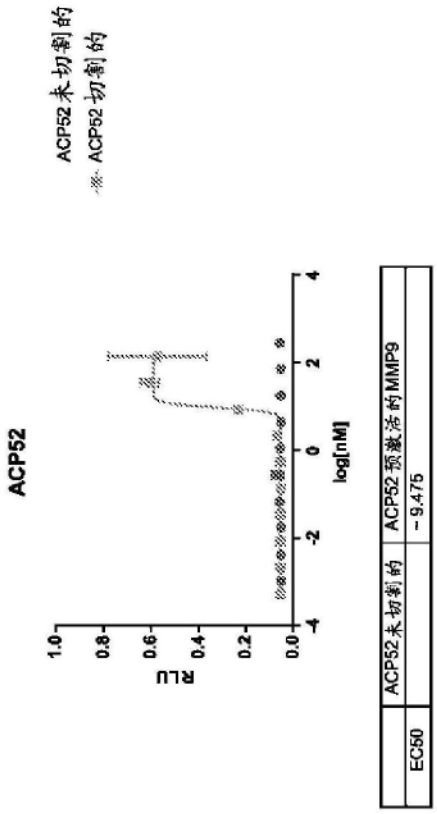
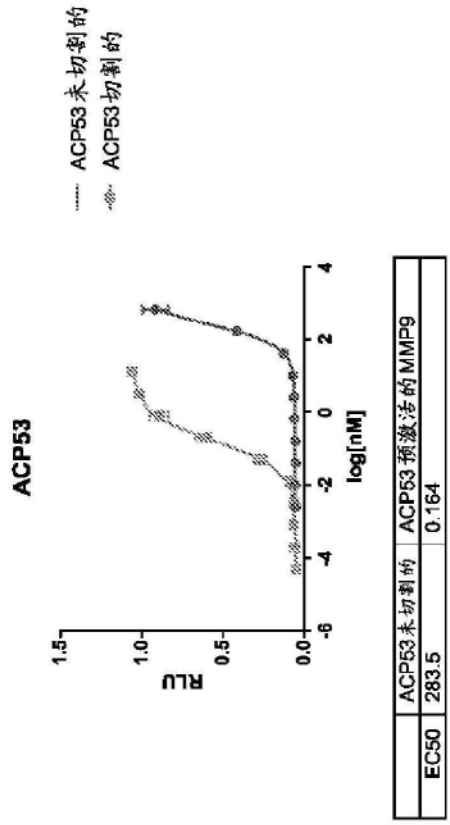
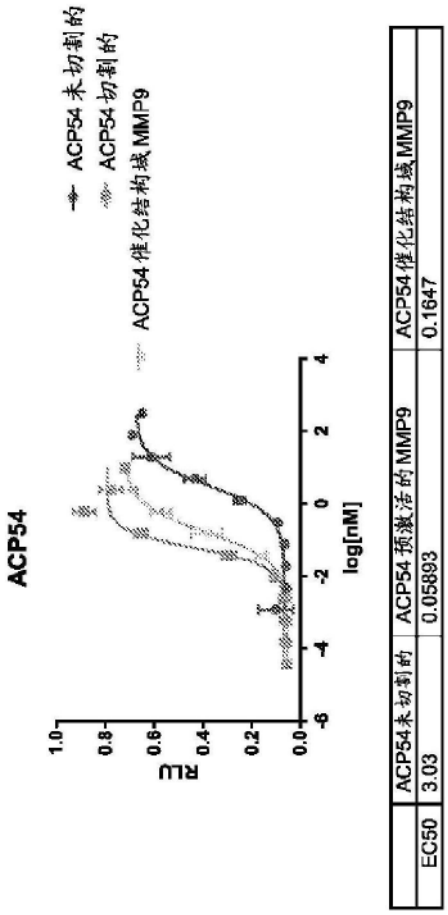

ACP52未切割的
ACP52切割的
ACP52
RLU
log[nM]
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-4
-2
0
2
4
ACP52未切割的
ACP52预激活的MMP9
EC50
-9.475

图22B



	ACP53未切割的	ACP53预激活的MMP9
EC50	283.5	0.164

图23A



	ACP54未切割的	ACP54 预激活的MMP9	ACP54催化结构域MMP9
EC50	3.03	0.05893	0.1647

图23B

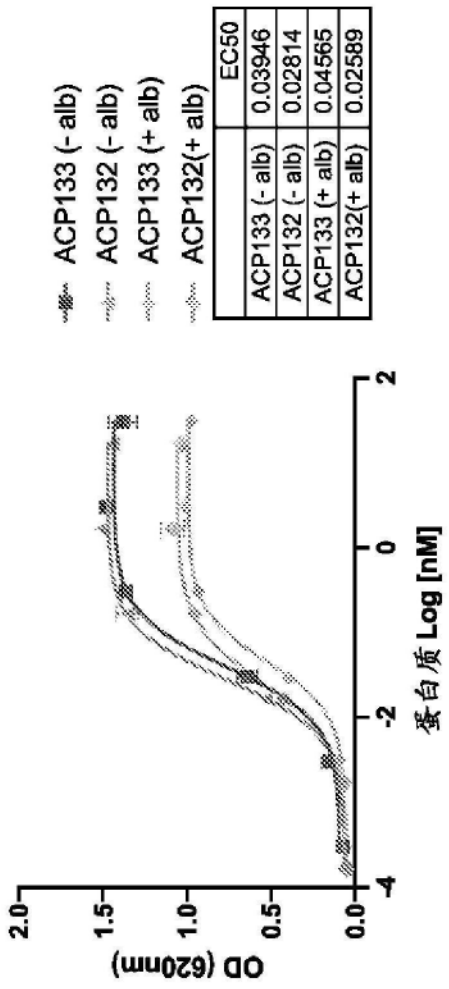

ACP133 (- alb)
ACP132 (- alb)
ACP133 (+ alb)
ACP132(+ alb)
EC50
ACP133 (- alb) 0.03946
ACP132 (- alb) 0.02814
ACP133 (+ alb) 0.04565
ACP132(+ alb) 0.02589
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
蛋白质 Log [nM]

图24A

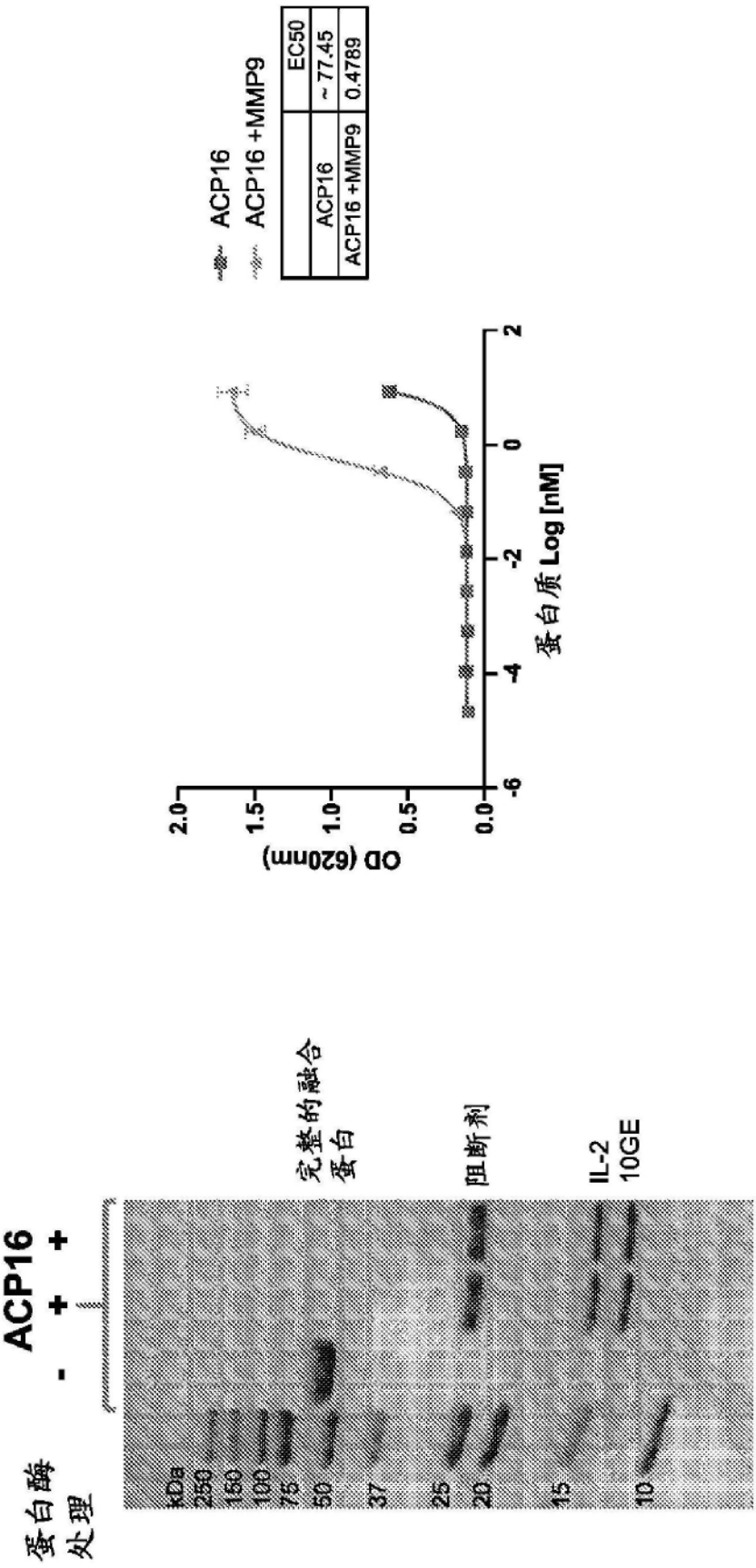

ACP16
ACP16 +MMP9
EC50
ACP16 ~ 77.45
ACP16 +MMP9 0.4789
OD (620nm)
蛋白质 Log [nM]
蛋白酶
处理
ACP16
kDa
完整的融合
蛋白
阻断剂
IL-2
10GE

图24B

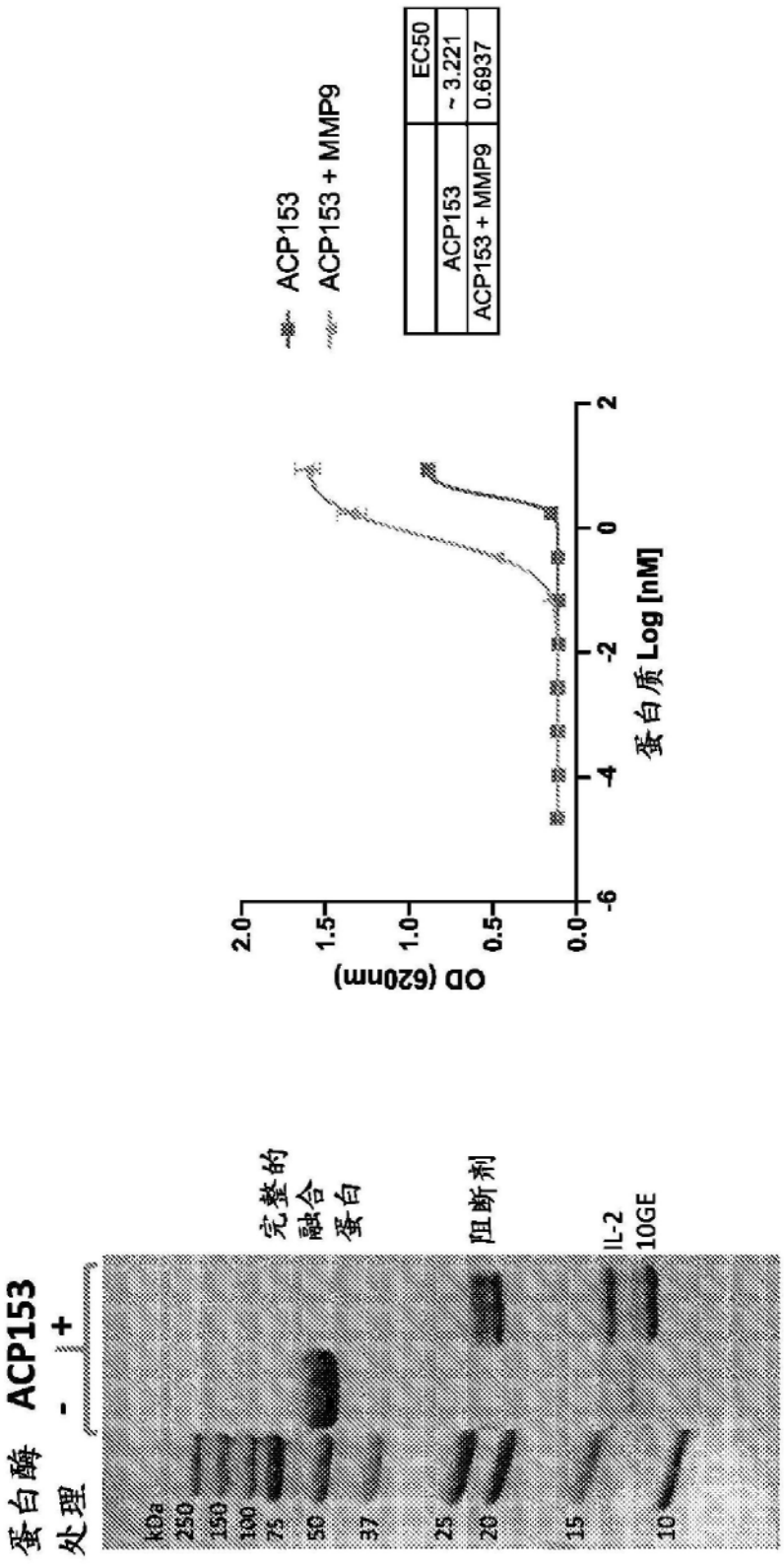
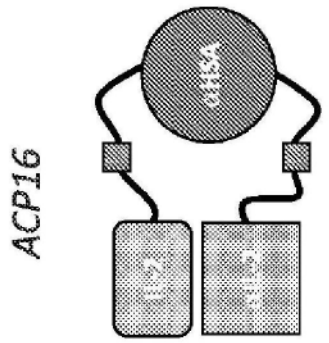

ACP153
ACP153 + MMP9
EC50
ACP153 ~ 3.221
ACP153 + MMP9 0.6937
OD (620nm)
蛋白质 Log [nM]
蛋白酶 ACP153
处理 - +
kDa
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10
完整的融合蛋白
阻断剂
IL-2
10GE

图24C


ACP16
uPA
uPA

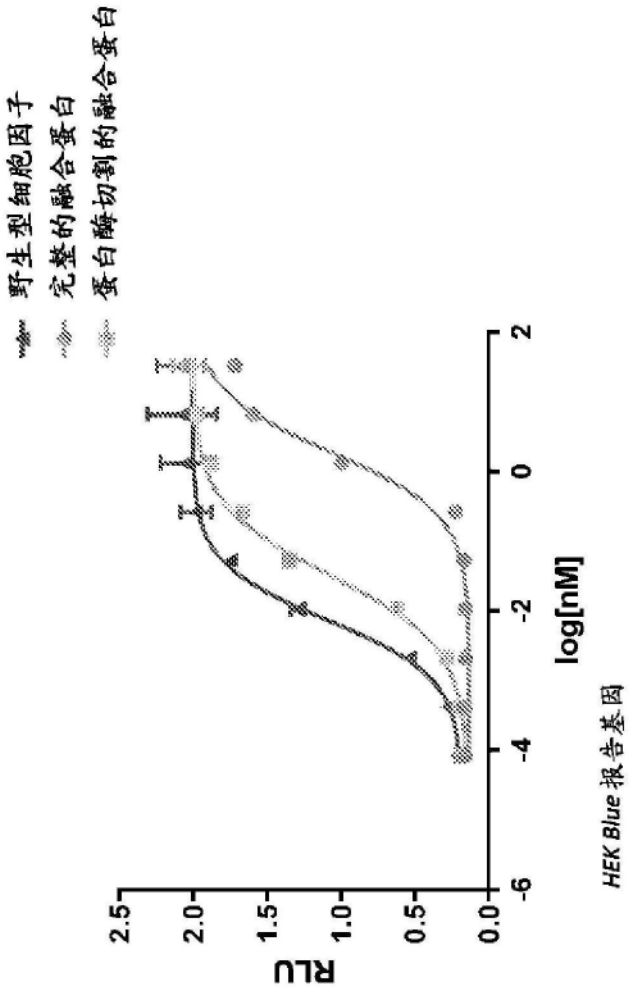
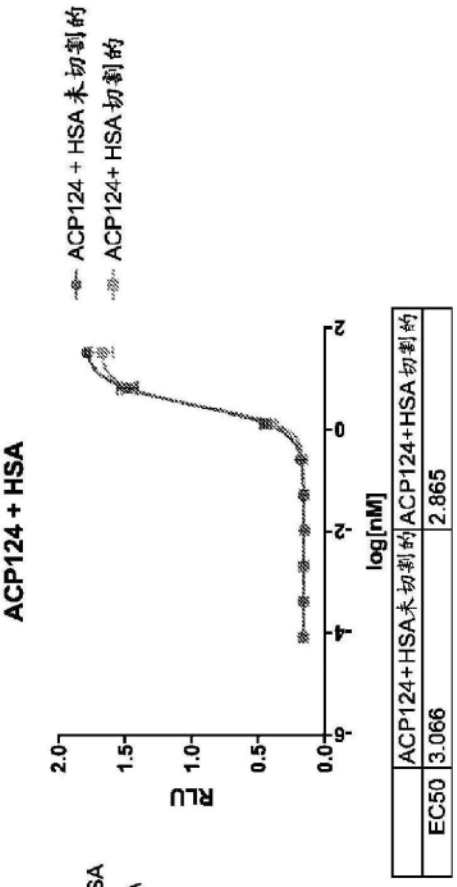
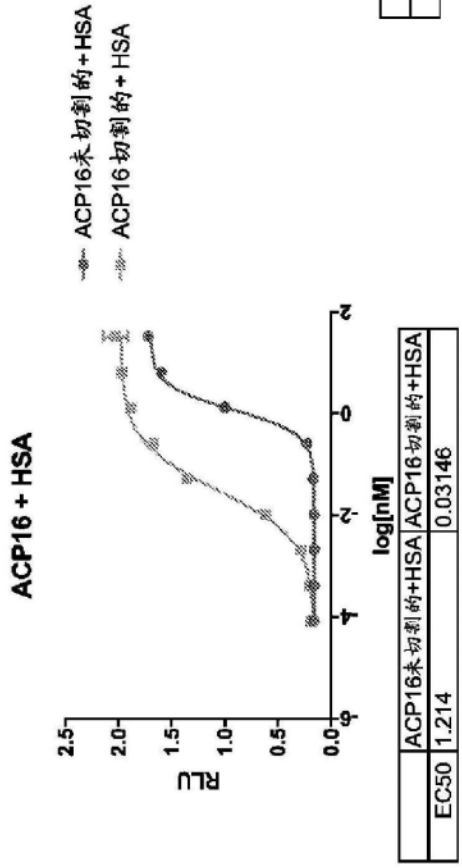

野生型细胞因子
完整的融合蛋白
蛋白酶切割的融合蛋白
RLU
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
log[nM]
HEK Blue 报告基因

图24D



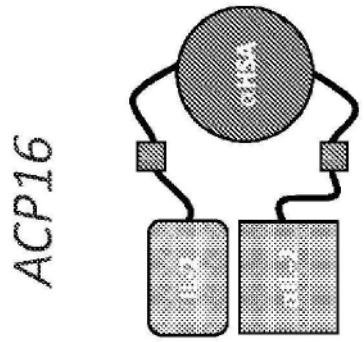
	ACP124+HSA未切割的	ACP124+HSA切割的
EC50	3.066	2.865

图 25B



	ACP16未切割的+HSA	ACP16切割的+HSA
EC50	1.214	0.03146

图 25A


ACP16
CD25
IL-2
IL-2Rβ

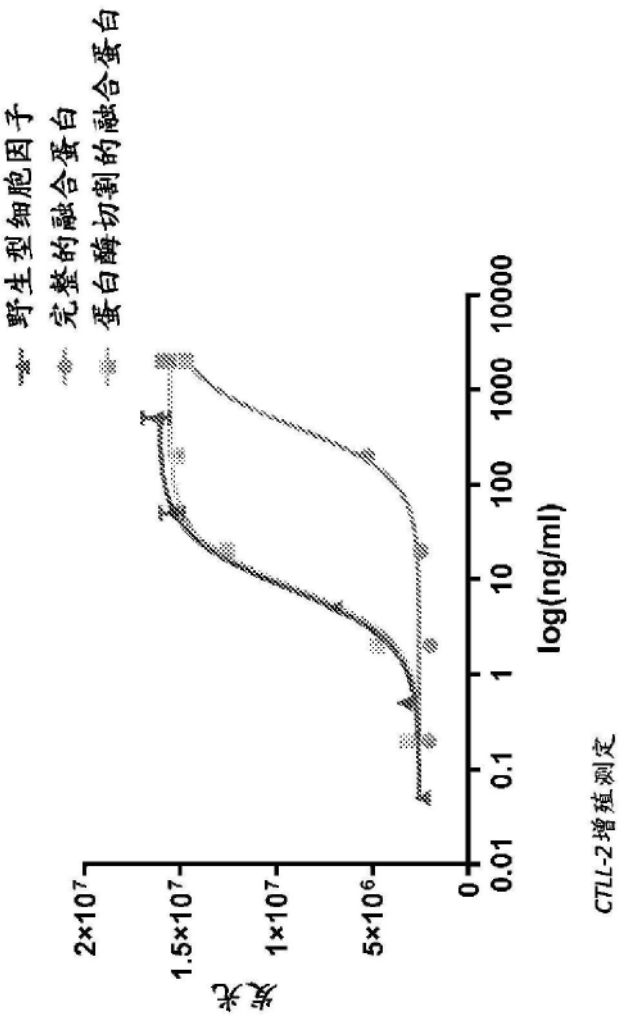
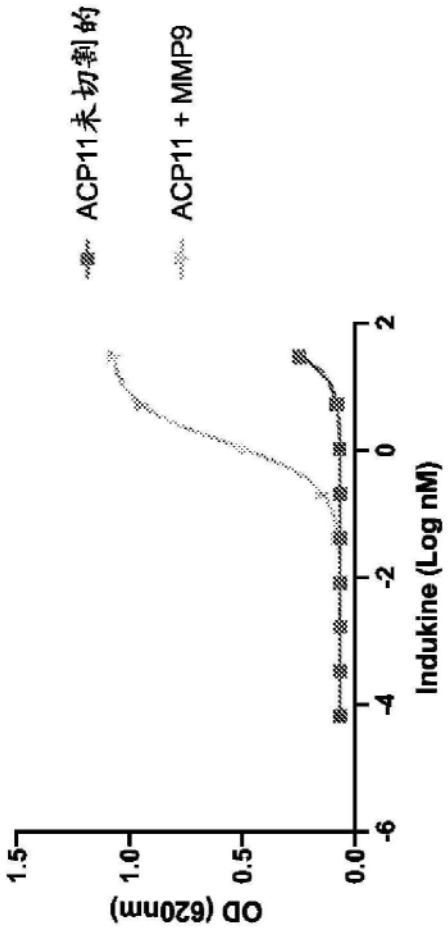
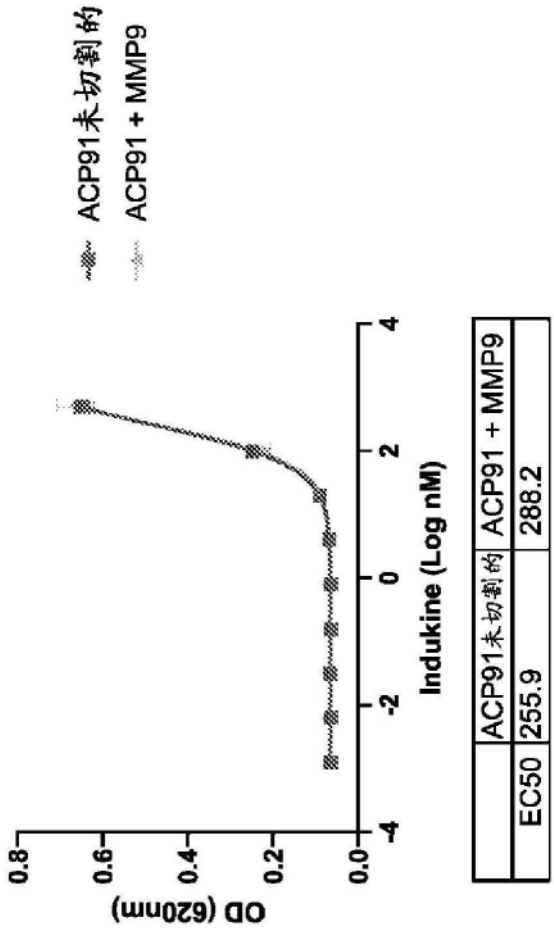

野生型细胞因子
完整的融合蛋白
蛋白酶切割的融合蛋白
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
log(ng/ml)
CTLL-2增殖测定

图25C



	ACP11未切割的	ACP11 + MMP9
EC50	~ 212.2	1.349

图26C



	ACP91未切割的	ACP91 + MMP9
EC50	255.9	288.2

图26B

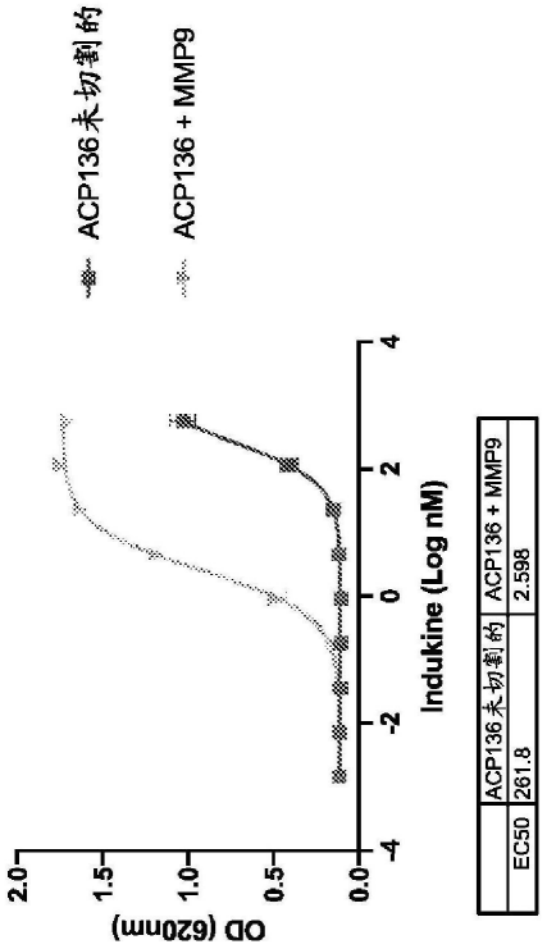
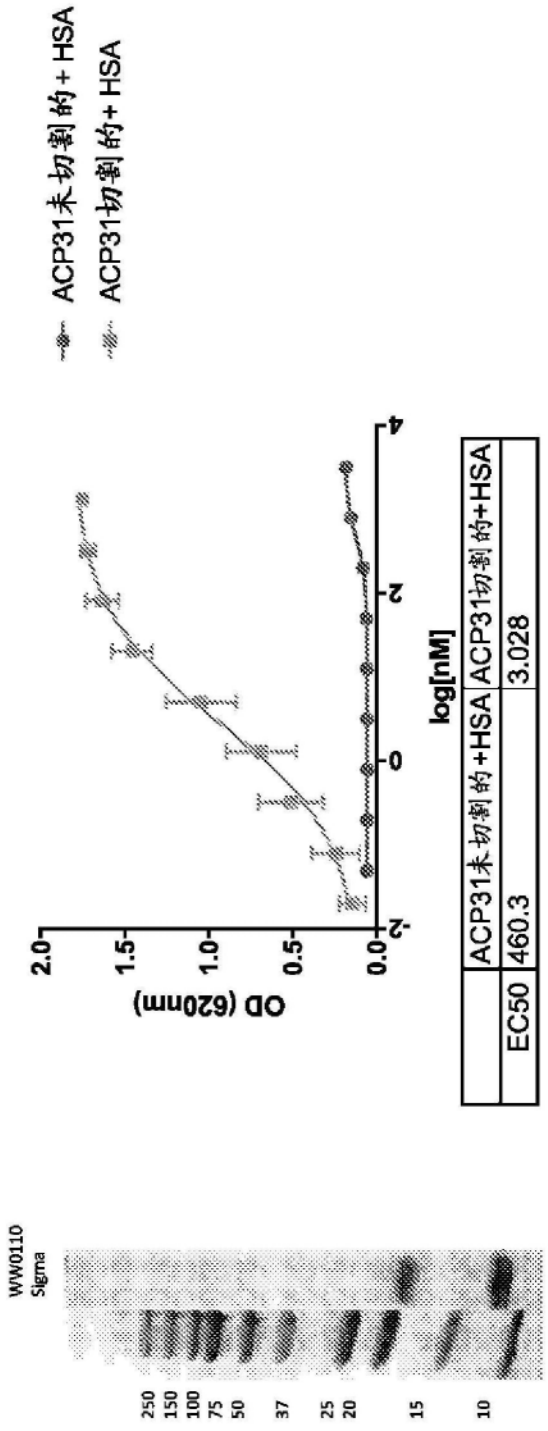
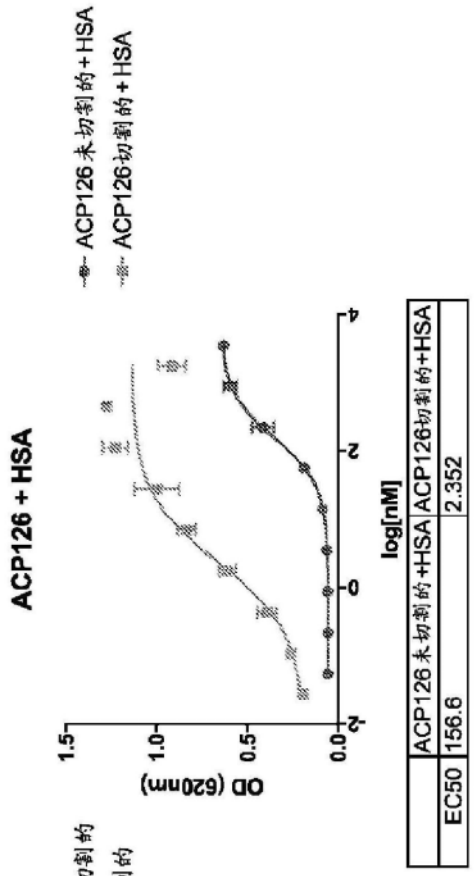

ACP136未切割的
ACP136 + MMP9
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
Indukine (Log nM)
ACP136未切割的
ACP136 + MMP9
EC50
261.8
2.598

图26C



	ACP31未切割的+HSA	ACP31切割的+HSA
EC50	460.3	3.028

图27A



	ACP125+HSA未切割的	ACP125+HSA切割的
EC50	35.65	3.175

图 27B

	ACP126 未切割的+HSA	ACP126切割的+HSA
EC50	156.6	2.352

图 27C

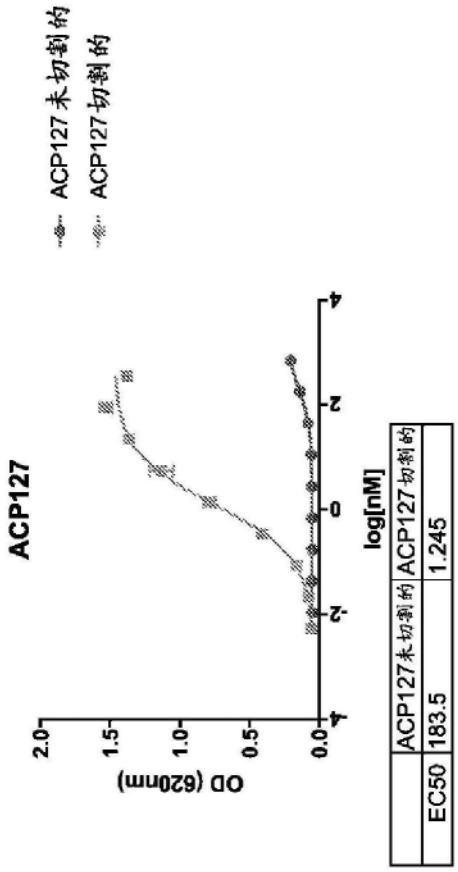
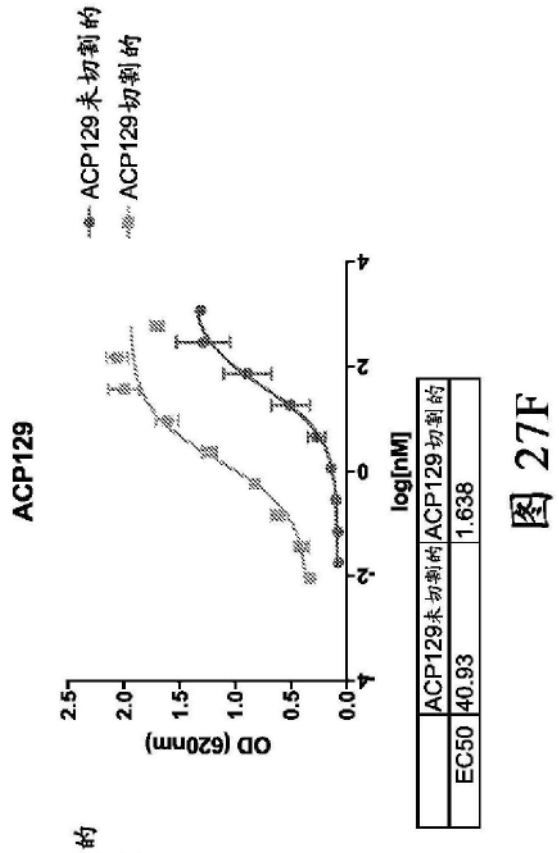
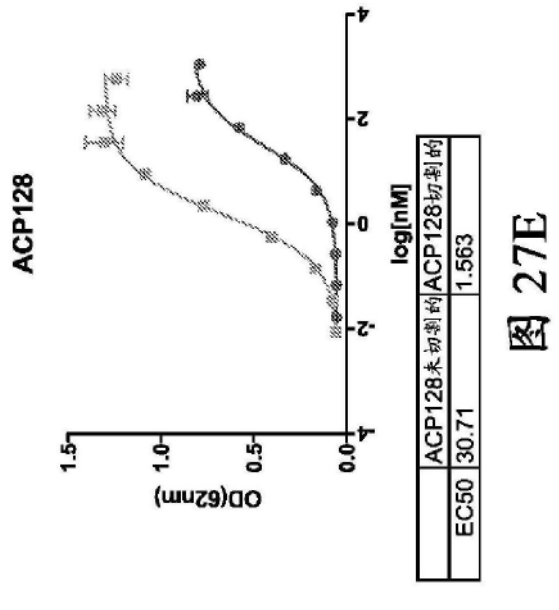

ACP127 未切割的
ACP127 切割的
ACP127
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
log[nM]
ACP127未切割的
ACP127切割的
EC50
183.5
1.245

图27D



	ACP129未切割的	ACP129切割的
EC50	40.93	1.638

图 27F



	ACP128未切割的	ACP128切割的
EC50	30.71	1.563

图 27E

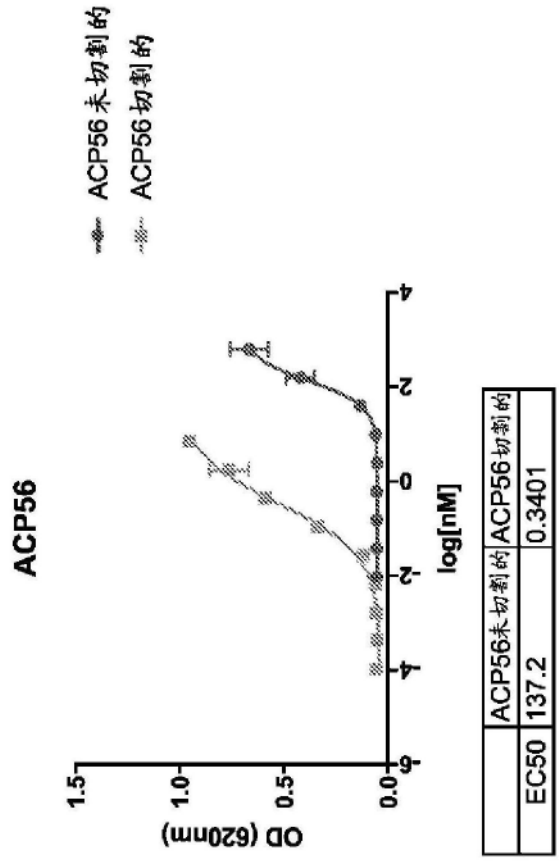
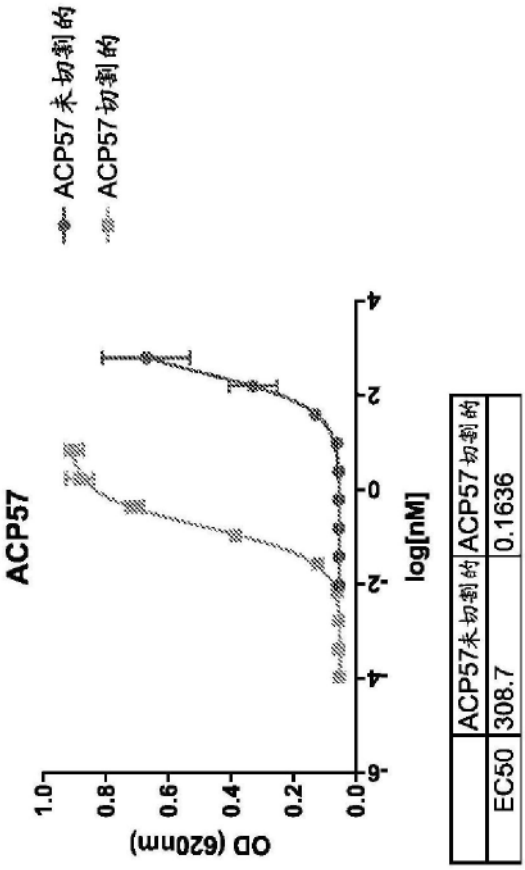

ACP56未切割的
ACP56切割的
ACP56
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
4
log[nM]
ACP56未切割的 ACP56切割的
EC50 137.2 0.3401

图28A



	ACP57未切割的	ACP57切割的
EC50	308.7	0.1636

图28B

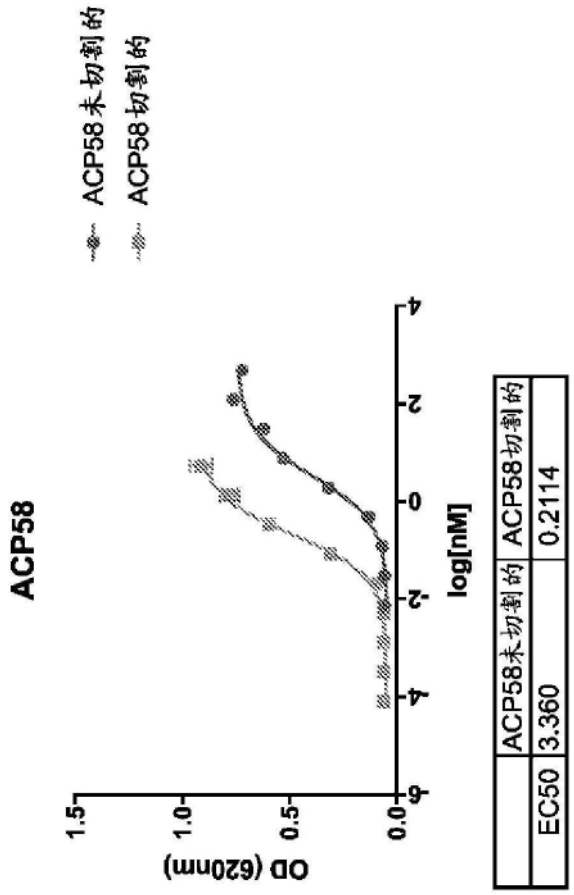

ACP58未切割的
ACP58切割的
ACP58
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
4
log[nM]
ACP58未切割的
ACP58切割的
EC50
3.360
0.2114

图28C

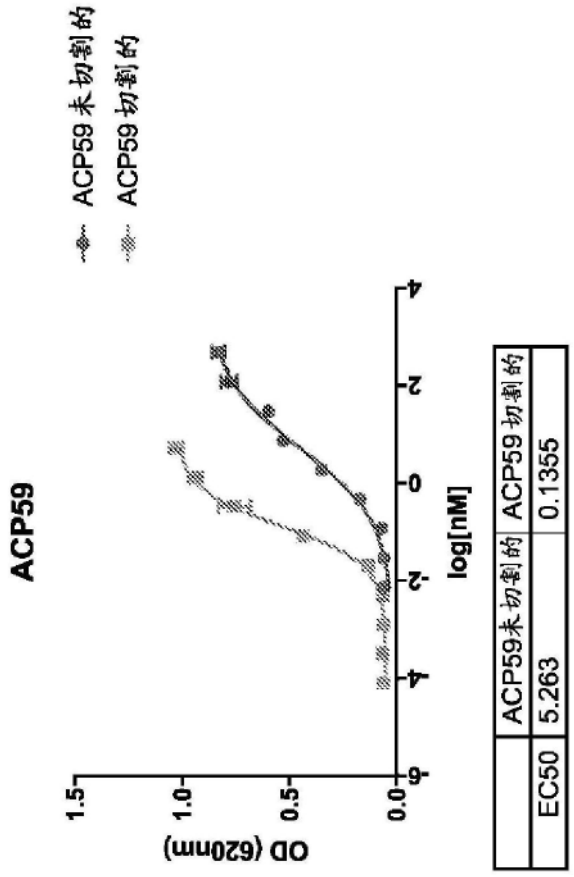

ACP59
ACP59 未切割的
ACP59 切割的
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
4
log[nM]
ACP59未切割的
ACP59 切割的
EC50
5.263
0.1355

图28D

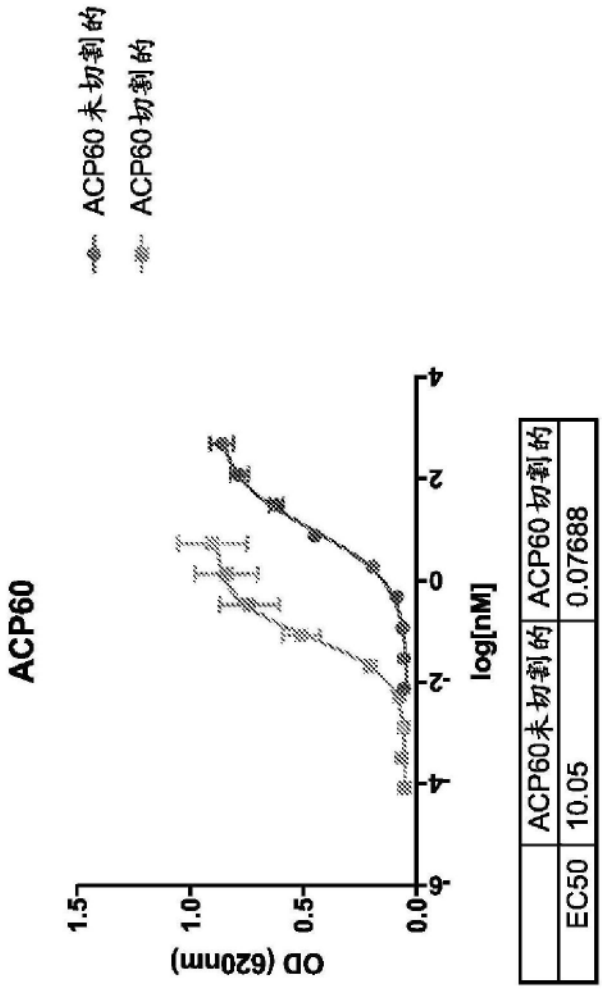

ACP60 未切割的
ACP60 切割的
ACP60
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
4
log[nM]
ACP60未切割的
ACP60切割的
EC50
10.05
0.07688

图28E

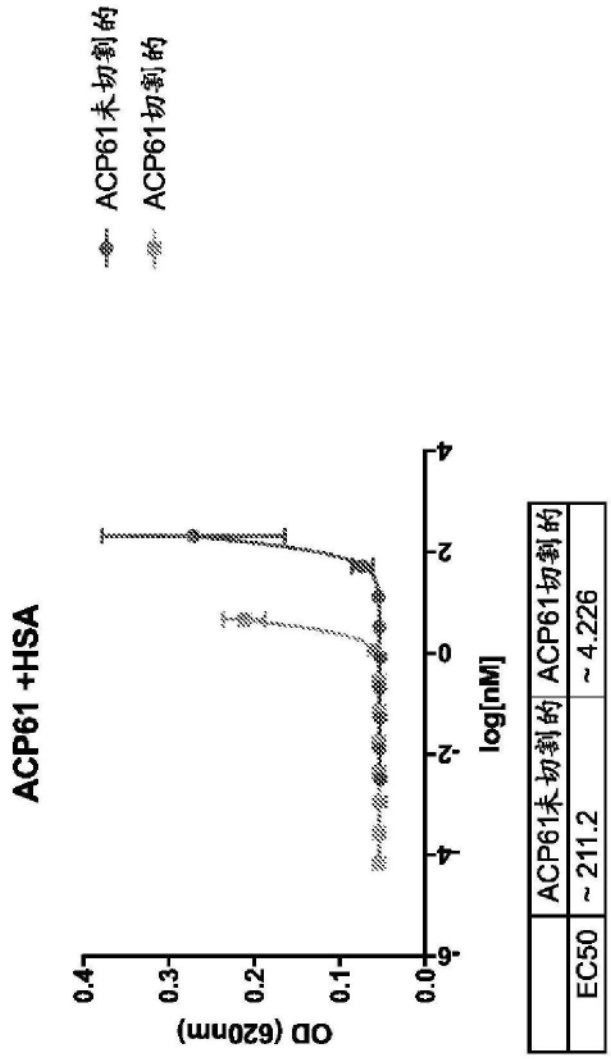
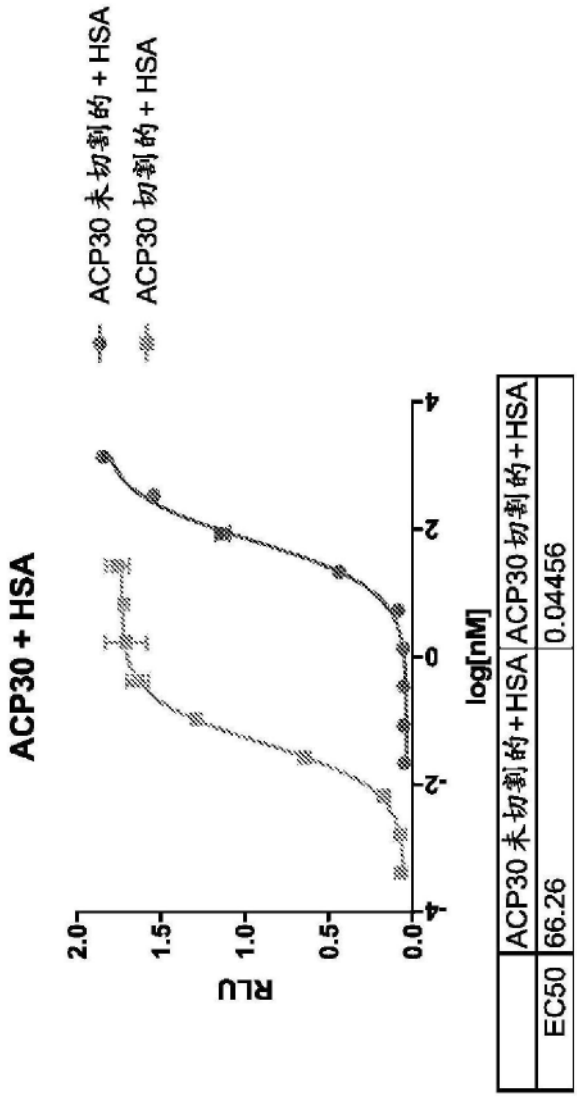
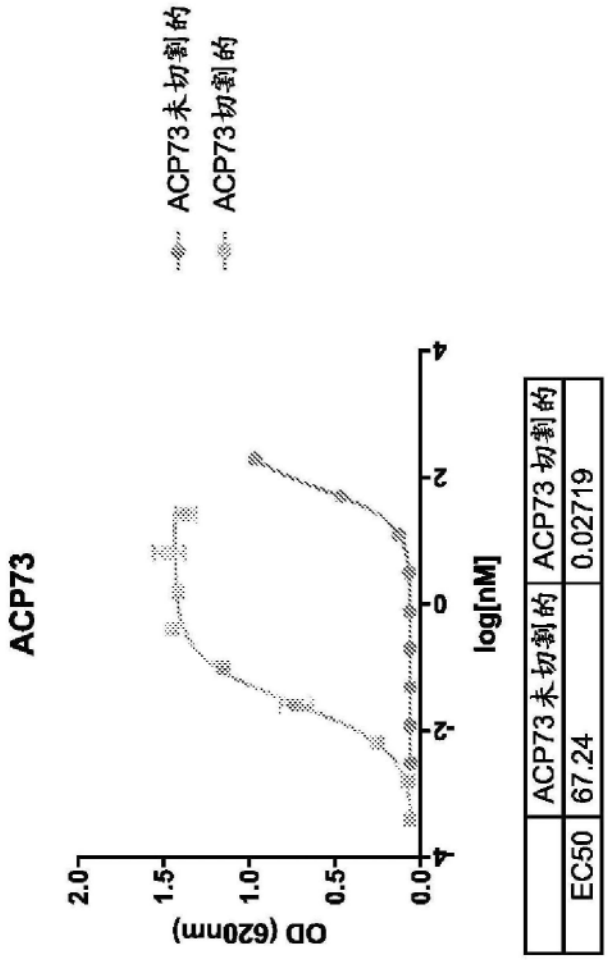

ACP61未切割的
ACP61切割的
ACP61 +HSA
OD (620nm)
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-6
-4
-2
0
2
4
log[nM]
ACP61未切割的
ACP61切割的
EC50
~ 211.2
~ 4.226

图28F



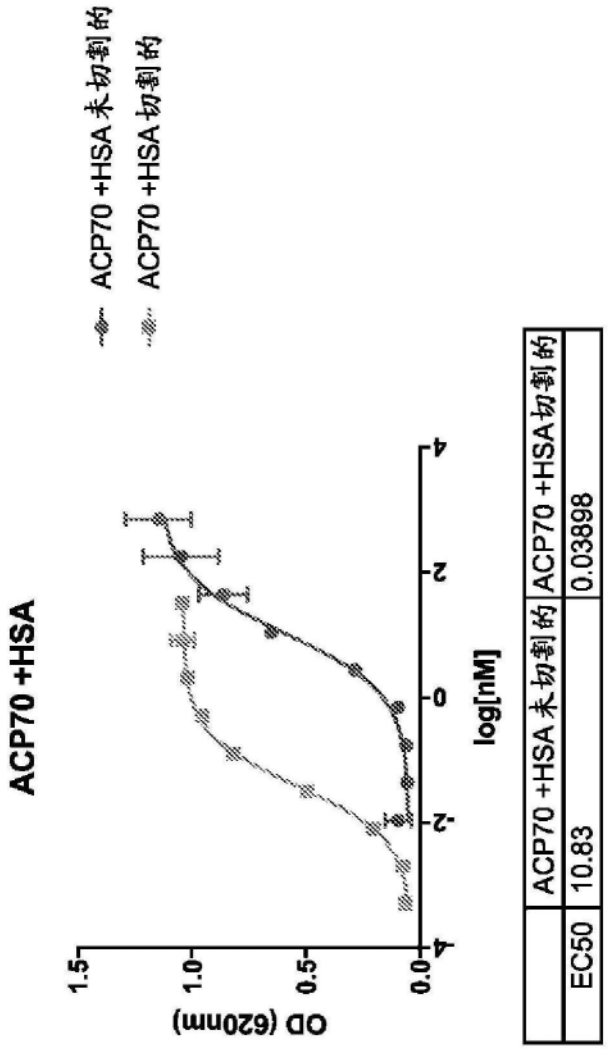
	ACP30 未切割的+HSA	ACP30 切割的+HSA
EC50	66.26	0.04456

图28G



	ACP73未切割的	ACP73切割的
EC50	67.24	0.02719

图28H



	ACP70 +HSA 未切割的	ACP70 +HSA切割的
EC50	10.83	0.03898

图28I

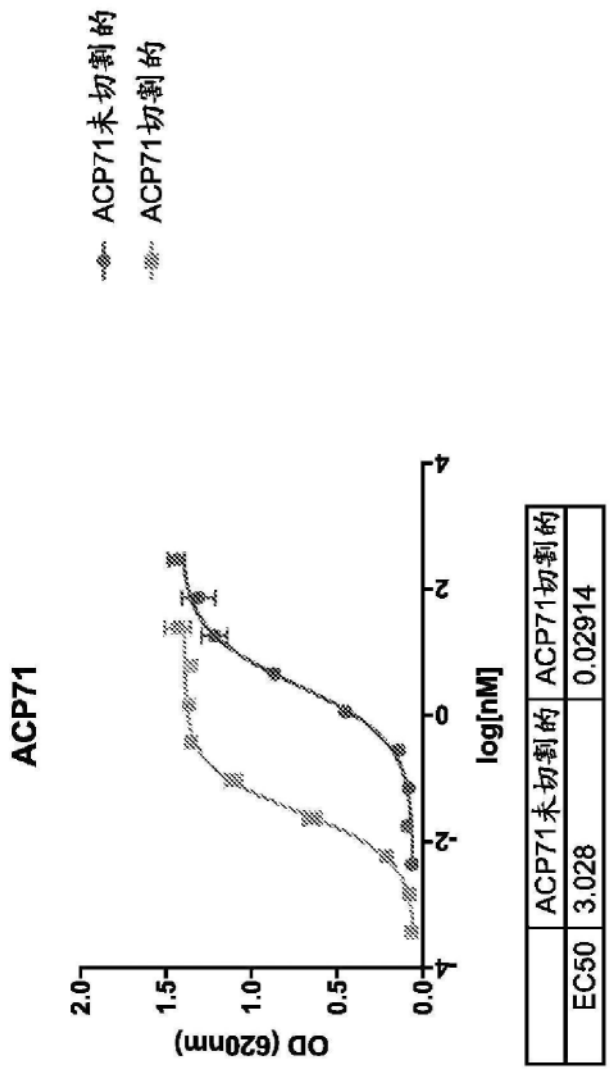

ACP71未切割的
ACP71切割的
ACP71
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
log[nM]
ACP71未切割的
ACP71切割的
EC50
3.028
0.02914

图28J

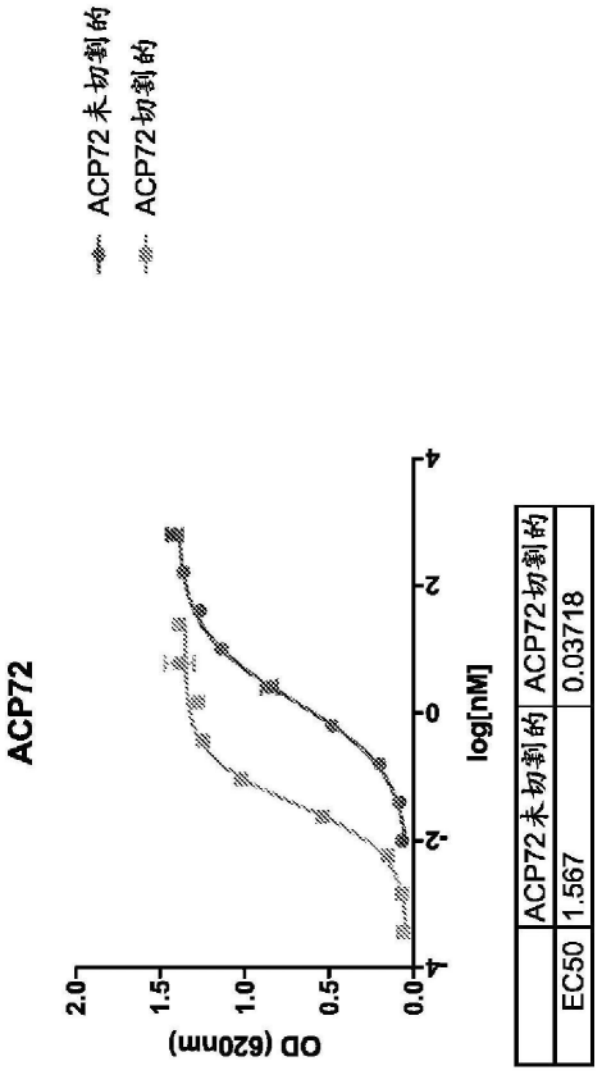

ACP72 未切割的
ACP72切割的
ACP72
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
log[nM]
ACP72未切割的
ACP72切割的
EC50
1.567
0.03718

图28K

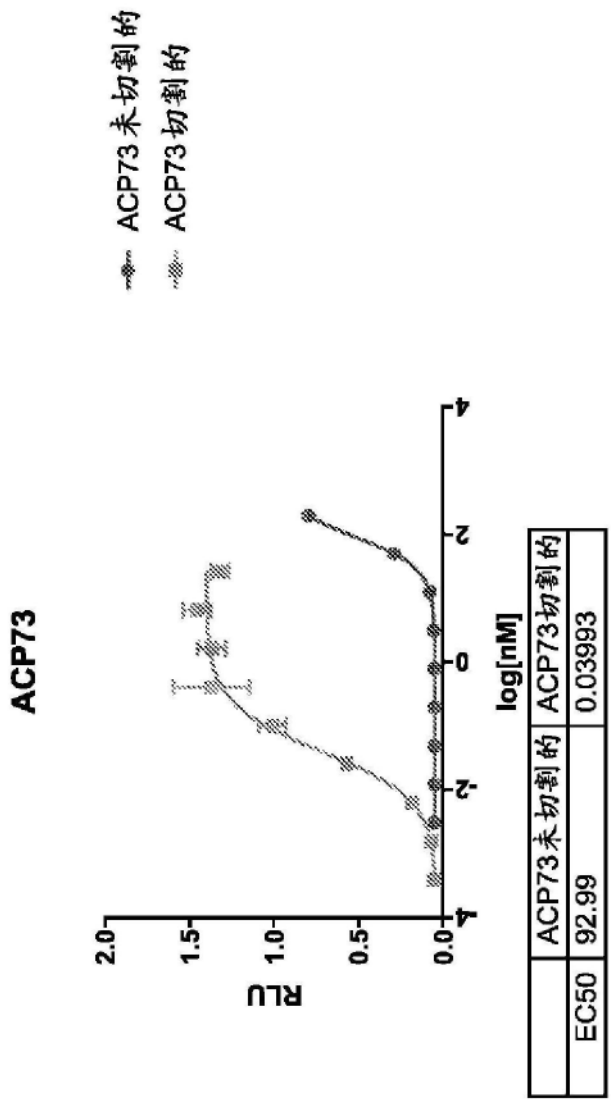

ACP73未切割的
ACP73切割的
ACP73
RLU
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
log[nM]
ACP73未切割的
ACP73切割的
EC50
92.99
0.03993

图28L

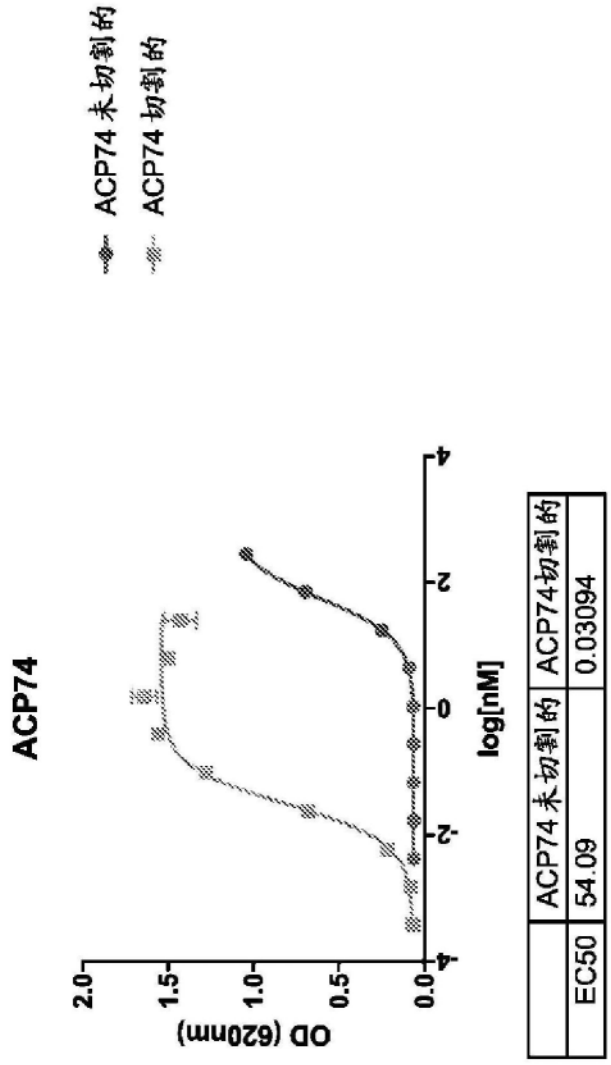

ACP74 未切割的
ACP74 切割的
ACP74
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
log[nM]
EC50
ACP74 未切割的
54.09
ACP74切割的
0.03094

图28M

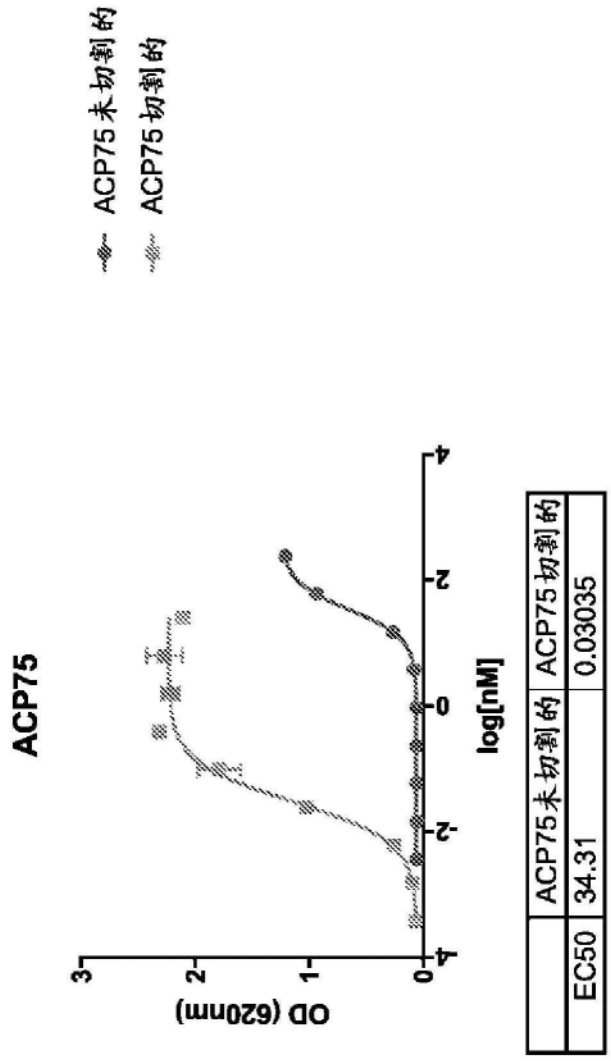

ACP75未切割的
ACP75切割的
ACP75
OD (620nm)
log[nM]
	ACP75未切割的	ACP75切割的
EC50	34.31	0.03035

图28N

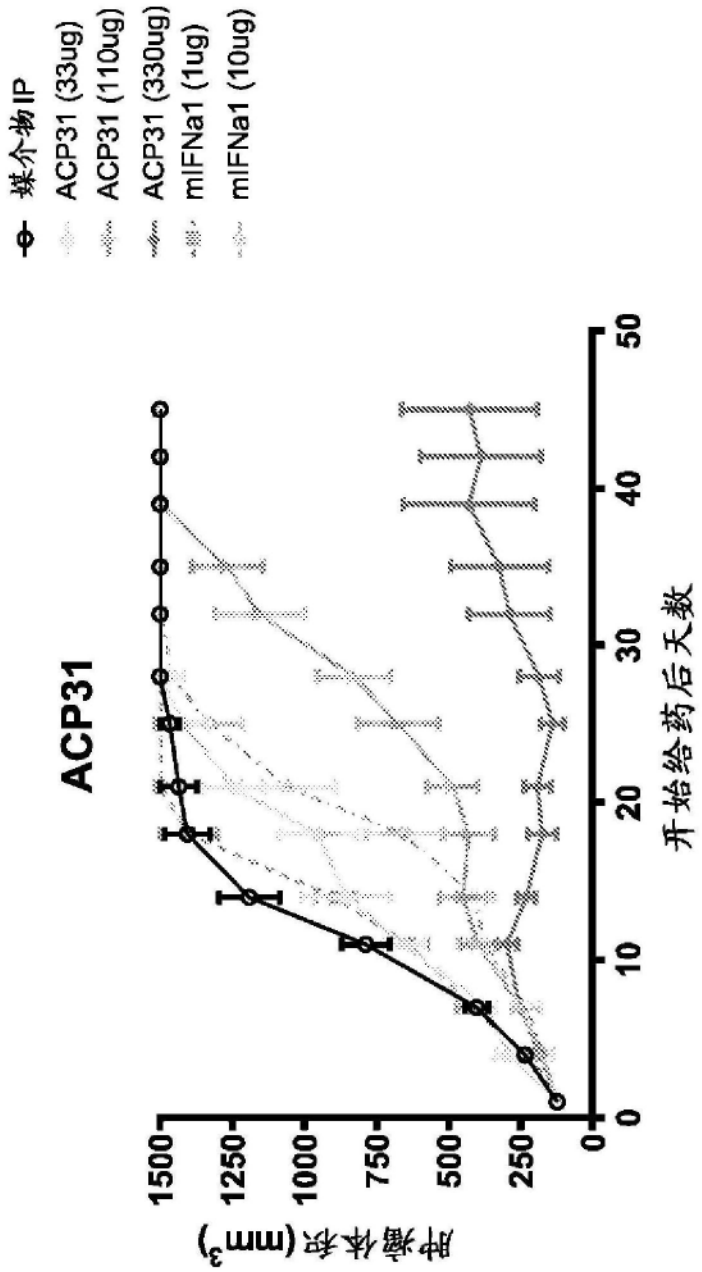

媒介物IP
ACP31 (33ug)
ACP31 (110ug)
ACP31 (330ug)
mIFNa1 (1ug)
mIFNa1 (10ug)
ACP31
肿瘤体积 (mm³)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图29A

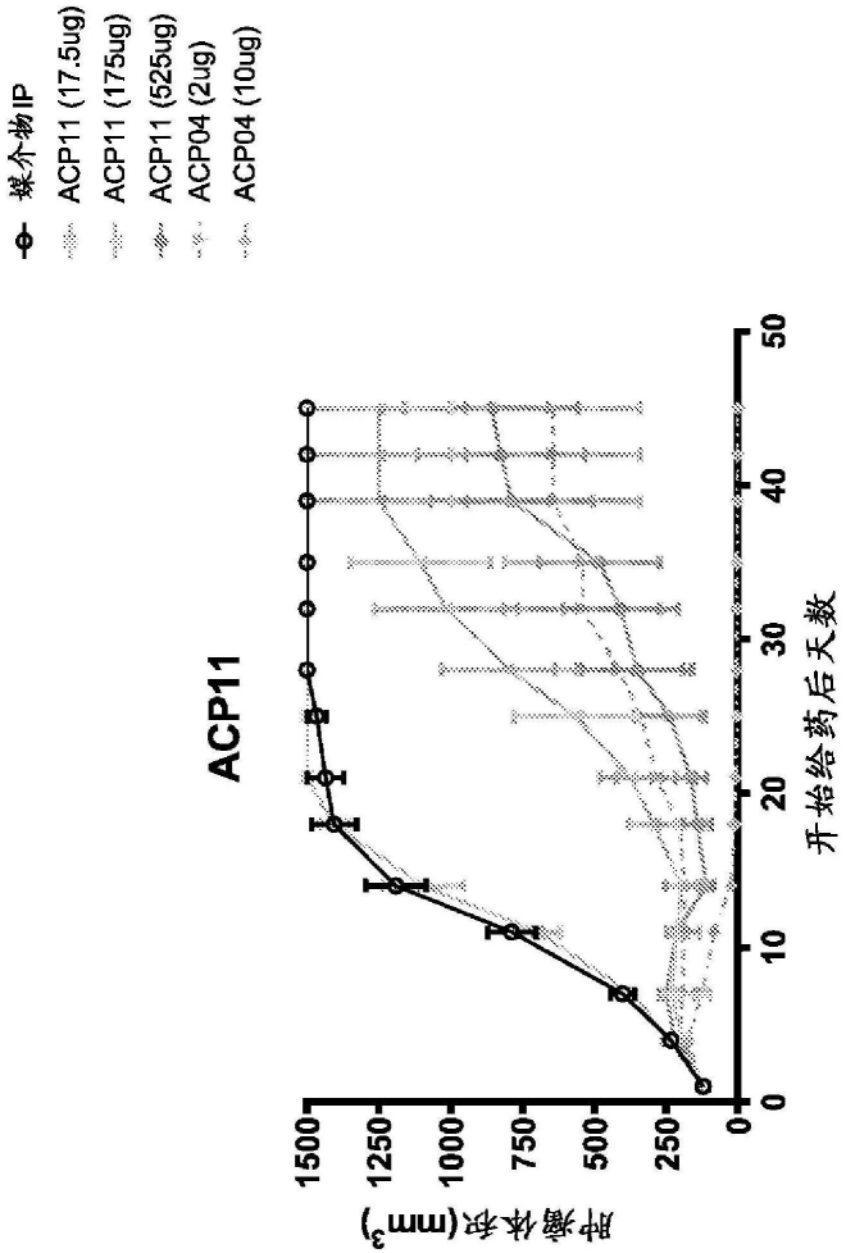

媒介物IP
ACP11 (17.5ug)
ACP11 (175ug)
ACP11 (525ug)
ACP04 (2ug)
ACP04 (10ug)
ACP11
肿瘤体积(mm3)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图29B

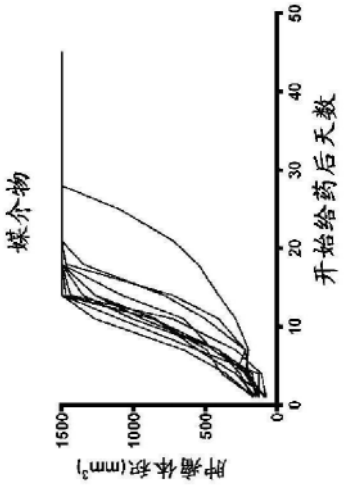

媒介物
肿瘤体积(mm³)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图30A

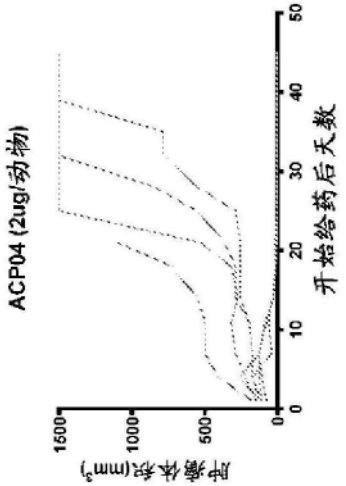

ACP04 (2ug/动物)
肿瘤体积(mm³)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图30B

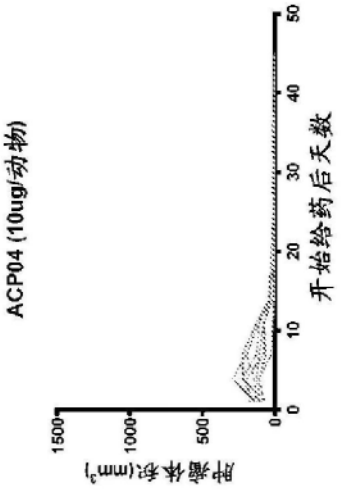

ACP04 (10ug/动物)
肿瘤体积(mm³)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图30C

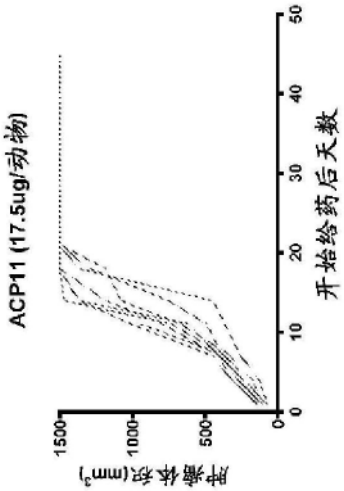

ACP11 (17.5ug/动物)
肿瘤体积(mm³)
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图30D

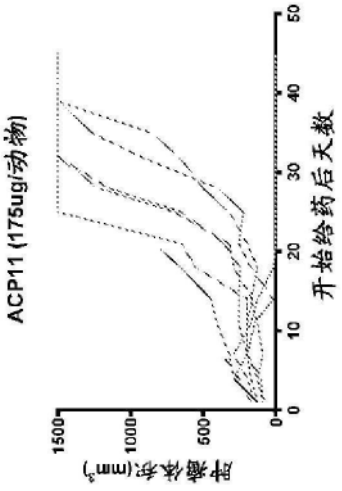

ACP11 (175ug/动物)
开始给药后天数
0
10
20
30
40
50
500
1000
1500

图30E

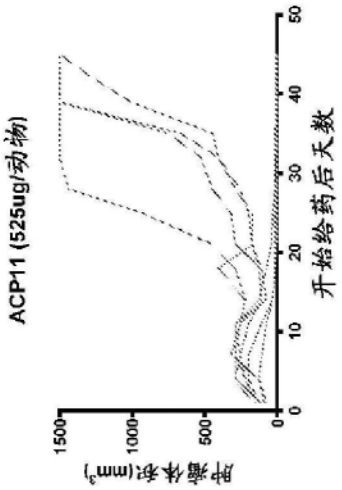

ACP11 (525ug/动物)
开始给药后天数
0
10
20
30
40
50
500
1000
1500

图30F

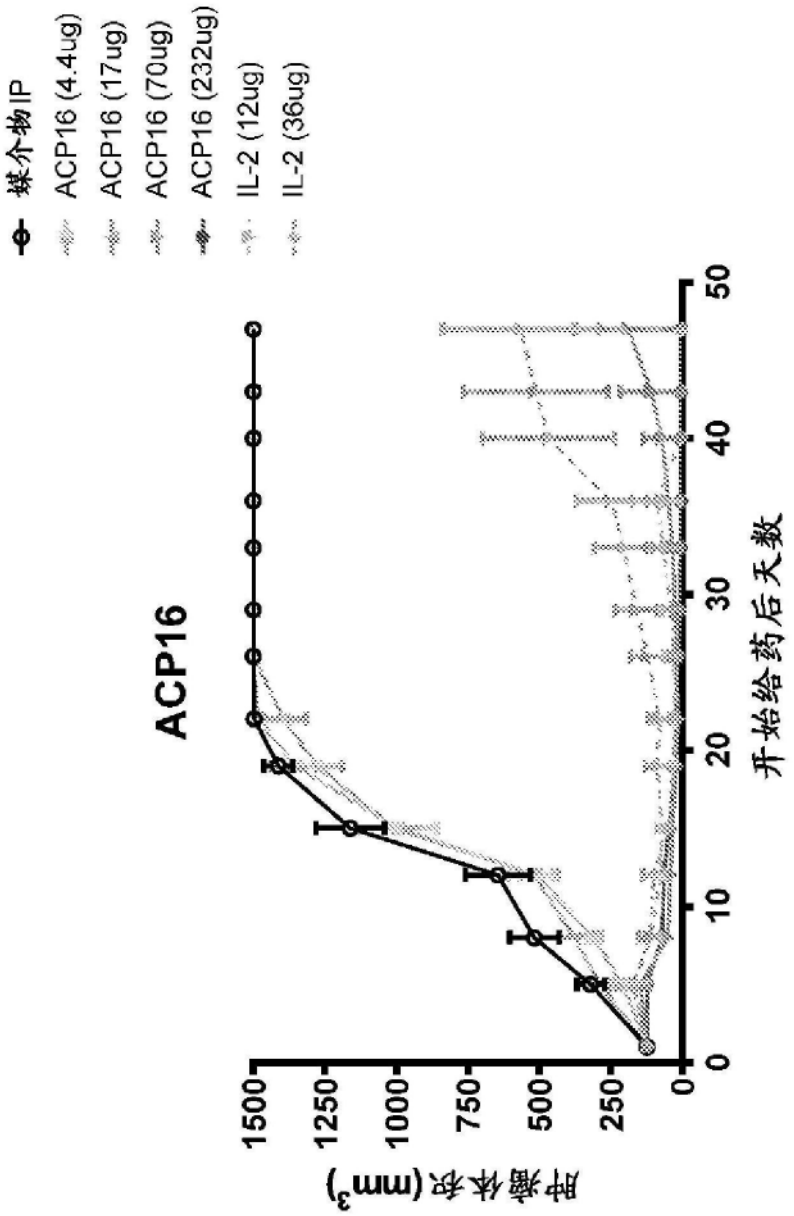

媒介物IP
ACP16 (4.4ug)
ACP16 (17ug)
ACP16 (70ug)
ACP16 (232ug)
IL-2 (12ug)
IL-2 (36ug)
ACP16
肿瘤体积 (mm3)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图31A

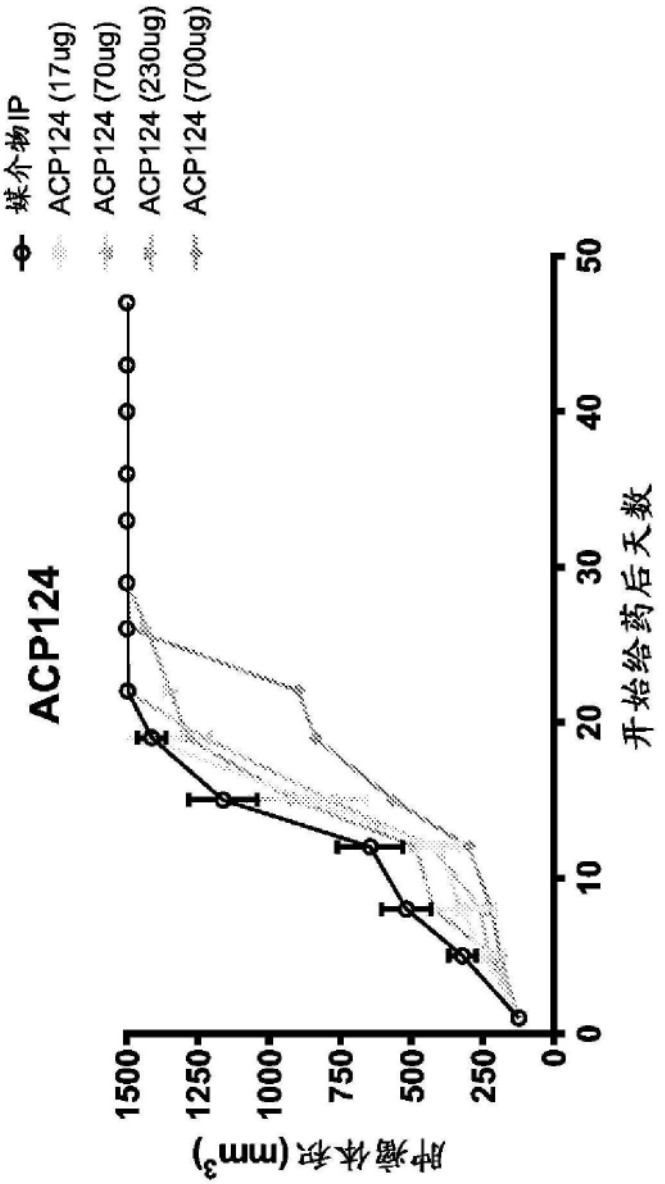

媒介物IP
ACP124 (17ug)
ACP124 (70ug)
ACP124 (230ug)
ACP124 (700ug)
ACP124
肿瘤体积 (mm³)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图31B

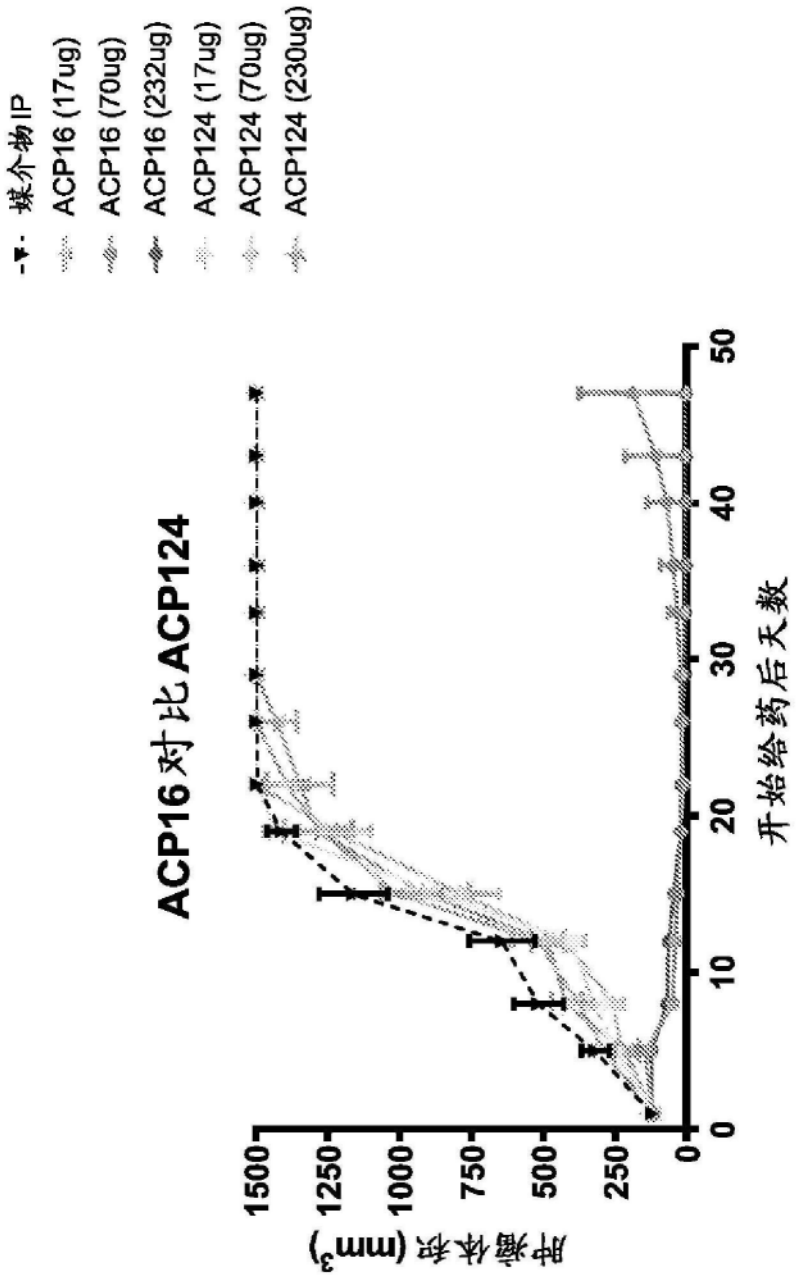

媒介物IP
ACP16 (17ug)
ACP16 (70ug)
ACP16 (232ug)
ACP124 (17ug)
ACP124 (70ug)
ACP124 (230ug)
ACP16对比ACP124
肿瘤体积 (mm³)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图31C

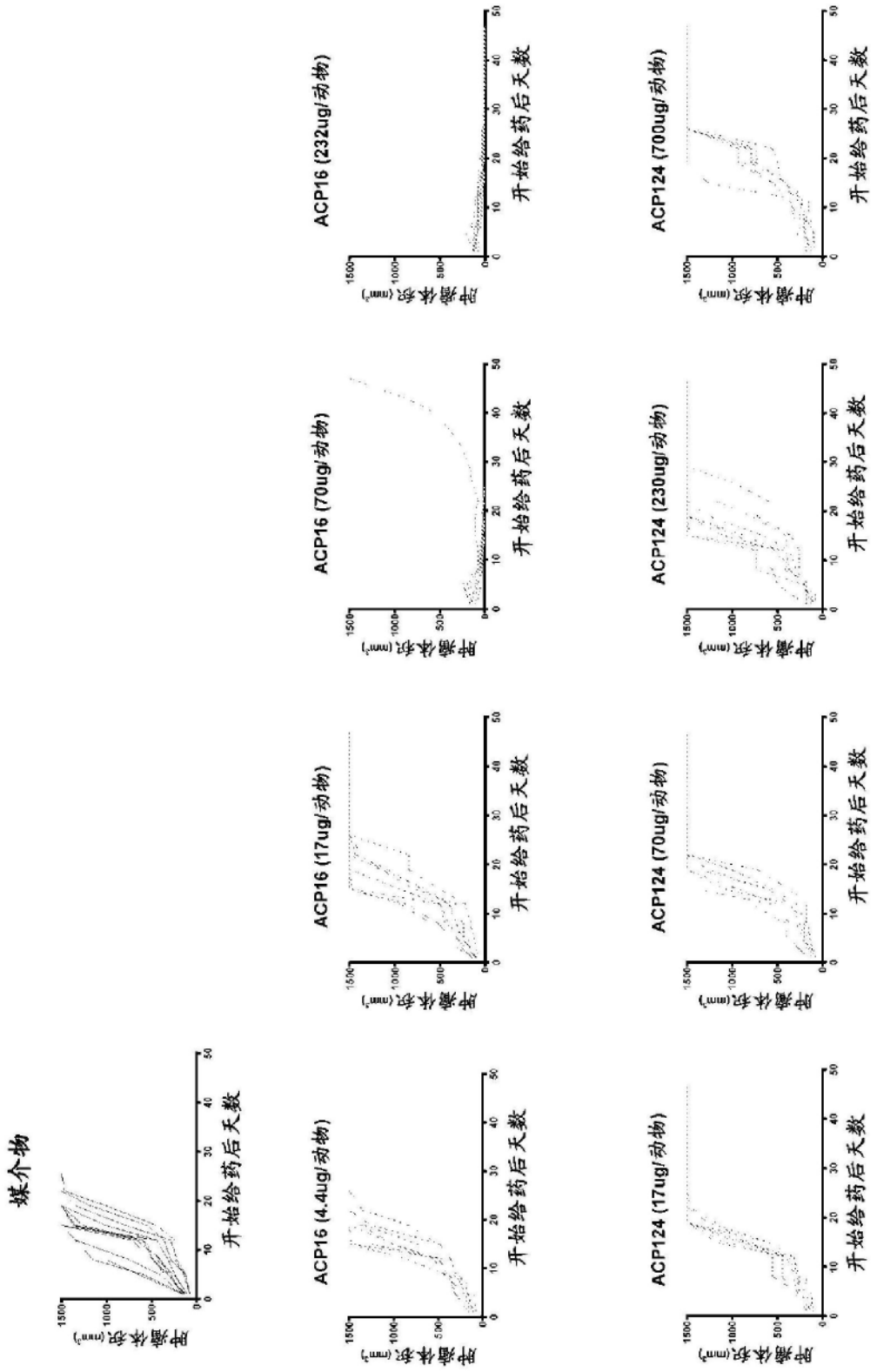

媒介物
ACP16 (4.4ug/动物)
ACP16 (17ug/动物)
ACP16 (70ug/动物)
ACP16 (232ug/动物)
ACP124 (17ug/动物)
ACP124 (70ug/动物)
ACP124 (230ug/动物)
ACP124 (700ug/动物)
开始给药后天数
肿瘤体积 (mm³)

图32A

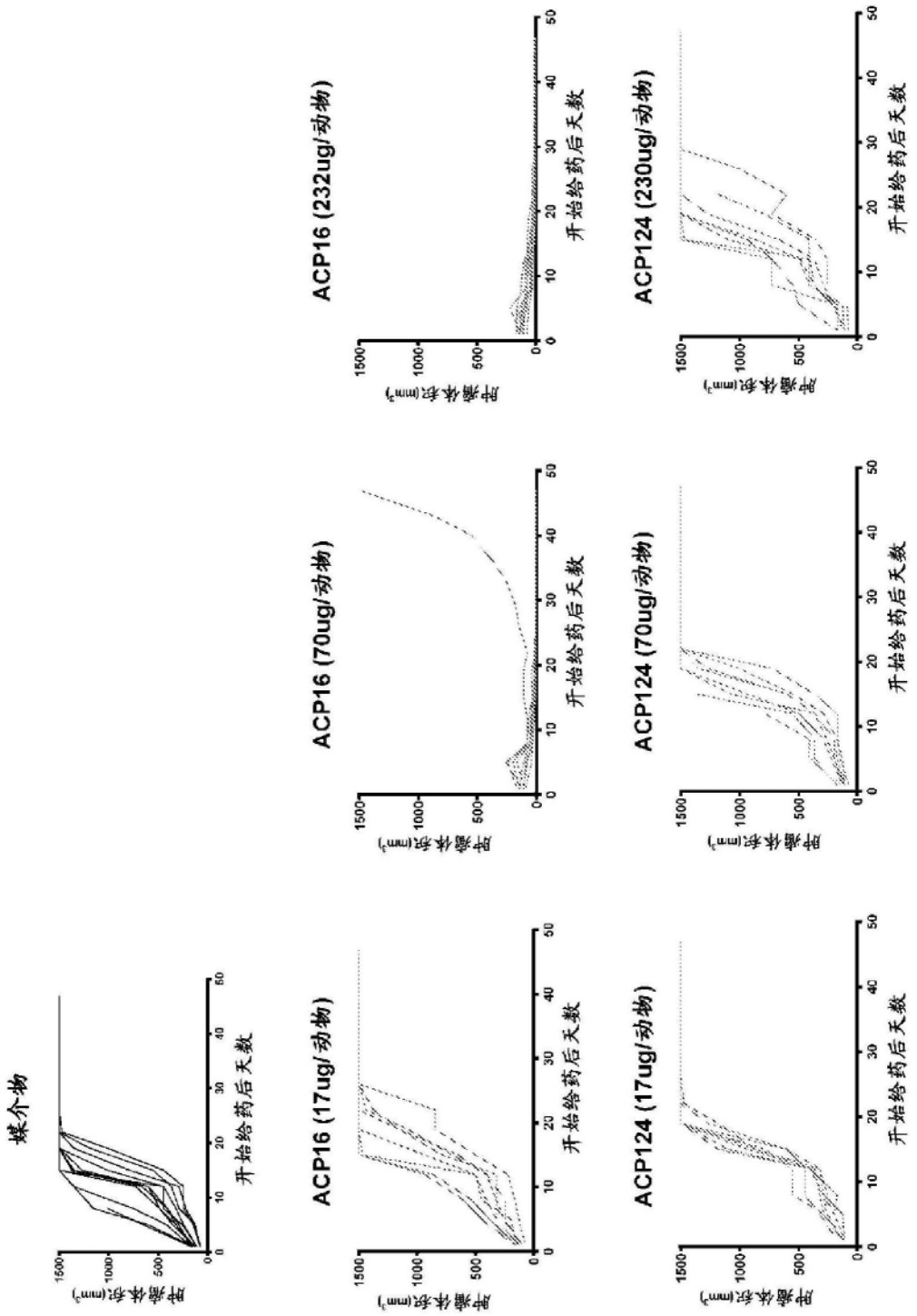

媒介物
ACP16 (17ug/动物)
ACP16 (70ug/动物)
ACP16 (232ug/动物)
ACP124 (17ug/动物)
ACP124 (70ug/动物)
ACP124 (230ug/动物)
平均体积(mm³)
开始给药后天数

图32B

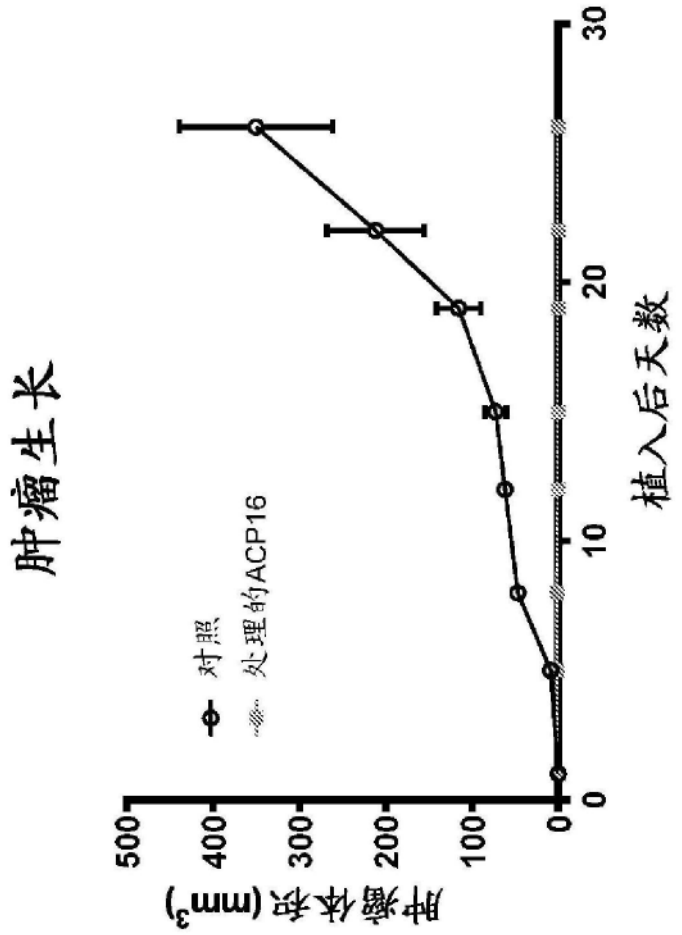


图33

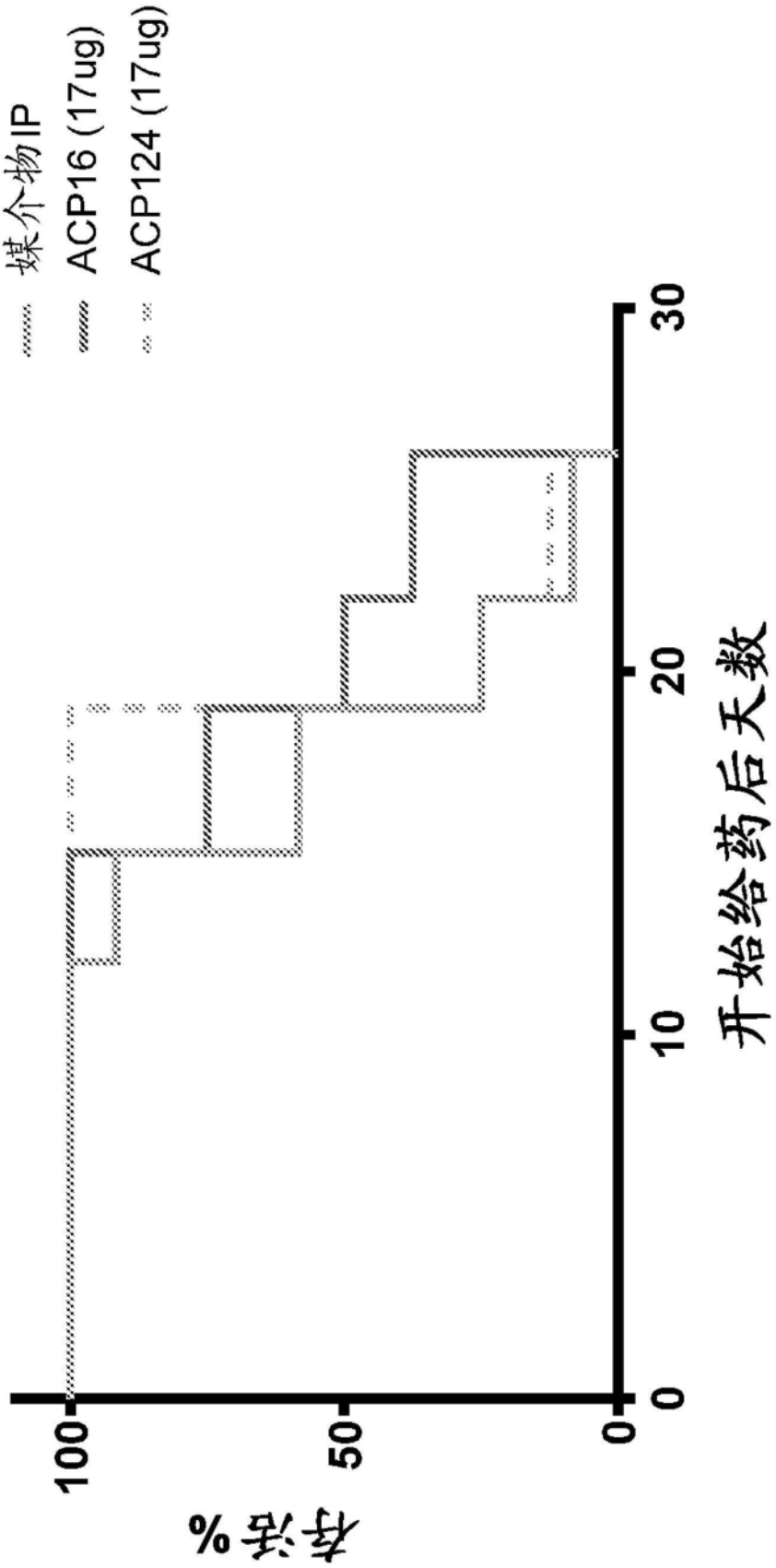


图34A

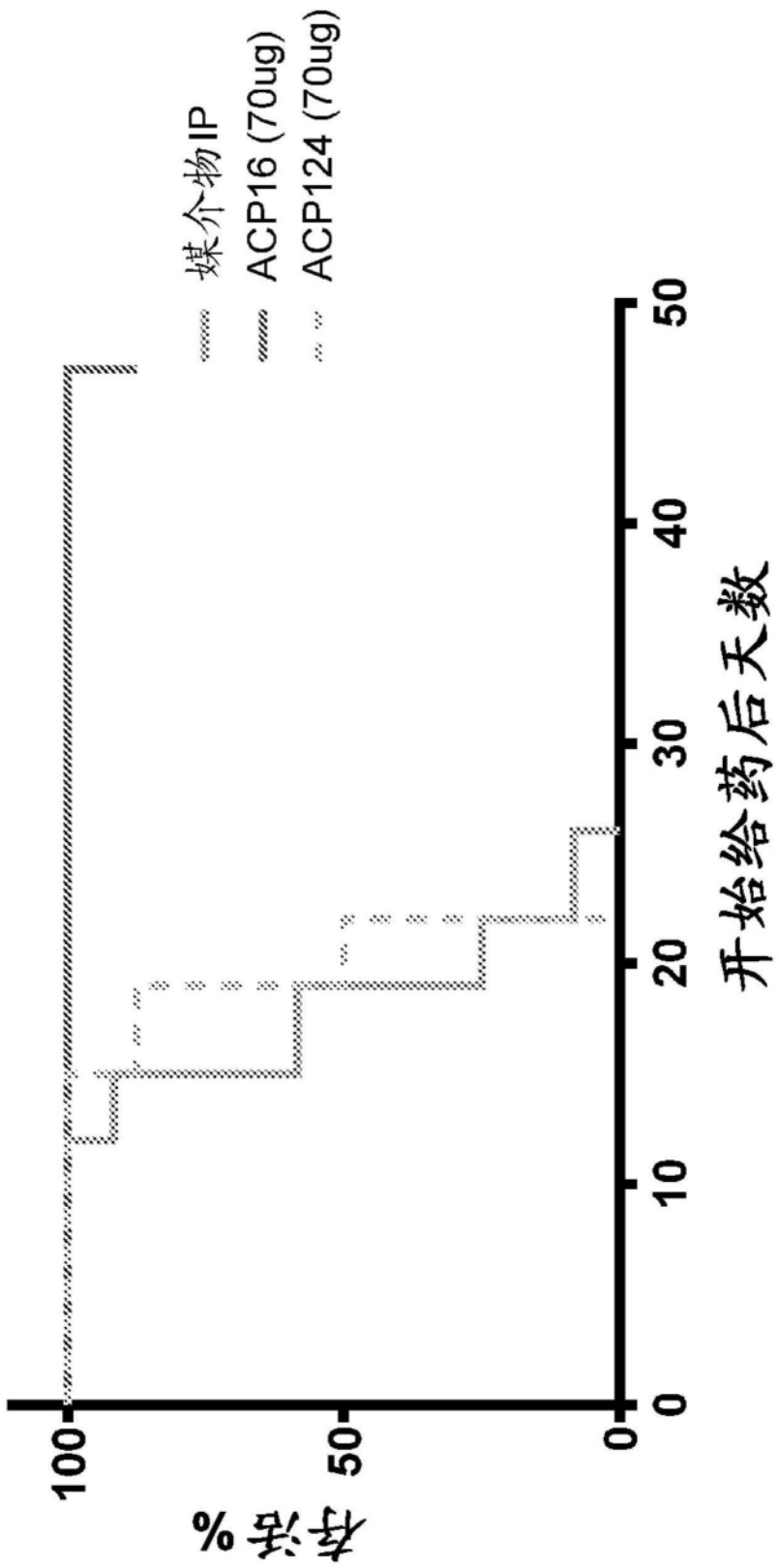

媒介物IP
ACP16 (70ug)
ACP124 (70ug)
存活 %
100
50
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图34B

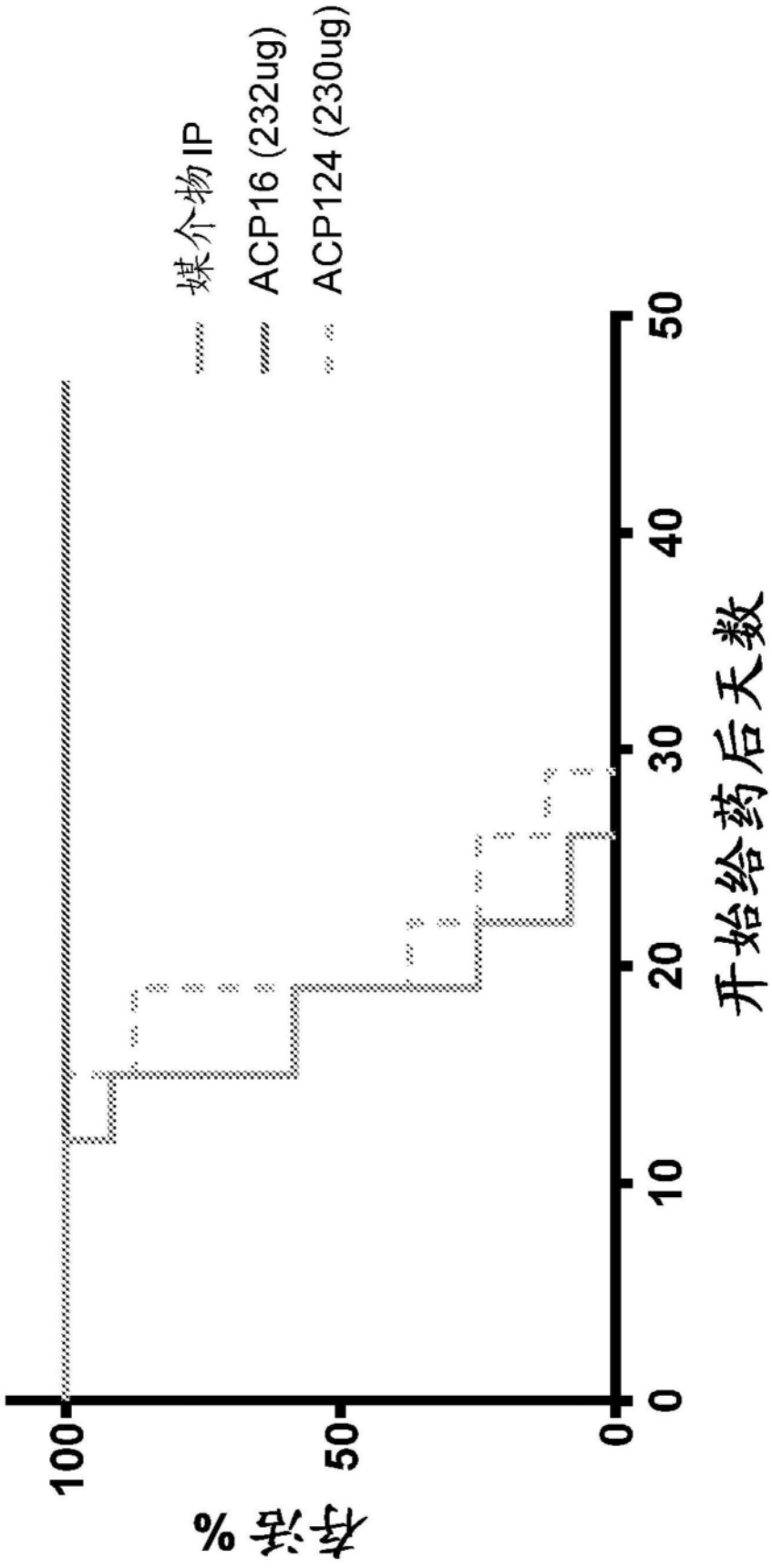

媒介物IP
ACP16 (232ug)
ACP124 (230ug)
存活%
100
50
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图34C

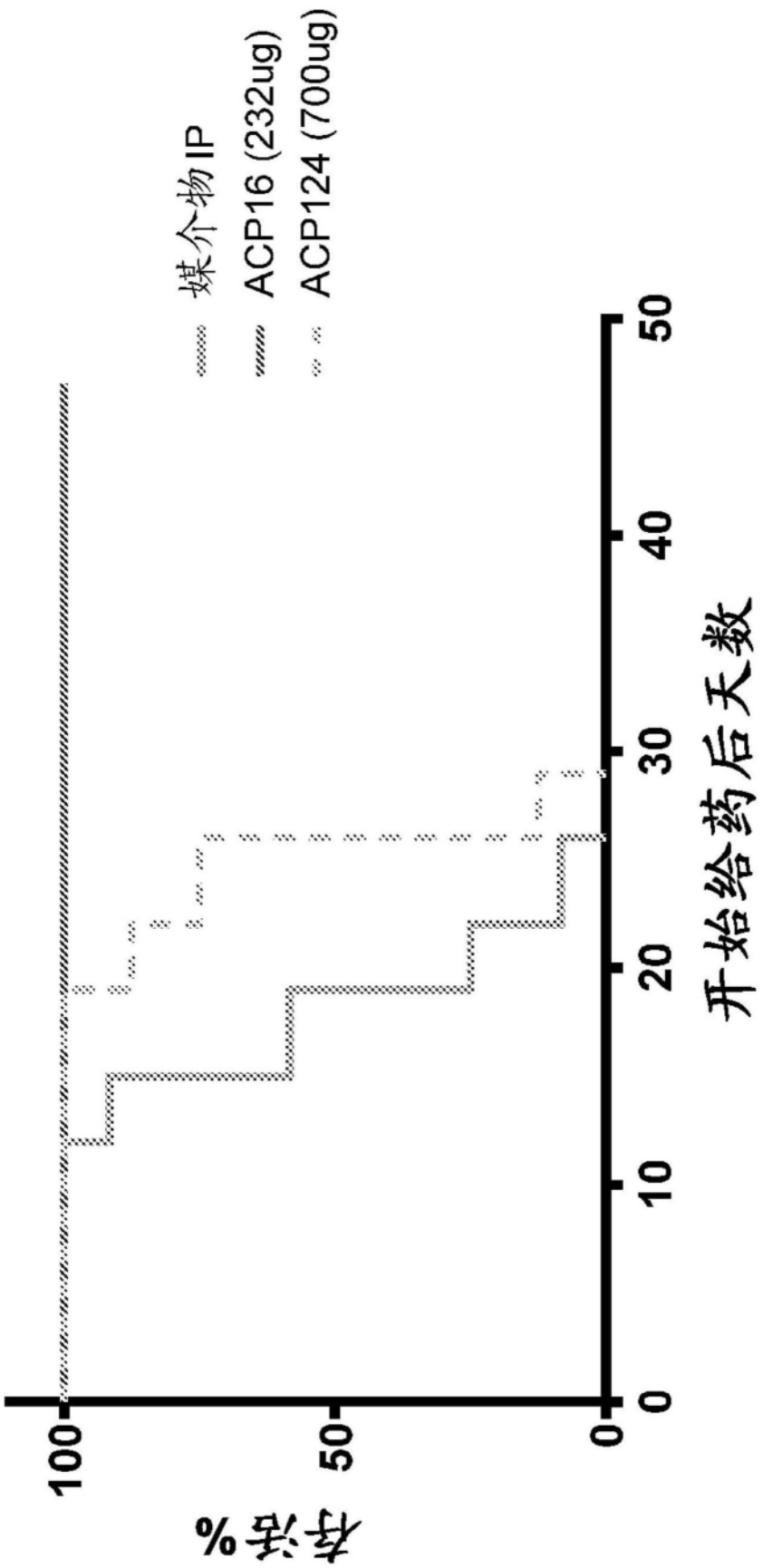

媒介物IP
ACP16 (232ug)
ACP124 (700ug)
存活%
100
50
0
0
10
20
30
40
50
开始给药后天数

图34D

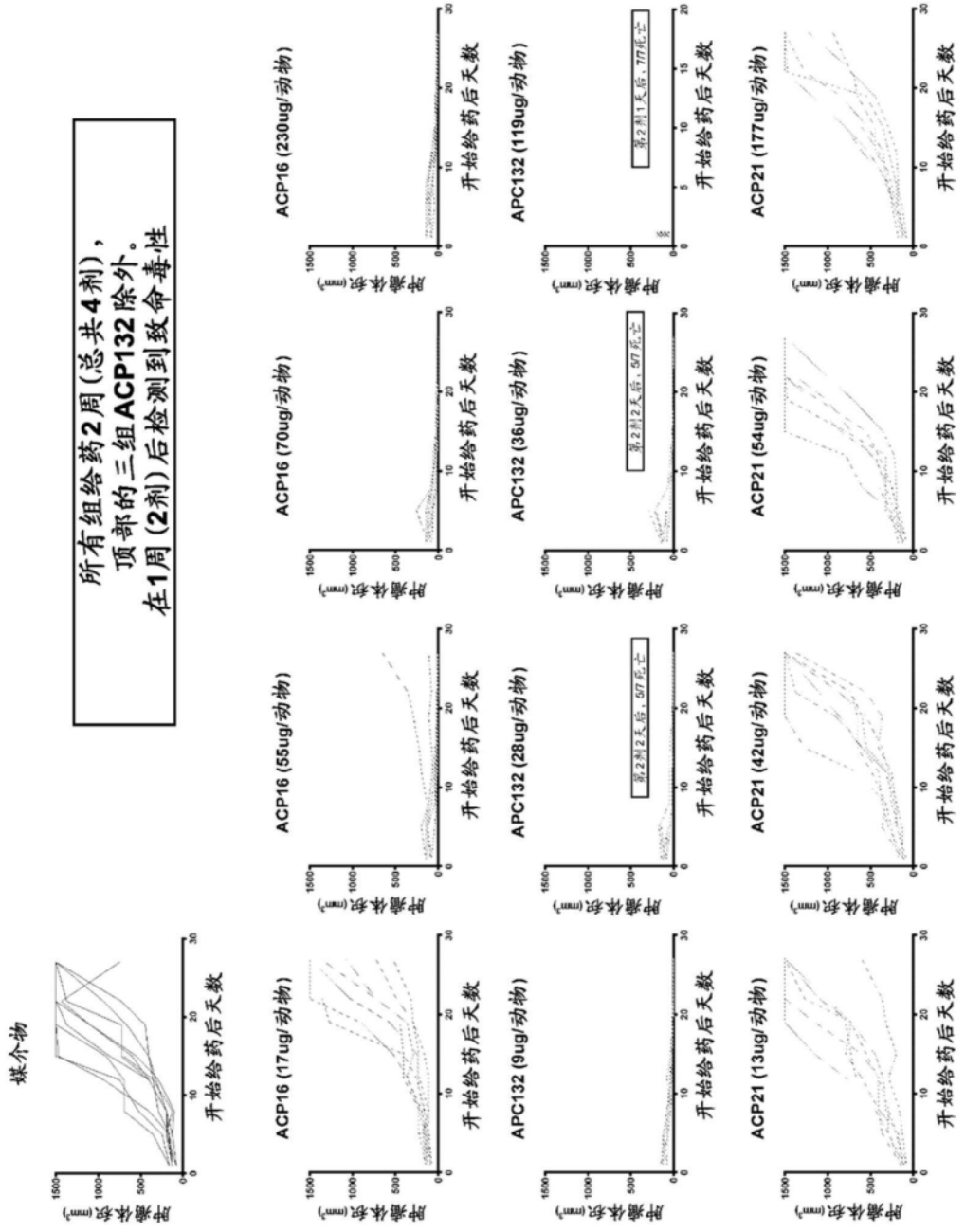
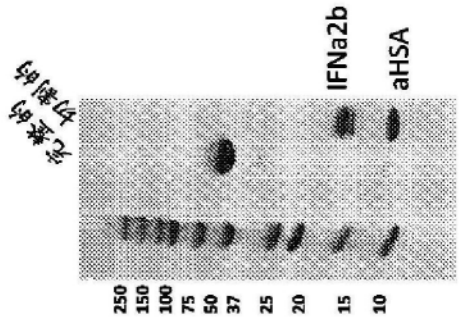
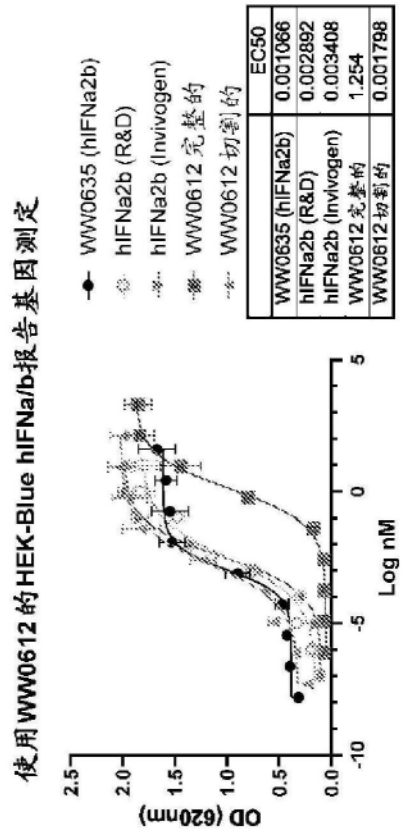

所有组给药2周(总共4剂)，
顶部的三组ACP132除外。
在1周(2剂)后检测到致命毒性
媒介物
ACP16 (17ug/动物)
ACP16 (55ug/动物)
ACP16 (70ug/动物)
ACP16 (230ug/动物)
APC132 (9ug/动物)
APC132 (28ug/动物)
APC132 (36ug/动物)
APC132 (119ug/动物)
ACP21 (13ug/动物)
ACP21 (42ug/动物)
ACP21 (54ug/动物)
ACP21 (177ug/动物)
第2剂2天后，5/7死亡
第2剂1天后，7/7死亡
开始给药后天数

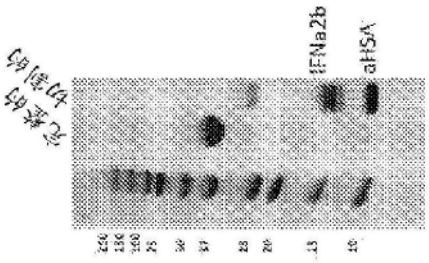
图35





	EC50
WW0635 (hIFNa2b)	0.001066
hIFNa2b (R&D)	0.002892
hIFNa2b (Invivogen)	0.003408
WW0612 完整的	1.254
WW0612 切割的	0.001798

图36A


完整的
切割的
hIFNa2b
aHSA

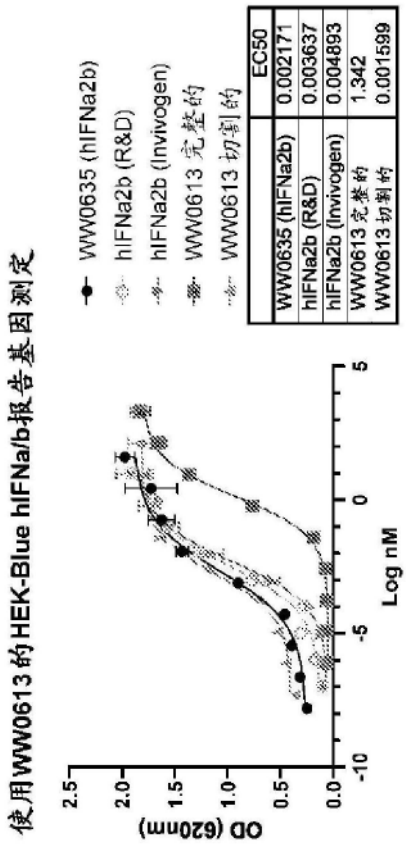
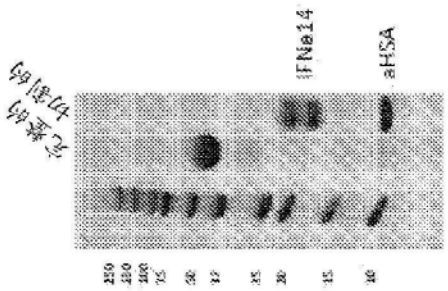

使用WW0613的HEK-Blue hIFNa/b报告基因测定
WW0635 (hIFNa2b)
hIFNa2b (R&D)
hIFNa2b (Invivogen)
WW0613 完整的
WW0613 切割的
OD (620nm)
Log nM
EC50
WW0635 (hIFNa2b) 0.002171
hIFNa2b (R&D) 0.003637
hIFNa2b (Invivogen) 0.004893
WW0613 完整的 1.342
WW0613 切割的 0.001599

图36B


完整的
切割的
hIFNa14
aHSA

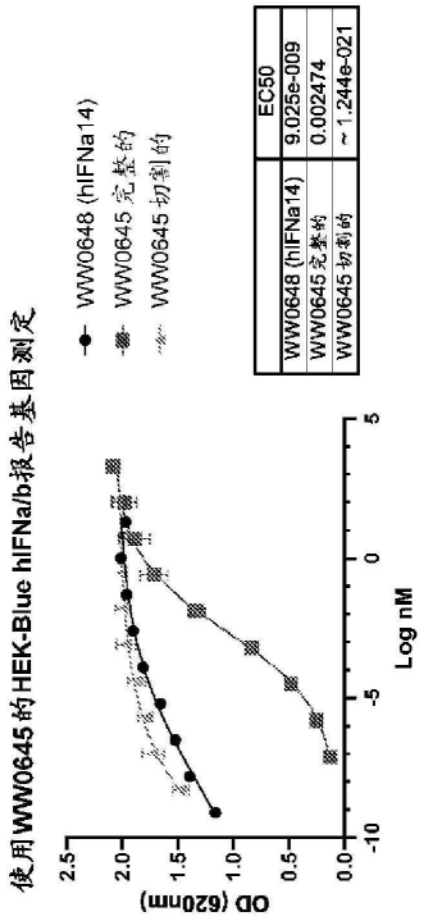

使用WW0645的HEK-Blue hIFNa/b报告基因测定
WW0648 (hIFNa14)
WW0645 完整的
WW0645 切割的
OD (620nm)
Log nM
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-10
-5
0
5
EC50
WW0648 (hIFNa14) 9.025e-009
WW0645 完整的 0.002474
WW0645 切割的 ~1.244e-021

图36C

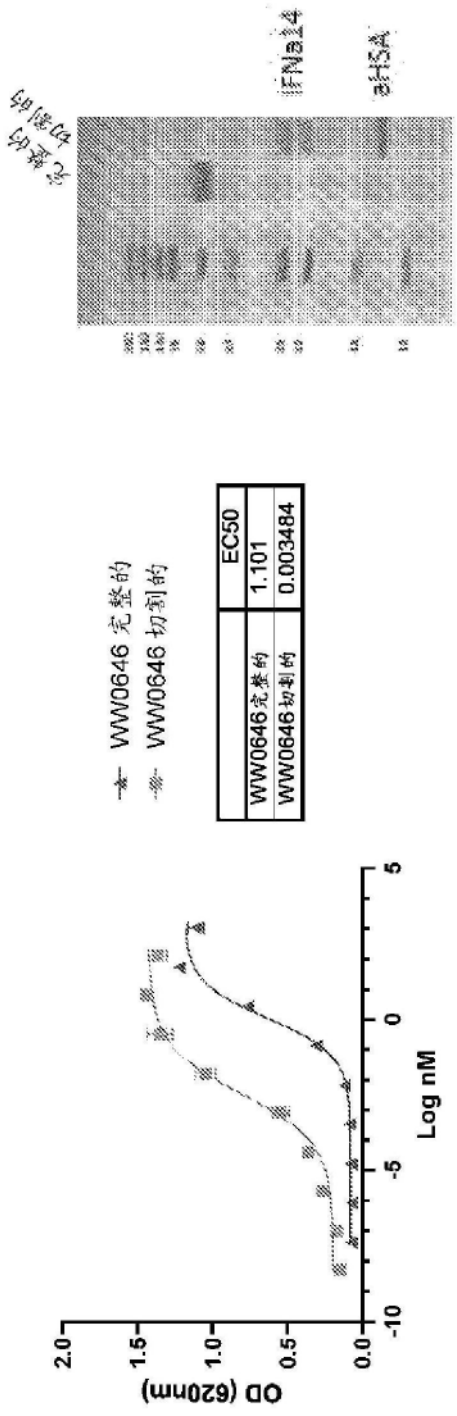
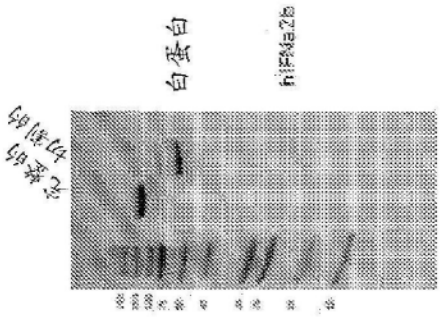

完整的
切割的
IFNa14
aHSA
WW0646 完整的
WW0646 切割的
EC50
WW0646完整的 1.101
WW0646切割的 0.003484
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-10
-5
0
5
Log nM

图36D


白蛋白
hIFNa2b

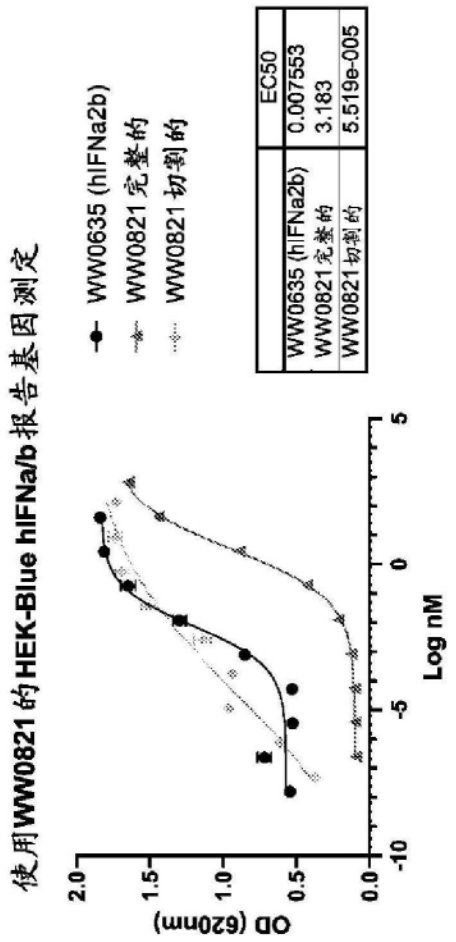
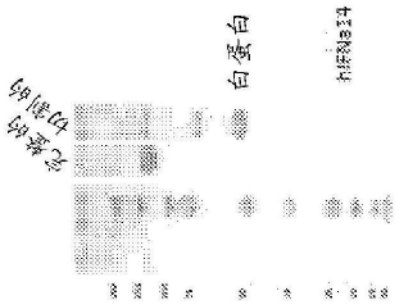

使用WW0821的HEK-Blue hIFNa/b报告基因测定
WW0635 (hIFNa2b)
WW0821完整的
WW0821切割的
EC50
WW0635 (hIFNa2b) 0.007553
WW0821完整的 3.183
WW0821切割的 5.519e-005
OD (620nm)
Log nM

图36E



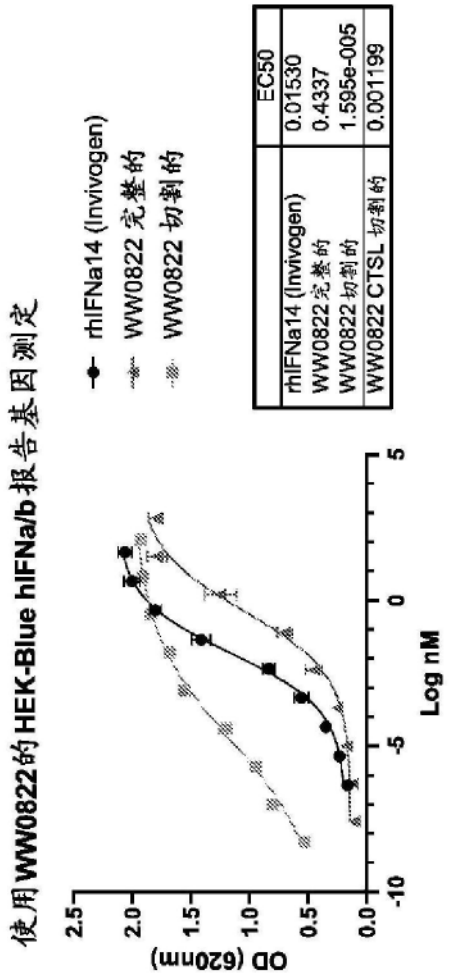
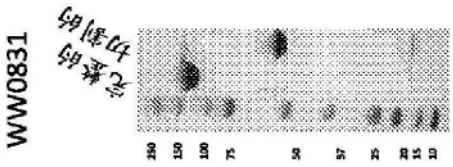

使用WW0822的HEK-Blue hIFNa/b报告基因测定
rhIFNa14 (Invivogen)
WW0822 完整的
WW0822 切割的
OD (620nm)
Log nM
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-10
-5
0
5
EC50
rhIFNa14 (Invivogen) 0.01530
WW0822完整的 0.4337
WW0822切割的 1.595e-005
WW0822 CTSL 切割的 0.001199

图36F


WW0831
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

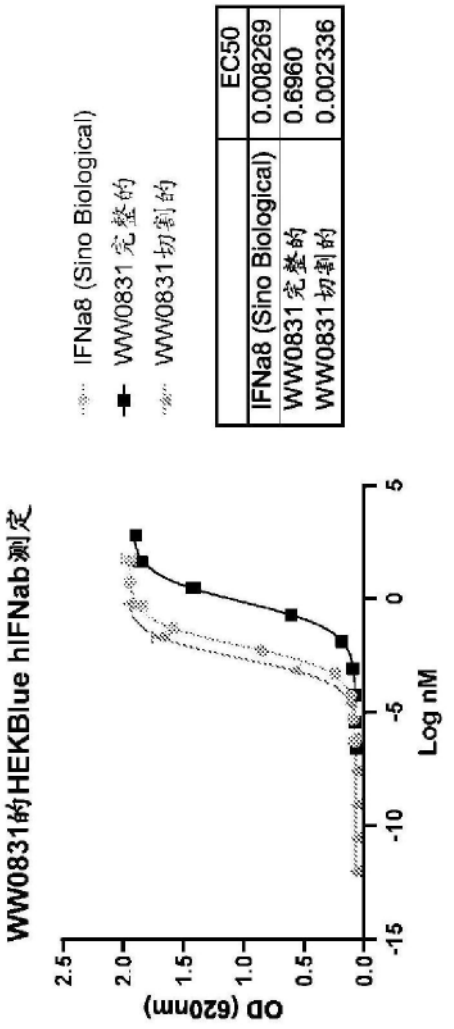
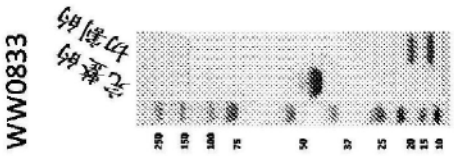

IFNa8 (Sino Biological)
WW0831完整的
WW0831切割的
EC50
IFNa8 (Sino Biological) 0.008269
WW0831完整的 0.6960
WW0831切割的 0.002336
WW0831的HEKBlue hIFNab测定
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-15
-10
-5
0
5
Log nM

图36G


WW0833
完整的
切割的
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

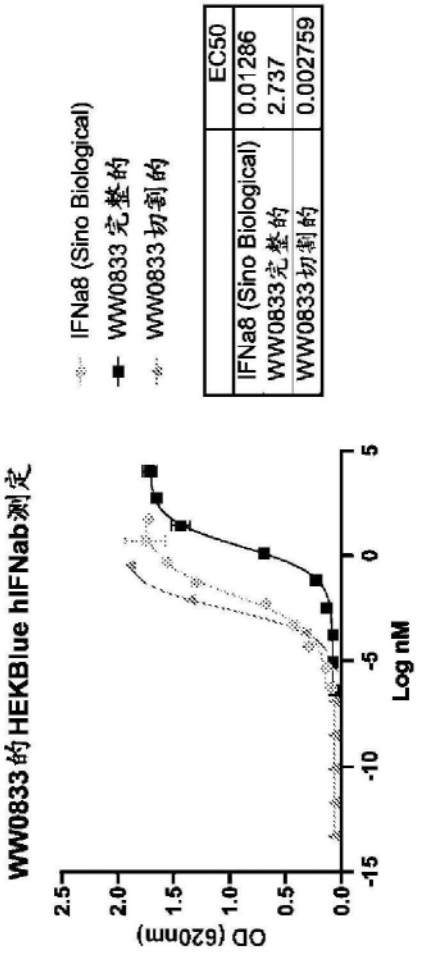
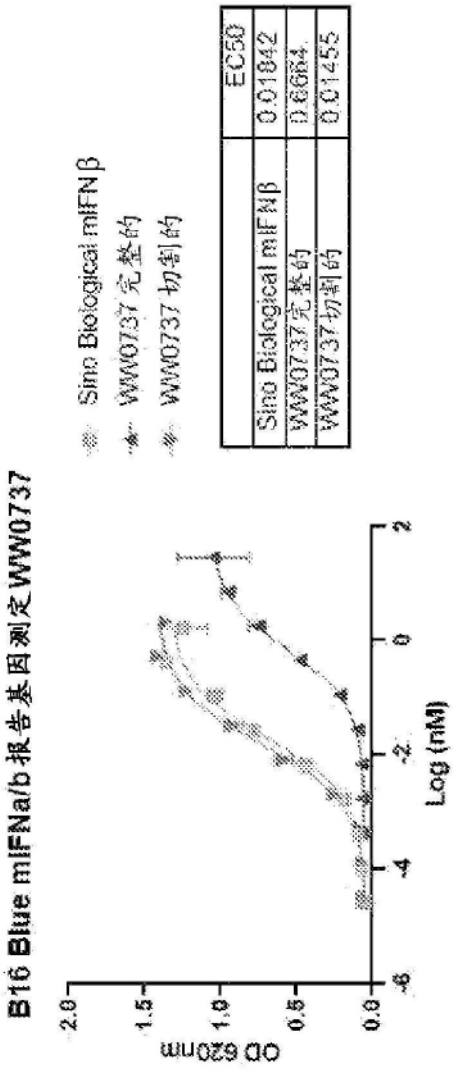
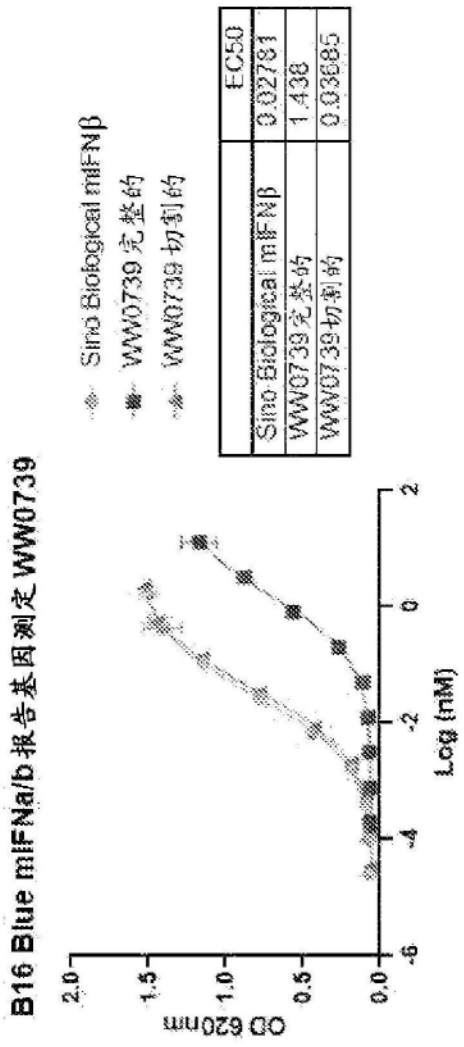

WW0833的HEKBlue hIFNab测定
OD (620nm)
Log nM
IFNa8 (Sino Biological)
WW0833 完整的
WW0833 切割的
EC50
IFNa8 (Sino Biological) 0.01286
WW0833完整的 2.737
WW0833切割的 0.002759

图36H



	EC50
Sino Biological mIFNβ	0.01842
WW0737完整的	0.8684
WW0737切割的	0.01455

图37A



	EC50
Sino Biological mIFNβ	0.02781
WW0739完整的	1.438
WW0739切割的	0.03685

图37B

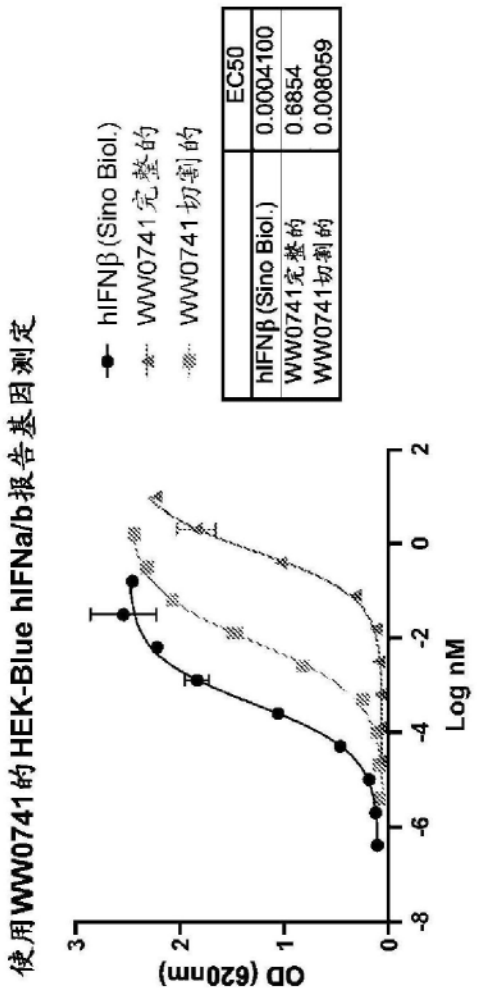

使用WW0741的HEK-Blue hIFNa/b报告基因测定
hIFNβ(Sino Biol.)
WW0741完整的
WW0741切割的
OD (620nm)
Log nM
EC50
hIFNβ(Sino Biol.) 0.0004100
WW0741完整的 0.6854
WW0741切割的 0.008059

图37C

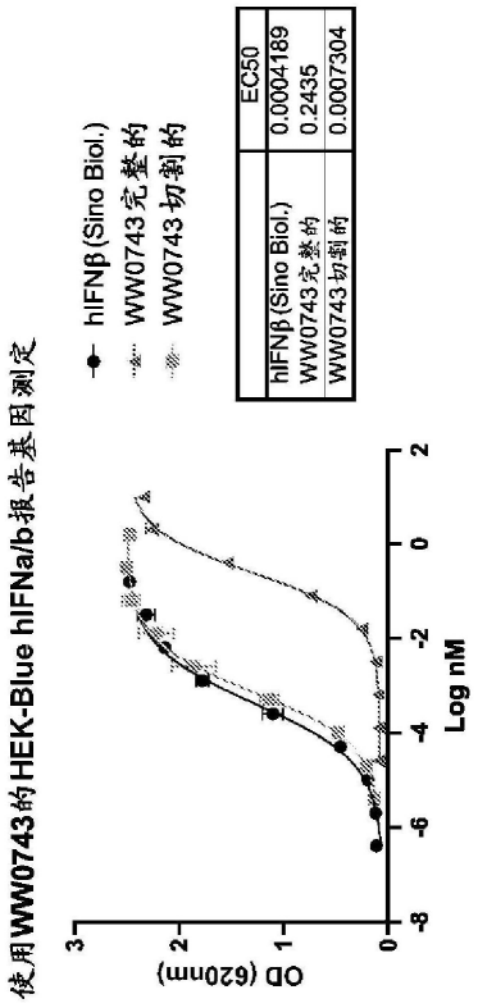
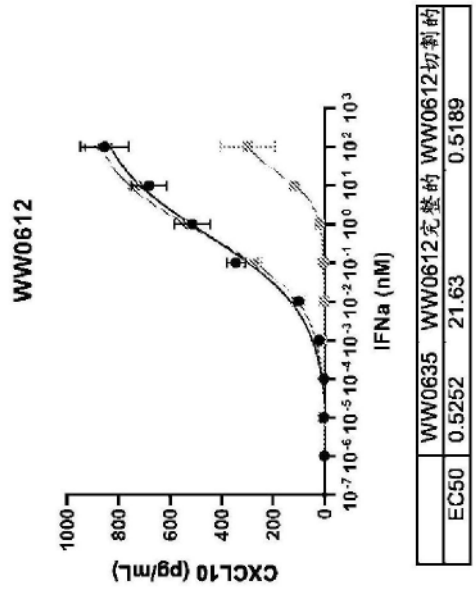
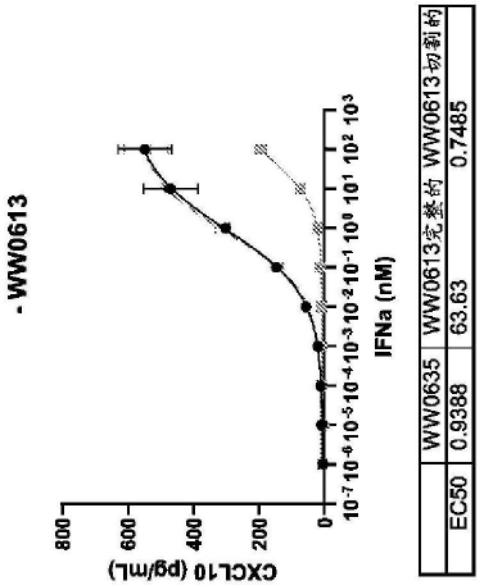

使用WW0743的HEK-Blue hIFNa/b报告基因测定
hIFNβ(Sino Biol.)
WW0743完整的
WW0743切割的
OD (620nm)
Log nM
EC50
hIFNβ(Sino Biol.) 0.0004189
WW0743完整的 0.2435
WW0743切割的 0.0007304

图37D



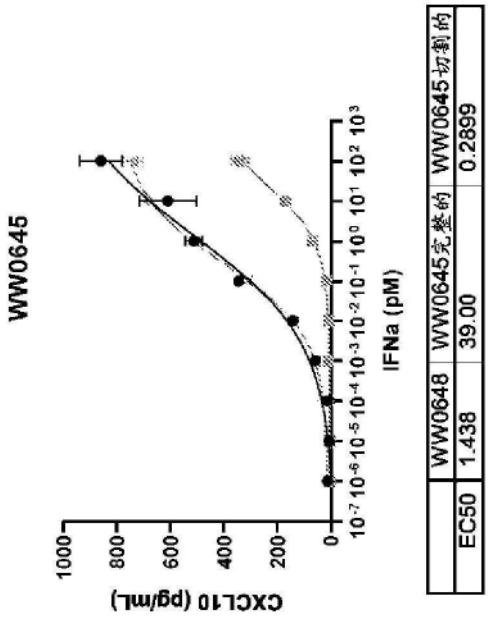
	WW0635	WW0612完整的	WW0612切割的
EC50	0.5252	21.63	0.5189

图38A



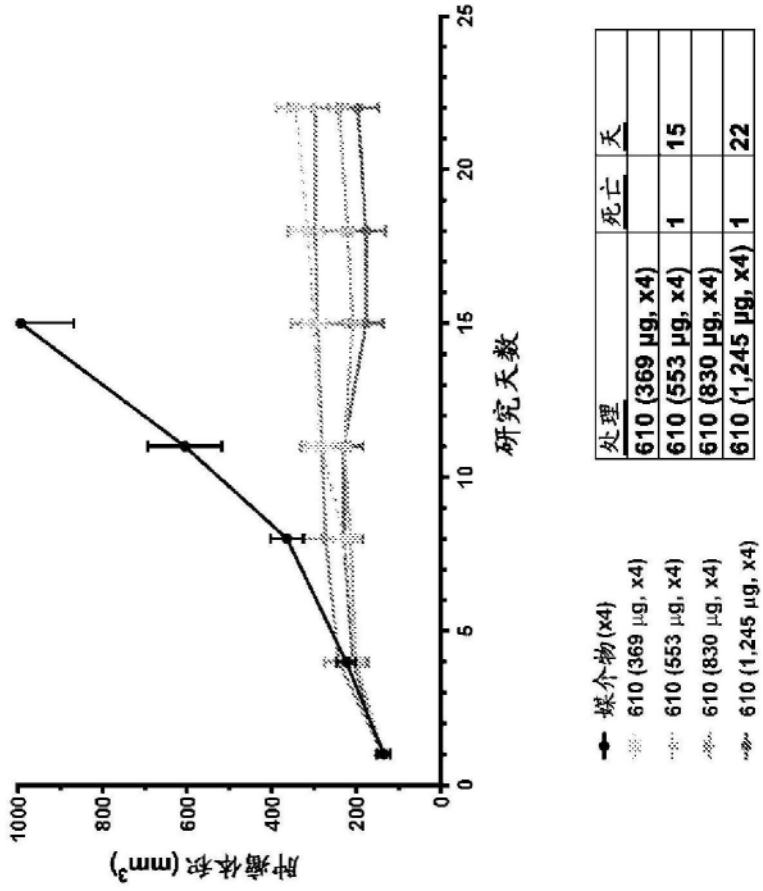
	WW0635	WW0613完整的	WW0613切割的
EC50	0.9388	63.63	0.7485

图38B



	WW0648	WW0645完整的	WW0645切割的
EC50	1.438	39.00	0.2899

图38C



处理	死亡	天
610 (369 µg, x4)		
610 (553 µg, x4)	1	15
610 (830 µg, x4)		
610 (1,245 µg, x4)	1	22

图39A

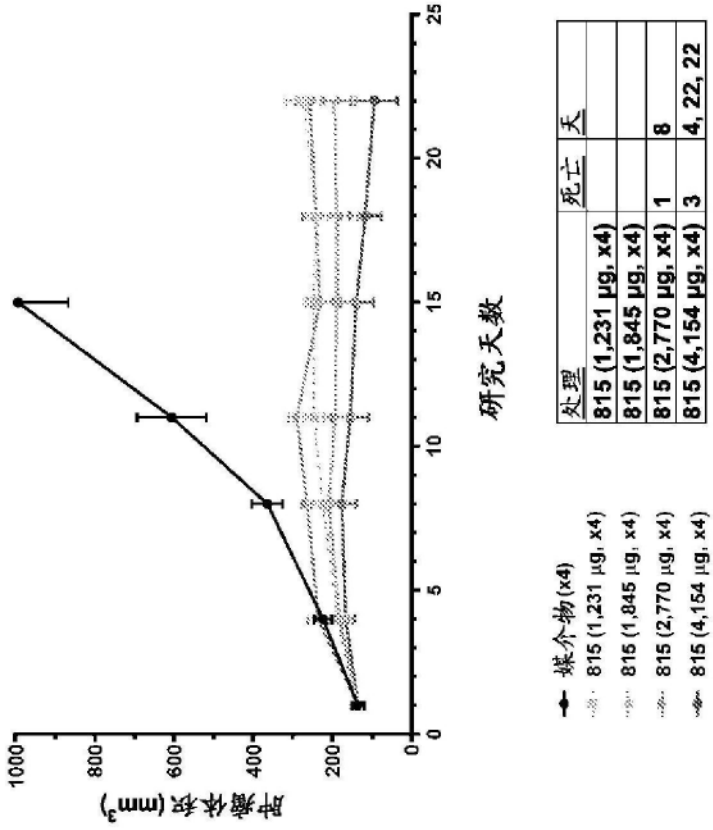
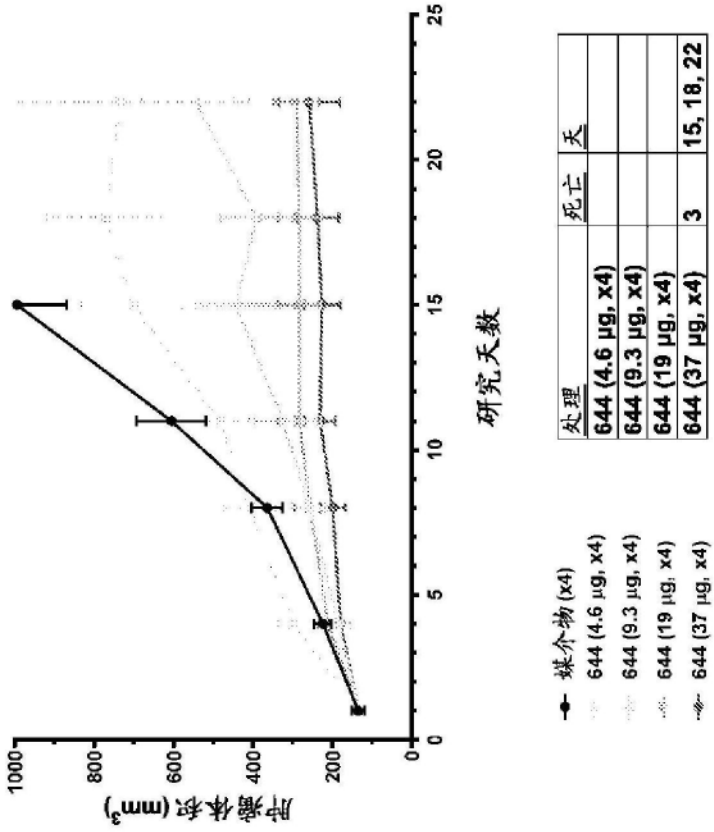
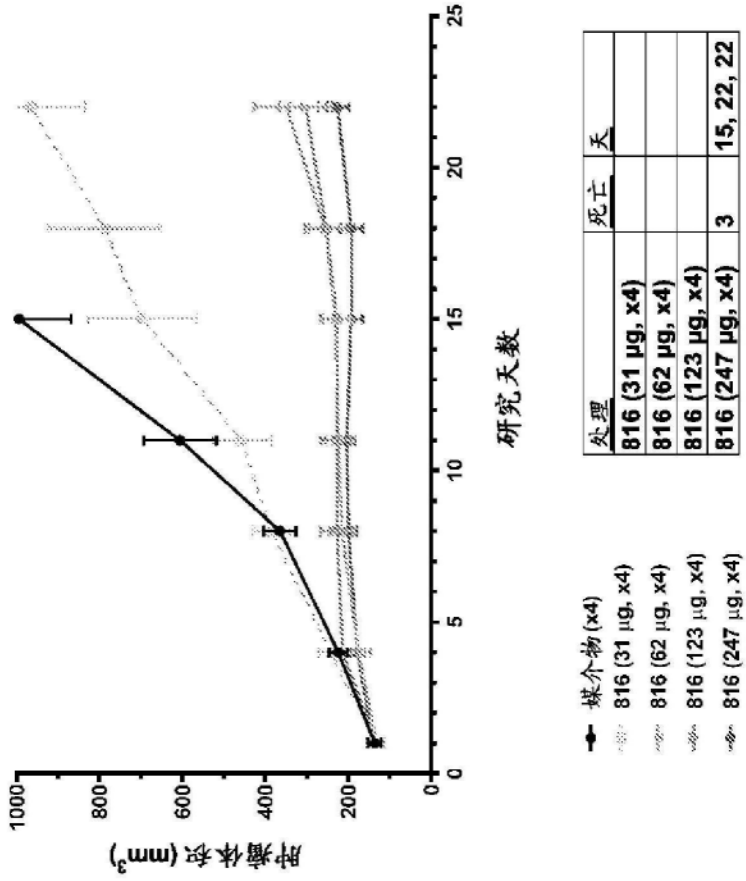

肿瘤体积 (mm³)
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
研究天数
媒介物(x4)
815 (1,231 µg, x4)
815 (1,845 µg, x4)
815 (2,770 µg, x4)
815 (4,154 µg, x4)
处理 死亡 天
815 (1,231 µg, x4)
815 (1,845 µg, x4)
815 (2,770 µg, x4) 1 8
815 (4,154 µg, x4) 3 4, 22, 22

图39B



处理	死亡	天
644 (4.6 µg, x4)		
644 (9.3 µg, x4)		
644 (19 µg, x4)		
644 (37 µg, x4)	3	15, 18, 22

图39C



处理	死亡	天
816 (31 µg, x4)		
816 (62 µg, x4)		
816 (123 µg, x4)		
816 (247 µg, x4)	3	15, 22, 22

图39D

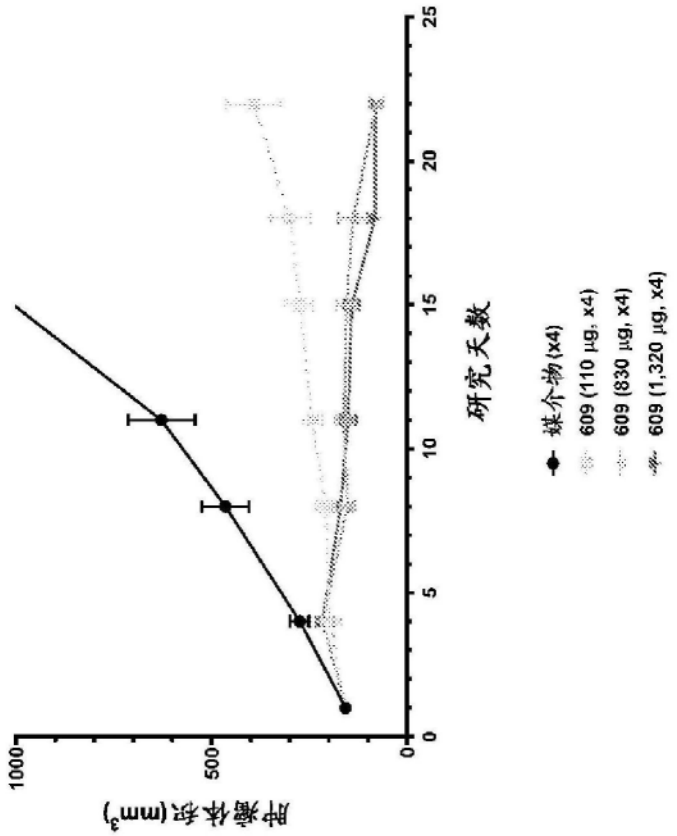

肿瘤体积(mm³)
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
研究天数
媒介物(x4)
609 (110 µg, x4)
609 (830 µg, x4)
609 (1,320 µg, x4)

图39E

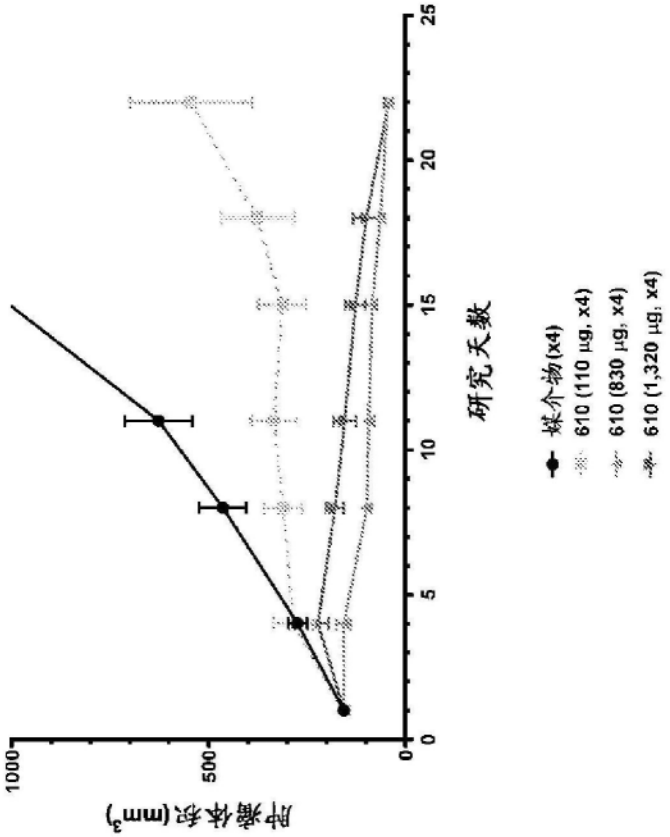

肿瘤体积(mm³)
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
研究天数
媒介物(x4)
610 (110 µg, x4)
610 (830 µg, x4)
610 (1,320 µg, x4)

图39F

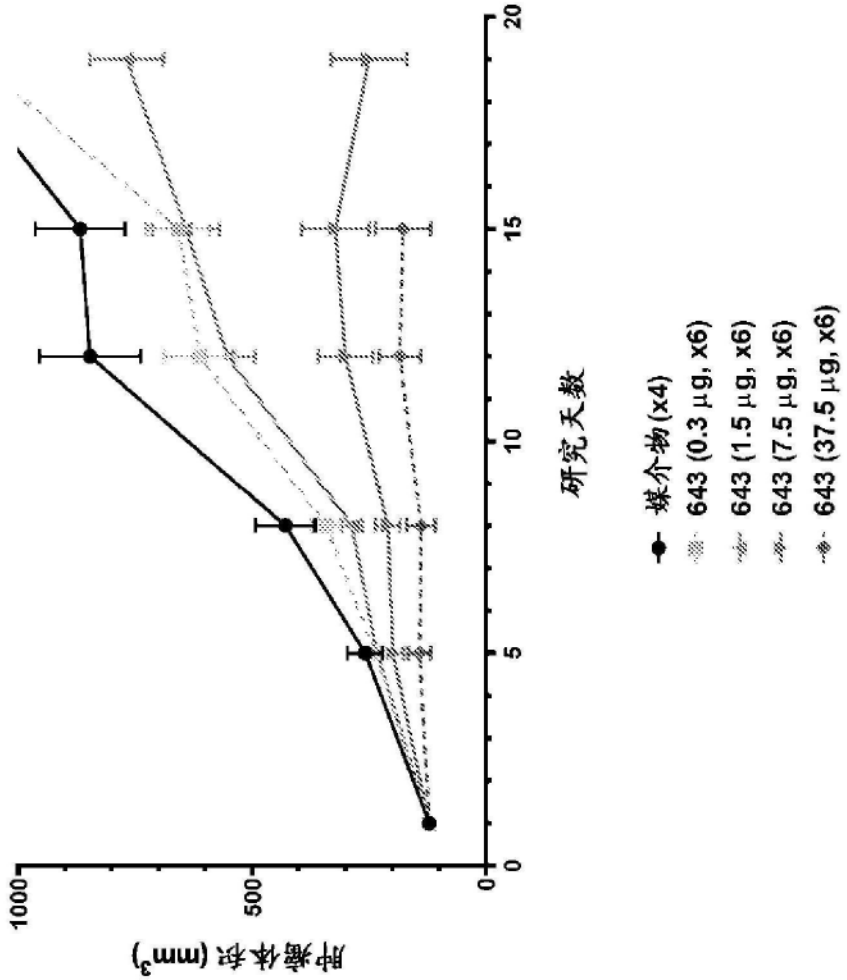

肿瘤体积 (mm³)
1000
500
0
0
5
10
15
20
研究天数
媒介物 (x4)
643 (0.3 μg, x6)
643 (1.5 μg, x6)
643 (7.5 μg, x6)
643 (37.5 μg, x6)

图39G

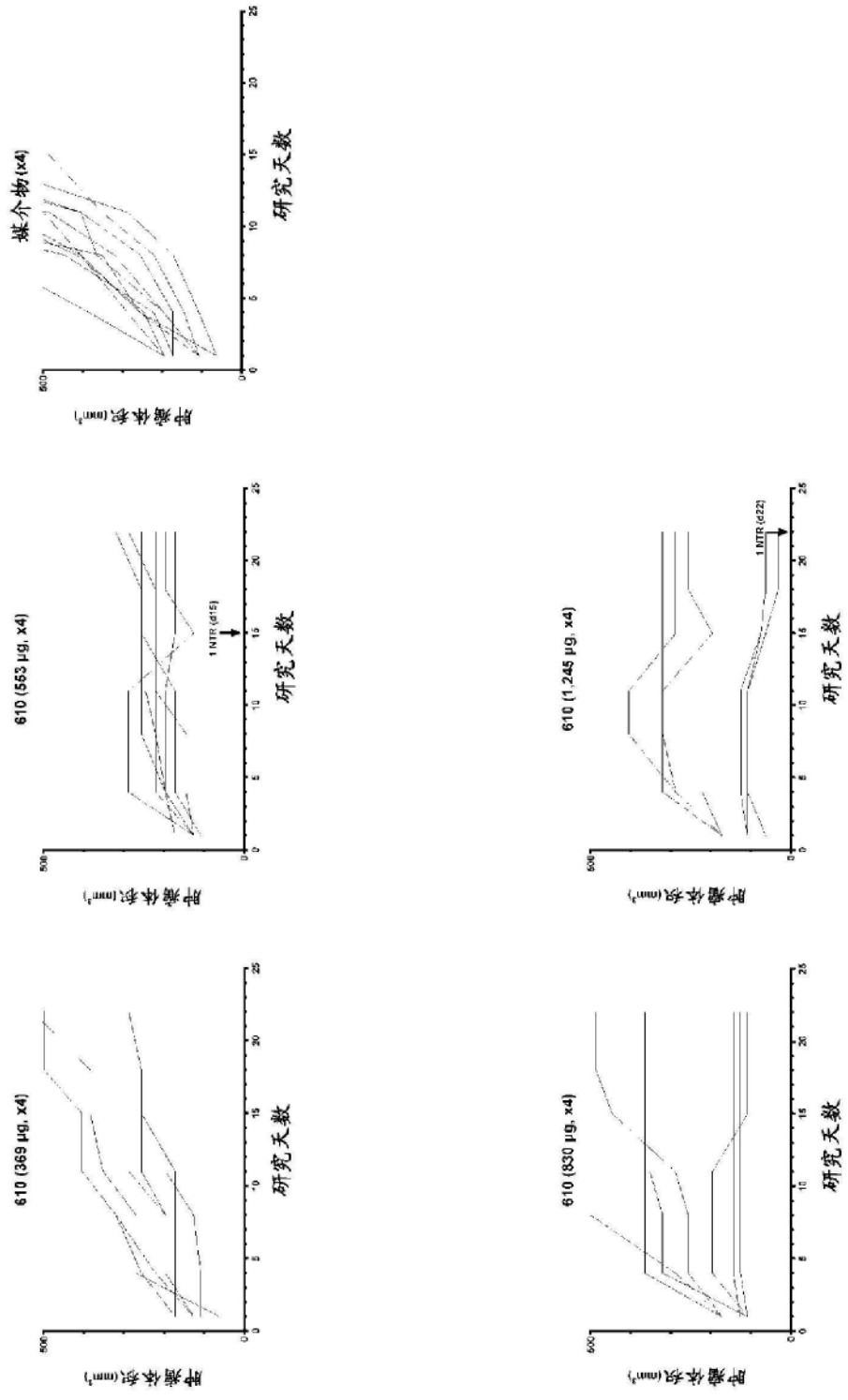

媒介物(x4)
610 (369 µg, x4)
610 (553 µg, x4)
610 (830 µg, x4)
610 (1,245 µg, x4)
研究天数
1 NTR (d15)
1 NTR (d22)

图40A

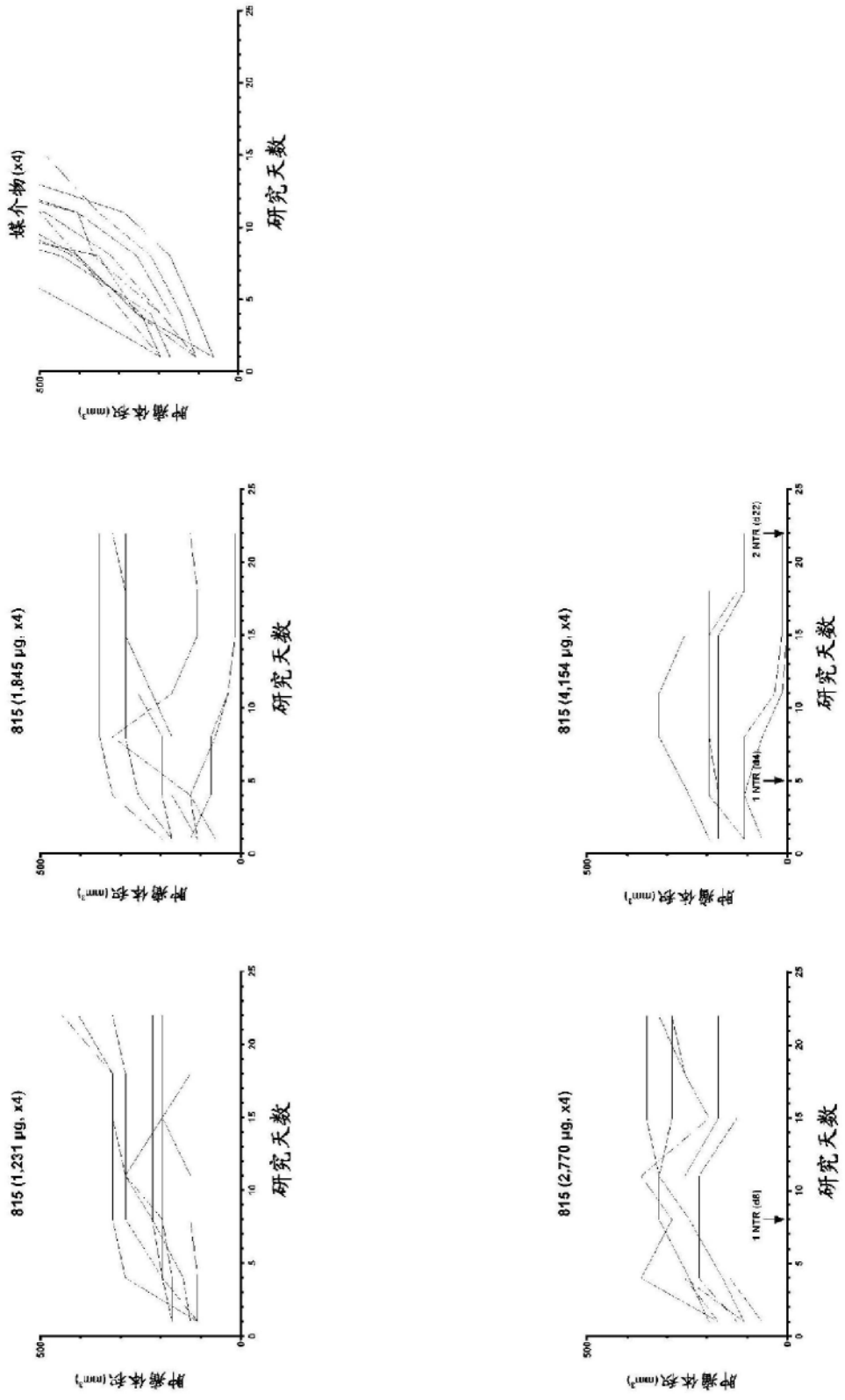

媒介物 (x4)
815 (1,845 µg, x4)
815 (4,154 µg, x4)
815 (1,231 µg, x4)
815 (2,770 µg, x4)
研究天数
1 NTR (d4)
2 NTR (d22)
1 NTR (d8)

图40B

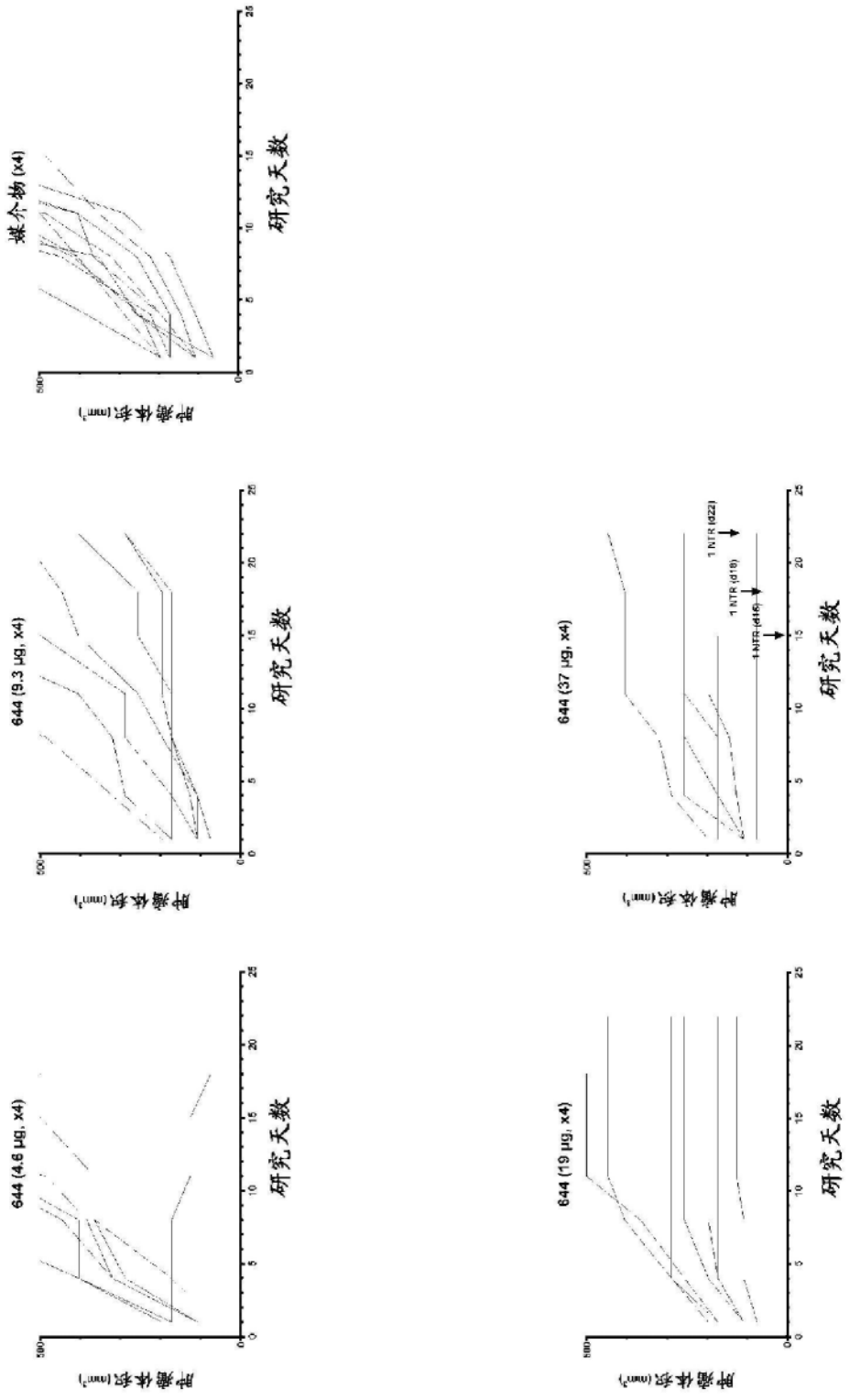

媒介物 (x4)
644 (9.3 µg, x4)
644 (37 µg, x4)
644 (4.6 µg, x4)
644 (19 µg, x4)
1 NTR (d22)
1 NTR (d18)
1 NTR (d16)
研究天数

图40C

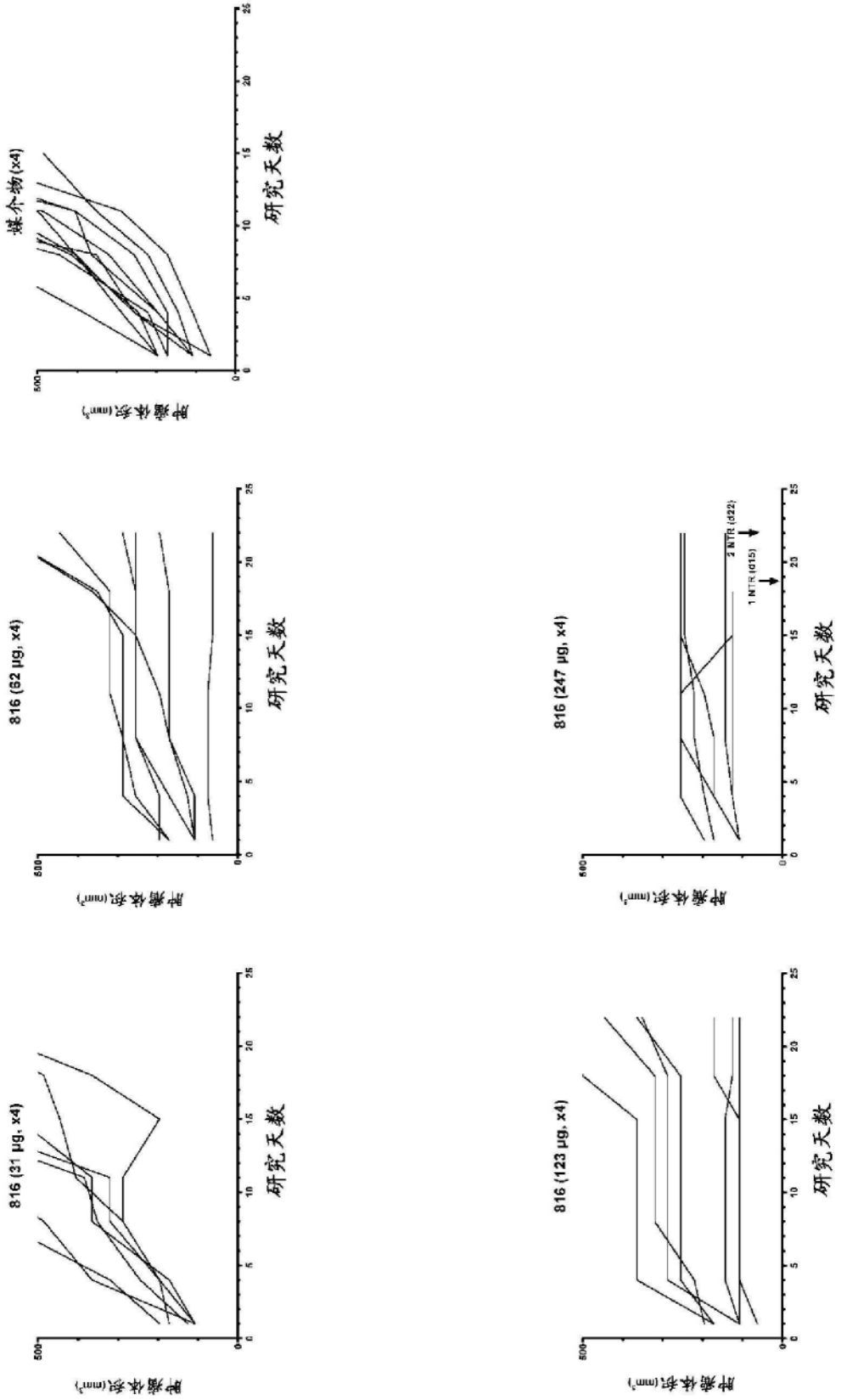

媒介物 (x4)
816 (31 µg, x4)
816 (62 µg, x4)
816 (123 µg, x4)
816 (247 µg, x4)
研究天数
1 NTR (d15)
2 NTRs (d22)

图40D

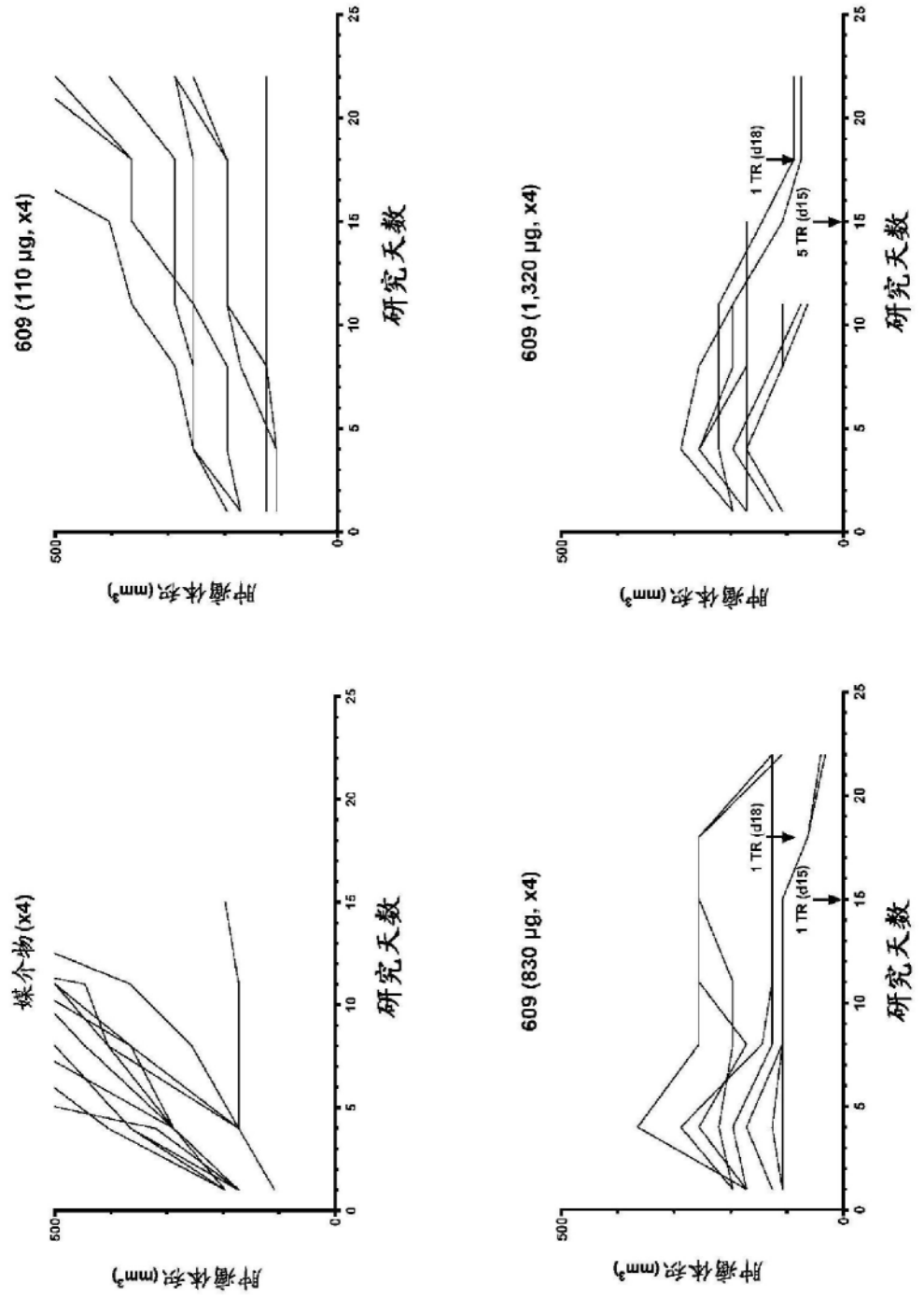

媒介物(x4)
609 (110 µg, x4)
609 (830 µg, x4)
609 (1,320 µg, x4)
肿瘤体积(mm³)
研究天数
1 TR (d18)
1 TR (d15)
5 TR (d15)
0
5
10
15
20
25
500

图40E

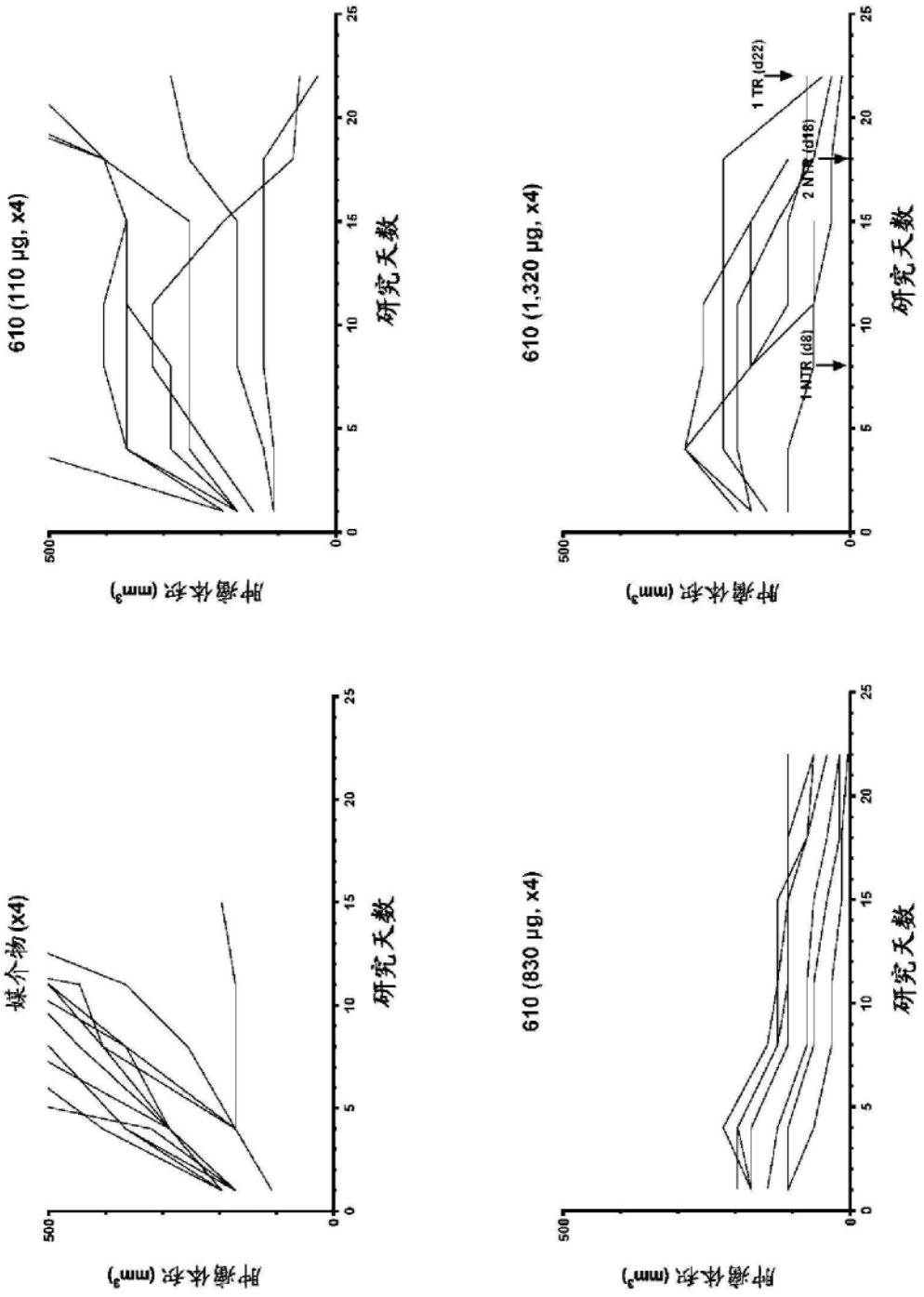

媒介物 (x4)
610 (110 µg, x4)
610 (830 µg, x4)
610 (1,320 µg, x4)
1 NTR (d8)
2 NTR (d18)
1 TR (d22)
肿瘤体积 (mm³)
研究天数
0
5
10
15
20
25
500

图40F

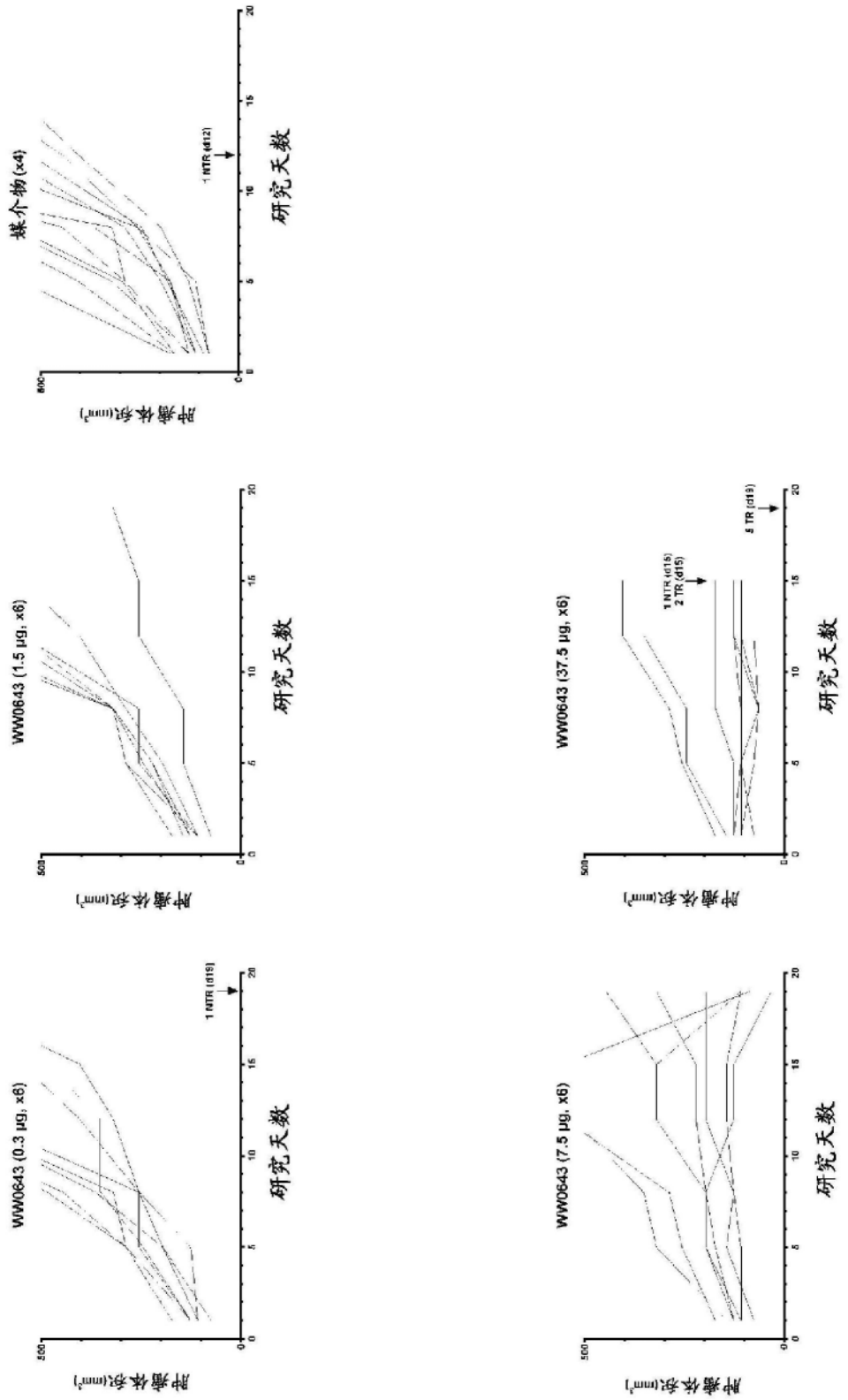
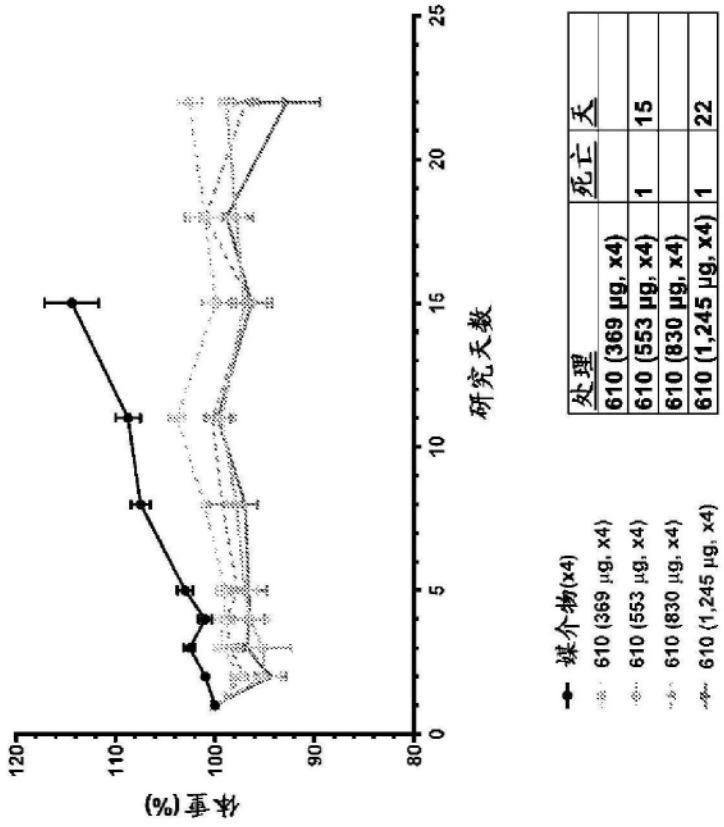
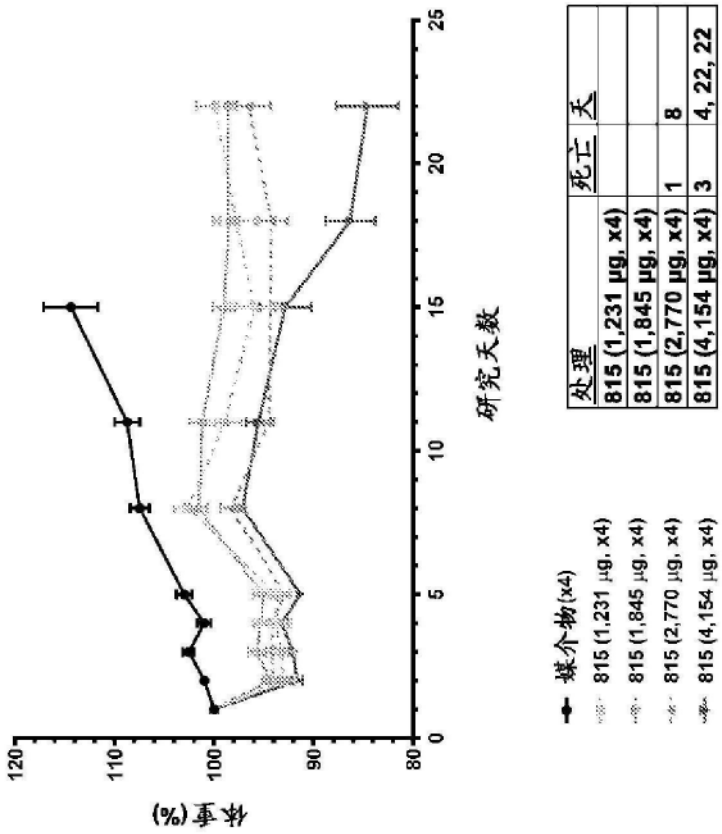

媒介物 (x4)
WW0643 (0.3 µg, x6)
WW0643 (1.5 µg, x6)
WW0643 (7.5 µg, x6)
WW0643 (37.5 µg, x6)
1 NTR (d12)
1 NTR (d15)
2 TR (d15)
5 TR (d15)
肿瘤体积(mm³)
研究天数

图40G



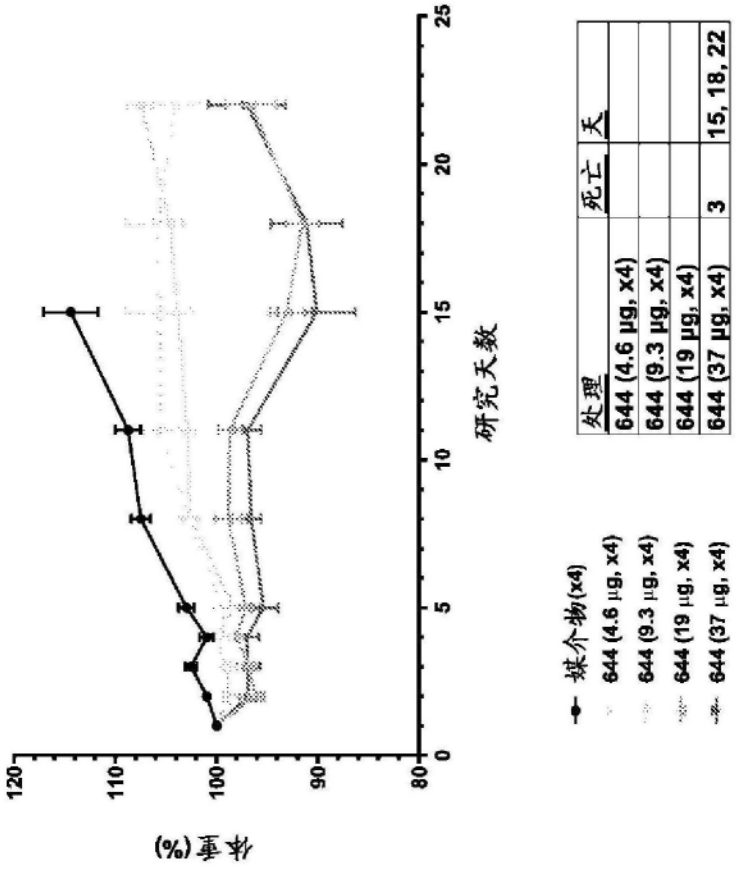
处理	死亡	天
610 (369 µg, x4)		
610 (553 µg, x4)	1	15
610 (830 µg, x4)		
610 (1,245 µg, x4)	1	22

图41A



处理	死亡	天
815 (1,231 µg, x4)		
815 (1,845 µg, x4)		
815 (2,770 µg, x4)	1	8
815 (4,154 µg, x4)	3	4, 22, 22

图41B



处理	死亡	天
644 (4.6 µg, x4)		
644 (9.3 µg, x4)		
644 (19 µg, x4)		
644 (37 µg, x4)	3	15, 18, 22

图41C

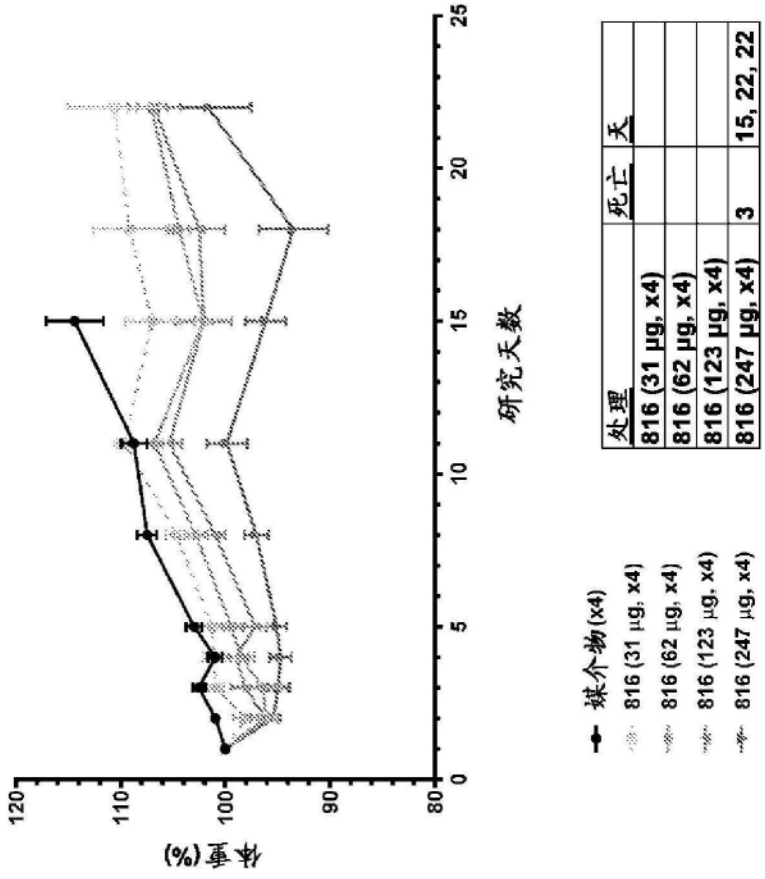

体重(%)
120
110
100
90
80
0
5
10
15
20
25
研究天数
媒介物(x4)
816 (31 µg, x4)
816 (62 µg, x4)
816 (123 µg, x4)
816 (247 µg, x4)
处理 死亡 天
816 (31 µg, x4)
816 (62 µg, x4)
816 (123 µg, x4)
816 (247 µg, x4) 3 15, 22, 22

图41D

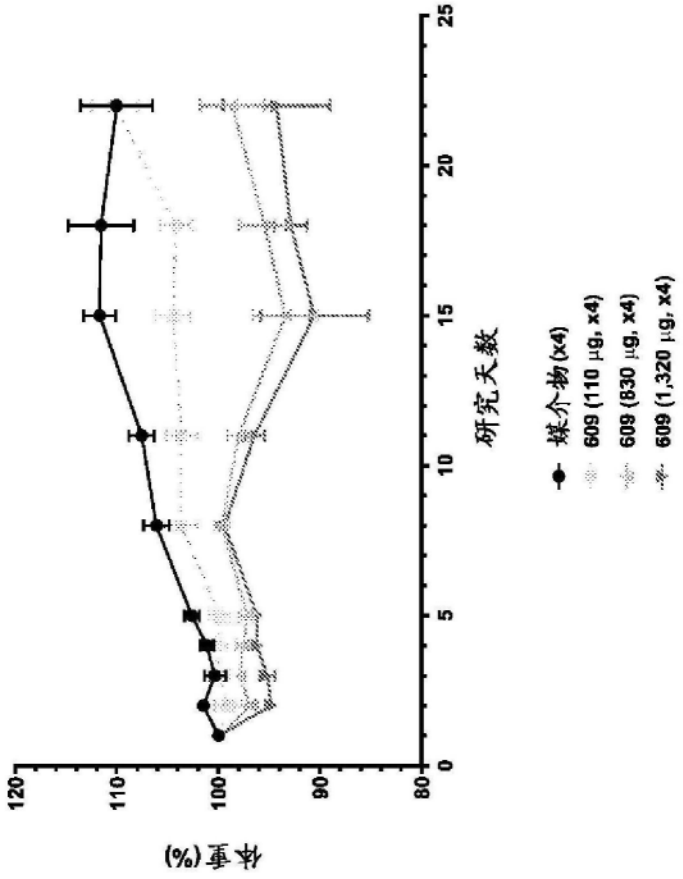

体重(%)
120
110
100
90
80
0
5
10
15
20
25
研究天数
媒介物(x4)
609 (110 µg, x4)
609 (830 µg, x4)
609 (1,320 µg, x4)

图41E

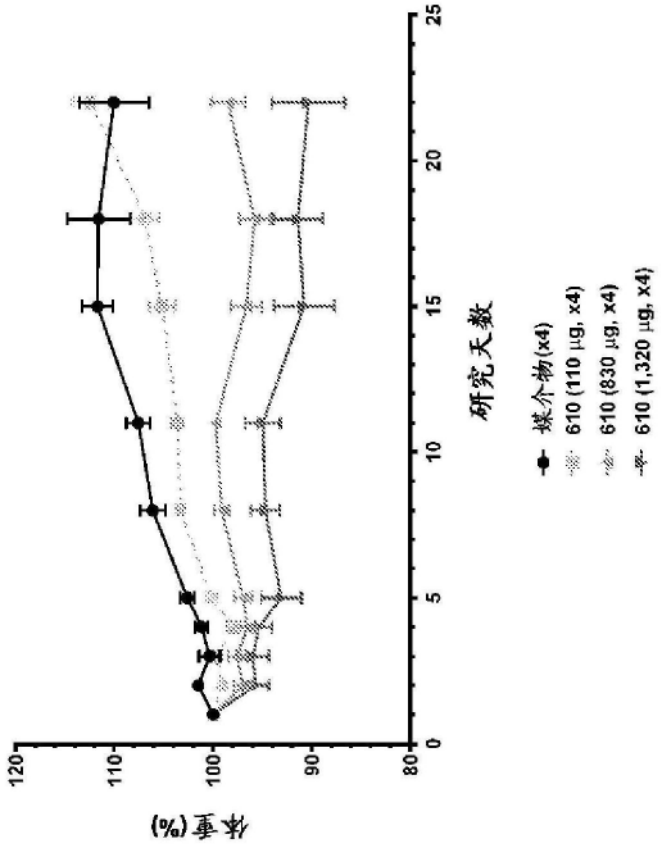

体重(%)
120
110
100
90
80
0
5
10
15
20
25
研究天数
媒介物(x4)
610 (110 µg, x4)
610 (830 µg, x4)
610 (1,320 µg, x4)

图41F

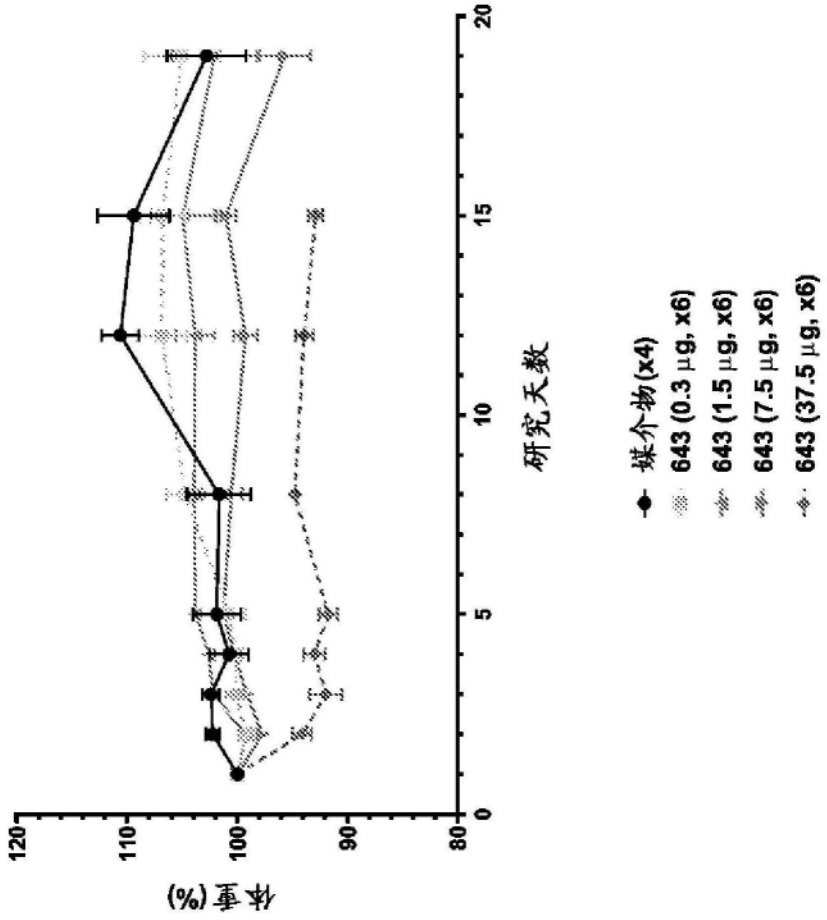

体重(%)
120
110
100
90
80
0
5
10
15
20
研究天数
媒介物(x4)
643 (0.3 μg, x6)
643 (1.5 μg, x6)
643 (7.5 μg, x6)
643 (37.5 μg, x6)

图41G

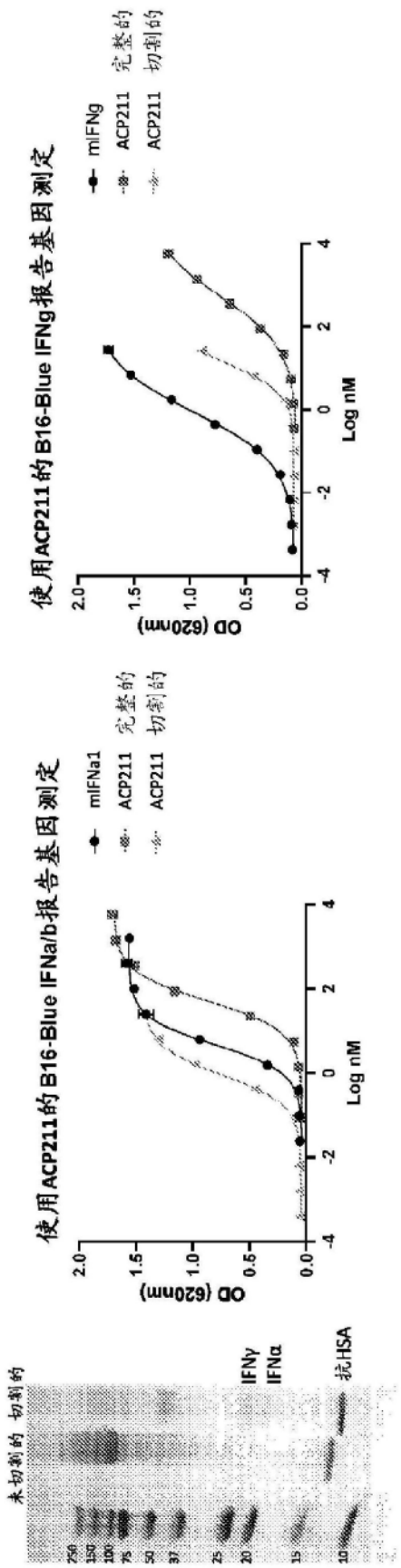
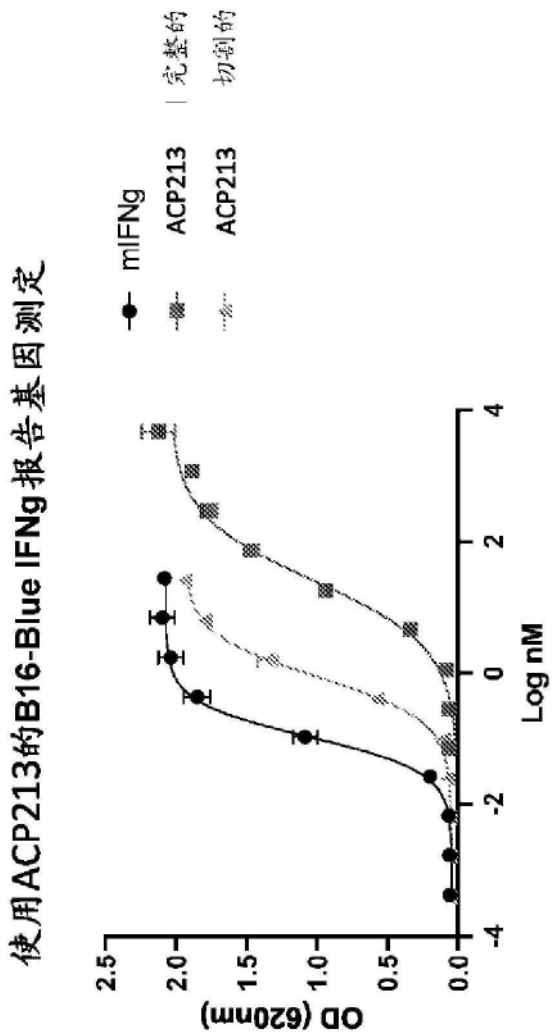

使用ACP211的B16-Blue IFNg报告基因测定
mIFNg
ACP211 完整的
ACP211 切割的
OD (620nm)
Log nM
使用ACP211的B16-Blue IFNa/b报告基因测定
mIFNa1
ACP211 完整的
ACP211 切割的
OD (620nm)
Log nM
未切割的 切割的
IFNγ
IFNα
抗HSA

图42A


使用ACP213的B16-Blue IFNg报告基因测定
mIFNg
ACP213 完整的
ACP213 切割的
OD (620nm)
Log nM
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4

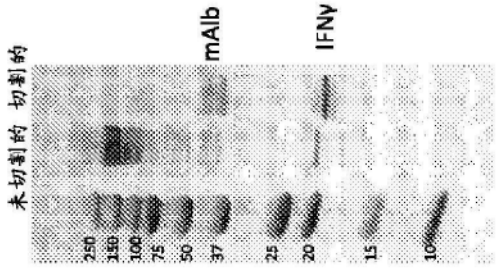
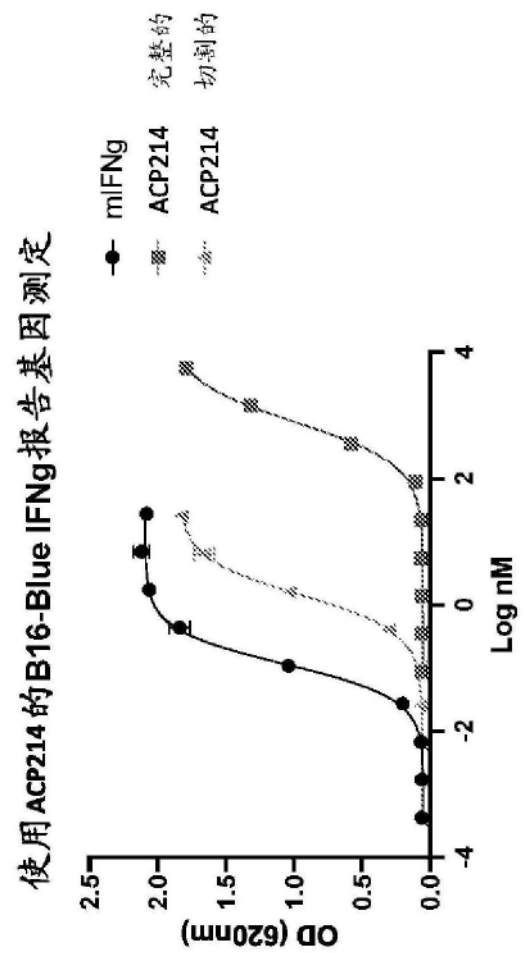

未切割的 切割的
mAlb
IFNγ
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图42B


使用ACP214的B16-Blue IFNg报告基因测定
mIFNg
ACP214 完整的
ACP214 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
Log nM

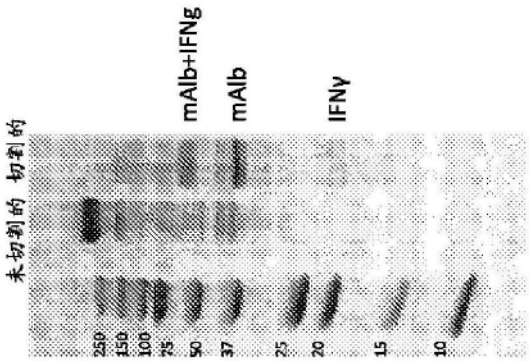
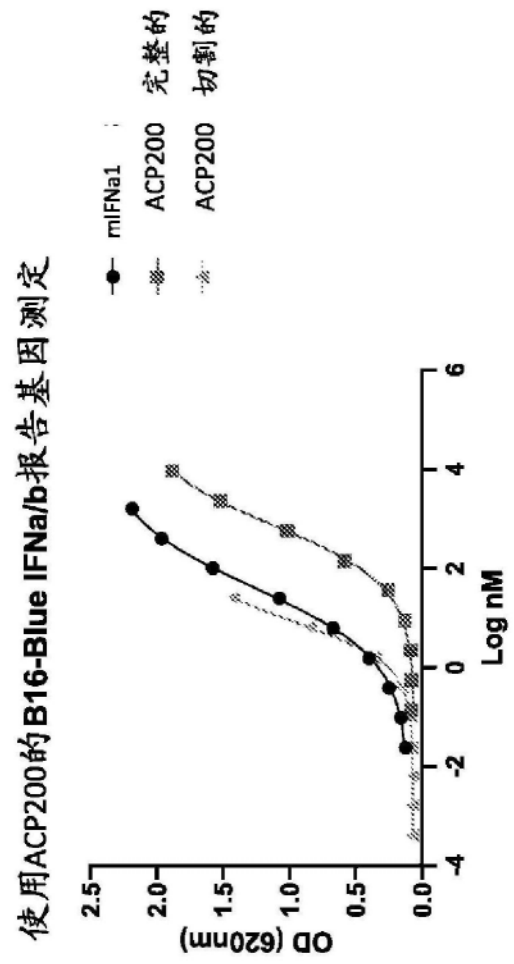

未切割的 切割的
mAlb+IFNg
mAlb
IFNγ
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图42C


使用ACP200的B16-Blue IFNa/b报告基因测定
mIFNa1
ACP200 完整的
ACP200 切割的
OD (620nm)
Log nM
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4
-2
0
2
4
6

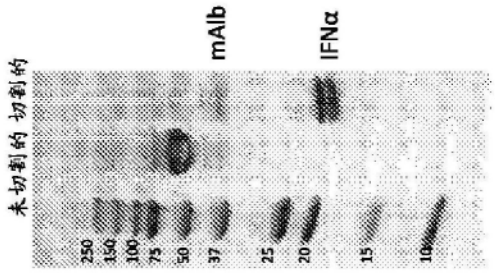
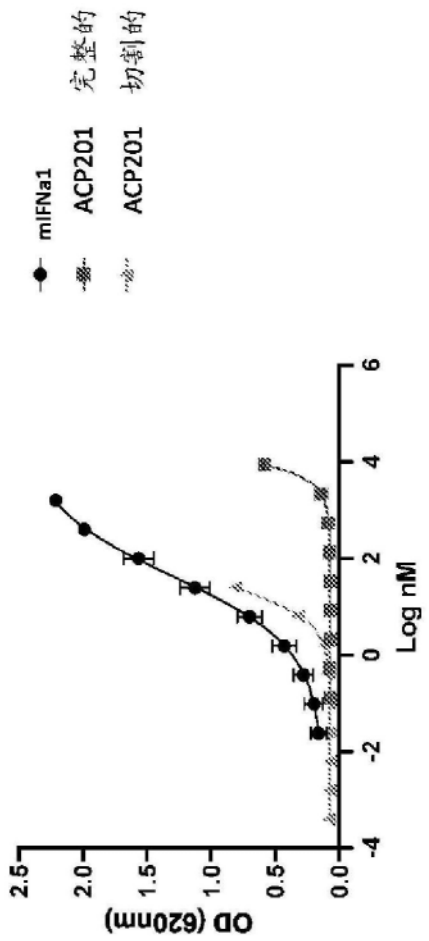

未切割的 切割的
mAlb
IFNα
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图42D


mIFNa1
ACP201 完整的
ACP201 切割的
OD (620nm)
Log nM

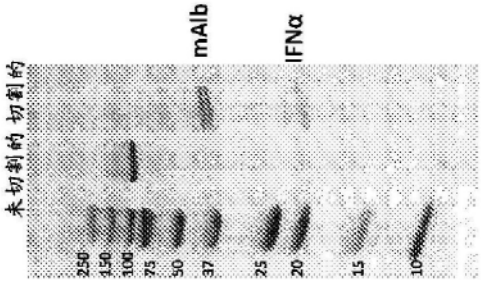

未切割的 切割的
mAlb
IFNα

图42E

小鼠血清白蛋白	KD (nM)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
ACP16	2.6	4.3E+4	1.1E-4
ACP10	0.38	2.5E+5	9.7E-5
ACP11	无结合	无结合	无结合

人血清白蛋白	KD (nM)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
ACP16	4.3	3.4E+5	1.5E-3
ACP10	4.4	2.8E+5	1.2E-3
ACP11	79	3.1E+4	2.5E-3

图43

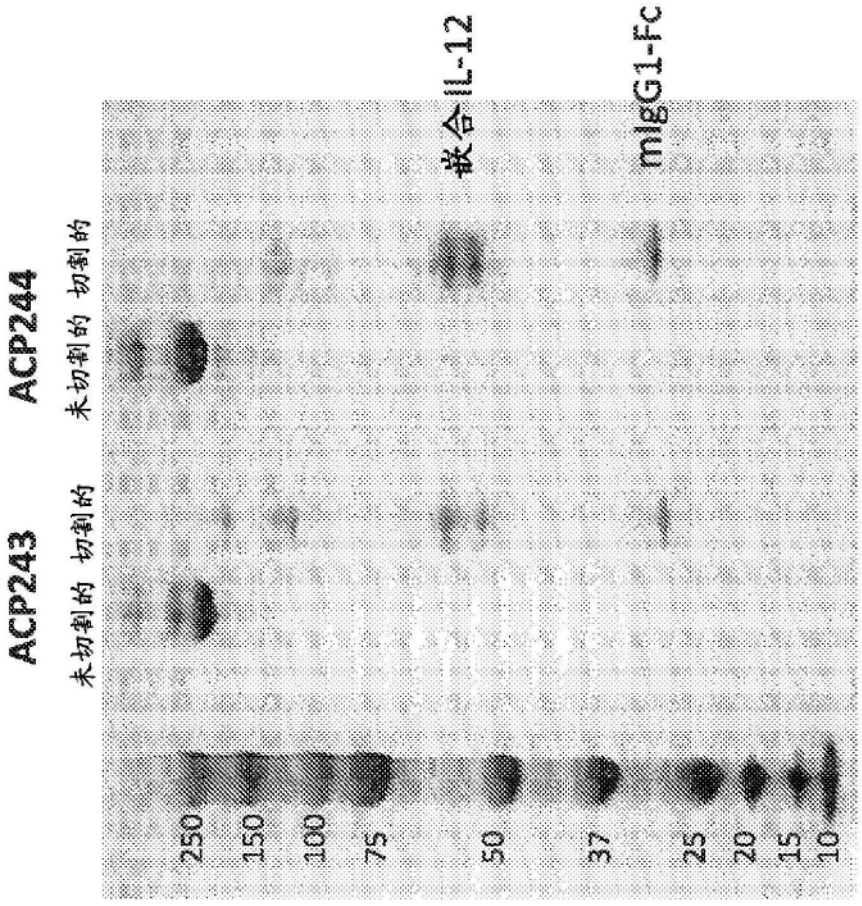

ACP243
未切割的 切割的
ACP244
未切割的 切割的
嵌合IL-12
mIgG1-Fc
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图44A

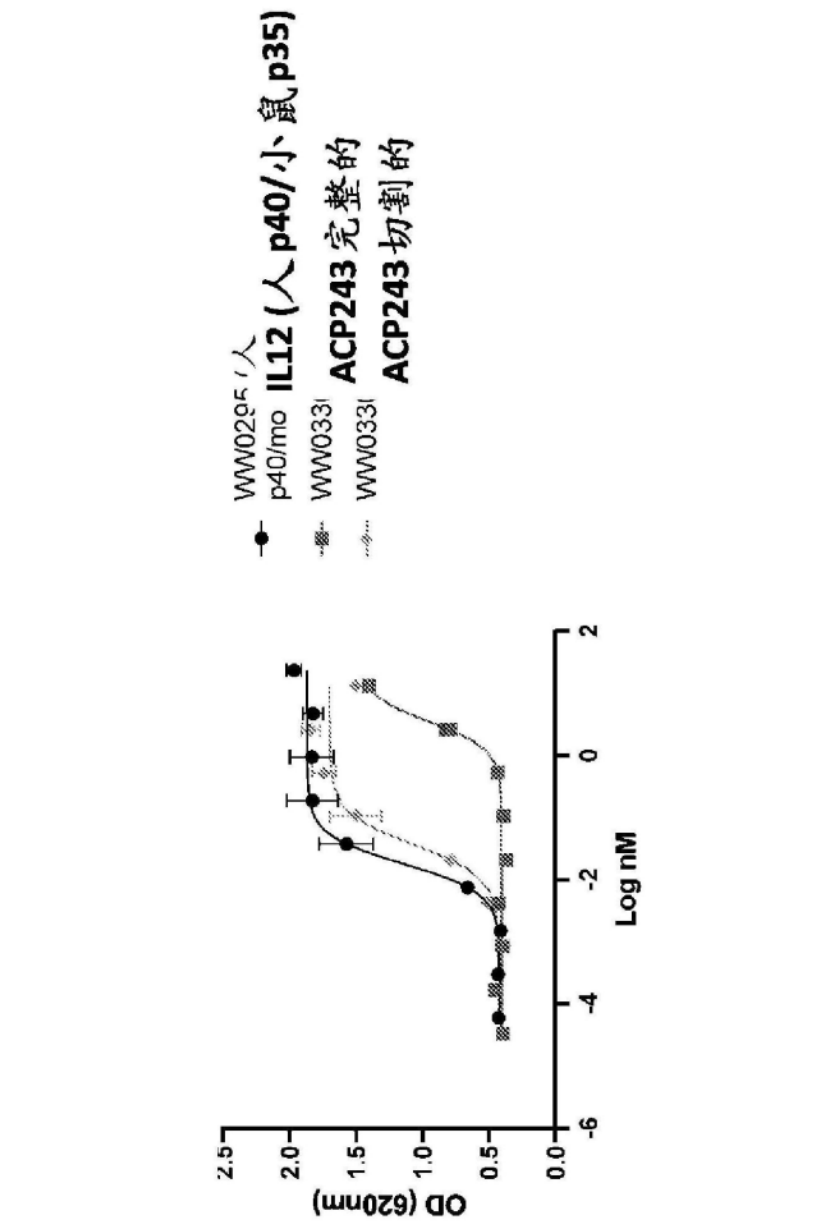
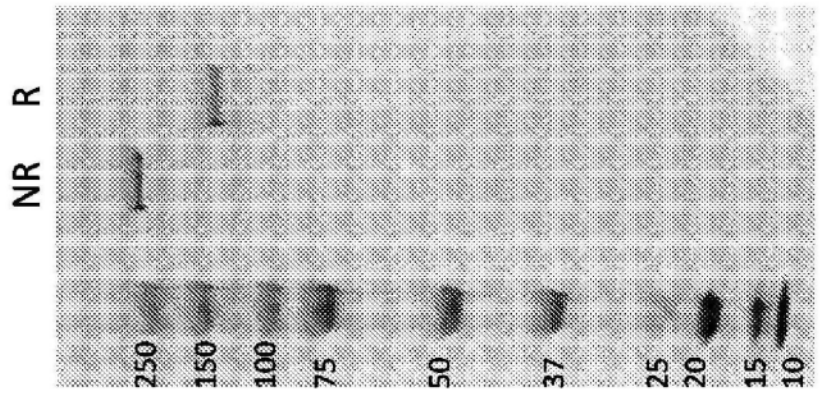

WW029[illegible] 人
p40/mo IL12 (人p40/小鼠p35)
WW033[illegible] ACP243完整的
WW033[illegible] ACP243切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM
NR R
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图44B


NR R
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

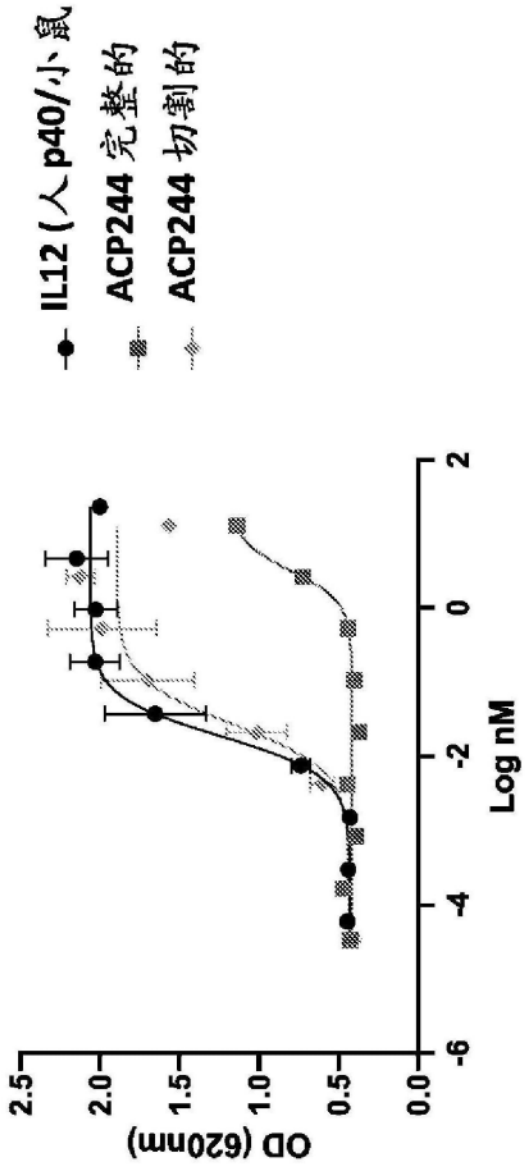

IL12 (人p40/小鼠
ACP244 完整的
ACP244 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

图44C

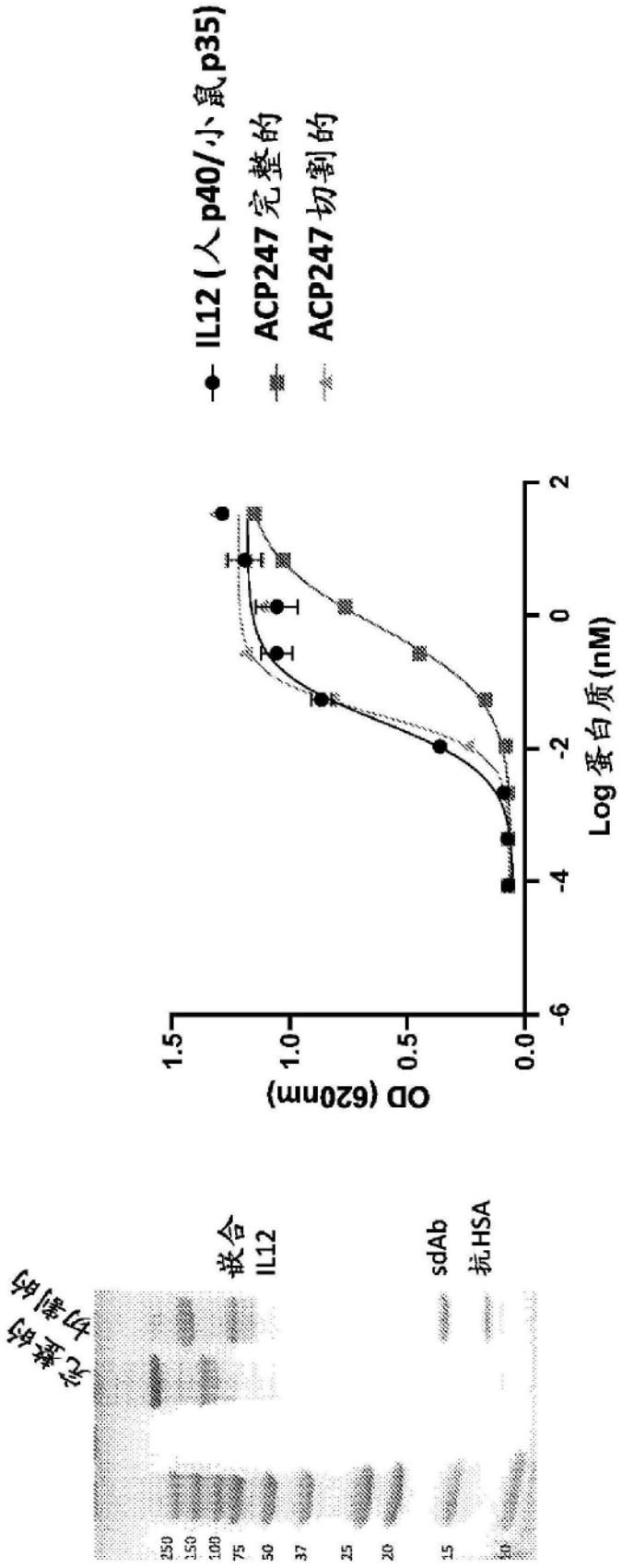

IL12 (人p40/小鼠p35)
ACP247 完整的
ACP247 切割的
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)
嵌合 IL12
sdAb
抗HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图44D

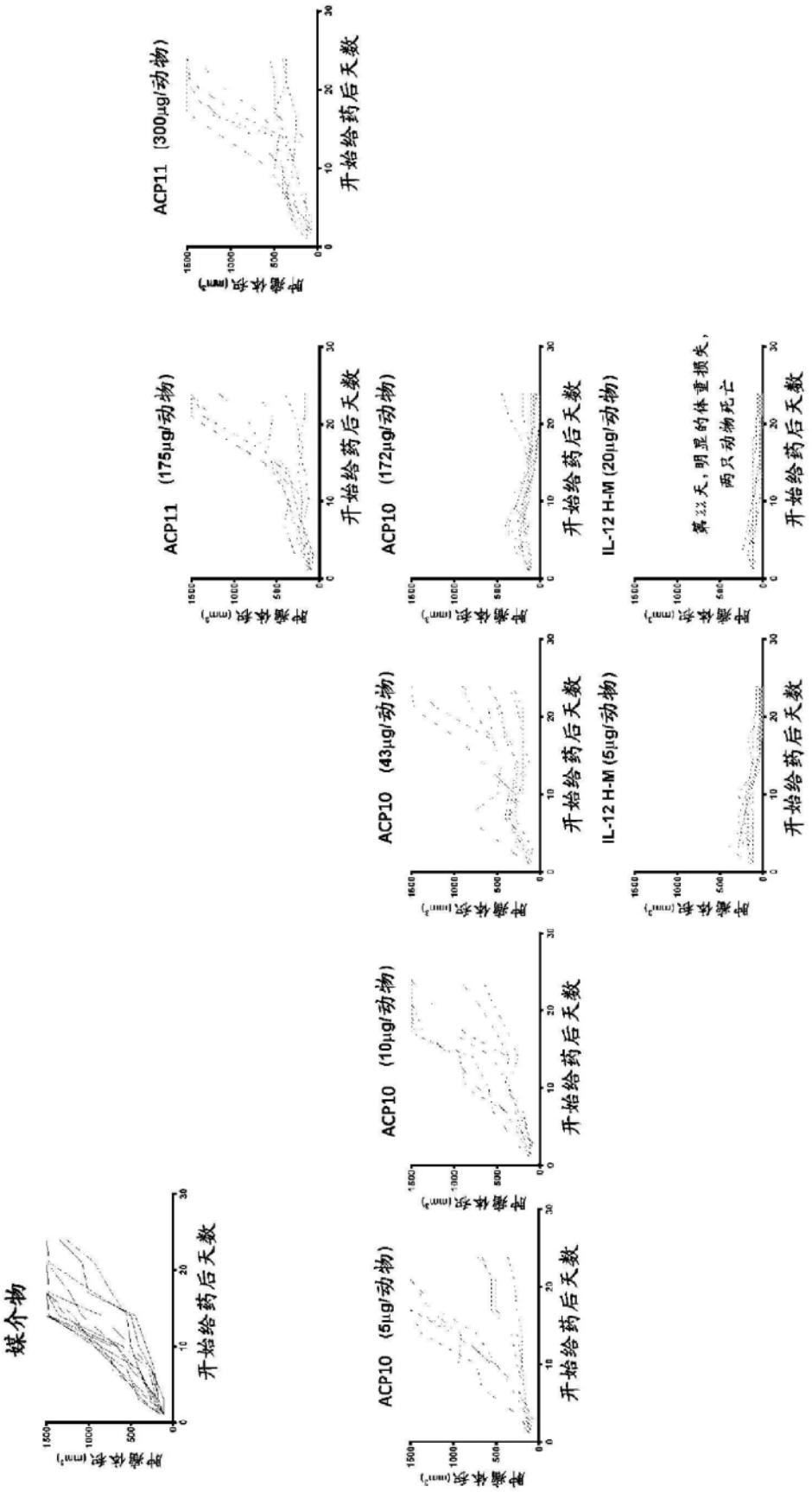

媒介物
ACP10 (5μg/动物)
ACP10 (10μg/动物)
ACP10 (43μg/动物)
IL-12 H-M (5μg/动物)
ACP11 (175μg/动物)
ACP10 (172μg/动物)
IL-12 H-M (20μg/动物)
ACP11 (300μg/动物)
第22天，明显的体重损失，两只动物死亡
开始给药后天数

图45

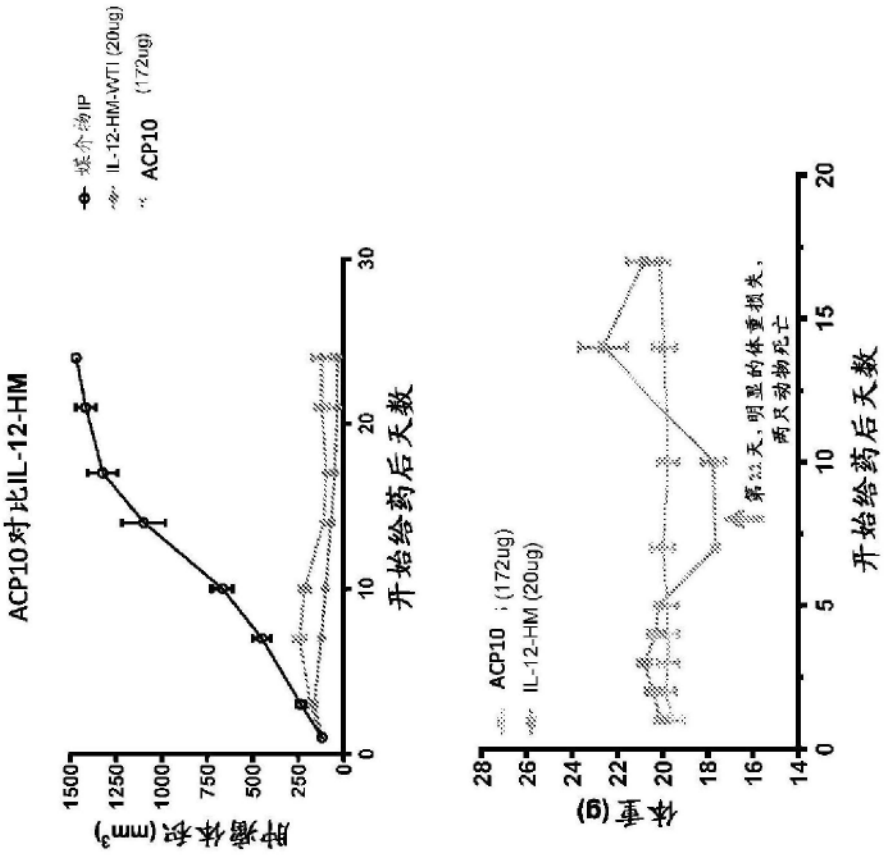

ACP10对比IL-12-HM
媒介物IP
IL-12-HM-VVTI (20ug)
ACP10 (172ug)
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数
ACP10 (172ug)
IL-12-HM (20ug)
体重 (g)
第22天，明显的体重损失，
两只动物死亡
开始给药后天数

图46A

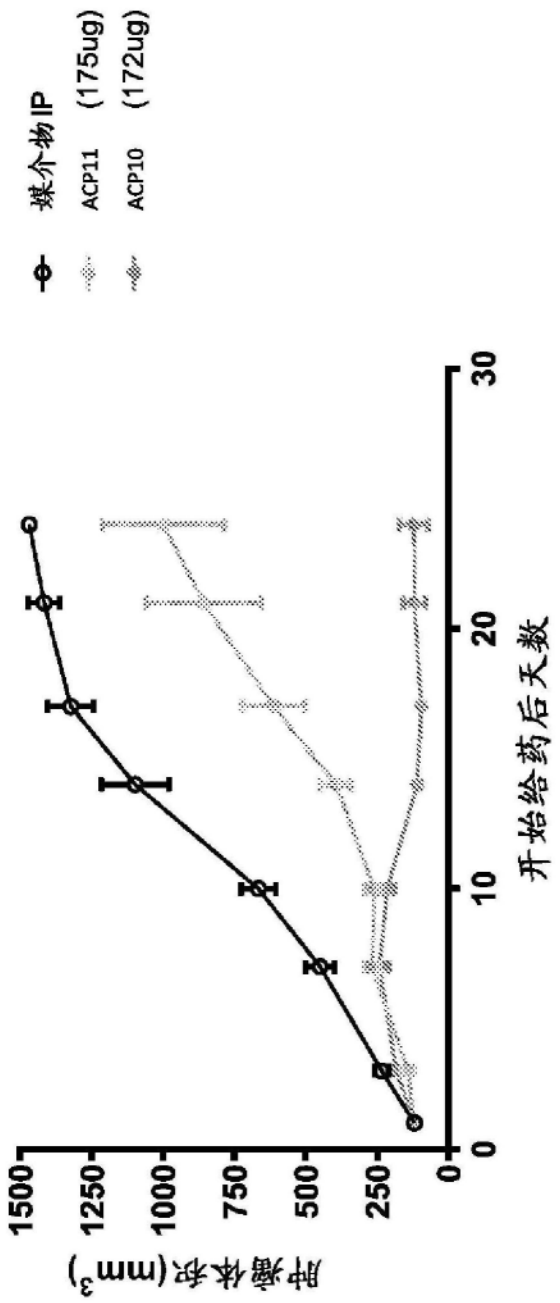

媒介物IP
ACP11 (175ug)
ACP10 (172ug)
肿瘤体积(mm³)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
开始给药后天数

图46B

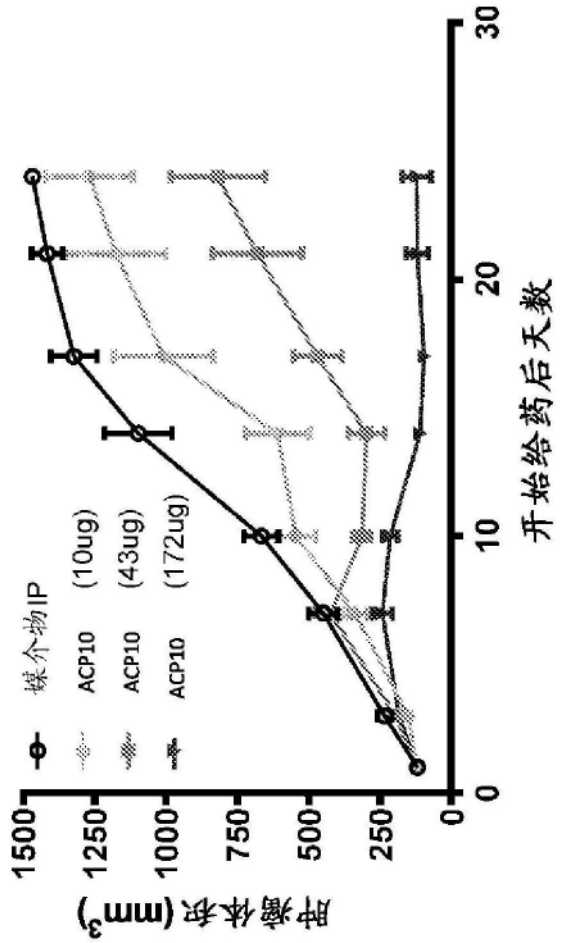

媒介物IP
ACP10 (10ug)
ACP10 (43ug)
ACP10 (172ug)
肿瘤体积 (mm³)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
开始给药后天数

图46C

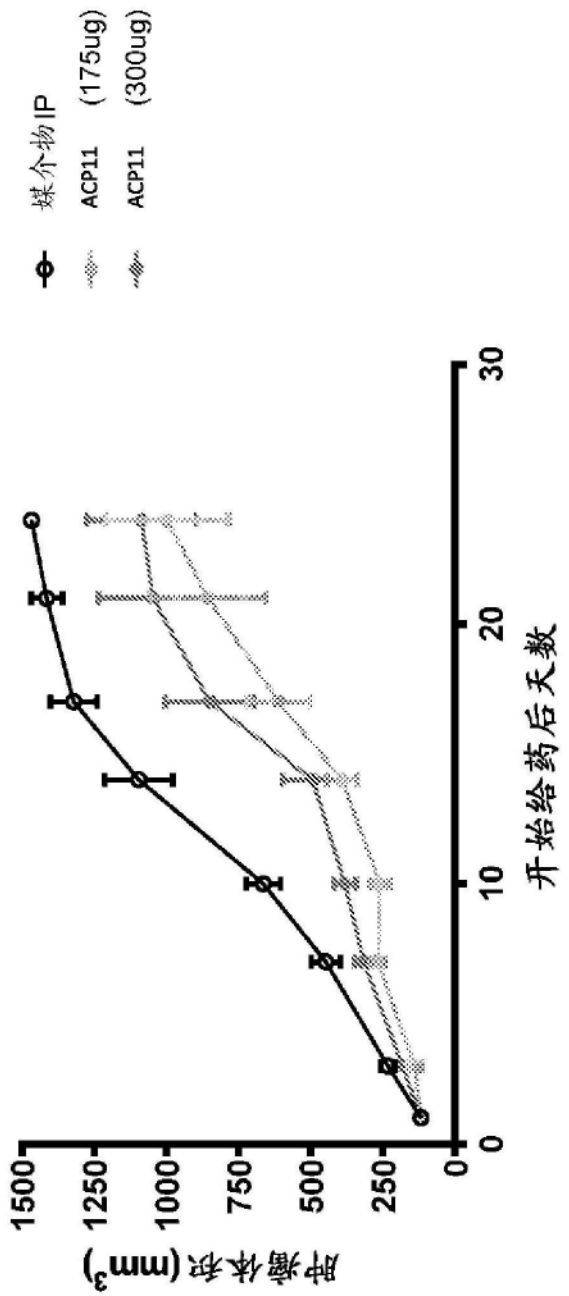

媒介物IP
ACP11 (175ug)
ACP11 (300ug)
肿瘤体积 (mm³)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
开始给药后天数

图46D

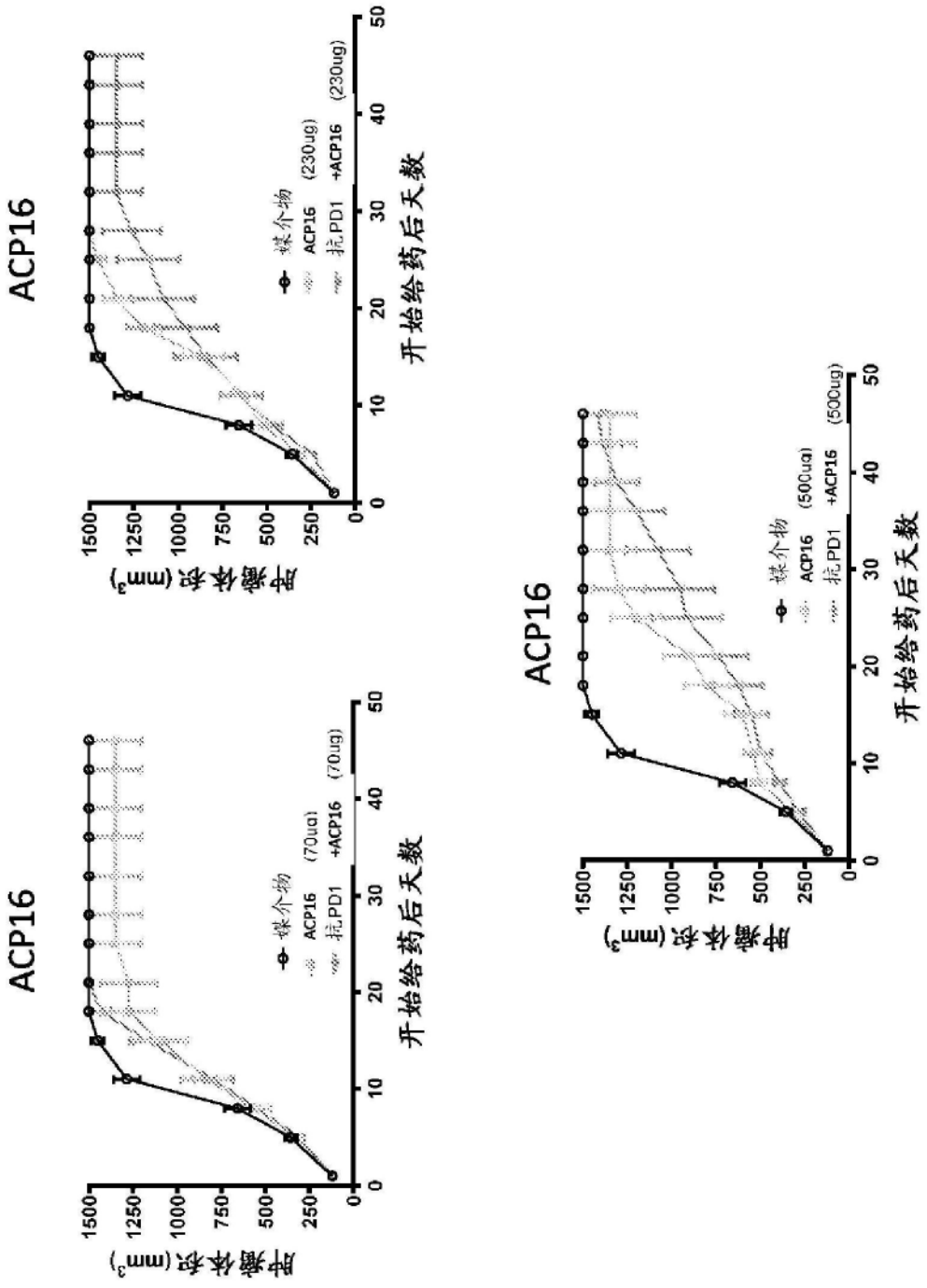

ACP16
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数
媒介物
ACP16 (70ug)
抗PD1 +ACP16 (70ug)
ACP16 (230ug)
抗PD1 +ACP16 (230ug)
ACP16 (500ug)
抗PD1 +ACP16 (500ug)

图47A

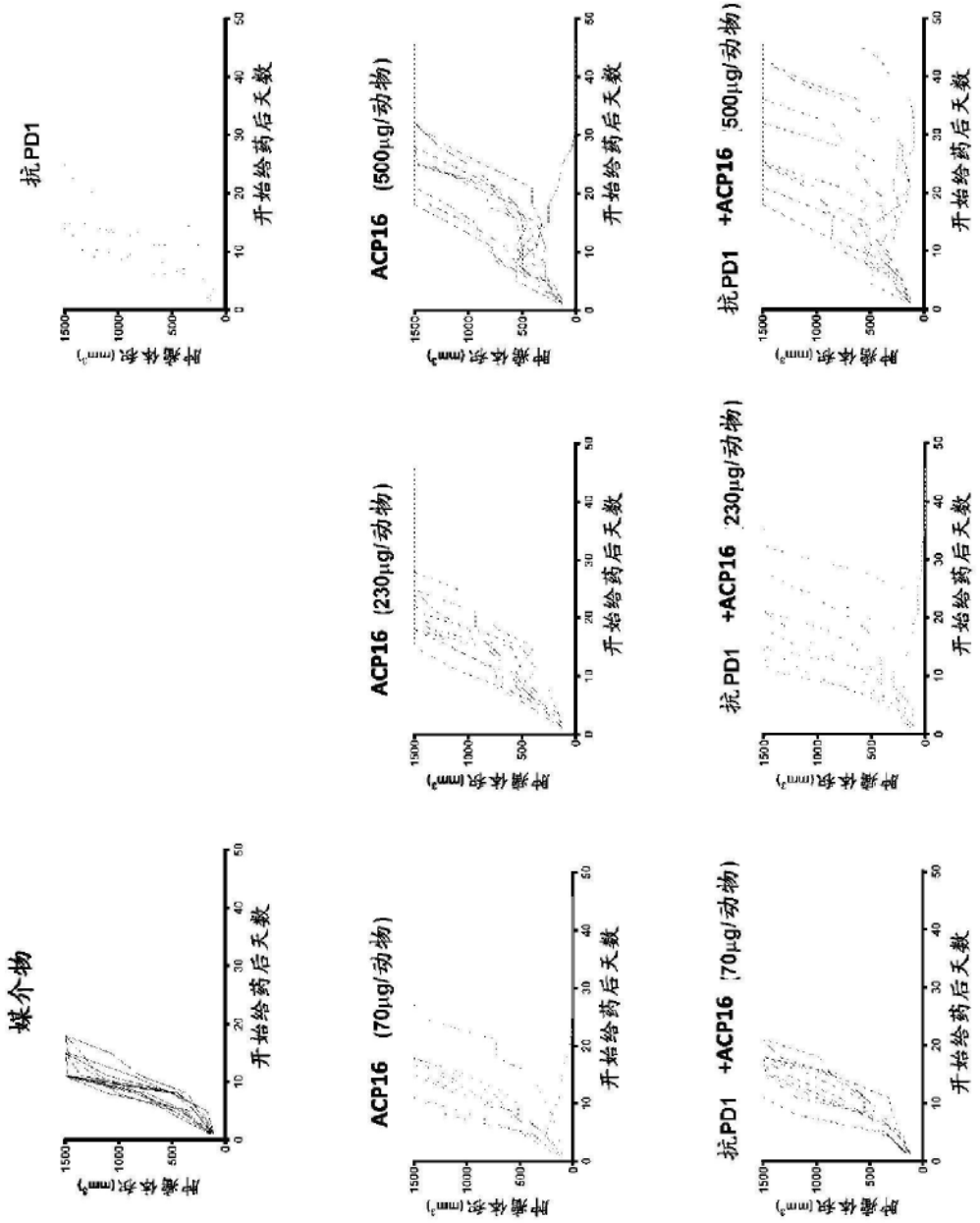

媒介物
抗PD1
ACP16 (70μg/动物)
ACP16 (230μg/动物)
ACP16 (500μg/动物)
抗PD1 +ACP16 (70μg/动物)
抗PD1 +ACP16 (230μg/动物)
抗PD1 +ACP16 (500μg/动物)
开始给药后天数

图47B

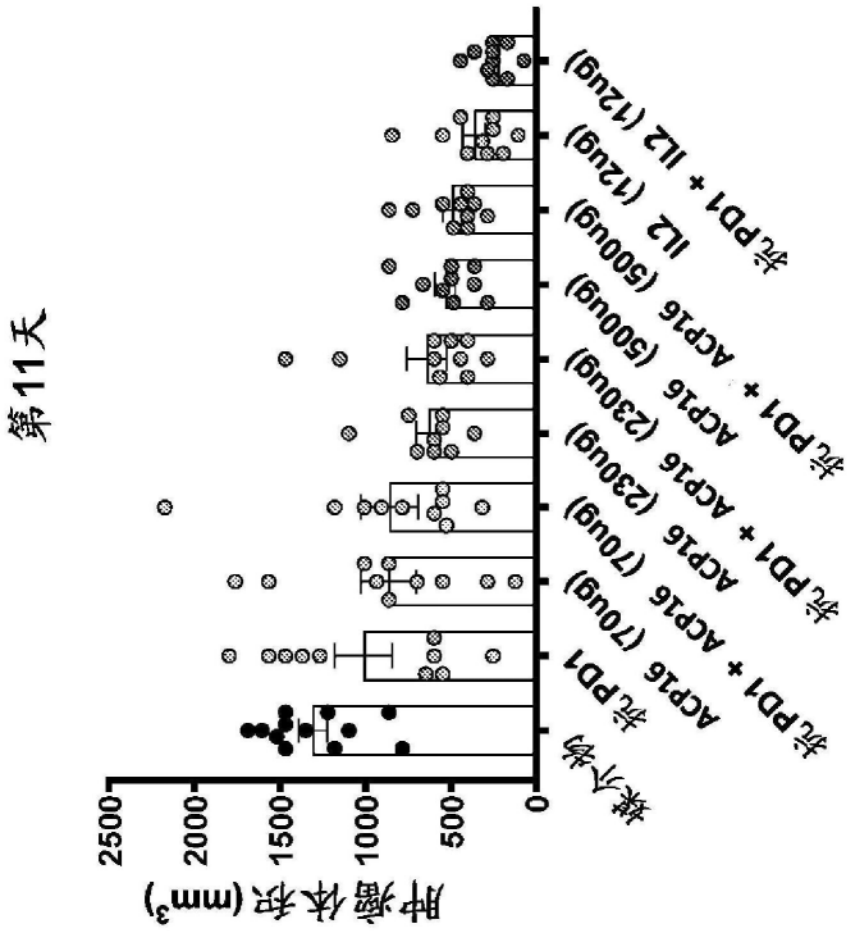

第11天
肿瘤体积 (mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
媒介物
抗PD1
ACP16 (70ug)
抗PD1 + ACP16 (70ug)
ACP16 (230ug)
抗PD1 + ACP16 (230ug)
ACP16 (500ug)
抗PD1 + ACP16 (500ug)
IL2 (12ug)
抗PD1 + IL2 (12ug)

图47C

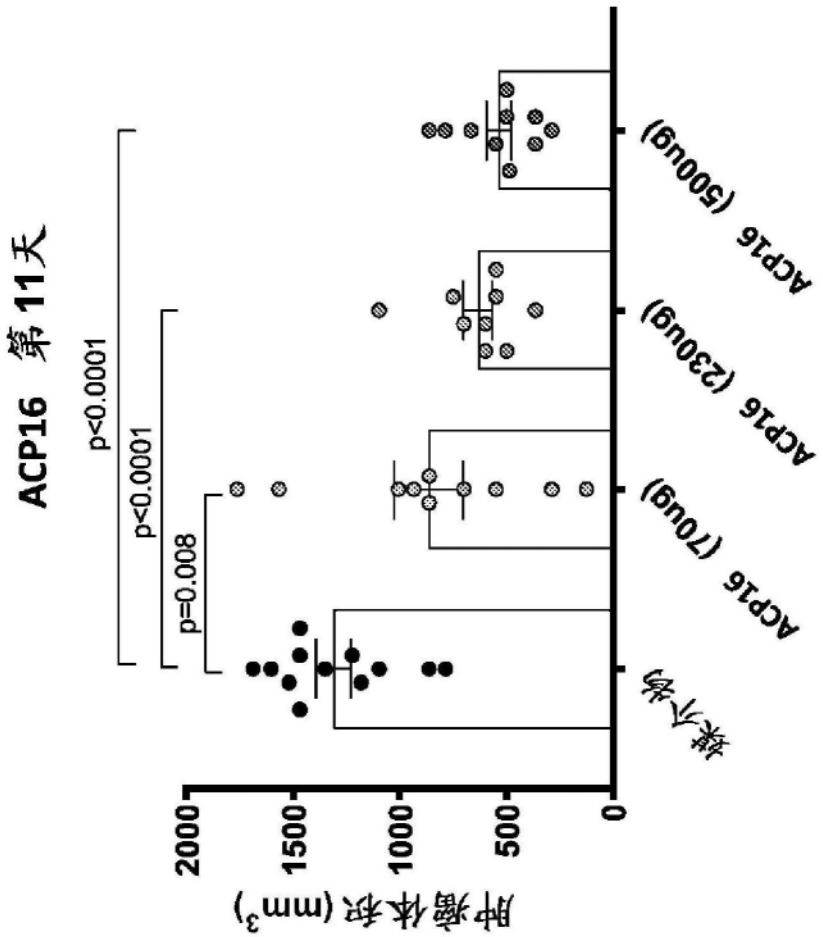

ACP16 第11天
p<0.0001
p<0.0001
p=0.008
肿瘤体积 (mm³)
2000
1500
1000
500
0
媒介物
ACP16 (70ug)
ACP16 (230ug)
ACP16 (500ug)

图47D

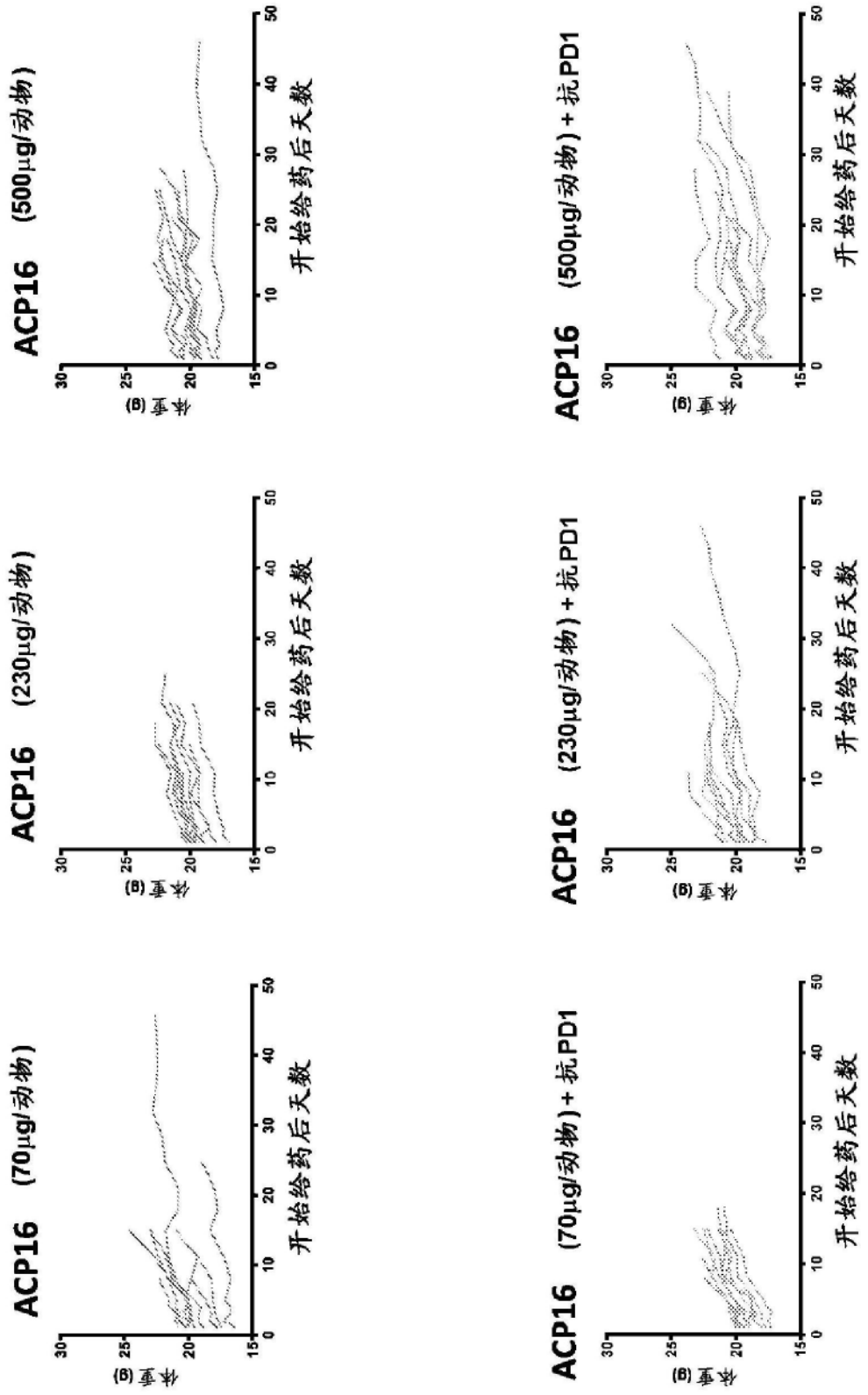

ACP16 (500μg/动物)
ACP16 (230μg/动物)
ACP16 (70μg/动物)
ACP16 (500μg/动物)+抗PD1
ACP16 (230μg/动物)+抗PD1
ACP16 (70μg/动物)+抗PD1
体重(g)
开始给药后天数

图48A

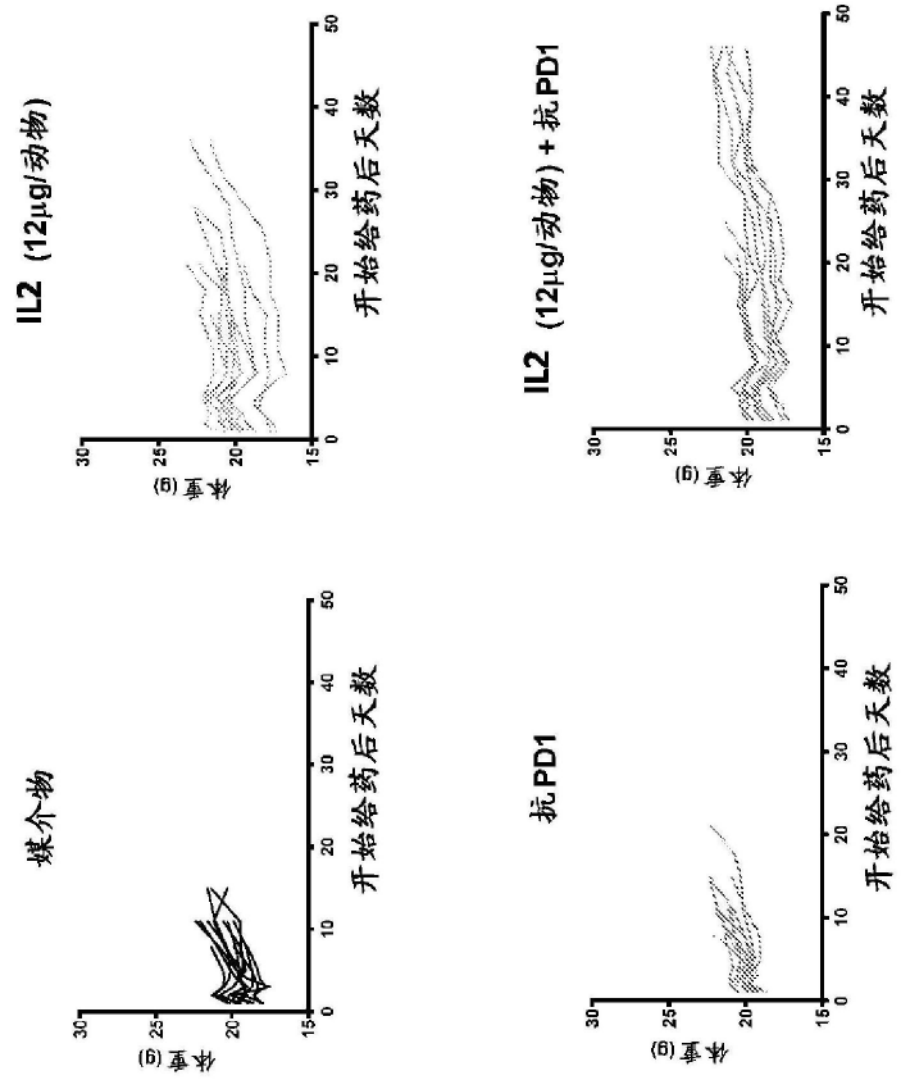


图48B

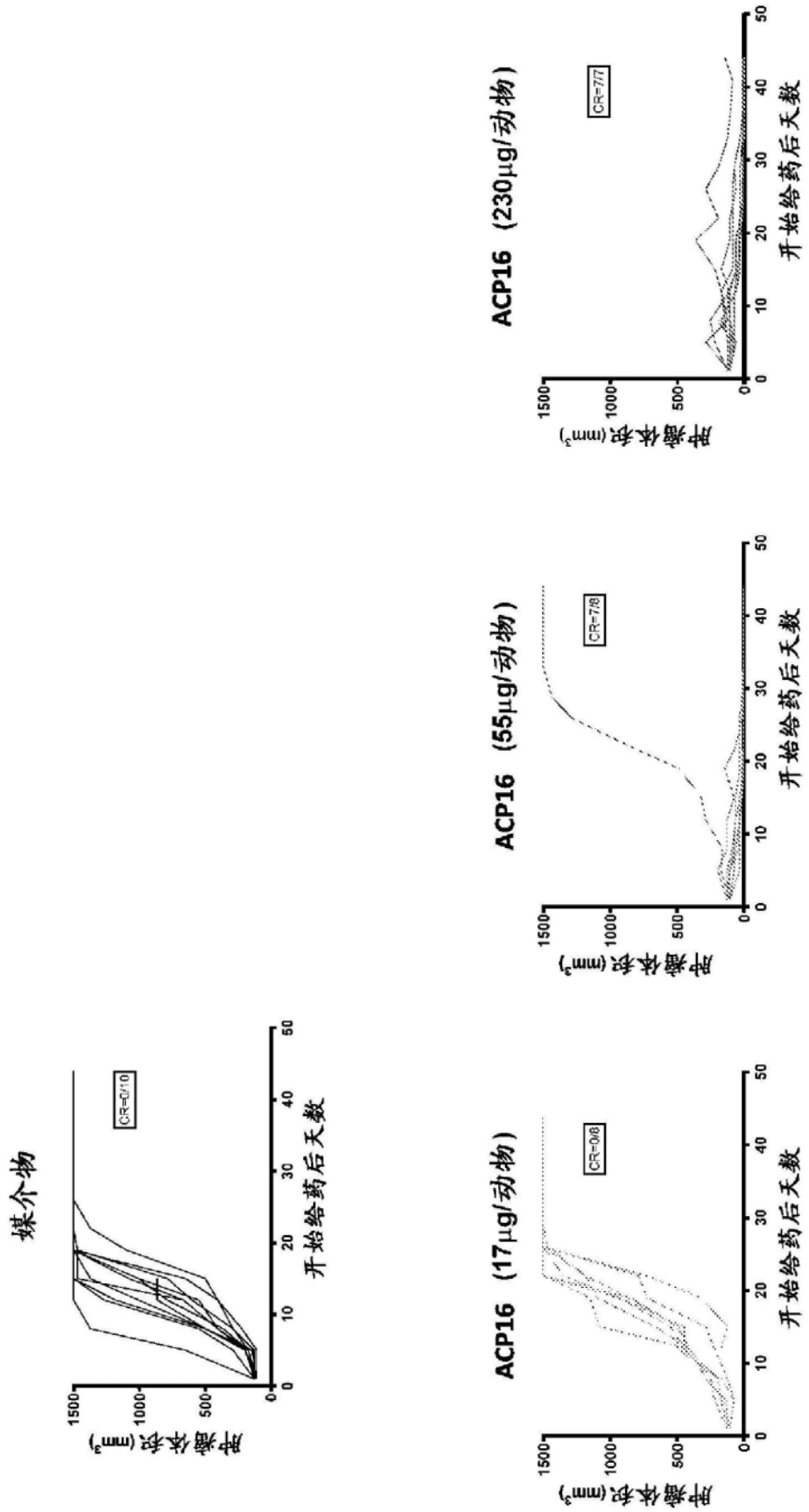

媒介物
CR=0/10
ACP16 (17μg/动物)
CR=0/8
ACP16 (55μg/动物)
CR=7/8
ACP16 (230μg/动物)
CR=7/7
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数
0
500
1000
1500
0
10
20
30
40
50

图49A

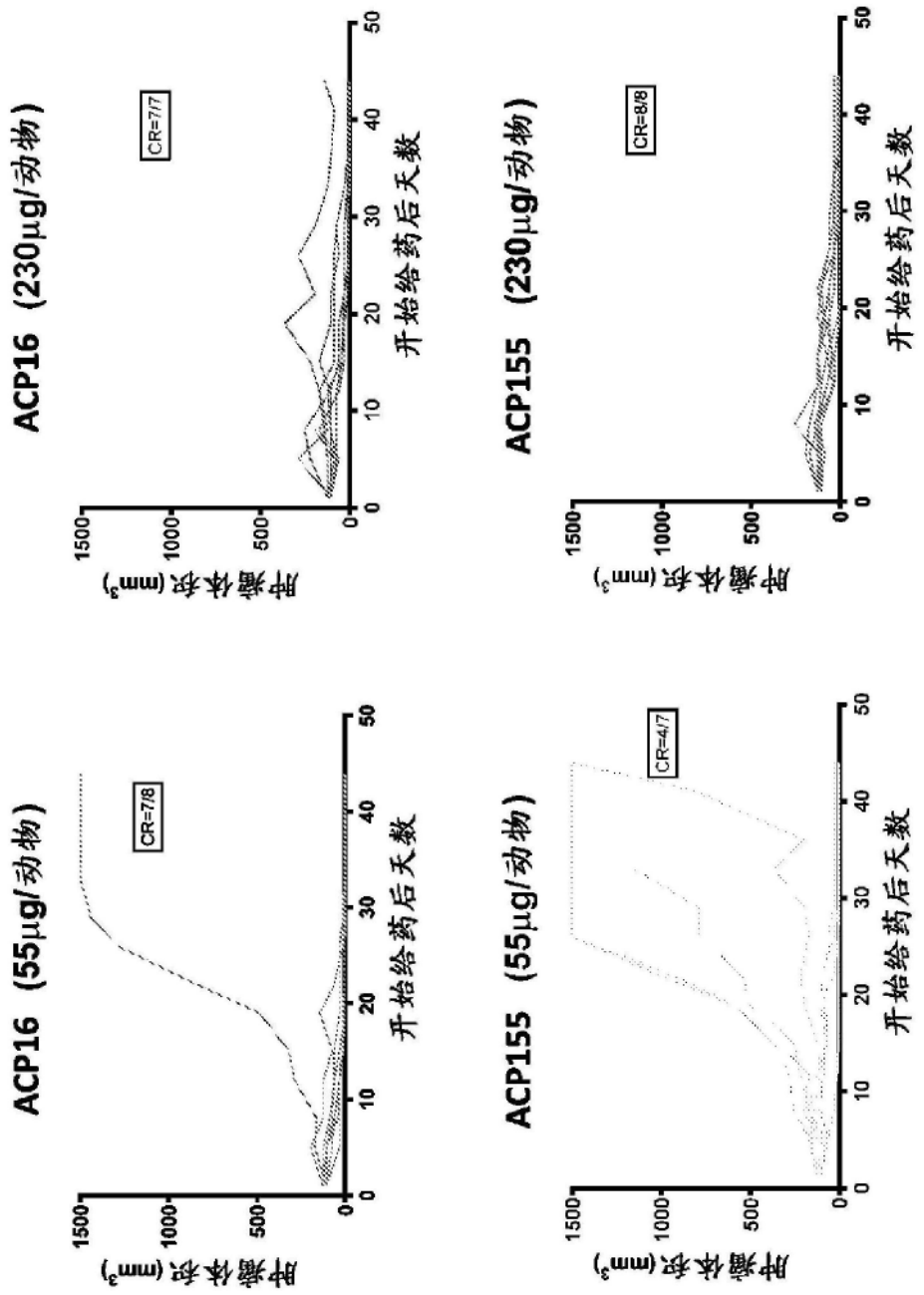

ACP16 (230μg/动物)
CR=7/7
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数
ACP155 (230μg/动物)
CR=8/8
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数
ACP16 (55μg/动物)
CR=7/8
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数
ACP155 (55μg/动物)
CR=4/7
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数

图49B

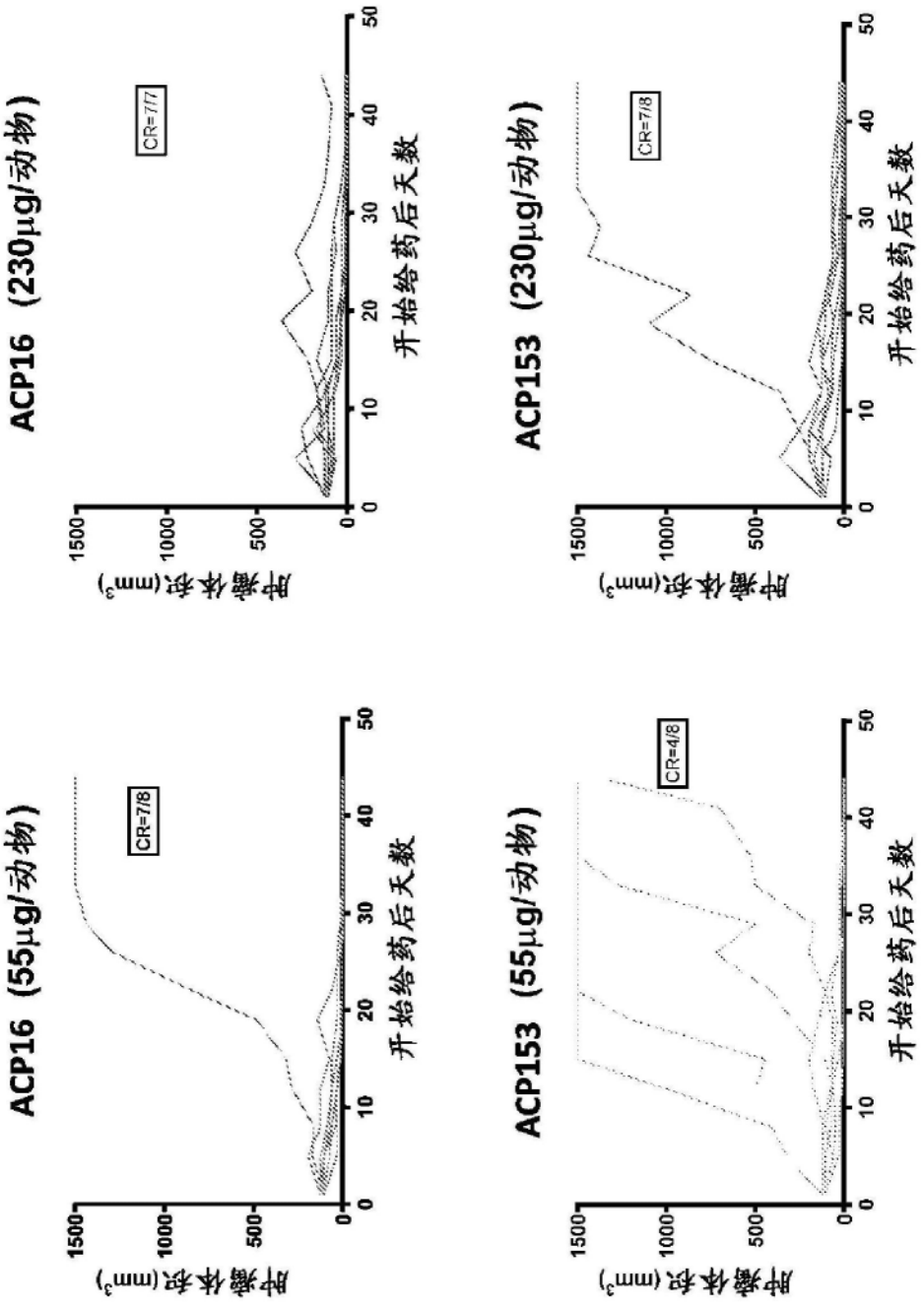

ACP16 (230μg/动物)
CR=7/7
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数
ACP153 (230μg/动物)
CR=7/8
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数
ACP16 (55μg/动物)
CR=7/8
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数
ACP153 (55μg/动物)
CR=4/8
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数

图49C

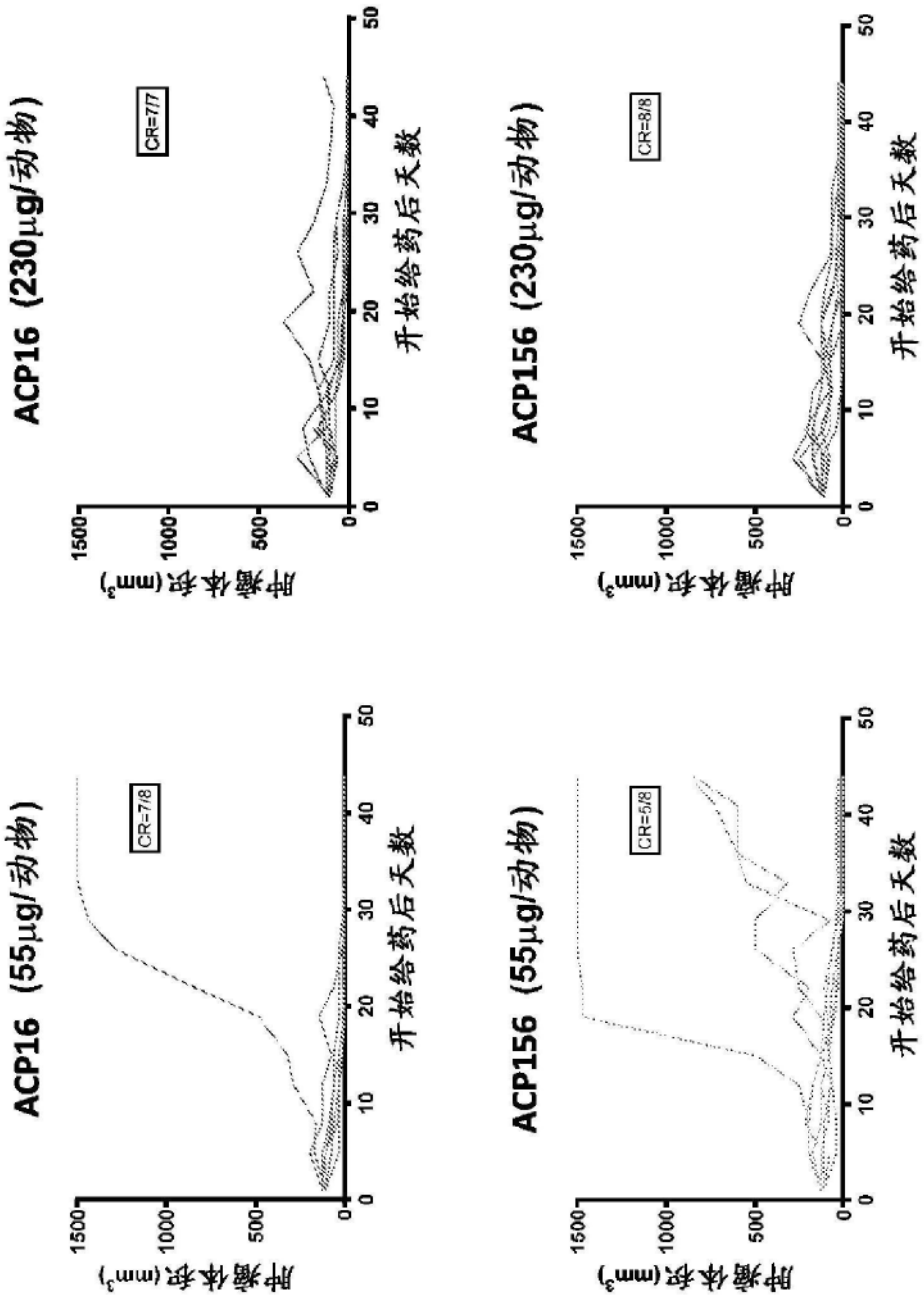

ACP16 (230μg/动物)
CR=7/7
ACP156 (230μg/动物)
CR=8/8
ACP16 (55μg/动物)
CR=7/8
ACP156 (55μg/动物)
CR=5/8
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数
0
500
1000
1500
10
20
30
40
50

图49D

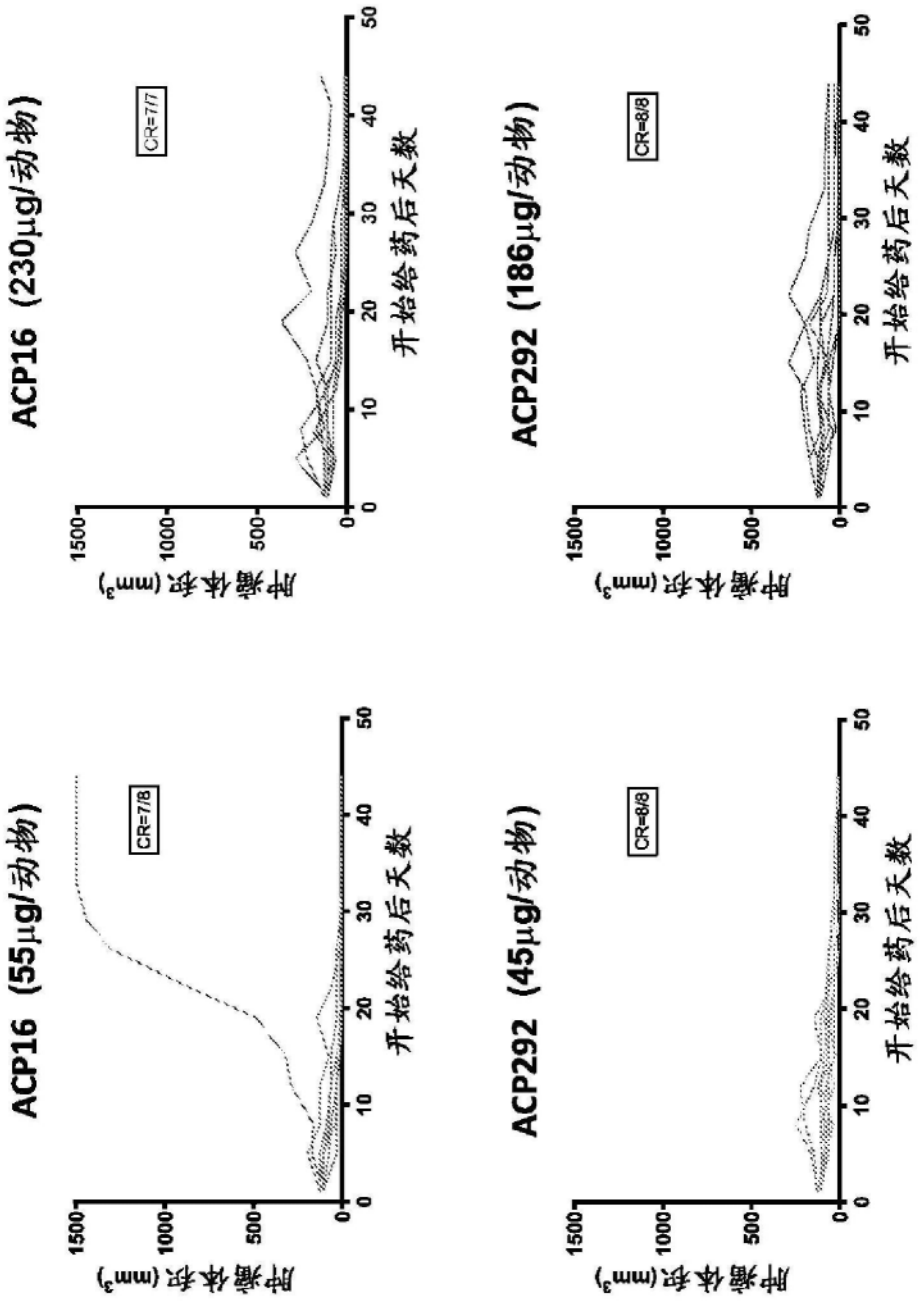

ACP16 (230μg/动物)
CR=7/7
ACP292 (186μg/动物)
CR=8/8
ACP16 (55μg/动物)
CR=7/8
ACP292 (45μg/动物)
CR=8/8
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数
0
500
1000
1500
0
10
20
30
40
50

图49E

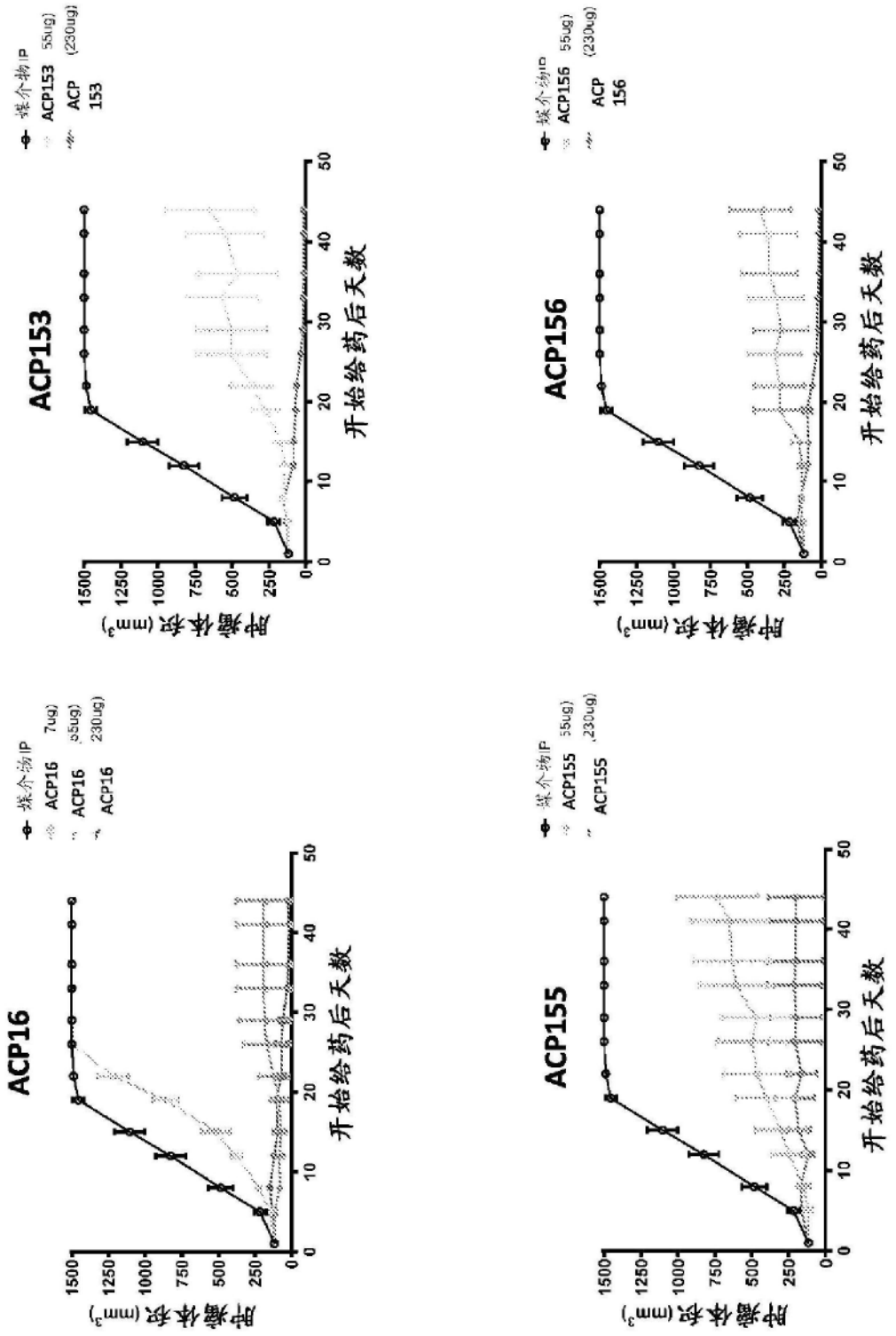

ACP153
媒介物IP
ACP153 55ug)
ACP 153 (230ug)
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数
ACP156
媒介物IP
ACP156 55ug)
ACP 156 (230ug)
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数
ACP16
媒介物IP
ACP16 7ug)
ACP16 55ug)
ACP16 230ug)
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数
ACP155
媒介物IP
ACP155 55ug)
ACP155 230ug)
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数

图49F

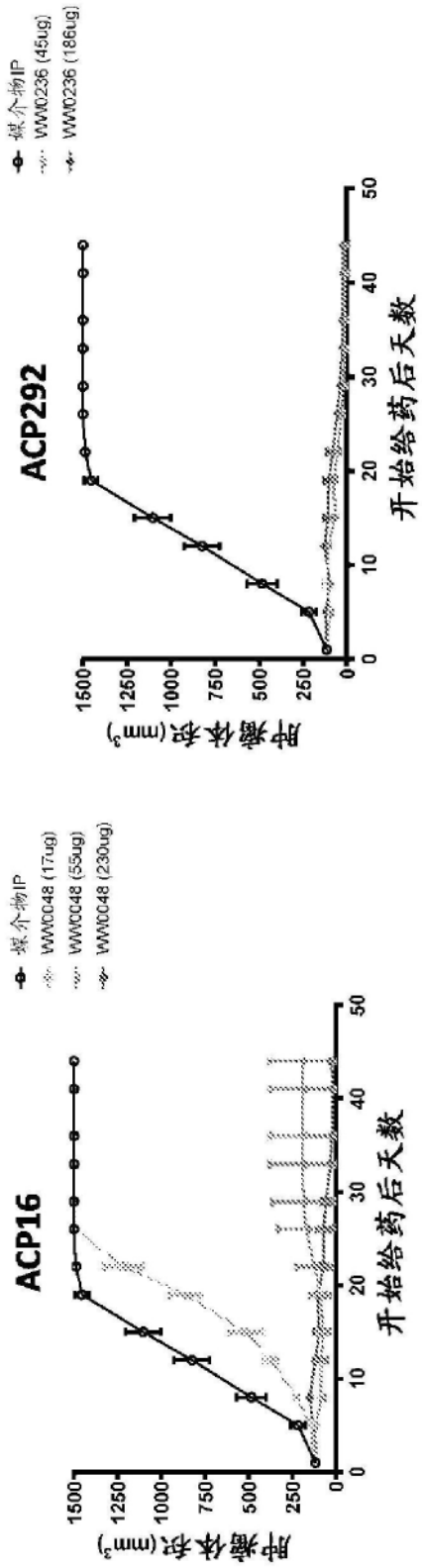

ACP292
媒介物IP
WM0236 (45ug)
WM0236 (186ug)
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数
ACP16
媒介物IP
WM0048 (17ug)
WM0048 (55ug)
WM0048 (230ug)
肿瘤体积(mm³)
开始给药后天数

图49G

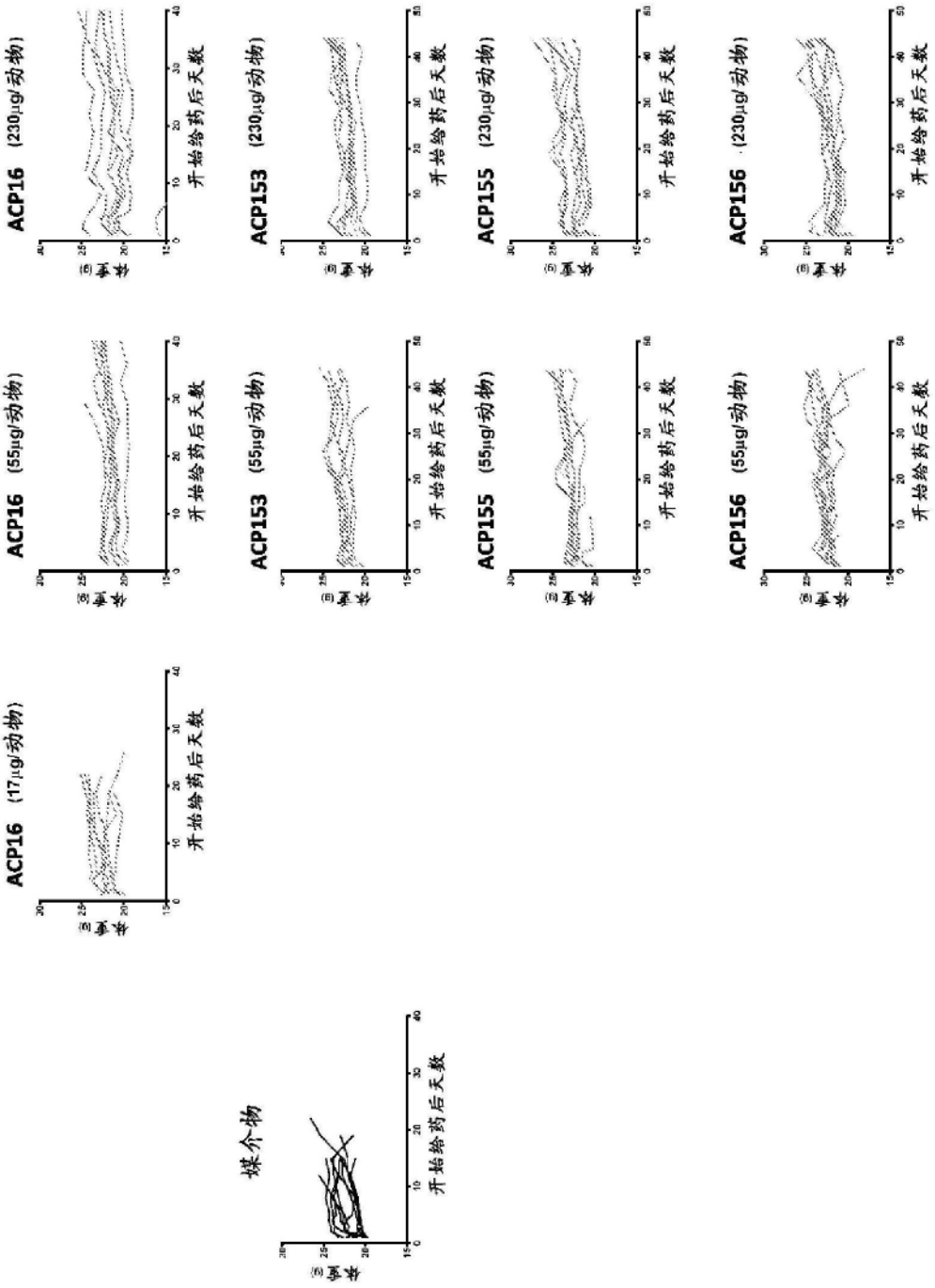

ACP16 (230μg/动物)
ACP153 (230μg/动物)
ACP155 (230μg/动物)
ACP156 (230μg/动物)
ACP16 (55μg/动物)
ACP153 (55μg/动物)
ACP155 (55μg/动物)
ACP156 (55μg/动物)
ACP16 (17μg/动物)
媒介物
开始给药后天数

图49H

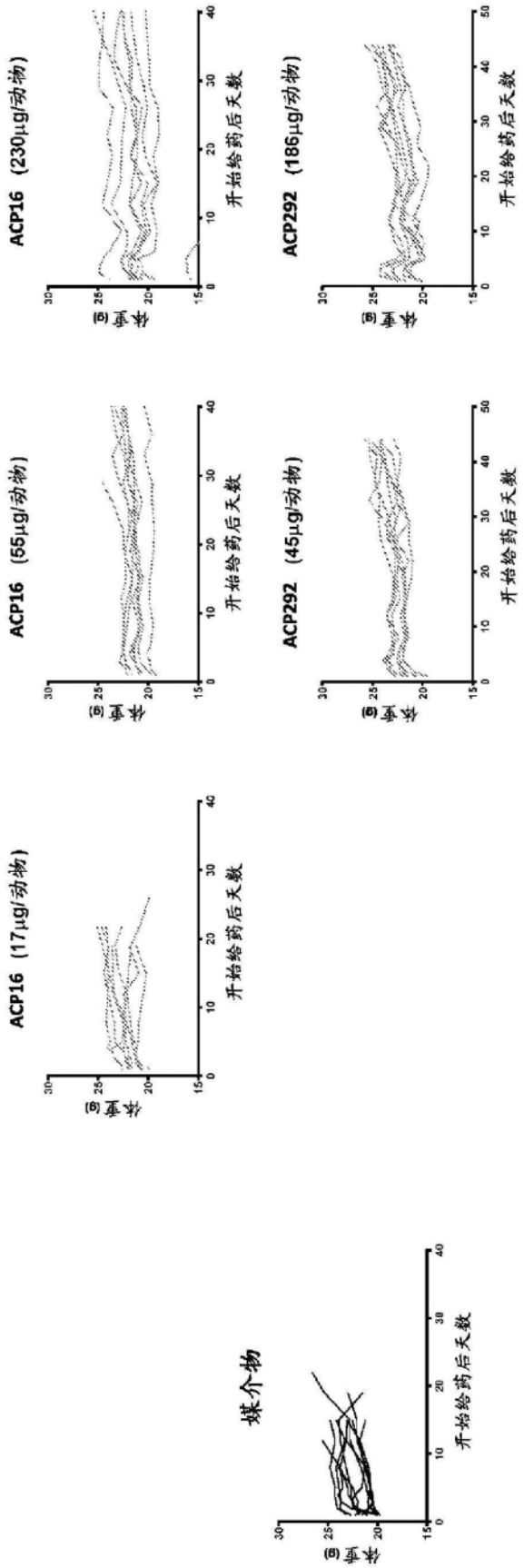

ACP16 (230μg/动物)
ACP292 (186μg/动物)
ACP16 (55μg/动物)
ACP292 (45μg/动物)
ACP16 (17μg/动物)
媒介物
体重(g)
开始给药后天数

图49I

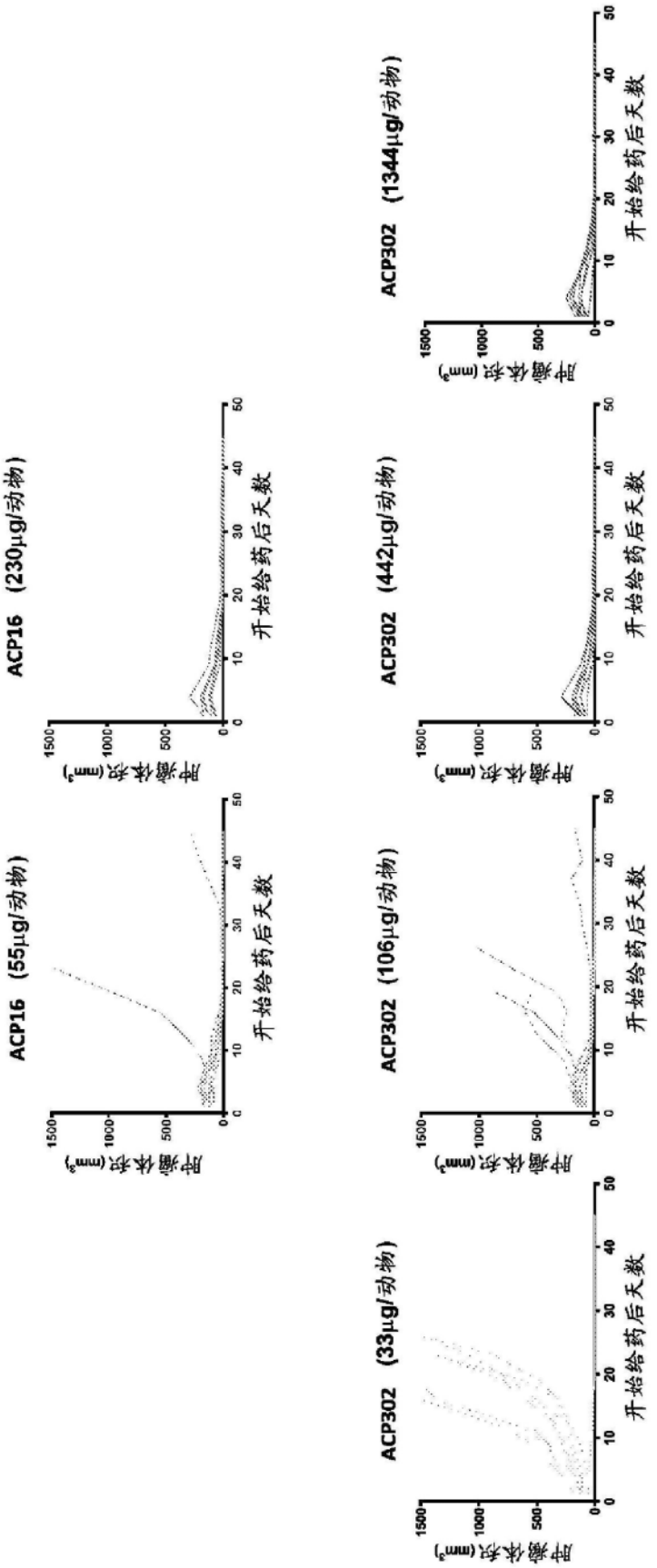

ACP16 (230μg/动物)
ACP16 (55μg/动物)
ACP302 (1344μg/动物)
ACP302 (442μg/动物)
ACP302 (106μg/动物)
ACP302 (33μg/动物)
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数

图50A

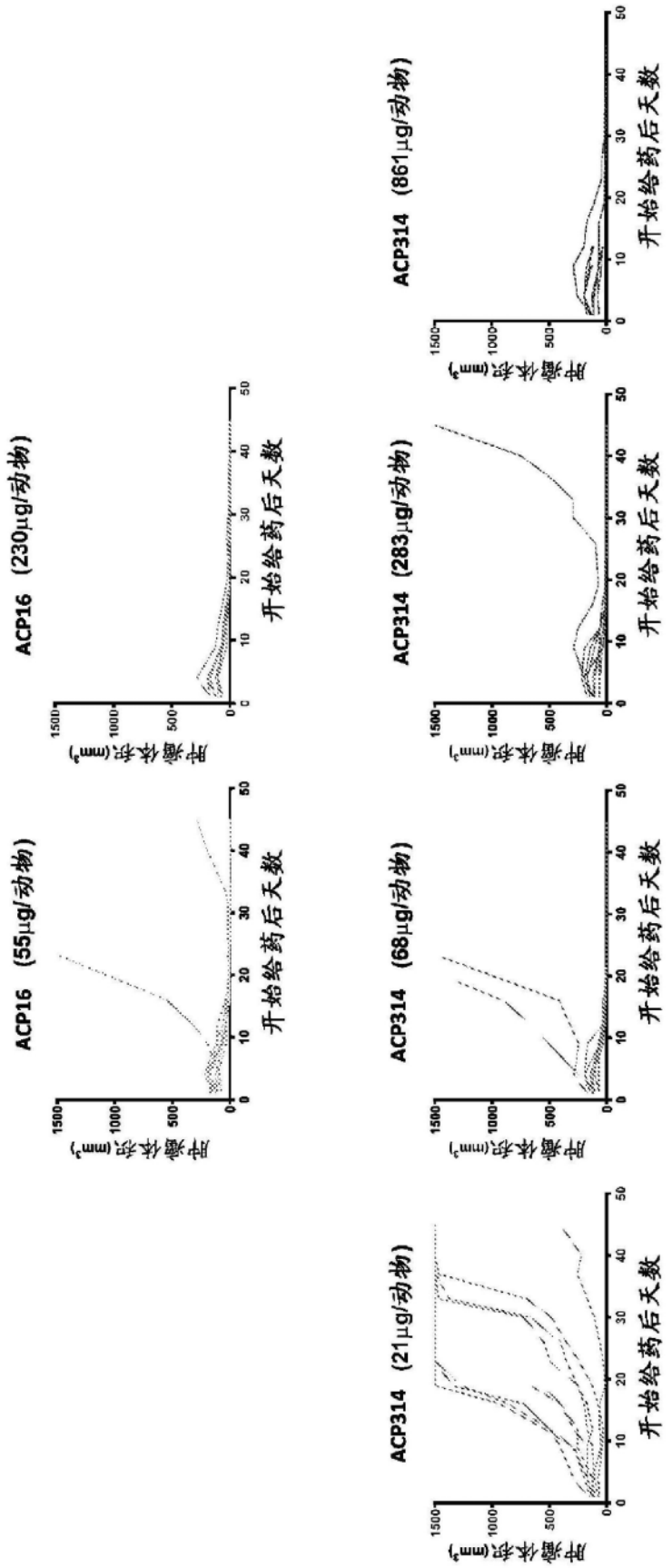

ACP16 (230μg/动物)
ACP16 (55μg/动物)
ACP314 (861μg/动物)
ACP314 (283μg/动物)
ACP314 (68μg/动物)
ACP314 (21μg/动物)
开始给药后天数
肿瘤体积 (mm³)

图50B

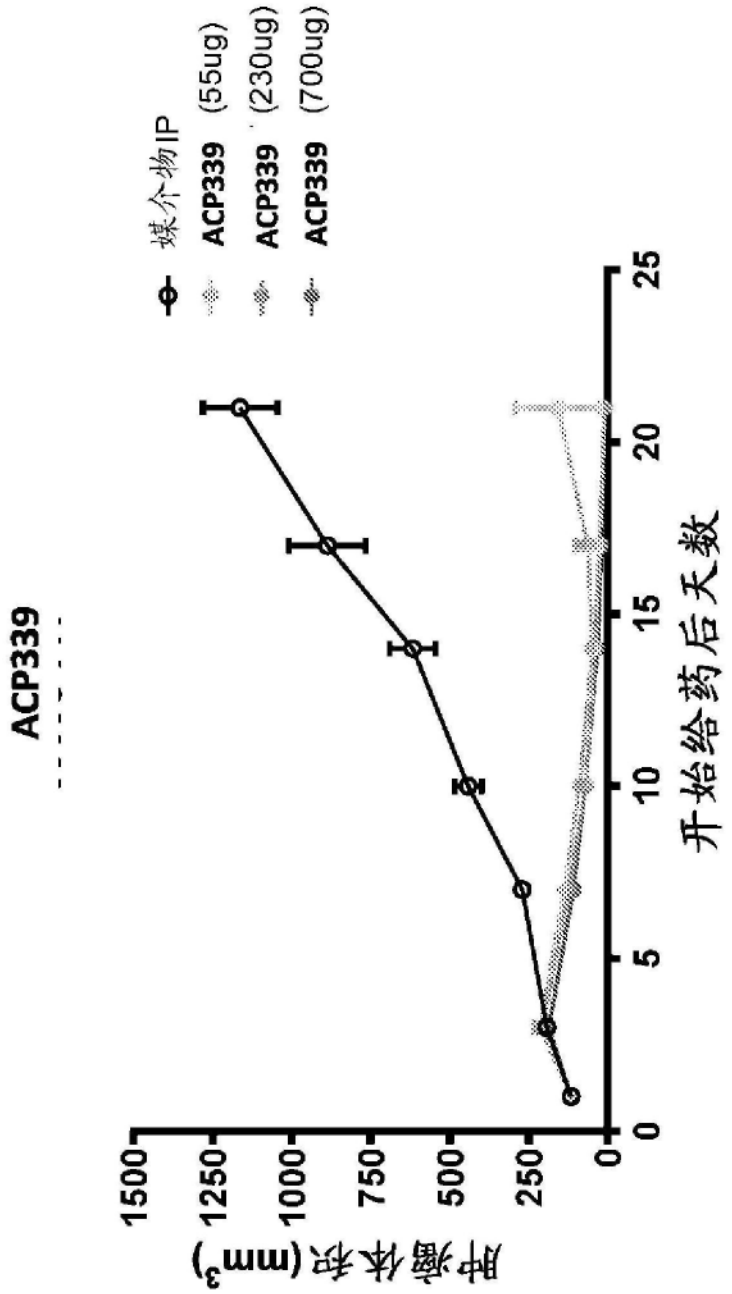

媒介物IP
ACP339 (55ug)
ACP339 (230ug)
ACP339 (700ug)
ACP339
肿瘤体积(mm³)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
5
10
15
20
25
开始给药后天数

图51A

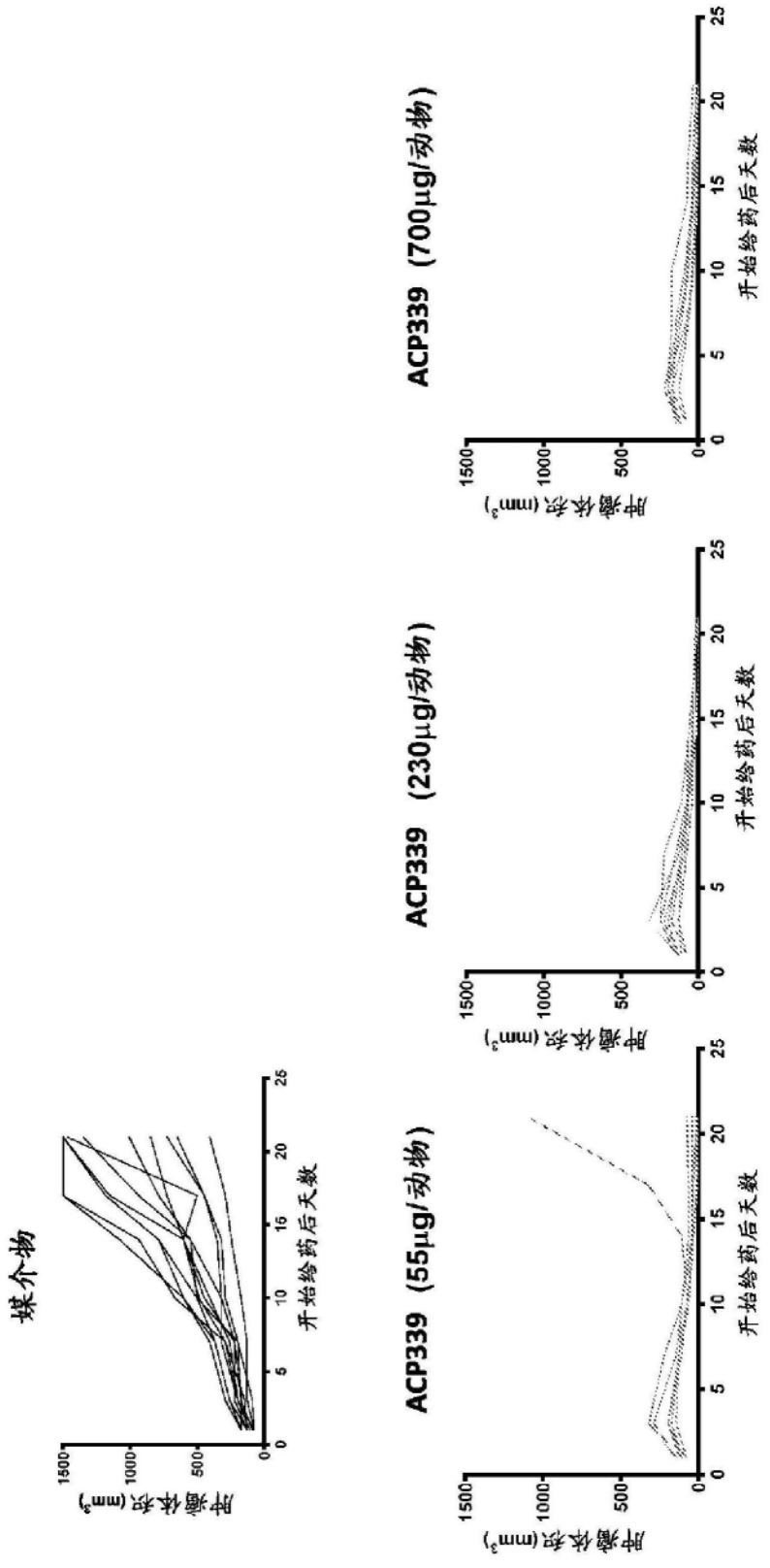

媒介物
ACP339 (55μg/动物)
ACP339 (230μg/动物)
ACP339 (700μg/动物)
肿瘤体积 (mm³)
开始给药后天数
0
500
1000
1500
0
5
10
15
20
25

图51B

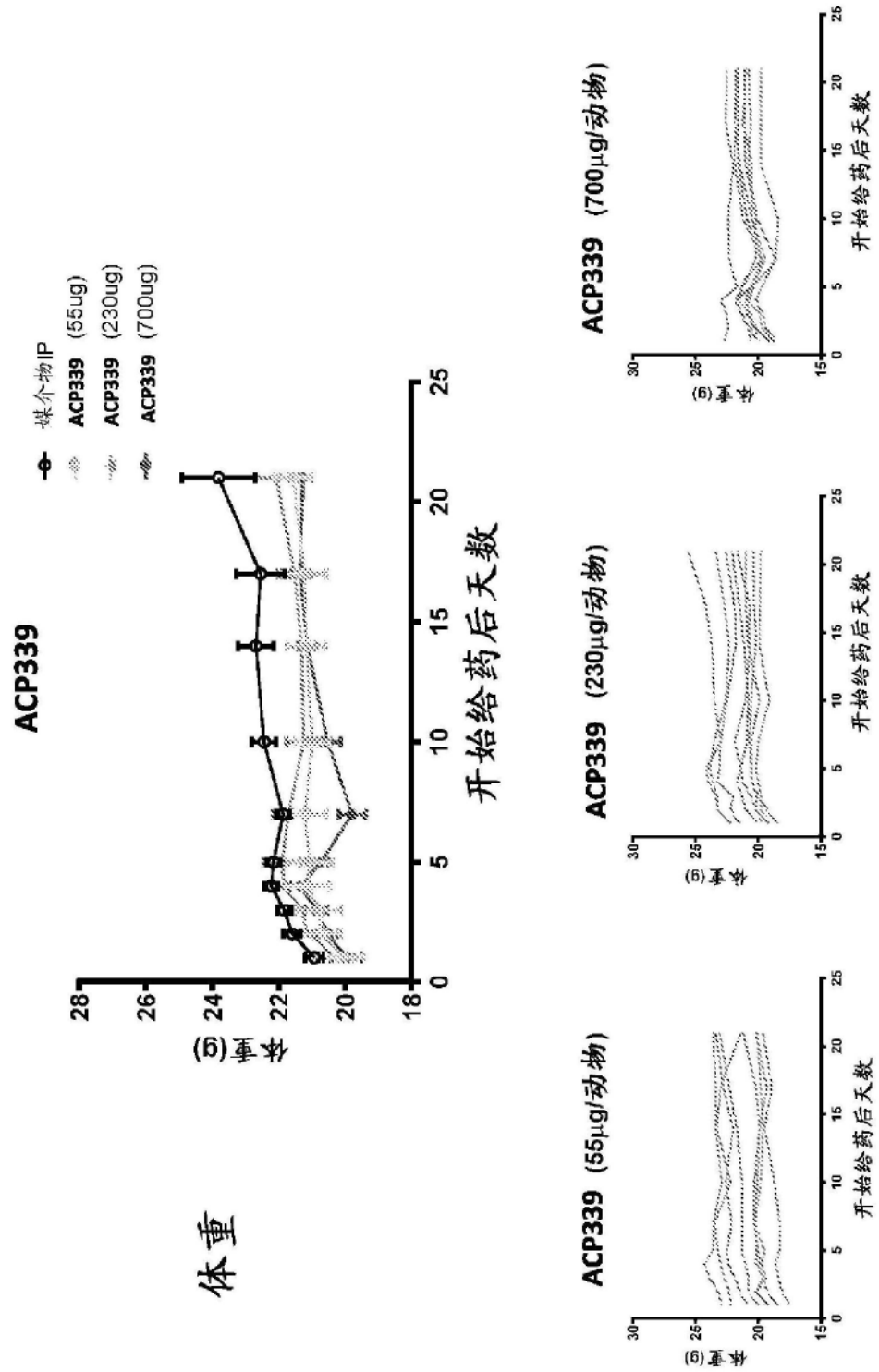
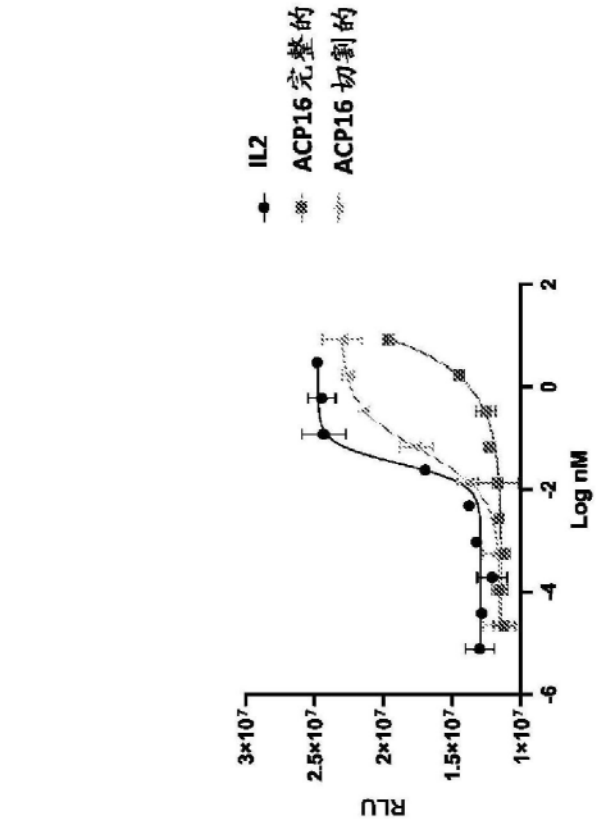

体重
ACP339
媒介物IP
ACP339 (55ug)
ACP339 (230ug)
ACP339 (700ug)
体重(g)
开始给药后天数
ACP339 (55μg/动物)
ACP339 (230μg/动物)
ACP339 (700μg/动物)

图51C


IL2
ACP16 完整的
ACP16 切割的
RLU
3×10^7
2.5×10^7
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
2
0
-2
-4
-6
Log nM

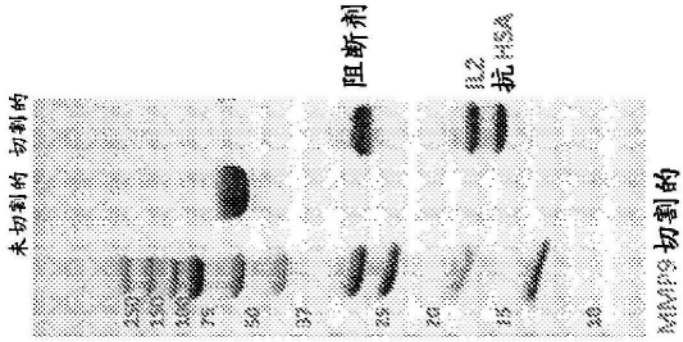

未切割的
切割的
阻断剂
IL2
抗 HSA
MMP9 切割的

图52A

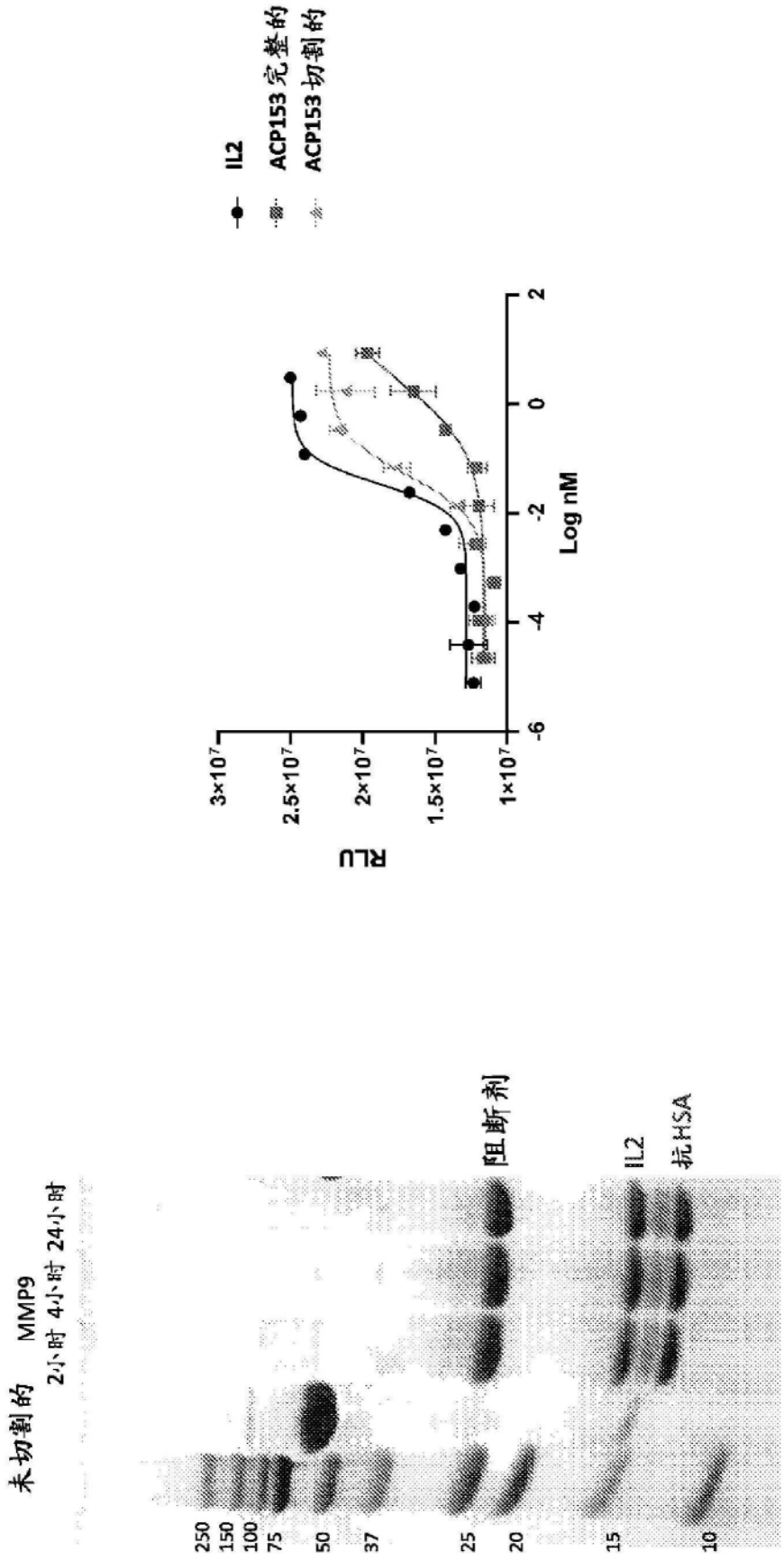

IL2
ACP153 完整的
ACP153 切割的
RLU
3×10^7
2.5×10^7
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
-6
-4
-2
0
2
Log nM
未切割的 MMP9
2小时 4小时 24小时
阻断剂
IL2
抗HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图52B

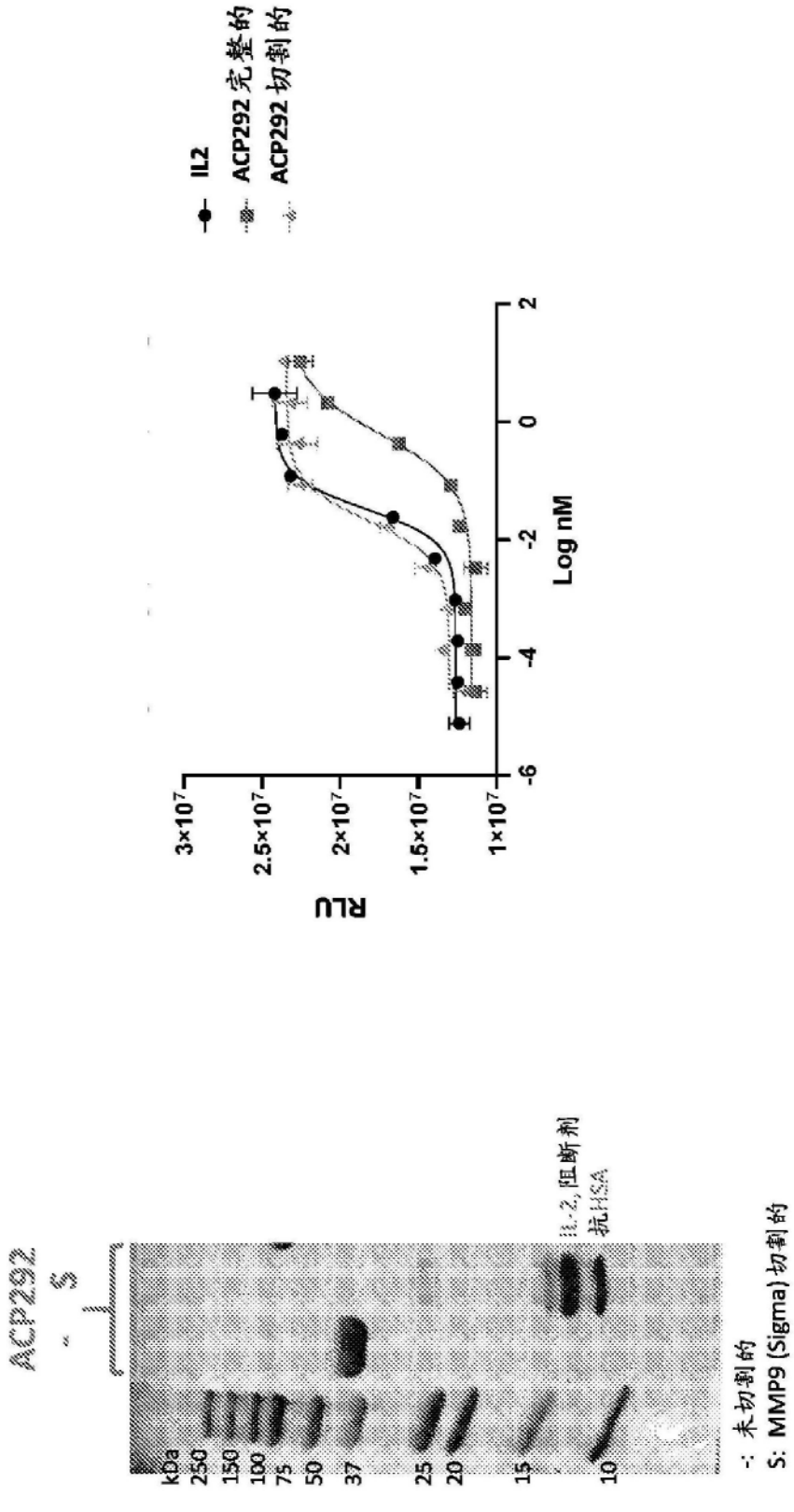
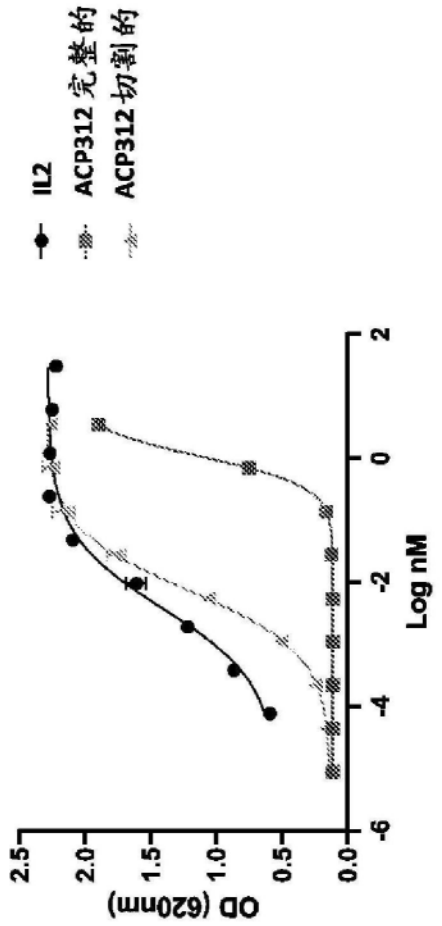

IL2
ACP292 完整的
ACP292 切割的
RLU
3×10^7
2.5×10^7
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
-6
-4
-2
0
2
Log nM
ACP292
S
kDa
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10
IL-2, 阻断剂
抗HSA
-: 未切割的
S: MMP9 (Sigma) 切割的

图52C


IL2
ACP312 完整的
ACP312 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

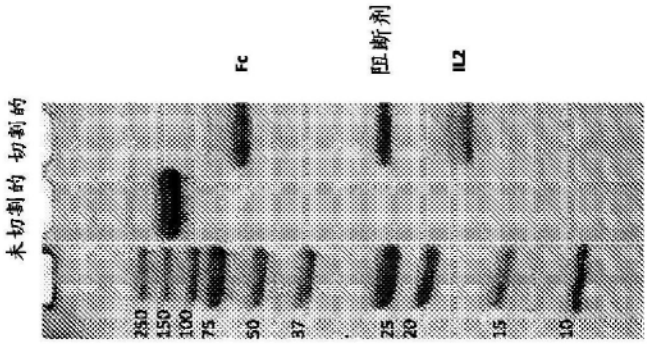

未切割的
切割的
Fc
阻断剂
IL2
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图52D

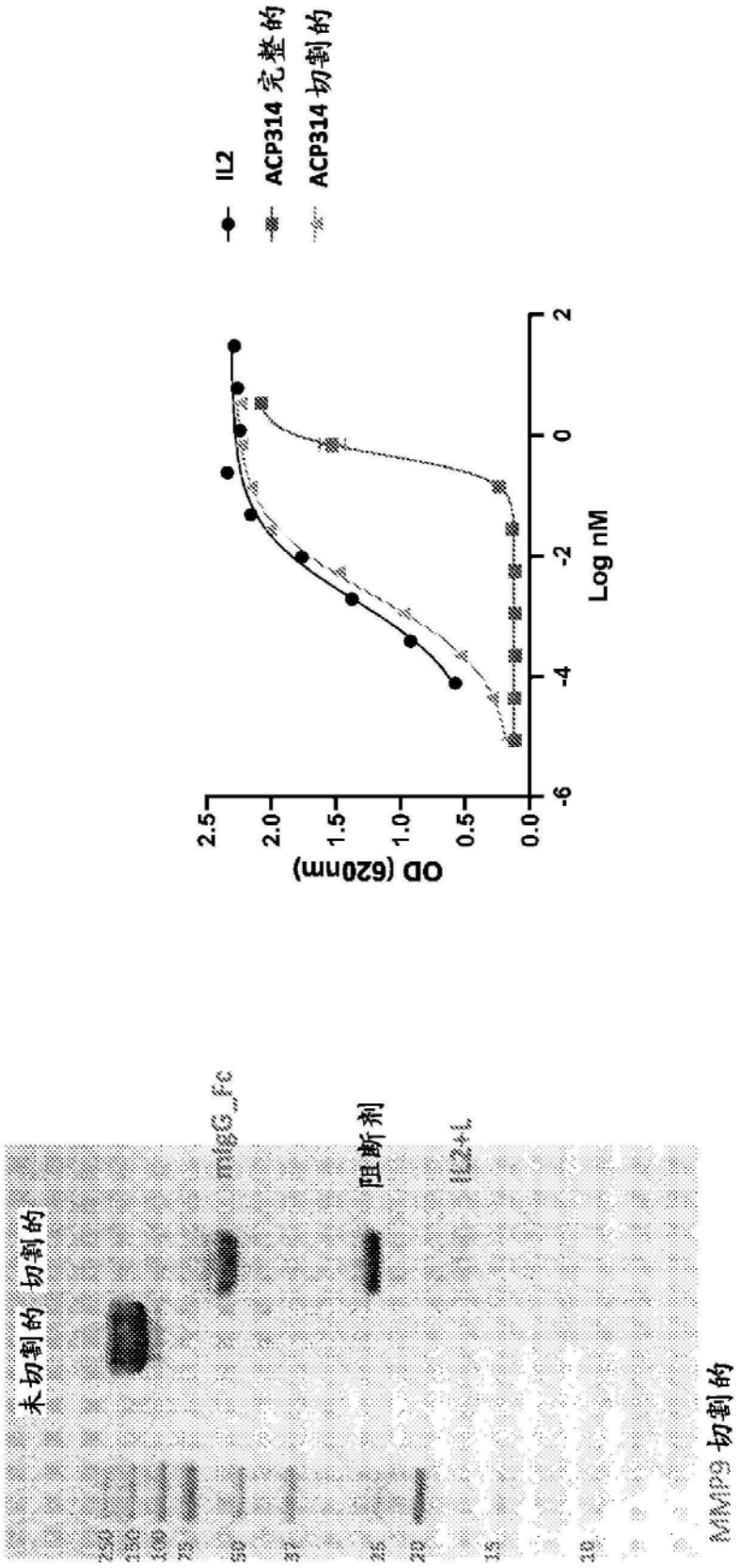

IL2
ACP314 完整的
ACP314 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM
未切割的
切割的
阻断剂
MMP9 切割的

图52E

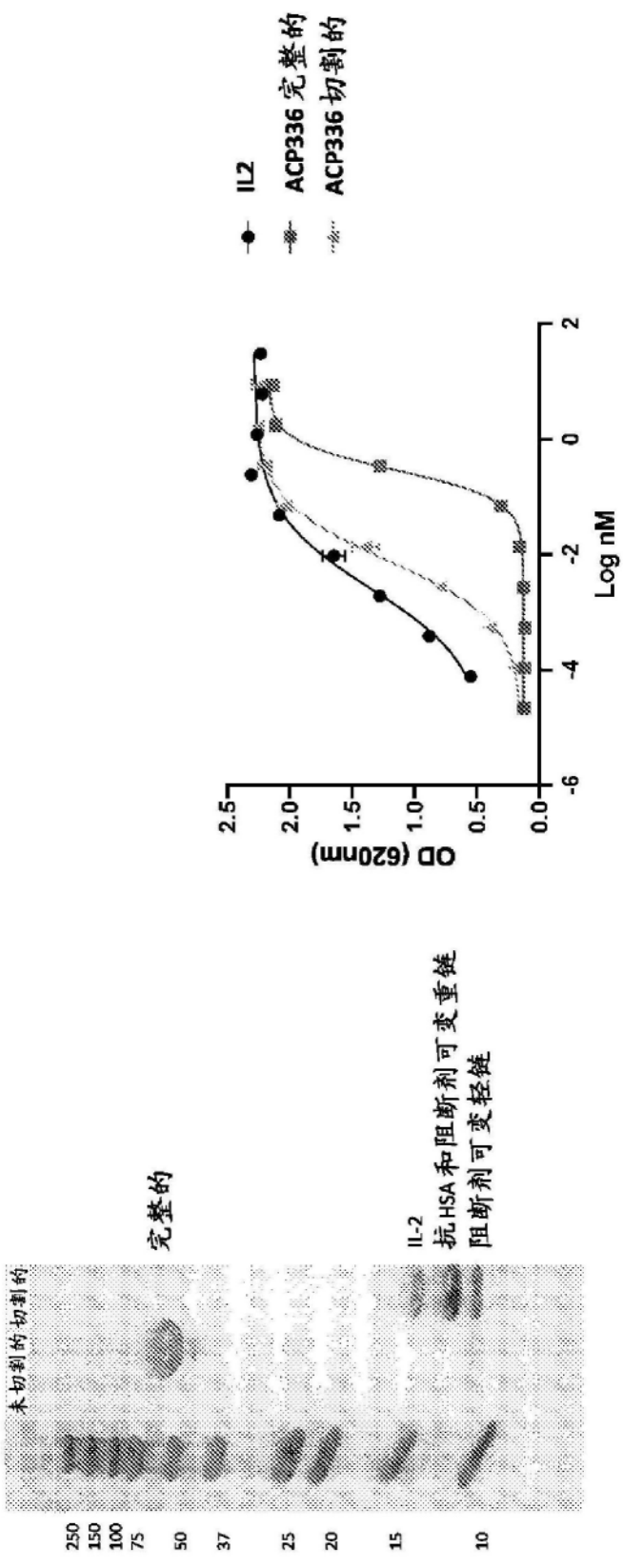
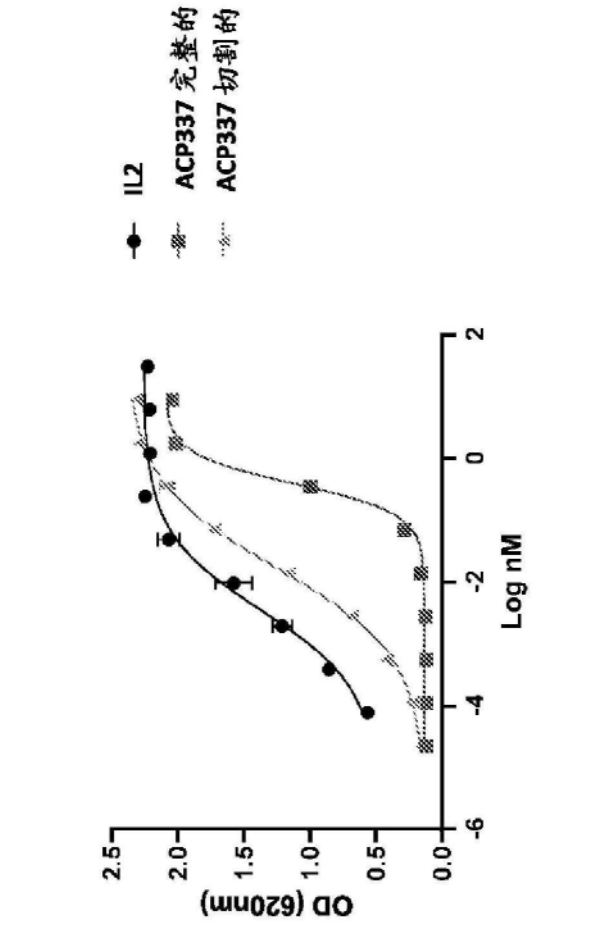

IL2
ACP336 完整的
ACP336 切割的
OD (620nm)
Log nM
未切割的 切割的
完整的
IL-2
抗HSA和阻断剂可变重链
阻断剂可变轻链
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图52F


IL2
ACP337 完整的
ACP337 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

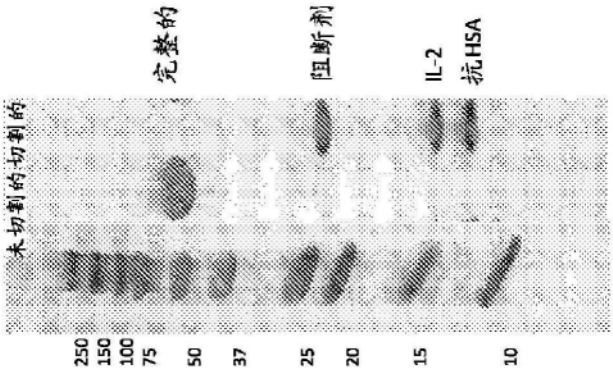

未切割的
切割的
完整的
阻断剂
IL-2
抗HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图52G

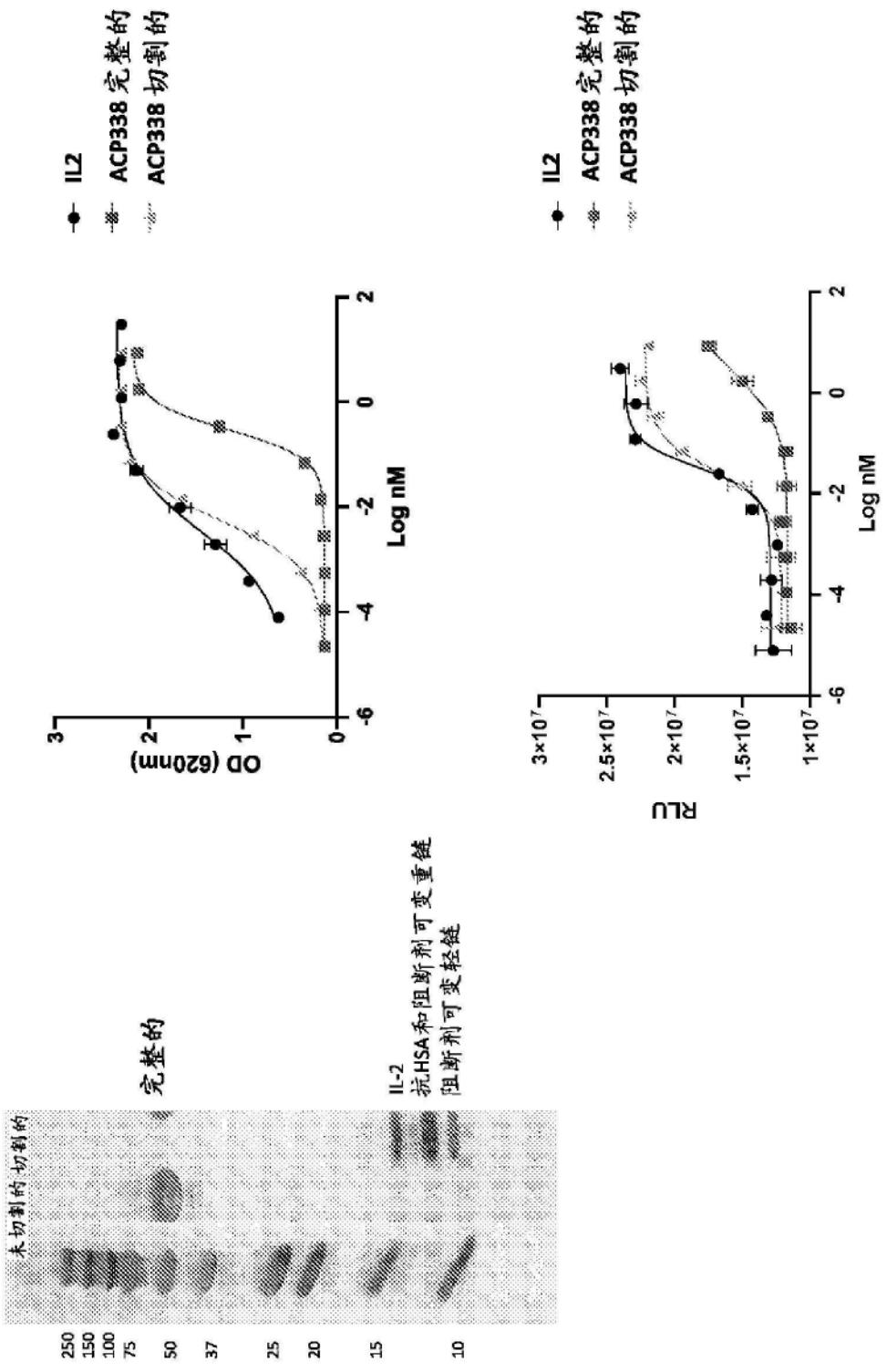

IL2
ACP338 完整的
ACP338 切割的
OD (620nm)
Log nM
RLU
Log nM
未切割的 切割的
完整的
IL-2
抗HSA和阻断剂可变重链
阻断剂可变轻链
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图52H

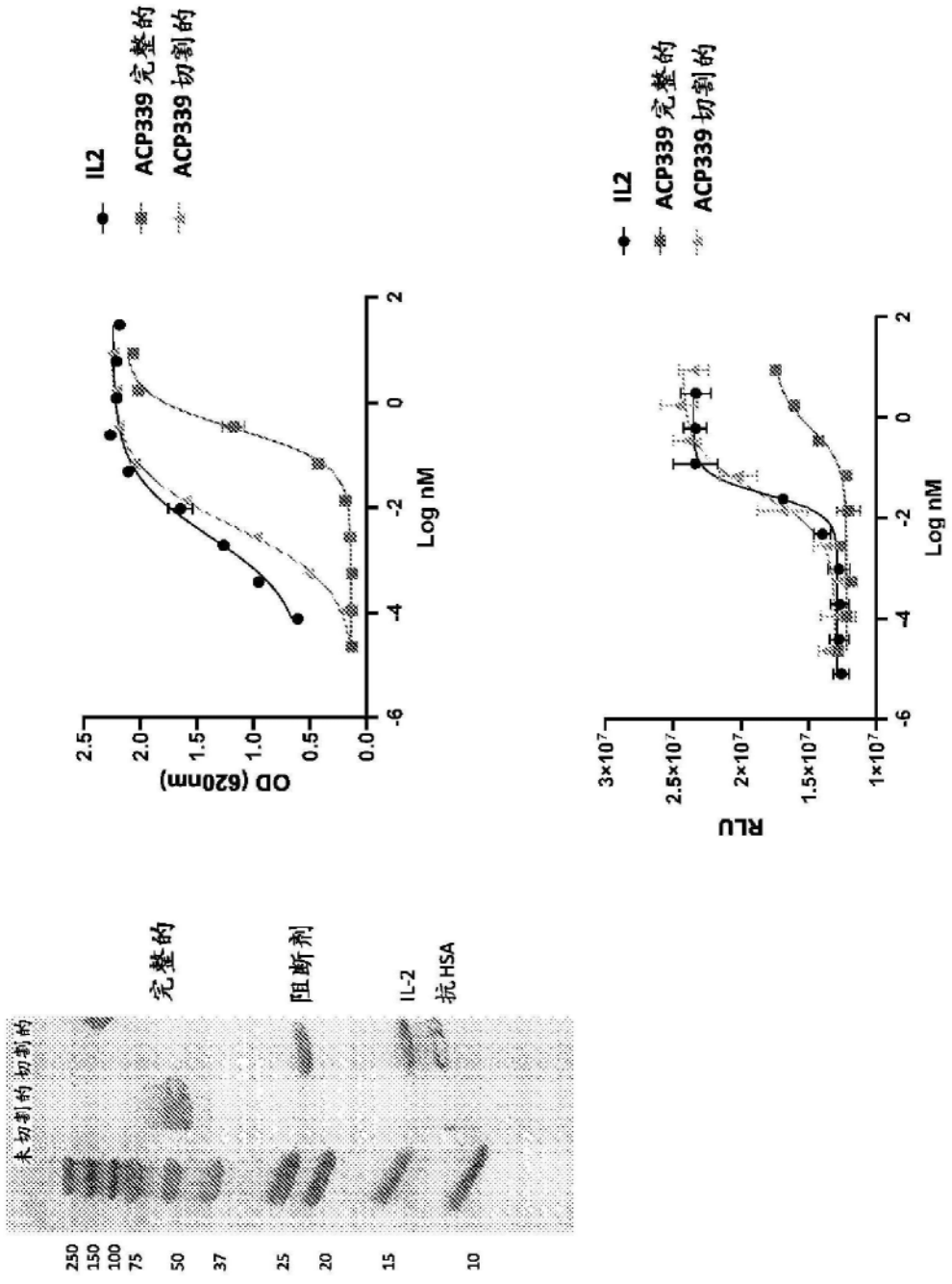
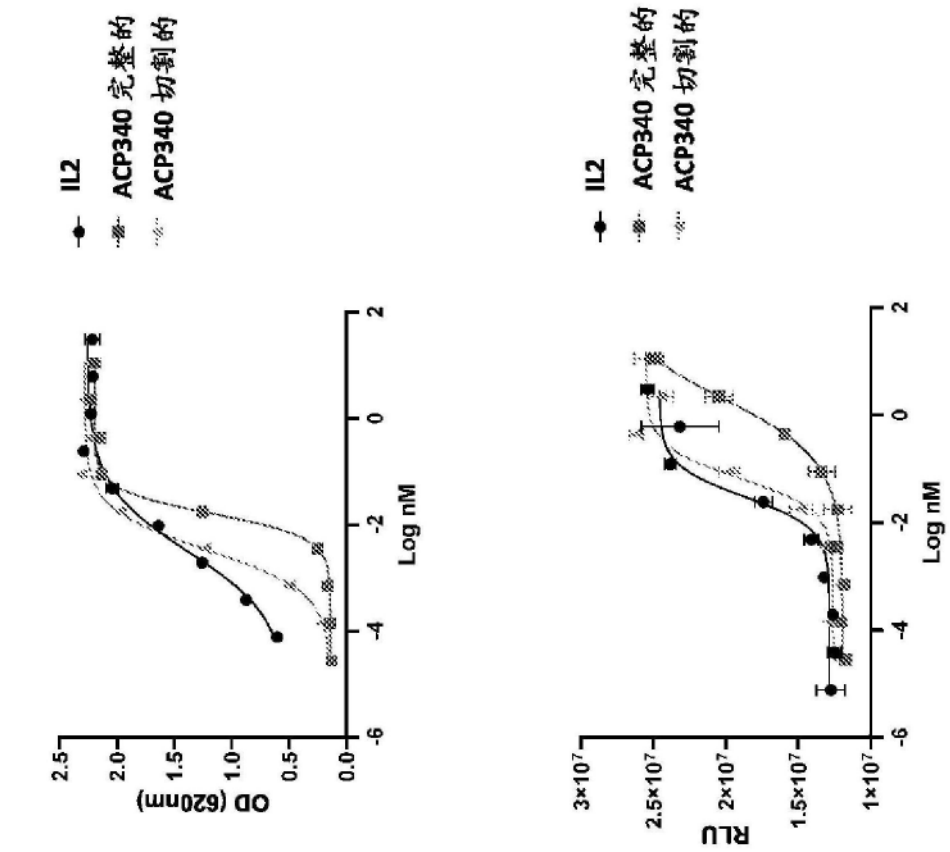

IL2
ACP339 完整的
ACP339 切割的
OD (620nm)
Log nM
RLU
Log nM
未切割的
切割的
完整的
阻断剂
IL-2
抗HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图52I


IL2
ACP340 完整的
ACP340 切割的
OD (620nm)
Log nM
RLU
Log nM

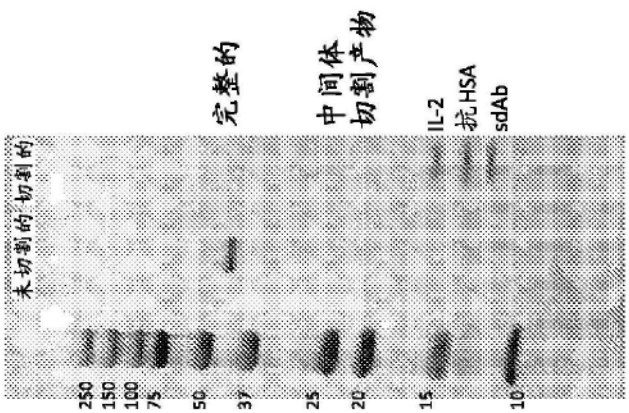
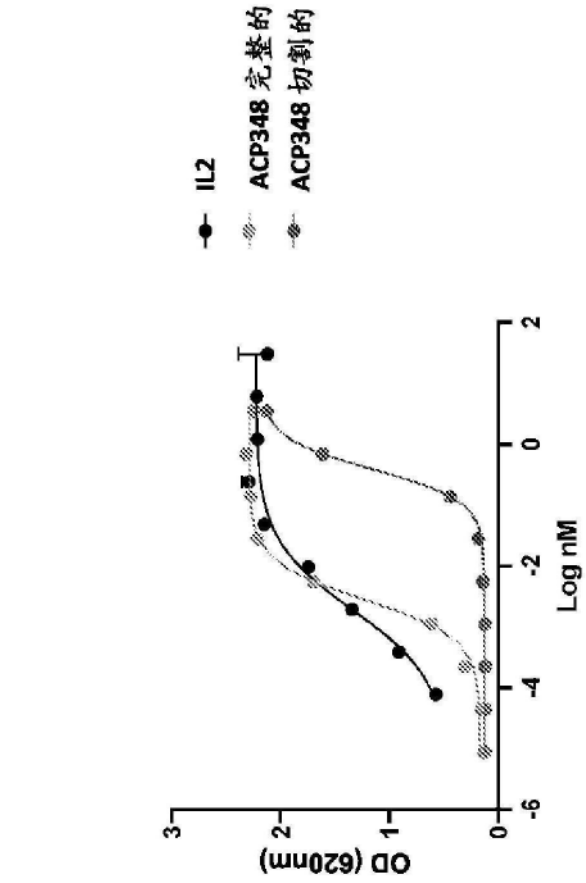

未切割的 切割的
完整的
中间体
切割产物
IL-2
抗 HSA
sdAb
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图52J


IL2
ACP348 完整的
ACP348 切割的
OD (620nm)
Log nM
3
2
1
0
-6
-4
-2
0
2

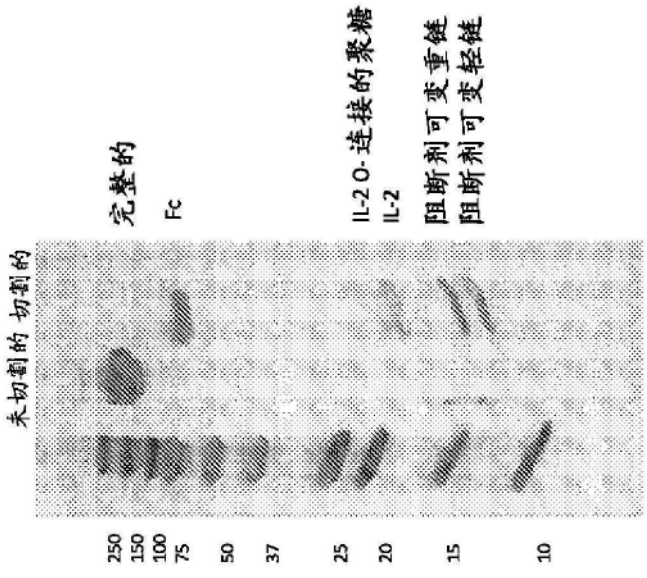
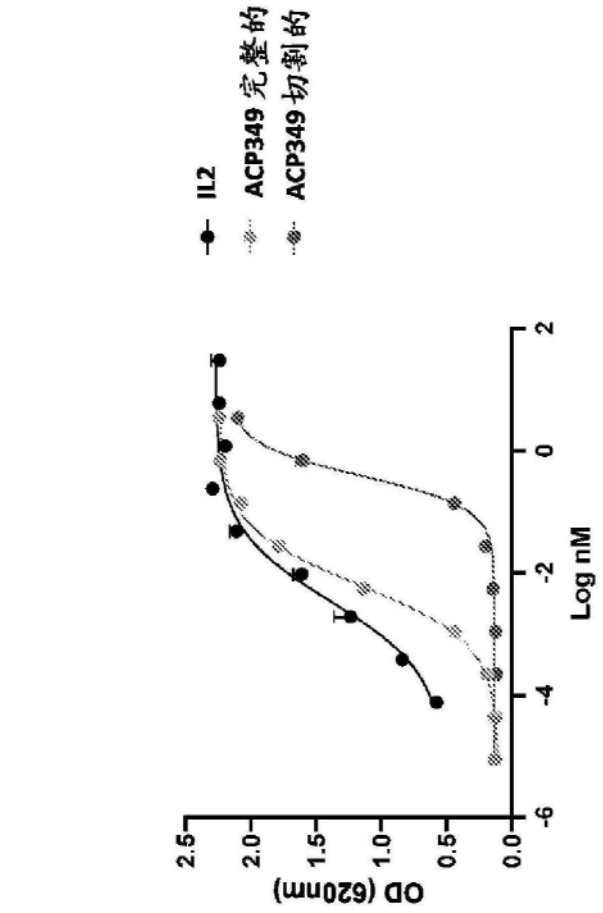

未切割的 切割的
完整的
Fc
IL-2 O-连接的聚糖
IL-2
阻断剂可变重链
阻断剂可变轻链
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图52K


IL2
ACP349 完整的
ACP349 切割的
OD (620nm)
Log nM
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2

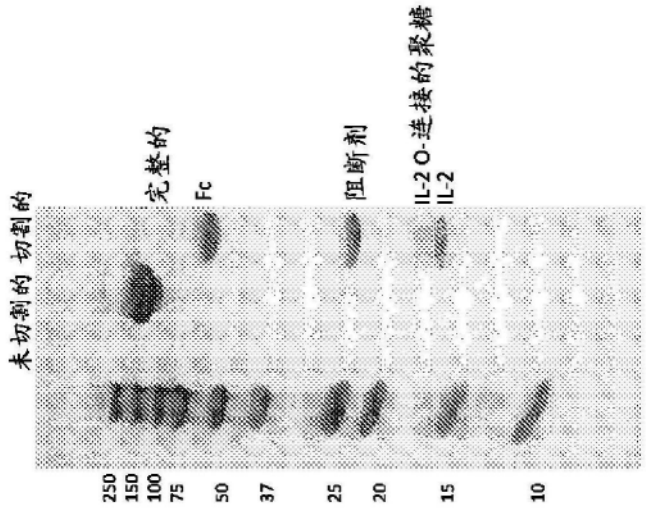
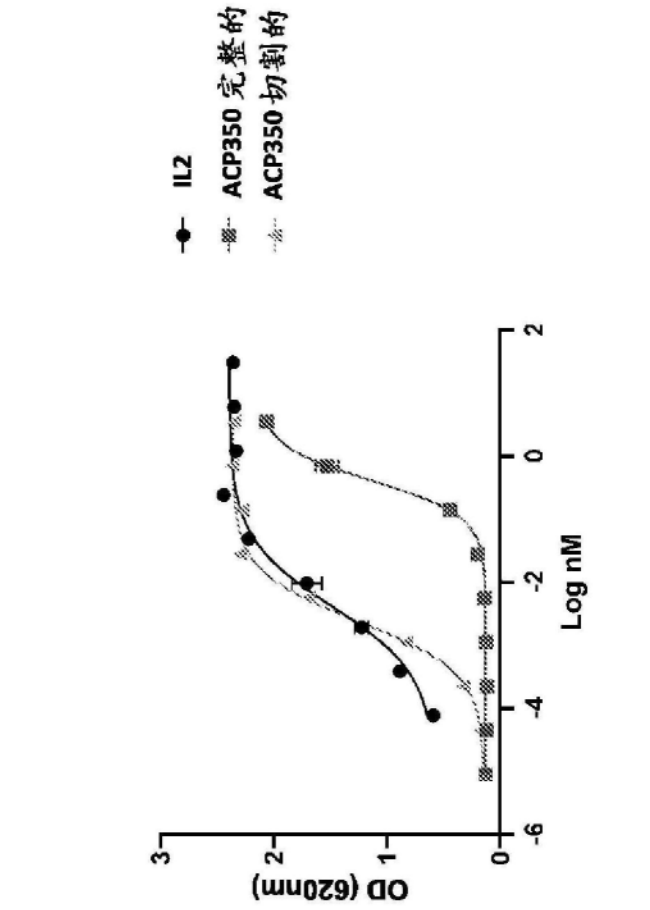

未切割的 切割的
完整的
Fc
阻断剂
IL-2 O-连接的聚糖
IL-2
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图52L


IL2
ACP350 完整的
ACP350 切割的
OD (620nm)
Log nM
3
2
1
0
-6
-4
-2
0
2

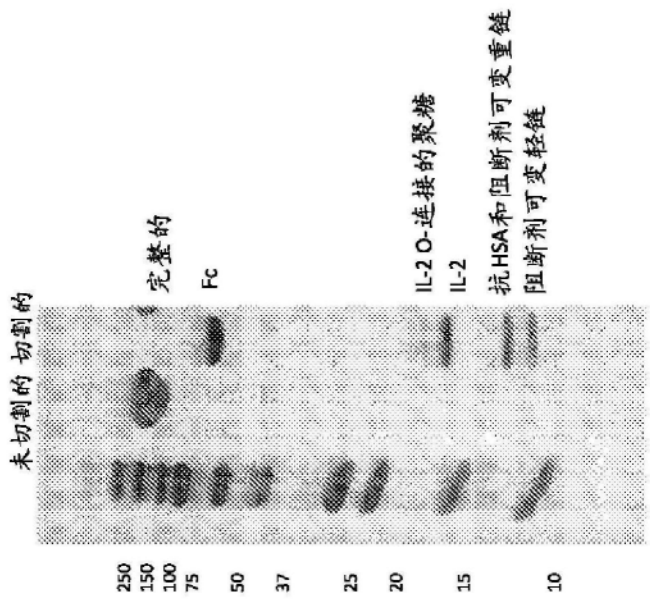
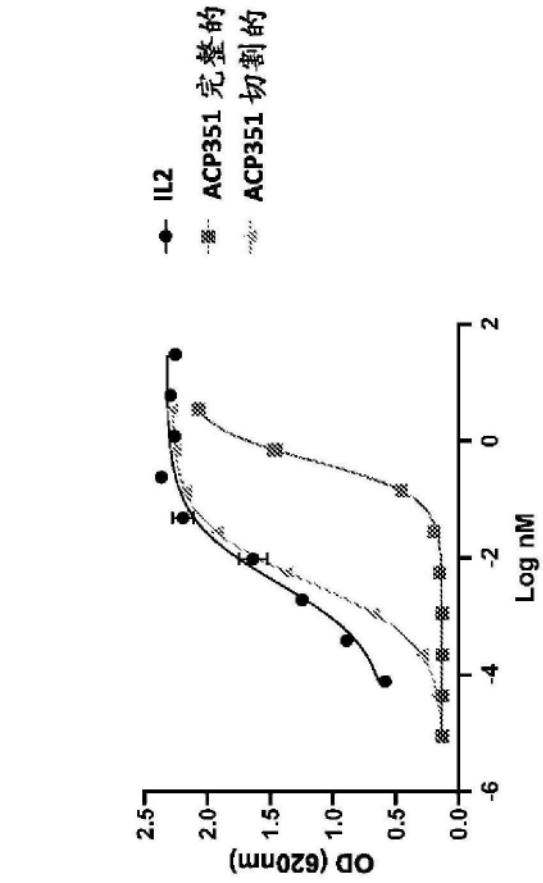

未切割的 切割的
完整的
Fc
IL-2 O-连接的聚糖
IL-2
抗HSA和阻断剂可变重链
阻断剂可变轻链
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图52M


IL2
ACP351 完整的
ACP351 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

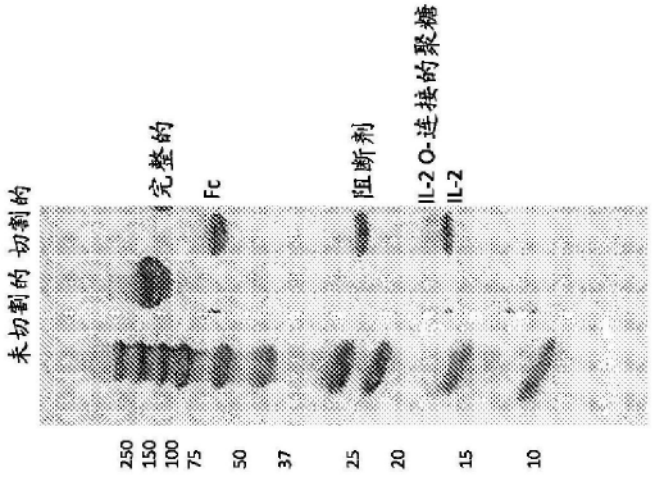

未切割的
切割的
完整的
Fc
阻断剂
IL-2 O-连接的聚糖
IL-2
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图52N

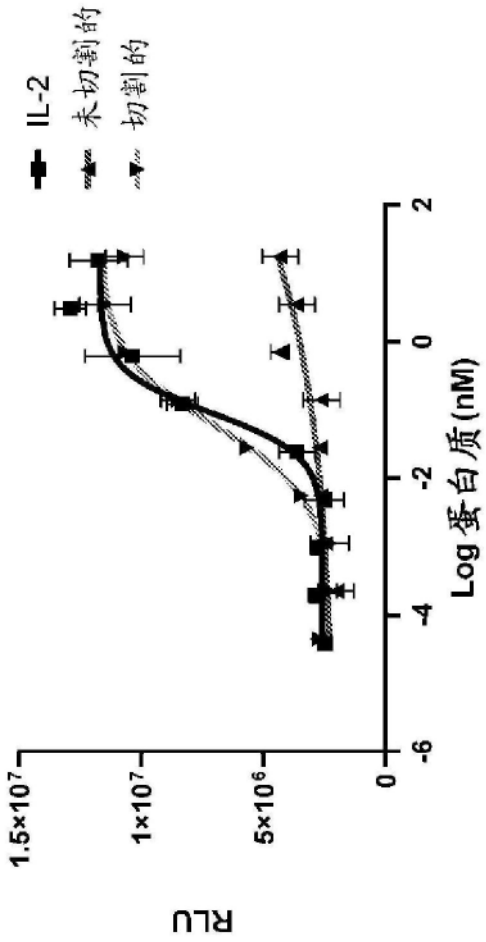


图53A

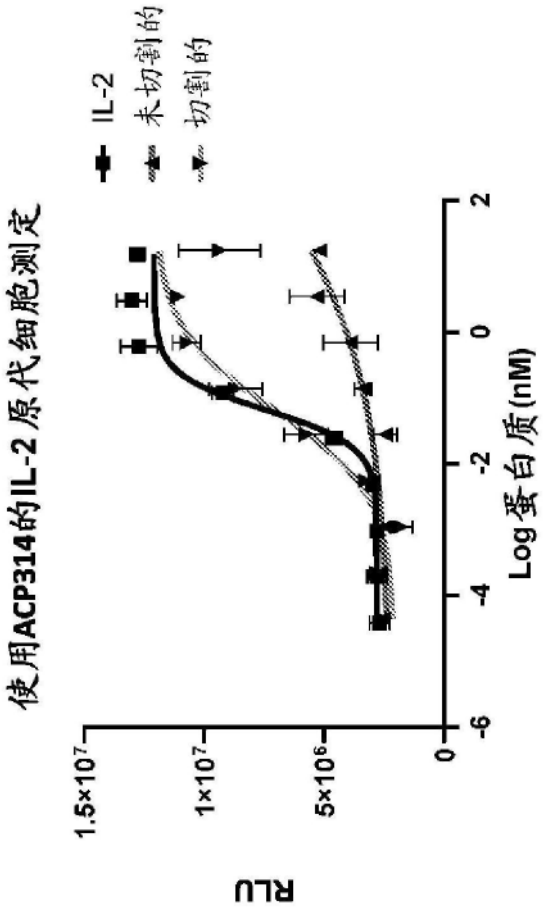

使用ACP314的IL-2原代细胞测定
IL-2
未切割的
切割的
RLU
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log蛋白质(nM)

图53B

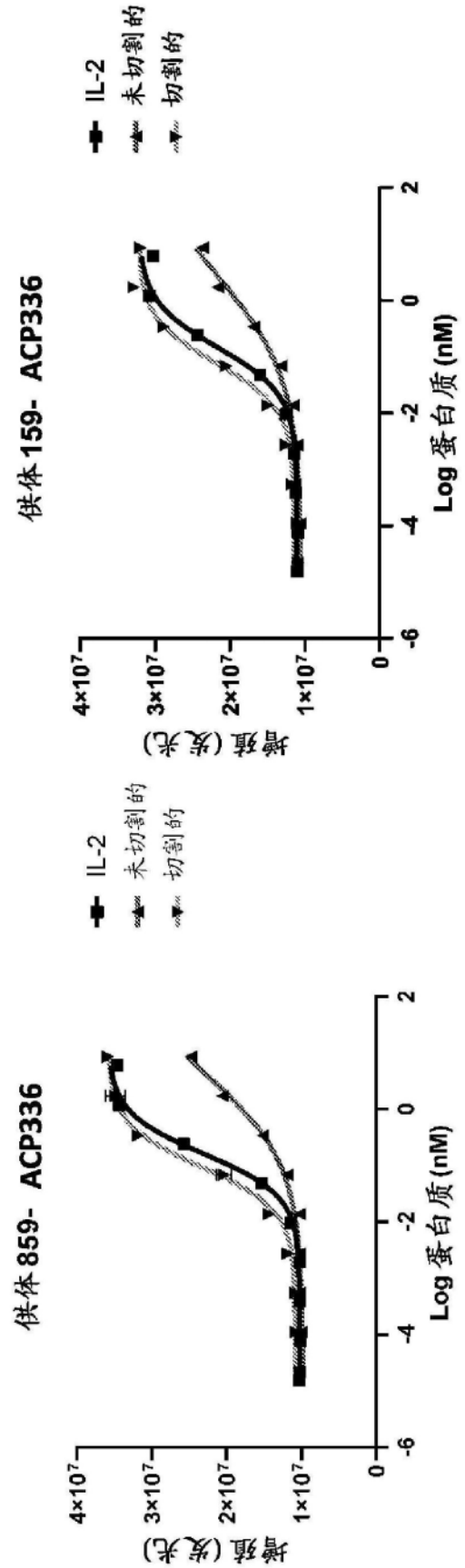

供体159- ACP336
供体859- ACP336
IL-2
未切割的
切割的
增殖 (实际)
Log 蛋白质 (nM)
4×10^7
3×10^7
2×10^7
1×10^7
0
-6
-4
-2
0
2

图54A

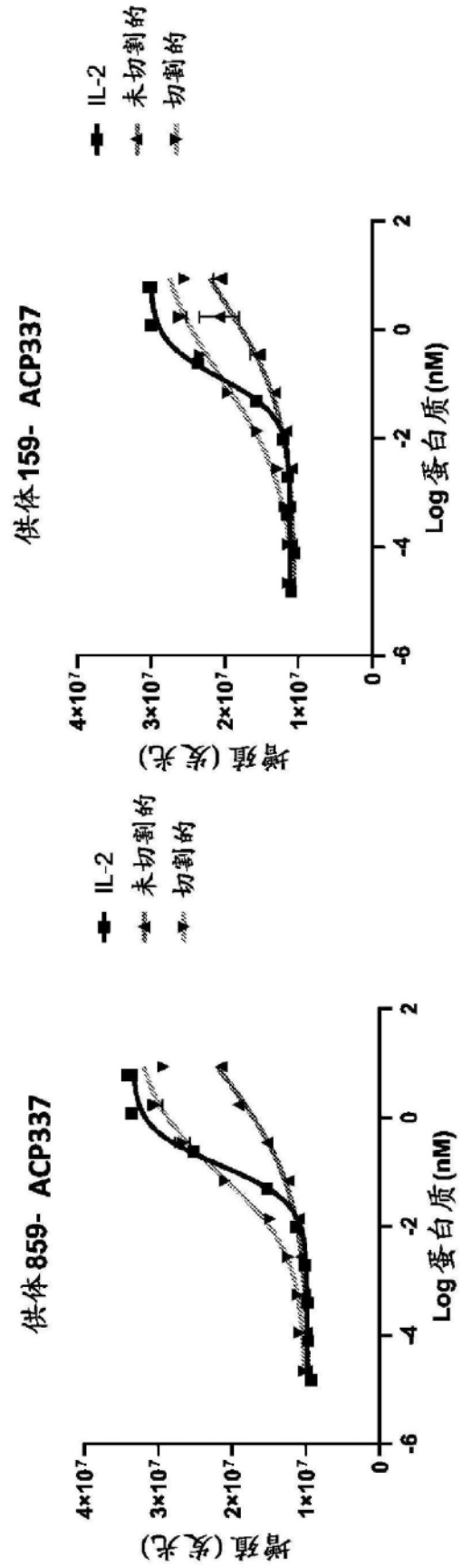

供体859- ACP337
供体159- ACP337
IL-2
未切割的
切割的
增殖 (荧光)
Log 蛋白质(nM)
4×10⁷
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
-6
-4
-2
0
2

图54B

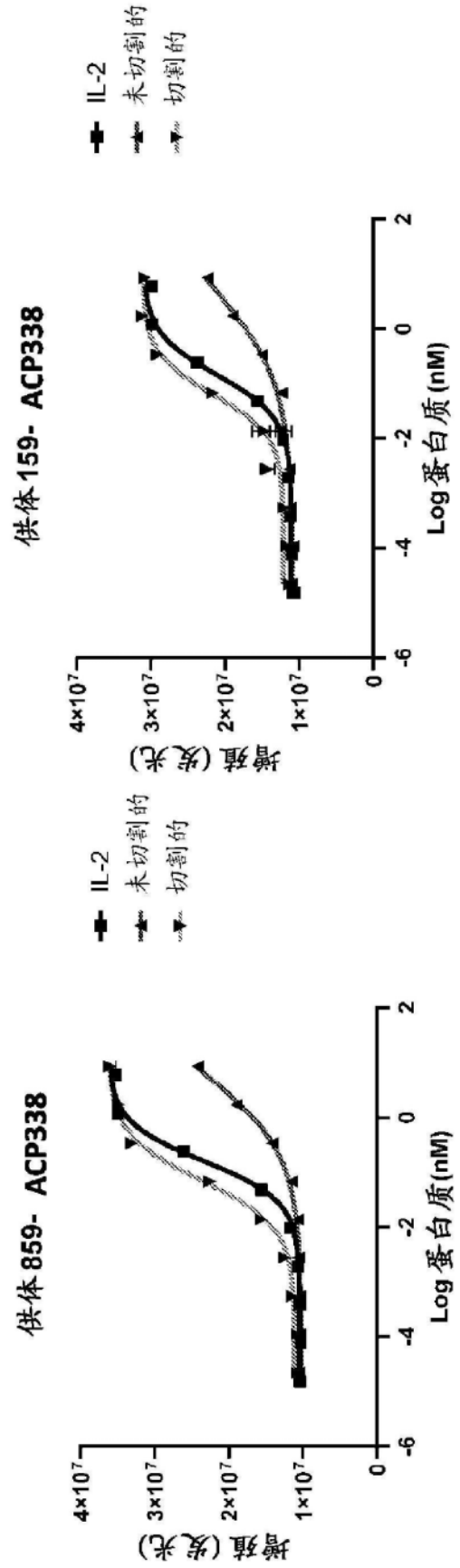

供体859- ACP338
供体159- ACP338
IL-2
未切割的
切割的
增殖 (荧光)
Log 蛋白质(nM)
4×10^7
3×10^7
2×10^7
1×10^7
0
-6
-4
-2
0
2

图54C

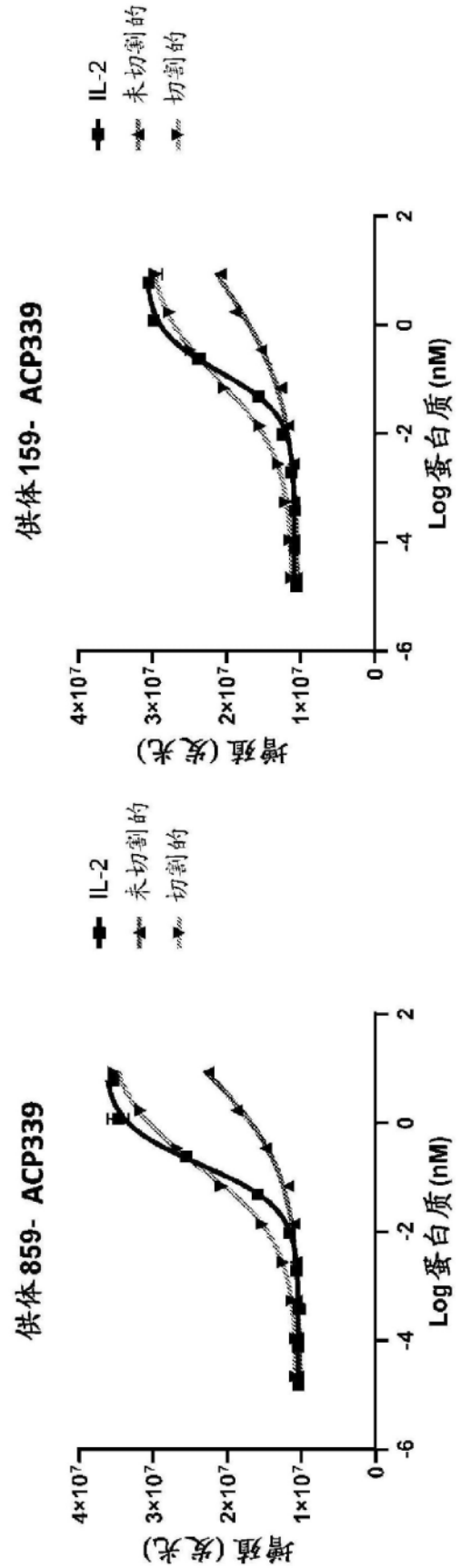

供体859- ACP339
供体159- ACP339
IL-2
未切割的
切割的
增殖 (荧光)
Log蛋白质 (nM)
4×10⁷
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
-6
-4
-2
0
2

图54D

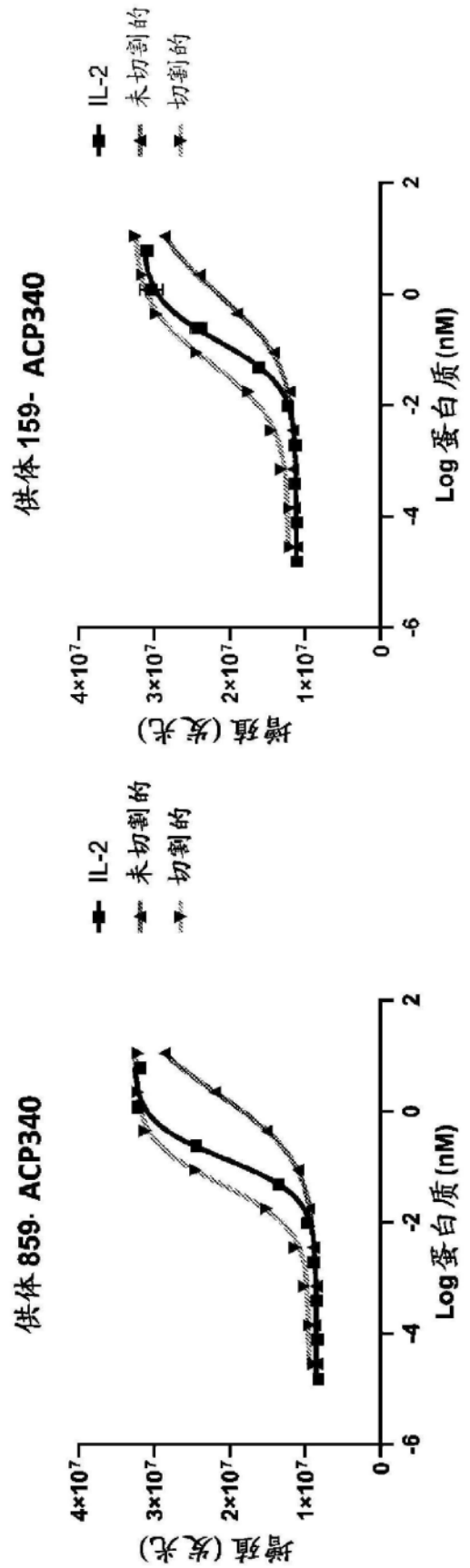

供体 859- ACP340
增殖 (荧光)
4×10^7
3×10^7
2×10^7
1×10^7
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)
IL-2
未切割的
切割的
供体 159- ACP340
增殖 (荧光)
4×10^7
3×10^7
2×10^7
1×10^7
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)
IL-2
未切割的
切割的

图54E

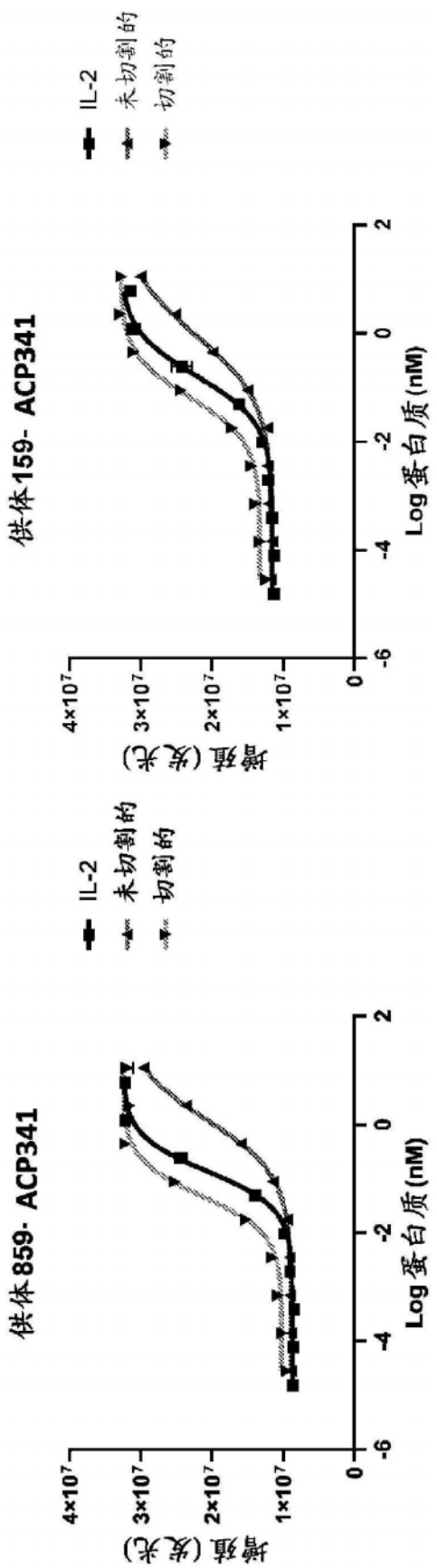

供体859- ACP341
供体159- ACP341
IL-2
未切割的
切割的
增殖 (发光)
Log 蛋白质(nM)
4×10⁷
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
-6
-4
-2
0
2

图54F

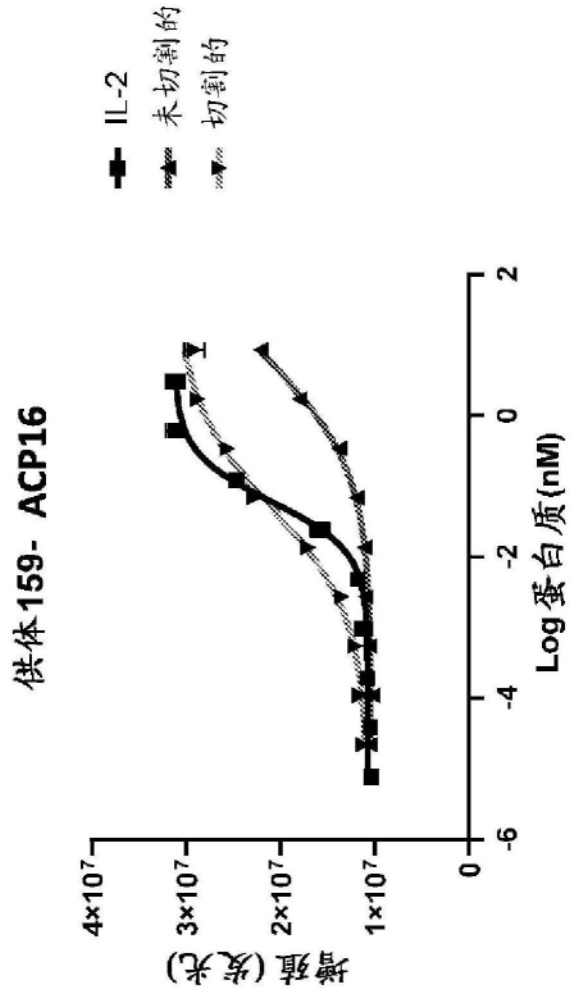

IL-2
未切割的
切割的
供体159- ACP16
增殖(荧光)
4×10^7
3×10^7
2×10^7
1×10^7
0
-6
-4
-2
0
2
Log蛋白质(nM)

图54G

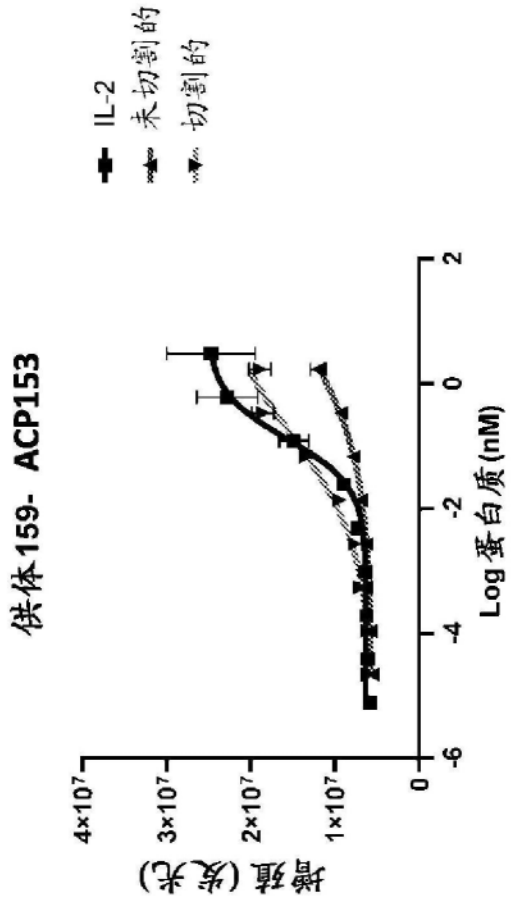

IL-2
未切割的
切割的
供体159- ACP153
增殖 (发光)
4×10⁷
3×10⁷
2×10⁷
1×10⁷
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)

图54H

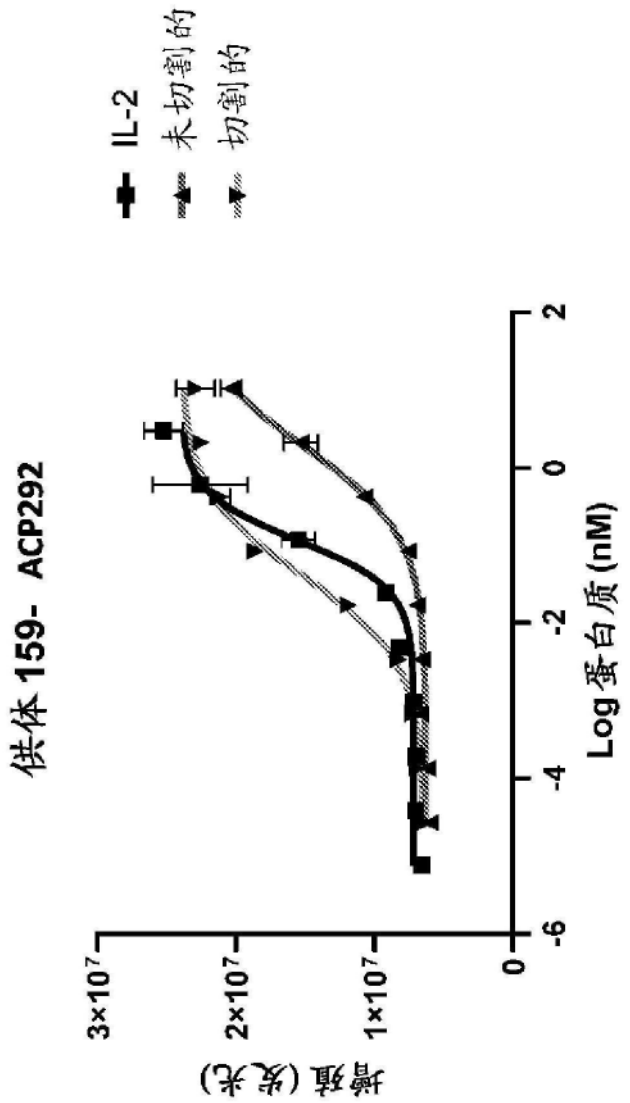

供体 159- ACP292
IL-2
未切割的
切割的
增殖 (发光)
3×10^7
2×10^7
1×10^7
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

图54I

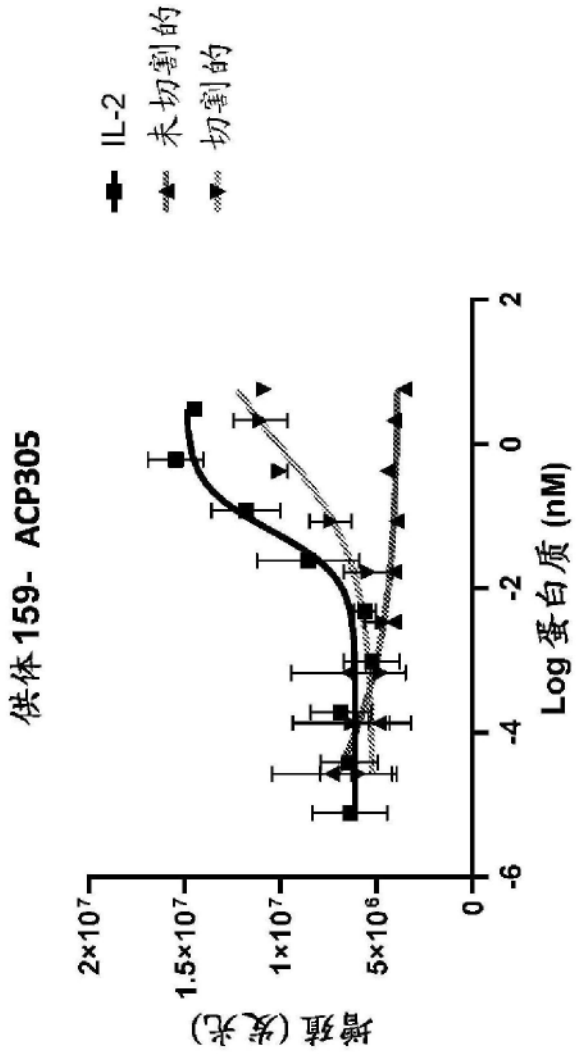

IL-2
未切割的
切割的
供体159- ACP305
增殖(发光)
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

图54J

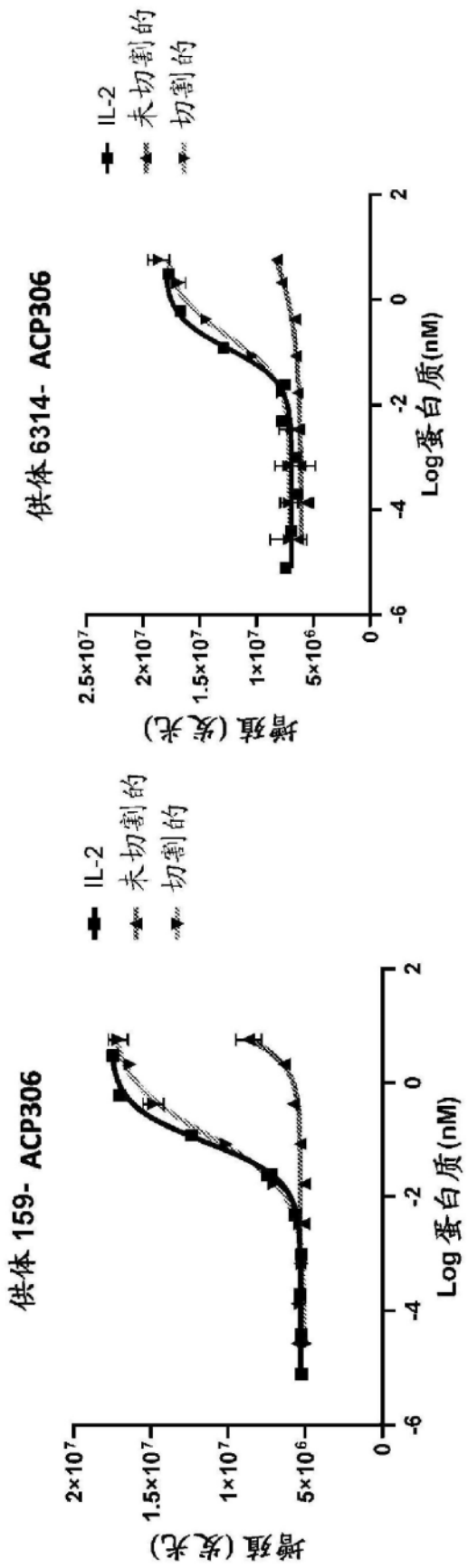

供体 159- ACP306
IL-2
未切割的
切割的
增殖 (荧光)
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)
供体 6314- ACP306
IL-2
未切割的
切割的
增殖 (荧光)
2.5×10^7
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log蛋白质(nM)

图54K

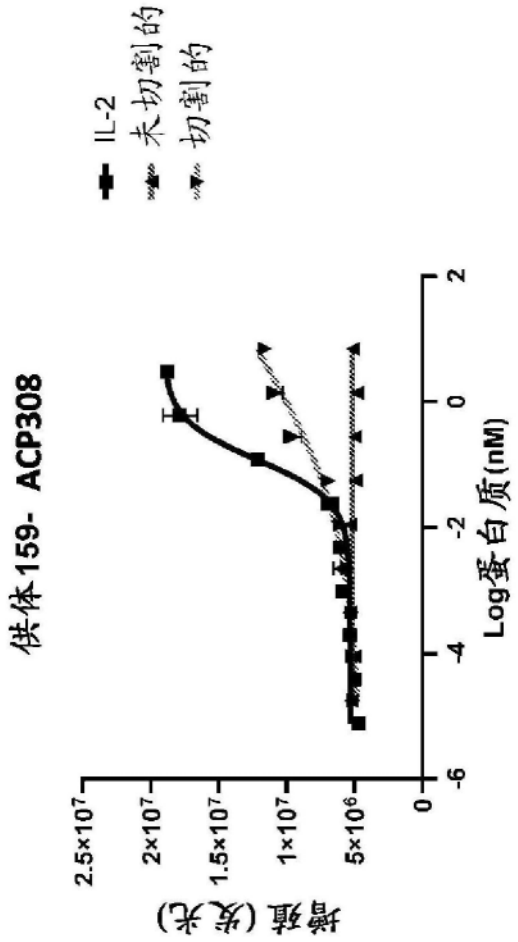

IL-2
未切割的
切割的
供体159- ACP308
增殖 (发光)
2.5×10^7
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log蛋白质(nM)

图54L

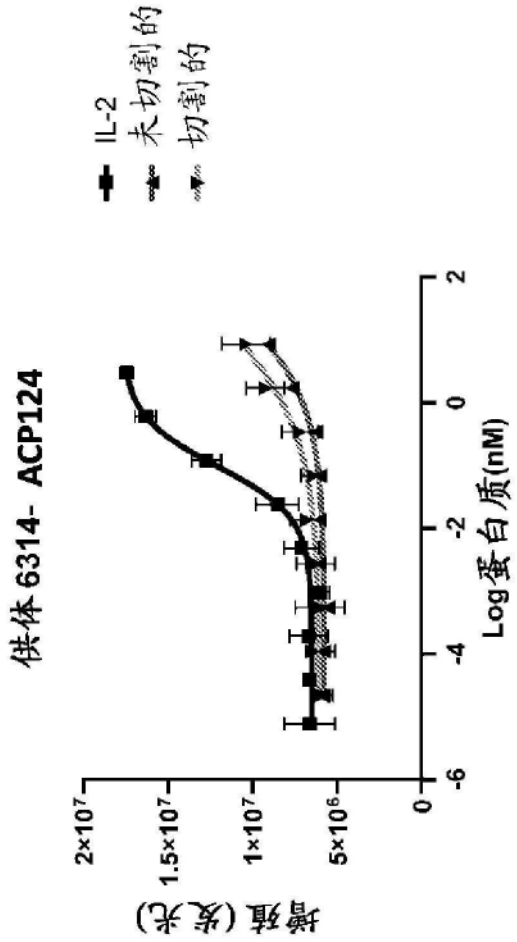

IL-2
未切割的
切割的
供体6314- ACP124
增殖(荧光)
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log蛋白质(nM)

图54M

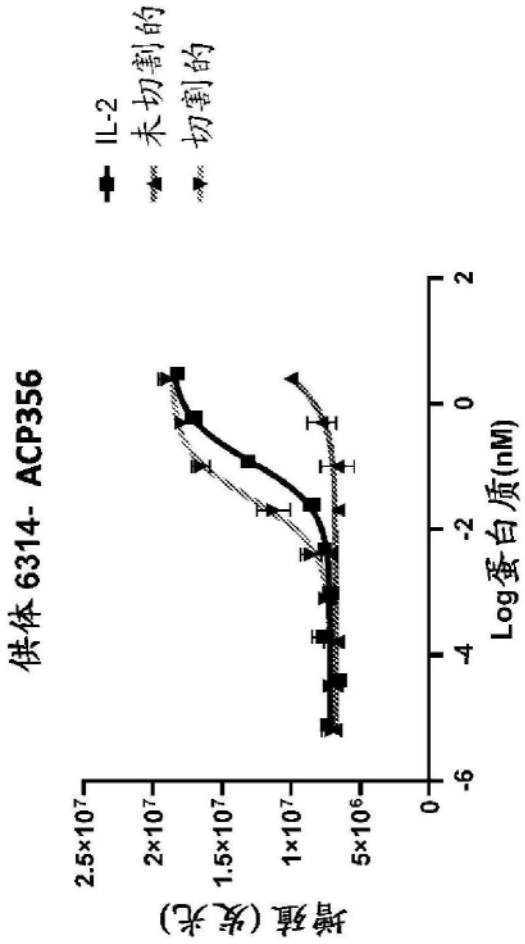

IL-2
未切割的
切割的
供体 6314- ACP356
增殖 (发光)
2.5×10^7
2×10^7
1.5×10^7
1×10^7
5×10^6
0
-6
-4
-2
0
2
Log蛋白质(nM)

图54N

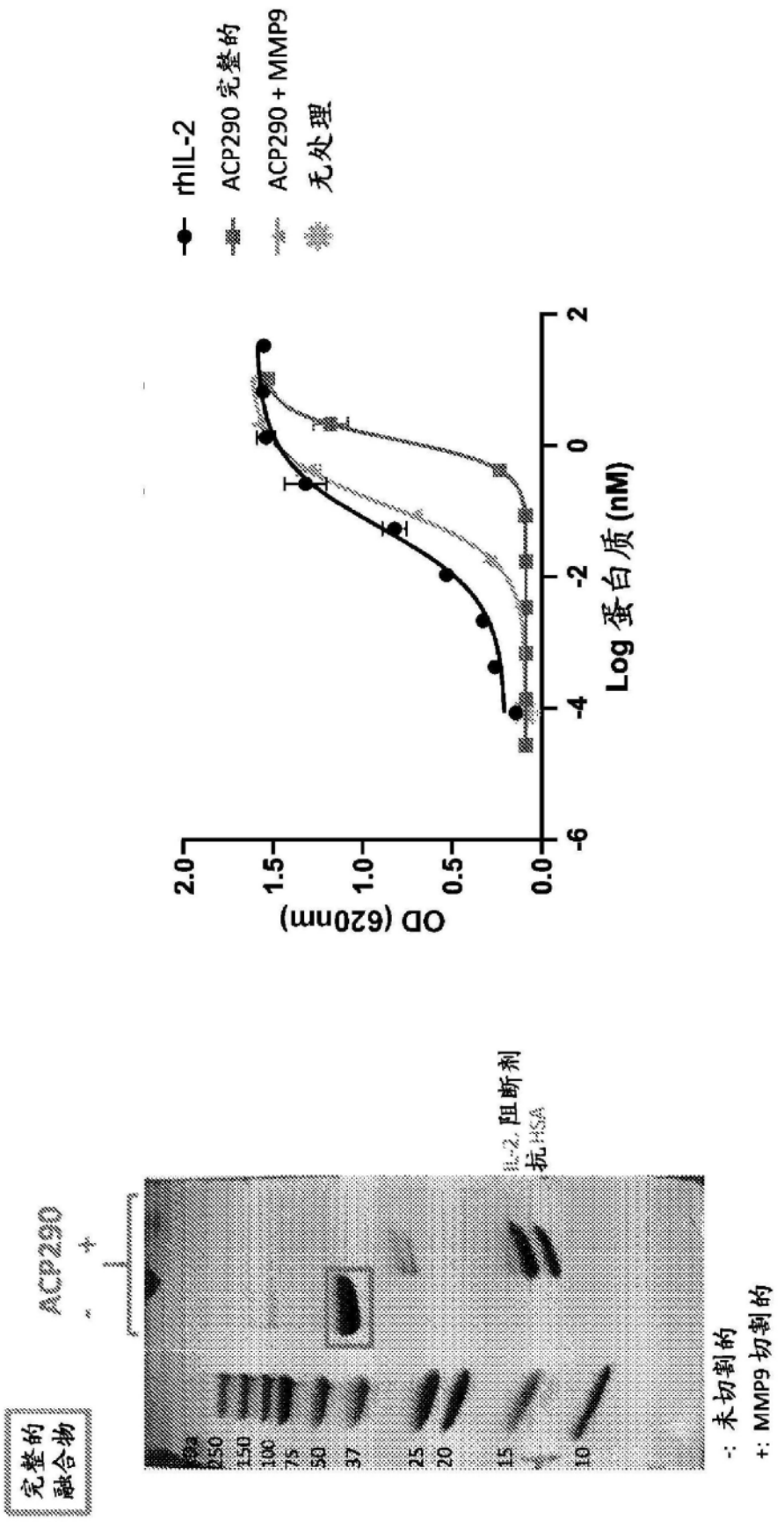

rhIL-2
ACP290 完整的
ACP290 + MMP9
无处理
OD (620nm)
Log 蛋白质 (nM)
完整的融合物
ACP290
-: 未切割的
+: MMP9 切割的
IL-2 阻断剂
抗 HSA

图55A

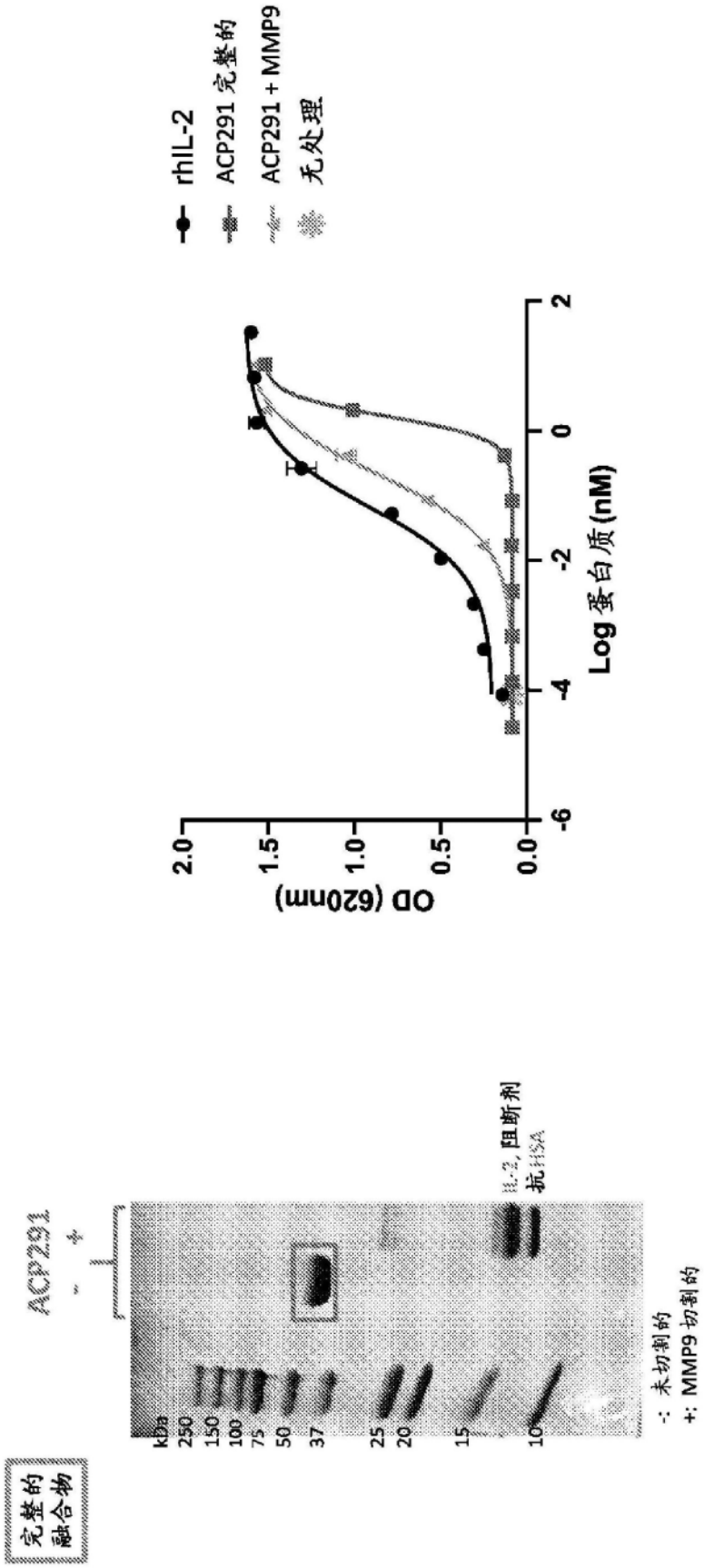

rhIL-2
ACP291 完整的
ACP291 + MMP9
无处理
OD (620nm)
Log 蛋白质 (nM)
完整的融合物
ACP291
kDa
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10
IL-2, 阻断剂
抗HSA
-: 未切割的
+: MMP9 切割的

图55B

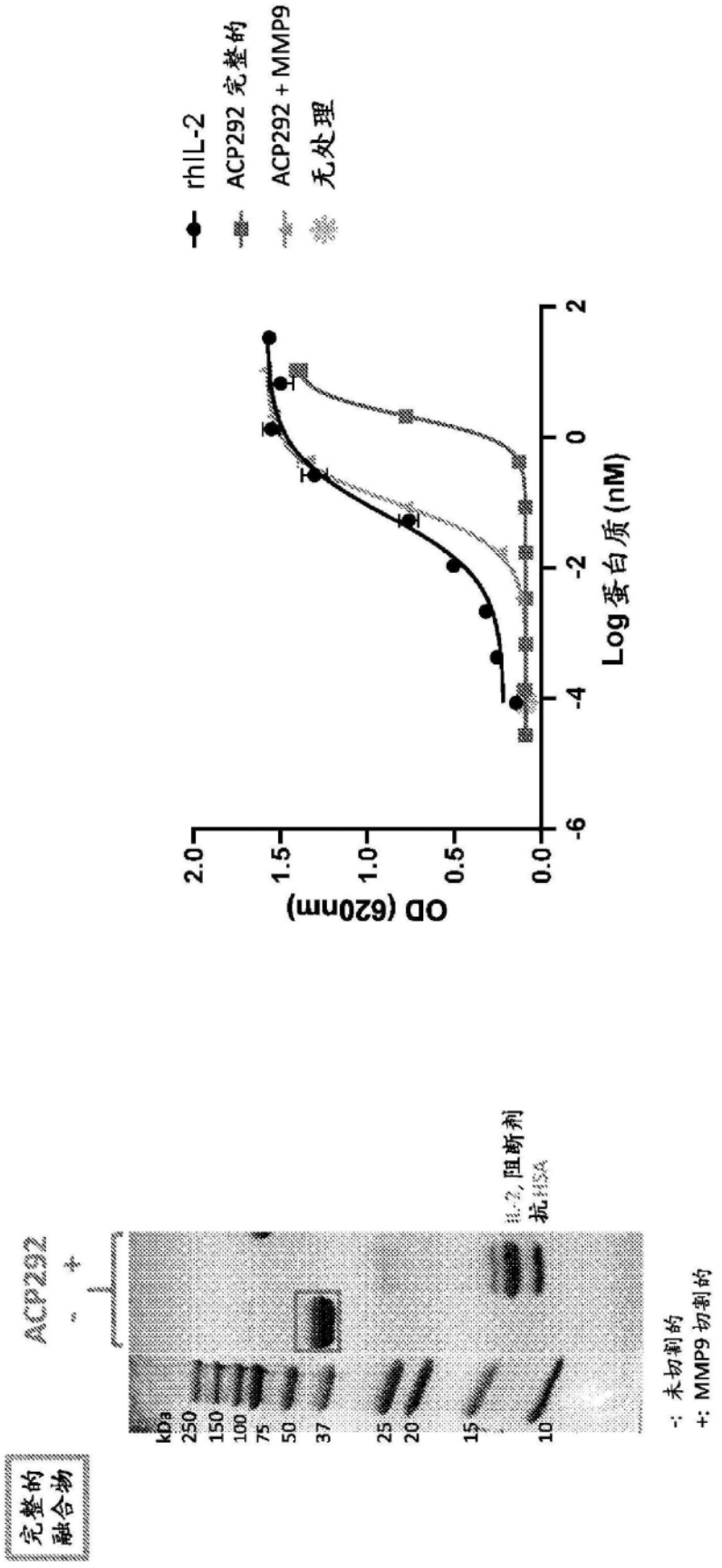

rhIL-2
ACP292 完整的
ACP292 + MMP9
无处理
OD (620nm)
Log 蛋白质 (nM)
完整的融合物
ACP292
kDa
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10
IL-2, 阻断剂
抗 IL-2 mAb
-: 未切割的
+: MMP9 切割的

图55C

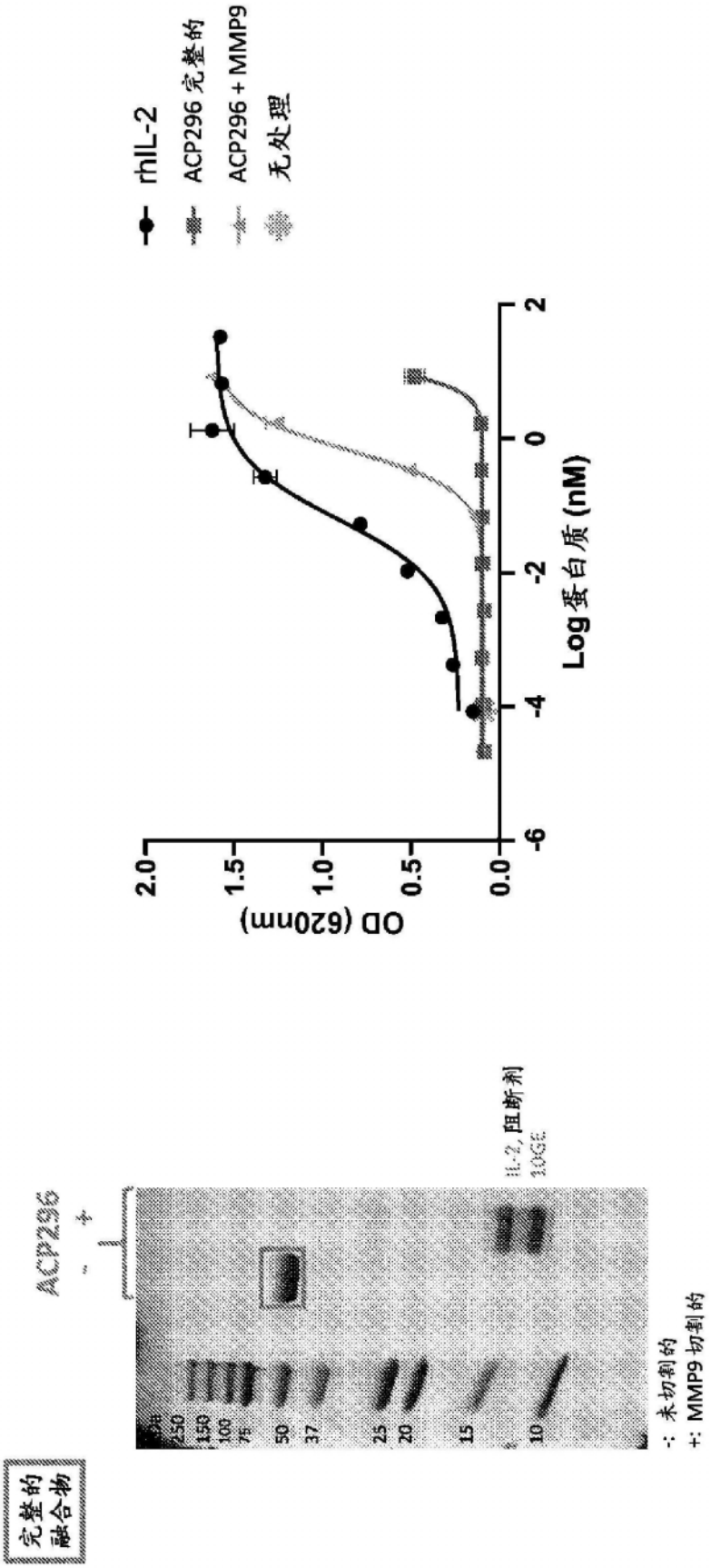

rhIL-2
ACP296 完整的
ACP296 + MMP9
无处理
OD (620nm)
Log 蛋白质 (nM)
完整的
融合物
ACP296
-: 未切割的
+: MMP9 切割的

图55D

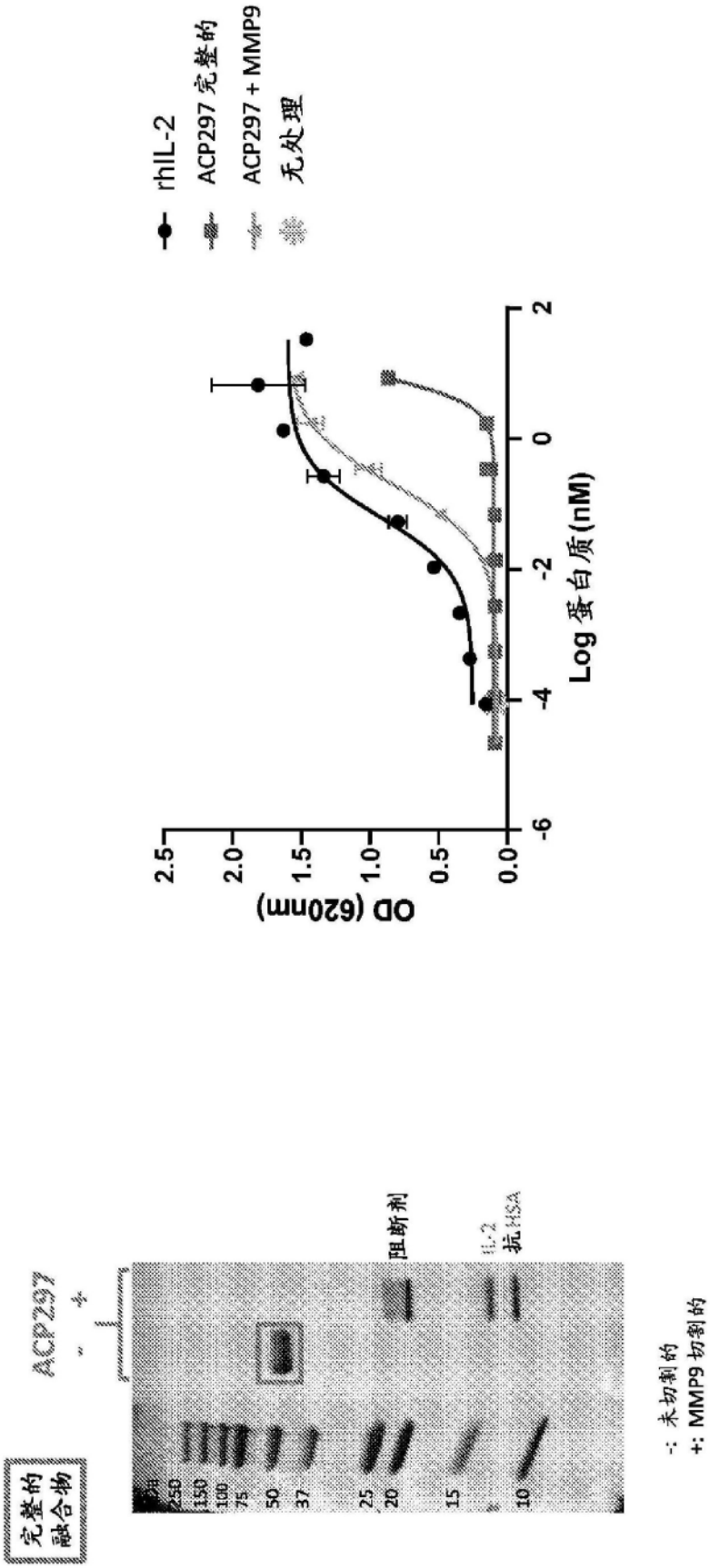

rhIL-2
ACP297 完整的
ACP297 + MMP9
无处理
OD (620nm)
Log 蛋白质(nM)
完整的融合物
ACP297
阻断剂
抗 HSA
-: 未切割的
+: MMP9 切割的

图55E

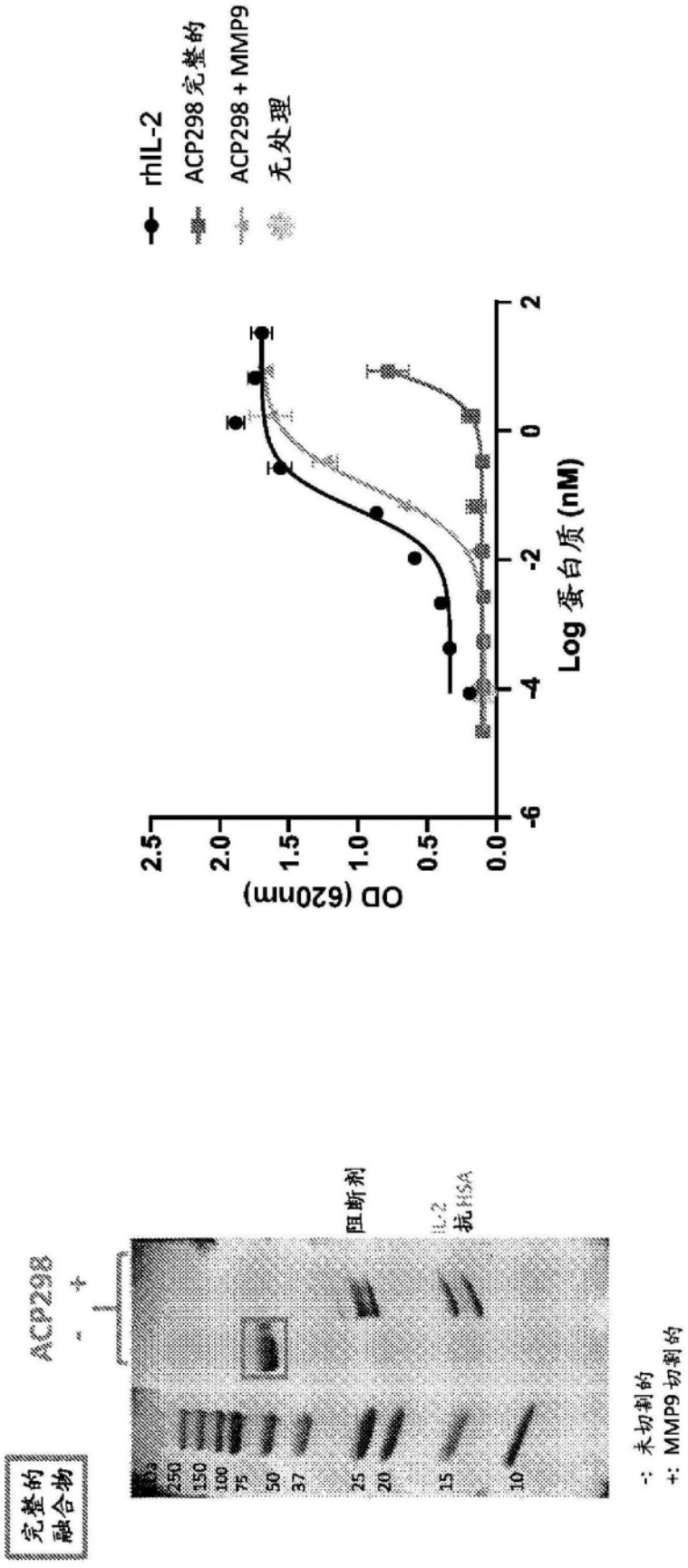

rhIL-2
ACP298 完整的
ACP298 + MMP9
无处理
OD (620nm)
Log 蛋白质 (nM)
完整的融合物
ACP298
阻断剂
抗 HSA
-: 未切割的
+: MMP9 切割的

图55F

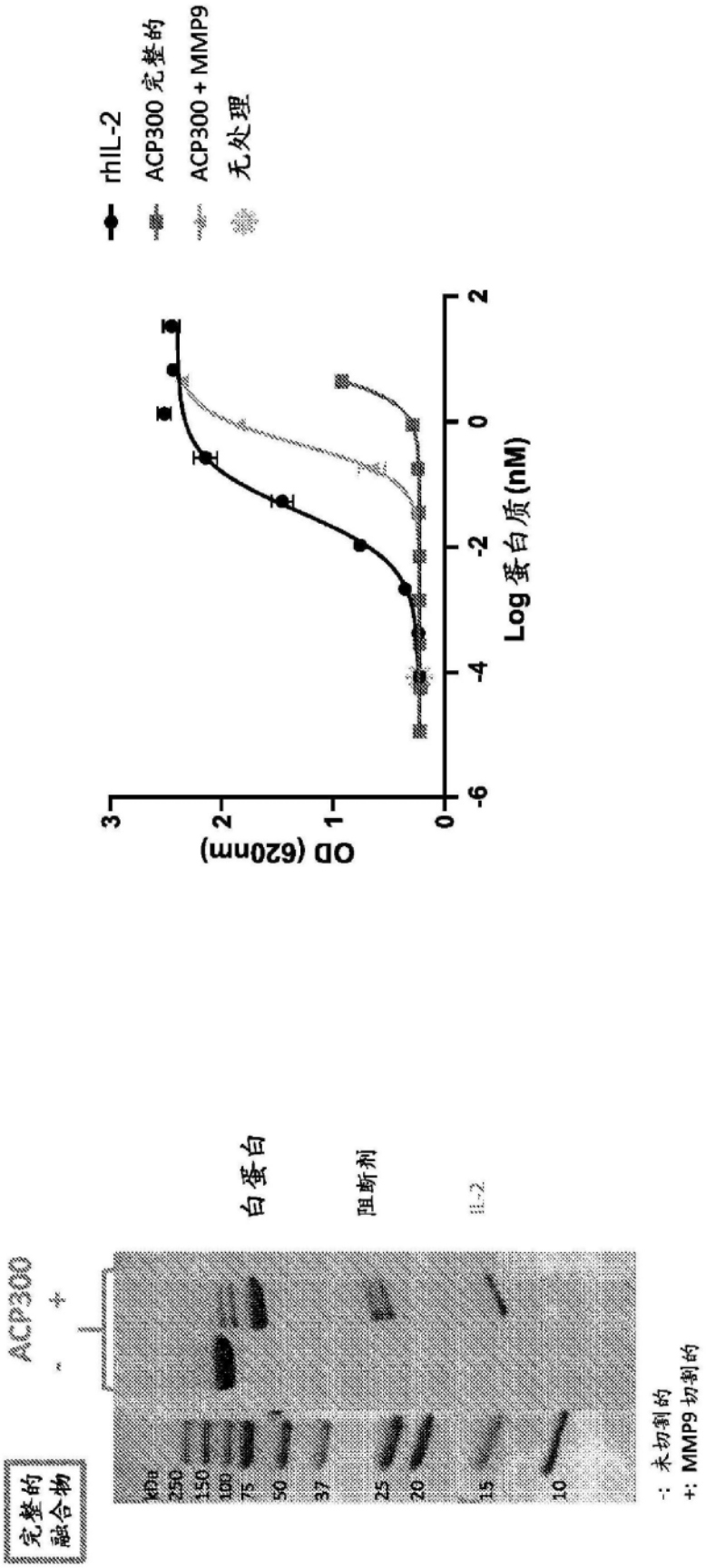

rhIL-2
ACP300 完整的
ACP300 + MMP9
无处理
OD (620nm)
Log 蛋白质 (nM)
完整的融合物
ACP300
白蛋白
阻断剂
IL-2
kDa
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10
-: 未切割的
+: MMP9 切割的

图55G

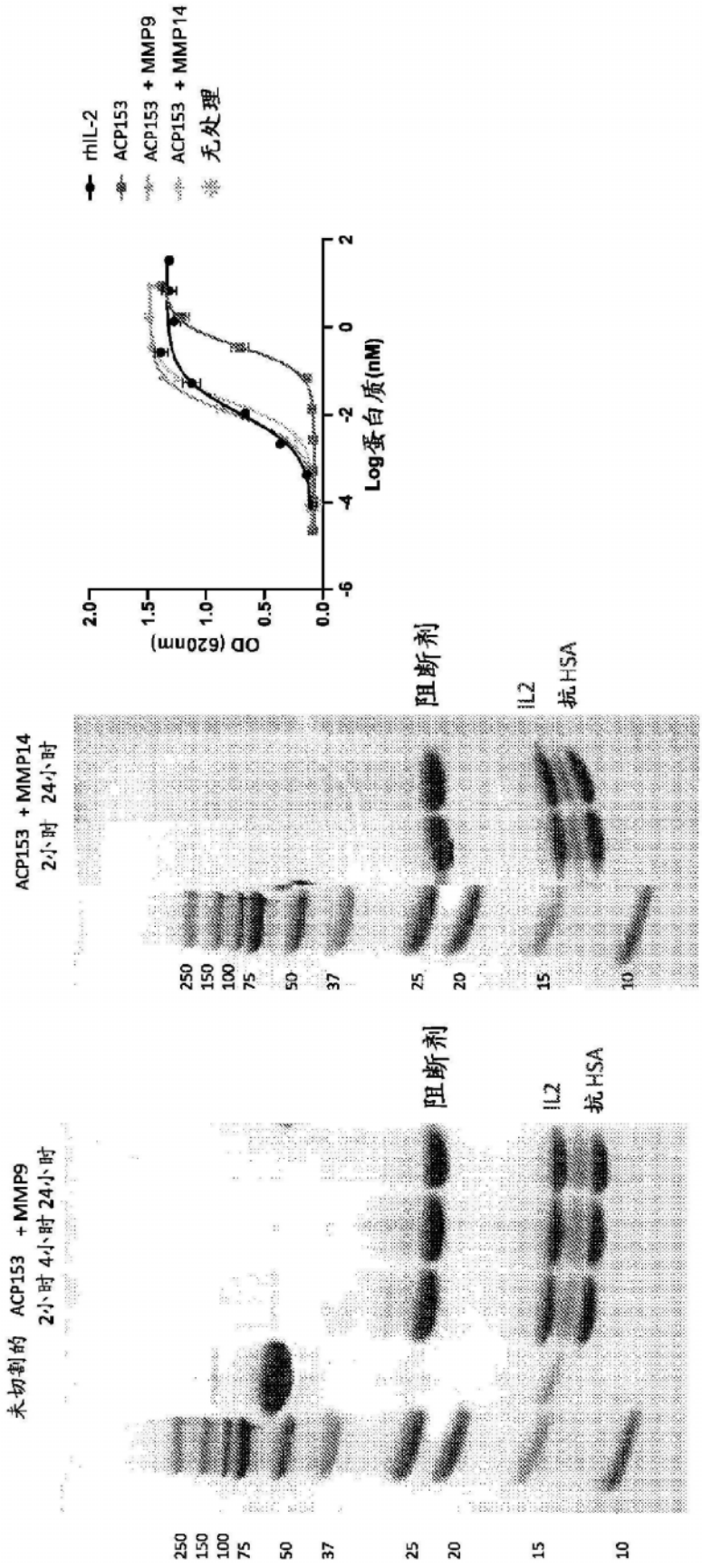

rhIL-2
ACP153
ACP153 + MMP9
ACP153 + MMP14
无处理
OD (620nm)
Log蛋白质(nM)
ACP153 + MMP14
2小时 24小时
阻断剂
IL2
抗HSA
未切割的 ACP153 + MMP9
2小时 4小时 24小时
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图55H

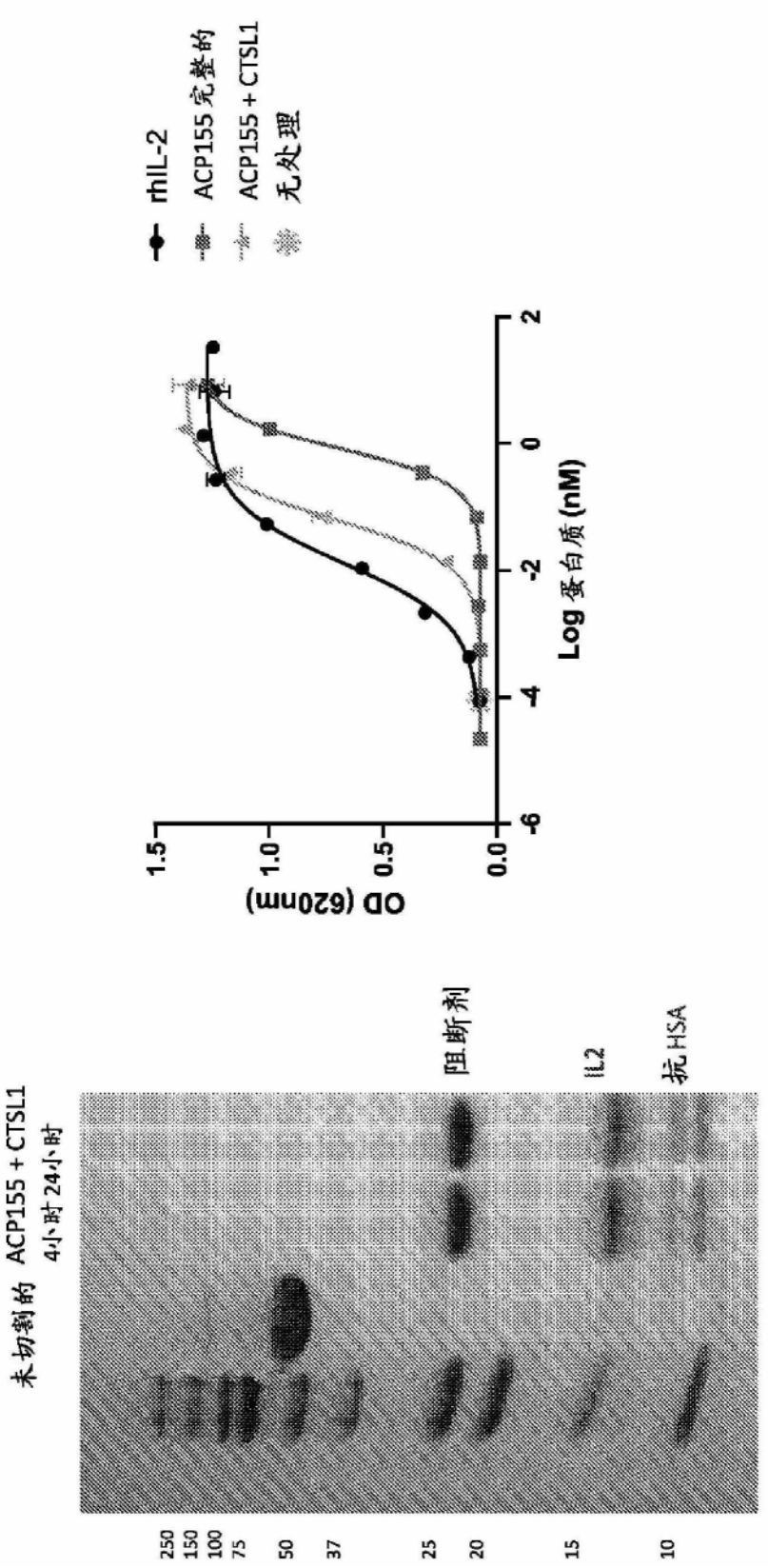

rhIL-2
ACP155 完整的
ACP155 + CTSL1
无处理
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)
未切割的 ACP155 + CTSL1
4小时 24小时
阻断剂
IL2
抗 HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图55I

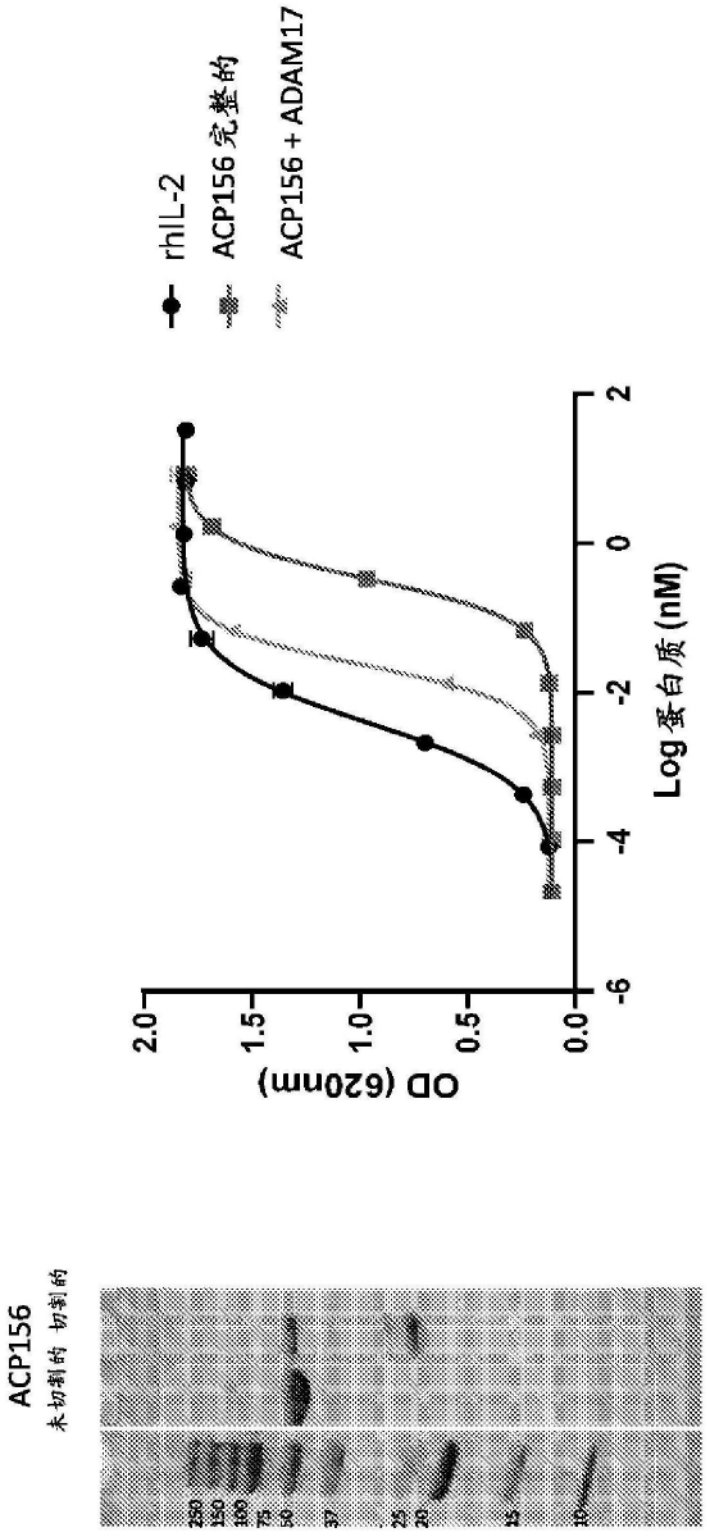

rhIL-2
ACP156 完整的
ACP156 + ADAM17
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)
ACP156
未切割的 切割的
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图55J

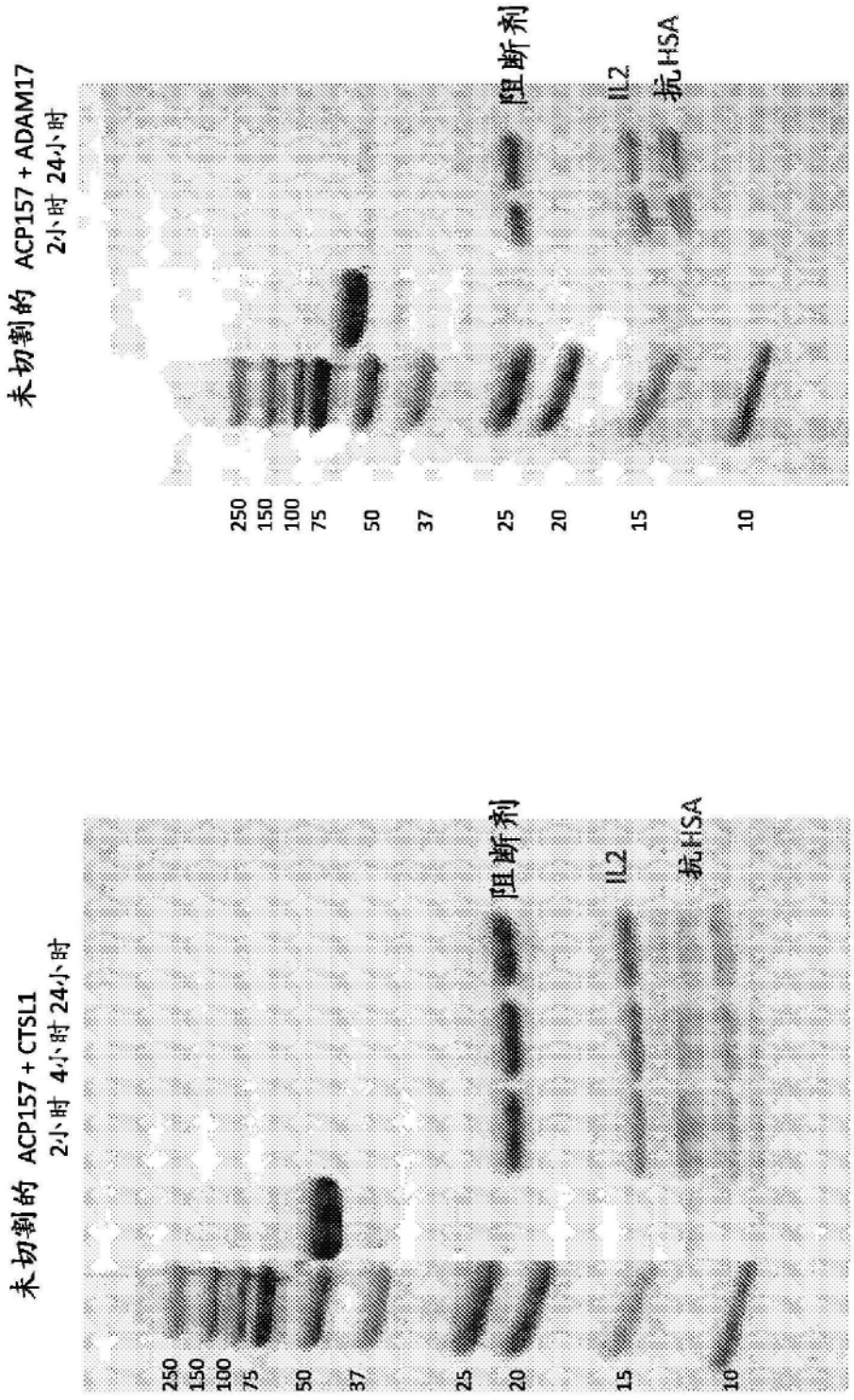

未切割的 ACP157 + ADAM17
2小时 24小时
阻断剂
IL2
抗HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10
未切割的 ACP157 + CTSL1
2小时 4小时 24小时
阻断剂
IL2
抗HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图55K

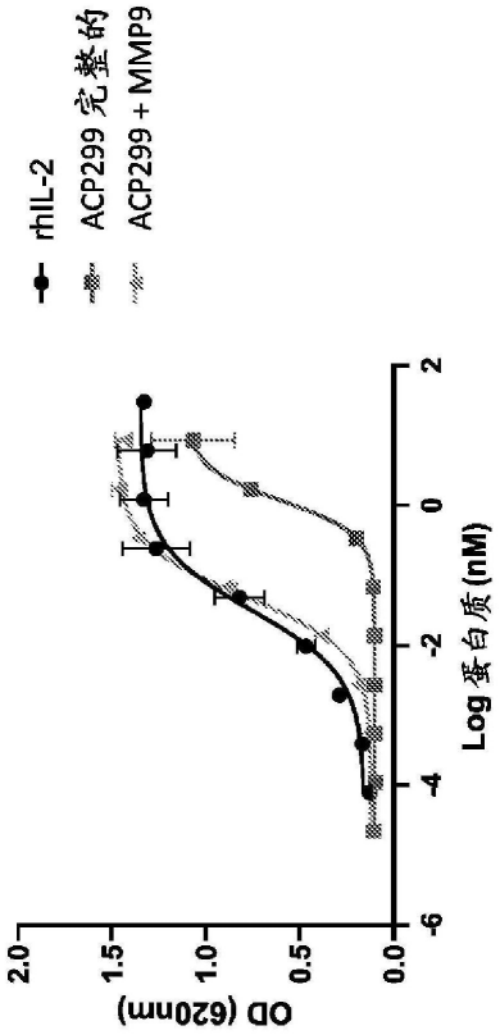
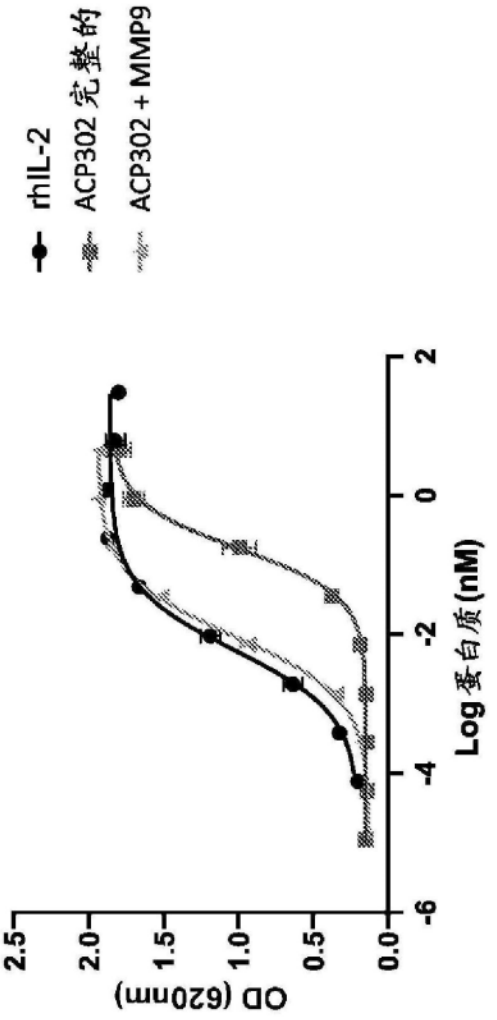

rhIL-2
ACP299 完整的
ACP299 + MMP9
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)

图55L


rhIL-2
ACP302 完整的
ACP302 + MMP9
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)

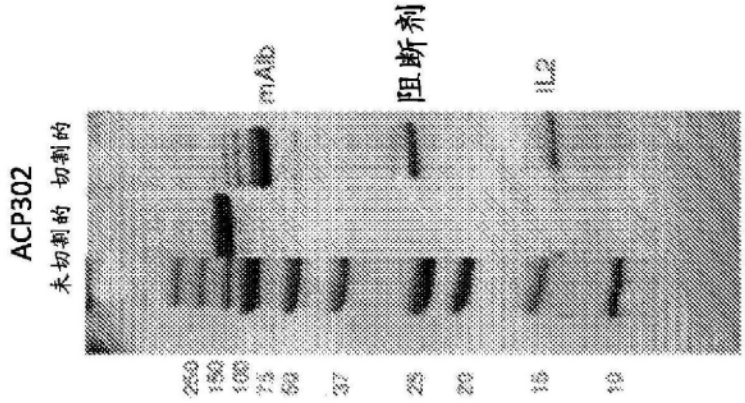

ACP302
未切割的
切割的
mAb
阻断剂
IL2
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图55M

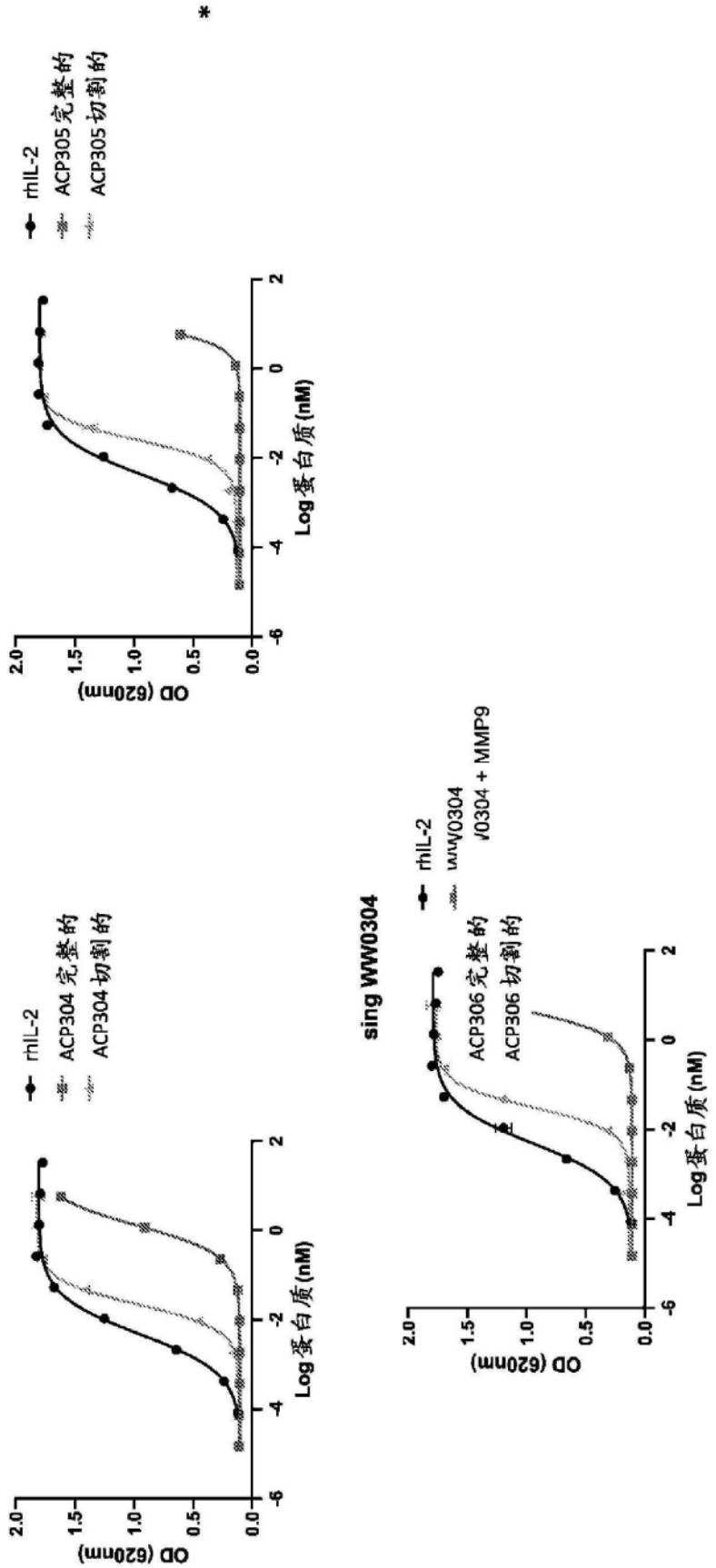

*
rhIL-2
ACP305 完整的
ACP305 切割的
OD (620nm)
Log 蛋白质(nM)
rhIL-2
ACP304 完整的
ACP304 切割的
OD (620nm)
Log 蛋白质(nM)
sing WW0304
rhIL-2
WW0304
/0304 + MMP9
ACP306 完整的
ACP306 切割的
OD (620nm)
Log 蛋白质(nM)

图55N

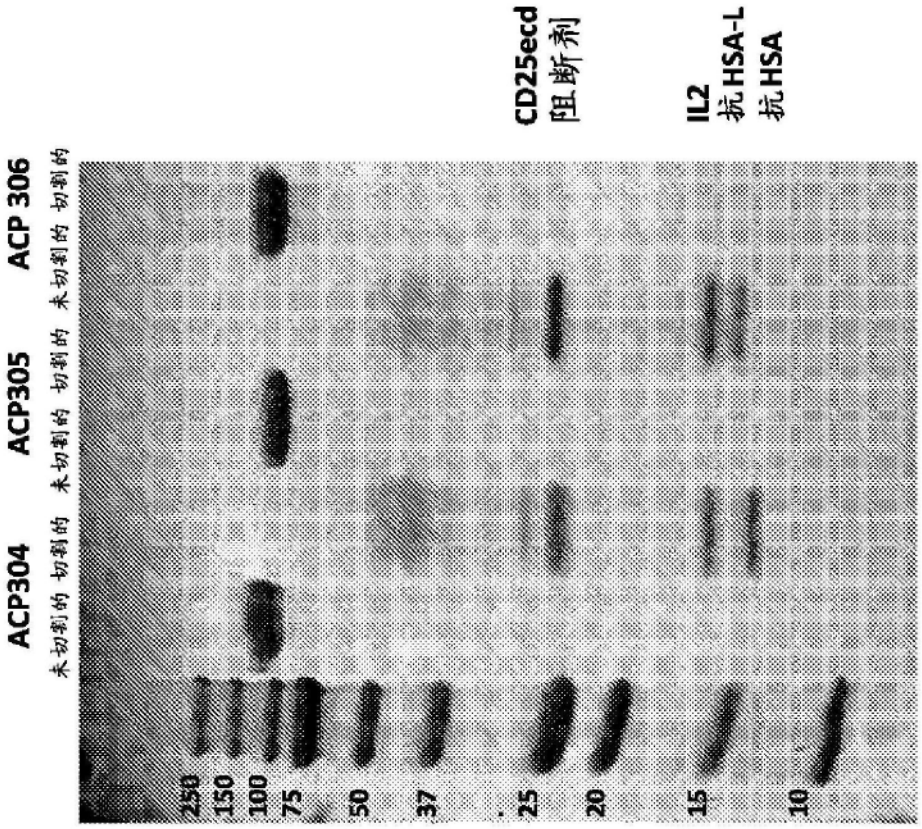

ACP304
ACP305
ACP 306
未切割的 切割的 未切割的 切割的 未切割的 切割的
CD25ecd
阻断剂
IL2
抗HSA-L
抗HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图56

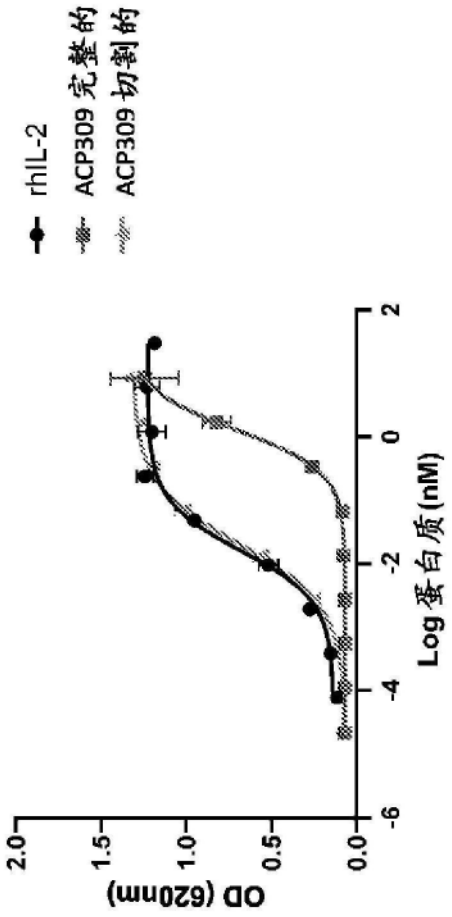

rhIL-2
ACP309 完整的
ACP309 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)

图57A

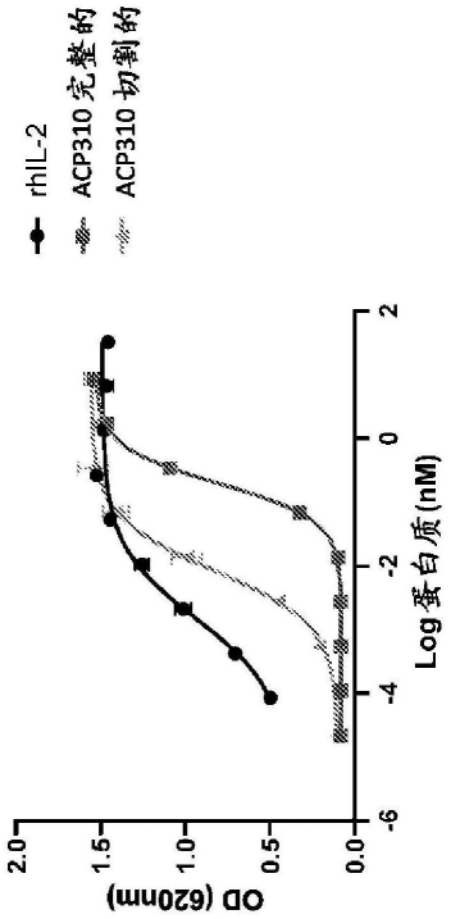
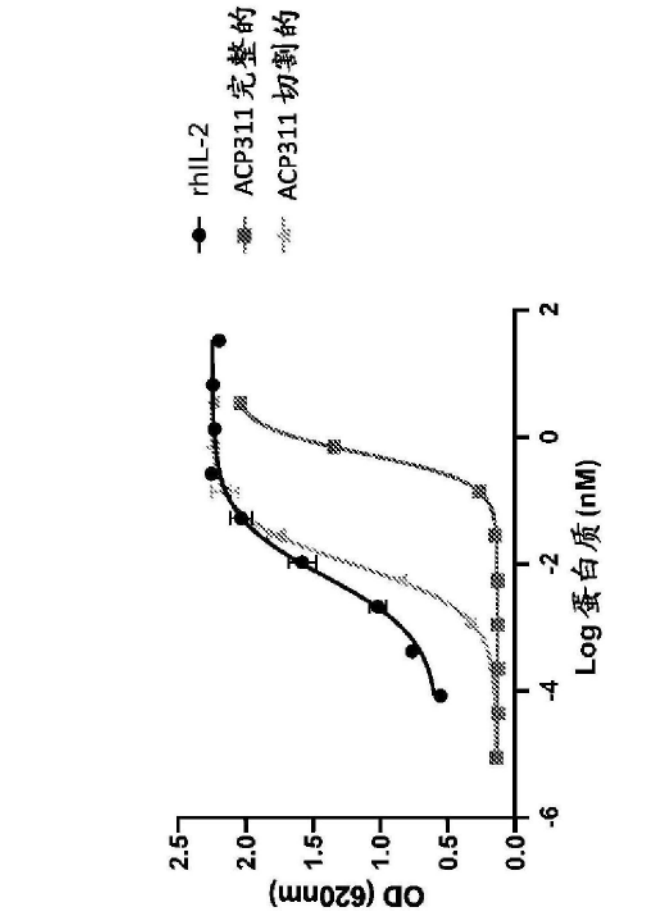

rhIL-2
ACP310 完整的
ACP310 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)

图57B


rhIL-2
ACP311 完整的
ACP311 切割的
OD (620nm)
Log 蛋白质(nM)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2

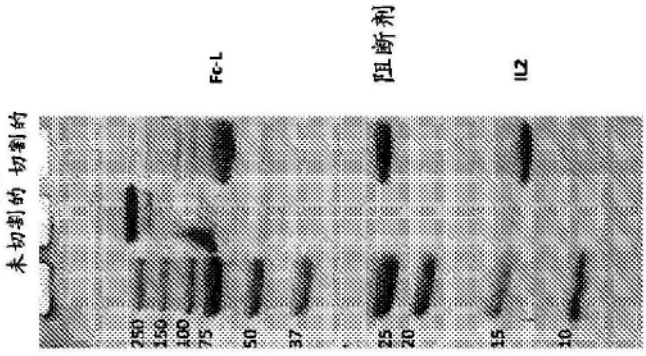

311
未切割的 切割的
Fc-L
阻断剂
IL2
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图57C

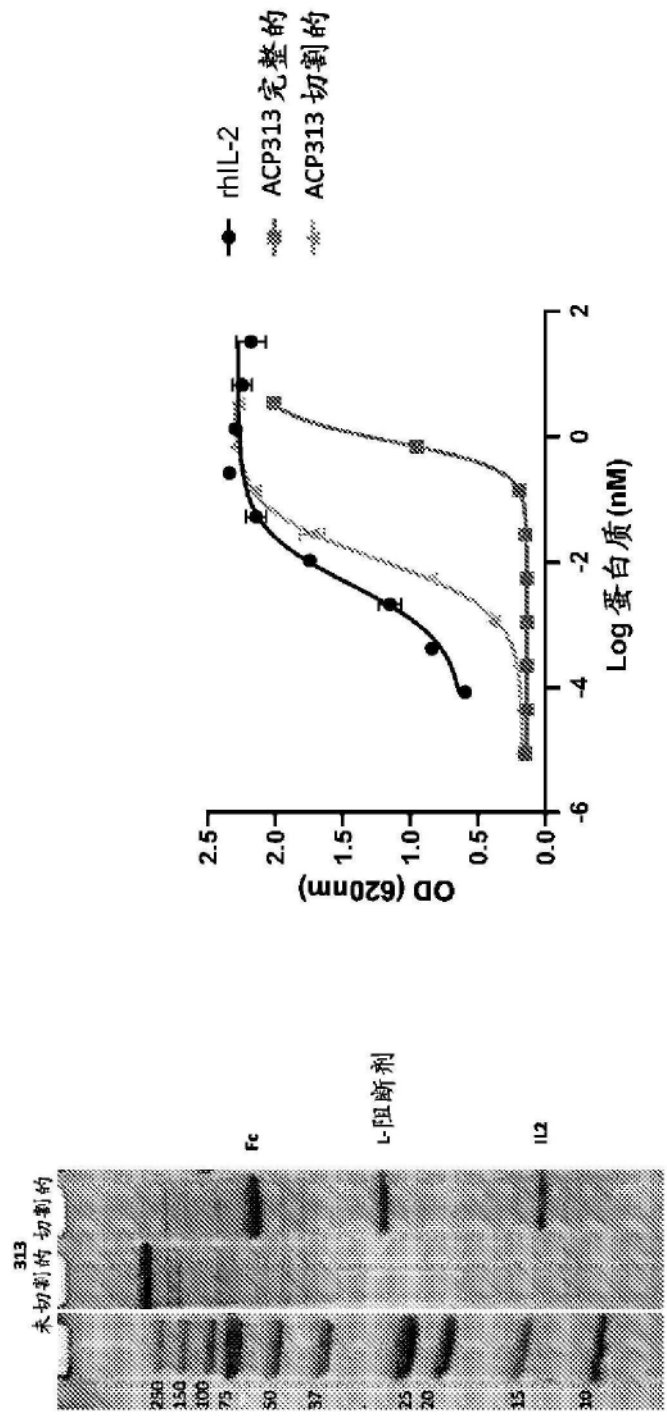

rhIL-2
ACP313 完整的
ACP313 切割的
OD (620nm)
Log 蛋白质(nM)
313
未切割的 切割的
Fc
L-阻断剂
IL2
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图57D

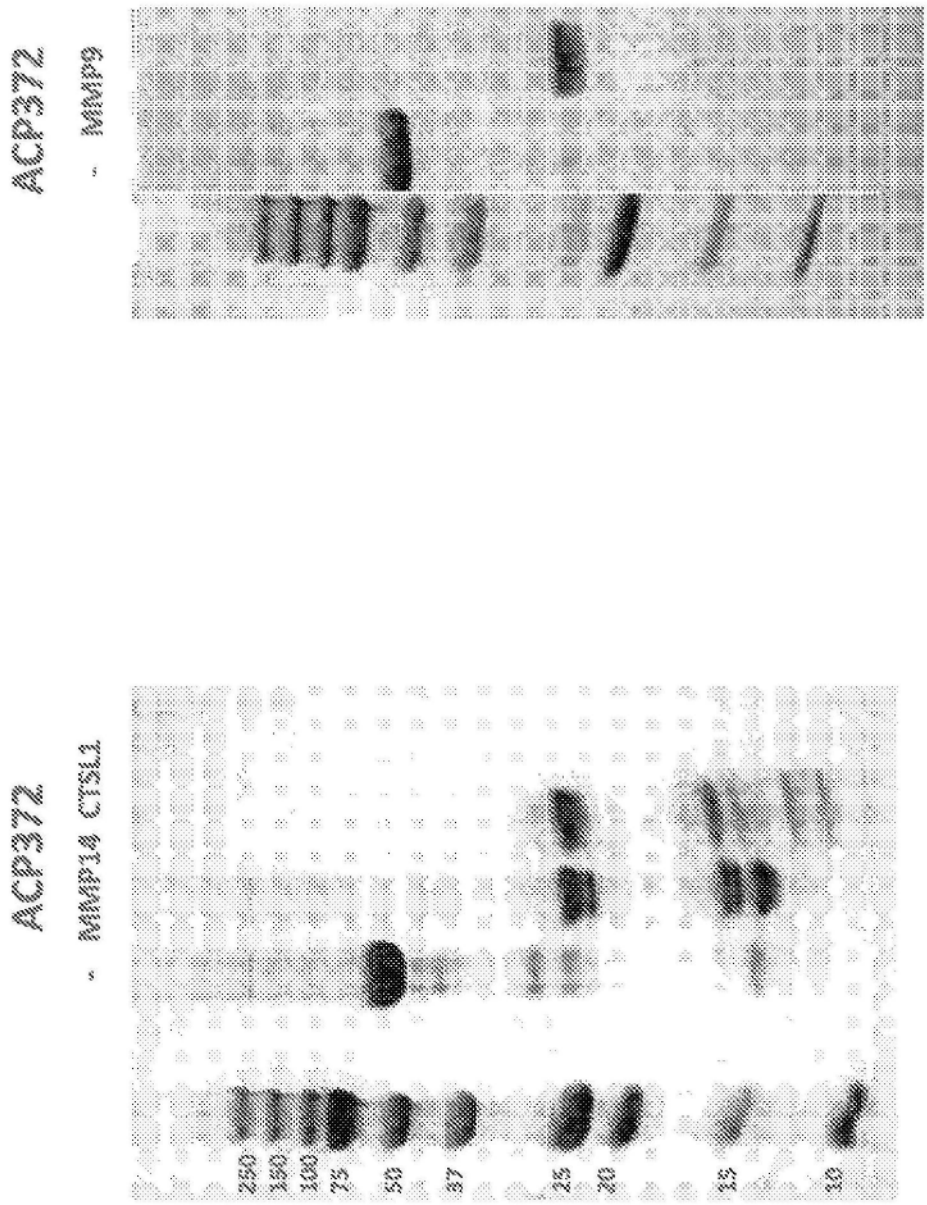
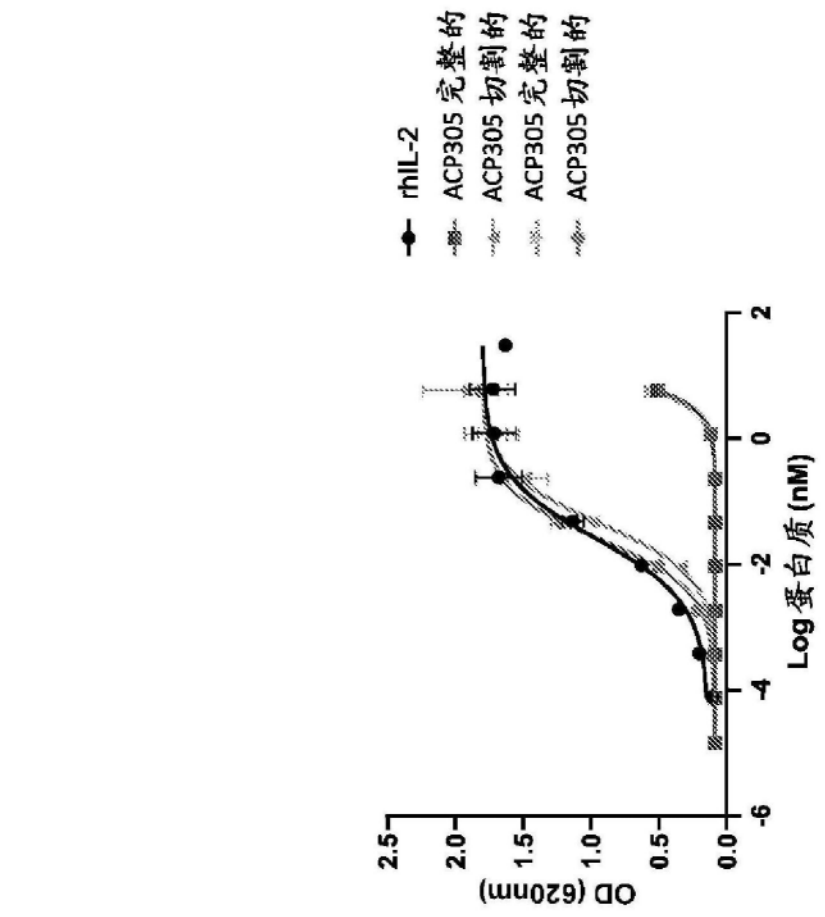


图58


rhIL-2
ACP305 完整的
ACP305 切割的
ACP305 完整的
ACP305 切割的
OD (620nm)
Log 蛋白质 (nM)

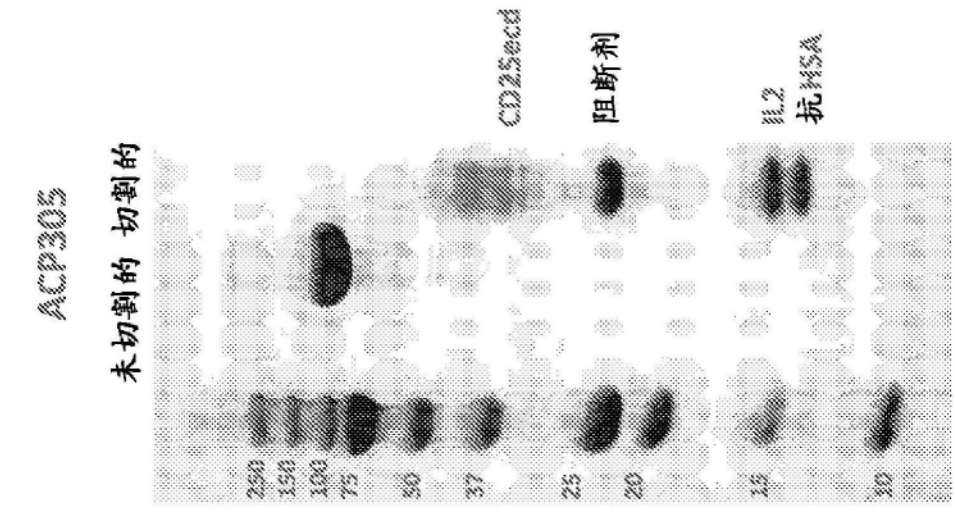
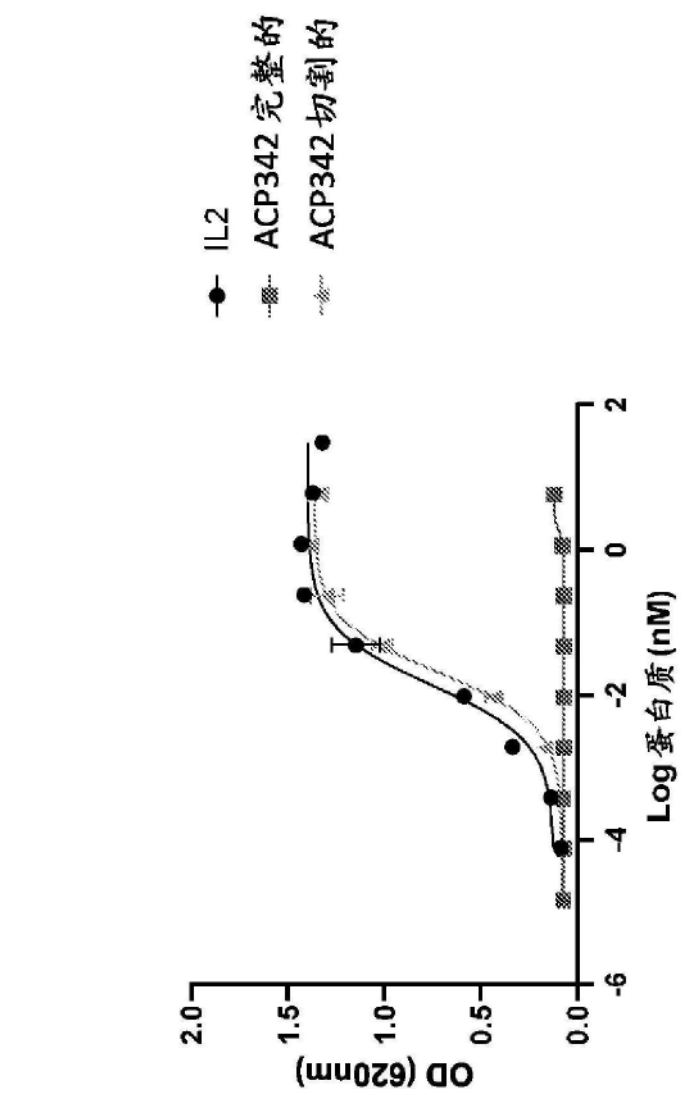

ACP305
未切割的 切割的
CD25ecd
阻断剂
IL2
抗HSA

图59A


IL2
ACP342 完整的
ACP342 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

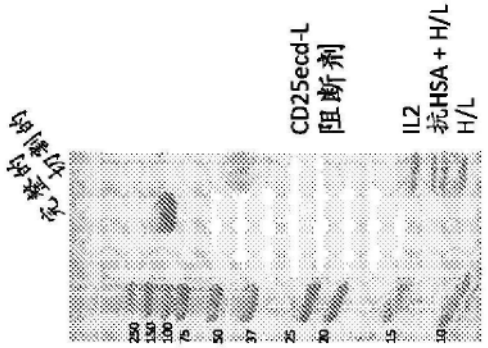
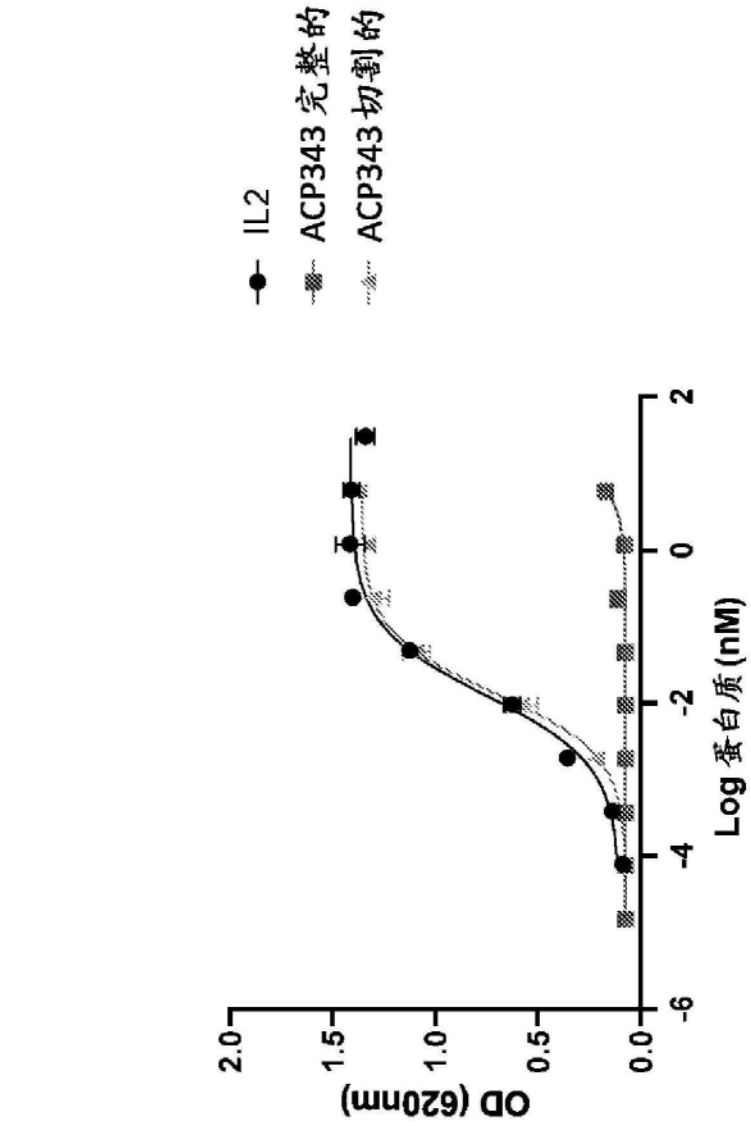

CD25ecd-L
阻断剂
IL2
抗HSA + H/L
H/L
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59B


IL2
ACP343 完整的
ACP343 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

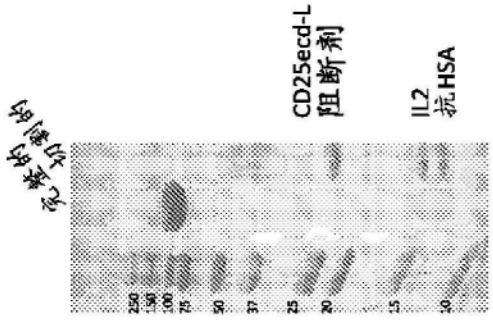
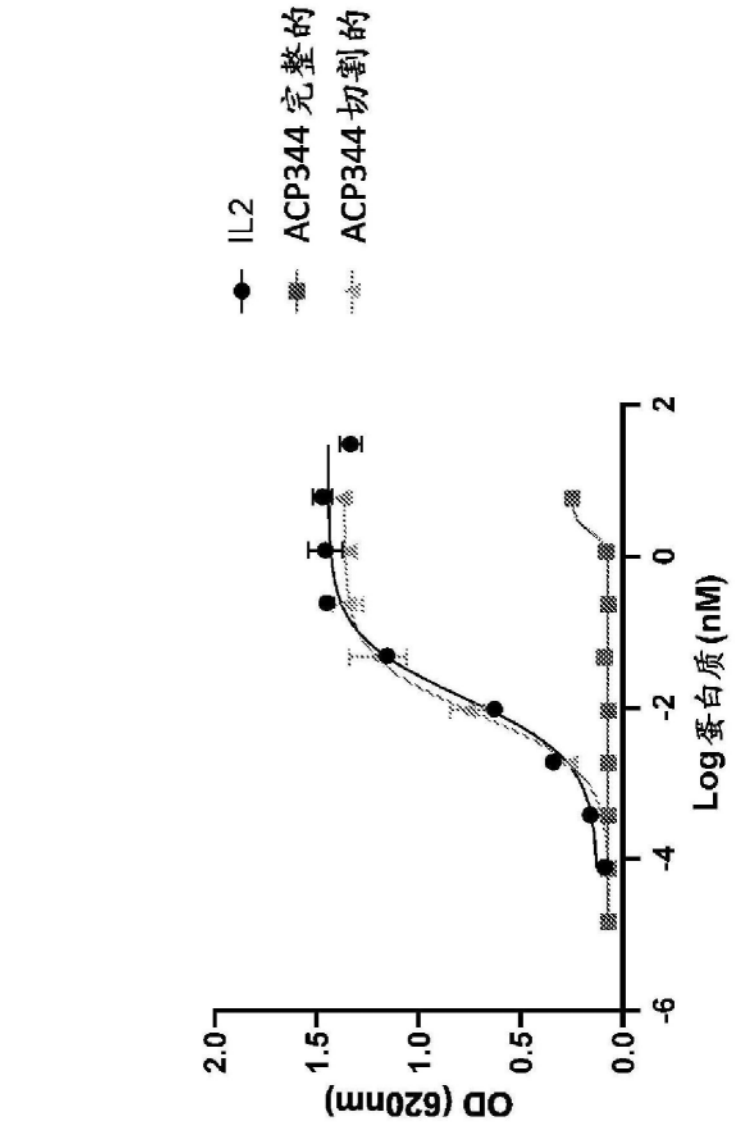

CD25ecd-L
阻断剂
IL2
抗HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59C


IL2
ACP344 完整的
ACP344 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

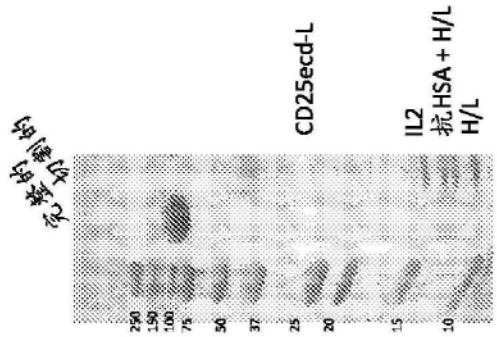
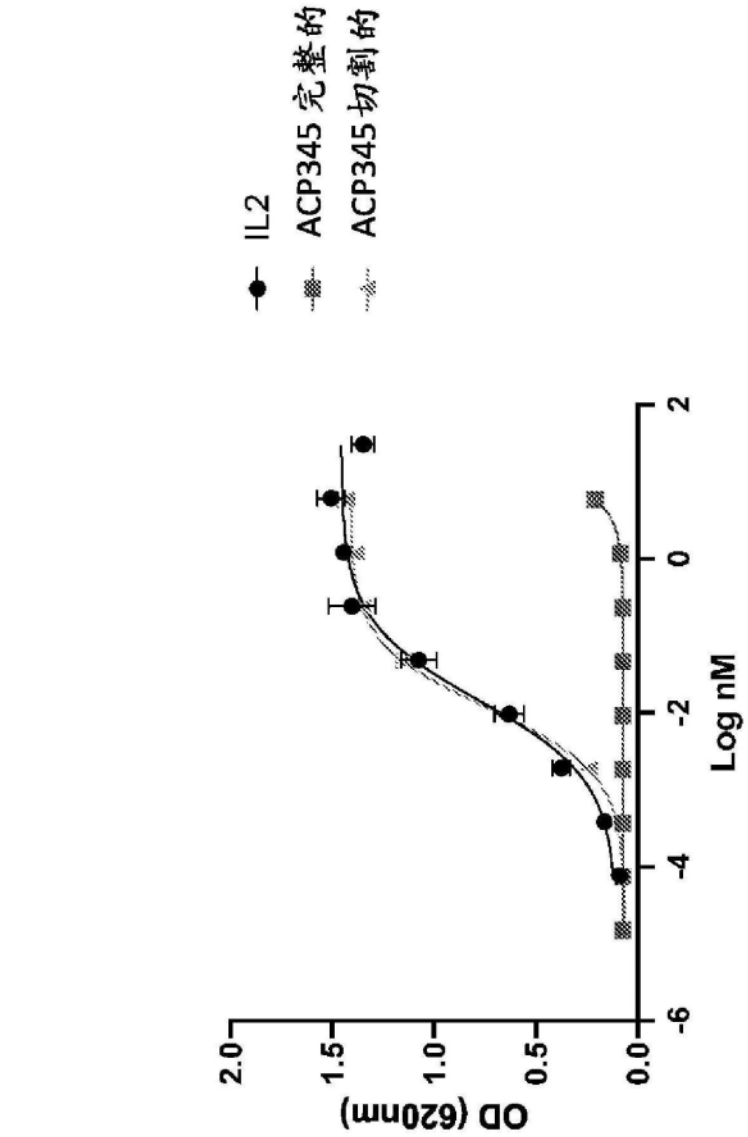

CD25ecd-L
IL2
抗HSA + H/L
H/L
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59D


IL2
ACP345 完整的
ACP345 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log nM

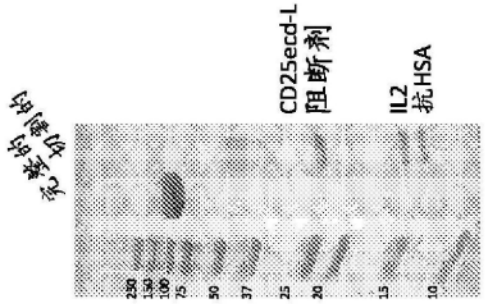
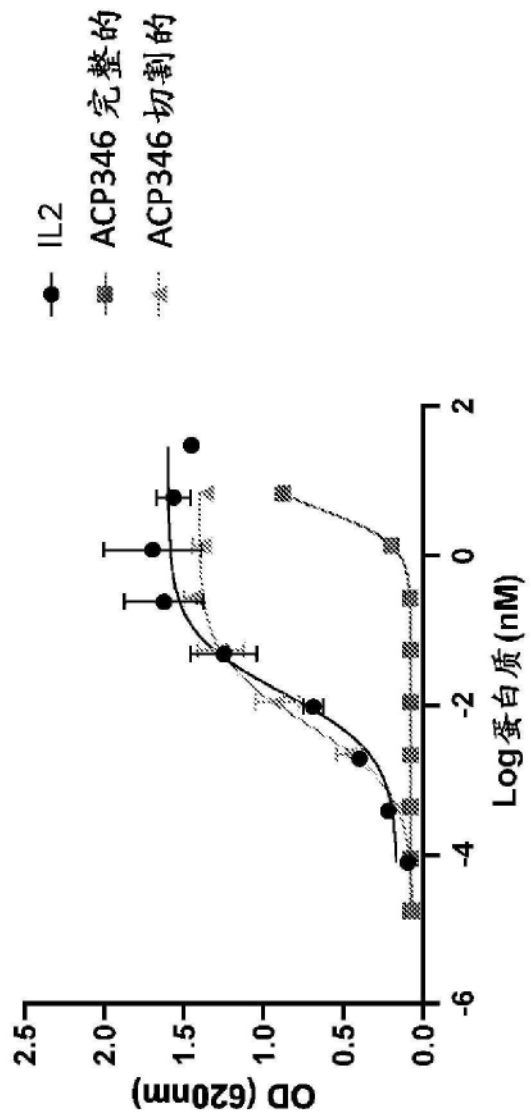

CD25ecd-L
阻断剂
IL2
抗HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59E


IL2
ACP346 完整的
ACP346 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

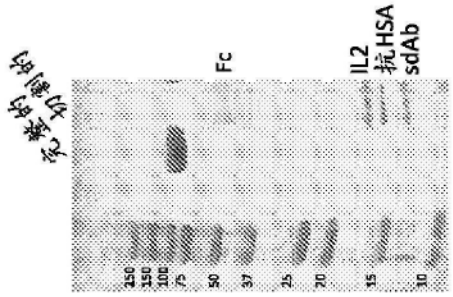
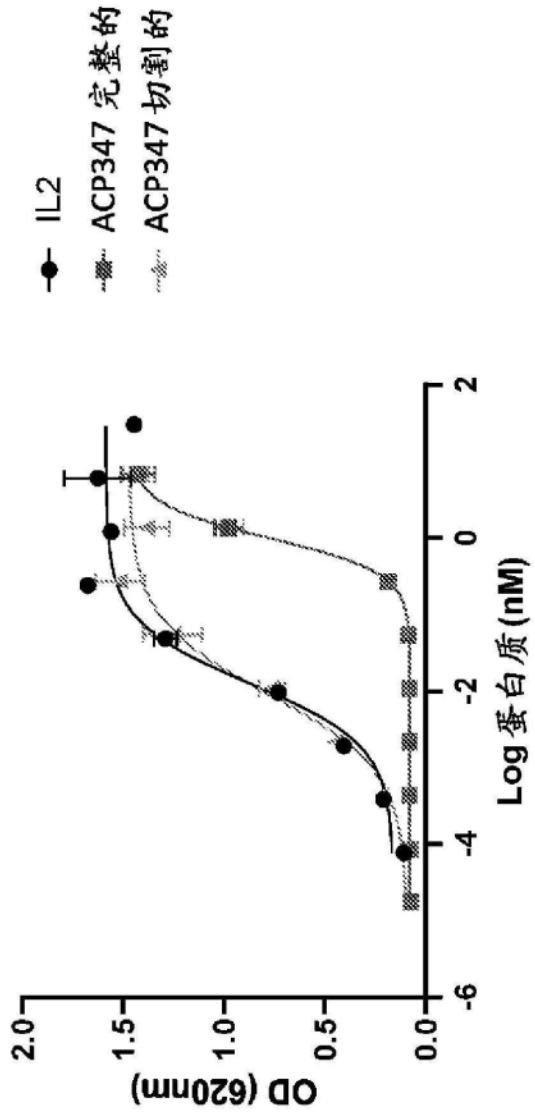

Fc
IL2
抗HSA
sdAb
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59F


IL2
ACP347 完整的
ACP347 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

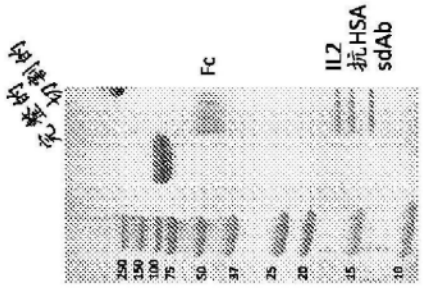
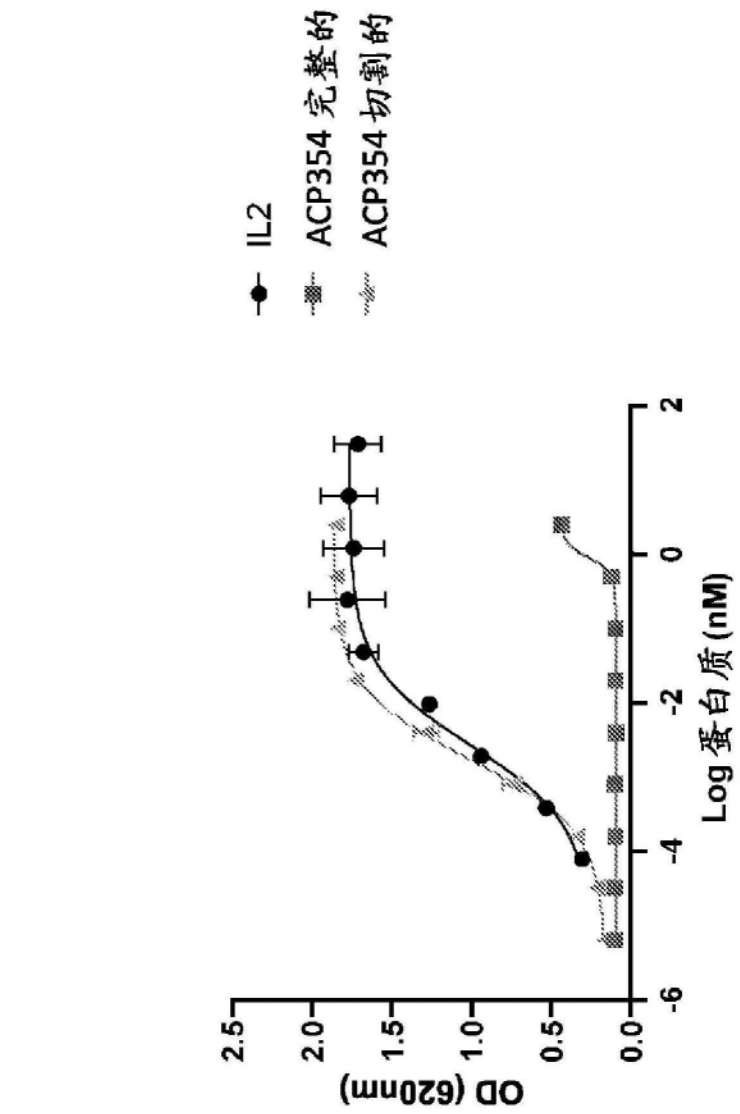

Fc
IL2
抗HSA
sdAb
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59G


IL2
ACP354 完整的
ACP354 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

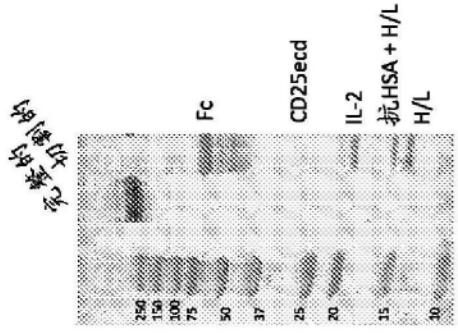
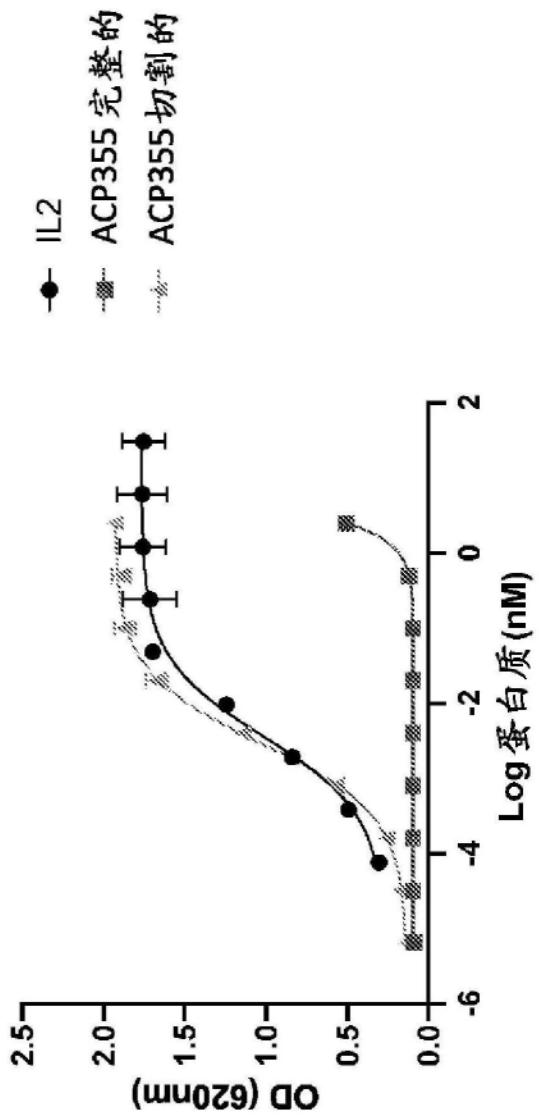

Fc
CD25ecd
IL-2
抗HSA + H/L
H/L
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59H


IL2
ACP355 完整的
ACP355 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

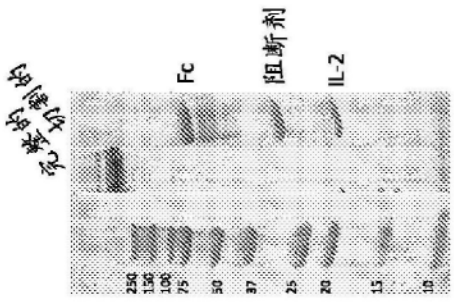
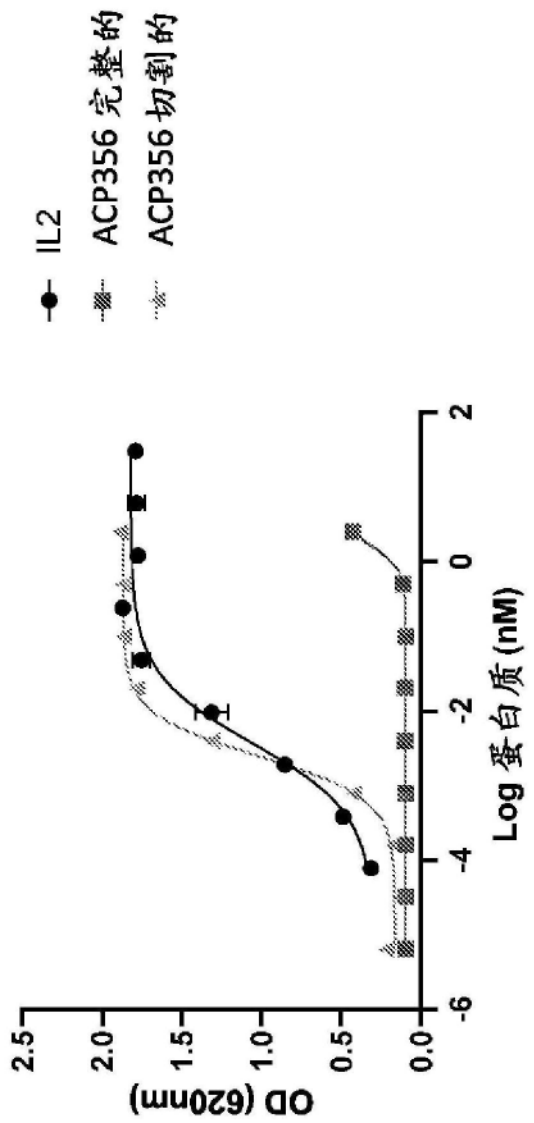

Fc
阻断剂
IL-2
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59I


IL2
ACP356 完整的
ACP356 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

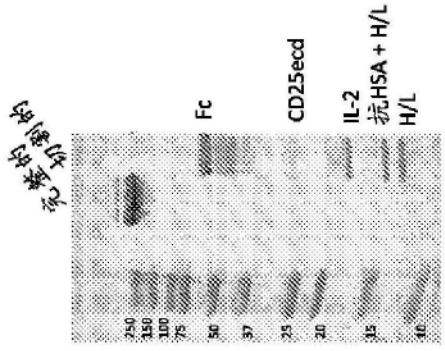
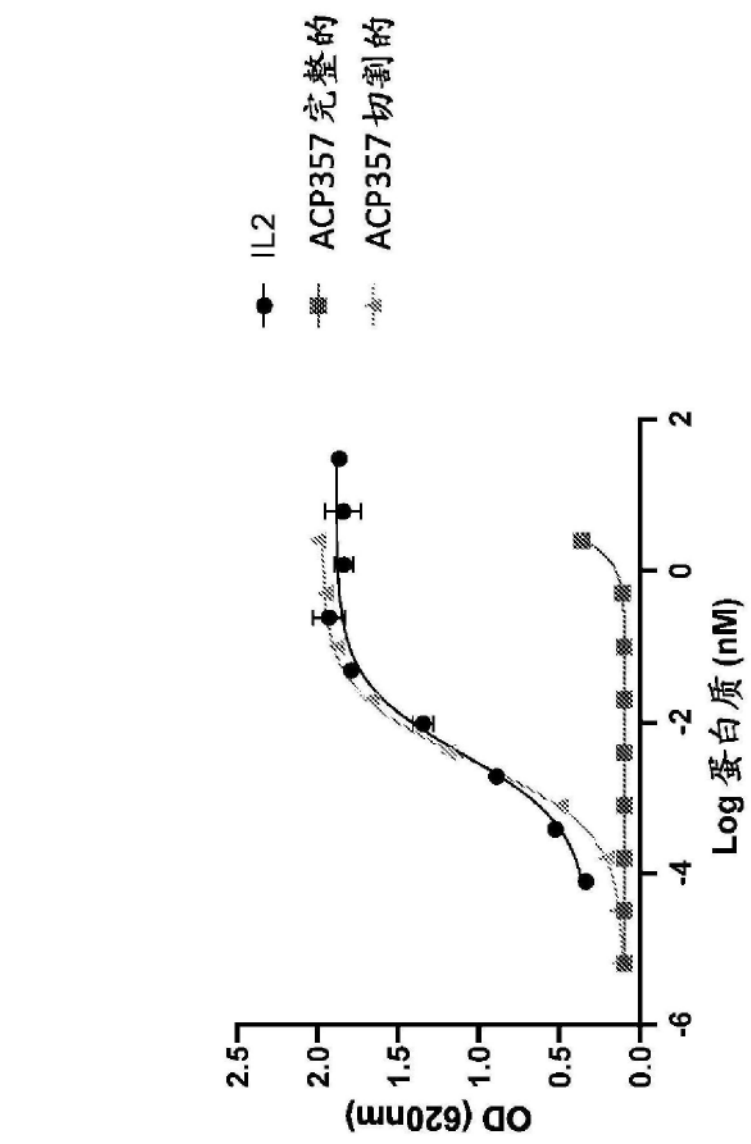

Fc
CD25ecd
IL-2
抗HSA + H/L
H/L
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59J


IL2
ACP357 完整的
ACP357 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

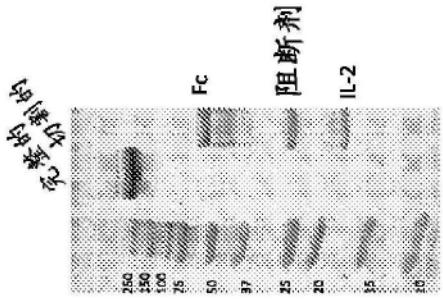
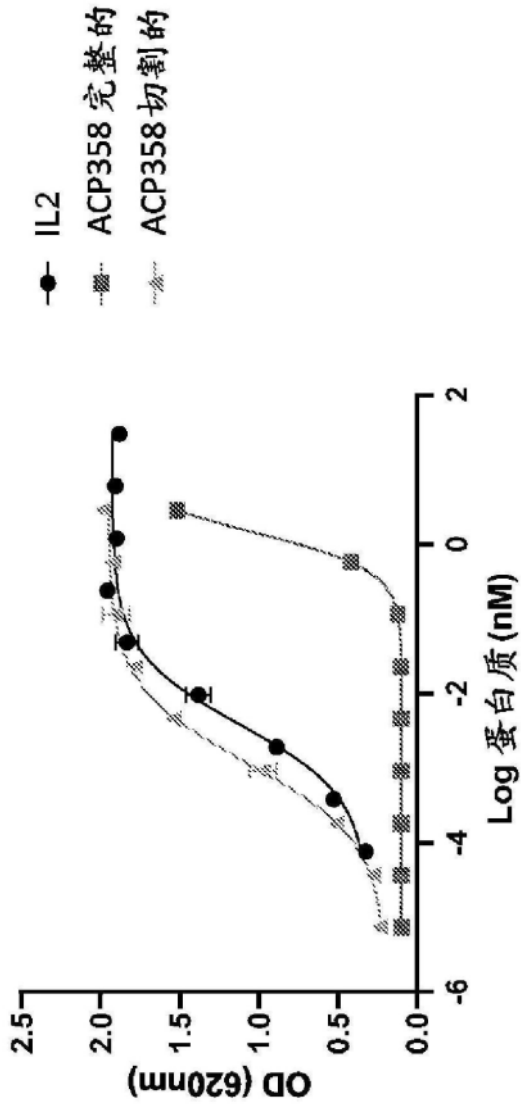

Fc
阻断剂
IL-2
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59K


IL2
ACP358 完整的
ACP358 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)

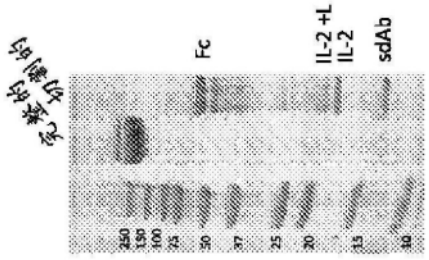
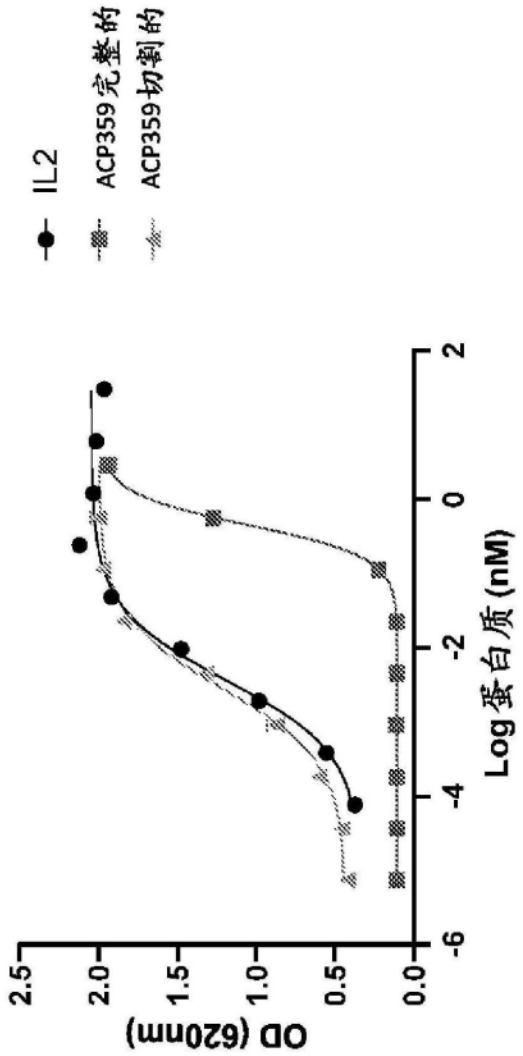

完整的
切割的
Fc
IL-2 +L
IL-2
sdAb
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59L


IL2
ACP359完整的
ACP359切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log蛋白质(nM)

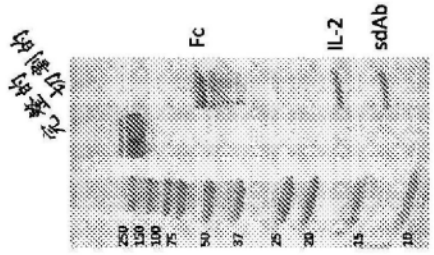
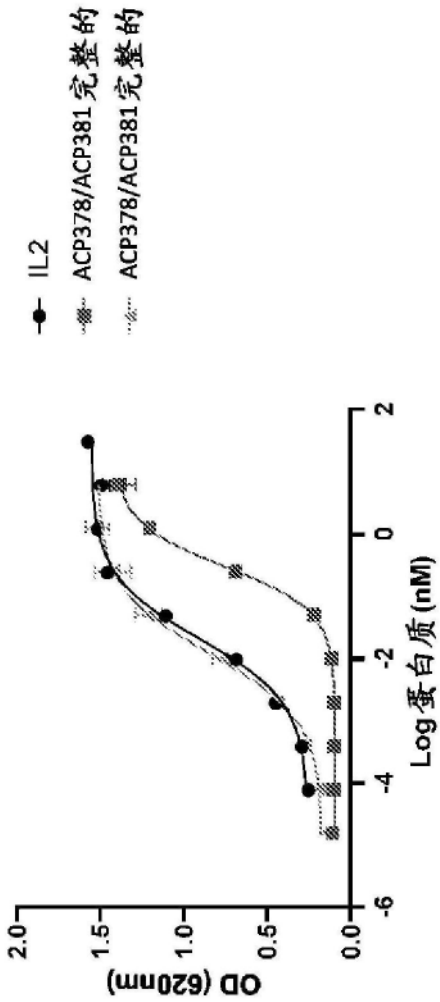

Fc
IL-2
sdAb
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59M


IL2
ACP378/ACP381 完整的
ACP378/ACP381 完整的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

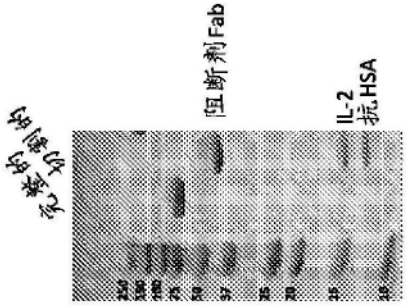
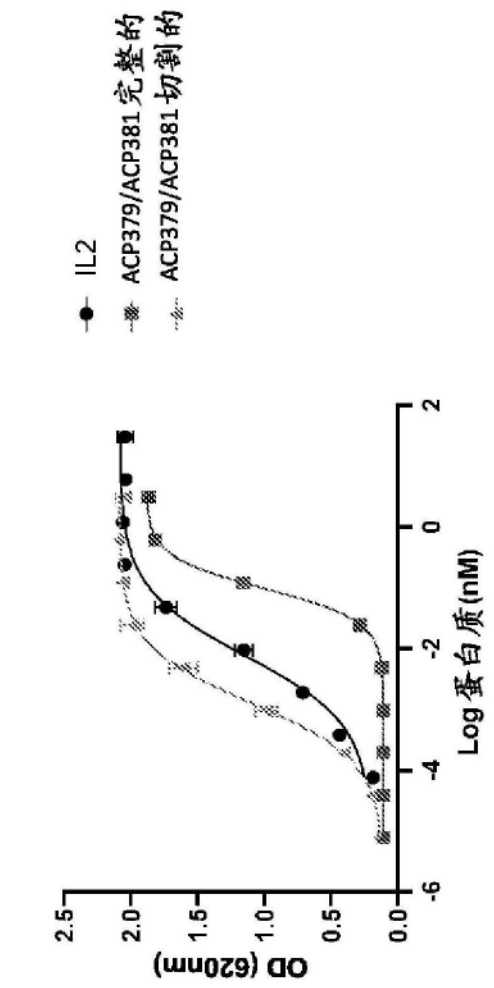

阻断剂 Fab
IL-2
抗 HSA

图59N


IL2
ACP379/ACP381完整的
ACP379/ACP381切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)

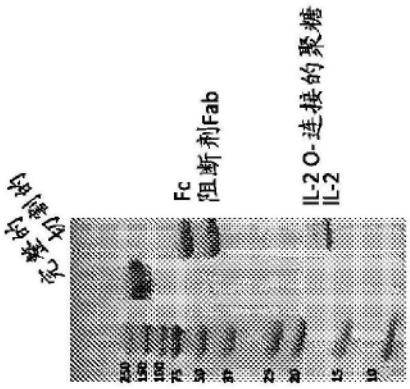
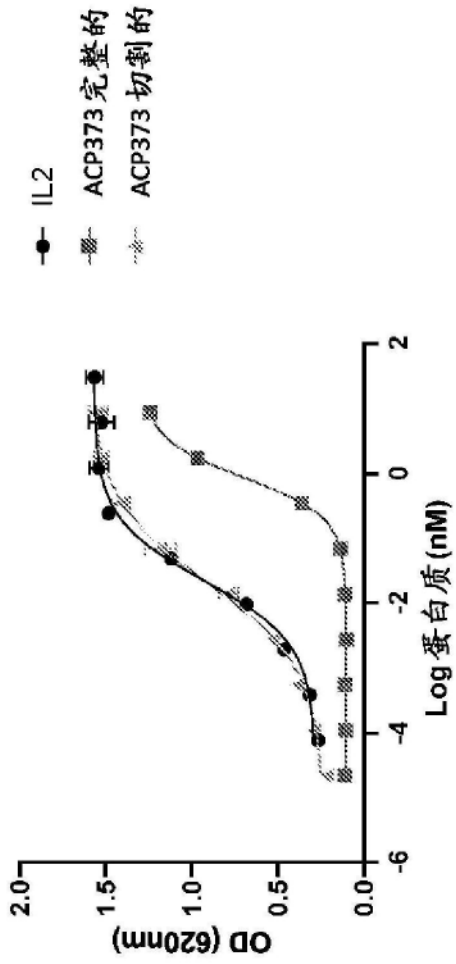

Fc
阻断剂Fab
IL-2 O-连接的聚糖
IL-2

图590


IL2
ACP373 完整的
ACP373 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

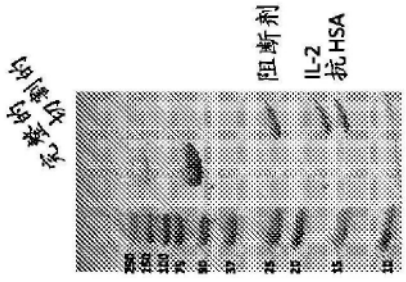
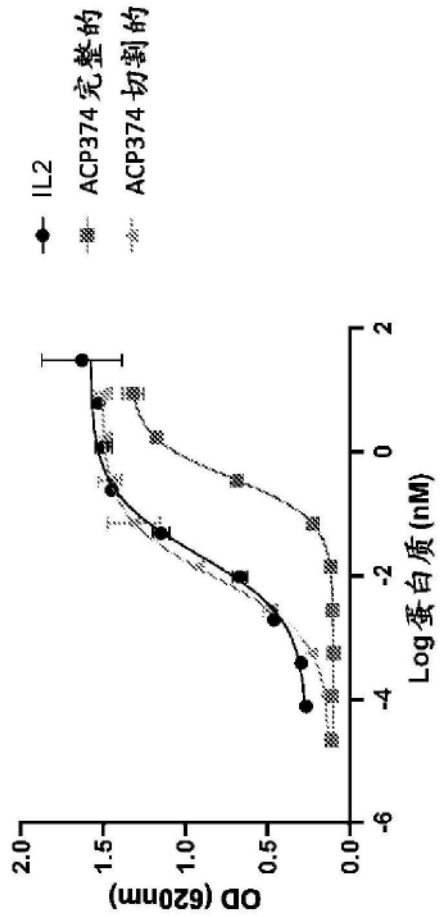

阻断剂
IL-2
抗 HSA

图59P


IL2
ACP374 完整的
ACP374 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

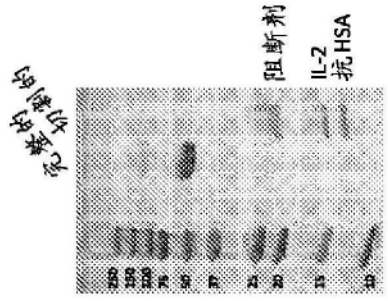
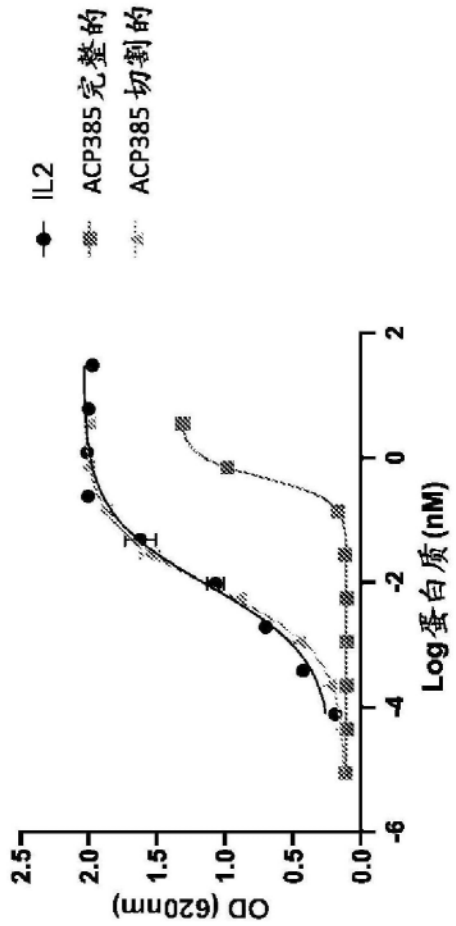

阻断剂
IL-2
抗HSA

图59Q


IL2
ACP385 完整的
ACP385 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

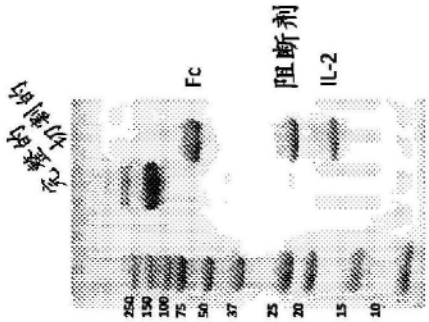
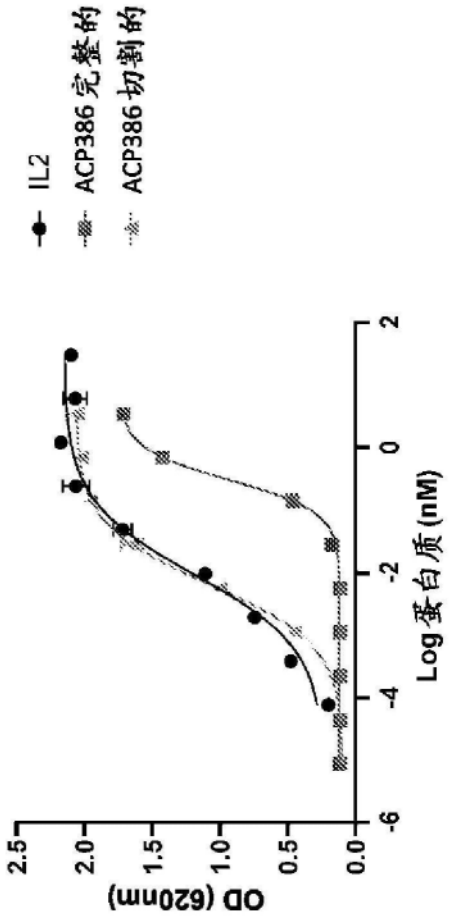

完整的
切割的
Fc
阻断剂
IL-2
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59R


IL2
ACP386 完整的
ACP386 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

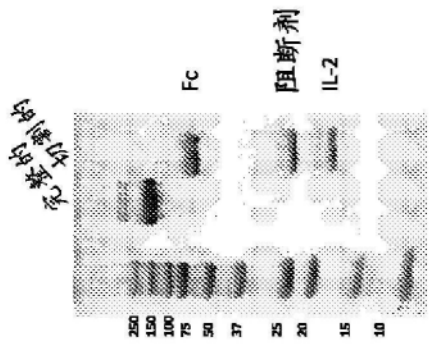
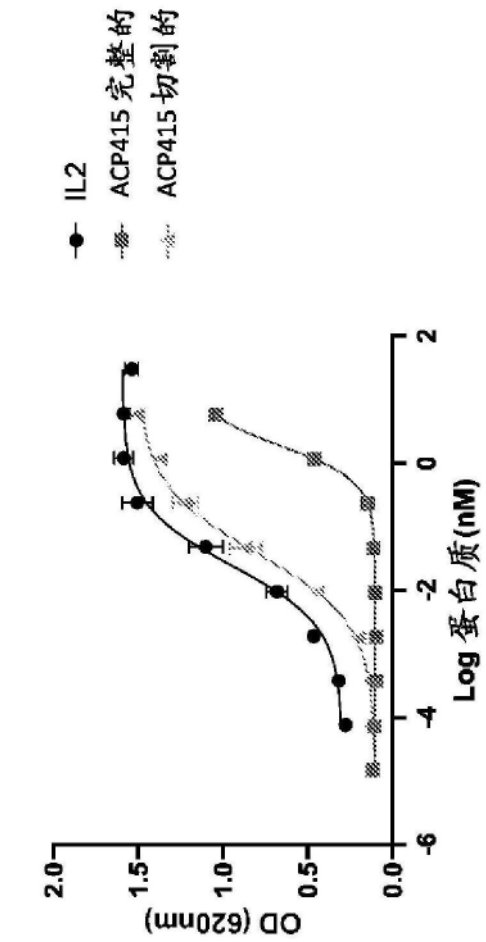

Fc
阻断剂
IL-2
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59S


IL2
ACP415 完整的
ACP415 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)

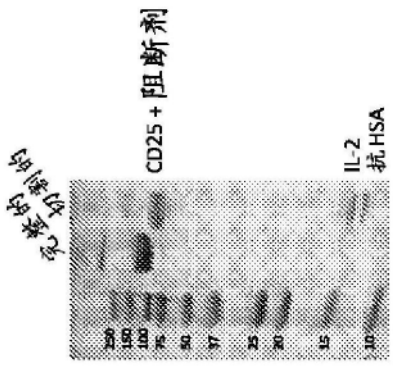
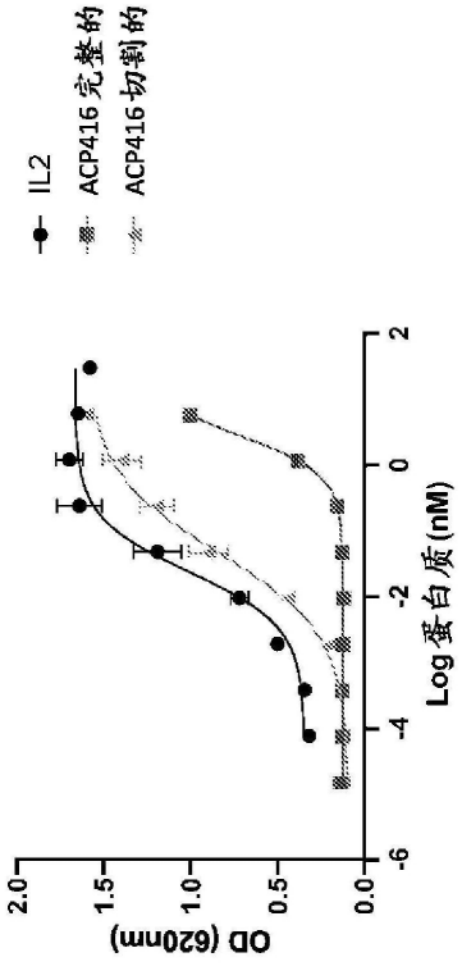

CD25 + 阻断剂
IL-2
抗 HSA

图59T


IL2
ACP416 完整的
ACP416 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

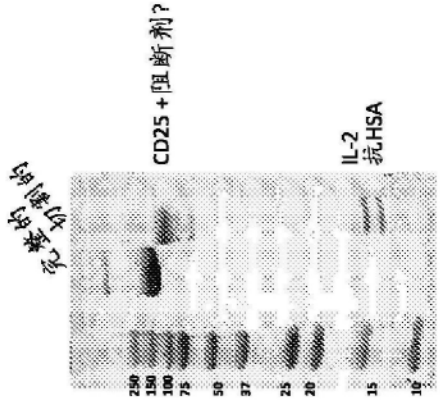
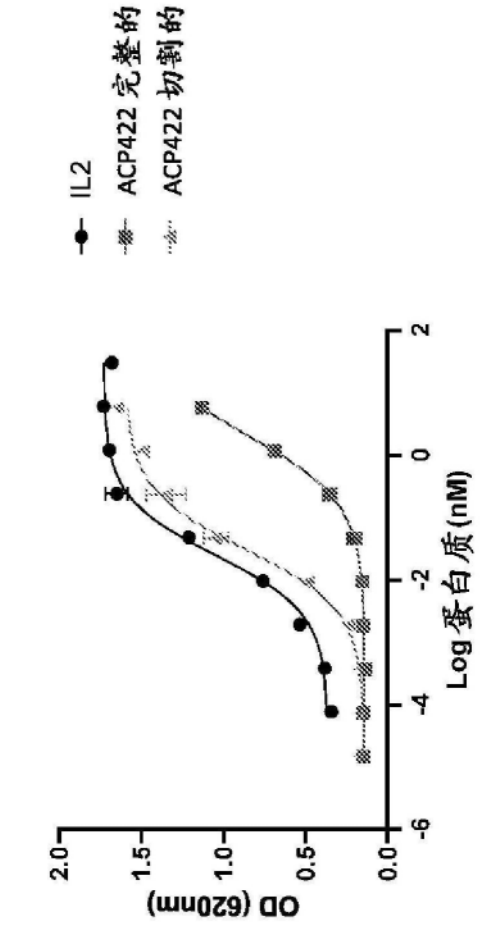

CD25 + 阻断剂?
IL-2
抗HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15

图59U


IL2
ACP422 完整的
ACP422 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)

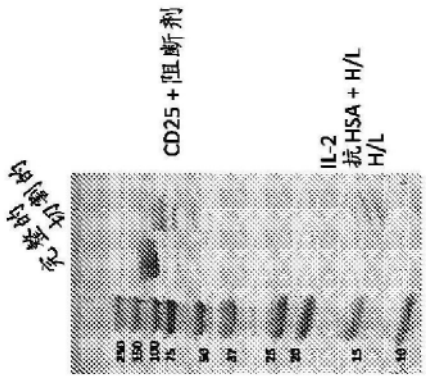

CD25 + 阻断剂
IL-2
抗HSA + H/L
H/L
完整的
切割的

图59V

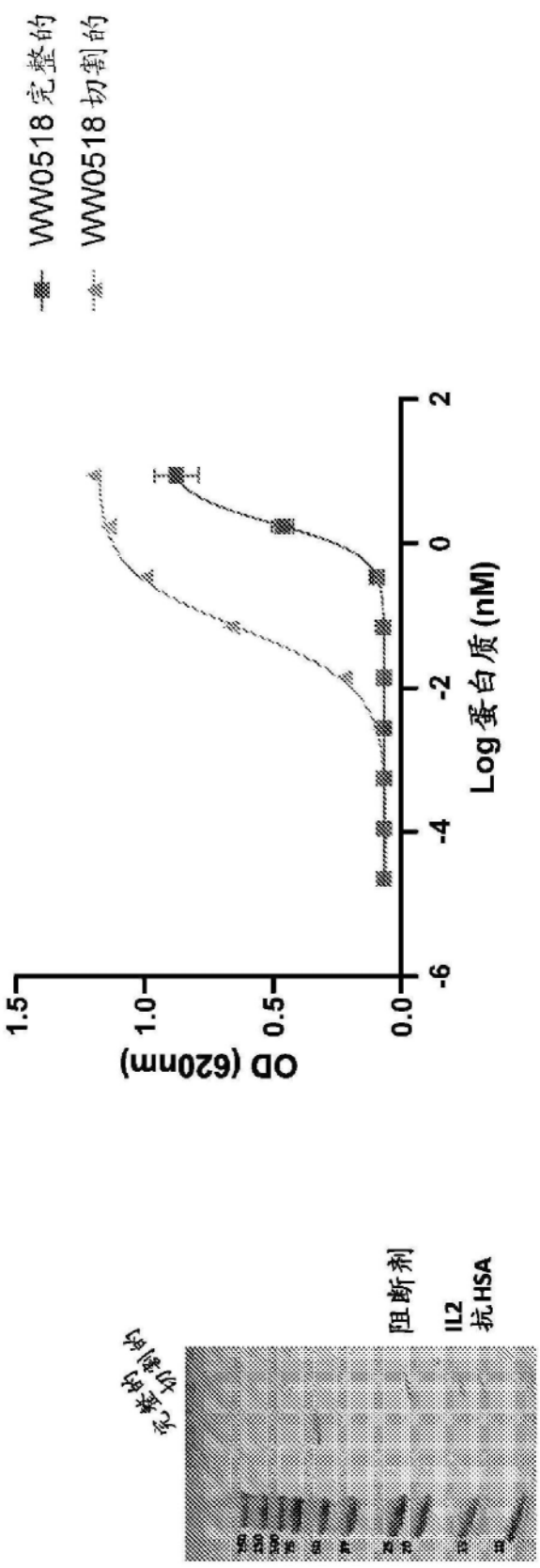
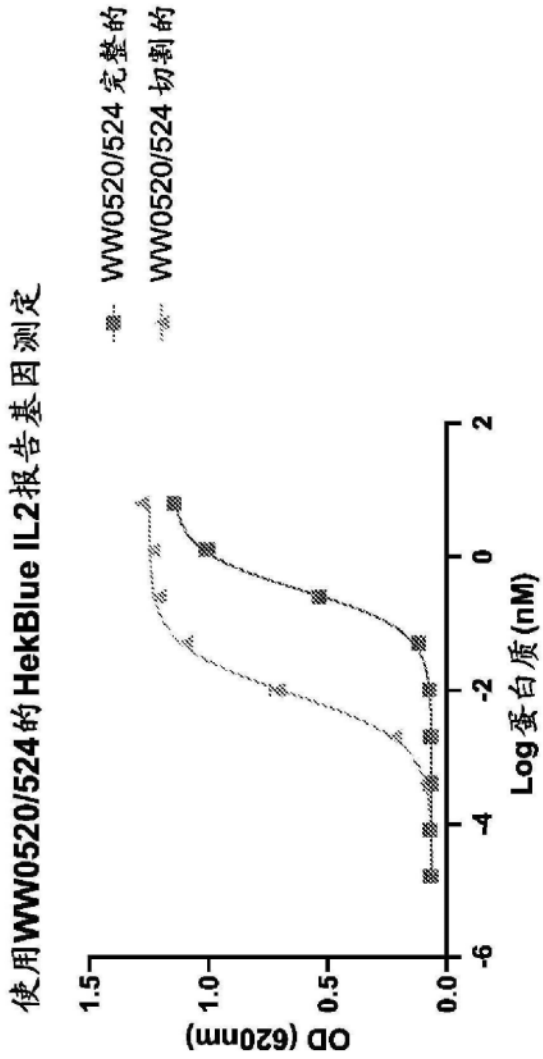

WW0518完整的
WW0518切割的
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质(nM)
阻断剂
IL2
抗HSA

图59W


使用WW0520/524的HekBlue IL2报告基因测定
WW0520/524 完整的
WW0520/524 切割的
OD (620nm)
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

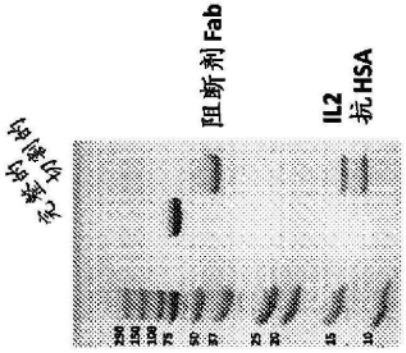
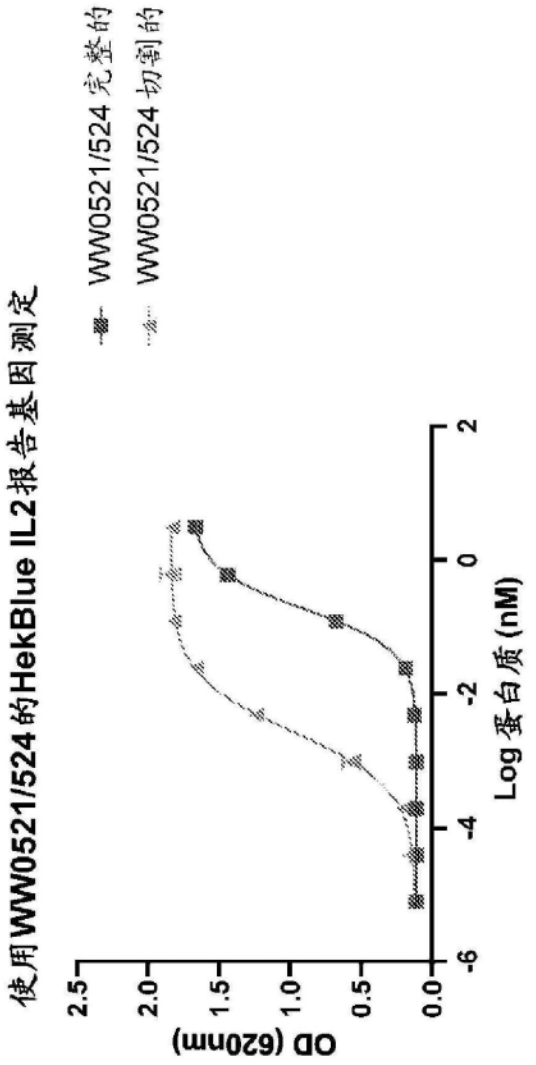

阻断剂 Fab
IL2
抗 HSA
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图59Z


使用WW0521/524的HekBlue IL2报告基因测定
WW0521/524 完整的
WW0521/524 切割的
OD (620nm)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

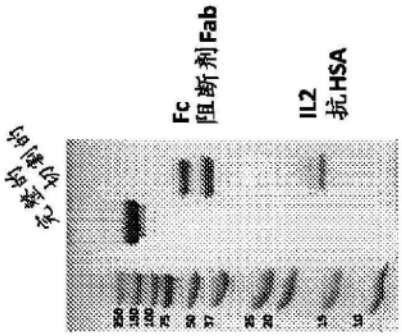
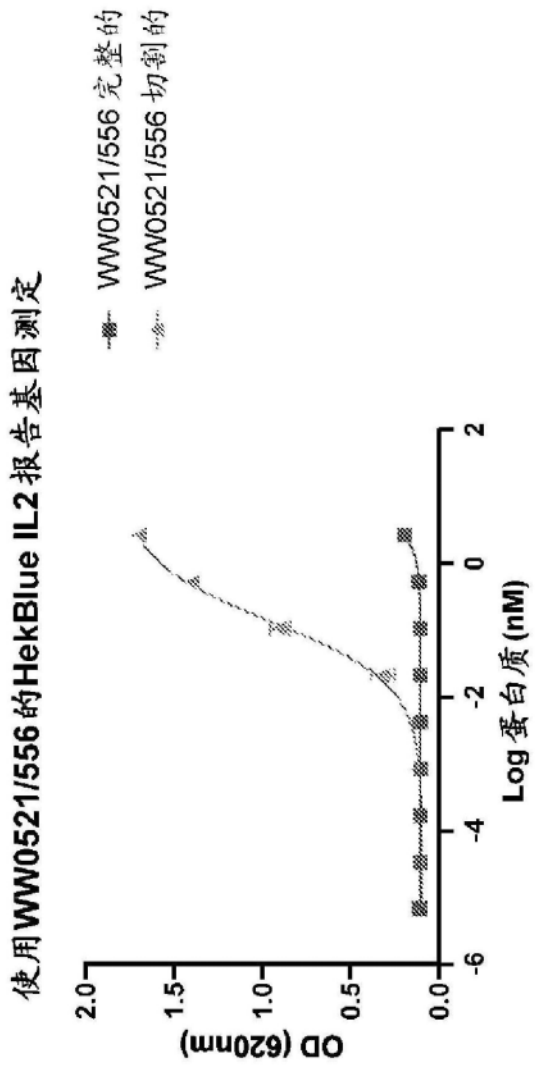

Fc
阻断剂Fab
IL2
抗HSA

图59Y


使用WW0521/556的HekBlue IL2报告基因测定
WW0521/556 完整的
WW0521/556 切割的
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
Log 蛋白质 (nM)

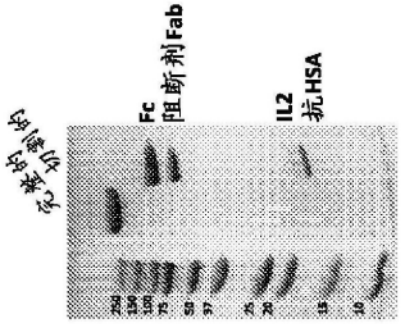

Fc
阻断剂Fab
IL2
抗HSA

图59Z

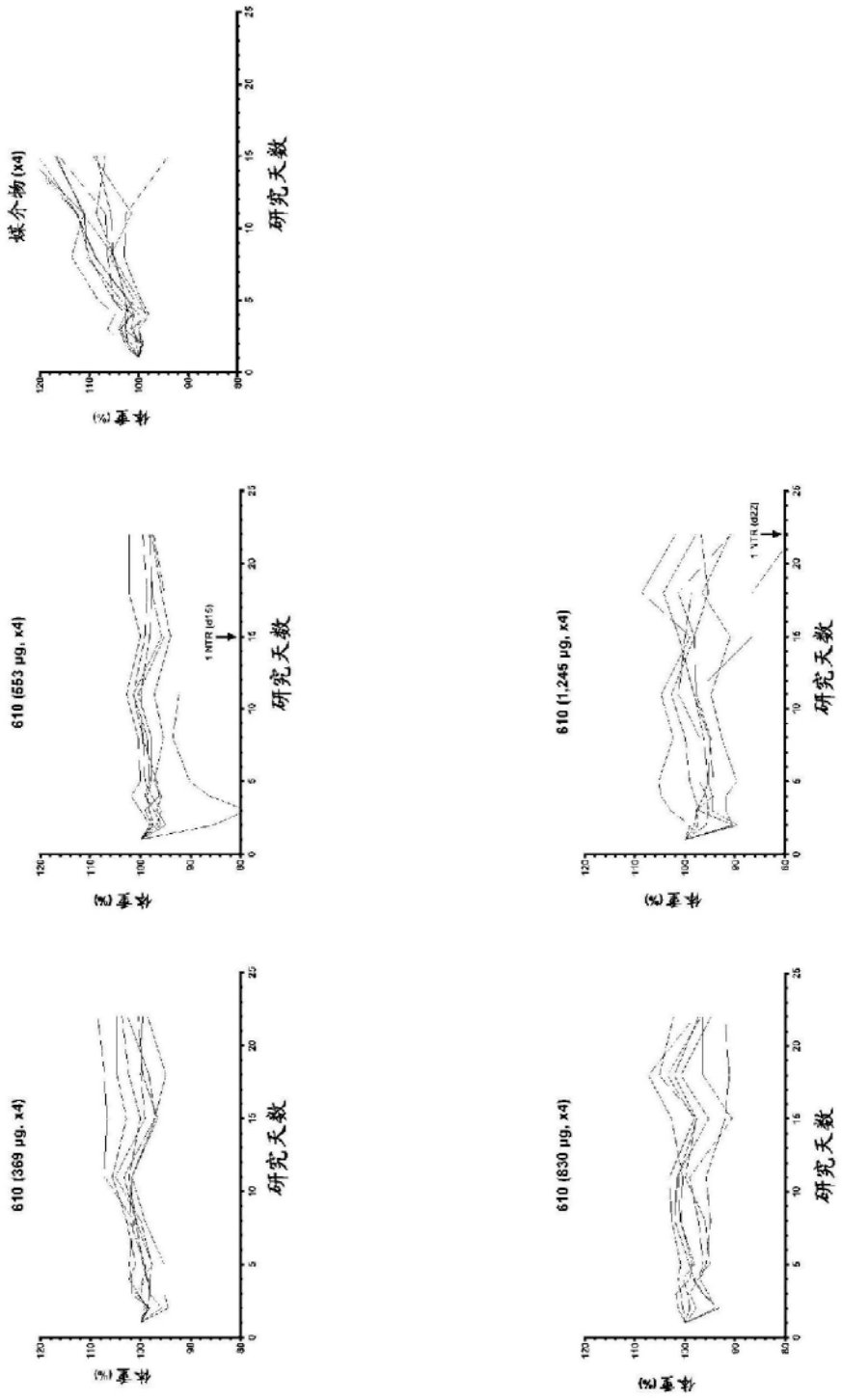

媒介物 (x4)
610 (369 µg, x4)
610 (553 µg, x4)
610 (630 µg, x4)
610 (1,245 µg, x4)
研究天数
体重 (%)

图60A

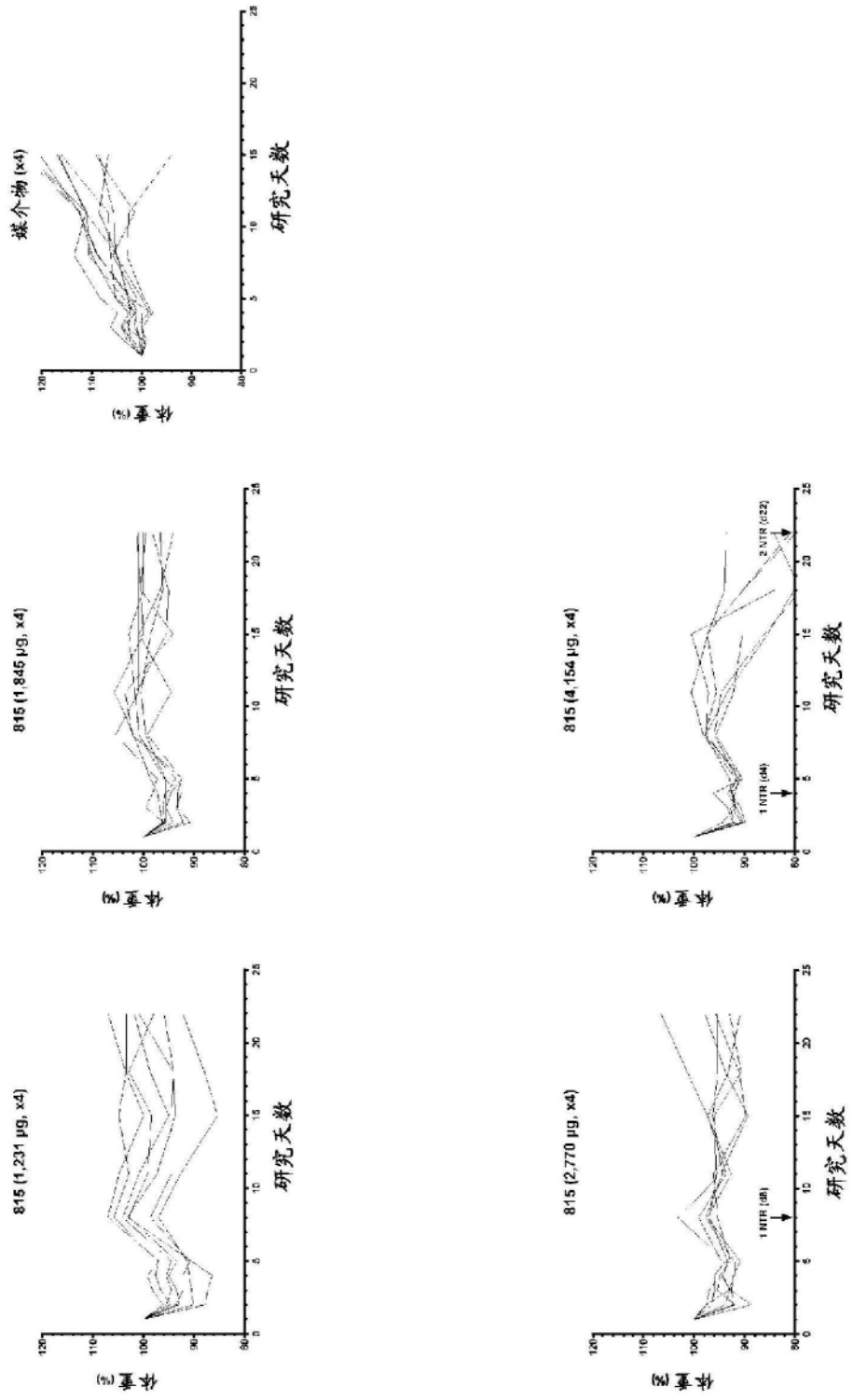

媒介物 (x4)
815 (1,845 µg, x4)
815 (4,154 µg, x4)
815 (1,231 µg, x4)
815 (2,770 µg, x4)
体重 (%)
研究天数
1 NTR (d4)
2 NTR (d22)
1 NTR (d8)

图60B

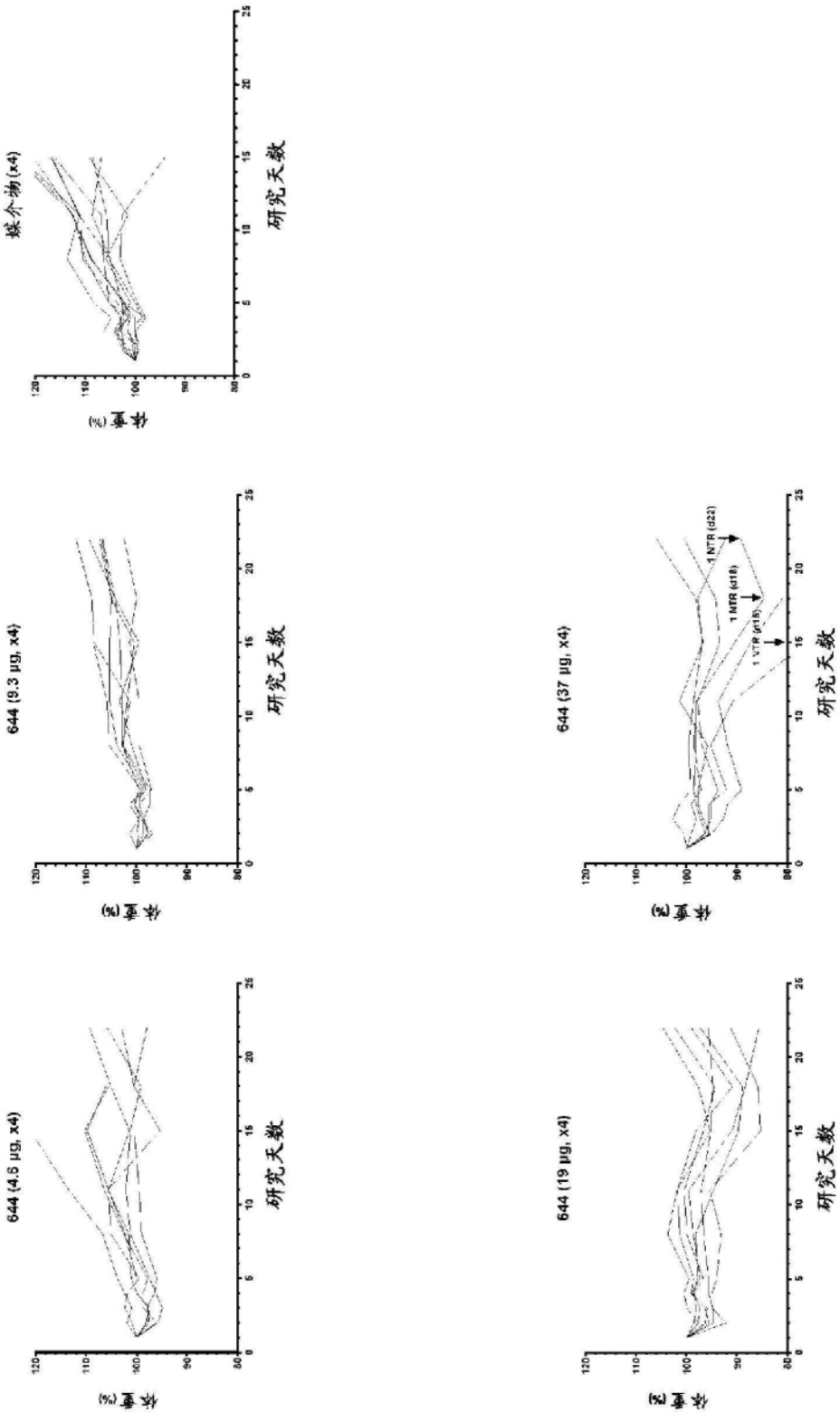

媒介物 (x4)
644 (9.3 µg, x4)
644 (37 µg, x4)
644 (4.6 µg, x4)
644 (19 µg, x4)
体重 (%)
研究天数
1 NTR (d22)
1 NTR (d18)

图60C

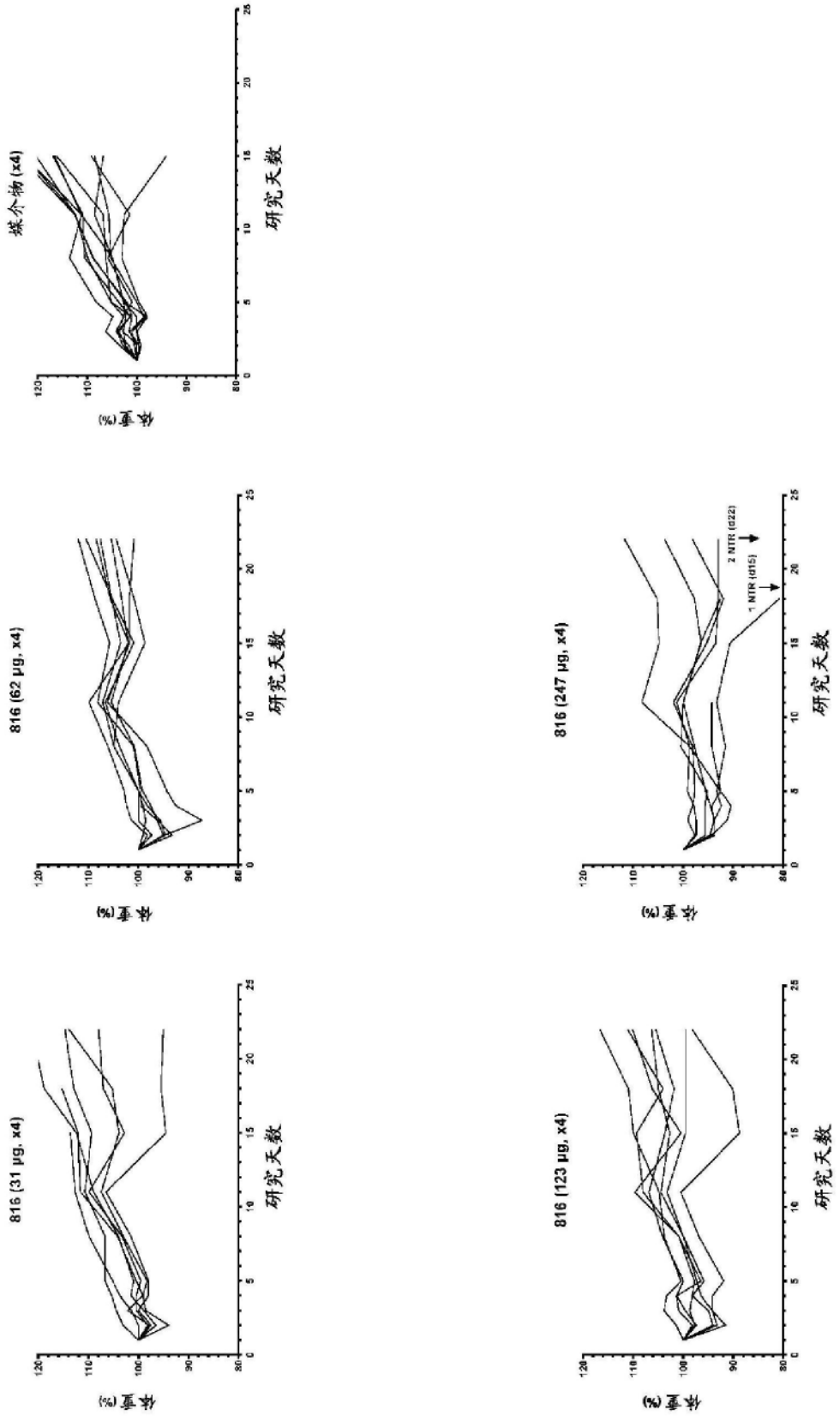

媒介物 (x4)
816 (62 µg, x4)
816 (247 µg, x4)
816 (31 µg, x4)
816 (123 µg, x4)
体重 (%)
研究天数
2 NTR (d22)
1 NTR (d15)

图60D

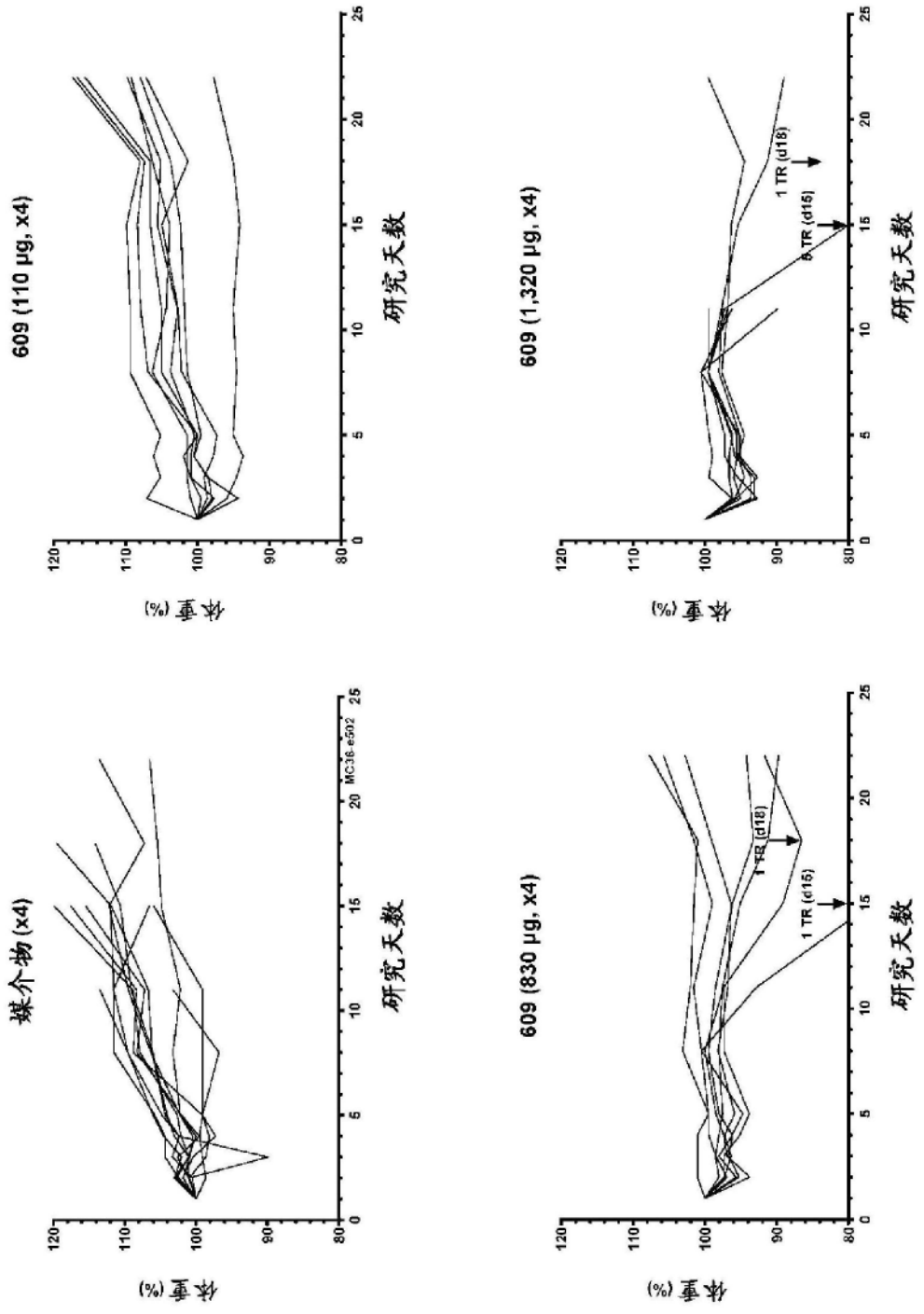

609 (110 µg, x4)
609 (1,320 µg, x4)
媒介物 (x4)
609 (830 µg, x4)
体重 (%)
研究天数
1 TR (d18)
1 TR (d15)
MC38-e502

图60E

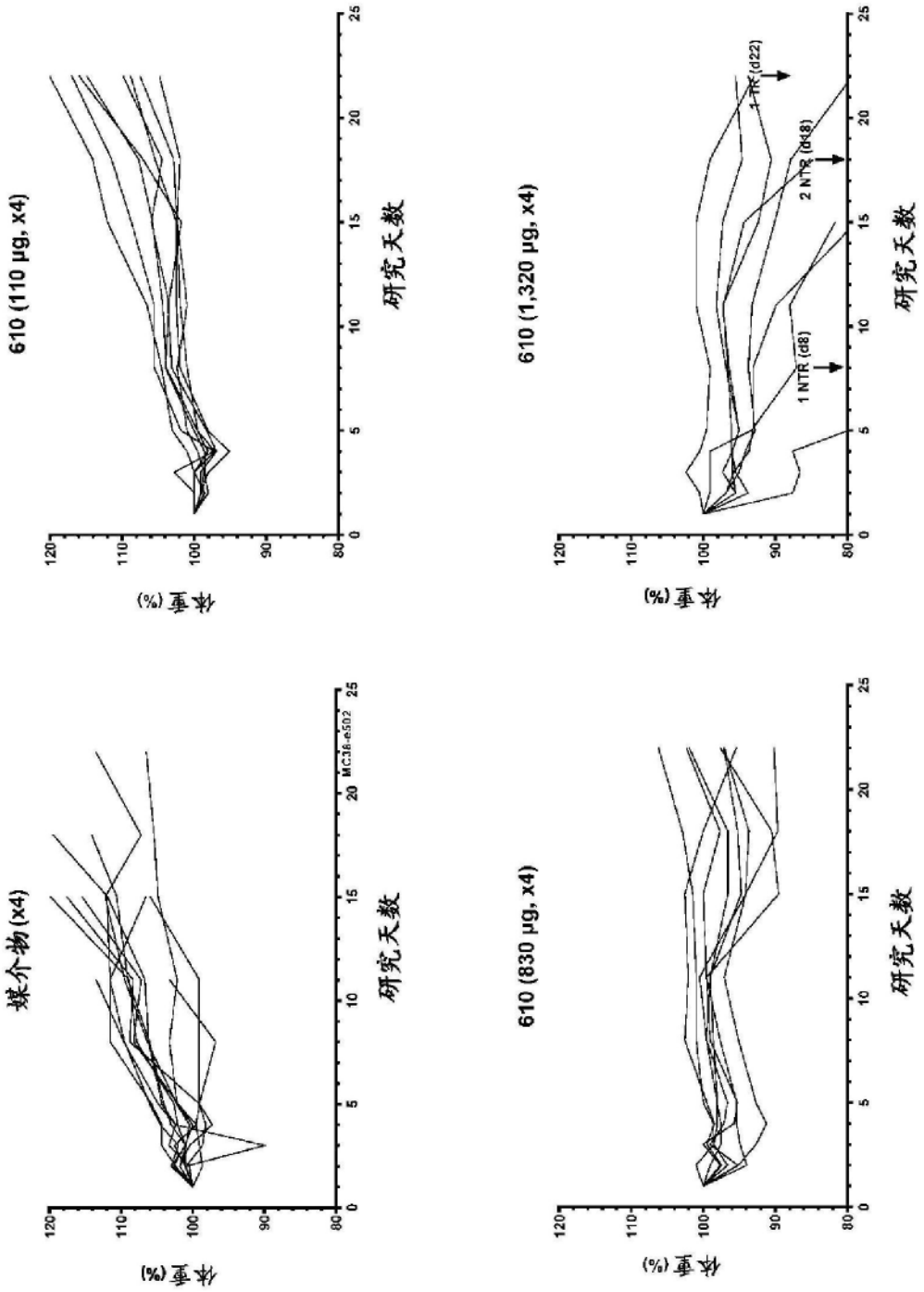

610 (110 µg, x4)
610 (1,320 µg, x4)
媒介物(x4)
610 (830 µg, x4)
体重(%)
研究天数
1 NTR (d8)
2 NTR (d48)
MC16-e502

图60F

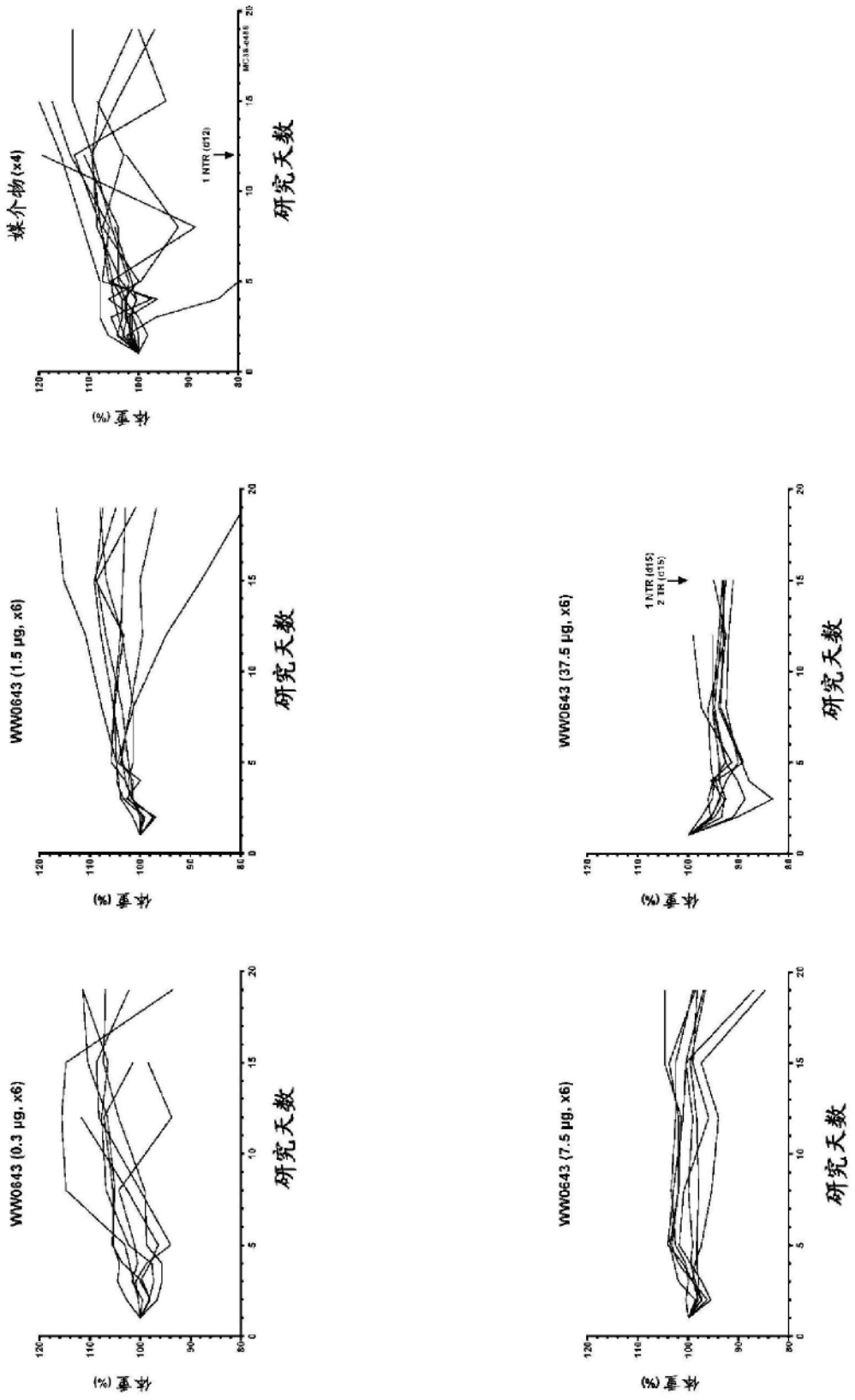

媒介物(x4)
WW0643 (1.5 µg, x6)
WW0643 (37.5 µg, x6)
WW0643 (0.3 µg, x6)
WW0643 (7.5 µg, x6)
研究天数
1 NTR (d12)
1 NTR (d15)
2 TR (d15)

图60G

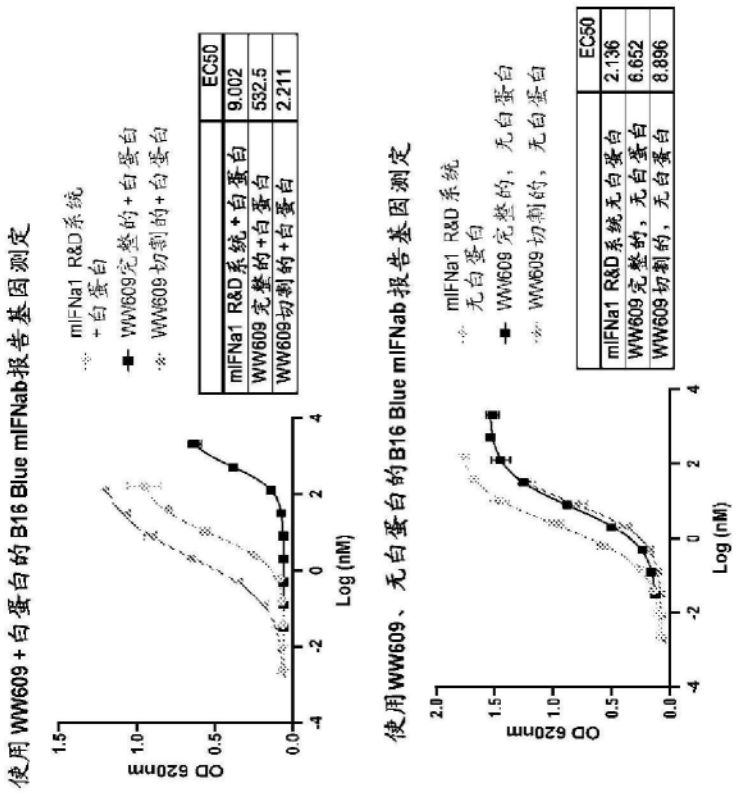

使用 WW609 + 白蛋白的 B16 Blue mIFNab报告基因测定
mIFNa1 R&D系统 +白蛋白
WW609完整的+白蛋白
WW609切割的+白蛋白
OD 620nm
Log (nM)
mIFNa1 R&D系统+白蛋白 9.002
WW609 完整的+白蛋白 532.5
WW609切割的+白蛋白 2.211
使用 WW609、无白蛋白的B16 Blue mIFNab报告基因测定
mIFNa1 R&D 系统 无白蛋白
WW609 完整的，无白蛋白
WW609 切割的，无白蛋白
OD 620nm
Log (nM)
mIFNa1 R&D系统无白蛋白 2.136
WW609 完整的，无白蛋白 6.652
WW609 切割的，无白蛋白 8.896

图61A

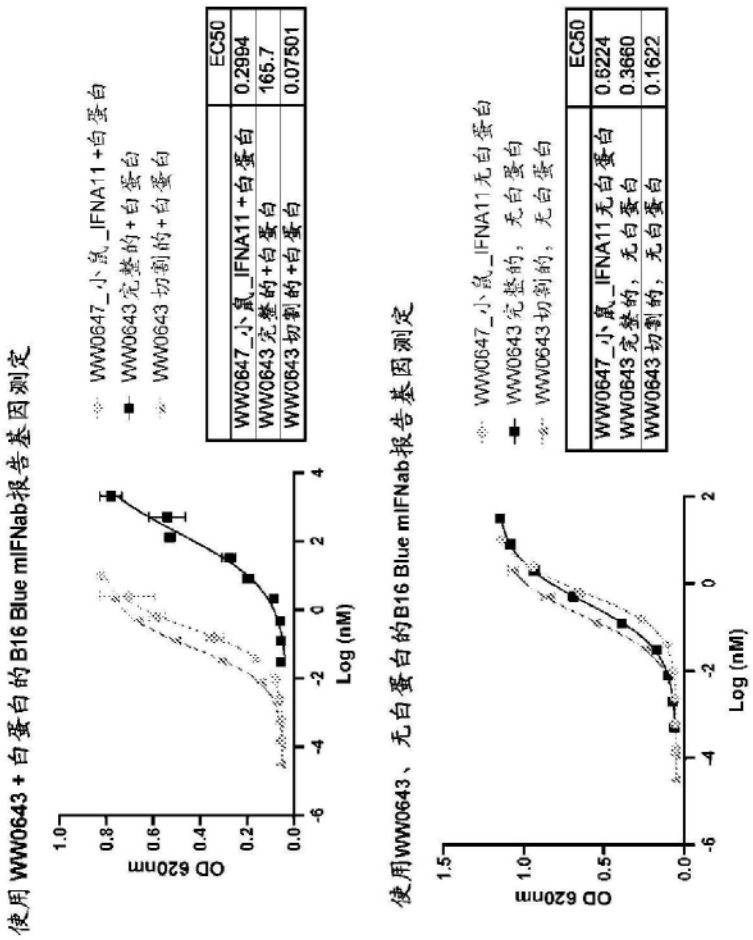

使用 WW0643 + 白蛋白的B16 Blue mIFNab报告基因测定
WW0647_小鼠_IFNA11 +白蛋白
WW0643 完整的+白蛋白
WW0643 切割的+白蛋白
OD 620nm
Log (nM)
WW0647_小鼠_IFNA11 +白蛋白 0.2994
WW0643 完整的+白蛋白 165.7
WW0643 切割的+白蛋白 0.07501
使用WW0643、无白蛋白的B16 Blue mIFNab报告基因测定
WW0647_小鼠_IFNA11无白蛋白
WW0643 完整的，无白蛋白
WW0643 切割的，无白蛋白
OD 620nm
Log (nM)
WW0647_小鼠_IFNA11无白蛋白 0.6224
WW0643 完整的，无白蛋白 0.3660
WW0643 切割的，无白蛋白 0.1622

图61B