(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113840634 B
(45)授权公告日 2025.07.08

(21)申请号 202080034818.9
(22)申请日 2020.05.13
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113840634 A
(43)申请公布日 2021.12.24
(30)优先权数据
1906685.1 2019.05.13 GB
1910254.0 2019.07.17 GB
1917678.3 2019.12.04 GB
2001196.1 2020.01.28 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.11.10
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/063362 2020.05.13
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/229553 EN 2020.11.19

(73)专利权人 森特萨制药(英国)有限公司
地址 英国柴郡
(72)发明人 W·J·J·芬雷
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶

(51)Int.Cl.
C07K 19/00(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07K 16/32(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
(56)对比文件
US 2017247476 A1,2017.08.31
审查员 薛义涵

权利要求书4页 说明书114页
序列表168页 附图131页

(54)发明名称

可活化蛋白质构建体及其用途

(57)摘要

本文描述了在患病组织中表现出可活化靶标结合的蛋白质分子、以及相关的核酸分子、载体和宿主细胞。本文还描述了此类蛋白质分子的医学用途。

CN 113840634 B

1.一种蛋白质,其包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的第一肽接头和第二肽接头,

其中所述第一部分包含抗体、抗体的抗原结合部分或受体胞外域,其中所述第一部分能够特异性地结合在患病组织中表达的第一分子;

其中所述第一肽接头和所述第二肽接头各自包含来自人免疫球蛋白铰链区的氨基酸序列或与人免疫球蛋白铰链区相比具有1个至7个氨基酸置换的氨基酸序列;

其中所述第一肽接头和所述第二肽接头可被在患病组织中表达的蛋白酶切割;

其中所述第二部分包含抗体、抗体的抗原结合部分或受体胞外域,其中所述第二部分能够特异性地结合在所述患病组织中表达的第二分子;

其中所述第一分子和所述第二分子分别选自:

(A)Her2和CD47;

(B)Her2和CD3;或

(C)cMET和CD47;

其中:

(a)当所述第一分子是人Her2并且所述第二分子是人CD47时,则

(i)所述第一肽接头由SEQ ID NO:2组成并且所述第二肽接头由SEQ ID NO:3组成;

(ii)所述第一肽接头由SEQ ID NO:3组成并且所述第二肽接头由SEQ ID NO:3组成;

(iii)所述第一肽接头由SEQ ID NO:4组成并且所述第二肽接头由SEQ ID NO:4组成;

(iv)所述第一肽接头由SEQ ID NO:4组成并且所述第二肽接头由SEQ ID NO:5组成;或

(v)所述第一肽接头由SEQ ID NO:5组成并且所述第二肽接头由SEQ ID NO:5组成;

(b)当所述第一分子是人Her2并且所述第二分子是人CD3时,则

(i)所述第一肽接头由SEQ ID NO:2组成并且所述第二肽接头由SEQ ID NO:2组成;或

(ii)所述第一肽接头由SEQ ID NO:2组成并且所述第二肽接头由SEQ ID NO:3组成;或

(c)当所述第一分子是人cMET并且所述第二分子是人CD47时,则所述第一肽接头由SEQ ID NO:2组成并且所述第二肽接头由SEQ ID NO:2组成;并且

其中当所述第一肽接头和所述第二肽接头未被切割时,所述第二部分与在所述患病组织中表达的所述第二分子的结合被减少或被抑制。

2.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述蛋白酶是人基质金属蛋白酶(MMP)、人组织蛋白酶、人肠激酶、人凝血酶、人tPA、人颗粒酶B、人uPA或人ADAMTs-5。

3.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一肽接头或所述第二肽接头包含人MMP切割位点、人组织蛋白酶、人肠激酶、人凝血酶、人tPA、人颗粒酶B、人uPA或人ADAMTs-5切割位点。

4.如权利要求3所述的蛋白质,其中所述人MMP是MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-12、MMP-13或MMP14。

5.如权利要求3所述的蛋白质,其中与在非患病组织中的所述人MMP的水平或活性相比,在所述患病组织中的所述人MMP的水平或活性升高。

6.如权利要求3所述的蛋白质,其中所述人组织蛋白酶是组织蛋白酶A、组织蛋白酶C、组织蛋白酶D、组织蛋白酶G、组织蛋白酶L或组织蛋白酶K。

7.如权利要求3所述的蛋白质,其中与在非患病组织中的所述人组织蛋白酶的水平或

活性相比,在所述患病组织中的所述人组织蛋白酶的水平或活性升高。

8.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一部分是Fab、单链Fab、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、单链可变片段(scFv)、双抗体或T细胞受体结构域。

9.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一分子和所述第二分子由相同的细胞表达。

10.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一分子和所述第二分子由不同的细胞表达。

11.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一分子和/或所述第二分子在细胞表面上表达。

12.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一分子和/或所述第二分子是可溶性分子。

13.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一部分包含重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区。

14.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一部分包含免疫球蛋白恒定区或免疫球蛋白恒定区的一部分。

15.如权利要求14所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY。

16.如权利要求14所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1或IgA2。

17.如权利要求14所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是免疫惰性的。

18.如权利要求14所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是野生型人IgG4恒定区、包含氨基酸置换S228P的人IgG4恒定区、野生型人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A和L235A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A和G237A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A、G237A和P331S的人IgG1恒定区、或野生型人IgG2恒定区。

19.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第二部分是Fab、单链Fab、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、单链可变片段(scFv)或T细胞受体结构域。

20.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第二部分包含重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区。

21.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第二部分包含免疫球蛋白恒定区或免疫球蛋白恒定区的一部分。

22.如权利要求21所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY。

23.如权利要求21所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1或IgA2。

24.如权利要求21所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是免疫惰性的。

25.如权利要求21所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是野生型人IgG4恒定区、包含氨基酸置换S228P的人IgG4恒定区、野生型人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A和L235A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A和G237A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A、G237A和P331S的人IgG1恒定区、或野生型人IgG2恒定区。

26.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述蛋白质具有一种免疫效应子功能或两种、三种或更多种免疫效应子功能。

27.如权利要求26所述的蛋白质,其中所述免疫效应子功能是ADCC、CDC或ADCP。

28.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一部分防止或减少所述第二部分与在所述患病组织中表达的所述第二分子的特异性结合。

29.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一肽接头或所述第二肽接头在所述患病组织附近或在所述患病组织内部被切割。

30.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一肽接头或所述第二肽接头在所述患病组织附近或在所述患病组织内部被切割,其中在所述患病组织附近或所述患病组织内部所述第一部分与所述第二部分解离,并且其中在所述患病组织附近或在所述患病组织内部所述第二部分特异性地结合在所述患病组织中表达的所述第二分子。

31.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述患病组织是肿瘤或发炎组织。

32.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人cMET,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含氨基酸序列为SEQ ID NO:16的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:17的第二多肽链。

33.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人HER2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含氨基酸序列为SEQ ID NO:26的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:27的第二多肽链。

34.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含氨基酸序列为SEQ ID NO:40的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:41的第二多肽链。

35.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含:

(a)氨基酸序列为SEQ ID NO:42的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:43的第二多肽链;或

(b)氨基酸序列为SEQ ID NO:44的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:45的第二多肽链;或

(c)氨基酸序列为SEQ ID NO:46的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:47的第二多肽链;或

(d)氨基酸序列为SEQ ID NO:48的所述第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:49的第二多肽链;或

(e)氨基酸序列为SEQ ID NO:50的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:51的第二多肽链;或

(f)氨基酸序列为SEQ ID NO:52的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:53的第二多肽链;或

(g)氨基酸序列为SEQ ID NO:54的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:55的第二多肽链;或

(h)氨基酸序列为SEQ ID NO:88的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:89的第二多肽链;或

(i)氨基酸序列为SEQ ID NO:90的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:91的第二多肽链。

36.如权利要求1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含:

(a)氨基酸序列为SEQ ID NO:98的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:99的第二多肽链;或

(b)氨基酸序列为SEQ ID NO:100的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:101的第二多肽链;或

(c)氨基酸序列为SEQ ID NO:102的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:103的第二多肽链;或

(d)氨基酸序列为SEQ ID NO:104的第一多肽链和氨基酸序列为SEQ ID NO:105的第二多肽链。

37.一种药物组合物,其包含如权利要求1-36中任一项所述的蛋白质、以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

38.一种核酸分子,其编码如权利要求1-36中任一项所述的蛋白质。

39.一种表达载体,其包含如权利要求38所述的核酸分子。

40.一种重组宿主细胞,其包含如权利要求38所述的核酸分子或如权利要求39所述的表达载体。

41.一种生产蛋白质的方法,所述方法包括:

在核酸分子得以表达的条件下培养包含如权利要求39所述的表达载体的重组宿主细胞,从而产生所述蛋白质;以及

从所述宿主细胞或培养物中分离所述蛋白质。

42.如权利要求35所述的蛋白质在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症是乳腺癌或食管癌。

可活化蛋白质构建体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年1月28日提交的英国专利申请第2001196.1号、2019年12月4日提交的英国专利申请第1917678.3号、2019年7月17日提交的英国专利申请第1910254.0号和2019年5月13日提交的英国专利申请第1906685.1号的权益,这些专利申请中的每一篇的公开内容据此以引用的方式整体并入。

[0003] 以电子方式提交的文本文件的描述

[0004] 随本文以电子方式提交的文本文件的内容以引用的方式整体并入本文:序列表的计算机可读形式副本(文件名:ULSL_002_04WO_SeqList_ST25.txt,记录日期:2020年5月11日,文件大小约390kb)。

技术领域

[0005] 本发明涉及在患病组织中表现出可活化靶标结合的蛋白质分子及其医学用途。

背景技术

[0006] 在使用抗体和其它结合蛋白质治疗疾病中,已经描述了许多潜在的药物靶标,但很少仅在患病组织中表达。事实上,该空间中的大多数潜在靶标也在非患病组织中表达。此外,在具有挑战性的疗法(诸如癌症)领域中采用的大多数药物作用机制采用高度有效的细胞杀伤作用机制。结果,药物在非患病组织中对靶标的接合经常引起不希望的副作用。需要在健康组织中部分或甚至完全无活性但在患病组织中变得高度活化的结合蛋白质的工程化形式。

发明内容

[0007] 本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述肽接头包含来自人免疫球蛋白铰链区的氨基酸序列或与人免疫球蛋白铰链区相比具有1个至约7个氨基酸置换的氨基酸序列或氨基酸序列;其中所述肽接头可被在患病组织中表达的蛋白酶切割;其中所述第二部分能够特异性地结合在所述疾病组织中表达的分子;并且其中当所述肽接头未被切割时,所述第二部分与在所述患病组织中表达的所述分子的结合被减少或被抑制。在一些实施方案中,肽接头的长度在约5个与约15个氨基酸之间。在一些实施方案中,肽接头包含以下的氨基酸序列或由以下的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86或SEQ ID NO:87。

[0008] 在一些实施方案中,蛋白酶是人基质金属蛋白酶(MMP)、人组织蛋白酶、人肠激酶、人凝血酶、人tPA、人颗粒酶B、人uPA或人ADAMTs-5。在一些实施方案中,肽接头包含人MMP切割位点、人组织蛋白酶、人肠激酶、人凝血酶、人tPA、人颗粒酶B、人uPA或人ADAMTs-5切割位点。在一些实施方案中,人MMP是MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-12、MMP-13

或MMP14。在一些实施方案中,与在非患病组织中的人MMP的水平或活性相比,在患病组织中人MMP的水平或活性升高。在一些实施方案中,人组织蛋白酶是组织蛋白酶A、组织蛋白酶C、组织蛋白酶D、组织蛋白酶G、组织蛋白酶L或组织蛋白酶K。在一些实施方案中,与在非患病组织中的人组织蛋白酶的水平或活性相比,在患病组织中人组织蛋白酶的水平或活性升高。

[0009] 在一些实施方案中,第一部分包含抗体、抗体的抗原结合部分或受体胞外域。在一些实施方案中,第一部分是Fab、单链Fab、VH结构域、VL结构域、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、单链可变片段(scFv)、双抗体或T细胞受体结构域。在一些实施方案中,第一部分特异性地结合在患病组织中表达的分子。

[0010] 在一些实施方案中,第一部分特异性地结合在患病组织中表达的第一分子,并且第二部分能够特异性地结合在患病组织中表达的第二分子,其中在患病组织中表达的第一分子和在患病组织中表达的第二分子是不同的分子。在一些实施方案中,在患病组织中表达的第一分子和在患病组织中表达的第二分子由相同的细胞表达。在一些实施方案中,在患病组织中表达的第一分子和在患病组织中表达的第二分子由不同的细胞表达。在一些实施方案中,在患病组织中表达的第一分子和/或在患病组织中表达的第二分子在细胞表面上表达。在一些实施方案中,在患病组织中表达的第一分子和/或在患病组织中表达的第二分子是可溶性分子。

[0011] 在一些实施方案中,第一部分特异性地结合人EGFR、人HER2、人HER3、人CD105、人C-KIT、人PD1、人PD-L1、人PSMA、人EpCAM、人Trop2、人EphA2、人CD20、人BCMA、人GITR、人OX40、人CSF1R、人Lag3或人cMET。

[0012] 在一些实施方案中,第二部分特异性地结合由人免疫细胞表达的分子。在一些实施方案中,由人免疫细胞表达的分子是人CD3、人CD16A、人CD16B、人CD28、人CD89、人CTLA4、人NKG2D、人SIRPα、人SIRPγ、人PD1、人Lag3、人4-1BB、人OX40或人GITR。

[0013] 在一些实施方案中,第一部分包含重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区。在一些实施方案中,第一部分包含免疫球蛋白恒定区或免疫球蛋白恒定区的一部分。在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区是IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY。在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区是IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1或IgA2。在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区是免疫惰性的。在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区是野生型人IgG4恒定区、包含氨基酸置换S228P的人IgG4恒定区、野生型人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A和L235A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A和G237A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A、G237A和P331S的人IgG1恒定区、或野生型人IgG2恒定区。

[0014] 在一些实施方案中,第二部分包含抗体、抗体的抗原结合部分或受体胞外域。在一些实施方案中,第二部分是Fab、单链Fab、VH结构域、VL结构域、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、单链可变片段(scFv)或T细胞受体结构域。在一些实施方案中,第二部分特异性地结合人CD47。在一些实施方案中,第二部分特异性地结合人CD3或人PD-L1。

[0015] 在一些实施方案中,第二部分包含重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区。在一些实施方案中,第二部分包含免疫球蛋白恒定区或免疫球蛋白恒定区的一部分。在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区是IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY。在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区是IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1或IgA2。在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区是免疫

惰性的。在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区是野生型人IgG4恒定区、包含氨基酸置换S228P的人IgG4恒定区、野生型人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A和L235A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A和G237A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A、G237A和P331S的人IgG1恒定区、或野生型人IgG2恒定区。

[0016] 在一些实施方案中,蛋白质具有一种免疫效应子功能、或两种、三种或更多种免疫效应子功能。在一些实施方案中,免疫效应子功能是ADCC、CDC或ADCP。

[0017] 在一些实施方案中,第一部分防止或减少第二部分与在患病组织中表达的分子的特异性结合。在一些实施方案中,肽接头在患病组织附近或在患病组织内部被切割。在一些实施方案中,肽接头在患病组织附近或在患病组织内部被切割,其中在患病组织附近或患病组织内部所述第一部分与所述第二部分解离,并且其中在患病组织附近或在患病组织内部所述第二部分特异性地结合在患病组织中表达的分子。在一些实施方案中,患病组织是肿瘤或发炎组织。

[0018] 在一些实施方案中,所述第一部分特异性地结合人cMET,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列或由其组成。

[0019] 在一些实施方案中,所述第一部分特异性地结合人HER2,其中所述第二部分特异性生地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列或由其组成。

[0020] 在一些实施方案中,所述第一部分特异性地结合人HER2,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列或由其组成。

[0021] 在一些实施方案中,所述第一部分特异性地结合人cMET,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列或由其组成。

[0022] 在一些实施方案中,所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列或由其组成。

[0023] 在一些实施方案中,所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列或由其组成。

[0024] 在一些实施方案中,第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,其中:

[0025] (a)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二

多肽链包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列或由其组成;或

[0026] (b)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列或由其组成;或

[0027] (c)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列或由其组成;或

[0028] (d)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列或由其组成;或

[0029] (e)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列或由其组成;或

[0030] (f)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列或由其组成;或

[0031] (g)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列或由其组成;或

[0032] (h)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列或由其组成;或

[0033] (i)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列或由其组成;或

[0034] (i)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列或由其组成;或

[0035] (k)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列或由其组成;或

[0036] (l)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列或由其组成;或

[0037] (m)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列或由其组成;或

[0038] (n)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列或由其组成;或

[0039] (o)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列或由其组成;

[0040] 在一些实施方案中,所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列或由其组成。

[0041] 在一些实施方案中,所述第一部分特异性地结合人cMET,其中所述第二部分特异性地结合人cMET,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列或由其组成。

[0042] 在一些实施方案中,第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,其中:

[0043] (a)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列或由其组成;或

[0044] (b)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列或由其组成;或

[0045] (c)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列或由其组成;或

[0046] (d)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列或由其组成;

[0047] 本文还提供了包含与治疗剂连接的本发明蛋白质的免疫缀合物。在一些实施方案中,治疗剂是细胞毒素、放射性同位素、化学治疗剂、免疫调节剂、抗血管生成剂、抗增殖剂、促凋亡剂、细胞生长抑制酶、细胞溶解酶、治疗性核酸、抗血管生成剂、抗增殖剂或促凋亡剂。

[0048] 本文还提供了药物组合物,其包含本发明的蛋白质或本发明的免疫缀合物、以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0049] 本文还提供了编码本发明的蛋白质或蛋白质的一部分的核酸分子。本文还提供了编码本发明蛋白质的第一多肽链、第二多肽链或第一多肽链和第二多肽链两者的核酸分子。

[0050] 本文还提供了包含本发明核酸分子的表达载体。

[0051] 本文还提供了包含本发明的核酸分子或本发明的表达载体的重组宿主细胞。

[0052] 本文还提供了生产蛋白质的方法,所述方法包括在所述核酸分子得以表达的条件下培养包含本发明的表达载体的重组宿主细胞,从而生产所述蛋白质;以及从所述宿主细胞或培养物中分离所述蛋白质。

[0053] 本文还提供了用于增强受试者中的抗癌免疫应答的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的蛋白质、本发明的免疫缀合物或本发明的药物组合物。

[0054] 本文还提供了治疗受试者中的癌症、自身免疫性疾病、炎性疾病、心血管疾病或纤维化疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的蛋白质、本发明的免疫缀合物或本发明的药物组合物。在一些实施方案中,所述癌症是胃肠道间质癌(GIST)、胰腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑或中枢神经系统癌症、外周神经系统癌症、食管癌、宫颈癌、子宫或子宫内膜癌、口腔或咽部的癌症、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠或阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤或血液组织的癌症。在一些实施方案中,所述自身免疫性疾病或炎性疾病是关节炎、哮喘、多发性硬化症、银屑病、克罗恩病、炎性肠病、狼疮、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎或强直性脊柱炎。在一些实施方案中,心血管疾病是冠心病、或动脉粥样硬化或中风。在一些实施方案中,纤维化疾病是心肌梗塞、心绞痛、骨关节炎、肺纤维化、囊性纤维化、支气管炎或哮喘。

[0055] 本文还提供了本发明的蛋白质、本发明的免疫缀合物或本发明的药物组合物,用于治疗癌症、自身免疫性疾病、炎性疾病、心血管疾病或纤维化疾病。在一些实施方案中,所述癌症是胃肠道间质癌(GIST)、胰腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑或中枢神经系统癌症、外周神经系统癌症、食管癌、

宫颈癌、子宫或子宫内膜癌、口腔或咽部的癌症、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠或阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤或血液组织的癌症。在一些实施方案中,所述自身免疫性疾病或炎性疾病是关节炎、哮喘、多发性硬化症、银屑病、克罗恩病、炎性肠病、狼疮、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎或强直性脊柱炎。在一些实施方案中,心血管疾病是冠心病、动脉粥样硬化或中风。在一些实施方案中,纤维化疾病是心肌梗塞、心绞痛、骨关节炎、肺纤维化、囊性纤维化、支气管炎或哮喘。

[0056] 本文还提供了用作药物的本发明的蛋白质、本发明的免疫缀合物或本发明的药物组合物。

附图说明

[0057] 图1A-图1B.将系统活性抗体药物给药到实体瘤中的挑战-以抗CD47为例。CD47抗体(图1A)具有重大挑战,诸如CD47在血流中的高表达。红细胞和血小板特别形成“池(sink)”和毒性风险问题。肿瘤通常也是酶(诸如加速IgG降解的MMP)高表达的“不利”环境。本发明的抗CD47蛋白质构建体(图1B)旨在消除天然蛋白质中的CD47结合,这消除了外周活性。然后肿瘤靶向结构域在肿瘤环境中驱动高浓度,并且肽接头系统利用肿瘤中的MMP活性来活化在肿瘤而不是外周中的CD47结合活性。

[0058] 图2A-图2B.蛋白质构建体IgG^2设计和活化原理。蛋白质构建体IgG^2设计(图2A)可以基于衍生自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE或IgM的序列,并且可以具有或可以不具有效应子功能能力。在该构建体中,四条多肽链编码四个Fab结构域(2x Fab A、2X Fab B)、两个接头序列,并且可以具有或不具有免疫球蛋白铰链区和Fc结构域。每个Fab A接头结构域阻断Fab B的结合活性。接头序列(诸如来自免疫球蛋白的下铰链肽序列)的选择产生了将锁定在非患病组织中的结构,但在肿瘤环境中存在高浓度蛋白酶的情况下可能被快速切割并解锁(图2B)。接头可以被按顺序切割,从而产生中间未锁定的活性状态,其允许来自单一蛋白质构建体的Fab A和B结合它们的同源靶标。每个FabA-Fab B蛋白质构建体单元中的第二个接头的二级、可能较慢的切割可以从该结构中完全释放Fab A结构域,从而形成解离的形式。基于免疫球蛋白铰链序列的经切割的接头也可以通过内源性抗铰链抗体在细胞膜上募集增加的免疫效应子功能。可变区用白色表示。恒定区用灰色表示。

[0059] 图3A-图3B.蛋白质构建体Fab^2设计和活化原理。蛋白质构建体Fab^2设计可以基于衍生自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE或IgM的序列,并且可以具有或可以不具有效应子功能能力。在该构建体中,两条(图3A)或三条(图3B)多肽链可以编码两个Fab结构域(1xFab A、1X Fab B)、两个或更多个接头序列,并且可以具有或可以不具有免疫球蛋白铰链区和Fc结构域,其中异源二聚体的配对可以由或可以不由Fc中的突变驱动。每个Fab A接头结构域阻断Fab B的结合活性。接头序列(诸如下铰链肽序列)的选择产生了将锁定在非患病组织中的结构,但在肿瘤环境中存在高浓度蛋白酶的情况下被快速切割并解锁(图3A)。接头可以被按顺序切割,从而产生中间未锁定的活性状态,其允许来自单一蛋白质的Fab A和B结合它们的同源靶标。每个Fab A-Fab B蛋白质单元中的第二个接头的二级、可能较慢的切割可以从该结构中完全释放Fab A结构域。基于免疫球蛋白铰链序列的经切割的接头也可以通过内源性抗铰链抗体在细胞膜上募集增加的免疫效应子功能。可变区用白色表示。恒定区用灰色表示。

[0060] 图4.来自克隆1-15的蛋白质A纯化的蛋白质构建体IgG^2和Fab^2蛋白的SDS-PAGE分析。多种构建体示例性蛋白质在CHO细胞中表达并使用蛋白质A亲和色谱法进行纯化。然后将纯化的蛋白质在未还原状态和还原(r)状态下进行SDS-PAGE分析,同时进行分子量标准(M)分析。发现克隆6、10和14(全部含有LHL接头)含有最高比例的预期大小的产物和最低的较高和较低分子量含量。

[0061] 图5A-图5I.蛋白质A纯化的蛋白质构建体IgG^2和Fab^2蛋白的尺寸排阻色谱法。所选择的构建体示例性蛋白质使用SEC进行分析和完全纯化。分析了克隆1(图5A)、2(图5B)、3(图5C)、4(图5D)、5(图5E)、6(图5F)、12(图5G)、14(图5H)和10(图5I)。该数据显示,在来自克隆6、10和14(全部含有LHL接头)的样品中发现了最高比例的预期大小的产物(例如,突出显示的峰,图5I)和最低的较高/较低分子量含量。

[0062] 图6A-图6B.SEC纯化的蛋白质构建体IgG^2和Fab^2蛋白的SDS-PAGE分析。最后使用SEC来纯化蛋白质A亲和纯化的关键前导蛋白质构建体克隆。然后对来自克隆1、2、4、5、6的纯化蛋白质和非SEC纯化的15(图6A)在未还原状态下进行SDS-PAGE分析。来自克隆7、8、10、11、12、13和14(图6B)的纯化蛋白质也在未还原状态和还原(r)状态下进行SDS-PAGE分析。所有蛋白质均以约1μg/泳道加载。发现克隆6、10和14(全部含有LHL接头)含有最高比例的预期大小的产物和最低的较高和较低分子量含量。

[0063] 图7A-图7C.纯化的完整蛋白质构建体和对照抗体与人靶蛋白结合的直接滴定ELISA。对照抗体A-D5抗CD47、A-D5 Fab-Fc(A-D5抗体的单价形式)、MH7.1抗C-MET和抗Her2曲妥珠单抗(全部为人IgG1形式)在针对人CD47、C-MET和Her2蛋白的直接结合ELISA中滴定(以μg/ml计)(图7A)。也以相同方式分析了呈IgG^2形式的Her2CD47-LH-LH和Her2CD47-LHL-LHL(图7B)和呈Fab^2形式的cMETCD47-L2-L2和cMETCD47-LHL-LHL(图7C)。

[0064] 图8A-图8C.纯化的完整蛋白质构建体和对照抗体的人红细胞血凝集测定。对照抗体抗CD235a(鼠)和A-D5抗CD47、A-D5 Fab-Fc(A-D5抗体的单价形式,标记为'仅FabCD47')、MH7.1抗C-MET、抗Her2曲妥珠单抗、呈IgG^2形式的Her2CD47-LH-LH和Her2CD47-LHL-LHL以及呈Fab^2形式的cMETCD47-L2-L2和cMETCD47-LHL-LHL,在人红细胞血凝集测定中使用来自供体1(图8A)、供体2(图8B)和供体3(图8C)的新鲜红细胞进行滴定(以nM计)。

[0065] 图9A-图9C.纯化的完整和MMP消化的蛋白质构建体与人靶蛋白结合的直接ELISA。使用人MMP3、MMP7和MMP12在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照的时程中对蛋白质构建体进行酶促肖化。然后将来自这些消化时程的样品应用于针对人Her2和CD47(图9A、9B)或人C-MET和人CD47(图9C)的直接结合ELISA。

[0066] 图10A-图10C.纯化的完整和MMP消化的Her2CD3 Fab^2蛋白质构建体与人靶蛋白结合的功能分析。在不使用MMP消化的情况下通过ELISA(图10A)、在使用或不使用MMP消化的情况下通过流式细胞术(图10B)和CD3报告子测定(图10C)分析呈Fab^2形式的抗体Her2CD3-L 1-LH、Her2CD3-L2-L2和Her2CD3-LHL-LHL。

[0067] 图11.基于蛋白质构建体设计和活化原理的替代结构。在在图2和图3的Fab^2和IgG^2两种设计中均发现的蛋白质构建体模块(1)可以被修饰并且最终分子的功能特征被改变。在这种情况下,蛋白质构建体模块的上部结合单元或下部单元或两者可以是免疫球蛋白Fab结构域的替代结构,从而允许基于从肽、受体胞外域、结合结构域和尤其其它二聚化免疫识别受体诸如T细胞受体衍生的序列的替代分子。这些构建体可以形成许多形式并且在

此提供实例,诸如:四条多肽链(2)可以编码包含具有4个结合结构域单元(1x A、1X B、或2x A或B)、两个或更多个接头序列的两个完整蛋白质构建体模块的IgG^{2}样结构,并且可以具有或可以不具有免疫球蛋白铰链区和Fc结构域,其中异源二聚体的配对可以由或可以不由Fc中的突变驱动。在3种多肽的表达中,可以通过添加使得所述结构具有潜在的三特异性或改变的化合价的结合结构域(3)或肽来增强Fab^{2}设计。在Fab^{2}设计中还可以通过在c末端添加另外的一个(4)或二个(5)蛋白质构建体-接头-Fab/受体结构来实现三特异性生或改变的化合价。还应当注意,该图中或图2和图3中所概述的任何结构都可以通过添加任何种类多肽链的c末端或n末端融合物或者通过化学缀合来进一步官能化。可变区用白色表示。恒定区用灰色表示。

[0068] 图12.基于Fab^{2}蛋白质构建体原理的'被动'结构。在这种情况下,蛋白质构建体模块的上部结合单元可以置于Fc结构域的c末端。这些构建体可以具有或可以不具有免疫球蛋白铰链区和Fc结构域,其中异源二聚体的配对可以由或可以不由Fc中的突变驱动。在该构建体中,Fab或受体结构域两者与它们的同源靶标的结合应仅在切割至少一个接头之后变得完全有活性。还应当注意,该图中所概述的任何结构都可以通过添加任何种类多肽链的c末端或n末端融合物或者通过化学缀合来进一步官能化。可变区用白色表示。恒定区用灰色表示。

[0069] 图13.基于Fab^{2}蛋白质构建体原理的"可活化"抗体药物缀合物(ADC)策略。在这种情况下,蛋白质构建体模块的上部和下部结合单元可以含有针对相同内化受体靶标的抗体、或针对在相同细胞表面上发现的两种不同靶标的抗体。这些构建体可以与"有效负载"部分诸如毒素或其它活性分子化学地缀合或融合以形成ADC,并且可以具有或可以不具有免疫球蛋白铰链区和Fc结构域,其中异源二聚体的配对可以由或可以不由Fc中的突变驱动。在该构建体中,上部Fab或受体结构域与其同源靶标的结合是组成型有活性的,导致抗体在其同源靶标被表达的组织中积累。所述构建体最初不驱动内化进入靶细胞中,因为结合是单价的,并且已知受体仅在2个或更多个受体结构域通过二价抗体结合而交联时才被显著内化。第二(下部)Fab或受体结构域的活性应当仅在接头被疾病相关酶切割之后才起作用,所述疾病相关酶然后驱动多价受体结合和ADC的内化,从而允许递送(例如细胞毒性或炎症性)有效负载部分。还应当注意,该图中所概述的任何结构都可以通过添加任何种类多肽链的c末端或n末端融合物来进一步官能化。

[0070] 图14.纯化的完整蛋白质构建体与人和鼠靶蛋白结合的直接ELISA。将样品应用于针对人Her2以及人和鼠CD47的直接结合ELISA中。

[0071] 图15A-图15F.纯化的完整和MMP消化的蛋白质构建体与人靶蛋白结合的直接ELISA。使用人MMP7(图15A)、MMP8(图15B)、MMP10(图15C)、MMP12(图15D)、MMP13(图15E)和组织蛋白酶S(图15F)在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照(时间0)的时程中对蛋白质构建体进行酶促消化。然后将来自这些消化时程的样品应用于针对人Her2和CD47的直接结合ELISA。

[0072] 图16A-图16B.纯化的完整和MMP消化的Her47-LHL-LHLF与人靶蛋白结合的Biacore SPR测定。使用人MMP 12在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照(未消化的)的时程中对Her47-LHL-LHLF进行酶促消化。然后将来自这些消化时程的样品捕获在抗Fc抗体包被的Biacore芯片上并且使人Her2(图16A)或人CD47(图

16B)流入溶液中。绘制Rmax值以指示在分析物蛋白质的最高浓度下观察到的最大结合。

[0073] 图17.纯化的完整和24小时MMP消化的Her47-LHL-LHLF与人靶蛋白结合的Biacore SPR测定。使用人MMP 12孵育24小时或不使用酶作为阴性对照('在蛋白酶处理之前')对Her47-LHL-LHLF进行酶促消化。然后将样品捕获在抗Fc抗体包被的Biacore芯片上,并使人CD47以多种浓度流入溶液中。结合曲线表明,即使在400nM huCD47下,未消化的(完整的)Her47-LHL-LHLF蛋白与huCD47没有相互作用,而在所有测试的浓度下在MMP 12活化之后相同蛋白质的强结合是明显的。

[0074] 图18A-图18B.完整Her47-LHL-LHL IgG^2结构的结构建模。图18A,IgG^2分子完整结构的分子建模,显示上部(曲妥珠单抗)Fab结构域与其Her2表位(灰色)接触。图18B,IgG^2分子完整结构的分子建模,显示上部(曲妥珠单抗)Fab结构域与其Her2表位(灰色)接触,但CD47胞外域也叠加在A-D5下部Fab的其可能结合位置上。该分析证明,当两个接头都完整时,CD47表位不能结合。

[0075] 图19A-图19I.具有不同接头的Her47 Fab^2结构的结构动力学。获得3种接头(LHL、LHLF、L2)的溶剂可及表面积(SASA)结果。图19A、图19D和图19G显示了LHL和LHLF接头的9次动力学运行和使用L2的10次运行(所有均超过6ns)的绝对SASA值。图19B、图19E、图19H、图19C、图19F和图19I显示了表示在6ns动态运行时间内和在6ns动态运行的前2.5ns内与起始SASA值的差的归一化结果。图19A、图19B和图19C描绘了SEQ ID NO:2。图19D、图19E和图19F描绘了SEQ ID NO:3。图19G、图19H和图19I描绘了SEQ ID NO:32。

[0076] 图20A-图20B.完整和活化的Her47 LHL-LHL Fab^2结构的结构动力学。(图20A)在完整接头和活化(单一接头被蛋白酶切割)形式两者中的重叠Fab^2结构。(图20B)从其中一个LHL或LHLF接头已被切割的Fab^2区域的分子动力学模拟获取的两个姿态。抗CD47 Fab以黑色显示,并且抗HER2 Fab以灰色显示。该图展示了Her2结构域的最大程度的移动和抗CD47 Fab CDR的最终暴露。

[0077] 图21.蛋白质与'Tg32'小鼠红细胞结合的流式细胞术分析。使用A-D5 IgG1、IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2Met47 LHL-LHL进行与红细胞结合的流式细胞术分析。使用抗人PE缀合的第二抗体来测量结合。以0.1μg/ml、1μg/ml和10μg/ml测试A-D5 IgG1。以0.1μg/ml、1μg/ml和10μg/ml测试IgG^2 Her47 LHL-LHL。以0.1μg/ml、1μg/ml和10μg/ml测试IgG^2 Her47 LHL-LHLF。以0.1μg/ml、1μg/ml和10μg/ml测试Fab^2 Met47 LHL-LHL。

[0078] 图22.'Tg32'小鼠红细胞血凝集测定。使用A-D5 IgG1、IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL进行红细胞的凝集。使用来自多个供体小鼠的合并的新鲜红细胞滴定蛋白质(以nM计)。

[0079] 图23.'Tg32'小鼠中的耐受性研究:体重分析。在Tg32小鼠中以2mg/kg和10mg/kg浓度给药所有蛋白质来进行使用A-D5 IgG1、IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL的耐受性研究。然后监测体重60天。A-D5 IgG1 10mg/kg剂量是不耐受的,群组在第1天终止。

[0080] 图24.'Tg32'小鼠中的耐受性研究:在给药后第5天的网织红细胞分析。在Tg32小鼠中以2mg/kg和10mg/kg浓度给药所有蛋白质来进行使用A-D5 IgG1、IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL的耐受性研究。采集血液样品并测量网织红细胞水平。2mg/kg剂量的A-D5 IgG1表现出网织红细胞水平显著升高。

[0081] 图25A-图25K.‘Tg32’小鼠中的耐受性研究:在给药后第5天、第29天和第60天的血液学分析。在Tg32小鼠中以2mg/kg和10m g/kg浓度给药所有蛋白质来进行使用A-D 5IgG1、IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL的耐受性研究。采集血液样品并测量网织血球(图25A)、红细胞(RBC,图25B)、血红蛋白(图25C)、平均血球血红蛋白浓度(MCHC)(图25D)、平均血球体积(MCV)(图25E)、白细胞(图25F)、单核细胞(图25G)、淋巴细胞(图25H)、嗜碱性粒细胞(图25I)、嗜酸性粒细胞(图25J)和嗜中性粒细胞(图25K)水平。

[0082] 图26.‘Tg32’小鼠中的药代动力学研究:在两个剂量下每个分子的数据。在Tg32小鼠中以2mg/kg和10mg/kg浓度给药所有蛋白质来进行使用IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2Met47 LHL-LHL的药代动力学研究。A-D5 IgG1以2mg/kg给药。从给药后30分钟至42天采集血清样品并测量人IgG水平(以μg/ml计)。

[0083] 图27.‘Tg32‘小鼠中的药代动力学研究:每个剂量的数据。在Tg32小鼠中以2mg/kg和10mg/kg浓度给药所有蛋白质进行使用IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL的药代动力学研究。A-D5 IgG1以2mg/kg给药。从给药后30分钟至42天采集血清样品并测量人IgG水平(以μg/ml计)。分别在2mg/kg(图27A)和10mg/kg(图27B)剂量下对浓度绘图。A-D5 IgG1 2mg/kg剂量包括在两种分析中作为参考。

[0084] 图28.‘Tg32’小鼠中的药代动力学研究:每个剂量的AUC数据。在Tg32小鼠中以2mg/kg和10mg/kg浓度给药所有蛋白质进行使用IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL的药代动力学研究。A-D5 IgG1以2mg/kg给药。从给药后30分钟至42天采集血清样品并测量人IgG水平(以μg/ml计)。使用随时间的浓度测量来计算每个剂量的曲线下面积(AUC)。

[0085] 图29A-图29B.与NHP和人红细胞结合的流式细胞术分析。使用A-D5 3M(效应子无效)IgG1、IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47LHL-LHLF和曲妥珠单抗进行与红细胞结合的流式细胞术分析。使用抗人PE缀合的第二抗体来测量结合。A-D5 IgG1是唯一表现出与NHP(食蟹猴)红细胞(图29A)和人红细胞(图29B)两者的浓度依赖性结合的蛋白质。

[0086] 图30A-图30N.纯化的完整和MMP消化的蛋白质构建体(在pH7.4和pH6.0下消化)与人靶蛋白结合的直接ELISA。在pH7.4或pH6.0下使用人MMP在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照(时间0)的时程中对蛋白质构建体进行酶促消化。然后将来自这些消化时程的样品应用于针对人Her2和CD47的直接结合ELISA。

[0087] 图31A-图31B.纯化的完整和组织蛋白酶消化的蛋白质构建体(在pH7.4和pH6.0下消化)与人靶蛋白结合的直接ELISA。在pH7.4或pH6.0下使用人组织蛋白酶在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照(时间0)的时程中对蛋白质构建体进行酶促消化。然后将来自这些消化时程的样品应用于针对人Her2和CD47的直接结合ELISA。

[0088] 图32A-图32D.与人癌细胞结合的流式细胞术分析。使用抗CD47、曲妥珠单抗、IgG1同种型、以及均在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照(时间0)的时程中使用人MMP12在pH7.4下进行过酶促消化的IgG^2 Her47 LHL-LHL或IgG^2 Her47 LHL-LHLF进行与红细胞结合的流式细胞术分析。使用抗人PE缀合的第二抗体来测量结合。在Her2高细胞系BT-474(图32A、图32B)和Her2低细胞系MCF-7(图32C、图32D)上测量

结合。

[0089] 图33.MMP12消化的IgG^2 Her47 LHL-LHL或IgG^2 Her47 LHL-LHLF的SDS-PAGE分析。对均在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照(时间0)的时程中使用人MMP12在pH7.4下进行过酶促消化的IgG^2 Her47 LHL-LHL或IgG^2 Her47 LHL-LHLF样品进行SDS-PAGE。

[0090] 图34A-图34B.MMP12消化的IgG^2 Her47 LHL-LHL的质谱分析。对在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照(时间0)的时程中使用人MMP12在pH7.4下进行过酶促消化的IgG^2 Her47 LHL-LHL的样品进行质谱分析。测量指示完整LHL接头(图34A)和MMP12切割的接头(图34B)的肽的存在。图34A描绘了SEQ ID NO:110。图34B描绘了SEQ ID NO:111。

[0091] 图35.蛋白质A纯化的Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA的尺寸排阻色谱法。Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA蛋白在CHO细胞中表达,通过ProA柱纯化并通过SEC进行分析。观察到两个小的较大MW峰和预期大小的产物的大峰(10.30,大约250kDa)。

[0092] 图36.来自Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA的尺寸排阻色谱法的纯化的峰级分的SDS-PAGE分析。对Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA的未还原的样品进行SDS-PAGE:泳道1-分子量标准,泳道2-总ProA洗脱蛋白,泳道3-空白,泳道4-峰1,泳道5-峰2,泳道6-峰3(正确产物)。

[0093] 图37.来自Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA的尺寸排阻色谱法的纯化的峰级分的SDS-PAGE分析。对Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA的还原的样品进行SDS-PAGE:泳道1-分子量标准,泳道2-总ProA洗脱蛋白,泳道3-空白,泳道4-峰1,泳道5-峰2,泳道6-峰3(正确产物)。

[0094] 图38A-图38C.纯化的完整和MMP12消化的Her47 IgG1-2hDAA蛋白的直接ELISA。在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照的时程(时间0、2小时、4小时、8小时、24小时孵育)中使用人MMP12在pH7.4下对Her47LHL-LHLF IgG1-2hDAA(图38A)进行酶促消化。然后将来自这些消化时程的样品应用于针对人Her2和鼠EpCAM的直接结合ELISA中(图38A)。然后对消化的(深灰色)和未消化的(浅灰色)样品针对人CD47进行ELISA(图38B)。还对样品进行了SDS-PAGE:泳道1-分子量标记,泳道2-0小时消化物,泳道3-2小时消化物,泳道4-8小时消化物和泳道4-24小时消化物(图38C)。

[0095] 图39A-图39L.纯化的完整和MMP12消化的具有替代性接头组合物的IgG2 Her47蛋白的直接ELISA。来自克隆Her47 LHL-LHL-EK、Her47-LHL-LHL-Thr、Her47-LHL-LHL-tPA、Her47-LHL-LHL-uPA、Her47-LHL-LHL-GrB和Her47-LHL-LHL-A5的纯化的蛋白质全部均在针对人Her2和CD47靶标的滴定ELISA中进行了测试(图39A、图39C、图39E、图39G、图39I、图39K)。然后还对每种蛋白质进行时程酶促消化和与Her2和CD47靶标的ELISA结合(图39B、图39D、图39F、图39H、图39J、图39L)。

[0096] 图40.NOD-SCID小鼠中的多剂量耐受性研究:体重分析。通过每5天给药一次所有蛋白质(共4个剂量)进行使用IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF、Fab^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHLF的耐受性研究。

[0097] 图41A-图41D.蛋白质A纯化的Her2CD3 Fab^2蛋白质的尺寸排阻色谱法。Fab^2 Her23 LHL-LHL-S(图41A)、Fab^2 Her23 LHLF-LHL-S(图41B)、Fab^2 Her23 LHL-LHL(图41C)和Fab^2 Her23 LHLF-LHL(图41D)在CHO细胞中表达,通过ProA柱纯化并通过SEC进行分析。Fab^2

Her23 LHL-LHL(图41C)和Fab^2 Her23 LHLF-LHL(图41D)两者均表现出较低的分子量污染物(峰15.38)。

[0098] 图42A-图42B.使用Her2低MCF-7细胞对纯化的完整和MMP消化的Her2CD3 Fab^2蛋白质进行CD3共接合生物测定分析。在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照(时间0)的时程中使用人MMP12在pH7.4下对抗体Fab^2 Her23 LHLF-LHL-S(图42A)、Fab^2 Her23 LHL-LHL-S(图42B)进行酶促消化。然后,将来自这些消化时程的样品应用于Promega Jurkat细胞CD3报告子测定,使用MCF-7细胞作为靶细胞。

[0099] 图43A-图43C.使用Her2高BT-474细胞对纯化的完整和MMP消化的Her2CD3 Fab^2蛋白质进行CD3共接合生物测定分析。将对照抗体(图43A)、以及Fab^2 Her23 LHLF-LHL-S(图43B)或Fab^2 Her2r23 LHL-LHL-S(图43C)[两者均已在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照(时间0)的时程中使用人MMP12在pH7.4下进行过酶促消化]以0.1μg/ml应用于Promega Jurkat细胞CD3报告子测定,使用BT-474细胞作为靶细胞。

[0100] 图44A-图44B.对IgG^2和Fab^2 Her47蛋白的电荷异构体(charge variant)分析-电荷异质性分析在单克隆抗体的表征中很重要,因为它提供了关于产物质量和稳定性的重要信息。异质性可能由酶促翻译后修饰(糖基化、赖氨酸载短)或在纯化和储存期间的化学修饰(氧化或脱酰胺)引起。通过商业电荷异构体测定(Charge Variant Assay)进行所提供的供试品的电荷异构体谱分析。IgG^2 Her47 LHL-LHL(图44A)和Fab^2 Her47 LHL-LHL(图44B)两者的电荷异构体谱均显示了均一的谱,具有一种主要的同种型(总量的50-57%)、一种主要的酸性同种型(总量的40-48%)和一种次要的碱性同种型(大约3%)。

[0101] 图45A-图45B.在5轮冻融之后Her47蛋白质的尺寸排阻色谱法。IgG^2 Her47 LHL-LHL(图45A)和Fab^2 Her47 LHL-LHL(图45B)两者均进行5轮冻融,并且然后对来自0-5轮的样品进行SEC。对于任一种蛋白质,没有观察到聚集、片段化或产物损失。

[0102] 图46.替代性蛋白质构建体设计。该图描绘了蛋白质构建体Fab^2设计的说明性实例。该设计可以基于以下序列,所述序列:1.去除上部可变结构域。2.含有“假的”非结合可变结构域。3.上部Fab被双抗体(或两个scFv)替换。可变区用白色表示。恒定区用灰色表示。

[0103] 图47A-图47B.使用Her2高BT-474细胞对纯化的完整Her2CD47蛋白质进行细胞增殖分析。将曲妥珠单抗、同种型对照IgG1、IgG^2 Her47 LHL-LHL(图47A)和Fab^2 Her47 LHL-LHL(图47B)在72小时孵育期内应用于BT-474细胞,并测量细胞增殖。数据表示为细胞生长的抑制%。

[0104] 图48A-图48G.Her47分子在NOD-SCID小鼠(KYSE-410模型)中的体内功效分析。曲妥珠单抗(图48A)、IgG^2 Her47 LHL-LHLF(图48B)、IgG^2 Her47 LHL-LHL(图48C)、Fab^2 Her47 LHL-LHLF(图48D)和Fab^2 Her47 LHL-LHL(图48E)各自在携带KYSE-410肿瘤的NOD-SCID小鼠中给药(静脉内,在第0天、第5天、第10天)。在第4天、第7天和第11天进行肿瘤体积的测量,并相对于媒介物绘图。Fab^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Her47 LHL-LHL表现出不同的效力(图48F)。没有一个给药组表现出可能指示所给药分子的毒性的任何体重减轻(图48G)。

具体实施方式

[0105] 本文公开了在患病的人组织中有条件活性的重组蛋白。在一些情况下,蛋白质包含被非患病组织中的蛋白质的另一部分掩蔽的结合结构域。所述蛋白质还包含被在患病组织中表达的一种或多种蛋白酶切割的肽接头。接头切割使患病组织中的结合结构域解除掩蔽,从而允许蛋白质选择性地在患病组织中结合和/或发挥功能。本发明的蛋白质特别可用于结合在患病组织和非患病组织两者中表达的药物靶标。

[0106] 本文提供了许多可活化蛋白质分子及其医学用途。在一些方面,考虑了分子的多种功能特性,包括靶标结合特异性、在天然蛋白质中不期望的活性的有效限制但在活化形式中有完全活性、保持对来自人和动物测试物种(例如,食蟹猴(也称为食蟹猕猴),即成束猴(Macacafascicularis))的一种或多种靶标的条件亲和力、生物物理稳定性和/或来自在研究、临床和商业供应中使用的蛋白质表达平台的产率。

[0107] 在一些方面,提供了与一种或多种人药物靶标以及任选地还与那些靶标的食蟹猴直系同源物特异性地结合的蛋白质分子,其中所述蛋白质分子包含由一种或多种具有以下形式的多肽组装的重链区和轻链区:

[0108] V-C-接头-V-C

[0109] V-C-接头-V-C

[0110] 或

[0111] C-接头-V-C

[0112] C-接头-V-C

[0113] 在一些方面,蛋白质分子包含两条多肽链并且具有以下形式:

[0114] VH1-C-接头-VH2-C

[0115] VL1-C-接头-VL2-C

[0116] 在一些方面,蛋白质分子包含两条多肽链并且具有以下形式:

[0117] VL1-C-接头-VH2-C

[0118] VH1-C-接头-VL2-C

[0119] “V”是指免疫球蛋白或T细胞受体可变区或受体的胞外域。“VH1”和“VL1”是指彼此配对以结合抗原的重链可变区和轻链可变区。“VH2”和“VL2”是指彼此配对以结合抗原的重链可变区和轻链可变区。“C”是指免疫球蛋白或T细胞受体恒定区。在本发明的方面,在接头结构域任一侧上的V-C和V-C单元形成上部和下部免疫球蛋白Fab结构域,其中所述下部Fab结构域表现出与其同源靶标的结合,该结合通过存在与下部Fab中的每个V结构域的N末端融合的接头结构域而被减少或被消除。在另一个方面,上部或下部Fab结构域可以被Fc片段、一个或两个受体胞外域、或具有或缺乏任何特异性结合功能的任何结构域替代。

[0120] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质。

[0121] 其中所述肽接头包含来自人免疫球蛋白铰链区的氨基酸序列或与人免疫球蛋白铰链区相比具有1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个或13个(例如,1个至约7个)氨基酸置换的氨基酸序列或氨基酸序列;

[0122] 其中所述肽接头可被在患病组织中表达的蛋白酶切割;

[0123] 其中所述第二部分能够特异性地结合在患病组织中表达的分子;并且

[0124] 其中当所述肽接头未被切割时,所述第二部分与在所述患病组织中表达的所述分子的结合被减少或被抑制。

[0125] 接头部分还可能包含从免疫球蛋白铰链区衍生的具有零个、一个或多个远离种系的突变的肽接头。

[0126] 在一些方面,所述肽接头包含GPAPELL(SEQ ID NO:1)、GPAPELLGGGS(SEQ ID NO:2)、GPAPLGLGGGS(SEQ ID NO:3)、PPCPAPELLGGGS(SEQ ID NO:4)、PPCPAPLGLGGGS(SEQ ID NO:5)GPAPELLGGPS(SEQ ID NO:69)、GPAPLGLGGPS(SEQ ID NO:70)、PPCPAPELLGGPS(SEQ ID NO:71)、PPCPAPLGLGGPS(SEQ ID NO:72)、GPAPEAAGAGS(SEQ ID NO:81)、GPADDDDKSGS(SEQ ID NO:82)(可被肠激酶切割)、GPALVPRGSGS(SEQ ID NO:83)(可被凝血酶切割)、GPGPFGRSAGGP(SEQ ID NO:84)(可被tPA切割)、GPAPLEADAGS(SEQ ID NO:85)(可被颗粒酶B切割)、GPAPEARRGGS(SEQ ID NO:86)(可被uPA切割)或GPAPEGEARGS(SEQ ID NO:87)(可被ADAMTs-5切割)所示的序列或由其组成。在一些方面,肽接头包含两个、三个或四个上述序列或由其组成。

[0127] 还提供了包含与治疗剂连接的本发明蛋白质的免疫缀合物。

[0128] 在另一个方面,本发明提供了编码如本文所定义的蛋白质或其部分的核酸分子。还提供了包含本发明核酸分子的载体。还提供了包含本发明的核酸分子或载体的宿主细胞。

[0129] 在另外的方面,提供了生产本发明的条件活性蛋白质的方法,所述方法包括在导致蛋白质表达和/或生产的条件下培养本发明的宿主细胞,并且从所述宿主细胞或培养物中分离所述蛋白质。

[0130] 在本发明的另一个方面,提供了药物组合物,所述药物组合物包含如本文所定义的本发明的蛋白质、或如本文所定义的本发明的核酸分子、或如本文所定义的本发明的载体、或如本文所定义的本发明的免疫缀合物。

[0131] 还提供了用于增强受试者中的免疫应答的方法,所述方法包括施用有效量的如本文所定义的本发明的蛋白质、或如本文所定义的本发明的免疫缀合物、或如本文所定义的本发明的核酸分子、或如本文所定义的本发明的载体、或如本文所定义的本发明的药物组合物。

[0132] 在另外的方面,提供了用于治疗或预防受试者中的癌症的方法,所述方法包括施用有效量的如本文所定义的本发明的蛋白质、或如本文所定义的本发明的免疫缀合物、或如本文所定义的本发明的核酸分子、或如本文所定义的本发明的载体、或如本文所定义的本发明的药物组合物。

[0133] 还提供了如本文所定义的本发明的蛋白质、或如本文所定义的本发明的免疫缀合物、或如本文所定义的本发明的核酸分子、或如本文所定义的本发明的载体、或如本文所定义的本发明的药物组合物,用于用作药物。

[0134] 还提供了如本文所定义的本发明的蛋白质、或如本文所定义的本发明的免疫缀合物、或如本文所定义的本发明的核酸分子、或如本文所定义的本发明的载体、或如本文所定义的本发明的药物组合物,用于治疗癌症。

[0135] 还提供了如本文所定义的本发明的蛋白质、或免疫缀合物、或核酸分子、或载体、或药物组合物,用于与第二治疗剂(例如抗癌剂)组合分开、依次或同时使用。

[0136] 在另外的方面,提供了如本文所定义的本发明的蛋白质、或如本文所定义的本发明的免疫缀合物、或如本文所定义的本发明的核酸分子、或如本文所定义的本发明的载体、或如本文所定义的本发明的药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0137] 还提供了用于治疗或预防受试者中的自身免疫性疾病或炎性疾病的方法,所述方法包括施用有效量的如本文所定义的蛋白质、或如此处所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物。

[0138] 还提供了如本文所定义的蛋白质、或如本文所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物,用于治疗自身免疫性疾病或炎性疾病。

[0139] 还提供了如本文所定义的蛋白质、或如本文所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗自身免疫性疾病或炎性疾病的药物中的用途。

[0140] 还提供了用于治疗或预防受试者中的心血管疾病或纤维化疾病的方法,所述方法包括施用有效量的如本文所定义的蛋白质、或如此处所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物。

[0141] 还提供了如本文所定义的蛋白质、或如本文所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物,用于用作药物。还提供了如本文所定义的抗体分子或其抗原结合部分、或如本文所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物,用于治疗心血管疾病或纤维化疾病。

[0142] 还提供了如本文所定义的蛋白质、或如本文所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗自身免疫性疾病、炎性疾病或纤维化疾病的药物中的用途。

[0143] 在一些方面,本发明提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述肽接头包含来自人免疫球蛋白铰链区的氨基酸序列或与人免疫球蛋白铰链区相比具有氨基酸置换(例如,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个或13个氨基酸置换)的氨基酸序列或氨基酸序列;其中所述肽接头可被在患病组织中表达的蛋白酶切割;其中所述第二部分能够特异性地结合在所述患病组织中表达的分子;并且其中当所述肽接头未被切割时,所述第二部分与在患病组织中表达的分子的结合被减少或被抑制。在一些方面,氨基酸置换是保守氨基酸置换。在一些方面,所述肽接头包含来自人免疫球蛋白铰链区的氨基酸序列或与人免疫球蛋白铰链区相比具有1个至约7个氨基酸置换的氨基酸序列或氨基酸序列;在一些方面,所述肽接头包含来自人免疫球蛋白铰链区的氨基酸序列或与人免疫球蛋白铰链区相比具有1-2个、1-3个、1-4个、1-5个、1-6个、1-7个、2-3个、2-4个、2-5个、2-6个、2-7个、3-4个、3-5个、3-6个、3-7个、4-5个、4-6个、4-7个、5-6个、5-7个或6-7个氨基酸置换的氨基酸序列或氨基酸序列。

[0144] 在一些方面,可被在患病组织中表达的蛋白酶切割的肽接头可被人基质金属蛋白酶(MMP)或人组织蛋白酶切割。在一些情况下,可被在患病组织中表达的蛋白酶切割的肽接头可被人肠激酶(EK)、人凝血酶(Thr)、人tPA(组织纤溶酶原活化物)、人颗粒酶B(GrB)、人uPA(尿激酶型纤溶酶原活化物)或人ADAMTs-5(含1型血小板反应蛋白基序的解聚素样金属

蛋白酶5;A5)。在一些情况下,肽接头包含人MMP切割位点或人组织蛋白酶切割位点。在一些情况下,肽接头包含人肠激酶、人凝血酶、人tPA、人颗粒酶B、人uPA或人ADAMTs-5切割位点。在一些情况下,肽接头包含MMP底物序列PLGL(SEQ ID NO:12)。在一些情况下,肽接头包含GPAPELL(SEQ ID NO:1)、GPAPELLGGGS(SEQ ID NO:2)、GPAPLGLGGGS(SEQ ID NO:3)、PPCPAPELLGGGS(SEQ ID NO:4)、或PPCPAPLGLGGGS(SEQ ID NO:5)、GPAPELLGGPS(SEQ ID NO:69)、GPAPLGLGGPS(SEQ ID NO:70)、PPCPAPELLGGPS(SEQ ID NO:71)、PPCPAPLGLGGPS(SEQ ID NO:72)、GPAPEAAGAGS(SEQ ID NO:81)、GPADDDDKSGS(SEQ ID NO:82)、GPALVPRGSGS(SEQ ID NO:83)、GPGPFGRSAGGP(SEQ ID NO:84)、GPAPLEADAGS(SEQ ID NO:85)、GPAPEARRGGS(SEQ ID NO:86)或GPAPEGEARGS(SEQ ID NO:87)的氨基酸序列或由其组成。

[0145] 在一些情况下,肽接头包含通过肽键融合在单个氨基酸链中的在表1中的两个、三个或四个氨基酸序列或由其组成。在一些情况下,肽接头的长度在约5个氨基酸与约15个氨基酸之间、在约5个氨基酸与约20个氨基酸之间、或在约5个氨基酸与约25个氨基酸之间。

[0146] 在一些情况下,在第一部分与第二部分之间的肽接头在肽接头序列的N末端包含以下氨基酸序列:X1-脯氨酸-X2。在一些方面,X1是丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、脯氨酸或苏氨酸。在一些方面,X1是丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、脯氨酸或苏氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺或缬氨酸。在一些方面,X2是丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、脯氨酸或苏氨酸。在一些方面,X2是丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、脯氨酸或苏氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺或缬氨酸。在一些方面,X1和X2是相同的氨基酸。在一些方面,X1和X2是不同的氨基酸。

[0147] 在一些情况下,可被在患病组织中表达的蛋白酶切割的肽接头可被人MMP1、MMP2、MMP3、MMP4、MMP5、MMP6、MMP7、MMP8、MMP9、MMP10、MMP11、MMP12、MMP13、MMP14、MMP15、MMP16、MMP17、MMP18、MMP19、MMP20、MMP21、MMP22、MMP23、MMP24、MMP25、MMP26、MMP27或MMP28中的任一种切割。在一些情况下,可被在患病组织中表达的蛋白酶切割的肽接头可被人MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-12或MMP-13中的任一种切割。在一些情况下,与在非患病组织中的人MMP的水平或活性相比,在患病组织中人MMP的水平或活性升高。

[0148] 在一些情况下,可被在患病组织中表达的蛋白酶切割的肽接头可被人组织蛋白酶A、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F、组织蛋白酶G、组织蛋白酶H、组织蛋白酶K、组织蛋白酶L1、组织蛋白酶V、组织蛋白酶O、组织蛋白酶S、组织蛋白酶W或组织蛋白酶Z中的任一种切割。在一些情况下,可被在患病组织中表达的蛋白酶切割的肽接头可被人组织蛋白酶D、组织蛋白酶G或组织蛋白酶K中的任一种切割。在一些情况下,与在非患病组织中的人组织蛋白酶的水平或活性相比,在患病组织中的人组织蛋白酶的水平或活性升高。在一些情况下,与pH≥7.4的组织中的人组织蛋白酶的水平或活性相比,pH<7.0的组织中的人组织蛋白酶的水平或活性升高。

[0149] 在一些方面,本发明的任何蛋白质的第一部分包含抗体、抗体的抗原结合部分或受体胞外域。在一些情况下,第一部分是Fab、单链Fab、VH结构域、VL结构域、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、单链可变片段(scFv)、双抗体或T细胞受体结构域。IgNAR是由鲨鱼和其它软骨鱼产生的仅同源二聚体重链的抗体(Feige等人,PNAS,2014,111(22):8155-8160).

[0150] 在一些情况下,第一部分特异性地结合在患病组织中表达的分子。在一些实施方案中,第一部分特异性地结合肿瘤相关抗原(TAA)。在一些情况下,第一部分特异性地结合

人EGFR、人HER2、人HER3、人CD105、人C-KIT、人PD1、人PD-L1、人PSMA、人EpCAM、人Trop2、人EphA2、人CD20、人BCMA、人GITR、人OX40、人CSF 1R、人Lag3或人cMET。在一些实施方案中,第一部分还结合任何这些分子的食蟹猴直系同源物。

[0151] 在一些方面,第一部分包含重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区。在一些情况下,第一部分还包含免疫球蛋白恒定区或免疫球蛋白恒定区的一部分。在一些情况下,免疫球蛋白恒定区是IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY。

[0152] 在一些方面,本文所公开的蛋白质构建体中使用的抗HER2可变区序列是曲妥珠单抗的可变区序列。在一些方面,本文所公开的蛋白质构建体中使用的抗CD3可变区序列是OKT3或SP34的可变区序列。在一些方面,在WO 2019/175186中提供了用于本文所公开的蛋白质构建体中的抗cMET可变区序列。在一些方面,在WO 2019/034895中提供了用于本文所公开的蛋白质构建体中的抗CD47可变区序列。

[0153] 在一些方面,本发明的任何蛋白质的第二部分包含抗体、抗体的抗原结合部分或受体胞外域。在一些情况下,第二部分是Fab、单链Fab、VH结构域、VL结构域、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、单链可变片段(scFv)、双抗体或T细胞受体结构域。

[0154] 在一些情况下,第二部分特异性地结合在患病组织中表达的分子。在一些实施方案中,第二部分特异性地结合肿瘤相关抗原(TAA)。在一些情况下,第二部分特异性地结合人CD47。在一些情况下,第二部分特异性地结合人PD-L1。在一些情况下,第二部分特异性地结合由人免疫细胞表达的分子。在一些情况下,由人免疫细胞表达的分子是人CD3、人CD16A、人CD16B、人CD28、人CD89、人CTLA4、人NKG2D、人SIRPα、人SIRPγ、人PD1、人Lag3、人4-1BB、人OX40或人GITR。在一些实施方案中,第二部分还结合任何这些分子的食蟹猴直系同源物。

[0155] 在一些方面,第二部分包含重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区。在一些情况下,第二部分还包含免疫球蛋白恒定区或免疫球蛋白恒定区的一部分。在一些情况下,免疫球蛋白恒定区是IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY。

[0156] 在一些方面,本发明蛋白质的第一部分和/或第二部分可以包含免疫球蛋白恒定区。在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区是IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgE或IgM。在另外的实施方案中,免疫球蛋白恒定区是IgG1、IgG2、IgG3、IgG1null、IgG4(S228P)、IgA1、IgA2、IgE或IgM。在一些实施方案中,本发明蛋白质的第一部分和/或第二部分可以包含免疫惰性恒定区。在一些方面,本发明蛋白质的第一部分和/或第二部分可以包含免疫球蛋白恒定区,所述免疫球蛋白恒定区包含野生型人IgG1恒定区、含有氨基酸置换L234A和L235A的人IgG1恒定区、含有氨基酸置换L234A、L235A和G237A的人IgG1恒定区或含有氨基酸置换L234A、L235A、G237A和P331S的人IgG1恒定区。在一些方面,本发明蛋白质的第一部分和/或第二部分可以包含免疫球蛋白恒定区,所述免疫球蛋白恒定区包含野生型人IgG2恒定区或野生型人IgG4恒定区。在一些方面,本发明蛋白质的第一部分和/或第二部分可以包含免疫球蛋白恒定区,所述免疫球蛋白恒定区包含表10中的任一种氨基酸序列。表10中的Fc区序列开始于CH1结构域。在一些方面,本发明蛋白质的第一部分和/或第二部分可以包含免疫球蛋白恒定区,所述免疫球蛋白恒定区包含人IgG4、人IgG4(S228P)、人IgG2、人IgG1、人IgG1-3M或人IgG1-4M的Fc区的氨基酸序列。例如,与野生型人IgG4 Fc区相比,人IgG4(S228P)Fc区包含以下置换:S228P。例如,人IgG1-3M Fc区与野生型人IgG1 Fc区相比

包含以下置换:L234A、L235A和G237A,而人IgG1-4M Fc区与野生型人IgG1Fc区相比包含以下置换:L234A、L235A、G237A和P331S。在一些方面,根据EU命名法对免疫球蛋白分子的恒定区中的氨基酸残基的位置进行编号(Ward等人,1995Therap.Immunol.2:77-94)。在一些方面,免疫球蛋白恒定区可以包含RDELT(SEQ ID NO:65)基序或REEM(SEQ ID NO:66)基序(在表10中加下划线)。REEM(SEQ ID NO:66)同种异型发现于比RDELT(SEQ ID NO:65)同种异型更小的人群中。在一些方面,本发明抗体的蛋白质的第一部分和/或第二部分可以包含含有SEQ ID NO:56-62中的任一个的免疫球蛋白恒定区。在一些方面,本发明蛋白质的第一部分和/或第二部分可以包含表3-9中的任一个克隆的重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列和表10中的任一个Fc区氨基酸序列。在一些方面,本发明蛋白质的第一部分和/或第二部分可以包含免疫球蛋白重链恒定区和免疫球蛋白轻链恒定区,所述免疫球蛋白重链恒定区包含表10中的Fc区氨基酸序列中的任一个,所述免疫球蛋白轻链恒定区是K轻链恒定区或λ轻链恒定区。

[0157] 在一些方面,本发明的蛋白质包含IgG1同种型恒定区。IgG1同种型恒定区有效地活化所有Fc γ R信号传导类型,从而驱动最大受调理素作用的效应子功能(opsonizing effector function)。

[0158] 在一些方面,免疫球蛋白恒定区包含铰链区或载短的铰链区。在一些实施方案中,与野生型人铰链区氨基酸序列相比,铰链区可以包含一个、两个、三个、四个或更多个氨基酸置换。在一些实施方案中,免疫球蛋白恒定区不包含铰链区。

[0159] 在一些方面,第一部分特异性地结合在患病组织中表达的第一分子,并且第二部分能够特异性生地结合在患病组织中表达的第二分子,其中在患病组织中表达的第一分子和在患病组织中表达的第二分子是不同的分子。在一些实施方案中,在患病组织中表达的第一分子和在患病组织中表达的第二分子由相同的细胞表达。在一些实施方案中,在患病组织中表达的第一分子和在患病组织中表达的第二分子由不同的细胞表达。在一些实施方案中,在患病组织中表达的第一分子、在患病组织中表达的第二分子、或在患病组织中表达的第一分子和在患病组织中表达的第二分子两者在细胞表面上表达。在一些实施方案中,在患病组织中表达的第一分子和/或在患病组织中表达的第二分子是可溶性分子。

[0160] 在一些方面,第一部分特异性地结合人cMET,并且第二部分特异性地结合人CD47。在一些方面,第一部分特异性地结合人HER2,并且第二部分特异性地结合人CD47。在一些方面,第一部分特异性地结合人cMET,并且第二部分特异性地结合人CD47。在一些方面,第一部分特异性地结合人HER2,并且第二部分特异性地结合人CD3。在一些方面,第一部分特异性地结合人cMET,并且第二部分特异性地结合人cMET。

[0161] 在一些方面,本发明的蛋白质具有免疫效应子功能或两种、三种或更多种免疫效应子功能。例如,免疫效应子功能可以是抗体依赖性细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)或抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。

[0162] 在一些方面,本发明蛋白质的第一部分防止或减少第二部分与在患病组织中表达的分子的特异性结合。在一些实施方案中,本发明蛋白质的肽接头在患病组织附近或在患病组织内部被切割。在一些情况下,肽接头在患病组织附近或在患病组织内部被切割,其中在患病组织附近或患病组织内部所述第一部分与所述第二部分解离,并且其中在患病组织附近或在患病组织内部所述第二部分特异性地结合在患病组织中表达的分子。在一些情况

下,经切割的肽接头包含抗铰链抗体(例如,受试者的内源性抗铰链抗体)的结合位点或靶位点,然而未切割的(例如,完整的)肽接头不包含抗铰链抗体的结合位点或靶位点。在本发明的活化蛋白的存在下,抗铰链抗体与经切割的肽接头的结合可以增加ADCC、CDC和/或ADCP(参见例如图2B)。

[0163] 在一些方面,本发明的蛋白质刺激在患病组织中的炎症信号传导。增加的炎症信号传导可以增加对患病组织的免疫募集。在一些情况下,本发明的蛋白质增加在患病组织中的抗原呈递。在一些情况下,本发明的蛋白质增加肿瘤相关抗原特异性T细胞增殖。

[0164] 在一些方面,患病组织可以是肿瘤、坏死组织、纤维化组织、经历凝血级联的组织或发炎组织。

[0165] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人cMET,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列或由其组成。所述蛋白质包含第一多肽链的仅一个拷贝和第二多肽链的仅一个拷贝。该蛋白质的肽接头包含LHL序列的两个拷贝(参见表1),每个拷贝通过肽键在n末端与第一部分融合并且在c末端与第二部分融合。该蛋白质被称为“Fab2cMetCD47-LHL-LHL”或“Met47-LHL-LHL”。表3中提供了氨基酸序列。该蛋白质的结构如图3A中所描绘。该蛋白质的第二部分通过G4S接头(SEQ ID NO:15)和截短的铰链区与KIH IgG1-Fc连接。

[0166] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人HER2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列或由其组成。所述蛋白质包含第一多肽链的仅一个拷贝和第二多肽链的仅一个拷贝。该蛋白质的肽接头包含通过肽键融合的两个拷贝的LHL序列(参见表1)。该蛋白质被称为“Fab2Her2CD3-LHL-LHL”或“Her23-LHL-LHL”。表4中提供了氨基酸序列。该蛋白质的结构如图3A中所描绘。该蛋白质的第二部分通过G4S接头(SEQ ID NO:15)和截短的铰链区(3M)与KIH IgG1-Fc连接。

[0167] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人HER2,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列或由其组成。所述蛋白质包含两个相同拷贝的第一多肽链和两个相同拷贝的第二多肽链。该蛋白质的肽接头包含通过肽键融合的两个拷贝的LHL序列(参见表1)。该蛋白质被称为“IgG2 Her2CD47-LHL-LHL”或“Her47-LHL-LHL”。表5中提供了氨基酸序列。该蛋白质的结构如图2A中所描绘。该蛋白质的第二部分可以通过铰链区或载短的铰链区与人IgG1 Fc序列连接(参见表10)。

[0168] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人cMET,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多

肽链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列或由其组成。第一多肽链还包含人IgG1氨基酸序列(参见表10)。第二多肽链还包含人κ轻链氨基酸序列。该蛋白质的肽接头包含通过肽键融合的两个拷贝的LHL序列(参见表1)。该蛋白质被称为"Fab2 CMET/CD47'单臂'型"或"Met47-LHL-LHL"。表6中提供了氨基酸序列。该蛋白质的结构如图3B中所描绘。所述构建体是'杵臼结构'单臂Fab2构建体,其在杵侧具有Fab2,在另一侧具有铰链臼Fc残端。该构建体可以包含非效应子无效的人IgG1 Fc序列(参见表10)。

[0169] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列或由其组成。第一多肽链还包含人IgG1-3M氨基酸序列(参见表10)。第二多肽链还包含人κ轻链氨基酸序列。该蛋白质的肽接头包含通过肽键融合的两个拷贝的LHL序列(参见表1)。该蛋白质被称为"Fab2 Her2/CD3'单臂'型"或"Her23-LHL-LHL"。表7中提供了氨基酸序列。该蛋白质的结构如图3B中所描绘。所述构建体是'杵臼结构'单臂Fab2构建体,其在杵侧具有Fab2,在另一侧具有铰链臼Fc残端。该构建体也是效应子无效的(IgG1-3M;参见表10)。

[0170] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:41的氨基酸序列或由其组成。第一多肽链还包含人IgG1-3M氨基酸序列(参见表10)。第二多肽链进一步包含人λ轻链氨基酸序列。该蛋白质的肽接头包含通过肽键融合的两个拷贝的LHL序列(参见表1)。该蛋白质被称为"Fab2 Her2/CD3(34)'单臂'型"或"Her23(34)-LHL-LHL"。表8中提供了氨基酸序列。该蛋白质的结构如图3B中所描绘。所述构建体是'杵臼结构'单臂Fab2构建体,其在杵侧具有Fab2,在另一侧具有铰链臼Fc残端。该构建体也是效应子无效的(IgG1-3M;参见表10)。

[0171] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,其中:

[0172] (a)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列或由其组成(称为"Her47-LHLF-LHL");或

[0173] (b)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列或由其组成(称为"Her47-LHL-LHLF");或

[0174] (c)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列或由其组成(称为"Her47-LHLF-LHLF");或

[0175] (d)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列或由其组成(称为"Her47-LHLM-LHLM");或

[0176] (e)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二

多肽链包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列或由其组成(称为“Her47-LHLM-LHLMF”);或

[0177] (f)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列或由其组成(称为“Her47-LHLMF-LHLM”);或

[0178] (g)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列或由其组成(称为“Her47-LHLMF-LHLMF”);或

[0179] (h)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列或由其组成(称为“Her47 LHL-LHL-EK”);

[0180] (i)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列或由其组成(称为“Her47-LHL-LHL-Thr”);

[0181] (i)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列或由其组成(称为“Her47-LHL-LHL-tPA”);

[0182] (k)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列或由其组成(称为“Her47-LHL-LHL-GrB”);

[0183] (l)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列或由其组成(称为“Her47-LHL-LHL-uPA”);或

[0184] (m)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列或由其组成(称为“Her47-LHL-LHL-A5”).这些蛋白质通常被称为“IgG2 Her2/CD47”。在表9和表20中提供了氨基酸序列。该蛋白质的结构如图2A中所描绘。表1中提供了LHLF、LHLM和LHLMF接头的肽接头序列。表21中提供了EK、Thr、tPA、GrB、uPA和A5接头的肽接头序列。

[0185] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,其中:

[0186] (a)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列或由其组成(称为“Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA”);或

[0187] (b)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列或由其组成(称为“Her47 LHL-LHLF IgG1-2hDAA”)。这些蛋白质通常被称为“IgG2‘IgG1-DAA’Her2/CD47”。表19中提供了氨基酸序列。这些蛋白质在铰链中包含稳定突变。该蛋白质的结构如图2A中所描绘。表1中提供了LHLF和LHL接头的肽接头序列。

[0188] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列或由其组成。第一多肽链还包含人IgG1-3MFc氨基酸序列(例如,含有‘臼’突变以使得能够与第二多肽链异二聚化),随后是接头序列、第一结合部分的VH和CH1结构域、另一个接头序列,然后是第二结合部分的VH和CH1结构域(参见表13)。第二多肽链还包含人IgG1-3M Fc氨基酸序列(例如,含有‘杵’突变以使得能够与第二多肽链异二聚化),随后是接头序

列、第一结合部分的VL和CL结构域、另一个接头序列,然后是第二结合部分的VL和CL结构域(参见表13)。该蛋白质的肽接头包含通过肽键融合的四个序列(参见表1),其位于Fc与第一部分之间以及位于第一结合部分与第二结合部分之间。该蛋白质被称为“Fc-Her2/CD3(34)”或“Fc-Her23(34)”。表13中提供了氨基酸序列。该蛋白质的结构如图12中所描绘。构建体是“杵臼结构”Fc-Fab2构建体,其在杵侧或臼侧具有轻链多肽,在另一侧具有重链多肽。该构建体也是效应子无效的(IgG1-3M;参见表10)。

[0189] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人cMET,其中所述第二部分特异性地结合人cMET,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列或由其组成。第一多肽链还包含人IgG1或人IgG1-3M氨基酸序列(参见表10)。第二多肽链还包含人K轻链氨基酸序列。该蛋白质的肽接头包含通过肽键融合的两个拷贝的LHL序列(参见表1)。该蛋白质被称为“Fab2 CMET/CMET‘单臂’型”或“MetMet-LHL-LHL”。表14中提供了氨基酸序列。该蛋白质的结构如图3B中所描绘。所述构建体是‘杵臼结构’单臂Fab2构建体,其在杵侧具有Fab2,在另一侧具有铰链臼Fc残端。该构建体可以包含是或不是效应子无效的人IgG1 Fc序列(参见表10)。

[0190] 在一些方面,本文提供了包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,其中:

[0191] (a)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列或由其组成(称为“Fab2 Her23 LHL-LHLF”);或

[0192] (b)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列或由其组成(称为“Fab2 Her23 LHL-LHL”);或

[0193] (c)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列或由其组成(称为“Fab2 Her23 LHLF-LHL-S”);或

[0194] (d)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列或由其组成(称为“Fab2 Her23 LHL-LHL-S”)。该蛋白质被称为“Fab2Her2/CD3”。表22中提供了氨基酸序列。该蛋白质的结构如图3A中所描绘。所述蛋白质包含第一多肽链的仅一个拷贝和第二多肽链的仅一个拷贝。该蛋白质的肽接头包含通过肽键融合的两个拷贝的LHL序列(参见表1)、或一个拷贝的LHL序列和一个拷贝的LHLF序列。

[0195] 在一些方面,本文提供了免疫缀合物,所述免疫缀合物包含与另外的治疗剂连接的如本文所定义的本发明的蛋白质。

[0196] 合适的治疗剂的实例包括细胞毒素、放射性同位素、化学治疗剂、免疫调节剂、抗血管生成剂、抗增殖剂、促凋亡剂和细胞生长抑制酶和细胞溶解酶(例如RNA酶)。另外的治疗剂包括治疗性核酸,诸如编码免疫调节剂、抗血管生成剂、抗增殖剂或促凋亡剂的基因。这些药物描述符并非互相排斥的,因此可以使用一个或多个上述术语来描述治疗剂。

[0197] 用于免疫缀合物的合适治疗剂的实例包括紫杉烷、美坦辛、CC-1065和多卡米星、加利车霉素和其它烯二炔类、以及澳瑞他汀(auristatin)。其它实例包括抗叶酸剂、长春花

生物碱和蒽环类。植物毒素、其它生物活性蛋白质、酶(即ADEPT)、放射性同位素、光敏剂也可以用于免疫缀合物中。另外,可以使用次级载体作为细胞毒性剂(诸如脂质体或聚合物)制备缀合物。合适的细胞毒素包括抑制或防止细胞功能和/或导致细胞破坏的药剂。代表性的细胞毒素包括抗生素、微管蛋白聚合抑制剂、结合并破坏DNA的烷化剂、以及破坏蛋白质合成或必需细胞蛋白质(诸如蛋白激酶、磷酸酶、拓扑异构、酶类和细胞周期蛋白)功能的药剂。

[0198] 代表性的细胞毒素包括但不限于多柔比星、柔红霉素、伊达比星、阿柔比星、佐柔比星、米托蒽醌、表柔比星、卡柔比星、诺拉霉素、美诺立尔、吡柔比星(pitarubicin)、戊柔比星、阿糖胞苷、吉西他滨、曲氟尿苷、安西他滨、依诺他滨、阿扎胞苷、去氧氟尿苷(doxifluhdine)、喷司他丁、溴甙(broxuhdine)、卡培他滨、克拉屈滨(cladhbine)、地西他滨、氟尿苷(floxuhdine)、氟达拉滨、谷氏菌素、嘌呤霉素、氟舒定、氟达拉滨、嘌呤霉素、替加氟、噻唑羧胺核苷(tiazofuhn)、甲烯土霉素(adhamycin)、顺铂、卡铂、环磷酰胺、达卡巴嗪、长春碱、长春新碱、米托蒽醌、博来霉素、氮芥、泼尼松、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、依托泊苷、紫杉醇、紫杉醇类似物、铂类诸如顺铂和碳铂、丝裂霉素、噻替派、紫杉烷、长春新碱、柔红霉素、表柔比星、放线菌素、安曲霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸、博来霉素、他莫昔芬、伊达比星、多拉司他汀/澳瑞他汀、哈米特林(hemiasterlin)、埃斯波霉素和美登醇(maytansinoid)。

[0199] 合适的免疫调节剂包括阻断激素对肿瘤作用的抗激素药、以及抑制细胞因子产生、下调自身抗原表达或掩蔽MHC抗原的免疫抑制剂。

[0200] 还提供了编码如本文所定义的本发明的蛋白质或蛋白质的一部分的核酸分子。本文还提供了编码本发明的蛋白质的第一多肽链、第二多肽链、或第一多肽链和第二多肽链两者的核酸分子,所述本发明的蛋白质包含多个不相同的多肽链。在一些方面,如本文所定义的核酸分子可以是分离的。

[0201] 还提供了包含如本文所定义的本发明的核酸分子的载体。载体可以是表达载体。

[0202] 还提供了包含如本文所定义的本发明的核酸分子或载体的宿主细胞。宿主细胞可以是重组宿主细胞。

[0203] 在另外的方面,提供了生产本发明的蛋白质的方法,所述方法包括在导致蛋白质表达和/或生产的条件下培养本发明的宿主细胞,并且从所述宿主细胞或培养物中分离所述蛋白质。

[0204] 在一些方面,本文提供了包含如本文所定义的本发明的蛋白质、或如本文所定义的本发明的核酸分子、或如本文所定义的本发明的载体的药物组合物。

[0205] 还提供了用于增强受试者中的免疫应答的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如本文所定义的本发明的蛋白质、或如本文所定义的本发明的免疫缀合物、或如本文所定义的本发明的核酸分子、或如本文所定义的本发明的载体、或如本文所定义的本发明的药物组合物。

[0206] 在另外的方面,提供了用于治疗或预防受试者中的癌症、或改善受试者中的癌症症状的方法,所述方法包括施用有效量的如本文所定义的本发明的蛋白质、或如本文所定义的本发明的免疫缀合物、或如本文所定义的本发明的核酸分子、或如本文所定义的本发明的载体、或如本文所定义的本发明的药物组合物。

[0207] 在一些方面,癌症是实体瘤。在一些情况下,癌症是血液恶性肿瘤。例如,癌症可以是胃肠道间质癌(GIST)、胰腺癌、皮肤癌(例如,黑色素瘤)、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑或中枢神经系统癌症、外周神经系统癌症、食管癌、宫颈癌、子宫或子宫内膜癌、口腔或咽部的癌症、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠或阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤或血液组织的癌症。在一些情况下,血液组织的癌症是淋巴瘤。

[0208] 在一些方面,本文提供了如本文所定义的本发明的蛋白质、或如本文所定义的本发明的免疫缀合物、或如本文所定义的本发明的核酸分子、或如本文所定义的本发明的载体、或如本文所定义的本发明的药物组合物,用于治疗癌症或用于改善癌症的症状。

[0209] 在一些方面,本文提供了蛋白质、或免疫缀合物、或核酸分子、或载体,用于如本文所定义的本发明的用途或治疗方法,用于在与第二治疗剂(例如抗癌剂)组合的组合中分开、依次或同时使用。

[0210] 在另外的方面,提供了如本文所定义的本发明的蛋白质、或如本文所定义的本发明的免疫缀合物、或如本文所定义的本发明的核酸分子、或如本文所定义的本发明的载体、或如本文所定义的本发明的药物组合物在制备用于治疗癌症或用于改善癌症的症状的药物中的用途。

[0211] 本发明还提供了用于治疗或预防受试者中的自身免疫性疾病或炎性疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如本文所定义的蛋白质、或如此处所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物。

[0212] 例如,自身免疫性疾病或炎性疾病可以是关节炎、哮喘、多发性硬化症、银屑病、克罗恩病、炎性肠病、狼疮、格雷夫斯病和桥本氏甲状腺炎或强直性脊柱炎。

[0213] 还提供了如本文所定义的蛋白质、或如本文所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物,用于治疗自身免疫性疾病或炎性疾病。

[0214] 还提供了如本文所定义的蛋白质、或如本文所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗自身免疫性疾病或炎性疾病的药物中的用途。

[0215] 本发明还提供了用于治疗或预防受试者中的心血管疾病或纤维化疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如本文所定义的蛋白质、或如此处所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物。

[0216] 还提供了如本文所定义的蛋白质、或如本文所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物,用于治疗心血管疾病或纤维化疾病。

[0217] 还提供了如本文所定义的蛋白质、或如本文所定义的免疫缀合物、或如本文所定义的核酸分子、或如本文所定义的载体、或如本文所定义的药物组合物在制备用于治疗心血管疾病或纤维化疾病的药物中的用途。

[0218] 在本发明的任何方面中的心血管疾病可以是例如冠心病、动脉粥样硬化或中风。

[0219] 例如,在本发明的任何方面中的纤维化疾病可以是心肌梗塞、心绞痛、骨关节炎、肺纤维化、哮喘、囊性纤维化或支气管炎。

[0220] 在一些方面,本文提供了用于疗法的包含本文所公开的氨基酸序列和呈本文所公开的形式的蛋白质。

[0221] 在一些方面,药物组合物可以包含药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。药学上可接受的赋形剂可以是不引起次级反应并且允许例如促进如本文所定义的蛋白质的施用、其寿命和/或其在身体内的功效的增加或其在溶液中的溶解度的增加的进入药物组合物中的化合物或化合物组合。这些药学上可接受的媒介物是熟知的,并且将由本领域技术人员根据如本文所定义的蛋白质的施用模式进行调整。

[0222] 在一些方面,可以将如本文所定义的蛋白质以冻干形式提供,用于在施用之前重构。例如,冻干的蛋白质分子可以在无菌水中重构并在施用至个体之前与盐水混合。

[0223] 如本文所定义的蛋白质将通常以药物组合物的形式施用,所述药物组合物除了蛋白质分子之外还可以包含至少一种组分。因此,除了如本文所定义的蛋白质之外,药物组合物还可以包含药学上可接受的赋形剂、载体、缓冲剂、稳定剂或本领域技术人员熟知的其它材料。此类材料应该是无毒的并且不应该干扰蛋白质的功效。载体或其它材料的精确性质将取决于施用途径,其可以是推注、输注、注射或任何其它合适的途径,如下文所述。

[0224] 对于肠胃外施用(例如皮下或静脉内施用,例如通过注射),包含如本文所定义的蛋白质的药物组合物可以呈肠胃外可接受的水溶液的形式,所述水溶液是无热原的并且具有合适的pH、等渗性和稳定性。本领域相关技术人员能够使用例如等渗媒介物诸如氯化钠注射液、林格氏注射液、乳酸盐林格氏注射液制备合适的溶液。可以根据需要使用防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和/或其它添加剂,包括缓冲剂诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂(诸如抗坏血酸和甲硫氨酸);防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵二氯化六甲双铵;苯扎氯铵;苄索氯铵二苯酚、丁基或苄基醇;对羟基苯甲酸烷基酯(诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯);儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3'-戊醇;和间甲酚);低分子量多肽;蛋白质(诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白);亲水性聚合物诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸(诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸);单糖、二糖及其它碳水化合物(包括葡萄糖、甘露糖或糊精);螯合剂(诸如EDTA);糖类(诸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇);成盐抗衡离子(诸如钠离子);金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物);和/或非离子型表面活性剂(诸如TWEEN™,PLURONICS™或聚乙二醇(PEG))。

[0225] 包含如本文所定义的蛋白质的药物组合物根据待治疗的病症可以单独施用或与其它治疗组合施用(同时或依次施用)。

[0226] 如本文所定义的蛋白质可以用于治疗人体或动物体的方法中,所述治疗包括预防性或防预性治疗(例如,在个体中病症发作之前降低个体中发生病症的风险;延迟病症发作;或在发作后降低病症的严重程度的治疗)。治疗方法可以包括向有需要的个体施用如本文所定义的蛋白质。

[0227] 施用通常为"治疗有效量",这足以对患者显示益处。这种益处可以是至少改善至少一种症状。所施用的实际量以及施用的速率和时程将取决于待治疗疾病的性质和严重程度,待治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床状况、障碍的原因、组合物的递送部位、施用的方法、施用的时间安排和执业医师已知的其它因素。治疗的处方(例如对剂量的决定等)属

于全科医师和其它医生的责任,并且可以取决于待台疗疾病的症状的严重程度和/或进展。抗体分子的适当剂量是本领域熟知的(Ledermann J.A.等人,1991,Int.J.Cancer 47:659-664;Bagshawe K.D.等人,1991,Antibody,Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals 4:915-922)。在本文中或在Physician's Desk Reference(2003)中可以指出具体的剂量,因为可以使用适合于所施用药物的类型的剂量。可以通过在动物模型中比较其体外活性体内活性来确定如本文所定义的蛋白质的治疗有效量或合适剂量。将小鼠和其它试验动物中的有效剂量外推至人的方法是已知的。精确的剂量将取决于许多因素,包括蛋白质是用于预防还是用于治疗、待治疗区域的大小和位置、蛋白质(例如Fab2、IgG)的精确性质和与蛋白质附接的任何可检测标记或其它分子的性质。

[0228] 对于全身施用,典型的蛋白质剂量在100μg至1g的范围内,对于局部施用,典型的蛋白质剂量在1μg至1mg的范围内。可以施用初始较高的负载剂量,然后是一个或多个较低的剂量。在一些方面,蛋白质将包含完整抗体,例如IgG1或IgG4同种型。这是用于成人患者的单次治疗的剂量,其可以针对儿童和婴儿成比例地调整,并且还针对其它蛋白质构建体形式与分子量成比例调整。根据医生的判断,治疗可以每天、每周两次、每周或每月的间隔重复。个体的治疗方案可以取决于蛋白质组合物的药代动力学和药效学性质、施用途径和所治疗病症的性质。

[0229] 治疗可以是周期性的,并且施用之间的周期可以是约两周或更长时间,例如约三周或更长时间、约四周或更长时间、约一个月一次或更长时间、约五周或更长时间、或约六周或更长时间。例如,治疗可以是每2-4周或每4-8周。治疗可以在手术之前和/或之后给予,和/或可以在手术治疗或侵入性手术的解剖部位直接施用或应用。合适的配制品和施用途径如上文所述。

[0230] 在一些方面,如本文所定义的蛋白质可以作为皮下注射施用。可以使用自动注射器进行皮下注射,例如用于长期或短期预防/治疗。

[0231] 在一些方面,如本文所定义的蛋白质的台疗效果可以在血清中持续数倍的蛋白质半衰期,这取决于剂量。例如,如本文所定义的单剂量蛋白质的治疗效果可以在个体中持续1个月或更长时间、2个月或更长时间、3个月或更长时间、4个月或更长时间、5个月或更长时间、或6个月或更长时间。

[0232] 如本文所用,术语"CD47"是指保留CD47的至少部分生物活性的IAP(整联蛋白相关蛋白)及其变体。如本文所用,CD47包括所有哺乳动物物种(包括人、大鼠、小鼠和鸡)的天然序列CD47。在一些实施方案中,术语"CD47"用于包括人CD47的变体、同种型和物种同源物。在一些情况下,如本文所用,CD47包括所有哺乳动物和非哺乳动物物种(包括人、猴、大鼠、小鼠和鸡)的天然序列CD47。在一些实施方案中,术语"CD47"仅指野生型CD47。本发明的蛋白质可以与来自除人以外物种的CD47(特别是来自食蟹猴(成束猴(Macaca fascicularis))的CD47)交叉反应。表11中提供了人和食蟹猴CD47氨基酸序列的实例。在某些实施方案中,本发明的蛋白质可以完全特异于人CD47并且可以不表现出非人交叉反应性。

[0233] 如本文所用,术语"cMET"是指保留cMET的至少部分生物活性的MET蛋白及其变体。在一些情况下,如本文所用,cMET包括所有哺乳动物物种(包括人、大鼠、小鼠和鸡)的天然序列cMET。在一些实施方案中,术语"cMET"可以用于包括人cMET的变体、同种型和物种同源

物。在一些情况下,如本文所用,cMET包括所有哺乳动物和非哺乳动物物种(包括人、猴、大鼠、小鼠和鸡)的天然序列cMET。在一些实施方案中,术语“cMET”仅指野生型cMET。本发明的抗体可以与来自除人以外物种的cMET(特别是来自食蟹猴(成束猴)的cMET)交叉反应。表12中提供了人和食蟹猴cMET氨基酸序列的实例。在某些实施方案中,抗体可以完全特异于人cMET,并且可以不表现出非人交叉反应性。

[0234] 如本文所用,术语“Her2”是指保留Her2的至少部分生物活性的人表皮生长因子受体2蛋白及其变体。Her2也被称为HER2/neu、ErbB2、c-erbB-2和人EGF受体2。在一些实施方案中,术语“Her2”可以用于包括人Her2的变体、同种型和物种同源物。在一些情况下,如本文所用,Her2包括所有哺乳动物和非哺乳动物物种(包括人、猴、大鼠、小鼠和鸡)的天然序列Her2(也称为ErbB2)。在一些实施方案中,术语“Her2”仅指野生型Her2。本发明的抗体可以与来自除人以外物种的Her2(特别是来自食蟹猴(成束猴)的Her2)交叉反应。表15中提供了人和食蟹猴Her2/ErbB2氨基酸序列的实例。在某些实施方案中,抗体可以完全特异于人Her2,并且可以不表现出非人交叉反应性。

[0235] 如本文所用,术语“CD3”是指保留CD3的至少部分生物活性的“分化簇3”多聚体蛋白质复合物及其变体。CD3复合物包含四个不同的多肽链;伊普西隆(ε)、伽马(γ)、德尔塔(δ)和泽塔(ζ)。这些多肽链作为三对二聚体(εγ、εδ、ζζ)组装和发挥功能。在一些实施方案中,术语“CD3”可以用于包括人CD3的变体、同种型和物种同源物。在一些情况下,如本文所用,CD3包括所有哺乳动物和非哺乳动物物种(包括人、猴、大鼠、小鼠和鸡)的天然序列CD3。在一些实施方案中,术语“CD3”仅指野生型CD3。本发明的抗体可以与来自除人以外物种的CD3(特别是来自食蟹猴(成束猴)的CD3)交叉反应。表16中提供了人和食蟹猴CD3ε氨基酸序列的实例。在某些实施方案中,抗体可以完全特异于人CD3,并且可以不表现出非人交叉反应性。

[0236] 如本文所用,如在本发明的蛋白质的上下文中所用的“拮抗剂”是指能够结合在患病组织中表达的分子并抑制所述分子的生物活性和/或由所述分子介导的下游途径的蛋白质。例如,“抗CD47拮抗蛋白”(可互换地称为“抗CD47蛋白”)是指能够结合CD47并抑制CD47生物活性和/或由CD47信号传导介导的下游途径的蛋白质。抗CD47拮抗蛋白涵盖可以阻断、拮抗、阻抑或降低(包括显著降低)CD47生物活性(包括由CD47信号传导介导的下游途径,例如受体结合和/或引发对CD47的细胞应答)的蛋白质。出于本发明的目的,应明确理解,术语“抗CD47拮抗蛋白”涵盖其中CD47本身和CD47生物活性(包括但不限于其增强由骨髓谱系细胞吞噬的活化的能力)或活性或生物活性的结果在任何有意义的程度上基本上无效、降低或中和的所有术语、名称和功能状态和特征。

[0237] 如果本发明的蛋白质比其与其它分子以更大的亲和力、亲合力结合、更容易地结合和/或结合更长的持续时间,则本发明的蛋白质与分子(例如,人CD47、人Her2、人CD3、人cMET或人PD-L1)“特异性地结合”、“特异性地相互作用”、“优先结合”、“结合”或“相互作用”。

[0238] “抗体分子”是能够通过位于免疫球蛋白分子可变区中的至少一个抗原识别位点特异性地结合靶标(诸如碳水化合物、多核苷酸、脂质、多肽等)的免疫球蛋白分子。如本文所用,术语“抗体分子”不仅涵盖完整的多克隆或单克隆抗体,还涵盖任何抗原结合片段(例如,“抗原结合部分”)或其单链、包含抗体的融合蛋白、以及包含抗原识别位点的免疫球蛋

白分子的任何其它修饰构型,包括例如但不限于scFv、单结构域抗体(例如,鲨鱼和骆驼科动物抗体)、大抗体(maxibody)、微抗体(minibody)、胞内抗体(intrabody)、双抗体(diabody)、三抗体(triabody)、四抗体(tetrabody)、v-NAR和bis-scFv。

[0239] “抗体分子”涵盖任何种类的抗体,诸如IgG、IgA或IgM(或其亚类),并且抗体不需要是任何特定的种类。取决于抗体重链恒定区的氨基酸序列,可以将免疫球蛋白分为不同类别。有五种主要类别的免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些中的几种可以被进一步划分成亚类(同种型),例如,lgG1、lgG2、lgG3、lgG4、lgA1和lgA2。与不同类别的免疫球蛋白对应的重链恒定区分别被称为α、δ、ε、γ 和μ。不同类别免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是熟知的。

[0240] 如本文所用,术语抗体分子的“抗原结合部分”是指保留特异性也结合抗原的能力的完整抗体的一个或多个片段。可以通过完整抗体的片段来执行抗体分子的抗原结合功能。在抗体分子的术语“抗原结合部分”内涵盖的结合片段的实例包括Fab;Fab';F(ab')2;由VH和CH1结构域组成的Fd片段;由抗体单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;单结构域抗体(dAb)片段;以及分离的互补决定区(CDR)。

[0241] 术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C末端区域。“Fc区”可以是天然序列Fc区或变体Fc区。尽管免疫球蛋白重链的Fc区的边界可能不同,但人IgG重链Fc区通常被定义为从位置Cys226或从Pro230的氨基酸残基至其羧基末端的延伸段。Fc区中残基的编号是如Kabat中所述的EU索引的编号。免疫球蛋白的Fc区通常包含两个恒定结构域,CH2和CH3。如本领域已知的,Fc区可以二聚体或单体形式存在。

[0242] 抗体的“可变区”是指单独或组合的抗体轻链可变区或抗体重链可变区。如本领域已知的,重链和轻链的可变区各自由通过三个互补决定区(CDR)(也称为高变区)连接的四个框架区(FR)组成,并且有助于形成抗体的抗原结合位点。当选择FR侧接CDR时,例如当人源化或优化抗体时,优选的是来自含有相同规范类别CDR序列的抗体的FR。

[0243] 如本文所用,术语“保守置换”是指一个氨基酸被不显著有害地改变功能活性的另一个氨基酸替换。“保守置换”的优选实例是一个氨基酸被在以下BLOSUM 62置换矩阵中具有值≥0的另一个氨基酸置换(参见Henikoff和Henikoff,1992,PNAS 89:10915-10919):

[0244]

	A	R	N	D	C	Q	E	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V
A	4	-1	-2	-2	0	-1	-1	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	1	0	-3	-2	0
R	-1	5	0	-2	-3	1	0	-2	0	-3	-2	2	-1	-3	-2	-1	-1	-3	-2	-3
N	-2	0	6	1	-3	0	0	0	1	-3	-3	0	-2	-3	-2	1	0	-4	-2	-3
D	-2	-2	1	6	-3	0	2	-1	-1	-3	-4	-1	-3	-3	-1	0	-1	-4	-3	-3
C	0	-3	-3	-3	9	-3	-4	-3	-3	-1	-1	-3	-1	-2	-3	-1	-1	-2	-2	-1
Q	-1	1	0	0	-3	5	2	-2	0	-3	-2	1	0	-3	-1	0	-1	-2	-1	-2
E	-1	0	0	2	-4	2	5	-2	0	-3	-3	1	-2	-3	-1	0	-1	-3	-2	-2
G	0	-2	0	-1	-3	-2	-2	6	-2	-4	-4	-2	-3	-3	-2	0	-2	-2	-3	-3
H	-2	0	1	-1	-3	0	0	-2	8	-3	-3	-1	-2	-1	-2	-1	-2	-2	2	-3
I	-1	-3	-3	-3	-1	-3	-3	-4	-3	4	2	-3	1	0	-3	-2	-1	-3	-1	3
L	-1	-2	-3	-4	-1	-2	-3	-4	-3	2	4	-2	2	0	-3	-2	-1	-2	-1	1
K	-1	2	0	-1	-3	1	1	-2	-1	-3	-2	5	-1	-3	-1	0	-1	-3	-2	-2
M	-1	-1	-2	-3	-1	0	-2	-3	-2	1	2	-1	5	0	-2	-1	-1	-1	-1	1
F	-2	-3	-3	-3	-2	-3	-3	-3	-1	0	0	-3	0	6	-4	-2	-2	1	3	-1
P	-1	-2	-2	-1	-3	-1	-1	-2	-2	-3	-3	-1	-2	-4	7	-1	-1	-4	-3	-2
S	1	-1	1	0	-1	0	0	0	-1	-2	-2	0	-1	-2	-1	4	1	-3	-2	-2
T	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	1	5	-2	-2	0
W	-3	-3	-4	-4	-2	-2	-3	-2	-2	-3	-2	-3	-1	1	-4	-3	-2	11	2	-3
Y	-2	-2	-2	-3	-2	-1	-2	-3	2	-1	-1	-2	-1	3	-3	-2	-2	2	7	-1
V	0	-3	-3	-3	-1	-2	-2	-3	-3	3	1	-2	1	-1	-2	-2	0	-3	-1	4.

[0245] 术语“单克隆抗体”(Mab)是指从单拷贝或克隆(包括例如任何真核、原核或噬菌体克隆)衍生的抗体或其抗原结合部分,而不管产生它的方法。优选地,本发明的单克隆抗体存在于同质或基本上同质的群体中。

[0246] “人源化”抗体分子是指含有从非人免疫球蛋白衍生的最小序列、是嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段(诸如抗体的Fv、Fab、Fab’、F(ab′)2或其它抗原结合子序列的非人(例如鼠)抗体分子或其抗原结合部分)的一种形式。人源化抗体可以是其中接受者CDR的残基被具有所需特异性、亲和力和能力的非人物种(供体抗体)诸如小鼠、大鼠或兔的CDR的残基替换的人免疫球蛋白(接受者抗体)。

[0247] “人抗体”或“完全人抗体”是指源自携带人抗体基因的转基因小鼠或源自人细胞的抗体分子或其抗原结合部分。

[0248] 术语“嵌合抗体”旨在指其中可变区序列源自一个物种而恒定区序列源自另一个物种的抗体分子或其抗原结合部分,诸如其中可变区序列源自小鼠抗体而恒定区序列源自人抗体的抗体分子。

[0249] 术语“免疫缀合物”是指与至少一种细胞毒性剂、细胞生长抑制剂或治疗剂缀合、融合或连接的本发明的蛋白质。

[0250] 本发明的蛋白质可以使用本领域熟知的技术生产,所述技术例如重组技术、噬菌体展示技术、合成技术或此类技术的组合或本领域容易知道的其它技术。

[0251] 术语“分离的分子”(其中所述分子是例如多肽、多核苷酸或抗体)是这样的分子,其由于其来源或衍生来源而(1)不与在其天然状态下伴随它的天然相关组分缔合,(2)基本上不含来自相同物种的其它分子,(3)由来自不同物种的细胞表达,或(4)在自然界中不存在。因此,化学合成或在不同于其天然来源的细胞的细胞系统中表达的分子将从其天然相关组分中“分离”出来。还可以使用本领域熟知的纯化技术通过分离使分子基本上不含天然相关的组分。分子纯度或均一性可以通过本领域熟知的多种手段测定。例如,多肽样品的纯度可以使用聚丙烯酰胺凝胶电泳测定,并使用本领域熟知的技术染色凝胶以可视化多肽。

对于某些目的,可以通过使用HPLC或本领域熟知的用于纯化的其它手段提供更高的分辨率。

[0252] 术语“表位”是指能够被本发明的蛋白质、抗体分子或其抗原结合部分在蛋白质或抗体分子的一个或多个抗原结合区处识别并结合的分子部分。表位可以由初级、二级或三级蛋白质结构的限定区域组成,并且包括由蛋白质、抗体或其抗原结合部分的抗原结合区识别的靶标的二级结构单元或结构性结构域的组合。表位同样可以由分子诸如氨基酸或糖侧链的限定的化学活性表面分组组成,并且具有特定三维结构特征以及特定电荷特征。如本文所用,术语“抗原表位”被定义为本发明蛋白质或抗体分子可以特异性地结合的多肽部分,如通过本领域熟知的任何方法确定的,所述方法例如通过常规免疫测定、抗体竞争性结合测定或通过x射线晶体学或相关结构确定方法(例如NMR)。

[0253] 术语“结合亲和力”或“KD”是指特定抗原结合蛋白质相互作用或抗原-抗体相互作用的解离速率。KD是解离速率(也称为“解离速率(k_{off})”)与缔合速率或“结合速率(k_{on})”的比率。因此,K_D等于k_{off}/k_{on}并且表示为摩尔浓度(M)。因此K_D越小,结合亲和力越强。因此,1μM的K_D表明与1nM的K_D相比弱的结合亲和力。可以使用本领域已确立的方法确定结合蛋白质或抗体的KD值。确定结合蛋白质或抗体的KD的一种方法是通过使用表面等离子体共振(SPR),通常使用生物传感器体系诸如Biacore®体系。

[0254] 术语“效力”是生物活性的量度并且可以被指定为IC_{50}或本发明的免疫缀合物的蛋白质对其结合配偶体(例如,在患病组织中表达的分子)或抗原抑制在如本文所述的活性测定中测量的结合配偶体或抗原的活性的50%的有效浓度。

[0255] 如本文所用,短语“有效量”或“治疗有效量”是指实现期望的治疗结果所必需的量(以剂量的方式和持续的时间段以及关于施用的手段)。有效量是给予受试者治疗益处所必需的活性剂的至少最小量,但小于毒性量。

[0256] 如本文所用的关于本发明蛋白质的生物活性的术语“抑制”或“中和”意指蛋白质基本上拮抗、阻止、防止、抑制、减缓、破坏、消除、停止、降低或逆转例如被抑制的生物活性(包括但不限于在患病组织中表达的分子的生物活性或结合相互作用)的进展或严重程度的能力。

[0257] “宿主细胞”包括可以是或已经是用于掺入多核苷酸插入物的载体的接受者的单个细胞或细胞培养物。宿主细胞包括单个宿主细胞的后代,并且由于天然的、偶然的或故意的突变,所述后代可能不一定与原始亲本细胞完全相同(在形态学上或在基因组DNA互补上)。宿主细胞包括用本发明的多核苷酸体内转染的细胞。

[0258] 如本文所用,“载体”意指能够在宿主细胞中递送和优选地表达一种或多种所关注的基因或序列的构建体。载体的实例包括但不限于病毒载体;裸DNA或RNA表达载体;质粒、粘粒或噬菌体载体;与阳离子缩合剂缔合的DNA或RNA表达载体;包封在脂质体中的DNA或RNA表达载体;以及某些真核细胞,诸如生产者细胞。

[0259] 除非另外指明,否则如本文所用的术语“治疗”意指逆转、减轻、抑制该术语所适用的障碍或病症或者这种障碍或病症的一种或多种症状的进展,延迟其进展,延迟其发作或预防所述障碍或病症或所述障碍或病症的一种或多种症状。除非另外指明,否则如本文所用的术语“治疗”是指如上文所定义的治疗行为。术语“治疗”还包括对受试者的辅助和新辅助治疗。为了避免疑问,本文提及“治疗”包括提及治愈性、缓解性和预防性治疗。为了避免

疑问,本文提及“治疗”还包括提及治愈性、缓解性和预防性治疗。

[0260] 应该理解,每当在本文用措辞“包含”来描述实施方案时,还提供以“由……组成”和/或“基本上由……组成”描述的其它类似实施方案。

[0261] 在本发明的方面或实施方案根据马库什(Markush)组或其它替代方案分组描述的情况下,本发明不仅涵盖作为整体列出的整个组,而且涵盖单独的组的每个成员和大组的所有可能的亚组,而且还涵盖不存在一个或多个组成员的大组。本发明还设想明确排除在所要求保护的发明中的任何组成员中的一个或多个。

[0262] 除非另有限定,否则本文中所使用的所有技术和科学术语具有与本发明领域内的普通技术人员对于该发明所属的通常理解的意义相同的意义。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。在本说明书和权利要求通篇中,词语“包含(comprise)”或变体诸如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”将被理解成暗指包括所述的整数或整数的组,但不排除任何其它整数或整数的组。此外,除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数且复数术语应包括单数。在术语“例如(e.g.)”或“例如(for example)”后的任何实例并不意味着穷举或限制。

[0263] 除非另外指明,否则本发明的实施将采用在本领域技术范围内的分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学常规技术。

[0264] 现在将参考附图来描述本发明的特定非限制性实施方案。

[0265] 实施例

[0266] 实施例1.优化的条件活性治疗性抗体的产生

[0267] 引言

[0268] 在该实施例中,我们成功地产生了一组优化的条件活性抗体。这些条件活性抗体被很好地表达,是生物物理稳定的、高度可溶的,并且与优选的人种系具有最大的氨基酸序列同一性。

[0269] 材料和方法

[0270] 蛋白质的克隆、瞬时表达、纯化和表征

[0271] 通过限制性连接克隆将编码抗体的DNA序列克隆到分开的质粒载体中的分开的人IgG1重链和轻链编码表达盒中,以产生用于表达的IgG或IgG^2形式构建体。类似的盒也被克隆到“杵臼结构”人IgG1异二聚化Fc载体中以产生Fab和Fab^2构建体。使用杵臼结构(KIH)重链表达载体(CH3结构域T366W和T366S/L368A/Y407V突变)来构建Fab^2 cMETCD47和Her2CD3蛋白质构建体。Fab^2 Her2-CD3构建体还包括效应子功能消融突变L234A/L235A/G237A。使用“野生型”IgG1重链和κ轻链表达载体来构建IgG^2 Her2CD47蛋白质构建体。按照制造商的方案,用无内毒素的IgG表达质粒制剂瞬时转染之后,在CHO细胞中表达IgG。

[0272] 使用HiTrap MabSelect Sure蛋白质A 5mL柱在ÄKTA Pure 150L FPLC系统上从澄清的上清液中捕获产生的抗体。通过将洗脱的蛋白质A峰级分直接上样到HiPrep 26/10脱盐柱上,立即将洗脱的蛋白质峰缓冲液交换到1x PBS pH 7.4中。通过测量280nm处的吸光度来确定蛋白质浓度,并且1μg每种纯化的蛋白质通过SDS-PAGE在还原和/或非还原条件下使用4-20%TGX聚丙烯酰胺梯度凝胶(BioRad,目录号456-1093)用1x Tris/甘氨酸/SDS缓冲液进行分析,通过120V场分离1小时。为了测试非共价结合的聚集物的存在并补充SDS PAGE分析,进行了分析型尺寸排阻色谱法。通过分析型尺寸排阻色谱法(SEC)使用Superdex

200Increase 10/300SEC柱和1x PB S pH 7.4作为运行缓冲液以等度模式(isocratic mode)分析所选克隆的等分试样。

[0273] 使用制备型SEC进一步纯化所选择的蛋白质。将至多1ml的抗体样品上样到在1xPBS pH 7.4中平衡的Superdex 200Increase 10/300 SEC柱或HiLoad 26/600 Superdex 200pg柱上。收集所关注的峰的1ml级分,并且合并主峰级分。在尺寸排阻色谱法之后,如上所述再次通过SDS-PAGE分析样品。

[0274] 血细胞凝集

[0275] 从新鲜的未凝集的人血液(最少3个不同的供体的)中分离红细胞(RBC),在PBS中稀释至2%,并用IgG或蛋白质构建体的滴定在u形底96孔板中孵育60-90分钟。在没有血细胞凝集的情况下,细胞沉降到孔的底部,形成红色沉淀物。观察到血细胞凝集为非沉降RBC溶液。记录每个板的图像,并将每个样品的数据表示为观察到血细胞凝集的最后一个孔的滴度。

[0276] 金属蛋白酶消化

[0277] 将蛋白质构建体与单独的人基质金属蛋白酶(MMP)酶或活性MMP3、MMP7和MMP1 2的混合物(各组分的相等份数)一起以1%总MMP与蛋白质构建体的比率(wt/wt)在37℃下在含有5mM $CaCl_2$的Tris缓冲盐水(pH7.4)中孵育16小时。通过添加20mM EDTA终止反应,然后如所描述的测试样品的结合或功能活性。

[0278] IgG滴定结合ELISA

[0279] 为了包被ELISA板,将靶蛋白在PBS pH7.4中稀释至1μg/ml并以100μl/孔添加,在4℃下过夜。将包被的板用PBSpH7.4洗涤3次,在室温下用PBS中的4%脱脂乳蛋白(380μl/孔)封闭1小时,然后用PBS-Tween 20(PBST)洗涤5次。然后添加抗体(100μl/孔;在PBST中稀释),然后在室温下孵育1小时。然后用PBS洗涤板3次,并在室温下添加山羊抗人IgG-HRP(100μl/孔),持续1小时。然后用PBST洗涤板3次,并用PBS洗涤两次,然后每孔添加100μl TMB。通过添加100μl 2M H_2SO_4/孔终止反应,并在板读数器上在450nm处读取OD。

[0280] 流式细胞术结合

[0281] 通过流式细胞术评估蛋白质构建体(+/-通过MMP3/7/12预消化)和对照IgG与Jurkat细胞和BT-474细胞的结合。使用Zombie UV™ Fixable Viability染料(Biolegend)鉴定活细胞。用FITC偶联的山羊抗人(H+L)二抗检测人IgG和蛋白质构建体的结合。使用Alexa-Fluor-488山羊抗小鼠IgG检测小鼠单克隆抗CD3对照抗体的结合。通过在BD Fortessa流式细胞仪的FITC通道检测器中测量活细胞的平均荧光强度(MFI)来分析结果。

[0282] T细胞活化生物测定

[0283] 在共培养测定中使用BT474细胞和NFAT-RE-荧光素酶Jurkat报告细胞系(Promega-TCR/CD3效应细胞NFAT)评估Her2CD3蛋白质构建体的功能活性。将BT-474细胞(40000个细胞/孔)接种到96孔白色透明底组织培养物处理的板中的补充有10%FBS的Hybri-Care培养基(ATCC)中,并在CO_2培养箱中在37℃孵育过夜。除去培养基,并将在测定培养基(补充有10%FBS的RPMI)中制备的对照抗体或蛋白质构建体(+/-通过MMP3/7/12的预消化)添加到细胞中。将TCR/CD3效应细胞(NFAT)解冻并根据制造商的方案稀释,然后添加到测定孔中。在CO_2培养箱中于37℃孵育6小时后,将板再平衡至室温,并且通过添加Bio-Glo试剂持续5-10分钟并测量发光信号(RLU)来确定荧光素酶活性。通过在减去背景发光信

号后计算在不存在抗体的情况下样品RLU/RLU的比率来确定诱导倍数。

[0284] 分子动力学模拟

[0285] 使用在MOE(Chemical Computing Group Inc)中的AMBER1 0:EHT力场对八个系统(接头序列X1、X2、X3和X4以及在GS序列位置XC1、XC2、XC3和XC4处的接头之一中具有断裂的共价键的等效序列)进行建模和优化。使用MOE中的protonate3D工具分配组氨酸电荷。以0.001的最终梯度进行三轮连续的最小化,从而允许10,000步而没有限制。使用NAMD2.13用CHARMM27力场再一次约束单个系统并逐渐最小化,以在一系列三个能量最小化步骤中降低总势能。第一步骤保持所有重原子受约束,并且仅允许氢原子迁移。第二步骤除去侧链上的约束,而第三步骤释放所有原子,允许它们不受限制地移动。在CHARMM27内的最小化是容易的,因为这是在NAMD分子动力学模拟内工作的力场。

[0286] 对于动力学运行,使用广义Born(GB)溶剂化来描述溶剂效应。使用NAMD 2.13建立并然后完成MD模拟。进行四个平衡步骤,以125ps增量逐渐放松谐波约束,总平衡时间为500ps。第二步骤将体系加热至310 K,同时施加4kcal/mol的力以将骨架保持在适当位置。剩余的三个步骤用NVT系综(常数(N)、体积(V)和温度(T))将骨架约束力从4kcal/mol逐渐提升到1kcal/mol。在10 Å处应用转换函数以缩短范德华势函数。根据NAMD的建议,静电和vdW截止值设置为14 Å。不使用周期性边界条件,因为它们与隐式溶剂方法(implicit solvent approach)不相容。除去平衡期间施加的约束以自由模拟抗体复合物。将生产运行在310K下进行6、15、20或100ns。对切割的接头蛋白XC1-4应用100ns运行以便充分探索运动范围,同时发现较短的运行(至多20ns)足以定位未切割抗体构建体X1-4的运动范围。

[0287] PK和耐受性的体内分析

[0288] 耐受性研究-将二十八(28)只6-8周龄雄性B6.Cg-Fcgrt^{tm1Dce}Tg(FCGRT)32DcrJ('Tg32'纯合人FcRn转基因,JAX储备#014565)小鼠分成7组,每组4只小鼠。在施用抗体的当天测量体重。在0小时,以2mg/kg或10mg/kg以及10ml/kg的剂量体积静脉内(IV)注射施用供试品。在第5天、第29天和第60天(终末出血)将200μL全血样品收集到EDTA中。血液用于CBC/Diff/Retic分析,包括白细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血红蛋白、红细胞、网织红细胞、MCHC和MCV。然后在第一个月每周监测体重,然后每月监测直到实验结束。

[0289] 药代动力学研究-将三十二只6-8周龄雄性B6.Cg-Fcgrttm^{1Dce}Tg(FCGRT)32DcrJ('Tg32'纯合人FcRn转基因,JAX储备#014565)小鼠分成8组,每组4只小鼠。在施用供试品前一天,将来自三(3)只Tg32小鼠的35μL血液样品收集到EDTA中,以使用流式细胞术测试供试品与小鼠红细胞的结合。在施用抗体的当天和每周测量体重直到实验结束。在0小时,以2mg/kg或10mg/kg、以10ml/kg的剂量体积IV注射施用供试品。根据出血时间表从每只小鼠收集血液样品:30分钟、4小时、1天、3天、5天、7天、10天、14天、21天、28天和42天。根据出血时间表从每只小鼠收集25μL血液样品。将血液样品收集到K_3EDTA中,加工成血浆,并储存在-20℃下。然后通过ELISA一式三份评价血浆样品以估计人IgG浓度。

[0290] NOD-SCID小鼠中的耐受性研究-将NOD-SCID小鼠分成4组,每组3只小鼠。每天测量体重。在第0天,以8mg/kg或14mg/kg IV注射施用供试品,以4mg/kg或7mg/kg间隔5天施用3次后续剂量。

[0291] 与猴和人红细胞结合的流式细胞术分析

[0292] 从3只Cyno(食蟹猴)和3名人供体中分离红细胞。每个样品,将5x10^5个细胞(在DMEM+5%FBS中稀释)用以下物质染色一小时:A-D5 IgG1:0.0032、0.016、0.03、50μg/mL;曲妥珠单抗:0.0032、0.016、0.03、50μg/mL;IgG^2Her47 LHL-LHLF 0小时:0.016、0.08、0.4、2、10、50μg/mL;IgG^2 Her47 LHL-LHL 0小时:0.016、0.08、0.4、2、10、50μg/mL。使用FITC AffiniPure山羊抗人IgG(1:200稀释;1小时孵育时间)测量测试样品与红细胞的结合,随后通过流式细胞术测量FITC荧光强度(BD LSR FortessaX-20细胞分析仪)。

[0293] 在pH6.0和7.4下的金属蛋白酶和组织蛋白酶消化

[0294] 将蛋白质构建体置于TBS(含有5mM $CaCl_2$,pH6.0或7.4)中,然后与单独的人基质金属蛋白酶(MMP)或组织蛋白酶一起以1%总酶与蛋白质构建体的比率(wt/wt)在37℃下孵育0小时、2小时、4小时、8小时和24小时。通过添加20mM EDTA终止反应,然后在如所描述的测试结合或功能活性之前冷冻样品。

[0295] 体外蛋白质稳定性分析

[0296] 强制氧化-对于强制氧化分析,将PBS中的供试品在室温下用0.5%H2O2处理2小时,然后储存在-80℃下,然后在Dionex Ultimate 3000RS HPLC系统(ThermoFisher Scientific,Hemel Hempstead,uK)上进行SEC和RP分析(完整抗体和亚基、胰蛋白酶肽)。对于完整抗体还原,添加DTT至终浓度0.33M,并且将样品在22℃下孵育1小时,并立即通过RP进行分析。

[0297] SEC分析-使用与Dionex Ultimate 3000RS HPLC系统(ThermoFisher Scientific,Hemel Hempstead,UK)连接的Acquity UPLC Protein BEH SEC柱(200 Å,1.7μm,4.6mm×150mm(Waters,Elstree,uK))和Acquity UPLC Protein BEH SEC保护柱(30×4.6mm,1.7μm,200 Å(Waters,Elstree,uK))进行色谱分离。该方法包括在10分钟内的等度洗脱,并且流动相为0.2M磷酸钾pH6.8、0.2M氯化钾。流速为0.35mL/分钟。通过在280nm的UV吸收进行检测。

[0298] 完整抗体和亚基的反相分析-使用与Dionex Ultimate 3000RS HPLC系统(ThermoFisher Scientific,Hemel Hempstead,uK)连接的PLRP-S 1000(5μm,2.1mm×50mm)柱(Agilent Technologies,Stockport,uK)进行色谱分离。该方法包括在14分钟内从75%缓冲液A(0.02%TFA、7.5%乙腈的H2O溶液)至45%缓冲液B(0.02%TFA、7.5%H2O的乙腈溶液)的线性梯度。流速为0.5mL/分钟,并且在整个分析过程中将温度保持在70℃。通过在280nm的UV吸收进行检测。

[0299] HIC分析-使用与Dionex Ultimate 3000RS HPLC系统(ThermoFisher Scientific,Hemel Hempstead,UK)连接的TSKgel Butyl-NPR 4.6mm×35mm HIC柱(TOSOH Bioscience Ltd.,Reading,uK)进行色谱分离。该方法包括在9分钟内从60%缓冲液A(100mM磷酸钠pH 7.0、2M硫酸铵)至90%缓冲液B(100mM磷酸钠pH 7.0)的线性梯度。流速为1.2mL/分钟。通过在280nm的UV吸收进行检测。

[0300] 电荷异构体测定-根据制造商的方案,通过在LabChip GXII Touch HT(PerkinElmer)上的蛋白质电荷异构体测定(Protein Charge Variant Assay)来确定供试品的电荷异构体谱。

[0301] 人Fc受体的Fc亲和力的**BIACORE®**分析

[0302] 使用BIACORE®T200仪器通过表面等离子体共振来确定抗体蛋白的相互作用亲和力。对于大多数分析,His6标记的Fcγ RI、Fcγ RIIa(167R和167H变体)、Fcγ RIIb,Fcγ RIIIa(176F和176V变体)和Fcγ RIIIb受体(所有均来自Sino Biological)通过标准胺偶联被捕获在用抗HIS抗体包被的CM5传感器芯片上。然后如下文所述应用受体特异性分析形式。

[0303] Fcγ RI是IgG1单体的高亲和力受体,所以在以下条件下进行1:1动力学分析:“单循环”分析使用流速30μl/min,受体蛋白以10μl/min上样至约30RU(在HBS-P+中稀释0.25μg/ml),0.411nM至33.33nM滴定的纯化抗体的5点三倍稀释,施加结合时间200s,解离时间300s。用2x注射甘氨酸pH 1.5再生并使用1:1拟合进行分析。

[0304] 在单体IgG与Fcγ RII和Fcγ RIII受体之间的相互作用是相对低的亲和力相互作用,因此在以下条件下进行‘稳态’亲和力分析:流速30μl/min,受体蛋白以10μl/min上样至约60RU(在HBS-P+中稀释的0.25μg/ml),在33nM与24000nM之间的滴定的纯化抗体的5点三倍稀释系列,施加结合时间30s,解离时间25s。用2x注:射甘氨酸pH1.5再生并使用稳态亲和力计算进行分析。

[0305] 结果和讨论

[0306] 蛋白质构建体设计原理

[0307] 标准抗癌抗原抗体在实体瘤的治疗中受到显著的药理学挑战。在这种类型的潜在药物中限制功效的关键问题是由抗体靶向的抗原不完全在肿瘤中发现,而仅仅在肿瘤中高度过表达。这种脱肿瘤靶标表达通常导致剂量限制性副作用风险和抗原“池”效应,其中必须给予大剂量的抗体以确保足够的抗体穿透肿瘤以具有治疗效果。一个这样的实例是靶向抗原CD47的抗体类别(图1A),其中挑战包括:CD47在血流中的高表达(例如,特别是在红细胞和血小板上)是被静脉内给药的抗体结合的“池”,使穿透肿瘤的药物的量最小化(甚至当给予大剂量的IgG时)。血细胞被抗CD47结合也是显著的毒性风险。事实上,已知抗CD47抗体能够引起贫血,并且甚至引起人红细胞的交联,从而在患者中产生血疑集风险。此外,肿瘤通常是可加速IgG降解的酶诸如MMP的高表达率的“不利”环境。这些因素都有助于最小化抗CD47抗体和许多其它类型的抗肿瘤靶抗体的潜在安全性和功效,其中靶表达不仅仅限于肿瘤环境。

[0308] 抗CD47蛋白质构建体(图1B)旨在通过消除天然蛋白中高风险(但潜在的强作用机制)靶标的结合来克服抗肿瘤抗原IgG经历的外周池和毒性问题。通过在高风险下部结构域(诸如CD47)的结合结构域上方(n末端)添加低风险上部结构域(例如,靶向另一种肿瘤抗原诸如Her2的Fab结构域)和接头来实现这种效果。适当的上部结构域/接头组合的使用导致在下部CD47结构域中完全阻断结合活性的构型。然后肿瘤靶向结构域(例如Her2)在肿瘤环境中驱动高浓度,并且蛋白质构建体接头系统利用肿瘤中升高的MMP活性来切割接头肽,从而暴露CD47结合结构域并由此条件性地活化肿瘤中而不是外周中的CD47结合活性。该设计原理具有适用于许多不同的结构形式的潜力,所述结构形式的实例如下文所概述。

[0309] 蛋白质构建体IgG^2设计(图2A)可以基于衍生自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgE、IgM或IgA的序列,并且可以具有或可以不具有效应子功能能力。在该构建体中,四条多肽链编码四个Fab结构域(2x Fab A、2X Fab B)、四个接头序列,并且可以具有或不具有免疫球蛋白铰链区和Fc结构域。每个Fab A-接头结构域(上部)阻断Fab B(下部)的结合活性。上部和下

部结构域的靶标结合特异性可以是不同的以驱动双特异性功能,或者是相同的以驱动多价靶标相互作用。接头序列(诸如下铰链肽序列)的选择产生了将锁定在非患病组织中的结构,但在肿瘤环境中存在高浓度蛋白酶的情况下被快速切割并解锁(图2B)。蛋白质构建体设计中的接头都是蛋白水解可切割的,并且可以依次切割,其中第一'快速'切割采取'锁定'完整结构并产生中间'未锁定'活性状态,这允许来自单一蛋白质构建体的Fab A和B结合它们的同源靶标。在每个Fab A-Fab B蛋白质构建体单元中的第二接头的二级、潜在较慢的切割可以从该结构中完全释放Fab A结构域,产生"解离"形式,其中下部Fab结构域完全被释放用于非靶向(但可能仍然局限性的)活性。基于免疫球蛋白铰链序列的切割接头也可以通过内源性抗铰链抗体募集在细胞膜上增加的免疫效应子功能(ADCC、CDC和ADCP),这在患有(甚至没有)潜在自身反应性疾病的人患者中是已知的现象。

[0310] 蛋白质构建体Fab^2设计可以基于衍性自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgE、IgM或IgA的序列,并且可以具有或可以不具有效应子功能能力。在该构建体中,两条(图3A)或三条(图3B)多肽链编码两个Fab结构域(1x Fab A、1X Fab B)、两个或更多个接头序列,并且可以具有或可以不具有免疫球蛋白铰链区和Fc结构域,其中异源二聚体的配对可以由或可以不由Fc中的突变驱动。每个Fab A接头结构域再次阻断Fab B的结合活性,并且接头序列(诸如下铰链肽序列)的选择产生了将锁定在非患病组织中的结构,但在肿瘤环境中存在高浓度的接头切割蛋白酶的情况下被快速切割并解锁,最终变成解离的(图3A)。

[0311] 蛋白质构建体克隆和表达

[0312] 为了产生和纯化15种呈具有不同接头结构域的Fab^2或IgG^2分子形式的双特异性的条件活性蛋白质构建体(表1),合成了每种构建体类型的DNA盒(表2)并将其克隆到编码人IgG1重链和轻链或"杵臼结构"异源二聚体Fc的表达载体中。使用命名法(形式)-(靶标名称[上部结构域/下部结构域)-(重链接头类型)-(轻链接头类型)来命名蛋白质。所有蛋白质都通过瞬时转染CHO细胞来生产,然后通过蛋白质A亲和色谱法进行纯化。

[0313] 本文所公开的蛋白质构建体中使用的抗HER2可变区序列是曲妥珠单抗的可变区序列。本文所公开的蛋白质构建体中使用的抗CD3可变区序列是OKT3或SP34的可变区序列。在WO 2019/175186中提供了用于本文所公开的蛋白质构建体中的抗cMET可变区序列。在WO 2019/034895中提供了用于本文所公开的蛋白质构建体中的抗CD47可变区序列。

[0314] 蛋白质构建体表达和纯化特征的分析

[0315] 对蛋白质A纯化的蛋白质定量,显示使用不同接头类型会影响表达产率(表2)。还在分析型尺寸排阻色谱法中检测了在1x PBS pH 7.4中的蛋白质制剂,以定量所需产物的百分比。在所产生的所有3类双特异性蛋白质(cMETCD47、Her2CD47和Her2CD3)中,含有LHL接头的构建体产生通过分析型SEC测得的最高产率和所需产物主峰%产量的最佳组合(表2)。蛋白质A纯化的蛋白质的SDS-PAGE分析(图4)也证明含有短接头结构域L1和LH加上长接头结域L3的克隆产生高度异质的产物,其中在未还原的样品中具有显著的HMW和LMW含量,在还原的样品中具有显著的LMW含量。这表明次优接头类型可能导致不期望的多聚体和分解产物的显著形成。对于所有构建体,HMW杂质在还原的泳道中基本上不存在,表明这些HMW杂质是二硫键结合的二聚体或更高级的聚合物,其不被单独的SDS还原。对于IgG^2设计,克隆12和14都表现出高产率(表2),但克隆14(含有LHL接头)通过SEC(90%)和SD S-PAGE(图4)测量证实了所需产物的最高产率和高度均匀性。

[0316] 然后对来自克隆子集的剩余蛋白质样品进行SEC色谱法以试图产生完全纯化的单体蛋白质。在制备型SEC中克隆1、2、3、4、5、6、10、12和14的色谱图如图5所示。这些分析进一步证明克隆1(图5A)、3(图5C)、4(图5D)、5(图5E)和12(图5G)在所需产物的主峰附近含有大百分比的较高分子量产物和通常较低分子量产物(在图5A-5H中以大约0.5-0.55的CV洗脱)。相比之下,克隆6(图5F)、14(图5H)和10(图5I)表现出显著的、明确的主产物峰。对于克隆2和6,这允许对主要为单体的蛋白质进行有效的SEC纯化,如通过未还原样品的SDS-PAGE所证明的(图6A)。克隆1、4和5的尝试SEC纯化失败,产生仍然异质的样品(图6A)。来自Her2CD3 Fab^2克隆7、8和10的SEC纯化的蛋白质表现出改善的均一性,而在Her2CD47IgG^2克隆中,仅克隆14实现完全的均一性和单体状态,如在未还原和还原样品的SDS-PAGE中证实的(图6B)。此外,这些发现证明在两条链上全部都含有LHL接头的克隆6、10和14表现出最可再现的有益特征。

[0317] 在下部Fab中含有CD47抗体v结构域的蛋白质构建体的功能特征

[0318] 在针对人CD47、C-MET和Her2蛋白的直接结合ELISA中滴定(以μg/ml计)对照IgG抗体A-D5抗CD47、MH7.1抗C-MET、抗Her2曲妥珠单抗和A-D5 Fab-Fc(含有单一Fab结构域的A-D5抗体的单价形式)(图7A)。也以相同方式分析了呈IgG^2形式的Her2CD47-LH-LH和Her2CD47-LHL-LHL克隆(图7B)和呈Fab^2形式的cMETCD47-L2-L2和cMETCD47-LHL-LHL(图7C)。对照抗体证明了预期的针对其同源靶标的强结合活性,即使在最高浓度下,对任何其它靶标几乎没有或没有背景(图7A)。

[0319] 重要的是,A-D5 Fab-Fc的非常强的单价结合(图7A)证明了A-D5抗CD47结构域的内在亲和力和需要锁定到本发明的蛋白质构建体形式中的显著效力使其成功。蛋白质构建体Her2CD47-LHL-LHL(图7B)和cMETCD47-LHL-LHL(图7C)也显示出与其上部Fab结构域的同源靶标的类似的强的高度特异性结合,但没有针对CD47的结合信号,表明当使用这种接头组合时,CD47 v-结构域的结合活性确实被完全抑制。重要的是,对于Her2CD47-LH-LH和以较小的程度对于cMETCD47-L2-L2观察到对人CD47的高背景信号,表明下部fab结合亲和力的消除由接头选择严格控制。这些发现表明在该测定中测试的含有抗体A-D5的抗CD47结合结构域的蛋白质构建体Her2CD47-LHL-LHL(图7B)和cMETCD47-LHL-LHL(图7C)与A-D5 IgG1相比结合CD47的能力降低了>1000倍,其中在大约1×10^{-2}μg/ml下实现1.0的结合信号OD,而在10μg/ml的最高测试浓度下,两种蛋白质构建体都不显示高于0.2的信号。

[0320] 由于血凝集是抗CD47抗体的主要毒性风险,然后在基于人红细胞的血凝集测定中检测优先蛋白质构建体。对照抗体抗CD235a(鼠)和A-D5抗CD47、A-D5 Fab-Fc、MH7.1抗C-MET、抗Her2曲妥珠单抗、呈IgG^2形式的Her2CD47-LH-LH和Her2CD47-LHL-LHL以及呈Fab^2形式的cMETCD47-L2-L2和cMETCD47-LHL-LHL,在人红细胞血凝集测定中使用来自健康供体1(图8A)、供体2(图8B)和供体3(图8C)的新鲜红细胞进行滴定(以nM计)。对于所有3名供体,对照抗体抗CD23 5a、A-D5抗CD47和A-D5 Fab-Fc表现出有效的浓度依赖性血凝集,这是由于它们各自的表面抗原在相邻红细胞上交联。对A-D5 Fab-Fc(克隆15)观察到的低效力血凝集作用可能是由于在该蛋白质制剂中存在少量的功能性二聚体,因为它仅通过蛋白质A柱纯化而未通过SEC完全纯化成单体状态。重要的是,即使在140nM的最高浓度下,没有蛋白质构建体样品表现出任何诱导血凝集作用的能力。该发现表明,与表现出0.58nM滴度的A-D5 IgG1相比,在该测定中测试的含有抗体A-D5的抗CD47结合结构域的IgG^2和Fab^2形式蛋白

质构建体诱导凝集的能力降低了>241倍。

[0321] 使用人MMP3、MMP7和MMP12在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照的时程中对优先蛋白质构建体进行酶促消化。然后将来自这些消化时程的样品应用于针对人Her2和CD47(图9A、9B)或人C-MET和CD47(图9C)的直接结合ELISA。在每种情况下,随着时间的推移没有观察到针对Her2或C-MET的结合损失,表明蛋白酶的添加没有降低上部Fab结构域的功能性结合能力。相比之下,所有三种蛋白质构建体的CD47结合能力随着时间的推移以MMP依赖性方式明显增加。克隆IgG^2Her2CD47-LH-LH(图9A)再次表现出与CD47的高背景结合和随着时间的推移CD47结合的最小增加。相比之下,克隆IgG^2 Her2CD47-LHL-LHL(图9B)和Fab^2 cMETCD47-LHL-LHL(图9C)再次表现出与CD47的低背景结合(OD 450nM<0.2),并且从与MMP7和MMP12两者一起孵育2小时开始与CD47的结合迅速增加,在孵育24小时达到完全饱和(OD 450nM为大约4.0)。MMP3似乎在3种MMP中是最慢活化的,显示所有3种蛋白质构建体实施例在24小时之后CD47结合信号增加。

[0322] 在下部Fab中含有CD3抗体v结构域的蛋白质构建体的功能特征

[0323] 抗体Fab^2 Her2CD3-L 1-LH、Fab^2 Her2CD3-L2-L2和Fab^2Her2CD3-LHL-LHL通过ELISA(图10A)、流式细胞术(图10B)和CD3报告子测定(图10C)进行分析。在ELISA分析中,所有3种蛋白质都表现出预期的针对Her2(上部Fab结构域)的强结合活性,即使在最高浓度下,与任何其它靶标具有很少或没有背景结合(图10A)。然后在进一步分析之前将所有3种蛋白质构建体Fab^2蛋白在有或没有混合MMP3、MMP7和MMP1 2的情况下孵育过夜。在与HER2+人细胞系BT474的流式细胞术结合中,抗HER2曲妥珠单抗表现出强结合,Fab^2 Her2CD3-L1-LH和Fab^2 Her2CD3-L2-L2在MMP消化之前和之后显示出类似的强结合,而Fab^2 Her2CD3-LHL-LHL在MMP消化之后表现出部分减少的结合,表明一部分蛋白质在'解离'状态中损失上部fab(图10B)。因为这一发现表明MMP消化过程在Fab^2 Her2CD3-LHL-LHL的情况下是有活性的,所以在报告子测定中应用相同的样品,其中将Her2+BT474细胞与人CD3+Jurkat细胞混合,所述人CD3+Jurkat细胞被工程化以在CD3被活化时提供可测量的信号。来自该测定的数据证明二价抗CD3抗体OKT3直接活化在报告细胞中的CD3信号,如预期的(图10C)。蛋白质构建体各自表现出不同的特征:含有2xG4S接头(不可被MMP蛋白酶切割)的Her2CD3-L2-L2蛋白在测定中显示出高背景,而在MMP消化之后CD3活化信号没有增加,表明该构建体的柔性接头允许Her2被上部Fab结合,而下部fab的部分活性允许一些背景,但不活化CD3共连接(图10C)。Fab^2Her2CD3-L1-LH蛋白质在测定中表现出较低的背景活性,在MMP消化之后信号适度增加。在没有MMP消化的情况下,Fab^2 Her2CD3-LHL-LHL没有表现出可测量的背景信号传导,在未肖化的样品中显示出与阴性对照曲妥珠单抗和IgG1同种型对照抗体相似的最小的CD3活化,但在MMP消化的样品中显示出有效的活化。因此,图10A-C中的数据表明Her2CD3-LHL-LHL Fab^2形式具有最佳的性质组合,因为其被简单地表达和纯化,具有高的内在Her2结合活性、低的背景CD3连接活性以及仅在被LHL接头的MMP切割活化时的高CD3共连接活化。

[0324] 第二代构建体克隆和表达

[0325] 含有LHL接头的上述多特异性Fab^2和IgG^2克隆的性能促使将第二系列构建体用于实验式地探究在三级结构和接头序列含量两者中的潜在功能序列空间。合成并组装以下克隆以取样这些参数:

[0326] 1.为‘单臂’型Fab^{2}蛋白的克隆‘Met47-LHL-LHL’(表6、图3B)。

[0327] 2.为‘单臂’型的重新建模的‘克隆10’Fab^{2}蛋白的克隆‘Her23-LHL-LHL’(表7、图3B)。

[0328] 3.为‘单臂’型Fab^{2}蛋白的克隆‘Her23(34)-LHL-LHL’(表8、图3B)。

[0329] 4.在上部fab中掺入曲妥珠单抗的Her2结合结构域和在下部Fab中掺入克隆A-D5的CD47结合结构域的一系列IgG^{2}型克隆(表9)。这些克隆含有突变的基于LHL的接头序列,其可能对MMP的广泛家族的酶促切割更敏感(LHLF接头)、可能是添加了一部分人IgG1中间铰链序列的长度适度增加的接头(LHLM接头)或两者都是(LHLMF接头)。

[0330] 5.为其中Fab^{2}模块位于KIH-Fcc末端的Fab^{2}蛋白的克隆‘Fc-Her23(34)’(表13、图12)。

[0331] 6.为含有两个拷贝的C-Met Fab的‘单臂’型Fab^{2}蛋白的克隆‘MetMet-LHL-LHL’(表14、图3B、图13)。在该结构形式中,与二价形式的Met受体的结合只可以发生在单个LHL接头被蛋白酶切割之后。

[0332] 如上所述,这些构建体成功地表达并通过蛋白质A和尺寸排阻色谱法纯化。

[0333] 第二代IgG^{2}构建体分析

[0334] 在一系列进一步分析中检测了上述纯化的IgG^{2}克隆的性能。首先检测了实施例克隆A-D5 IgG1、IgG^2 Her2CD47-LHL-LHL、IgG^2 Her47-LHLF-LHL、IgG^2 Her47-LHL-LHLF和IgG^2 Her47-LHLF-LHLF(表9)与人Her2以及人和小鼠CD47的结合(图14)。该分析证明:1)A-D5抗CD47 IgG1蛋白质对hCD47和mCD47两者都表现出高结合信号。2)所有4种IgG^{2}蛋白对hHer2保持高结合信号,但对hCD47或mCD47没有/背景结合信号(图14)。

[0335] 检测克隆IgG^2 Her2CD47-LHL-LHL和IgG^2 Her47-LHL-LHLF对已知在人肿瘤中过表达的多种蛋白酶的酶促活化(在pH7.4下)的敏感性(图15):与MMP7(图15A)、MMP8(图15B)和MMP10(图15C)一起孵育证明了两种蛋白质都可以被每种酶活化以结合hCD47,但在每种情况下IgG^2 Her47-LHL-LHLF被更快地活化。与MMP 12一起孵育证明了两种蛋白质对于该酶可以以相等的速率被活化以结合hCD47(图15D)。出乎意料的是,与MMP 13一起孵育证明IgG^2 Her47-LHL-LHLF可以被该酶活化以结合hCD47,而IgG^2 Her2CD47-LHL-LHL不能(图15E)。重要的是,与半胱氨酸蛋白酶组织蛋白酶S一起孵育也证明了这两种蛋白质对于该酶可以以相等的速率被活化以结合hCD47(图15F)。这些发现证明,在IgG^{2}蛋白中所含的Fab^{2}模块的肽接头含量可以被“调节”以拓宽潜在活化酶的数目,并且甚至使蛋白水解活化过程更加快速。为了取样这种可能性,设想了具有适当长度和含量以驱动对特定种类的酶的敏感性的另外的接头设计,其中对其它疾病相关金属蛋白酶诸如ADAMS、半胱氨酸、天冬氨酸和丝氨酸蛋白酶等的活性显示蛋白水解敏感性的氨基酸序列将用于提供更广泛或更具选择性的活化。

[0336] 为了检测活化对IgG^{2}结合亲和力的影响,建立了可以对Her2和CD47结合两者取样的Biacore测定。在该测定中,对照抗体和IgG^2 Her47-LHL-LHLF蛋白(未消化的或用MMP1 2活化2、4、8或24小时)通过抗Fc抗体捕获在芯片表面上,并且然后测量对可溶性Her2和CD47胞外域蛋白质的结合亲和力。在实验运行的开始和结束时对曲妥珠单抗IgG1和A-D5 IgG1(无酶促消化)重复结合分析,数据显示于表17中。这些分析显示每种抗体的计算KD值在每次运行中高度相似。然而,重要的是,Rmax值(在最大分析物浓度下的最大结合信号)在实验

开始和结束时的运行之间显著下降(例如曲妥珠单抗Rmax在开始时为265.80RU,在结束时为144.13RU),表明抗Fc抗体捕获表面的活性在Biacore方法固有的许多轮再生之后降低。为了检测MMP 12活化对靶标反应性的影响,计算了Her2(图16A、表18)和CD47(图16B、表18)两者的Rmax和KD值。该分析显示Her2结合和亲和力在MMP12活化的24小时内得以保持。重要的是,在0小时样品(没有MMP12消化)中没有观察到CD47结合(Rmax=0),但是Rm ax和对CD47的表观亲和力两者在活化时程中讯速升高,从孵育2小时开始(图16B、表18)。这些发现证明,Fab^{2}模块中下部Fab确实是惰性的,并且直到发生蛋白酶活化为止不能在完整分子中进行靶标相互作用。这一观察结果在图17中进行了进一步说明,其中即使在400nM浓度的CD47分析物下,也没有观察到结合活性,但是在MMP 12处理24小时之后与CD47的高结合是明显的。

[0337] 上述发现也证明了在Fab^{2}模块中接头肽的切割(并因此较低Fab的活化)是暂时的。这可能是含有Fab^{2}模块的分子的药理学益处,因为活化可能强烈偏向其中上部Fab的靶抗原和能够活化下部fab的酶都高度过表达的患病组织。这将导致在此类患病组织中快速的药物积累、长的停留时间和高水平的活化。

[0338] Fab^{2}模块结构和分子动力学的计算;机建模

[0339] 为了理解Fab^{2}模块可能发挥功能的机制,我们进行了结构建模和分子动力学分析。使用MOE软件的蛋白质建模套件,使用与IgG1 C47B 161(蛋白质数据库标识符5TZT)、IgG1 C47B222(蛋白质数据库标识符5TZ2)和IgG1 B6H12.2(蛋白质数据库标识符5TZU)的Fab结构域结合的人CD47 ECD的晶体结构作为模板产生与CD47 ECD结合的抗CD47 A-D5 Fab的模型。与Her2细胞外结构域复合的曲妥珠单抗Fab的结构取自PDB结构1N8Z。

[0340] 然后使用MOE软件的蛋白质建模套件对上部曲妥珠单抗Fab和下部抗CD47 Fab之间的LHL和LHLF接头进行建模。为了帮助接头的建模,检测了蛋白质数据库中可用的Fab结构的C末端以帮助定义LB接头可以从曲妥珠单抗Fab的每个重链和轻链结构域离去的构象。建模预测曲妥珠单抗Fab重链和轻链C末端可以任选地具有通常存在于IgG1 Fab结构域中的天然链间二硫键。

[0341] 使用IgG1 b12(蛋白质数据库标识符1HZH)的结构作为模板构建了掺入上述建模的抗CD47 Fab的基于全长IgG1的模型。重新建模并校正1HZH中的结构错误,诸如缺失的结构区域。将IgG1 b12 Fab替换为抗CD47 Fab,并且使用MOE软件的蛋白质建模套件附接Fc-铰链。该模型说明了基于Her2和CD47与IgG1的IgG^{2}分子的可能三级结构(图18A)。在该模型中,Her2表位的结合有组成型活性(图18A),而CD47 ECD的结合被接头本身和抗CD47 Fab与抗HER2 Fab的接近性完全闭塞(图18B)。该模型与Fab^{2}模块一致,所述Fab^{2}模块可以经由上部fab结合HER2而没有观察到阻碍,但是阻止经由下部fab结合CD47,直到接头被降解(图16A、图16B)。

[0342] 为了再次进一步洞悉Fab^{2}模块如何在溶液中移动,我们使用多种接头组合物(包括LHL-LHL、LHL-LHLF和L2L2(G4SG4S(SEQ ID NO:32)氨基酸序列,表1))进行分子动力学模拟。计算每次运行的每种残留物的RMSD。此外,用SVL语言(MOE)编写定制描述符dSASA,其计算每个残基的溶剂可及表面积(SASA)的变化、以及在每种情况下也计算仅接头序列的集合。因此,其提供了比较不同的未经切割的接头在构象变化和对接头的溶剂可及性的相关影响方面如何表现的基础,所述接头的溶剂可及性预期会影响序列特异性切割潜力(图

18)。

[0343] 图19A-图19I显示了与针对所测试的3种接头获得的溶剂可及表面积(SASA)结果对应的9个图表。第一次分析对LHL和LHLF接头中每一个的9次动力学运行和使用L2的10次运行(分别为图19A、图19D和图19G)取样绝对SASA值(在6ns内)。该数据证明了L2接头明显地具有随时间推移的结构异质性的最大倾向(图19G)。由于每次运行的起始SASA值不相同,所以第二次分析归一化了通过从起始SASA值中减去所有SASA值计算的表示与起始SASA值的差异的结果。在6ns动力学运行时间内的结果(分别为图19B、图19E和图19H)和在6ns动力学运行的前2.5ns内的结果(分别为图19C、图19F和图19I)说明LHL和LHLF接头的结构动力学明显小于L2接头。特别地,6ns分子动力学运行显示,L2表现出最高的柔性,因此强调了不同接头序列将产生不同柔性以及因此对于Fab^2模块中的下部Fab的CDR溶剂暴露谱的概念。

[0344] 在经切割的和未经切割的接头之间的比较显示经切割的接头与未经切割的接头相比柔性显著增加,这与图14-图17中的性物学观察结果一致。例如,图20A显示了当两个接头都完整时Fab^2模块中的有限移动,随后是在100ns动力学运行期间在单个经切割的LHL接头(第二个接头完整)的背景下上部Fab结构域的显著移动。该分析表明,上部fab结构域的自由度显著增加,导致其中它可以完全移出下部fab结构域的路径的多个位置,从而完全暴露其CDR以允许与例如CD47的不受约束的相互作用(图20B)。

[0345] 耐受性和药代动力学的体外和体内分析

[0346] 为了检测IgG2和Fab2在CD47作为下部Fab结构域的背景下的耐受性和药代动力学,在6-8周龄雄性B6.Cg-Fcgrttml^{Dce}Tg(FCGRT)32DcrJ小鼠中研究了多种示例性分子(A-D5 IgG1、IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL)。这些'Tg32'小鼠是具有模拟人和灵长类动物的那些药代动力学特征的人IgG药代动力学特征的人FcRn纯合转基因动物。由于已知在A-D 5IgG1中和在IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2Met47 LHL-LHL的下部Fab结构域中所含的CD47结合结构域全部都能够结合重组小鼠CD47蛋白,因此首先通过流式细胞术测试它们对红细胞上的小鼠膜呈递的CD47的反应性(图21)。该研究显示A-D5 IgG1在0.1μg/ml下不表现出在小鼠红细胞上的信号,但在1和10μg/ml下均表现出清楚的浓度依赖性生结合信号(图21)。重要的是,与小鼠红细胞的结合在1μg/ml下是亚饱和的(63%结合,图21)并且在10μg/ml下是完全饱和的(98%结合,图21)。相比之下,蛋白质IgG^2Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF或Fab^2 Met47 LHL-LHL在任何浓度下都不表现出任何结合,表明下部Fab结构域的抗CD47可变结构域不能与小鼠红细胞上的CD47相互作用(图21)。

[0347] 使用从Tg32小鼠中分离的红细胞,也进行血凝集测定。该分析证明仅A-D5 IgG1能够驱动小鼠红细胞的浓度依赖性凝集(在>3.12μg/m l下),而蛋白质IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF或Fab^2 Met47 LHL-LHL在高达200μg/ml的任何浓度下都不表现出凝集(图22)。这些发现说明,在小鼠系统中再现了上文所概述的人CD47蛋白和红细胞结合的体外检测(即,A-D5 IgG1与人CD47完全结合,但对于IgG^2或Fab^2蛋白质没有可测量的结合),使小鼠成为研究CD47结合对药代动力学和耐受性两者的影响的可行模型。

[0348] 在体内耐受性研究中A-D5 IgG1、IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL在Tg32小鼠中各自以2mg/kg或10mg/kg的浓度给药一次(静脉内)。2mg/kg剂量的A-D5 IgG是耐受的,而10mg/kg剂量的耐受性差,在第0天引起明显毒性,这导

致该给药群组中的研究被终止。相比之下,2mg/kg和10mg/kg剂量的IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2Met47 LHL-LHL在60天的体重观察中全部都耐受性良好(图23)。虽然2mg/kg剂量的A-D5 IgG总体上是耐受的,但在给药后5天,在该组中观察到网织红细胞显著上调(图24)。相比之下,2mg/kg或10mg/kg剂量的IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF或Fab^2Met47 LHL-LHL在第5天或更晚时候与网织红细胞上调不相关(图24,图25)。网织红细胞上调是对快速红细胞清除的已知应答,这表明A-D5 IgG1抗体的IV给药导致CD47高的红细胞的加速清除。

[0349] 为了更广泛地取样给药蛋白质的作用,在给药后第5天、第29天和第60天检测了完整的血液学组(图25A-图25K)。这些分析证明A-D5 IgG1的网织红细胞上调作用是短暂的,在第29天回到基线(图25A)。在第5天、第29天和第60天没有观察到A-D5 IgG1、IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL对红细胞(RBC)计数、血红蛋白、平均血球血红蛋白浓度(MCHC)、平均血球体积(MCV)、白细胞、单核细胞、淋巴细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞或嗜中性粒细胞水平的显著影响(图25B-图25K)。

[0350] 在体内药代动力学研究中,在Tg32小鼠中,IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL各自以2或10mg/kg的浓度给药一次(静脉内),并且A-D5 IgG1以2mg/kg的先前耐受浓度给药。根据出血时间表从每只小鼠收集血液样品:30分钟、4小时、1天、3天、5天、7天、10天、14天、21天、28天和42天。血青抗体浓度的分析证明2mg/kg的A-D5 IgG1从循环中被非常快速地去除,在5天内达到平均浓度<0.5μg/ml(图26)。这种快速药物清除(称为组织介导的药物处置或TMDD)可能是由于先前观察到的与小鼠红细胞的强结合,所述小鼠红细胞然后通过吞噬作用从系统中快速地清除。这一发现进一步解释了在A-D5 IgG1给药的第29天网织红细胞水平回到正常(图25A),因为该分子在第10天基本上被消除(图26)。

[0351] 相比之下,在2和10mg/kg剂量下IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL全部都表现出缓慢的清除(图26)。重要的是,2mg/kg剂量的每种蛋白质需要>25天才能达到<1.0μg/ml的浓度(图27A),并且10mg/kg剂量的每种蛋白质在42天时保持>1.0μg/ml的浓度(图27B)。还分析了在第0天的耐受性研究期间从给予10mg/kg的A-D5 IgG1的小鼠中采集的单个样品,显示达到的最大血清IgG浓度(但不耐受)与完全耐受的IgG^2和Fab^2蛋白质达到的浓度(>50μg/ml)相似。

[0352] 2mg/kg的IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL全部都显示正常的‘α’相(当IV剂量的免疫球蛋白从血流快速分布到组织中时),随后是在血清中循环的抗体的长“β”相(图26、27A)。这些蛋白质在10mg/kg下也表现出正常的分布曲线,但是具有甚至更长的循环(图26、27B)。重要的是,每种蛋白质的β相在两种浓度下都表现出线性和平行曲线,表明这些蛋白质的CD47结构域不导致对A-D5 IgG1观察到的TMDD(图26)。如果IgG^2 Her47LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF或Fab^2 Met47 LHL-LHL蛋白质在外周中经历活化,则预计TMDD将强烈地显现,因为活化将导致高亲和力红细胞、内皮和血小板结合,从而导致将β相变为急剧下降轨迹的清除,如A-D5 IgG1所见(图26)。这些观察结果,加上IgG^2 Her47LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL的剂量中网织红细胞扩增的缺乏,表明外周活化水平很低。尽管这些分子的药代动力学很长,这意味着它们已经在>25天的循环中通过FcRn再循环了多次。

[0353] 上文所概述的IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL的药代动力学和耐受性发现指示通过人IgG1 Fc结构域的正常的、FcRn介导的、抗体样半衰期延长。与A-D5 IgG1相比,这种作用导致这3种蛋白质的曲线下面积(AUC)值显著增加(图28)。在2mg/kg下,IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL的AUC比A-D5 IgG1改善了25-40倍。在对于A-D5 IgG1不是安全可达到的剂量的10mg/kg下,IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF和Fab^2 Met47 LHL-LHL的AUC比A-D5 IgG1改善了大约100-250倍(图28)。AUC的这些改善是显著的,因为它们表明在IgG^2和Fab^2结构内使用CD47结合结构域可以从第一剂量开始以高浓度使用,使向肿瘤组织的分布最大化。

[0354] 与猴和人红细胞结合的流式细胞术分析

[0355] 从3只食蟹猴NHP(猴子)和3名人供体中分离红细胞,并将其用A-D5 IgG1、曲妥珠单抗、IgG^2 Her47 LHL-LHLF或IgG^2 Her47 LHL-LHL染色。两组分析均显示只有A-D5 IgG1表现出与食蟹猴(图29A)或人(图29B)红细胞的浓度依赖性结合。这些发现证实了上述观察结果,即IgG^2(以及因此Fab^2)结构内的CD47结合结构域被限制于结合小鼠、猴和人CD47。

[0356] 在pH6.0和7.4下通过MMP和组织蛋白酶的活化

[0357] MMP和组织蛋白酶已经显示具有酶促切割在上文所概述的LHL或LHLF接头中发现的肽序列的潜力。然而,重要的是,这两类酶都表现出对提高或降氏其酶促活性的pH条件变化的敏感性。这可能是至关重要的,因为经常观察到实体瘤的pH偏离人的正常生理pH,pH7.4。特别地,实体瘤(和高度发炎的组织)可以发展出低至pH6.0的酸性pH条件。

[0358] 上文已经证明多种MMP酶在pH7.4下具有活化下部fab结合的能力,我们检测了多种MMP和组织蛋白酶(它们全部都与实体瘤中的活性升高相关)在pH6.0和7.4下的活性。检测了MMP3(图30A、B)、MMP7(图30C、D)、MMP8(图30E、F)、MMP10(图30G、H)、MMP12(图30I、J)、MMP13(图30K、L)和MMP14(图30M、N)对IgG^2 Her47 LHL-LHL或IgG^2 Her47 LHL-LHLF的活化。然后将IgG^2Her47 LHL-LHL和IgG^2 Her47 LHL-LHLF的MMP处理的样品应用于直接结合人Her2和人CD47两者。这些分析证明了两种蛋白质在pH7.4和pH6.0下都表现出MMP8、MMP 10和MMP 12对CD47结合的可测量的活化。相比之下,只有IgG^2 Her47 LHL-LHLF在pH7.4和pH6.0下被MMP13(图30K、L)活化和在pH6.0下被MMP7(图30D)活化。IgG^2 Her47 LHL-LHLF在大多数时间点也比IgG^2 Her47 LHL-LHL表现出相对更高水平的通过大多数测试MMP的活化(图30A-N)。这些发现证实,在pH6.0和/或pH7.4下包含LHLF接头导致下部Fab的结合被较宽范围的MMP酶更快地活化。

[0359] 还检测了作为潜在的活化酶的组织蛋白酶。对于这些酶,观察到pH与活性之间的清楚关系。IgG^2 Her47 LHL-LHL(图31A)或IgG^2 Her47 LHL-LHLF(图31B)的活化都证明在pH7.4和6.0下仅组织蛋白酶S能够活化CD47结合。相比之下,用组织蛋白酶A、C、G、K和L处理即使在24小时之后在pH7.4下也显示很少或没有CD47结合的活化,但在pH6.0下快速地产生强的活化信号(图31A、31B)。这些发现表明,与在pH7.4下的那些相比,LHL和LHLF接头通过MMP的更快速活化和通过一系列组织蛋白酶的pH选择性活化可以允许在酸化组织中的加速活化。这可以通过在pH7.4(非患病组织的pH,其中活性细胞外MMP和组织蛋白酶水平很低)使下部Fab结合的活化最小化和在pH6.0(患病组织的pH,其中MMP和组织蛋白酶水平很高且组织蛋白酶活性增强)使其最大化来进一步改善IgG^2和Fab^2蛋白质的治疗指数。

[0360] 与Her2/CD47+细胞的下部Fab结合的活化

[0361] 进行流式细胞术检测IgG^2 Her47 LHL-LHL和IgG^2 Her47 LHL-LHLF与在其细胞表面上表达不同水平的CD47和Her2的细胞的结合特征。用曲妥珠单抗、抗CD47和同种型对照IgG染色证明BT474细胞表达高水平的Her2和较低水平的CD47(图32A、B),然而MCF7细胞表达较高水平的CD47和低水平的Her2(图32C、D)。在用MMP12活化0、2、8和24小时之后,还进行用IgG^2 Her47 LHL-LHLF(图32A、C)和IgG^2 Her47 LHL-LHL(图32B、D)染色两种细胞类型。IgG^2Her47 LHL-LHLF和IgG^2Her47 LHL-LHL在0、2和8小时时间点均表现出与BT474细胞上的曲妥珠单抗相似的结合谱,但在24小时之后结合略微降低(图32A、B)。相比之下,IgG^2 Her47 LHL-LHLF和IgG^2 Her47 LHL-LHL在0小时活化时均表现出与MCF7细胞上的曲妥珠单抗相似的低水平结合谱,但在2、8和24小时活化时间点的结合显著更高,模拟抗CD47对照(图32C、D)。这些发现通过实验证实了图2B中提出的活化模型是有效的,其中Her2的曲妥珠单抗样结合在活化之后得以保持并且CD47结合谱仅在活化之后变得高度有活性。重要的是,这些发现还表明IgG^2(和Fab^2)蛋白质可能具有将下部fab结合结构域(例如CD47)的功能向表达低水平的上部Fab靶标(例如Her2)的细胞驱动的有益能力。

[0362] 通过SDS-PAGE和质谱分析MMP12活化

[0363] 用如上所述的MMP12处理IgG^2Her47 LHL-LHLF和IgG^2 Her47LHL-LHL蛋白质0、2、8和24小时。然后通过SDS-PAGE分析这些蛋白质样品(图33)。该分析产生了与活化ELISA(图15D、图30)和流式细胞术(图32)的观察结果清楚地相关的发现:在0小时-观察到两条完整的链,其中重链运行在75kDa处并且轻链刚好运行在50kDa标记物之下(低于50kDa)。在2小时时间点,对于IgG^2 Her47LHL-LHLF和IgG^2 Her47 LHL-LHL两者,观察到新的~25kDa产物,加上略大于25kDa且在约~50kDa处(在完整轻链之上)的微弱条带。这些新片段的分子量分别对应于上部Fab Fd或轻链片段(1个v结构域+1个c结构域=~25kDa)、Fc(2x c结构域+1个n-连接糖基化=28-30kDa)和完整的Fd-铰链-Fc(标准IgG1重链=50kDa)。在8和24小时时间点,观察到完整链的进行性减少和比完整链小大约25kDa的片段的增加。特别地,在8小时,25kDa(上部fab链)产物变得占优势,显著量的完整重链(75kDa)和完整轻链(低于50kDa)两者得以保持(但与0小时样品相比有所降低)。因此,该SDS-PAGE分析(图33)证明,不论是LHL还是LHLF序列,在上部和下部Fab之间的接头都被MMP12酶活性切割。

[0364] 为了精确检测在Fab^2结构中MMP12酶在何处活化IgG^2分子,使用来自IgG^2 Her47 LHL-LHL的0、2、8和24小时样品进行质谱分析。使用胰蛋白酶和Glu-C的组合通过还原、烷基化和蛋白水解消化制备肽样品。通过LC-MS/MS分析这些样品。通过比较源自完整MMP切割位点的肽(SCGPAPE(SEQ ID NO:110))与源自经切割的蛋白质的肽(SCGPAP(SEQ ID NO:111))的MS应答来确定被MMP切割的效率。该分析成功地鉴定了定位于未经切割(SCGPAPE(SEQ ID NO:110))和经切割(SCGPAP(SEQ ID NO:111))接头两者的肽,证明在LHL接头中,MMP 12在第二个脯氨酸(P)和谷氨酸(E)之间进行切割。未经切割的(SCGPAPE(SEQ ID NO:110))肽的相对信号从0小时到8小时到24小时逐渐减少(图34A),然而经切割的(SCGPAP(SEQ ID NO:111))肽的信号逐渐增加(图34B)。

[0365] 呈铰链稳定的'IgG1-DAA'形式的IgG^2的产生和分析

[0366] 美国专利第8871204B2号传授了蛋白酶抗性IgG1抗体变体,其在MMP酶的存在下保持较低的铰链和Fc稳定性。在这些突变的Ig G1抗体中,铰链中的E233-L234-L235-G236(SEQ ID NO:112)的序列被替换为P233-V234-A235(其中G236被缺失);并且CH2结构域包含

至少一个选自S239D/I332E、K326A/E333A、H268F/S324T/I332E、F243L/R292P/Y300L、S239D/H268F/S324T/I332E、S267E/H268F/S324T/I332E、K326A/I332E/E333A、S239D/K326A/E333A、S267E/I332E和G237X/S239D/I332E的置换,其中X是A、D、P、Q或S;其中氨基酸残基根据EU编号进行编号。

[0367] 为了检测Fab^2结构在这种蛋白酶稳定的IgG1 Fc的背景下的用途,产生了两种示例性构建体(表19)。这两种构建体(Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA和Her47 LHL-LHLF IgG1-2hDAA)将Her47 Fab^2结构置于构建在'2hDAA'结构(含有P233-V234-A235-ΔG236和S239D/K326A/E333A突变的IgG1)上的IgG^2中。两种构建体都易于在瞬时CHO细胞转染中表达,其中蛋白质A纯化的蛋白质表现出>80%的预期分子量产物。Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA的示例性分析型SEC数据显示80%在10.30ml处的产物(图35)。未还原的蛋白质A纯化的蛋白质的SDS-PAGE分析和SEC峰8.47、9.03和10.30ml(图36)证明峰8.47和9.03含有较高分子量聚集体,而峰10.30含有预期大小的产物(大约250kDa)。还原的蛋白质A纯化的蛋白质的SDS-PAGE分析和SEC峰8.47、9.03和10.30ml(图37)证明所有峰8.47、9.03和10.30ml含有预期大小的重链和轻链产物(分别为大约80和50kDa)。Her47 LHL-LHLF IgG1-2hDAA的完整单体(250kDa)产物通过SEC纯化,并且在2、4、8和24小时孵育、加上在不含酶的缓冲液中孵育24小时作为阴性对照的时程(时间0、2小时、4小时、8小时、24小时孵育)中使用人MMP12在pH7.4下进行酶促消化。在ELISA分析中,所有样品都表现出与人Her2的强结合信号,但是没有与对照蛋白质鼠EpCAM的可测量结合(图38A)。在CD47结合ELISA中,在存在或不存在MMP12酶的情况下在37℃下孵育2、4、8和24小时之后结合信号增加,但在不存在MMP 12的情况下在0、2、4、8或24小时未观察到高于背景的信号(图38B)。

[0368] 0小时(未消化的)以及2、8和24小时MMP 12消化的样品的分析通过SDS-PAGE证实,纯化的蛋白质含有预期大小的重链和轻链。经2、8和24小时MMP12消化,产生25kDa条带(图38C),表明接头肽切割,但是与IgG^2 Her47 LHL-LHL或IgG^2 Her47 LHL-LHLF(图33)相比,观察到重链的明显较少分解,表明'2hDAA'突变确实使Fc区稳定以抵抗MMP12消化。

[0369] 具有替代性酶活化的IgG的产生和分析

[0370] 由于上文显示LHL和LHLF接头易于被多种MMP和组织蛋白酶切割,所以以IgG^2形式检测六种Fab^2构建体类型(表20)。这些构建体使用一系列接头设计(表21),其被设计成易于被与实体瘤和高度发炎组织中的活性上调相关的若干类别的酶切割,所述若干类别的酶诸如:肠激酶(EK)、凝血酶(Thr)、tPA、颗粒酶B(GrB)、uPA和ADAMTs-5(A5)。所有6种构建体均易于由CHO细胞表达并通过ProA色谱法纯化。

[0371] 来自克隆Her47 LHL-LHL-EK、Her47-LHL-LHL-Thr、Her47-LHL-LHL-tPA、Her47-LHL-LHL-uPA、Her47-LHL-LHL-GrB和Her47-LHL-LHL-A5的纯化的蛋白质全部均在针对人Her2和CD47靶标的滴定ELISA中进行了测试(图39A、图39C、图39E、图39G、图39I、图39K)。在所有情况下,这些蛋白质在所有测试浓度下(白色条)均表现出对CD47的低/背景结合,但与Her2是浓度依赖性结合(灰色条)。然后还将每种蛋白质用MMP 12进行时程酶促消化和与Her2和CD47靶标的ELISA结合(图39B、图39D、图39F、图39H、图39J、图39L)。这些发现表明,在整个酶促活化的时程中,所有蛋白质保留了Her2结合并表现出增加的CD47结合活化。克隆Her47 LHL-LHL-EK、Her47-LHL-LHL-Thr、Her47-LHL-LHL-tPA、Her47-LHL-LHL-uPA、Her47-LHL-LHL-GrB和Her47-LHL-LHL-A5的功能活性证明,Fab2结构能够利用具有多种蛋

白酶识别位点的接头肽序列来针对给定应用定制活化。例如,在这种情况下,LHL接头中MMP活化潜力的保留与伴随的接头中6种不同疾病相关酶切割基序中的任一种组合,将允许针对其中MMP和/或组织蛋白酶有活性的环境进行定制,当肠激酶、凝血酶、tPA、颗粒酶B、uPA、ADAMTs-5或其它蛋白酶与疾病状态相关时具有增加的活化潜力。

[0372] Her47分子在NOD-SCID小鼠中的体内多剂量耐受性

[0373] 在体内多剂量耐受性研究中,将IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2Her47LHL-LHLF、Fab^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHLF在NOD-SCID小鼠中各给药四次(静脉内)。IgG^2蛋白质在第0天以14mg/kg给药,并且在第5天、第10天和第15天以7mg/kg给药。Fab^2蛋白质在第0天以8mg/kg给药,并且在第5天、第10天和第15天以4mg/kg给药。所有蛋白质都是完全耐受的,对于任何个体动物没有毒性的临床体征并且没有体重减轻(图40)。这些发现证实并扩展了上文所概述的基于Her47 Fab^2的分子以单剂量在Tg32小鼠中的耐受性发现。在Tg32小鼠研究中,甚至单剂量的A-D5 CD47 IgG在10mg/kg下也是不耐受的。在该NOD-SCID小鼠研究中,所有四种剂量的IgG^2Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF、Fab^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHLF是完全耐受的。该发现证实了Her47分子的CD47结合结构域即使在重复给药之后也不在循环中被活化,因为显著的活化将诱导对A-D5 IgG1观察到的CD47驱动的毒性信号。

[0374] 另外的2-链Her2CD3 Fab^2‘单臂’构建体的产生和分析

[0375] 产生另外的Her2CD3构建体以检测新序列改善产物均匀性和活性的能力(表22)。所有Her2CD3构建体均由CHO细胞表达,通过ProA从上清液中纯化,并且然后通过SEC进行分析。这些分析显示,Fab^2 Her23 LHL-LHL-S和Fab^2 Her23 LHLF-LHL-S都表现出比Fab^2Her23 LHL-LHL和Fab^2 Her23 LHL-LHLF(两者都表现出较高比例的较高和较低分子量产物(图41C、图41D))更高的主产物均匀性(图41A、图41B)。这些发现表明,通过交换在构建体Fab^2 Her23 LHL-LHL-S和Fab^2 Her23 LHLF-LHL-S中向上定向的fab使得所述链为[VL-CL-接头-VH-CH-Fc]加[VH-CH-接头-VL-CL-Fc],导致了改善的均匀性。这与Fab^2 Her23 LHL-LHL和Fab^2 Her23 LHL-LHLF相反,其中所述两条链都是[VL-CL-接头-VL-CL-Fc]加[VH-CH-接头-VH-CH-Fc]。

[0376] 然后还设计和表达了对照蛋白质Fab^2 mEpCam3 LHLF-LHL-S和Fab^2 mEpCam3 LHL-LHL-S(上部Fab含有抗鼠EpCAM抗体G8.8的v结构域)(表22)。通过制备型SEC分离克隆Fab^2 Her23 LHL-LHL-S、Fab^2 Her23 LHLF-LHL-S、Fab^2 mEpCam3 LHLF-LHL-S和Fab^2mEpCam3 LHL-LHL-S的正确MW产物,并且使用MCF-7或BT-474作为人Her2+靶细胞(根据制造商的说明书)在Promega基于Jurkat细胞的CD3连接报告细胞生物测定中进行分析。使用MCF-7作为(表达非常低Her2的)靶细胞的初步分析证明,阳性对照Her2-CD3 BITE蛋白质和OKT3 IgG1都产生强阳性的浓度依赖性CD3活化信号。用MMP 12处理2小时的克隆Fab^2 mEpCam3 LHLF-LHL-S和Fab^2 mEpCam3 LHL-LHL-S在任何浓度下都不产生信号(图42A、B)。相比之下,克隆Fab^2 Her23 LHLF-LHL-S(图42A)和Fab^2 Her23 LHL-LHL-S(图42B)在与Her2-CD3 BITE相似的浓度范围内在0小时均未显示出可测量的信号,但在2、8和24小时信号逐渐增加,但在两种情况下最大信号均高于阳性对照所获得的信号。

[0377] 在使用Her2高表达BT-474细胞作为靶细胞的二次测定中,以0.1μg/ml测定所有上述测试样品和对照(图43A-C)。阳性对照蛋白Her2-CD3 BITE和OKT3 IgG1均诱导强CD3活化

信号,而阴性对照Fab^2 mEpCam3 LHLF-LHL-S和曲妥珠单抗不诱导。克隆Fab^2 Her23 LHLF-LHL-S(图43B)和Fab^2 Her23 LHL-LHL-S(图43C)在0小时均未显示出可测量的信号,但在2小时信号逐渐增加并在8小时达到最大。重要的是,与8小时相比在24小时的信号显著降低。这一发现表明可以切割两个接头的渐进性酶促活性(图33)可能导致上部和下部Fab的最终分离。这可能是靶向CD3的分子的有益特征,因为这样的分子在高度蛋白水解的肿瘤环境中优先被活化,但也在那里逐渐失活,从而使呈活性形式的分子泄漏到健康组织中的风险最小化将是理想的。

[0378] Her2-CD47 IgG^{2}和Fab^{2}蛋白质的分子稳定性的体外测量

[0379] 在历史上,工程化抗体形式经常遭受结构异质性,导致制造问题。为了检测IgG^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHL蛋白质的稳定性,进行了一系列体外测量:

[0380] 强制氧化-暴露的氨基酸残基(诸如色氨酸和甲硫氨酸)的氧化是mAb的常见降解途径,其影响它们的生物活性。在该研究中,将用PBS中的0.5%H2O2在室温下强制氧化2小时应用于IgG^2 Her47LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHL蛋白质。由于氧化可以通过增加氧化形式的极性或通过构象变化来改变抗体的总体疏水性,所以通过反相(RP)和尺寸排阻(SEC)色谱法分析由强制氧化诱导的电位变化。SEC分析揭示任一测试样品中单体种类的比例没有变化(IgG^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHL两者在氧化前后分别表现出99.5%和97.4%的单体种类)。在完整抗体的RP分析中,对于完整(非还原)抗体,在用0.5%H2O2强制氧化之后,观察到IgG^2 Her47 LHL-LHL的保留时间减少0.5分钟以及Fab^2 Her47 LHL-LHL的保留时间减少0.4分钟。在亚基的RP分析中,对于IgG^2 Her47 LHL-LHL,在强制氧化之后观察到重链的保留时间减少0.5分钟以及轻链的保留时间没有位移。在RP分析中,减少的Fab^2 Her47 LHL-LHL显示不同的特征,观察到3个峰,代表轻链、重链和截短的铰链-Fc残端。氧化后,对于重链和截短的铰链-Fc残端观察到0.4-0.5分钟的位移,但对于轻链没有观察到位移。在H2O2处理之后,观察到还原的IgG^2 Her47LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHL样品的保留时间的变化,表明暴露的氨基酸(限于蛋白质的Fc区)的较少氧化。

[0381] 电荷异构体分析-电荷异质性分析在单克隆抗体的表征中很重要,因为它提供了关于产物质量和稳定性的重要信息。异质性可能由酶促翻译后修饰(糖基化、赖氨酸截短)或在纯化和储存期间的化学修饰(氧化或脱酰胺)引起。通过商业电荷异构体测定(Charge Variant Assay)进行所提供的供试品的电荷异构体谱分析。IgG^2 Her47 LHL-LHL(图44A)和Fab^2 Her47 LHL-LHL(图44B)两者的电荷异构体谱均显示了均一的谱,具有一种主要的同种型(总量的50-57%)、一种主要的酸性同种型(总量的40-48%)和一种次要的碱性同种型(大约3%)。

[0382] 在HIC上的保留-总体疏水性是蛋白质自缔合倾向的指示器,蛋白质自缔合倾向可能是生物加工期间聚集和粘度的显著风险因素。蛋白质在其表面上具有疏水性‘斑块’,其通过疏水性或非极性氨基酸的侧链的存在而产生。根据它们的数量、大小和分布,所得的表面疏水性将是每种蛋白质的特定特征。HIC基于其表面疏水性的差异、利用蛋白质与HIC树脂的疏水性表面之间的可逆结合来分离蛋白质。IgG^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHL分别表现出5.4和5.0分钟的HIC柱保留时间。与临床单克隆抗体诸如阿达木单抗(4.5分钟)、西妥昔单抗(5.9分钟)、维布妥昔单抗(Brentuximab)(6.3分钟)和戈利木单抗(8.1分钟)相比,这些值朝向更低的疏水性范围。实际上,这些值表明与从其衍生出IgG^2 Her47

LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHL中的Her2结合结构域的抗Her2曲妥珠单抗相似的聚集倾向和稳定性(5.4分钟保留)。

[0383] 冻融稳定性分析-蛋白质在冻融步骤中的不稳定性是在制造和生物加工中困难的指示器,因为蛋白质聚集或片段化增加是产物质量降低的风险。为了评估含有Fab^2结构的蛋白质的这种风险,将IgG^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHL蛋白质进行5轮冻融,随后在每轮之后进行SEC分析。这些分析显示IgG^2 Her47 LHL-LH L(图45A)和Fab^2 Her47 LHL-LH L(图45B)蛋白质经5轮冷冻都没有表现出单分散性的任何变化(没有观察到聚集或分解的产物)。

[0384] 总之,这些发现表明IgG^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHL蛋白质都具有低聚集风险、低疏水性、低电荷异质性和低氧化倾向。

[0385] IgG变体对人Fc受体的亲和力的**BIACORE®**分析

[0386] 如果靶向患病细胞上的受体的抗体介导ADCC和ADCP活性,则它们必须结合Fcγ受体。为了检测这些结合功能是否保留在基于Fab2的构建体中,通过表面等离子体共振分析检测IgG^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHL蛋白质对所有人和小鼠Fc受体的结合亲和力。这些分析证明,同种型对照人IgG1和IgG4均表现出对所有人Fcγ受体(包括FcγRIIA和FcγRIIIA的高和低亲和力变体)的预期的强和弱结合亲和力(分别)(表23)。类似地,同种型对照小鼠IgG2a和IgG1表现出对小鼠FcγRI、FcγRIII和FcγRIV受体的预期的强和弱结合亲和力(分别)。对于IgG^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHL,与所测试的每种人和小鼠Fc受体的结合高度类似于与同种型对照人IgG1所观察到的结合。这些数据表明,在人类和小鼠两者中,在IgG1 Fc上构建的IgG^2和Fab^2蛋白质两者当结合在患病细胞的表面上时都应该能够结合Fc受体。

[0387] 另外的蛋白质构建体设计

[0388] 设想了另外的蛋白质构建体(图46)。构建体可能含有:1.仅在‘上部fab’位置中的恒定结构域,意味着‘下部Fab’的活性被阻止结合其靶标,但可能在适当的蛋白水解环境中变得有活性。2.‘上部fab’中的假的‘非结合’可变结构域。这些假的可变结构域将被证明不结合体内任何已知的靶标,因此只有‘下部fab’表现出潜在的药物靶标结合能力,并且只有在通过接头结构域之一的蛋白水解活化之后才表现出潜在的药物靶标结合能力。3.‘上部Fab’被含有4个可变结构域的‘双抗体’结构替代。该双抗体结构可以含有或可以不含有二硫键,如在‘DART’蛋白质中所发现的。双抗体结构可以促进2个拷贝的相同靶标或2个单独靶标的结合,其中‘下部Fab’活性被阻止结合其靶标,直到在适当的蛋白水解环境中呈现活性。在本文所设想或上文所展示的任何构建体中,Fab^2结构可以是游离的或者是与另一个功能化结构(诸如Fc片段、小结构域或延长半衰期的肽诸如白蛋白结合部分)融合的。它们也可以与小分子、肽或介导另外的生物功能的其它蛋白质化学缀合。

[0389] 使用Her2高BT-474细胞对Her2CD47蛋白质的细胞增殖分析

[0390] 由于IgG^2 Her47和Fab^2 Her47蛋白质的上部Fab的Her2结合结构域能够介导对该受体的激酶活性的抑制,所以进行了细胞增殖分析。该测定使用BT-474细胞,因为它们是对Her2抑制具有已知敏感性生应答的细胞系。将曲妥珠单抗、同种型对照IgG1、IgG^2 Her47 LHL-LHL(图47A)和Fab^2 Her47 LHL-LHL(图47B)在72小时孵育期内应用于BT-474细胞,并测量细胞增殖。数据表示为细胞生长的抑制百分比(图47)。这些分析表明,虽然曲妥珠单抗

表现出对BT-474细胞增殖的强的浓度依赖性抑制,但是IgG^2 Her47 LHL-LHL(图47A)表现出稍微更低的效力并且Fab^2 Her47 LHL-LHL(图47B)的效力再次更低(反映其单价结合能力)。

[0391] 携带肿瘤异种移植物的NOD-SCID小鼠(KYSE-410模型)中的Her47分子的体内功效分析

[0392] 在体内多剂量功效研究中,曲妥珠单抗、IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF、Fab^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHLF(含有人IgG1 Fc的Fab^2结构,如图3B中所示)在携带肿瘤的NOD-SCID小鼠中各给药四次(静脉内,在第0天、第5天、第10天、第15天),所述肿瘤通过皮下接种表达Her2的食管癌细胞系KYSE-410而产生。一旦>125mm^2的肿瘤被建立,就开始给药。IgG^2蛋白质在第0天以14mg/kg给药,并且在第5天、第10天和第15天以7mg/kg给药。Fab^2蛋白质在第0天以8mg/kg给药,并且在第5天、第10天和第15天以4mg/kg给药。曲妥珠单抗在第0天以8mg/kg给药,并且在第5天、第10天和第15天以4mg/kg给药。通过卡尺测量法来测量肿瘤体积。

[0393] 在3个剂量之后,在第11天,曲妥珠单抗(图48A)、IgG^2Her47LHL-LHLF(图48B)、IgG^2 Her47 LHL-LHL(图48C)和Fab^2 Her47LHL-LHLF(图48D)全部都展示与媒介物相比肿瘤生长显著降低(双因子ANOVA:分别地p=0.005、0.005、0.019和0.003)。相比之下,Fab^2 Her47 LHL-LHL(图48E)到第11天没有显著降低肿瘤生长(双因子ANOVA:p=0.66)。重要的是,Fab^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47LHL-LHLF的序列是相同的(除了LHLF接头中的两个点突变,其相对于LHL接头加速和扩大蛋白酶敏感性,如上文所示),但是导致效力的显著差异(图48F)。此外,图47中的数据证明1臂Fab^2结构导致比对于曲妥珠单抗观察到的更弱的Her2驱动的细胞增殖抑制,曲妥珠单抗含有与在Fab^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHLF两者中发现的相同的Her2结合VH和VL结构域序列。结果,得出以下结论:1.在第11天对于曲妥珠单抗(图48A)和Fab^2 Her47 LHL-LHLF(图48D)观察到的大致相等的效力不能由Fab^2 Her47 LHL-LHLF中的高Her2激酶活性驱动。2.Fab^2 Her47 LHL-LHLF的高效力因此最可能由KYSE-410肿瘤微环境中的蛋白酶活化驱动,从而导致CD47阻断和先天免疫接合。

[0394] 总之,上文所概述的发现因此证明Fab^2结构允许‘下部Fab’活性的有效消除,以CD47和CD3结合结构域两者作为实例。‘上部fab’结构域的结合能力被完全保持,但下部fab结构域中的显著活性仅在被与患病组织诸如肿瘤和纤维化组织中的高活性相关的蛋白酶诸如MMP和组织蛋白酶活化之后才观察到。Fab^2结构中接头序列的调节允许调节下部fab活化在疾病微环境中被最大化,并且避免外周池问题和毒性,如通过Her47分子在体外和在体内的性能所例证的。

[0395] Her47分子在NOD-SCID小鼠中的体内药代动力学

[0396] 在体内多剂量PK研究中,IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47 LHL-LHLF、Fab^2 Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHLF将在NOD-SCID小鼠中各自给药一次(静脉内)。IgG^2蛋白质将以14mg/kg给药,并且Fab^2蛋白质将以8mg/kg给药。在15分钟、30分钟、1小时、3小时、6小时和24小时采集血液样品,并且使用抗人IgG1 ELISA测量血清抗体水平。

[0397] 携带肿瘤异种移植物的NOD-SCID小鼠(SKOV-3、JIMT-1和NUGC-4模型)中的Her47分子的体内功效分析

[0398] 在体内多剂量功效研究中,IgG^2 Her47 LHL-LHL、IgG^2 Her47LHL-LHLF、Fab^2

Her47 LHL-LHL和Fab^2 Her47 LHL-LHLF将在携带肿瘤的NOD-SCID小鼠中各给药四次(静脉内),所述肿瘤通过皮下接种细胞系SKOV-3、JIMT-1和NUGC-4产生。IgG^2蛋白质将在第0天以14mg/kg给药,并且在第5天、第10天和第15天以7mg/kg给药。Fab^2蛋白质将在第0天以8mg/kg给药,在第5天、第10天和第15天以4mg/kg给药。曲妥珠单抗将在第0天以8mg/kg给药,并且在第5天、第10天和第15天以4mg/kg给药。将通过卡尺测量法来测量肿瘤体积。

[0399] 食蟹猴中耐受性和药代动力学的体内分析

[0400] 为了检测IgG^2和/或Fab^2在CD47或CD3作为下部Fab结构域的情况下的耐受性和药代动力学,将在食蟹猴中研究多种示例性分子。例如,IgG^2和/或Fab^2可以各自以2mg/kg或以上的浓度给药一次、两次或三次(静脉内)。根据出血时间表从每只动物收集血液样品。将测量血清抗体浓度的分析以计算PK并评估TMDD的风险)。为了更广泛地取样所给药的蛋白质的作用,也将在给药后的一系列天内检测完整的血液学组。这些分析将测量网织红细胞、红细胞(RBC)、血红蛋白、平均血球血红蛋白浓度(MCHC)、平均血球体积(MCV)、白细胞、单核细胞、淋巴细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞和/或嗜中性粒细胞水平。

[0401] 靶标共接合的生物传感器测量

[0402] 为了检测活化对Fab^2与Her2和CD47(或CD3)两者的结合亲和力的影响,将建立可以在相同芯片表面上取样Her2和CD47(或CD3)结合的生物传感器测定,诸如动态生物传感器仪器。在该测定中,将对照抗体和IgG^2或Fab^2蛋白质(未消化的或用MMP或组织蛋白酶活化例如2、4、8或24小时)单独或一起以不同密度应用于已用纯化的Her2和CD47(或CD3)胞外域蛋白质差异地标记的传感器芯片表面上。将测量对Her2和CD47(或CD3)的亲和力,以确定多价相互作用对单独对两种靶标和在同一表面上的功能亲和力的影响。

[0403] 尽管已经参考优选或示例性实施方案描述了本发明,但是本领域技术人员将认识到,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以实现对本发明的各种修改和变化,并且本文清楚地设想了此类修改。不希望对本文所公开和所附权利要求中所陈述的特定实施方案进行限制,也不应推断出任何限制。

[0404] 不希望对本文所公开和所附权利要求中所陈述的特定实施方案进行限制,也不应推断出任何限制。本文中引用的所有文件或文件的部分,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍和论文,均出于任何目的特此明确地以引用的方式整体并入。在一个或多个并入的文献或文献的部分定义与本申请中术语的定义相矛盾的术语的情况下,以本申请中出现的定义为准。然而,本文所引用的任何参考文献、文章、出版物、专利、专利出版物和专利申请,并不也不应被视为承认或任何形式的建议,它们构成有效的现有技术或形成世界上任何国家的公知常识的一部分。

[0405] 编号的实施方案

[0406] 尽管具有随附权利要求,但本公开阐述以下编号的实施方案:

[0407] 1.一种蛋白质,其包含第一部分和第二部分以及在所述第一部分与所述第二部分之间的肽接头,

[0408] 其中所述肽接头包含来自人免疫球蛋白铰链区的氨基酸序列或与人免疫球蛋白铰链区相比具有1个至约7个氨基酸置换的氨基酸序列或氨基酸序列;

[0409] 其中所述肽接头可被在患病组织中表达的蛋白酶切割;

[0410] 其中所述第二部分能够特异性地结合在所述患病组织中表达的分子;并且

[0411] 其中当所述肽接头未被切割时,所述第二部分与在所述患病组织中表达的所述分子的结合被减少或被抑制。

[0412] 2.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述肽接头的长度在约5个与约15个氨基酸之间。

[0413] 3.如实施方案1或2所述的蛋白质,其中所述肽接头包含以下的氨基酸序列或由以下的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70、SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85、SEQ ID NO:86或SEQ ID NO:87。

[0414] 4.如实施方案1-3中任一项所述的蛋白质,其中所述蛋白酶是人基质金属蛋白酶(MMP)、人组织蛋白酶、人肠激酶、人凝血酶、人tPA、人颗粒酶B、人uPA或人ADAMTs-5。

[0415] 5.如实施方案1-4中任一项所述的蛋白质,其中所述肽接头包含人MMP切割位点、人组织蛋白酶、人肠激酶、人凝血酶、人tPA、人颗粒酶B、人uPA或人ADAMTs-5切割位点。

[0416] 6.如实施方案1-5中任一项所述的蛋白质,其中所述人MMP是MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-12、MMP-13或MMP14。

[0417] 7.如实施方案1-6中任一项所述的蛋白质,其中与在非患病组织中的所述人MMP的水平或活性相比,在所述患病组织中的所述人MMP的水平或活性升高。

[0418] 8.如实施方案1-5中任一项所述的蛋白质,其中所述人组织蛋白酶是组织蛋白酶A、组织蛋白酶C、组织蛋白酶D、组织蛋白酶G、组织蛋白酶L或组织蛋白酶K。

[0419] 9.如实施方案1-5和8中任一项所述的蛋白质,其中与在非患病组织中的所述人组织蛋白酶的水平或活性相比,在所述患病组织中的所述人组织蛋白酶的水平或活性升高。

[0420] 10.如实施方案1-9中任一项所述的蛋白质,其中所述第一部分包含抗体、抗体的抗原结合部分或受体胞外域。

[0421] 11.如实施方案10所述的蛋白质,其中所述第一部分是Fab、单链Fab、VH结构域、VL结构域、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、单链可变片段(scFv)、双抗体或T细胞受体结构域。

[0422] 12.如实施方案1-11中任一项所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合在患病组织中表达的分子。

[0423] 13.如实施方案1-12中任一项所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合在患病组织中表达的第一分子,并且所述第二部分能够特异性地结合在患病组织中表达的第二分子,其中所述在患病组织中表达的第一分子和所述在患病组织中表达的第二分子是不同的分子。

[0424] 14.如实施方案13所述的蛋白质,其中所述在患病组织中表达的第一分子和所述在患病组织中表达的第二分子由相同的细胞表达。

[0425] 15.如实施方案13所述的蛋白质,其中所述在患病组织中表达的第一分子和所述在患病组织中表达的第二分子由不同的细胞表达。

[0426] 16.如实施方案13所述的蛋白质,其中所述在患病组织中表达的第一分子和/或所述在患病组织中表达的第二分子在细胞表面上表达。

[0427] 17.如实施方案13所述的蛋白质,其中所述在患病组织中表达的第一分子和/或所述在患病组织中表达的第二分子是可溶性分子。

[0428] 18.如实施方案1-17中任一项所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人EGFR、人HER2、人HER3、人CD105、人C-KIT、人PD1、人PD-L1、人PSMA、人EpCAM、人Trop2、人EphA2、人CD20、人BCMA、人GITR、人OX40、人CSF1R、人Lag3或人cMET。

[0429] 19.如实施方案1-17中任一项所述的蛋白质,其中所述第二部分特异性地结合由人免疫细胞表达的分子。

[0430] 20.如实施方案19所述的蛋白质,其中所述由人免疫细胞表达的分子是人CD3、人CD16A、人CD16B、人CD28、人CD89、人CTLA4、人NKG2D、人SIRPa、人SIRPγ、人PD1、人Lag3、人4-1BB、人OX40或人GITR。

[0431] 21.如实施方案1-20中任一项所述的蛋白质,其中所述第一部分包含重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区。

[0432] 22.如实施方案1-21中任一项所述的蛋白质,其中所述第一部分包含免疫球蛋白恒定区或免疫球蛋白恒定区的一部分。

[0433] 23.如实施方案22所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY。

[0434] 24.如实施方案22所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1或IgA2。

[0435] 25.如实施方案22所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是免疫惰性的。

[0436] 26.如实施方案22所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是野生型人IgG4恒定区、包含氨基酸置换S228P的人IgG4恒定区、野生型人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A和L235A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A和G237A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A、G237A和P331S的人IgG1恒定区、或野生型人IgG2恒定区。

[0437] 27.如实施方案1-26中任一项所述的蛋白质,其中所述第二部分包含抗体、抗体的抗原结合部分或受体胞外域。

[0438] 28.如实施方案27所述的蛋白质,其中所述第二部分是Fab、单链Fab、VH结构域、VL结构域、免疫球蛋白新抗原受体(IgNAR)、单链可变片段(scFv)或T细胞受体结构域。

[0439] 29.如实施方案1-28中任一项所述的蛋白质,其中所述第二部分特异性地结合人CD47。

[0440] 30.如实施方案1-28中任一项所述的蛋白质,其中所述第二部分特异性地结合人CD3或人PD-L1。

[0441] 31.如实施方案1-30中任一项所述的蛋白质,其中所述第二部分包含重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区。

[0442] 32.如实施方案1-31中任一项所述的蛋白质,其中所述第二部分包含免疫球蛋白恒定区或免疫球蛋白恒定区的一部分。

[0443] 33.如实施方案32所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY。

[0444] 34.如实施方案32所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1或IgA2。

[0445] 35.如实施方案32所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是免疫惰性的。

[0446] 36.如实施方案32所述的蛋白质,其中所述免疫球蛋白恒定区是野生型人IgG4恒

定区、包含氨基酸置换S228P的人IgG4恒定区、野生型人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A和L235A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A和G237A的人IgG1恒定区、包含氨基酸置换L234A、L235A、G237A和P331S的人IgG1恒定区、或野生型人IgG2恒定区。

[0447] 37.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述蛋白质具有一种免疫效应子功能或两种、三种或更多种免疫效应子功能。

[0448] 38.如实施方案37所述的蛋白质,其中所述免疫效应子功能是ADCC、CDC或ADCP。

[0449] 39.如实施方案1-38中任一项所述的蛋白质,其中所述第一部分防止或减少所述第二部分与在所述患病组织中表达的所述分子的特异性结合。

[0450] 40.如实施方案1-39中任一项所述的蛋白质,其中所述肽接头在所述患病组织附近或在所述患病组织内部被切割。

[0451] 41.如实施方案1-40中任一项所述的蛋白质,其中所述肽接头在所述患病组织附近或在所述患病组织内部被切割,其中在所述患病组织附近或所述患病组织内部所述第一部分与所述第二部分解离,并且其中在所述患病组织附近或在所述患病组织内部所述第二部分特异性地结合在所述患病组织中表达的分子。

[0452] 42.如实施方案1-41中任一项所述的蛋白质,其中所述患病组织是肿瘤或发炎组织。

[0453] 43.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人cMET,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列或由其组成。

[0454] 44.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人HER2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列或由其组成。

[0455] 45.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人HER2,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列或由其组成。

[0456] 46.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人cMET,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列或由其组成。

[0457] 47.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列或由其组成。

[0458] 48.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:

41的氨基酸序列或由其组成。

[0459] 49.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD47,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,其中:

[0460] (a)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:43的氨基酸序列或由其组成;或

[0461] (b)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列或由其组成;或

[0462] (c)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:47的氨基酸序列或由其组成;或

[0463] (d)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:49的氨基酸序列或由其组成;或

[0464] (e)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列或由其组成;或

[0465] (f)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列或由其组成;或

[0466] (g)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列或由其组成;或

[0467] (h)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:89的氨基酸序列或由其组成;或

[0468] (i)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列或由其组成;或

[0469] (i)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列或由其组成;或

[0470] (k)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:93的氨基酸序列或由其组成;或

[0471] (l)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列或由其组成;或

[0472] (m)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列或由其组成;或

[0473] (n)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列或由其组成;或

[0474] (o)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列或由其组成。

[0475] 50.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列或由其组成。

[0476] 51.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人cMET,其中所

述第二部分特异性地结合人cMET,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,所述第一多肽链包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列或由其组成,所述第二多肽链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列或由其组成。

[0477] 52.如实施方案1所述的蛋白质,其中所述第一部分特异性地结合人Her2,其中所述第二部分特异性地结合人CD3,并且其中所述蛋白质包含第一多肽链和第二多肽链,其中:

[0478] (a)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列或由其组成;或

[0479] (b)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列或由其组成;或

[0480] (c)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:103的氨基酸序列或由其组成;或

[0481] (d)所述第一多肽链包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列或由其组成,并且所述第二多肽链包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列或由其组成。

[0482] 53.一种免疫缀合物,其包含与治疗剂连接的如实施方案1-52中任一项所述的蛋白质。

[0483] 54.如实施方案53所述的免疫缀合物,其中所述治疗剂是细胞毒素、放射性同位素、化学治疗剂、免疫调节剂、抗血管生成剂、抗增殖剂、促凋亡剂、细胞生长抑制酶、细胞溶解酶、治疗性核酸、抗血管生成剂、抗增殖剂或促凋亡剂。

[0484] 55.一种药物组合物,其包含如实施方案1-52中任一项所述的蛋白质或如实施方案53或54所述的免疫缀合物、以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0485] 56.一种核酸分子,其编码如实施方案1-52中任一项所述的蛋白质或该蛋白质的一部分。

[0486] 57.一种核酸分子,其编码如实施方案43-52中任一项所述的蛋白质的第一多肽链、第二多肽链、或第一多肽链和第二多肽链两者。

[0487] 58.一种表达载体,其包含如实施方案56或57所述的核酸分子。

[0488] 59.一种重组宿主细胞,其包含如实施方案56或57所述的核酸分子或如实施方案58所述的表达载体。

[0489] 60.一种生产蛋白质的方法,其包括:

[0490] 在核酸分子得以表达的条件下培养包含如实施方案57所述的表达载体的重组宿主细胞,从而产生所述蛋白质;以及

[0491] 从所述宿主细胞或培养物中分离所述蛋白质。

[0492] 61.一种用于增强受试者中的抗癌免疫应答的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-52中任一项所述的蛋白质、如实施方案53或54所述的免疫缀合物或如实施方案55所述的药物组合物。

[0493] 62.一种治疗受试者中的癌症、自身免疫性疾病、炎性疾病、心血管疾病或纤维化疾病的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的如实施方案1-52中任一项所述的蛋白质、如实施方案53或54所述的免疫缀合物或如实施方案55所述的药物组合物。

[0494] 63.如实施方案62所述的方法,其中所述癌症是胃肠道间质癌(GIST)、胰腺癌、皮

肤癌、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑或中枢神经系统癌症、外周神经系统癌症、食管癌、宫颈癌、子宫或子宫内膜癌、口腔或咽部的癌症、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠或阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤或血液组织的癌症。

[0495] 64.如实施方案62所述的方法,其中所述自身免疫性疾病或炎性疾病是关节炎、哮喘、多发性硬化症、银屑病、克罗恩病、炎性肠病、狼疮、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎或强直性脊柱炎。

[0496] 65.如实施方案62所述的方法,其中所述心血管疾病是冠心病、或动脉粥样硬化或中风。

[0497] 66.如实施方案62所述的方法,其中所述纤维化疾病是心肌梗塞、心绞痛、骨关节炎、肺纤维化、囊性纤维化、支气管炎或哮喘。

[0498] 67.如实施方案1-52中任一项所述的蛋白质、如实施方案53或54所述的免疫缀合物或如实施方案55所述的药物组合物,其用于治疗癌症、自身免疫性疾病、炎性疾病、心血管疾病或纤维化疾病。

[0499] 68.用于根据实施方案67所述的用途的蛋白质或药物组合物,其中所述癌症是胃肠道间质癌(GIST)、胰腺癌、皮肤癌、黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、支气管癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、脑或中枢神经系统癌症、外周神经系统癌症、食管癌、宫颈癌、子宫或子宫内膜癌、口腔或咽部的癌症、肝癌、肾癌、睾丸癌、胆道癌、小肠或阑尾癌、唾液腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、骨肉瘤、软骨肉瘤或血液组织的癌症。

[0500] 69.用于根据实施方案67所述的用途的蛋白质或药物组合物,其中所述自身免疫性疾病或炎性疾病是关节炎、哮喘、多发性硬化症、银屑病、克罗恩病、炎性肠病、狼疮、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎或强直性脊柱炎。

[0501] 70.用于根据实施方案67所述的用途的蛋白质或药物组合物,其中所述心血管疾病是冠心病、动脉粥样硬化或中风。

[0502] 71.用于根据实施方案67所述的用途的蛋白质或药物组合物,其中所述纤维化疾病是心肌梗塞、心绞痛、骨关节炎、肺纤维化、囊性纤维化、支气管炎或哮喘。

[0503] 72.如实施方案1-52中任一项所述的蛋白质、如实施方案53或54所述的免疫缀合物或如实施方案55所述的药物组合物,其用作药物。

[0504] 表1.肽接头序列。

[0505]

恒定结构域	接头名称	独特接头序列	独特接头长度(bp)
CH1	L1	GGGGS	5

		(SEQ ID NO:15)	
		L2	GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:32)	10
		L3	GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:33)	15
		LH	GPAPELL (SEQ ID NO:1)	7
		LHL	GPAPELLGGGS (SEQ ID NO:2)	11
		LHL-F	GPAP**L**G**L**GLGGGS (SEQ ID NO:3)	11
		LHL-M	PPCPAPELLGGGS (SEQ ID NO:4)	13
		LHL-MF	PPCPAP**L**G**L**GLGGGS (SEQ ID NO:5)	13
[0506]	**CL (κ或λ)**	L1	GGGGS (SEQ ID NO:15)	5
		L2	GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:32)	10
		L3	GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:33)	15
		LH	GPAPELL (SEQ ID NO:1)	7
		LHL	GPAPELLGGGS (SEQ ID NO:2)	11
		LHL-F	GPAP**L**G**L**GLGGGS (SEQ ID NO:3)	11
		LHL-M	PPCPAPELLGGGS (SEQ ID NO:4)	13
		LHL-MF	PPCPAP**L**G**L**GLGGGS (SEQ ID NO:5)	13

[0507] 加下划线的接头肽序列是人IgG1种系的。

[0508] 粗体非下划线的肽序列(LG)是安置快速消化的MMP肽底物序列‘PLGL’(SEQ ID NO:12)的突变。

[0509] 表2.蛋白质克隆编号、名称(ID)和观察到的表达特征。

[0510]

克隆#	抗体ID	蛋白质产率*(mg)	主峰百分比(SEC)	预期**分子量(kDa)	
				未还原	还原
1	Fab2 cMETCD47-L1-L1	2.7	52	146.49	72.96;73.55
2	Fab2 cMETCD47-L2-L2	1.1	66	147.12	73.28;73.86
3	Fab2 cMETCD47-L3-L3	5.7	45	147.75	73.59;74.18
4	Fab2 cMETCD47-L1-LH	2.3	49	146.85	72.96;73.91
5	Fab2 cMETCD47-LH-L1	3.4	49	146.85	73.33;73.55
6	Fab2 cMETCD47-LHL-LHL	3.4	66	147.73	73.58;74.17
7	Fab2 Her2CD3-L2-L2	3.1	61	146.55	74.09;72.47
8	Fab2 Her2CD3-L1-LH	3.6	73	146.28	73.78;72.52
9	Fab2 Her2CD3-LH-L1	0.2	ND	146.28	74.14;72.16
10	Fab2 Her2CD3-LHL-LHL	1.3	58	147.16	74.40;72.78
11	IgG2 Her2CD47-L1-LH	2.4	29	241.56	72.66;48.15
12	IgG2 Her2CD47-LH-L1	8.1	49	241.56	73.02;47.78
13	IgG2 Her2CD47-LH-LH	1.96	62	242.28	73.02;48.15
14	IgG2 Her2CD47-LHL-LHL	18	90	243.32	73.28;48.40
15	仅 FabCD47	1.5	82	98.49	49.13;49.37

[0511] *蛋白质A柱亲和纯化后的总蛋白

[0512] **仅基于氨基酸序列

[0513] ND＝未进行

[0514] 表3.与cMet和CD47结合的双特异性蛋白质的序列。

[0515]

构建体类型:	Fab2 CMET/CD47		
克隆名称:	Met47-L1-L1		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Met47 杵-L1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYTMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARQEITTEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV	Met47 臼-L1	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYANSYLHWYQQKPGQAPRLLIYRGSTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKSEPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA

[0516]

	SWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCGGG GSQVQLVQSGAEV KKPGESLKISCKGS GYTFTNYYIFWVR QMPGKGLEWMGII NPVDGDTNYNPSF QGQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDT AMYYCARGGYTM DRWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKGG GGSGGGGSCPPCP APELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO:6)		KVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKV YACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECG GGGSDIVMTQSP LSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLHSN GYNYLHWYLQK PGQSPQLLIYKV SNRLSGVPDRFS GSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYY CFQNTHTPRTFG GGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQ WKVDNALQSGN SQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVT KSFNRGECGGG GSGGGGSCPPCP APELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTK NQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHE

[0517]

			ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:7)
克隆名称:	Met47-L2-L2		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Met47 杵-L2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYTMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARQEITTEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTNYYIFWVRQMPGKGLEWMGIINPVDGDTNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGGYTMDRWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKGGGGSGGGGS	Met47 臼-L2	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYANSYLHWYQQKPGQAPRLLIYRGSTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKSEPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRLSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQNTHTPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK

[0518]

	CPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:8)		HKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNR GECGGGGSGGG GSCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLS CAVKGFYPSDIA VEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFS CSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:9)
克隆名称:	Met47-L3-L3		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Met47 杵-L3	QVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASG YTFTSYTMHWVR QAPGQGLEWMGII NPSGGSTSYAQKF QGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSED TAVYYCARQEITT EFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQT	Met47 臼-L3	EIVLTQSPGTLSL SPGERATLSCRA SQSVSSYANSYL HWYQQKPGQAP RLLIYRGSTRESG IPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDF AVYYCQQSKSEP LTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLT

[0519]

	YICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCGGG GSGGGGSGGGGSQ VQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYT FTNYYIFWVRQMP GKGLEWMGIINPV DGDTNYNPSFQGQ VTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAM YYCARGGYTMDR WGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKGGGG SGGGGSCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO:10)		LSKADYEKHKV YACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECG GGGSGGGGSGG GGSDIVMTQSPL SLPVTPGEPASIS CRSSQSLLHSNG YNYLHWYLQKP GQSPQLLIYKVS NRLSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISR VEAEDVGVYYC FQNTHTPRTFGG GTKVRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFY PREAKVQWKVD NALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYE KHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFN RGECGGGGSGG GGSCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLS CAVKGFYPSDIA VEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFS CSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:11)

[0520]

克隆名称:	Met47-L1-LH		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Met47 杵-L1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYTMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARQEITTEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTNYYIFWVRQMPGKGLEWMGIINPVDGDTNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGGYTMDRWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKGGGGSGGGGSCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP	Met47 臼-LH	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYANSYLHWYQQKPGQAPRLLIYRGSTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKSEPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGPAPELLDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRLSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQNTHTPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGSCPPCP

[0521]

	EVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQ VSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO:6)		APELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTK NQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLS LSPG (SEQ ID NO:13)
克隆名称:	Met47-LH-L1		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Met47 杵-LH	QVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASG YTFTSYTMHWVR QAPGQGLEWMGII NPSGGSTSYAQKF QGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSED TAVYYCARQEITT EFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCGPA PELLQVQLVQSGA	Met47 臼-L1	EIVLTQSPGTLSL SPGERATLSCRA SQSVSSYANSYL HWYQQKPGQAP RLLIYRGSTRESG IPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDF AVYYCQQSKSEP LTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKV YACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECG

[0522]

	EVKKPGESLKISCK GSGYTFTNYYIFW VRQMPGKGLEWM GIINPVDGDTNYNP SFQGQVTISADKSI STAYLQWSSLKAS DTAMYYCARGGY TMDRWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDK GGGGSGGGGSCPP CPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKN QVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO:14)		GGGSDIVMTQSP LSLPVTPGEPASI SCRSSQSLLHSN GYNYLHWYLQK PGQSPQLLIYKV SNRLSGVPDRFS GSGSGTDFTLKIS RVEAEDVGVYY CFQNTHTPRTFG GGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQ WKVDNALQSGN SQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVT KSFNRGECGGG GSGGGGSCPPCP APELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTK NQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLS LSPG (SEQ ID NO:7)
克隆名称:	Met47-LHL-LHL		

[0523]

链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Met47 杵-LHL	QVQLVQSGAEVKK PGASVKVSCKASG YTFTSYTMHWVR QAPGQGLEWMGII NPSGGSTSYAQKF QGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSED TAVYYCARQEITT EFDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCGPA PELLGGGSQVQLV QSGAEVKKPGESL KISCKGSGYTFTNY YIFWVRQMPGKGL EWMGIINPVDGDT NYNPSFQGQVTISA DKSISTAYLQWSSL KASDTAMYYCAR GGYTMDRWGQGT LVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPK SCDKGGGGSGGGG SCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSV	Met47 臼-LHL	EIVLTQSPGTLSL SPGERATLSCRA SQSVSSYANSYL HWYQQKPGQAP RLLIYRGSTRESG IPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDF AVYYCQQSKSEP LTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKV YACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECG PAPELLGGGSDI VMTQSPLSLPVT PGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLH WYLQKPGQSPQ LLIYKVSNRLSG VPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAE DVGVYYCFQNT HTPRTFGGGTKV EIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDN ALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEK HKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNR GECGGGGSGGG GSCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEV

[0524]

	LTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:16)		TCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLS CAVKGFYPSDIA VEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSD GSFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFS CSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:17)
克隆名称:	A-D5 Fab-Fc(阴性对照，仅具有 CD47 Fab，在 N 末端没有靶向结构域)		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
	QVQLVQSGAEVKK PGESLKISCKGSGY TFTNYYIFWVRQM PGKGLEWMGIINP VDGDTNYNPSFQG QVTISADKSISTAY LQWSSLKASDTAM YYCARGGYTMDR WGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKGGGG SGGGGSCPPCPAPE		DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCRS SQSLLHSNGYNY LHWYLQKPGQS PQLLIYKVSNRL SGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ NTHTPRTFGGGT KVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNF YPREAKVQWKV DNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADY EKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSF

[0525]

	LLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO:18)		NRGECGGGGSG GGGSCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO:19)

[0526] 表4.与Her2和CD3结合的双特异性蛋白质的序列。

[0527]

构建体类型:	Fab2 Her2/CD3		
克隆名称:	Her23-L2-L2		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her23 杵-L2	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQA PGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAL	Her23 臼-L2	DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRA SQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTL TISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCL

[0528]

	GCLVKDYFPEPVT		LNNFYPREAKVQ
	VSWNSGALTSGVH		WKVDNALQSGN
	TFPAVLQSSGLYSL		SQESVTEQDSKD
	SSVVTVPSSSLGTQ		STYSLSSTLTLSK
	TYICNVNHKPSNT		ADYEKHKVYAC
	KVDKKVEPKSCGG		EVTHQGLSSPVT
	GGSGGGGSQVQLQ		KSFNRGECGGGG
	QSGAELARPGASV		SGGGGSQIVLTQ
	KMSCKASGYTFTR		SPAIMSASPGEK
	YTMHWVKQRPGQ		VTMTCSASSSVS
	GLEWIGYINPSRGY		YMNWYQQKSGT
	TNYNQKFKDKATL		SPKRWIYDTSKL
	TTDKSSSTAYMQL		ASGVPAHFRGSG
	SSLTSEDSAVYYC		SGTSYSLTISGME
	ARYYDDHYCLDY		AEDAATYYCQQ
	WGQGTTLTVSSAS		WSSNPFTFGSGT
	TKGPSVFPLAPSSK		KLEINRTVAAPS
	STSGGTAALGCLV		VFIFPPSDEQLKS
	KDYFPEPVTVSWN		GTASVVCLLNNF
	SGALTSGVHTFPA		YPREAKVQWKV
	VLQSSGLYSLSSVV		DNALQSGNSQES
	TVPSSSLGTQTYIC		VTEQDSKDSTYS
	NVNHKPSNTKVDK		LSSTLTLSKADY
	KVEPKSCDKGGGG		EKHKVYACEVT
	SGGGGSCPPCPAPE		HQGLSSPVTKSF
	AAGAPSVFLFPPKP		NRGECGGGGSG
	KDTLMISRTPEVTC		GGGSCPPCPAPE
	VVVDVSHEDPEVK		AAGAPSVFLFPP
	FNWYVDGVEVHN		KPKDTLMISRTPE
	AKTKPREEQYNST		VTCVVVDVSHE
	YRVVSVLTVLHQD		DPEVKFNWYVD
	WLNGKEYKCKVS		GVEVHNAKTKP
	NKALPAPIEKTISK		REEQYNSTYRVV
	AKGQPREPQVYTL		SVLTVLHQDWL
	PPSRDELTKNQVSL		NGKEYKCKVSN
	WCLVKGFYPSDIA		KALPAPIEKTISK
	VEWESNGQPENNY		AKGQPREPQVYT
	KTTPPVLDSDGSFF		LPPSRDELTKNQ
	LYSKLTVDKSRWQ		VSLSCAVKGFYP
	QGNVFSCSVMHEA		SDIAVEWESNGQ
	LHNHYTQKSLSLSP		PENNYKTTPPVL
	G (SEQ ID NO:20)		DSDGSFFLVSKL
			TVDKSRWQQGN

[0529]

			VFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO:21)
克隆名称:	Her23-L1-LH		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her23 杵-L1	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQA PGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCGG GGSQVQLQQSGAE LARPGASVKMSCK ASGYTFTRYTMH WVKQRPGQGLEWI GYINPSRGYTNYN QKFKDKATLTTDK SSSTAYMQLSSLTS EDSAVYYCARYYD DHYCLDYWGQGT TLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPK SCDKGGGGSGGGG	Her23 臼-LH	DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRA SQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTL TISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGN SQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVT KSFNRGECGPAP ELLQIVLTQSPAI MSASPGEKVTMT CSASSSVSYMNW YQQKSGTSPKR WIYDTSKLASGV PAHFRGSGSGTS YSLTISGMEAED AATYYCQQWSS NPFTFGSGTKLEI NRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSS

[0530]

	SCPPCPAPEAAGAP SVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:22)		PVTKSFNRGECG GGGSGGGGSCPP CPAPEAAGAPSV FLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTK NQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:23)
克隆名称:	Her23-LH-L1		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her23 杵-LH	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQA PGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNT	Her23 臼-L1	DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRA SQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTL TISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGN SQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYAC

[0531]

	KVDKKVEPKSCGP APELLQVQLQQSG AELARPGASVKMS CKASGYTFTRYTM HWVKQRPGQGLE WIGYINPSRGYTN YNQKFKDKATLTT DKSSSTAYMQLSS LTSEDSAVYYCAR YYDDHYCLDYWG QGTTLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKV EPKSCDKGGGGSG GGGSCPPCPAPEA AGAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO:24)		EVTHQGLSSPVT KSFNRGECGGGG SQIVLTQSPAIMS ASPGEKVTMTCS ASSSVSYMNWY QQKSGTSPKRWI YDTSKLASGVPA HFRGSGSGTSYS LTISGMEAEDAA TYYCQQWSSNPF TFGSGTKLEINRT VAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKV QWKVDNALQSG NSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPV TKSFNRGECGGG GSGGGGSCPPCP APEAAGAPSVFL FPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTK NQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSL SPG (SEQ ID NO:25)
克隆名	Her23-LHL-LHL		

[0532]

称:			
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her23 杵-LHL	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQA PGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCGP APELLGGGSQVQL QQSGAELARPGAS VKMSCKASGYTFT RYTMHWVKQRPG QGLEWIGYINPSRG YTNYNQKFKDKAT LTTDKSSSTAYMQ LSSLTSEDSAVYYC ARYYDDHYCLDY WGQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKGGGG SGGGGSCPPCPAPE AAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHN	Her23 臼-LHL	DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRA SQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTL TISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGN SQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVT KSFNRGECGPAP ELLGGGSQIVLT QSPAIMSASPGE KVTMTCSASSSV SYMNWYQQKSG TSPKRWIYDTSK LASGVPAHFRGS GSGTSYSLTISGM EAEDAATYYCQ QWSSNPFTFGSG TKLEINRTVAAPS VFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNF YPREAKVQWKV DNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADY EKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSF NRGECGGGGSG GGGSCPPCPAPE AAGAPSVFLFPP KPKDTLMISRTPE

[0533]

	AKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO:26)		VTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYP SDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVL DSDGSFFLVSKL TVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSP G (SEQ ID NO:27)

[0534] 表5.与Her2和CD47结合的双特异性蛋白质的序列。

[0535]

构建体类型:	IgG Her2/CD47		
克隆名称:	Her47-L1-LH		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 L1-VH	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQA PGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQ	Her47 LH-VL	DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRA SQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTL TISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGN SQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSK

	TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTNYYIFWVRQMPGKGLEWMGIINPVDGDTNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGGYTMDRWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:28)		ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGPAPELLDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRLSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQNTHTPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:29)
克隆名称:	Her47-LH-L1		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LH-VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGPAPELLQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTNYYIFWVRQMPGKGLEWMGIINPVDGDTNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA	Her47 L1-VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRLSGVPDRFSGSGSG

[0536]

[0537]

	SDTAMYYCARGG YTMDRWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:30)		TDFTLKISRVEAE DVGVYYCFQNT HTPRTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO:31)
克隆名称:	Her47-LH-LH		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LH-VH	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQA PGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCGP APELLQVQLVQSG AEVKKPGESLKISC KGSGYTFTNYYIF WVRQMPGKGLEW MGIINPVDGDTNY NPSFQGQVTISADK SISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARGG YTMDRWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:30)	Her47 LH-VL	DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRA SQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTL TISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGN SQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVT KSFNRGECGPAP ELLDIVMTQSPLS LPVTPGEPASISC RSSQSLLHSNGY NYLHWYLQKPG QSPQLLIYKVSNR LSGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCFQ NTHTPRTFGGGT KVEIK (SEQ ID NO:29)
克隆名称:	Her47-LHL-LHL		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列

[0538]

Her47 LHL-VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGPAPELLGGGSQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTNYYIFWVRQMPGKGLEWMGIINPVDGDTNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGGYTMDRWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:34)	Her47 LHL-VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGPAPELLGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRLSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQNTHTPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:35)

[0539] 表6.与cMET和CD47结合的双特异性蛋白质的序列。

[0540]

构建体类型:	Fab2 CMET/CD47“单臂”型		
克隆名称:	Met47-LHL-LHL		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Met47 杵-LHL	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYTMHWV	Met47 臼-LHL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYANSYL

[0541]

	RQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKF QGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSED TAVYYCARQEITT EFDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCGP APELLGGGSQVQL VQSGAEVKKPGES LKISCKGSGYTFTN YYIFWVRQMPGK GLEWMGIINPVDG DTNYNPSFQGQVT ISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYC ARGGYTMDRWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO:36)		HWYQQKPGQAP RLLIYRGSTRESG IPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDF AVYYCQQSKSEP LTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKV YACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECG PAPELLGGGSDIV MTQSPLSLPVTP GEPASISCRSSQS LLHSNGYNYLH WYLQKPGQSPQL LIYKVSNRLSGV PDRFSGSGSGTD FTLKISRVEAEDV GVYYCFQNTHTP RTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:37)

[0542] 表7.与Her2和CD3结合的双特异性蛋白质的序列。

[0543]

构建体类型:	Fab2 Her2/CD3“单臂”型		
克隆名称:	Her23-LHL-LHL		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her23 杵-LHL	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQA PGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAY	Her23-LHL (加下划线的末端 K 残基	DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRA SQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTL

[0544]

	LQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCGP APELLGGGSQVQL QQSGAELARPGAS VKMSCKASGYTFT RYTMHWVKQRPG QGLEWIGYINPSRG YTNYNQKFKDKA TLTTDKSSSTAYM QLSSLTSEDSAVY YCARYYDDHYCL DYWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:38)	置换可能导致N连接异质性的一个N)	TISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGN SQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVT KSFNRGECGPAP ELLGGGSQIVLT QSPAIMSASPGE KVTMTCSASSSV SYMNWYQQKSG TSPKRWIYDTSK LASGVPAHFRGS GSGTSYSLTISGM EAEDAATYYCQ QWSSNPFTFGSG TKLEI**K** (SEQ ID NO:39)

[0545] 表8.与Her2和CD3结合的双特异性蛋白质的序列。

[0546]

构建体类型:	Fab2 Her2/CD3(34)“单臂”型		
克隆名称:	Her23(34)-LHL-LHL		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her23-LHL	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGF NIKDTYIHWVRQA PGKGLEWVARIYP TNGYTRYADSVKG RFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAV YYCSRWGGDGFY AMDYWGQGTLVT	Her23-LHL	DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRA SQDVNTAVAWY QQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPS RFSGSRSGTDFTL TISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTV

[0547]

	VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCGP APELLGGGSEVKL LESGGGLVQPKGS LKLSCAASGFTFNT YAMNWVRQAPGK GLEWVARIRSKYN NYATYYADSVKD RFTISRDDSQSILYL QMNNLKTEDTAM YYCVRHGNFGNSY VSWFAYWGQGTL VTVSS (SEQ ID NO:40)		AAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGN SQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVT KSFNRGECGPAP ELLGGGSQAVVT QESALTTSPGET VTLTCRSSTGAV TTSNYANWVQE KPDHLFTGLIGG TNKRAPGVPARF SGSLIGDKAALTI TGAQTEDEAIYF CALWYSNLWVF GGGTKLTVL (SEQ ID NO:41)

[0548] 表9.与Her2和CD47结合的双特异性蛋白质的序列。

[0549]

构建体类型:	IgG2 Her2/CD47		
克隆名称:	Her47-LHLF-LHL		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHLF-VH	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIY PTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTA VYYCSRWGGDGF YAMDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEP	Her47 LHL-VL	DIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCR ASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFT LTISSLQPEDFAT YYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKV

	VTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKS CGPAP**LG**LGGGSQ VQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYT FTNYYIFWVRQMP GKGLEWMGIINPV DGDTNYNPSFQGQ VTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAM YYCARGGYTMDR WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:42)		QWKVDNALQSG NSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPV TKSFNRGECGPA PELLGGGSDIVM TQSPLSLPVTPGE PASISCRSSQSLL HSNGYNYLHWY LQKPGQSPQLLI YKVSNRLSGVPD RFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVG VYYCFQNTHTPR TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:43
克隆名称:	Her47-LHL-LHLF		

[0550]

链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHL-VH	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIY PTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTA VYYCSRWGGDGF YAMDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKS CGPAPELLGGGSQ VQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYT FTNYYIFWVRQMP	Her47 LHLF-VL	DIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCR ASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFT LTISSLQPEDFAT YYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKV QWKVDNALQSG NSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPV TKSFNRGECGPA P**LG**LGGGSDIVM TQSPLSLPVTPGE PASISCRSSQSLL

[0551]

	GKGLEWMGIINPV DGDTNYNPSFQGQ VTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAM YYCARGGYTMDR WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:44)		HSNGYNYLHWY LQKPGQSPQLLI YKVSNRLSGVPD RFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVG VYYCFQNTHTPR TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:45)
克隆名称:	Her47-LHLF-LHLF		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHLF-VH	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIY PTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTA VYYCSRWGGDGF YAMDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKS CGPAP**LG**LGGGSQ VQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYT FTNYYIFWVRQMP GKGLEWMGIINPV DGDTNYNPSFQGQ VTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAM YYCARGGYTMDR WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:46)	Her47 LHLF-VL	DIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCR ASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFT LTISSLQPEDFAT YYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKV QWKVDNALQSG NSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPV TKSFNRGECGPA P**LG**LGGGSDIVM TQSPLSLPVTPGE PASISCRSSQSLL HSNGYNYLHWY LQKPGQSPQLLI YKVSNRLSGVPD RFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVG VYYCFQNTHTPR TFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:47)
克隆名	Her47-LHLM-LHLM		

[0552]

称:			
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHLM-VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCPPCPAPELLGGGSQVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTNYYIFWVRQMPGKGLEWMGIINPVDGDTNYNPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGGYTMDRWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:48)	Her47 LHLM-VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**PPC**PAPELLGGGSDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRLSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQNTHTPRTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:49)
克隆名称:	Her47-LHLM-LHLMF		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHL-VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK	Her47 LHLF-VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP

[0553]

	GRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTA VYYCSRWGGDGF YAMDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKS C**PPC**PAPELLGGG SQVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGSG YTFTNYYIFWVRQ MPGKGLEWMGIIN PVDGDTNYNPSFQ GQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTA MYYCARGGYTMD RWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:50)		SRFSGSRSGTDFT LTISSLQPEDFAT YYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKV QWKVDNALQSG NSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC**PPC** PAP**LG**LGGGSDI VMTQSPLSLPVT PGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLH WYLQKPGQSPQ LLIYKVSNRLSG VPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAE DVGVYYCFQNT HTPRTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO:51)
克隆名称:	Her47-LHLMF-LHLM		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHLMF-VH	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIY PTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTA VYYCSRWGGDGF YAMDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSG	Her47 LHLM-VL	DIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCR ASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFT LTISSLQPEDFAT YYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKV QWKVDNALQSG

	VHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKS C**PPC**PAP**LG**LGGG SQVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGSG YTFTNYYIFWVRQ MPGKGLEWMGIIN PVDGDTNYNPSFQ GQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTA MYYCARGGYTMD RWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:52)		NSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC**PPC** PAPELLGGGSDI VMTQSPLSLPVT PGEPASISCRSSQ SLLHSNGYNYLH WYLQKPGQSPQ LLIYKVSNRLSG VPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAE DVGVYYCFQNT HTPRTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO:53)
克隆名称:	Her47-LHLMF-LHLMF		

[0554]

链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHLF-VH	EVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASG FNIKDTYIHWVRQ APGKGLEWVARIY PTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTA YLQMNSLRAEDTA VYYCSRWGGDGF YAMDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKS C**PPC**PAP**LG**LGGG SQVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGSG YTFTNYYIFWVRQ	Her47 LHLF-VL	DIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCR ASQDVNTAVAW YQQKPGKAPKL LIYSASFLYSGVP SRFSGSRSGTDFT LTISSLQPEDFAT YYCQQHYTTPPT FGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKV QWKVDNALQSG NSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC**PPC** PAP**LG**LGGGSDI VMTQSPLSLPVT PGEPASISCRSSQ

[0555]

	MPGKGLEWMGIIN PVDGDTNYNPSFQ GQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTA MYYCARGGYTMD RWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:54)		SLLHSNGYNYLH WYLQKPGQSPQ LLIYKVSNRLSG VPDRFSGSGSGT DFTLKISRVEAE DVGVYYCFQNT HTPRTFGGGTKV EIK (SEQ ID NO:55)

[0556] 表10.免疫球蛋白Fc区氨基酸序列的实例。

[0557] 人IgG4野生型

[0558] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:56)

[0559] 人IgG4(S228P)

[0560] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO:57)

[0561] 人IgG1野生型

[0562] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:58)

[0563] 人IgG1-3M

[0564] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:59)

[0565] 人IgG2野生型

[0566] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST FRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPE NNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:60)

[0567] 人IgG1野生型“REEM”同种异型

[0568] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:61)

[0569] 人IgG1-3M“REEM”同种异型

[0570] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:62)

[0571] 表11.CD47蛋白质氨基酸序列的实例。

[0572] 人CD47序列

[0573] MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCF VTNMEAQNTTEVYVKWKFKGRDIYTFDGALNKSTVPTDFSSAKI EVSQLLKGDASLKMDKSDAVSHTGNYTCEVTELTREGETIIELKY RVVSWFSPNENILIVIFPIFAILLFWGQFGIKTLKYRSGGMDEKTIA LLVAGLVITVIVIVGAILFVPGEYSLKNATGLGLIVTSTGILILLHYY VFSTAIGLTSFVIAILVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISGL SILALAQLLGLVYMKFVASNQKTIQPPRKAVEEPLNAFKESKGM MNDE (SEQ ID NO: 63)

[0574] 食蟹猴CD47序列

[0575] MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCF VTNMEAQNTTEVYVKWKFKGRDIYTFDGALNKSTAPANFSSAKI EVSQLLKGDASLKMDKSDAVSHTGNYTCEVTELTREGETIIELKY RVVSWFSPNENILIVIFPIFAILLFWGQFGIKTLKYRSGGMDEKTIA LLVAGLMITVIVIVGAILFVPGEYSLKNATGLGLIVTSTGILILLHY YVFSTAIGLTSFVIAILVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISG LSILALAQLLGLVYMKFVASNQKTIQPPRKAVEEPLNAFKESKGM MNDE (SEQ ID NO: 64)

[0576] 表12.cMET蛋白质氨基酸序列的实例。

[0577] 人cMET序列

[0578] MKAPAVLAPGILVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEH
HIFLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNINMAL
VVDTYYDDQLISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSAL
GAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPDHPLHSISVRRLKETKDGFMFLTDQSYIDVLPE
FRDSYPIKYVHAFESNNFIYFLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSINSGLHSYMEMPLECIL
TEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLARQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRS
AMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRTEF
TTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFL
LDSHPVSPEVIVEHTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGW
CHDKCVRSEECLSGTWTQQICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTICGWDFGFRRNNKFDLKK
TRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYVDPVIT
SISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQTISTEF
AVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVINVH
EAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILSKYFDLIYVHNPV
FKPFEKPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDL
LKLNSELNIEWKQAISSTVLGKVIVQPDQNFTGLIAGVVSISTALLLLLGFFLWLKKRKQ
IKDLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGS
CRQVQYPLTDMSPILTSGDSDISSPLLQNTVHIDLSALNPELVQAVQHVVIGPSSLIVHF
NEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKIHCAVKSLNRITDIGEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVL
SLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFIRNETHNPTVKDLIGFGLQVAKGMKYLASKKF
VHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKS
DVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVYLLQGRRLLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPKAEMRP
SFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLSSEDNADDEVD

TRPASFWETS (SEQ ID NO:67)

[0579] 食蟹猴cMET序列

[0580]

```
mkapavlvpg ilvllftlvq rsngeckeal aksemnvnmk yqlpnftaet
aiqnvilheh hiflgatnyi yvlneedlqk vaeyktgpvl ehpdcfpcqd
csskanlsgg vwkdninmal vvdtyyddql iscgsvnrgt cqrhvfphnh
tadiqsevhc ifspqieepn qcpdcvvsal gakvlssvkd rfinffvgnt
inssyfphhp lhsisvrrlk etkdgfmflt dqsyidvlpe frdsypikyi
hafesnnfiy fltvqretln aqtfhtriir fcslnsglhs ymemplecil
tekrkkrstk kevfnilqaa yvskpgaqla rqigaslndd ilfgvfaqsk
pdsaepmdrs amcafpikyv ndffnkivnk nnvrclqhfy gpnhehcfnr
tllrnssgce arrdeyraef ttalqrvdlf mgqfsevllt sistfvkgdl
tianlgtseg rfmqvvvsrs gpstphvnfl ldshpvspev ivehplnqng
ytlvvtgkki tkiplnglgc rhfqscsqcl sappfvqcgw chdkcvrsee
cpsgtwtqqi clpaiykvfp tsapleggtr lticgwdfgf rrnnkfdlkk
trvllgnesc tltlsestmn tlkctvgpam nkhfnmsiii snghgttqys
tfsyvdpiit sispkygpma ggtlltltgn ylnsgnsrhi siggktctlk
svsnsilecy tpaqtistef avklkidlan retsifsyre dpivyeihpt
ksfisggsti tgvgknlhsv svprmvinvh eagrnftvac qhrsnseiic
cttpslqqln lqlplktkaf fmldgilsky fdliyvhnpv fkpfekpvmi
smgnenvlei kgndidpeav kgevlkvgnk scenihlhse avlctvpndl
lklnselnie wkqaisstvl gkvivqpdqn ftgliagvvs isiallllg
lflwlkkrkq ikdlgselvr ydarvhtphl drlvsarsvs pttemvsnes
vdyratfped qfpnssqngs crqvqypltd mspiltsgds dissplqnt
vhidlsalnp elvqavqhvv igpsslivhf nevigrghfg cvyhgtlldn
dgkkihcavk slnritdige vsqfltegii mkdfshpnvl sllgiclrse
gsplvvlpym khgdlrnfir nethnptvkd ligfglqvak gmkylaskkf
vhrdlaarnc mldekftvkv adfglardmy dkeyysvhnk tgaklpvkwm
aleslqtqkf ttksdvwsfg vllwelmtrg appypdvntf ditvyllqgr
rllqpeycpd plyevmlkcw hpkaemrpsf selvsrisai fstfigehyv
hvnatyvnvk cvapypslls sednaddevdt (SEQ ID NO:68)
```

[0581] 表13.与Her2和CD3结合的双特异性蛋白质的序列。

[0582]

构建体类型:	Fc-Her2/CD3(34)		
克隆名称:	Fc-Her23(34)		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
FC-Her23(34)(臼)	CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL	FC-Her23(34)(杵)	CPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ

[0583]

	TKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGGPAP LGLGGGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLR LSCAASGFNIKDTY IHWVRQAPGKGLE WVARIYPTNGYTR YADSVKGRFTISA DTSKNTAYLQMNS LRAEDTAVYYCSR WGGDGFYAMDY WGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDK KVEPKSCGPAPLG LGGGSEVKLLESG GGLVQPKGSLKLS CAASGFTFNTYAM NWVRQAPGKGLE WVARIRSKYNNYA TYYADSVKDRFTIS RDDSQSILYLQMN NLKTEDTAMYYC VRHGNFGNSYVS WFAYWGQGTLVT VSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSC		VSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLS PGGPAPLGLGGGSD IQMTQSPSSLSASV GDRVTITCQASQDI SNYLNWYQQKPGK APKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIAT YFCQHFDHLPLAFG GGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFN RGECGPAPELLGGG SQAVVTQESALTTS PGETVTLTCRSSTG AVTTSNYANWVQE KPDHLFTGLIGGTN KRAPGVPARFSGSL IGDKAALTITGAQT EDEAIYFCALWYSN LWVFGGGTKLTVL GQPKAAPSVTLFPP SSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAW KADSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEK TVAPTECS (SEQ ID NO: 74)

[0584]

	(SEQ ID NO: 73)		

[0585] 表14.与cMET和cMET结合的基于Fab2的蛋白质的序列。

构建体类型:	Fab2 CMET/CMET“单臂”型		
克隆名称:	MetMet-LHL-LHL		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
MetMet-LHL-LHL VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYTMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARQEITTEFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCGPAPELLGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYTMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARQEITTEFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 75)	Met47 臼-LHL VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYANSYLHWYQQKPGQAPRLLIYRGSTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKSEPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGPAPELLGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYANSYLHWYQQKPGQAPRLLIYRGSTRESGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKSEPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 76)

[0586]

[0587] 表15.Her2蛋白质氨基酸序列的实例。人Her2(erbB-2)序列

[0588] MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGN
LELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYALAVLDNG
DPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALT
LIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQC
AAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACP
YNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSA
NIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSLPD
LSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALIHHNTHLCFVHTVPW
DQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCSQFLRGQE
CVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCV
ARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIISA
VVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETE
LRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSP
YVSRLLGICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLEDV
RLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKWMALESILRRRFT
HQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWM
IDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDA
EEYLVPQQGFFCPDPAPGAGGMVHHRHRSSSTRSGGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPS
EGAGSDVFDGDLGMGAAKGLQSLPTHDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQP
EYVNQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEY
LTPQGGAAPQPHPPPAFSPAFDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV
(SEQ ID NO:77)

[0589] 食蟹猴Her2(erbB2)序列

[0590] MAESPASAFRDSLRKSVRTAAGNPGVPELGGTHPGLREEREK
VKLGVATPRLVGMQLEGASWERACSQSQEEEEVEEEGCLRKYKN
EVVELRFPSIGTGETRGAPWAAVRPFPRGSFRRRAPGPHPSPHPAP
HALPAGSSRSHGAGAAVSTMELAAWYRWGLLLALLPPGATGTQ
VCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTN
ASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYA
LAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRNP
QLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPVCKGSRC
WGESSEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPK
HSDCLACLHFNHSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGA
SCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPC
ARVCYGLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKKIFGSLAFLPESFDG
DPASNTAPLQPEQLRVFETLEEITGYLYISAWPDSLPDLSVLQNLQ

VIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALIHHNTRLC
FVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARG
HCWGPGPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLP
CHPECQPQNGSVTCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKP
DLSYMPIWKFPDEEGTCQSCPINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPL
TSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRRLLQETELVE
PLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPDG
ENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLLGIC
LTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKG

[0591] MSYLEDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEY
HADGGKVPIKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGA
KPYDGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECR
PRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDD
DMGDLVDAEEYLVPQQGFFCPDPAPGTGGMVHHRHRSSSTRSGG
GDLTLGLEPSEEEAPRSPRAPSEGTGSDVFDGDLGMGAAKGLQSL
PAHDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVRP
QPPSPQEGPLSPARPTGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVE
NPEYLAPRGGAAPQPHLPPAFSPAFDNLYYWDQDPSERGAPPSTF
KGTPTAENPEYLGLDVPV (SEQ ID NO: 78)

[0592] 表16.CD3ε结构域氨基酸序列的实例。

[0593] 人CD3ε序列

MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSIS
GTTVILTCPQYPGSEILQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFS

[0594] ELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVA
TIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQ
NKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI (SEQ ID NO: 79)

[0595] 食蟹猴CD3ε序列

[0596] MQSGTRWRVLGLCLLSIGVWGQDGNEEMGSITQTPYQVSIS GTTVILTCSQHLGSEAQWQHNGKNKEDSGDRLFLPEFSEMEQSG YYVCYPRGSNPEDASHHLYLKARVCENCMEMDVMAVATIVIVDI CITLGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPP VPNPDYEPIRKGQQDLYSGLNQRRI (SEQ ID NO: 80)

[0597] 表17.对照抗Her2和抗CD47抗体的Biacore结合值

[0598]

克隆 ID	分析物	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	浓度范围 (nM)	KD (M)	Chi^2	KD (nM)
曲妥珠单抗 IgG1 (开始)	hHer2	2.34E+05	5.06E-04	265.80	100-12.5	2.16E-09	3.40	2.16
曲妥珠单抗 IgG1 (结束)	hHer2	2.52E+05	6.18E-04	144.13	100-12.5	2.45E-09	1.73	2.45
A-D5 IgG1 (开始)	hCD47	8.33E+05	1.07E-03	122.87	100-25	1.29E-09	8.58	1.29
A-D5 IgG1 (结束)	hCD47	7.75E+05	1.03E-03	85.51	100-25	1.32E-09	5.34	1.32

[0599] 表18.在IgG^2 Her47-LHL-LHLF蛋白质的MMP 12活化期间对Her2和CD47的Biacore结合。

[0600]

消化时间点	分析物	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	浓度范围 (nM)	KD (M)	Chi^2	KD (nM)
未消化		3.62E+05	3.67E-04	172.38	100-12.5	1.02E-09	2.64	1.02
2 小时		3.71E+05	3.39E-04	156.08	100-12.5	9.14E-10	2.38	0.91
4 小时	hHer2	4.52E+05	3.56E-04	128.53	50-12.5	7.87E-10	0.62	0.79
8 小时		3.83E+05	3.67E-04	125.18	100-12.5	9.59E-10	2.05	0.96
24 小时		3.89E+05	4.19E-04	103.96	100-12.5	1.08E-09	1.83	1.08
未消化		N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2 小时		2.95E+05	7.12E-03	8.3	400-25	2.42E-08	0.02	24.16
4 小时	hCD47	4.57E+05	5.92E-03	12.09	400-25	1.30E-08	0.1	12.96
8 小时		4.81E+05	4.10E-03	17.27	200-25	8.52E-09	0.32	8.52
24 小时		8.00E+05	3.97E-03	23.93	200-25	4.97E-09	0.64	4.97

[0601] N/A＝不适用。未观察到结合信号。

[0602] 表19.与Her2和CD47结合的双特异性蛋白质的序列。

[0603]

构建体类型:	IgG2 'IgG1-DAA' Her2/CD47		
克隆名称:	Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA		

[0604]

链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA VH	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFNIKDTYIHW VRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTR YADSVKGRFTISA DTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYC SRWGGDGFYAM DYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKV EPKSCGPAPLGLG GGSQVQLVQSGA EVKKPGESLKISC KGSGYTFTNYYIF WVRQMPGKGLE WMGIINPVDGDT NYNPSFQGQVTIS ADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYY CARGGYTMDRW GQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPA PPVAGPDVFLFPP KPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHED	Her47 LHLF-LHL IgG1-2hDAA VL	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQDVNTA VAWYQQKPG KAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFS GSRSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQQHYTTP PTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPAPELLG GGSDIVMTQSP LSLPVTPGEPA SISCRSSQSLLH SNGYNYLHW YLQKPGQSPQ LLIYKVSNRFS GVPDRFSGSGS GTDFTLKISRV EAEDVGVYYC FQNTHTPRTFG GGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKVY ACEVTHQGLS

	PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNG KEYKCKVSNAAL PAPIAKTISKAKG QPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO: 88)		SPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO: 89)
克隆名称:	Her47 LHL-LHLF IgG1-2hDAA		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHL-LHLF IgG1-2hDAA VH	EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFNIKDTYIHW VRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTR YADSVKGRFTISA DTSKNTAYLQMN SLRAEDTAVYYC SRWGGDGFYAM DYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKV EPKSCGPAPELLG GGSQVQLVQSGA EVKKPGESLKISC KGSGYTFTNYYIF	Her47 LHL-LHLF IgG1-2hDAA VL	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQDVNTA VAWYQQKPG KAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFS GSRSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQQHYTTP PTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPAPLGL GGGSDIVMTQ

[0605]

[0606]

	WVRQMPGKGLE WMGIINPVDGDT NYNPSFQGQVTIS ADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYY CARGGYTMDRW GQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPA PPVAGPDVFLFPP KPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNG KEYKCKVSNAAL PAPIAKTISKAKG QPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO: 90)		SPLSLPVTPGE PASISCRSSQSL LHSNGYNYLH WYLQKPGQSP QLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSG SGTDFTLKISR VEAEDVGVYY CFQNTHTPRTF GGGTKVEIKR TVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLS KADYEKHKVY ACEVTHQGLS SPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO: 91)

[0607] 表20.与Her2和CD47结合的双特异性蛋白质的序列。

[0608]

构建体类型:	IgG2 Her2/CD47		
克隆名	Her47 LHL-LHL-EK		

[0609]

称:			
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHL VH	(SEQ ID NO: 44)	Her47 LHL-EK VL	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQDVNTA VAWYQQKPG KAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFS GSRSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQQHYTTP PTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPADDDD KSGSDIVMTQS PLSLPVTPGEP ASISCRSSQSLL HSNGYNYLH WYLQKPGQSP QLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSG SGTDFTLKISR VEAEDVGVYY CFQNTHTPRTF GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 92)
克隆名称:	Her47-LHL-LHL-Thr		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHL VH	(SEQ ID NO: 44)	Her47 LHL-Thr VL	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT

[0610]

			CRASQDVNTA VAWYQQKPG KAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFS GSRSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQQHYTTP PTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPALVPR GSGSDIVMTQS PLSLPVTPGEP ASISCRSSQSLL HSNGYNYLH WYLQKPGQSP QLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSG SGTDFTLKISR VEAEDVGVYY CFQNTHTPRTF GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 93)
克隆名称:	Her47-LHL-LHL-tPA		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHL VH	(SEQ ID NO: 44)	Her47 LHL-tPA VL	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQDVNTA VAWYQQKPG KAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFS GSRSGTDFTLT

[0611]

			ISSLQPEDFAT YYCQQHYTTP PTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPGPFGRS AGGPDIVMTQ SPLSLPVTPGE PASISCRSSQSL LHSNGYNYLH WYLQKPGQSP QLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSG SGTDFTLKISR VEAEDVGVYY CFQNTHTPRTF GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 94)
克隆名称:	Her47-LHL-LHL-GrB		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHL VH	(SEQ ID NO: 44)	Her47 LHL-GrB VL	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQDVNTA VAWYQQKPG KAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFS GSRSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQQHYTTP PTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSG

[0612]

			TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPAPLEA DAGSDIVMTQ SPLSLPVTPGE PASISCRSSQSL LHSNGYNYLH WYLQKPGQSP QLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSG SGTDFTLKISR VEAEDVGVYY CFQNTHTPRTF GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 95)
克隆名称:	Her47-LHL-LHL-uPA		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
Her47 LHL VH	(SEQ ID NO: 44)	Her47 LHL-uPA VL	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQDVNTA VAWYQQKPG KAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFS GSRSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQQHYTTP PTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDSK DSTYSLSSTLT

			LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPAPEAR RGGSDIVMTQ SPLSLPVTPGE PASISCRSSQSL LHSNGYNYLH WYLQKPGQSP QLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSG SGTDFTLKISR VEAEDVGVYY CFQNTHTPRTF GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 96)
	克隆名称:	Her47-LHL-LHL-A5		
	链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
[0613]	Her47 LHL VH	(SEQ ID NO: 44)	Her47 LHL-A5 VL	DIQMTQSPSSL SASVGDRVTIT CRASQDVNTA VAWYQQKPG KAPKLLIYSAS FLYSGVPSRFS GSRSGTDFTLT ISSLQPEDFAT YYCQQHYTTP PTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSG TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDSK DSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPAPEGE ARGSDIVMTQ

[0614]

			SPLSLPVTPGE PASISCRSSQSL LHSNGYNYLH WYLQKPGQSP QLLIYKVSNRF SGVPDRFSGSG SGTDFTLKISR VEAEDVGVYY CFQNTHTPRTF GGGTKVEIK (SEQ ID NO: 97)

[0615] 表21.含有蛋白酶切割基序的接头肽的序列。

[0616]

蛋白酶	接头序列
肠激酶(EK)	GPADDDDKSGS (SEQ ID NO: 82)
凝血酶(Thr)	GPALVPRGSGS (SEQ ID NO: 83)
tPA	GPGPFGRSAGGP (SEQ ID NO: 84)
颗粒酶 B (GrB)	GPAPLEADAGS (SEQ ID NO: 85)
uPA	GPAPEARRGGS (SEQ ID NO: 86)
ADAMTs-5 (A5)	GPAPEGEARGS (SEQ ID NO: 87)

[0617] 表22.与Her2和CD3或与EpCAM和CD3结合的双特异性蛋白质的序列。

[0618]

构建体类型:	Fab2 Her2/CD3		
克隆名称:	Fab2 Her23 LHL-LHLF		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
	EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFNI KDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGY TRYADSVKGRFTISA DTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWG GDGFYAMDYWGQG TLVTVSSASTKGPSV		DIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITC RASQDVNTAV AWYQQKPGKA PKLLIYSASFLY SGVPSRFSGSRS GTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQ HYTTPPTFGQG

[0619]

	FPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCGPAPELLG GGSQVQLQQSGAEL ARPGASVKMSCKAS GYTFTRYTMHWVK QRPGQGLEWIGYINP SRGYTNYNQKFKDK ATLTTDKSSSTAYM QLSSLTSEDSAVYYC ARYYDDHYCLDYW GQGTTLTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCGPAPE AAGAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 98)		TKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCL LNNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPAPLGLG GGSQIVLTQSP AIMSASPGEKV TMTCSASSSVS YMNWYQQKSG TSPKRWIYDTS KLASGVPAHFR GSGSGTSYSLTI SGMEAEDAAT YYCQQWSSNPF TFGSGTKLEIKR TVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPR EAKVQWKVDN ALQSGNSQESV TEQDSKDSTYS LSSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPVT KSFNRGECGPA PEAAGAPSVFL FPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKALP APIEKTISKAKG QPREPQVYTLP PSRDELTKNQV

[0620]

			SLWCLVKGFYP SDIAVEWESNG QPENNYKTTPP VLDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 99)
克隆名称:	Fab2 Her23 LHL-LHL		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
	EVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFNI KDTYIHWVRQAPGK GLEWVARIYPTNGY TRYADSVKGRFTISA DTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCSRWG GDGFYAMDYWGQG TLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCGPAPELLG GGSQVQLQQSGAEL ARPGASVKMSCKAS GYTFTRYTMHWVK QRPGQGLEWIGYINP SRGYTNYNQKFKDK ATLTTDKSSSTAYM QLSSLTSEDSAVYYC ARYYDDHYCLDYW GQGTTLTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKV		DIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITC RASQDVNTAV AWYQQKPGKA PKLLIYSASFLY SGVPSRFSGSRS GTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQ HYTTPPTFGQG TKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCL LNNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPAPELLG GGSQIVLTQSP AIMSASPGEKV TMTCSASSSVS YMNWYQQKSG TSPKRWIYDTS KLASGVPAHFR GSGSGTSYSLTI SGMEAEDAAT YYCQQWSSNPF TFGSGTKLEIKR TVAAPSVFIFPP

[0621]

	DKKVEPKSCGPAPE AAGAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 100)		SDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPR EAKVQWKVDN ALQSGNSQESV TEQDSKDSTYS LSSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPVT KSFNRGECGPA PEAAGAPSVFL FPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQYN STYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKALP APIEKTISKAKG QPREPQVYTLP PSRDELTKNQV SLWCLVKGFYP SDIAVEWESNG QPENNYKTTPP VLDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 101)
克隆名称:	Fab2 Her23 LHLF-LHL-S		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
	DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQDV NTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFT LTISSLQPEDFATYY CQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIF		EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYI HWVRQAPGKG LEWVARIYPTN GYTRYADSVK GRFTISADTSK NTAYLQMNSL

[0622]

	PPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGECGPAPL GLGGGSQVQLQQSG AELARPGASVKMSC KASGYTFTRYTMHW VKQRPGQGLEWIGYI NPSRGYTNYNQKFK DKATLTTDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVY YCARYYDDHYCLDY WGQGTTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCGPAP EAAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 102)		RAEDTAVYYCS RWGGDGFYAM DYWGQGTLVT VSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVSW NSGALTSGVHT FPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCGPAP ELLGGGSQIVL TQSPAIMSASP GEKVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKSGTSPKRWI YDTSKLASGVP AHFRGSGSGTS YSLTISGMEAE DAATYYCQQW SSNPFTFGSGTK LEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPAPEAAG APSVFLFPPKPK DTLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI

[0623]

			EKTISKAKGQP REPQVYTLPPS RDELTKNQVSL WCLVKGFYPS DIAVEWESNGQ PENNYKTTPPV LDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO: 103)
克隆名称:	Fab2 Her23 LHL-LHL-S		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
	DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQDV NTAVAWYQQKPGK APKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFT LTISSLQPEDFATYY CQQHYTTPPTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGECGPAPE LLGGGSQVQLQQSG AELARPGASVKMSC KASGYTFTRYTMHW VKQRPGQGLEWIGYI NPSRGYTNYNQKFK DKATLTTDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVY YCARYYDDHYCLDY WGQGTTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTS		EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSC AASGFNIKDTYI HWVRQAPGKG LEWVARIYPTN GYTRYADSVK GRFTISADTSK NTAYLQMNSL RAEDTAVYYCS RWGGDGFYAM DYWGQGTLVT VSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVSW NSGALTSGVHT FPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCGPAP ELLGGGSQIVL TQSPAIMSASP GEKVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKSGTSPKRWI YDTSKLASGVP

[0624]

	GVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCGPAP EAAGAPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 104)		AHFRGSGSGTS YSLTISGMEAE DAATYYCQQW SSNPFTFGSGTK LEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPAPEAAG APSVFLFPPKPK DTLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPS RDELTKNQVSL WCLVKGFYPS DIAVEWESNGQ PENNYKTTPPV LDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO: 105)
克隆名称:	Fab2 mEpCam3 LHLF-LHL-S		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列
	DIQMTQSPASLSASL GETVSIECLASEGISN DLAWYQQKSGKSPQ		EVQLAESGGGL VQPGRSMKLSC AASGFTFSNFP

[0625]

	LLIYATSRLQDGVPS		MAWVRQAPTK
	RFSGSGSGTRYSLKIS		GLEWVATISTS
	GMQPEDEADYFCQQ		GGSTYYRDSVK
	SYKYPWTFGGGTKL		GRFTISRDNAK
	ELKRTVAAPSVFIFPP		STLYLQMNSLR
	SDEQLKSGTASVVCL		SEDTATYYCTR
	LNNFYPREAKVQWK		TLYILRVFYFD
	VDNALQSGNSQESV		YWGQGVMVT
	TEQDSKDSTYSLSST		VSSASTKGPSV
	LTLSKADYEKHKVY		FPLAPSSKSTSG
	ACEVTHQGLSSPVTK		GTAALGCLVK
	SFNRGECGPAPLGLG		DYFPEPVTVSW
	GGSQVQLQQSGAEL		NSGALTSGVHT
	ARPGASVKMSCKAS		FPAVLQSSGLY
	GYTFTRYTMHWVK		SLSSVVTVPSSS
	QRPGQGLEWIGYINP		LGTQTYICNVN
	SRGYTNYNQKFKDK		HKPSNTKVDK
	ATLTTDKSSSTAYM		KVEPKSCGPAP
	QLSSLTSEDSAVYYC		ELLGGGSQIVL
	ARYYDDHYCLDYW		TQSPAIMSASP
	GQGTTLTVSSASTKG		GEKVTMTCSAS
	PSVFPLAPSSKSTSGG		SSVSYMNWYQ
	TAALGCLVKDYFPEP		QKSGTSPKRWI
	VTVSWNSGALTSGV		YDTSKLASGVP
	HTFPAVLQSSGLYSL		AHFRGSGSGTS
	SSVVTVPSSSLGTQT		YSLTISGMEAE
	YICNVNHKPSNTKV		DAATYYCQQW
	DKKVEPKSCGPAPE		SSNPFTFGSGTK
	AAGAPSVFLFPPKPK		LEIKRTVAAPS
	DTLMISRTPEVTCVV		VFIFPPSDEQLK
	VDVSHEDPEVKFNW		SGTASVVCLLN
	YVDGVEVHNAKTKP		NFYPREAKVQ
	REEQYNSTYRVVSV		WKVDNALQSG
	LTVLHQDWLNGKEY		NSQESVTEQDS
	KCKVSNKALPAPIEK		KDSTYSLSSTLT
	TISKAKGQPREPQVY		LSKADYEKHK
	TLPPSRDELTKNQVS		VYACEVTHQG
	LSCAVKGFYPSDIAV		LSSPVTKSFNR
	EWESNGQPENNYKT		GECGPAPEAAG
	TPPVLDSDGSFFLVS		APSVFLFPPKPK
	KLTVDKSRWQQGN		DTLMISRTPEV
	VFSCSVMHEALHNH		TCVVVDVSHE
	YTQKSLSLSPG (SEQ		DPEVKFNWYV

	ID NO: 106)		DGVEVHNAKT KPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPS RDELTKNQVSL WCLVKGFYPS DIAVEWESNGQ PENNYKTTPPV LDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO: 107)
克隆名称:	Fab2 mEpCam3 LHL-LHL-S		
链名称	重链氨基酸序列	链名称	轻链氨基酸序列

[0626]

	DIQMTQSPASLSASL GETVSIECLASEGISN DLAWYQQKSGKSPQ LLIYATSRLQDGVPS RFSGSGSGTRYSLKIS GMQPEDEADYFCQQ SYKYPWTFGGGTKL ELKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESV TEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTK SFNRGECGPAPELLG GGSQVQLQQSGAEL ARPGASVKMSCKAS GYTFTRYTMHWVK QRPGQGLEWIGYINP SRGYTNYNQKFKDK ATLTTDKSSSTAYM QLSSLTSEDSAVYYC		EVQLAESGGGL VQPGRSMKLSC AASGFTFSNFP MAWVRQAPTK GLEWVATISTS GGSTYYRDSVK GRFTISRDNAK STLYLQMNSLR SEDTATYYCTR TLYILRVFYFD YWGQGVMVT VSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVSW NSGALTSGVHT FPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVN HKPSNTKVDK KVEPKSCGPAP ELLGGGSQIVL

[0627]

	ARYYDDHYCLDYW GQGTTLTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCGPAPE AAGAPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 108)		TQSPAIMSASP GEKVTMTCSAS SSVSYMNWYQ QKSGTSPKRWI YDTSKLASGVP AHFRGSGSGTS YSLTISGMEAE DAATYYCQQW SSNPFTFGSGTK LEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFNR GECGPAPEAAG APSVFLFPPKPK DTLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAPI EKTISKAKGQP REPQVYTLPPS RDELTKNQVSL WCLVKGFYPS DIAVEWESNGQ PENNYKTTPPV LDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPG (SEQ ID NO: 109)

[0628] 表23.通过Biacore确定的对人和鼠Fc受体的结合亲和力。

[0629]

FcγR	同种型 hIgG1	同种型 hIgG4	同种型 mIgG1	同种型 mIgG2a	IgG^2 Her47 LHL-LHL	Fab^2 Her47 LHL-LHL
hFcγRI	3.9×10^{-9}	1.2×10^{-8}	ND	ND	5.8×10^{-9}	5.5×10^{-9}
hFcγRIIA 167 Arg	8.1×10^{-6}	NB	ND	ND	1.5×10^{-5}	6.8×10^{-6}
hFcγRIIA 167 His	4.4×10^{-6}	NB	ND	ND	3.5×10^{-6}	4.2×10^{-6}
hFcγRIIB	1.3×10^{-5}	2.2×10^{-5}	ND	ND	2.3×10^{-5}	1.2×10^{-5}
hFcγRIIIA 176 Val	6.4×10^{-6}	NB	ND	ND	1.7×10^{-6}	1.8×10^{-6}
hFcγRIIIA 176 Phe	2.6×10^{-6}	NB	ND	ND	8.9×10^{-7}	7.3×10^{-7}
hFcγRIIIB	6.8×10^{-6}	NB	ND	ND	3.4×10^{-6}	3.9×10^{-6}
mFcγRI	1.1×10^{-7}	2.7×10^{-7}	NB	2.6×10^{-8}	1.9×10^{-7}	1.6×10^{-7}
mFcγRIIB	1.3×10^{-5}	NB	ND	ND	1.2×10^{-5}	1.0×10^{-5}
mFcγRIII	1.8×10^{-5}	NB	3.2×10^{-5}	1.7×10^{-5}	2.3×10^{-5}	1.5×10^{-5}
mFcγRIV	1.8×10^{-6}	NB	NB	1.2×10^{-6}	2.0×10^{-6}	1.1×10^{-6}

[0630] ND＝未完成

[0631] NB＝无结合。

[0001] 序列表

[0002] <110> ULTRAHUMAN SIX有限公司(ULTRAHUMAN SIX LIMITED)

[0003] <120> 可活化蛋白质构建体及其用途

[0004] <130> ULSL-002/04WO 332949-2010

[0005] <150> GB 2001196.1

[0006] <151> 2020-01-28

[0007] <150> GB 1917678.3

[0008] <151> 2019-12-04

[0009] <150> GB 1910254.0

[0010] <151> 2019-07-17

[0011] <150> GB 1906685.1

[0012] <151> 2019-05-13

[0013] <160> 112

[0014] <170> PatentIn 3.5版

[0015] <210> 1

[0016] <211> 7

[0017] <212> PRT

[0018] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0019] <220>

[0020] <223> 肽接头

[0021] <400> 1

[0022] Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu

[0023] 1 5

[0024] <210> 2

[0025] <211> 11

[0026] <212> PRT

[0027] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0028] <220>

[0029] <223> 肽接头

[0030] <400> 2

[0031] Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser

[0032] 1 5 10

[0033] <210> 3

[0034] <211> 11

[0035] <212> PRT

[0036] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0037] <220>

[0038] <223> 肽接头

[0039] <400> 3

[0040] Gly Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser

[0041] 1 5 10

[0042] <210> 4

[0043] <211> 13

[0044] <212> PRT

[0045] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0046] <220>

[0047] <223> 肽接头

[0048] <400> 4

[0049] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser

[0050] 1 5 10

[0051] <210> 5

[0052] <211> 13

[0053] <212> PRT

[0054] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0055] <220>

[0056] <223> 肽接头

[0057] <400> 5

[0058] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser

[0059] 1 5 10

[0060] <210> 6

[0061] <211> 678

[0062] <212> PRT

[0063] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0064] <220>

[0065] <223> Fab2 CMET/CD47重链

[0066] <400> 6

[0067] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[0068] 1 5 10 15

[0069] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[0070] 20 25 30

[0071] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0072] 35 40 45

[0073] Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

[0074] 50 55 60

[0075] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

[0076] 65 70 75 80

[0077] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0078] 85 90 95

[0079] Ala Arg Gln Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

[0080] 100 105 110

[0081] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

[0082] 115 120 125

[0083] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

[0084] 130 135 140

[0085] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

[0086] 145 150 155 160

[0087] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

[0088] 165 170 175

[0089] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

[0090] 180 185 190

[0091] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

[0092] 195 200 205

[0093] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly

[0094] 210 215 220

[0095] Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro

[0096] 225 230 235 240

[0097] Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

[0098] 245 250 255

[0099] Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu

[0100] 260 265 270

[0101] Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro

[0102] 275 280 285

[0103] Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr

[0104] 290 295 300

[0105] Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr

[0106] 305 310 315 320

[0107] Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr

[0108] 325 330 335

[0109] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

[0110] 340 345 350

[0111] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

[0112] 355 360 365

[0113] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

[0114] 370 375 380

[0115] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

[0116] 385 390 395 400

[0117] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[0118] 405 410 415
[0119] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[0120] 420 425 430
[0121] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Gly
[0122] 435 440 445
[0123] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[0124] 450 455 460
[0125] Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[0126] 465 470 475 480
[0127] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[0128] 485 490 495
[0129] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[0130] 500 505 510
[0131] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[0132] 515 520 525
[0133] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[0134] 530 535 540
[0135] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[0136] 545 550 555 560
[0137] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[0138] 565 570 575
[0139] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
[0140] 580 585 590
[0141] Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[0142] 595 600 605
[0143] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[0144] 610 615 620
[0145] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[0146] 625 630 635 640
[0147] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[0148] 645 650 655
[0149] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[0150] 660 665 670
[0151] Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0152] 675
[0153] <210> 7
[0154] <211> 673
[0155] <212> PRT

[0156] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0157] <220>

[0158] <223> Fab2 CMET/CD47轻链

[0159] <400> 7

[0160] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[0161] 1 5 10 15

[0162] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

[0163] 20 25 30

[0164] Ala Asn Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

[0165] 35 40 45

[0166] Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp

[0167] 50 55 60

[0168] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

[0169] 65 70 75 80

[0170] Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

[0171] 85 90 95

[0172] Ser Glu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

[0173] 100 105 110

[0174] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

[0175] 115 120 125

[0176] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

[0177] 130 135 140

[0178] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

[0179] 145 150 155 160

[0180] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

[0181] 165 170 175

[0182] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

[0183] 180 185 190

[0184] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

[0185] 195 200 205

[0186] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Asp

[0187] 210 215 220

[0188] Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu

[0189] 225 230 235 240

[0190] Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn

[0191] 245 250 255

[0192] Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro

[0193] 260 265 270

[0194] Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val Pro Asp

[0195] 275 280 285

[0196] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser

[0197] 290 295 300

[0198] Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Asn Thr

[0199] 305 310 315 320

[0200] His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

[0201] 325 330 335

[0202] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

[0203] 340 345 350

[0204] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

[0205] 355 360 365

[0206] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

[0207] 370 375 380

[0208] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

[0209] 385 390 395 400

[0210] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

[0211] 405 410 415

[0212] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

[0213] 420 425 430

[0214] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[0215] 435 440 445

[0216] Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

[0217] 450 455 460

[0218] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[0219] 465 470 475 480

[0220] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[0221] 485 490 495

[0222] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[0223] 500 505 510

[0224] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

[0225] 515 520 525

[0226] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[0227] 530 535 540

[0228] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

[0229] 545 550 555 560

[0230] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

[0231] 565 570 575

[0232] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[0233] 580 585 590

[0234] Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[0235] 595 600 605
[0236] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[0237] 610 615 620
[0238] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
[0239] 625 630 635 640
[0240] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[0241] 645 650 655
[0242] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[0243] 660 665 670
[0244] Gly
[0245] <210> 8
[0246] <211> 683
[0247] <212> PRT
[0248] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0249] <220>
[0250] <223> Fab2 CMET/CD47重链
[0251] <400> 8
[0252] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0253] 1 5 10 15
[0254] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0255] 20 25 30
[0256] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0257] 35 40 45
[0258] Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[0259] 50 55 60
[0260] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[0261] 65 70 75 80
[0262] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0263] 85 90 95
[0264] Ala Arg Gln Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[0265] 100 105 110
[0266] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[0267] 115 120 125
[0268] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[0269] 130 135 140
[0270] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[0271] 145 150 155 160
[0272] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

[0273] 165 170 175

[0274] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

[0275] 180 185 190

[0276] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

[0277] 195 200 205

[0278] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly

[0279] 210 215 220

[0280] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala

[0281] 225 230 235 240

[0282] Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser

[0283] 245 250 255

[0284] Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg Gln Met Pro

[0285] 260 265 270

[0286] Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val Asp Gly Asp

[0287] 275 280 285

[0288] Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp

[0289] 290 295 300

[0290] Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser

[0291] 305 310 315 320

[0292] Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr Met Asp Arg

[0293] 325 330 335

[0294] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

[0295] 340 345 350

[0296] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

[0297] 355 360 365

[0298] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

[0299] 370 375 380

[0300] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

[0301] 385 390 395 400

[0302] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

[0303] 405 410 415

[0304] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

[0305] 420 425 430

[0306] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

[0307] 435 440 445

[0308] Ser Cys Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro

[0309] 450 455 460

[0310] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

[0311] 465 470 475 480

[0312] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
[0313] 485 490 495
[0314] Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
[0315] 500 505 510
[0316] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[0317] 515 520 525
[0318] Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[0319] 530 535 540
[0320] Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[0321] 545 550 555 560
[0322] Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[0323] 565 570 575
[0324] Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
[0325] 580 585 590
[0326] Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
[0327] 595 600 605
[0328] Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[0329] 610 615 620
[0330] Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[0331] 625 630 635 640
[0332] Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
[0333] 645 650 655
[0334] Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[0335] 660 665 670
[0336] Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0337] 675 680
[0338] <210> 9
[0339] <211> 678
[0340] <212> PRT
[0341] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0342] <220>
[0343] <223> Fab2 CMET/CD47轻链
[0344] <400> 9
[0345] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0346] 1 5 10 15
[0347] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[0348] 20 25 30
[0349] Ala Asn Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
[0350] 35 40 45

[0351] Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp
[0352] 50 55 60
[0353] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[0354] 65 70 75 80
[0355] Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
[0356] 85 90 95
[0357] Ser Glu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[0358] 100 105 110
[0359] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
[0360] 115 120 125
[0361] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
[0362] 130 135 140
[0363] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
[0364] 145 150 155 160
[0365] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
[0366] 165 170 175
[0367] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
[0368] 180 185 190
[0369] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[0370] 195 200 205
[0371] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[0372] 210 215 220
[0373] Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
[0374] 225 230 235 240
[0375] Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
[0376] 245 250 255
[0377] Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys
[0378] 260 265 270
[0379] Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu
[0380] 275 280 285
[0381] Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
[0382] 290 295 300
[0383] Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
[0384] 305 310 315 320
[0385] Cys Phe Gln Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
[0386] 325 330 335
[0387] Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
[0388] 340 345 350
[0389] Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu

[0390] 355 360 365

[0391] Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

[0392] 370 375 380

[0393] Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp

[0394] 385 390 395 400

[0395] Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys

[0396] 405 410 415

[0397] Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln

[0398] 420 425 430

[0399] Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly

[0400] 435 440 445

[0401] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

[0402] 450 455 460

[0403] Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

[0404] 465 470 475 480

[0405] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

[0406] 485 490 495

[0407] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

[0408] 500 505 510

[0409] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

[0410] 515 520 525

[0411] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

[0412] 530 535 540

[0413] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

[0414] 545 550 555 560

[0415] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

[0416] 565 570 575

[0417] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

[0418] 580 585 590

[0419] Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

[0420] 595 600 605

[0421] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

[0422] 610 615 620

[0423] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser

[0424] 625 630 635 640

[0425] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

[0426] 645 650 655

[0427] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

[0428] 660 665 670

[0429] Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[0430] 675

[0431] <210> 10

[0432] <211> 688

[0433] <212> PRT

[0434] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0435] <220>

[0436] <223> Fab2 CMET/CD47重链

[0437] <400> 10

[0438] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[0439] 1 5 10 15

[0440] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[0441] 20 25 30

[0442] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0443] 35 40 45

[0444] Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

[0445] 50 55 60

[0446] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

[0447] 65 70 75 80

[0448] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0449] 85 90 95

[0450] Ala Arg Gln Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

[0451] 100 105 110

[0452] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

[0453] 115 120 125

[0454] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

[0455] 130 135 140

[0456] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

[0457] 145 150 155 160

[0458] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

[0459] 165 170 175

[0460] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

[0461] 180 185 190

[0462] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

[0463] 195 200 205

[0464] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Gly Gly

[0465] 210 215 220

[0466] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

[0467] 225 230 235 240

[0468] Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile
[0469] 245 250 255
[0470] Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp
[0471] 260 265 270
[0472] Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn
[0473] 275 280 285
[0474] Pro Val Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val
[0475] 290 295 300
[0476] Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser
[0477] 305 310 315 320
[0478] Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly
[0479] 325 330 335
[0480] Tyr Thr Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0481] 340 345 350
[0482] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[0483] 355 360 365
[0484] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[0485] 370 375 380
[0486] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[0487] 385 390 395 400
[0488] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[0489] 405 410 415
[0490] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[0491] 420 425 430
[0492] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[0493] 435 440 445
[0494] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[0495] 450 455 460
[0496] Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
[0497] 465 470 475 480
[0498] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[0499] 485 490 495
[0500] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[0501] 500 505 510
[0502] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[0503] 515 520 525
[0504] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[0505] 530 535 540
[0506] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

[0507] 545 550 555 560
[0508] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[0509] 565 570 575
[0510] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[0511] 580 585 590
[0512] Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
[0513] 595 600 605
[0514] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[0515] 610 615 620
[0516] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[0517] 625 630 635 640
[0518] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[0519] 645 650 655
[0520] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[0521] 660 665 670
[0522] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0523] 675 680 685
[0524] <210> 11
[0525] <211> 680
[0526] <212> PRT
[0527] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0528] <220>
[0529] <223> Fab2 CMET/CD47轻链
[0530] <400> 11
[0531] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0532] 1 5 10 15
[0533] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[0534] 20 25 30
[0535] Ala Asn Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
[0536] 35 40 45
[0537] Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp
[0538] 50 55 60
[0539] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[0540] 65 70 75 80
[0541] Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
[0542] 85 90 95
[0543] Ser Glu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[0544] 100 105 110
[0545] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

[0546] 115 120 125

[0547] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

[0548] 130 135 140

[0549] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

[0550] 145 150 155 160

[0551] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

[0552] 165 170 175

[0553] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

[0554] 180 185 190

[0555] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

[0556] 195 200 205

[0557] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

[0558] 210 215 220

[0559] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser

[0560] 225 230 235 240

[0561] Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys

[0562] 245 250 255

[0563] Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His

[0564] 260 265 270

[0565] Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys

[0566] 275 280 285

[0567] Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly

[0568] 290 295 300

[0569] Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp

[0570] 305 310 315 320

[0571] Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe

[0572] 325 330 335

[0573] Gly Gly Gly Thr Lys Val Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile

[0574] 340 345 350

[0575] Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val

[0576] 355 360 365

[0577] Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys

[0578] 370 375 380

[0579] Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu

[0580] 385 390 395 400

[0581] Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu

[0582] 405 410 415

[0583] Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr

[0584] 420 425 430

[0585] His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu
[0586] 435 440 445
[0587] Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro
[0588] 450 455 460
[0589] Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[0590] 465 470 475 480
[0591] Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[0592] 485 490 495
[0593] Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
[0594] 500 505 510
[0595] Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[0596] 515 520 525
[0597] Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[0598] 530 535 540
[0599] Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[0600] 545 550 555 560
[0601] Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[0602] 565 570 575
[0603] Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
[0604] 580 585 590
[0605] Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[0606] 595 600 605
[0607] Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[0608] 610 615 620
[0609] Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[0610] 625 630 635 640
[0611] Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[0612] 645 650 655
[0613] Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[0614] 660 665 670
[0615] Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0616] 675 680
[0617] <210> 12
[0618] <211> 4
[0619] <212> PRT
[0620] <213> 未知
[0621] <220>
[0622] <223> MMP肽底物序列
[0623] <400> 12

[0624] Pro Leu Gly Leu

[0625] 1

[0626] <210> 13

[0627] <211> 675

[0628] <212> PRT

[0629] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0630] <220>

[0631] <223> Fab2 CMET/CD47轻链

[0632] <400> 13

[0633] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[0634] 1 5 10 15

[0635] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

[0636] 20 25 30

[0637] Ala Asn Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

[0638] 35 40 45

[0639] Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp

[0640] 50 55 60

[0641] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

[0642] 65 70 75 80

[0643] Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

[0644] 85 90 95

[0645] Ser Glu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

[0646] 100 105 110

[0647] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

[0648] 115 120 125

[0649] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

[0650] 130 135 140

[0651] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

[0652] 145 150 155 160

[0653] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

[0654] 165 170 175

[0655] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

[0656] 180 185 190

[0657] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

[0658] 195 200 205

[0659] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu

[0660] 210 215 220

[0661] Leu Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro

[0662] 225 230 235 240

[0663] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
[0664] 245 250 255
[0665] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[0666] 260 265 270
[0667] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val
[0668] 275 280 285
[0669] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
[0670] 290 295 300
[0671] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
[0672] 305 310 315 320
[0673] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[0674] 325 330 335
[0675] Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
[0676] 340 345 350
[0677] Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
[0678] 355 360 365
[0679] Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[0680] 370 375 380
[0681] Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[0682] 385 390 395 400
[0683] Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[0684] 405 410 415
[0685] Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[0686] 420 425 430
[0687] Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly
[0688] 435 440 445
[0689] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[0690] 450 455 460
[0691] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[0692] 465 470 475 480
[0693] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[0694] 485 490 495
[0695] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[0696] 500 505 510
[0697] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[0698] 515 520 525
[0699] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[0700] 530 535 540
[0701] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

[0702] 545 550 555 560
[0703] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[0704] 565 570 575
[0705] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[0706] 580 585 590
[0707] Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[0708] 595 600 605
[0709] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[0710] 610 615 620
[0711] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
[0712] 625 630 635 640
[0713] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[0714] 645 650 655
[0715] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[0716] 660 665 670
[0717] Ser Pro Gly
[0718] 675
[0719] <210> 14
[0720] <211> 680
[0721] <212> PRT
[0722] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0723] <220>
[0724] <223> Fab2 CMET/CD47重链
[0725] <400> 14
[0726] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0727] 1 5 10 15
[0728] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0729] 20 25 30
[0730] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0731] 35 40 45
[0732] Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[0733] 50 55 60
[0734] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[0735] 65 70 75 80
[0736] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0737] 85 90 95
[0738] Ala Arg Gln Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[0739] 100 105 110
[0740] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

[0741] 115 120 125

[0742] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

[0743] 130 135 140

[0744] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

[0745] 145 150 155 160

[0746] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

[0747] 165 170 175

[0748] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

[0749] 180 185 190

[0750] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

[0751] 195 200 205

[0752] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Pro Ala

[0753] 210 215 220

[0754] Pro Glu Leu Leu Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

[0755] 225 230 235 240

[0756] Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr

[0757] 245 250 255

[0758] Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly

[0759] 260 265 270

[0760] Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val Asp Gly Asp Thr Asn Tyr

[0761] 275 280 285

[0762] Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile

[0763] 290 295 300

[0764] Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala

[0765] 305 310 315 320

[0766] Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr Met Asp Arg Trp Gly Gln

[0767] 325 330 335

[0768] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[0769] 340 345 350

[0770] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[0771] 355 360 365

[0772] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[0773] 370 375 380

[0774] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[0775] 385 390 395 400

[0776] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[0777] 405 410 415

[0778] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[0779] 420 425 430

[0780] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[0781] 435 440 445
[0782] Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro
[0783] 450 455 460
[0784] Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[0785] 465 470 475 480
[0786] Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[0787] 485 490 495
[0788] Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
[0789] 500 505 510
[0790] Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[0791] 515 520 525
[0792] Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[0793] 530 535 540
[0794] Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[0795] 545 550 555 560
[0796] Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[0797] 565 570 575
[0798] Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
[0799] 580 585 590
[0800] Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[0801] 595 600 605
[0802] Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[0803] 610 615 620
[0804] Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[0805] 625 630 635 640
[0806] Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[0807] 645 650 655
[0808] Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[0809] 660 665 670
[0810] Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0811] 675 680
[0812] <210> 15
[0813] <211> 5
[0814] <212> PRT
[0815] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0816] <220>
[0817] <223> 肽接头
[0818] <400> 15

[0819] Gly Gly Gly Gly Ser
[0820] 1 5
[0821] <210> 16
[0822] <211> 684
[0823] <212> PRT
[0824] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0825] <220>
[0826] <223> Fab2 CMET/CD47重链
[0827] <400> 16
[0828] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0829] 1 5 10 15
[0830] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0831] 20 25 30
[0832] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0833] 35 40 45
[0834] Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[0835] 50 55 60
[0836] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[0837] 65 70 75 80
[0838] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0839] 85 90 95
[0840] Ala Arg Gln Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[0841] 100 105 110
[0842] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[0843] 115 120 125
[0844] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[0845] 130 135 140
[0846] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[0847] 145 150 155 160
[0848] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[0849] 165 170 175
[0850] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[0851] 180 185 190
[0852] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[0853] 195 200 205
[0854] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Pro Ala
[0855] 210 215 220
[0856] Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
[0857] 225 230 235 240

[0858] Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
[0859] 245 250 255
[0860] Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg Gln Met
[0861] 260 265 270
[0862] Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val Asp Gly
[0863] 275 280 285
[0864] Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
[0865] 290 295 300
[0866] Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
[0867] 305 310 315 320
[0868] Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr Met Asp
[0869] 325 330 335
[0870] Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
[0871] 340 345 350
[0872] Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
[0873] 355 360 365
[0874] Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
[0875] 370 375 380
[0876] Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
[0877] 385 390 395 400
[0878] Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
[0879] 405 410 415
[0880] Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
[0881] 420 425 430
[0882] Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
[0883] 435 440 445
[0884] Lys Ser Cys Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys
[0885] 450 455 460
[0886] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
[0887] 465 470 475 480
[0888] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[0889] 485 490 495
[0890] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
[0891] 500 505 510
[0892] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[0893] 515 520 525
[0894] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[0895] 530 535 540
[0896] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

[0897] 545 550 555 560
[0898] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[0899] 565 570 575
[0900] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[0901] 580 585 590
[0902] Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys
[0903] 595 600 605
[0904] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[0905] 610 615 620
[0906] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[0907] 625 630 635 640
[0908] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[0909] 645 650 655
[0910] Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[0911] 660 665 670
[0912] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0913] 675 680
[0914] <210> 17
[0915] <211> 679
[0916] <212> PRT
[0917] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0918] <220>
[0919] <223> Fab2 CMET/CD47轻链
[0920] <400> 17
[0921] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0922] 1 5 10 15
[0923] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[0924] 20 25 30
[0925] Ala Asn Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
[0926] 35 40 45
[0927] Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp
[0928] 50 55 60
[0929] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[0930] 65 70 75 80
[0931] Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
[0932] 85 90 95
[0933] Ser Glu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[0934] 100 105 110
[0935] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

[0936] 115 120 125

[0937] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

[0938] 130 135 140

[0939] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

[0940] 145 150 155 160

[0941] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

[0942] 165 170 175

[0943] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

[0944] 180 185 190

[0945] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

[0946] 195 200 205

[0947] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu

[0948] 210 215 220

[0949] Leu Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu

[0950] 225 230 235 240

[0951] Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln

[0952] 245 250 255

[0953] Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln

[0954] 260 265 270

[0955] Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg

[0956] 275 280 285

[0957] Leu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

[0958] 290 295 300

[0959] Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr

[0960] 305 310 315 320

[0961] Tyr Cys Phe Gln Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr

[0962] 325 330 335

[0963] Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe

[0964] 340 345 350

[0965] Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys

[0966] 355 360 365

[0967] Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val

[0968] 370 375 380

[0969] Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln

[0970] 385 390 395 400

[0971] Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser

[0972] 405 410 415

[0973] Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His

[0974] 420 425 430

[0975] Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[0976] 435 440 445
[0977] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[0978] 450 455 460
[0979] Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[0980] 465 470 475 480
[0981] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[0982] 485 490 495
[0983] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[0984] 500 505 510
[0985] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[0986] 515 520 525
[0987] Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[0988] 530 535 540
[0989] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
[0990] 545 550 555 560
[0991] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[0992] 565 570 575
[0993] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
[0994] 580 585 590
[0995] Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[0996] 595 600 605
[0997] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[0998] 610 615 620
[0999] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
[1000] 625 630 635 640
[1001] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[1002] 645 650 655
[1003] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[1004] 660 665 670
[1005] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1006] 675
[1007] <210> 18
[1008] <211> 452
[1009] <212> PRT
[1010] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1011] <220>
[1012] <223> Fab2 CMET/CD47重链
[1013] <400> 18

[1014] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
[1015] 1 5 10 15
[1016] Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[1017] 20 25 30
[1018] Tyr Ile Phe Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
[1019] 35 40 45
[1020] Gly Ile Ile Asn Pro Val Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe
[1021] 50 55 60
[1022] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[1023] 65 70 75 80
[1024] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
[1025] 85 90 95
[1026] Ala Arg Gly Gly Tyr Thr Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[1027] 100 105 110
[1028] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[1029] 115 120 125
[1030] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[1031] 130 135 140
[1032] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[1033] 145 150 155 160
[1034] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[1035] 165 170 175
[1036] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[1037] 180 185 190
[1038] Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[1039] 195 200 205
[1040] Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Gly Gly Gly
[1041] 210 215 220
[1042] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
[1043] 225 230 235 240
[1044] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[1045] 245 250 255
[1046] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[1047] 260 265 270
[1048] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[1049] 275 280 285
[1050] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[1051] 290 295 300
[1052] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

[1053] 305 310 315 320
[1054] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[1055] 325 330 335
[1056] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[1057] 340 345 350
[1058] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
[1059] 355 360 365
[1060] Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[1061] 370 375 380
[1062] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[1063] 385 390 395 400
[1064] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[1065] 405 410 415
[1066] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[1067] 420 425 430
[1068] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[1069] 435 440 445
[1070] Leu Ser Pro Gly
[1071] 450
[1072] <210> 19
[1073] <211> 450
[1074] <212> PRT
[1075] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1076] <220>
[1077] <223> Fab2 CMET/CD47轻链
[1078] <400> 19
[1079] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[1080] 1 5 10 15
[1081] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
[1082] 20 25 30
[1083] Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[1084] 35 40 45
[1085] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val Pro
[1086] 50 55 60
[1087] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[1088] 65 70 75 80
[1089] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Asn
[1090] 85 90 95
[1091] Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[1092] 100 105 110
[1093] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[1094] 115 120 125
[1095] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[1096] 130 135 140
[1097] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[1098] 145 150 155 160
[1099] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[1100] 165 170 175
[1101] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[1102] 180 185 190
[1103] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[1104] 195 200 205
[1105] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser
[1106] 210 215 220
[1107] Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[1108] 225 230 235 240
[1109] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[1110] 245 250 255
[1111] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[1112] 260 265 270
[1113] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[1114] 275 280 285
[1115] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[1116] 290 295 300
[1117] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[1118] 305 310 315 320
[1119] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[1120] 325 330 335
[1121] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[1122] 340 345 350
[1123] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[1124] 355 360 365
[1125] Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[1126] 370 375 380
[1127] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[1128] 385 390 395 400
[1129] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
[1130] 405 410 415

[1131] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[1132] 420 425 430
[1133] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[1134] 435 440 445
[1135] Pro Gly
[1136] 450
[1137] <210> 20
[1138] <211> 688
[1139] <212> PRT
[1140] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1141] <220>
[1142] <223> Fab2 Her2/CD3重链
[1143] <400> 20
[1144] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1145] 1 5 10 15
[1146] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[1147] 20 25 30
[1148] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1149] 35 40 45
[1150] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[1151] 50 55 60
[1152] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[1153] 65 70 75 80
[1154] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1155] 85 90 95
[1156] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[1157] 100 105 110
[1158] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[1159] 115 120 125
[1160] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[1161] 130 135 140
[1162] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[1163] 145 150 155 160
[1164] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[1165] 165 170 175
[1166] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[1167] 180 185 190
[1168] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[1169] 195 200 205

[1170] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[1171] 210 215 220
[1172] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser
[1173] 225 230 235 240
[1174] Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys
[1175] 245 250 255
[1176] Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln
[1177] 260 265 270
[1178] Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg
[1179] 275 280 285
[1180] Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr
[1181] 290 295 300
[1182] Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr
[1183] 305 310 315 320
[1184] Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His
[1185] 325 330 335
[1186] Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[1187] 340 345 350
[1188] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[1189] 355 360 365
[1190] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[1191] 370 375 380
[1192] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[1193] 385 390 395 400
[1194] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[1195] 405 410 415
[1196] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[1197] 420 425 430
[1198] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[1199] 435 440 445
[1200] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[1201] 450 455 460
[1202] Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
[1203] 465 470 475 480
[1204] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[1205] 485 490 495
[1206] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[1207] 500 505 510
[1208] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

[1209] 515 520 525
[1210] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[1211] 530 535 540
[1212] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[1213] 545 550 555 560
[1214] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[1215] 565 570 575
[1216] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[1217] 580 585 590
[1218] Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
[1219] 595 600 605
[1220] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[1221] 610 615 620
[1222] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[1223] 625 630 635 640
[1224] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[1225] 645 650 655
[1226] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[1227] 660 665 670
[1228] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1229] 675 680 685
[1230] <210> 21
[1231] <211> 668
[1232] <212> PRT
[1233] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1234] <220>
[1235] <223> Fab2 Her2/CD3轻链
[1236] <400> 21
[1237] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1238] 1 5 10 15
[1239] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[1240] 20 25 30
[1241] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1242] 35 40 45
[1243] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1244] 50 55 60
[1245] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1246] 65 70 75 80
[1247] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[1248] 85 90 95
[1249] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1250] 100 105 110
[1251] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1252] 115 120 125
[1253] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1254] 130 135 140
[1255] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1256] 145 150 155 160
[1257] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1258] 165 170 175
[1259] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1260] 180 185 190
[1261] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1262] 195 200 205
[1263] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1264] 210 215 220
[1265] Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[1266] 225 230 235 240
[1267] Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
[1268] 245 250 255
[1269] Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
[1270] 260 265 270
[1271] Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser
[1272] 275 280 285
[1273] Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu
[1274] 290 295 300
[1275] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
[1276] 305 310 315 320
[1277] Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro
[1278] 325 330 335
[1279] Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[1280] 340 345 350
[1281] Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[1282] 355 360 365
[1283] Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[1284] 370 375 380
[1285] Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[1286] 385 390 395 400

[1287] Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[1288] 405 410 415
[1289] Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[1290] 420 425 430
[1291] Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys
[1292] 435 440 445
[1293] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
[1294] 450 455 460
[1295] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[1296] 465 470 475 480
[1297] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
[1298] 485 490 495
[1299] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[1300] 500 505 510
[1301] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[1302] 515 520 525
[1303] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
[1304] 530 535 540
[1305] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[1306] 545 550 555 560
[1307] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[1308] 565 570 575
[1309] Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
[1310] 580 585 590
[1311] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[1312] 595 600 605
[1313] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[1314] 610 615 620
[1315] Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[1316] 625 630 635 640
[1317] Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[1318] 645 650 655
[1319] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1320] 660 665
[1321] <210> 22
[1322] <211> 683
[1323] <212> PRT
[1324] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1325] <220>

[1326] <223> Fab2 Her2/CD3重链

[1327] <400> 22

[1328] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[1329] 1 5 10 15

[1330] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

[1331] 20 25 30

[1332] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[1333] 35 40 45

[1334] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

[1335] 50 55 60

[1336] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

[1337] 65 70 75 80

[1338] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1339] 85 90 95

[1340] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

[1341] 100 105 110

[1342] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[1343] 115 120 125

[1344] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[1345] 130 135 140

[1346] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[1347] 145 150 155 160

[1348] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[1349] 165 170 175

[1350] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[1351] 180 185 190

[1352] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[1353] 195 200 205

[1354] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

[1355] 210 215 220

[1356] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala

[1357] 225 230 235 240

[1358] Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr

[1359] 245 250 255

[1360] Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly

[1361] 260 265 270

[1362] Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr

[1363] 275 280 285

[1364] Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser

[1365] 290 295 300
[1366] Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala
[1367] 305 310 315 320
[1368] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
[1369] 325 330 335
[1370] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[1371] 340 345 350
[1372] Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[1373] 355 360 365
[1374] Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[1375] 370 375 380
[1376] Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
[1377] 385 390 395 400
[1378] Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[1379] 405 410 415
[1380] Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[1381] 420 425 430
[1382] Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[1383] 435 440 445
[1384] Ser Cys Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro
[1385] 450 455 460
[1386] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe
[1387] 465 470 475 480
[1388] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
[1389] 485 490 495
[1390] Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
[1391] 500 505 510
[1392] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[1393] 515 520 525
[1394] Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[1395] 530 535 540
[1396] Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[1397] 545 550 555 560
[1398] Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[1399] 565 570 575
[1400] Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
[1401] 580 585 590
[1402] Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
[1403] 595 600 605

[1404] Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[1405] 610 615 620
[1406] Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[1407] 625 630 635 640
[1408] Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
[1409] 645 650 655
[1410] Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[1411] 660 665 670
[1412] Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1413] 675 680
[1414] <210> 23
[1415] <211> 665
[1416] <212> PRT
[1417] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1418] <220>
[1419] <223> Fab2 Her2/CD3轻链
[1420] <400> 23
[1421] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1422] 1 5 10 15
[1423] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[1424] 20 25 30
[1425] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1426] 35 40 45
[1427] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1428] 50 55 60
[1429] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1430] 65 70 75 80
[1431] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[1432] 85 90 95
[1433] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1434] 100 105 110
[1435] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1436] 115 120 125
[1437] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1438] 130 135 140
[1439] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1440] 145 150 155 160
[1441] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1442] 165 170 175

[1443] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1444] 180 185 190
[1445] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1446] 195 200 205
[1447] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gln Ile Val
[1448] 210 215 220
[1449] Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val
[1450] 225 230 235 240
[1451] Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
[1452] 245 250 255
[1453] Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser
[1454] 260 265 270
[1455] Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly
[1456] 275 280 285
[1457] Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala
[1458] 290 295 300
[1459] Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser
[1460] 305 310 315 320
[1461] Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
[1462] 325 330 335
[1463] Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
[1464] 340 345 350
[1465] Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
[1466] 355 360 365
[1467] Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
[1468] 370 375 380
[1469] Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
[1470] 385 390 395 400
[1471] Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
[1472] 405 410 415
[1473] Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
[1474] 420 425 430
[1475] Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys
[1476] 435 440 445
[1477] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[1478] 450 455 460
[1479] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[1480] 465 470 475 480
[1481] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

[1482] 485 490 495
[1483] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[1484] 500 505 510
[1485] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[1486] 515 520 525
[1487] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[1488] 530 535 540
[1489] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[1490] 545 550 555 560
[1491] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[1492] 565 570 575
[1493] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
[1494] 580 585 590
[1495] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[1496] 595 600 605
[1497] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[1498] 610 615 620
[1499] Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[1500] 625 630 635 640
[1501] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[1502] 645 650 655
[1503] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1504] 660 665
[1505] <210> 24
[1506] <211> 685
[1507] <212> PRT
[1508] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1509] <220>
[1510] <223> Fab2 Her2/CD3重链
[1511] <400> 24
[1512] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1513] 1 5 10 15
[1514] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[1515] 20 25 30
[1516] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1517] 35 40 45
[1518] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[1519] 50 55 60
[1520] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

[1521] 65 70 75 80
[1522] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1523] 85 90 95
[1524] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[1525] 100 105 110
[1526] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[1527] 115 120 125
[1528] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[1529] 130 135 140
[1530] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[1531] 145 150 155 160
[1532] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[1533] 165 170 175
[1534] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[1535] 180 185 190
[1536] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[1537] 195 200 205
[1538] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[1539] 210 215 220
[1540] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu
[1541] 225 230 235 240
[1542] Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly
[1543] 245 250 255
[1544] Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly
[1545] 260 265 270
[1546] Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr
[1547] 275 280 285
[1548] Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys
[1549] 290 295 300
[1550] Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp
[1551] 305 310 315 320
[1552] Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu
[1553] 325 330 335
[1554] Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
[1555] 340 345 350
[1556] Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
[1557] 355 360 365
[1558] Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
[1559] 370 375 380

[1560] Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
[1561] 385 390 395 400
[1562] Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
[1563] 405 410 415
[1564] Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
[1565] 420 425 430
[1566] Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
[1567] 435 440 445
[1568] Pro Lys Ser Cys Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1569] 450 455 460
[1570] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe
[1571] 465 470 475 480
[1572] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[1573] 485 490 495
[1574] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[1575] 500 505 510
[1576] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[1577] 515 520 525
[1578] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[1579] 530 535 540
[1580] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[1581] 545 550 555 560
[1582] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[1583] 565 570 575
[1584] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[1585] 580 585 590
[1586] Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
[1587] 595 600 605
[1588] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[1589] 610 615 620
[1590] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[1591] 625 630 635 640
[1592] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[1593] 645 650 655
[1594] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[1595] 660 665 670
[1596] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1597] 675 680 685
[1598] <210> 25

[1599] <211> 663

[1600] <212> PRT

[1601] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1602] <220>

[1603] <223> Fab2 Her2/CD3轻链

[1604] <400> 25

[1605] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[1606] 1 5 10 15

[1607] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[1608] 20 25 30

[1609] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[1610] 35 40 45

[1611] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[1612] 50 55 60

[1613] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[1614] 65 70 75 80

[1615] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[1616] 85 90 95

[1617] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[1618] 100 105 110

[1619] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[1620] 115 120 125

[1621] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[1622] 130 135 140

[1623] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[1624] 145 150 155 160

[1625] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[1626] 165 170 175

[1627] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

[1628] 180 185 190

[1629] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[1630] 195 200 205

[1631] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu Thr

[1632] 210 215 220

[1633] Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met

[1634] 225 230 235 240

[1635] Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln

[1636] 245 250 255

[1637] Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu

[1638] 260 265 270
[1639] Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
[1640] 275 280 285
[1641] Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
[1642] 290 295 300
[1643] Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr
[1644] 305 310 315 320
[1645] Lys Leu Glu Ile Asn Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
[1646] 325 330 335
[1647] Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
[1648] 340 345 350
[1649] Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
[1650] 355 360 365
[1651] Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
[1652] 370 375 380
[1653] Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
[1654] 385 390 395 400
[1655] Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
[1656] 405 410 415
[1657] Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1658] 420 425 430
[1659] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[1660] 435 440 445
[1661] Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[1662] 450 455 460
[1663] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[1664] 465 470 475 480
[1665] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[1666] 485 490 495
[1667] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[1668] 500 505 510
[1669] Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[1670] 515 520 525
[1671] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
[1672] 530 535 540
[1673] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[1674] 545 550 555 560
[1675] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
[1676] 565 570 575

[1677] Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[1678] 580 585 590
[1679] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[1680] 595 600 605
[1681] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
[1682] 610 615 620
[1683] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[1684] 625 630 635 640
[1685] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[1686] 645 650 655
[1687] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1688] 660
[1689] <210> 26
[1690] <211> 689
[1691] <212> PRT
[1692] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1693] <220>
[1694] <223> Fab2 Her2/CD3重链
[1695] <400> 26
[1696] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1697] 1 5 10 15
[1698] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[1699] 20 25 30
[1700] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1701] 35 40 45
[1702] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[1703] 50 55 60
[1704] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[1705] 65 70 75 80
[1706] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1707] 85 90 95
[1708] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[1709] 100 105 110
[1710] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[1711] 115 120 125
[1712] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[1713] 130 135 140
[1714] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[1715] 145 150 155 160

[1716] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[1717] 165 170 175
[1718] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[1719] 180 185 190
[1720] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[1721] 195 200 205
[1722] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[1723] 210 215 220
[1724] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln
[1725] 225 230 235 240
[1726] Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
[1727] 245 250 255
[1728] Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys
[1729] 260 265 270
[1730] Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser
[1731] 275 280 285
[1732] Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu
[1733] 290 295 300
[1734] Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
[1735] 305 310 315 320
[1736] Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp
[1737] 325 330 335
[1738] His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
[1739] 340 345 350
[1740] Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
[1741] 355 360 365
[1742] Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
[1743] 370 375 380
[1744] Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
[1745] 385 390 395 400
[1746] Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
[1747] 405 410 415
[1748] Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
[1749] 420 425 430
[1750] Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
[1751] 435 440 445
[1752] Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[1753] 450 455 460
[1754] Gly Gly Gly Ser Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala

[1755] 465 470 475 480
[1756] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[1757] 485 490 495
[1758] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[1759] 500 505 510
[1760] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[1761] 515 520 525
[1762] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[1763] 530 535 540
[1764] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[1765] 545 550 555 560
[1766] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[1767] 565 570 575
[1768] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[1769] 580 585 590
[1770] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[1771] 595 600 605
[1772] Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[1773] 610 615 620
[1774] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[1775] 625 630 635 640
[1776] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[1777] 645 650 655
[1778] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[1779] 660 665 670
[1780] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[1781] 675 680 685
[1782] Gly
[1783] <210> 27
[1784] <211> 669
[1785] <212> PRT
[1786] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1787] <220>
[1788] <223> Fab2 Her2/CD3轻链
[1789] <400> 27
[1790] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1791] 1 5 10 15
[1792] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[1793] 20 25 30

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

[1833] 340 345 350
[1834] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1835] 355 360 365
[1836] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1837] 370 375 380
[1838] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1839] 385 390 395 400
[1840] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1841] 405 410 415
[1842] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1843] 420 425 430
[1844] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1845] 435 440 445
[1846] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe
[1847] 450 455 460
[1848] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[1849] 465 470 475 480
[1850] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[1851] 485 490 495
[1852] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[1853] 500 505 510
[1854] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[1855] 515 520 525
[1856] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[1857] 530 535 540
[1858] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[1859] 545 550 555 560
[1860] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[1861] 565 570 575
[1862] Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
[1863] 580 585 590
[1864] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[1865] 595 600 605
[1866] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[1867] 610 615 620
[1868] Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[1869] 625 630 635 640
[1870] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[1871] 645 650 655

[1872] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1873] 660 665
[1874] <210> 28
[1875] <211> 344
[1876] <212> PRT
[1877] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1878] <220>
[1879] <223> IgG Her2/CD47重链
[1880] <400> 28
[1881] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1882] 1 5 10 15
[1883] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[1884] 20 25 30
[1885] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1886] 35 40 45
[1887] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[1888] 50 55 60
[1889] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[1890] 65 70 75 80
[1891] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1892] 85 90 95
[1893] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[1894] 100 105 110
[1895] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[1896] 115 120 125
[1897] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[1898] 130 135 140
[1899] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[1900] 145 150 155 160
[1901] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[1902] 165 170 175
[1903] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[1904] 180 185 190
[1905] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[1906] 195 200 205
[1907] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[1908] 210 215 220
[1909] Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
[1910] 225 230 235 240

[1911] Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr
[1912] 245 250 255
[1913] Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly
[1914] 260 265 270
[1915] Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val Asp Gly Asp Thr Asn Tyr
[1916] 275 280 285
[1917] Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile
[1918] 290 295 300
[1919] Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala
[1920] 305 310 315 320
[1921] Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr Met Asp Arg Trp Gly Gln
[1922] 325 330 335
[1923] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1924] 340
[1925] <210> 29
[1926] <211> 333
[1927] <212> PRT
[1928] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1929] <220>
[1930] <223> IgG Her2/CD47轻链
[1931] <400> 29
[1932] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1933] 1 5 10 15
[1934] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[1935] 20 25 30
[1936] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1937] 35 40 45
[1938] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1939] 50 55 60
[1940] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1941] 65 70 75 80
[1942] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[1943] 85 90 95
[1944] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1945] 100 105 110
[1946] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1947] 115 120 125
[1948] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1949] 130 135 140

[1950] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1951] 145 150 155 160
[1952] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1953] 165 170 175
[1954] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1955] 180 185 190
[1956] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1957] 195 200 205
[1958] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asp Ile Val
[1959] 210 215 220
[1960] Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala
[1961] 225 230 235 240
[1962] Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr
[1963] 245 250 255
[1964] Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu
[1965] 260 265 270
[1966] Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[1967] 275 280 285
[1968] Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val
[1969] 290 295 300
[1970] Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Asn Thr His Thr
[1971] 305 310 315 320
[1972] Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1973] 325 330
[1974] <210> 30
[1975] <211> 346
[1976] <212> PRT
[1977] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1978] <220>
[1979] <223> IgG Her2/CD47重链
[1980] <400> 30
[1981] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1982] 1 5 10 15
[1983] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[1984] 20 25 30
[1985] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1986] 35 40 45
[1987] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[1988] 50 55 60

[1989] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[1990] 65 70 75 80
[1991] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1992] 85 90 95
[1993] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[1994] 100 105 110
[1995] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[1996] 115 120 125
[1997] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[1998] 130 135 140
[1999] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2000] 145 150 155 160
[2001] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[2002] 165 170 175
[2003] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[2004] 180 185 190
[2005] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[2006] 195 200 205
[2007] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[2008] 210 215 220
[2009] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
[2010] 225 230 235 240
[2011] Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly
[2012] 245 250 255
[2013] Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg Gln Met Pro Gly
[2014] 260 265 270
[2015] Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val Asp Gly Asp Thr
[2016] 275 280 285
[2017] Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys
[2018] 290 295 300
[2019] Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp
[2020] 305 310 315 320
[2021] Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr Met Asp Arg Trp
[2022] 325 330 335
[2023] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2024] 340 345
[2025] <210> 31
[2026] <211> 330
[2027] <212> PRT

[2028] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2029] <220>

[2030] <223> IgG Her2/CD47轻链

[2031] <400> 31

[2032] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[2033] 1 5 10 15

[2034] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[2035] 20 25 30

[2036] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[2037] 35 40 45

[2038] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[2039] 50 55 60

[2040] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[2041] 65 70 75 80

[2042] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[2043] 85 90 95

[2044] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[2045] 100 105 110

[2046] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[2047] 115 120 125

[2048] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[2049] 130 135 140

[2050] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[2051] 145 150 155 160

[2052] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[2053] 165 170 175

[2054] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

[2055] 180 185 190

[2056] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[2057] 195 200 205

[2058] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln

[2059] 210 215 220

[2060] Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser

[2061] 225 230 235 240

[2062] Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu

[2063] 245 250 255

[2064] His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr

[2065] 260 265 270

[2066] Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

[2067] 275 280 285
[2068] Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
[2069] 290 295 300
[2070] Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Asn Thr His Thr Pro Arg Thr
[2071] 305 310 315 320
[2072] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2073] 325 330
[2074] <210> 32
[2075] <211> 10
[2076] <212> PRT
[2077] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2078] <220>
[2079] <223> 肽接头
[2080] <400> 32
[2081] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2082] 1 5 10
[2083] <210> 33
[2084] <211> 15
[2085] <212> PRT
[2086] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2087] <220>
[2088] <223> 肽接头
[2089] <400> 33
[2090] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2091] 1 5 10 15
[2092] <210> 34
[2093] <211> 350
[2094] <212> PRT
[2095] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2096] <220>
[2097] <223> IgG Her2/CD47重链
[2098] <400> 34
[2099] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2100] 1 5 10 15
[2101] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[2102] 20 25 30
[2103] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2104] 35 40 45
[2105] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

[2106] 50 55 60

[2107] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

[2108] 65 70 75 80

[2109] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2110] 85 90 95

[2111] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

[2112] 100 105 110

[2113] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[2114] 115 120 125

[2115] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[2116] 130 135 140

[2117] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[2118] 145 150 155 160

[2119] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[2120] 165 170 175

[2121] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[2122] 180 185 190

[2123] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[2124] 195 200 205

[2125] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

[2126] 210 215 220

[2127] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln

[2128] 225 230 235 240

[2129] Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys

[2130] 245 250 255

[2131] Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg

[2132] 260 265 270

[2133] Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val

[2134] 275 280 285

[2135] Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile

[2136] 290 295 300

[2137] Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu

[2138] 305 310 315 320

[2139] Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr

[2140] 325 330 335

[2141] Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[2142] 340 345 350

[2143] <210> 35

[2144] <211> 337

[2145] <212> PRT

[2146] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2147] <220>

[2148] <223> IgG Her2/CD47轻链

[2149] <400> 35

[2150] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2151] 1 5 10 15
[2152] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[2153] 20 25 30
[2154] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2155] 35 40 45
[2156] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2157] 50 55 60
[2158] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2159] 65 70 75 80
[2160] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[2161] 85 90 95
[2162] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2163] 100 105 110
[2164] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2165] 115 120 125
[2166] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2167] 130 135 140
[2168] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2169] 145 150 155 160
[2170] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2171] 165 170 175
[2172] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2173] 180 185 190
[2174] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2175] 195 200 205
[2176] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly
[2177] 210 215 220
[2178] Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
[2179] 225 230 235 240
[2180] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
[2181] 245 250 255
[2182] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[2183] 260 265 270

[2184] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val
[2185] 275 280 285
[2186] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
[2187] 290 295 300
[2188] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
[2189] 305 310 315 320
[2190] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[2191] 325 330 335
[2192] Lys
[2193] <210> 36
[2194] <211> 348
[2195] <212> PRT
[2196] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2197] <220>
[2198] <223> Fab2 CMET/CD47单臂型重链
[2199] <400> 36
[2200] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2201] 1 5 10 15
[2202] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2203] 20 25 30
[2204] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2205] 35 40 45
[2206] Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[2207] 50 55 60
[2208] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2209] 65 70 75 80
[2210] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2211] 85 90 95
[2212] Ala Arg Gln Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[2213] 100 105 110
[2214] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[2215] 115 120 125
[2216] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[2217] 130 135 140
[2218] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[2219] 145 150 155 160
[2220] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[2221] 165 170 175
[2222] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

[2223] 180 185 190
[2224] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[2225] 195 200 205
[2226] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Pro Ala
[2227] 210 215 220
[2228] Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
[2229] 225 230 235 240
[2230] Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
[2231] 245 250 255
[2232] Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg Gln Met
[2233] 260 265 270
[2234] Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val Asp Gly
[2235] 275 280 285
[2236] Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
[2237] 290 295 300
[2238] Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
[2239] 305 310 315 320
[2240] Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr Met Asp
[2241] 325 330 335
[2242] Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2243] 340 345
[2244] <210> 37
[2245] <211> 341
[2246] <212> PRT
[2247] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2248] <220>
[2249] <223> Fab2 CMET/CD47单臂型轻链
[2250] <400> 37
[2251] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[2252] 1 5 10 15
[2253] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[2254] 20 25 30
[2255] Ala Asn Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
[2256] 35 40 45
[2257] Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp
[2258] 50 55 60
[2259] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[2260] 65 70 75 80
[2261] Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

[2262] 85 90 95

[2263] Ser Glu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

[2264] 100 105 110

[2265] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

[2266] 115 120 125

[2267] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

[2268] 130 135 140

[2269] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

[2270] 145 150 155 160

[2271] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

[2272] 165 170 175

[2273] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

[2274] 180 185 190

[2275] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

[2276] 195 200 205

[2277] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu

[2278] 210 215 220

[2279] Leu Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu

[2280] 225 230 235 240

[2281] Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln

[2282] 245 250 255

[2283] Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln

[2284] 260 265 270

[2285] Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg

[2286] 275 280 285

[2287] Leu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

[2288] 290 295 300

[2289] Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr

[2290] 305 310 315 320

[2291] Tyr Cys Phe Gln Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr

[2292] 325 330 335

[2293] Lys Val Glu Ile Lys

[2294] 340

[2295] <210> 38

[2296] <211> 353

[2297] <212> PRT

[2298] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2299] <220>

[2300] <223> Fab2 Her2/CD3单臂型重链

[2301] <400> 38

[2302] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2303] 1 5 10 15
[2304] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[2305] 20 25 30
[2306] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2307] 35 40 45
[2308] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[2309] 50 55 60
[2310] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[2311] 65 70 75 80
[2312] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2313] 85 90 95
[2314] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2315] 100 105 110
[2316] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[2317] 115 120 125
[2318] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[2319] 130 135 140
[2320] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2321] 145 150 155 160
[2322] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[2323] 165 170 175
[2324] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[2325] 180 185 190
[2326] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[2327] 195 200 205
[2328] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[2329] 210 215 220
[2330] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln
[2331] 225 230 235 240
[2332] Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys
[2333] 245 250 255
[2334] Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys
[2335] 260 265 270
[2336] Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser
[2337] 275 280 285
[2338] Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu
[2339] 290 295 300

[2340] Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
[2341] 305 310 315 320
[2342] Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp
[2343] 325 330 335
[2344] His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
[2345] 340 345 350
[2346] Ser
[2347] <210> 39
[2348] <211> 331
[2349] <212> PRT
[2350] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2351] <220>
[2352] <223> Fab2 Her2/CD3单臂型轻链
[2353] <400> 39
[2354] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2355] 1 5 10 15
[2356] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[2357] 20 25 30
[2358] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2359] 35 40 45
[2360] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2361] 50 55 60
[2362] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2363] 65 70 75 80
[2364] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[2365] 85 90 95
[2366] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2367] 100 105 110
[2368] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2369] 115 120 125
[2370] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2371] 130 135 140
[2372] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2373] 145 150 155 160
[2374] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2375] 165 170 175
[2376] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2377] 180 185 190
[2378] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[2379] 195 200 205
[2380] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly
[2381] 210 215 220
[2382] Ser Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro
[2383] 225 230 235 240
[2384] Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
[2385] 245 250 255
[2386] Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile
[2387] 260 265 270
[2388] Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly
[2389] 275 280 285
[2390] Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala
[2391] 290 295 300
[2392] Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe
[2393] 305 310 315 320
[2394] Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2395] 325 330
[2396] <210> 40
[2397] <211> 359
[2398] <212> PRT
[2399] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2400] <220>
[2401] <223> Fab2 Her2/CD3(34)单臂型重链
[2402] <400> 40
[2403] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2404] 1 5 10 15
[2405] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[2406] 20 25 30
[2407] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2408] 35 40 45
[2409] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[2410] 50 55 60
[2411] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[2412] 65 70 75 80
[2413] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2414] 85 90 95
[2415] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2416] 100 105 110
[2417] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[2418] 115 120 125

[2419] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[2420] 130 135 140

[2421] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[2422] 145 150 155 160

[2423] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[2424] 165 170 175

[2425] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[2426] 180 185 190

[2427] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[2428] 195 200 205

[2429] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

[2430] 210 215 220

[2431] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Glu Val Lys Leu Leu Glu

[2432] 225 230 235 240

[2433] Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys

[2434] 245 250 255

[2435] Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg

[2436] 260 265 270

[2437] Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys

[2438] 275 280 285

[2439] Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe

[2440] 290 295 300

[2441] Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn

[2442] 305 310 315 320

[2443] Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly

[2444] 325 330 335

[2445] Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly

[2446] 340 345 350

[2447] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[2448] 355

[2449] <210> 41

[2450] <211> 334

[2451] <212> PRT

[2452] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2453] <220>

[2454] <223> Fab2 Her2/CD3(34)单臂型轻链

[2455] <400> 41

[2456] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[2457] 1 5 10 15
[2458] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[2459] 20 25 30
[2460] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2461] 35 40 45
[2462] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2463] 50 55 60
[2464] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2465] 65 70 75 80
[2466] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[2467] 85 90 95
[2468] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2469] 100 105 110
[2470] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2471] 115 120 125
[2472] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2473] 130 135 140
[2474] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2475] 145 150 155 160
[2476] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2477] 165 170 175
[2478] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2479] 180 185 190
[2480] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2481] 195 200 205
[2482] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly
[2483] 210 215 220
[2484] Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly
[2485] 225 230 235 240
[2486] Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
[2487] 245 250 255
[2488] Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr
[2489] 260 265 270
[2490] Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg
[2491] 275 280 285
[2492] Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly
[2493] 290 295 300
[2494] Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
[2495] 305 310 315 320

[2496] Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[2497] 325 330
[2498] <210> 42
[2499] <211> 350
[2500] <212> PRT
[2501] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2502] <220>
[2503] <223> IgG2 Her2/CD47重链
[2504] <400> 42
[2505] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2506] 1 5 10 15
[2507] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[2508] 20 25 30
[2509] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2510] 35 40 45
[2511] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[2512] 50 55 60
[2513] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[2514] 65 70 75 80
[2515] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2516] 85 90 95
[2517] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2518] 100 105 110
[2519] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[2520] 115 120 125
[2521] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[2522] 130 135 140
[2523] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2524] 145 150 155 160
[2525] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[2526] 165 170 175
[2527] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[2528] 180 185 190
[2529] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[2530] 195 200 205
[2531] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[2532] 210 215 220
[2533] Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln
[2534] 225 230 235 240

[2535] Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys
[2536] 245 250 255
[2537] Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg
[2538] 260 265 270
[2539] Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val
[2540] 275 280 285
[2541] Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile
[2542] 290 295 300
[2543] Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu
[2544] 305 310 315 320
[2545] Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr
[2546] 325 330 335
[2547] Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2548] 340 345 350
[2549] <210> 43
[2550] <211> 337
[2551] <212> PRT
[2552] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2553] <220>
[2554] <223> IgG2 Her2/CD47轻链
[2555] <400> 43
[2556] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2557] 1 5 10 15
[2558] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[2559] 20 25 30
[2560] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2561] 35 40 45
[2562] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2563] 50 55 60
[2564] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2565] 65 70 75 80
[2566] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[2567] 85 90 95
[2568] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2569] 100 105 110
[2570] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2571] 115 120 125
[2572] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2573] 130 135 140

[2574] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2575] 145 150 155 160
[2576] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2577] 165 170 175
[2578] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2579] 180 185 190
[2580] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2581] 195 200 205
[2582] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly
[2583] 210 215 220
[2584] Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
[2585] 225 230 235 240
[2586] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
[2587] 245 250 255
[2588] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[2589] 260 265 270
[2590] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val
[2591] 275 280 285
[2592] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
[2593] 290 295 300
[2594] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
[2595] 305 310 315 320
[2596] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[2597] 325 330 335
[2598] Lys
[2599] <210> 44
[2600] <211> 350
[2601] <212> PRT
[2602] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2603] <220>
[2604] <223> IgG2 Her2/CD47重链
[2605] <400> 44
[2606] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2607] 1 5 10 15
[2608] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[2609] 20 25 30
[2610] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2611] 35 40 45
[2612] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

[2613] 50 55 60

[2614] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

[2615] 65 70 75 80

[2616] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2617] 85 90 95

[2618] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

[2619] 100 105 110

[2620] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[2621] 115 120 125

[2622] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[2623] 130 135 140

[2624] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[2625] 145 150 155 160

[2626] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[2627] 165 170 175

[2628] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[2629] 180 185 190

[2630] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[2631] 195 200 205

[2632] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

[2633] 210 215 220

[2634] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln

[2635] 225 230 235 240

[2636] Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys

[2637] 245 250 255

[2638] Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg

[2639] 260 265 270

[2640] Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val

[2641] 275 280 285

[2642] Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile

[2643] 290 295 300

[2644] Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu

[2645] 305 310 315 320

[2646] Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr

[2647] 325 330 335

[2648] Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[2649] 340 345 350

[2650] <210> 45

[2651] <211> 337

[2652] <212> PRT

[2653] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2654] <220>

[2655] <223> IgG2 Her2/CD47轻链

[2656] <400> 45

[2657] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[2658] 1 5 10 15

[2659] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[2660] 20 25 30

[2661] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[2662] 35 40 45

[2663] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[2664] 50 55 60

[2665] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[2666] 65 70 75 80

[2667] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[2668] 85 90 95

[2669] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[2670] 100 105 110

[2671] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[2672] 115 120 125

[2673] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[2674] 130 135 140

[2675] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[2676] 145 150 155 160

[2677] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[2678] 165 170 175

[2679] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

[2680] 180 185 190

[2681] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[2682] 195 200 205

[2683] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly

[2684] 210 215 220

[2685] Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro

[2686] 225 230 235 240

[2687] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His

[2688] 245 250 255

[2689] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

[2690] 260 265 270

[2691] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val
[2692] 275 280 285
[2693] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
[2694] 290 295 300
[2695] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
[2696] 305 310 315 320
[2697] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[2698] 325 330 335
[2699] Lys
[2700] <210> 46
[2701] <211> 350
[2702] <212> PRT
[2703] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2704] <220>
[2705] <223> IgG2 Her2/CD47重链
[2706] <400> 46
[2707] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2708] 1 5 10 15
[2709] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[2710] 20 25 30
[2711] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2712] 35 40 45
[2713] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[2714] 50 55 60
[2715] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[2716] 65 70 75 80
[2717] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2718] 85 90 95
[2719] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2720] 100 105 110
[2721] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[2722] 115 120 125
[2723] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[2724] 130 135 140
[2725] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2726] 145 150 155 160
[2727] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[2728] 165 170 175
[2729] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[2730] 180 185 190
[2731] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[2732] 195 200 205
[2733] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[2734] 210 215 220
[2735] Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln
[2736] 225 230 235 240
[2737] Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys
[2738] 245 250 255
[2739] Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg
[2740] 260 265 270
[2741] Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val
[2742] 275 280 285
[2743] Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile
[2744] 290 295 300
[2745] Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu
[2746] 305 310 315 320
[2747] Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr
[2748] 325 330 335
[2749] Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2750] 340 345 350
[2751] <210> 47
[2752] <211> 337
[2753] <212> PRT
[2754] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2755] <220>
[2756] <223> IgG2 Her2/CD47轻链
[2757] <400> 47
[2758] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2759] 1 5 10 15
[2760] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[2761] 20 25 30
[2762] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2763] 35 40 45
[2764] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2765] 50 55 60
[2766] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2767] 65 70 75 80
[2768] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[2769] 85 90 95

[2770] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[2771] 100 105 110

[2772] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[2773] 115 120 125

[2774] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[2775] 130 135 140

[2776] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[2777] 145 150 155 160

[2778] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[2779] 165 170 175

[2780] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

[2781] 180 185 190

[2782] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[2783] 195 200 205

[2784] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly

[2785] 210 215 220

[2786] Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro

[2787] 225 230 235 240

[2788] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His

[2789] 245 250 255

[2790] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

[2791] 260 265 270

[2792] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser Gly Val

[2793] 275 280 285

[2794] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys

[2795] 290 295 300

[2796] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln

[2797] 305 310 315 320

[2798] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

[2799] 325 330 335

[2800] Lys

[2801] <210> 48

[2802] <211> 352

[2803] <212> PRT

[2804] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2805] <220>

[2806] <223> IgG2 Her2/CD47重链

[2807] <400> 48

[2808] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2809] 1 5 10 15
[2810] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[2811] 20 25 30
[2812] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2813] 35 40 45
[2814] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[2815] 50 55 60
[2816] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[2817] 65 70 75 80
[2818] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2819] 85 90 95
[2820] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[2821] 100 105 110
[2822] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[2823] 115 120 125
[2824] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[2825] 130 135 140
[2826] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2827] 145 150 155 160
[2828] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[2829] 165 170 175
[2830] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[2831] 180 185 190
[2832] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[2833] 195 200 205
[2834] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Pro
[2835] 210 215 220
[2836] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
[2837] 225 230 235 240
[2838] Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile
[2839] 245 250 255
[2840] Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp
[2841] 260 265 270
[2842] Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn
[2843] 275 280 285
[2844] Pro Val Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val
[2845] 290 295 300
[2846] Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser

[2847] 305 310 315 320
[2848] Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly
[2849] 325 330 335
[2850] Tyr Thr Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2851] 340 345 350
[2852] <210> 49
[2853] <211> 339
[2854] <212> PRT
[2855] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2856] <220>
[2857] <223> IgG2 Her2/CD47轻链
[2858] <400> 49
[2859] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2860] 1 5 10 15
[2861] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[2862] 20 25 30
[2863] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2864] 35 40 45
[2865] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2866] 50 55 60
[2867] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2868] 65 70 75 80
[2869] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[2870] 85 90 95
[2871] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2872] 100 105 110
[2873] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2874] 115 120 125
[2875] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2876] 130 135 140
[2877] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2878] 145 150 155 160
[2879] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2880] 165 170 175
[2881] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2882] 180 185 190
[2883] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2884] 195 200 205
[2885] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

[2886] 210 215 220

[2887] Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val

[2888] 225 230 235 240

[2889] Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu

[2890] 245 250 255

[2891] Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro

[2892] 260 265 270

[2893] Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser

[2894] 275 280 285

[2895] Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[2896] 290 295 300

[2897] Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

[2898] 305 310 315 320

[2899] Phe Gln Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

[2900] 325 330 335

[2901] Glu Ile Lys

[2902] <210> 50

[2903] <211> 352

[2904] <212> PRT

[2905] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2906] <220>

[2907] <223> IgG2 Her2/CD47重链

[2908] <400> 50

[2909] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[2910] 1 5 10 15

[2911] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

[2912] 20 25 30

[2913] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[2914] 35 40 45

[2915] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

[2916] 50 55 60

[2917] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

[2918] 65 70 75 80

[2919] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2920] 85 90 95

[2921] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

[2922] 100 105 110

[2923] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[2924] 115 120 125

[2925] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[2926] 130 135 140
[2927] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[2928] 145 150 155 160
[2929] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[2930] 165 170 175
[2931] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[2932] 180 185 190
[2933] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[2934] 195 200 205
[2935] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Pro
[2936] 210 215 220
[2937] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
[2938] 225 230 235 240
[2939] Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile
[2940] 245 250 255
[2941] Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp
[2942] 260 265 270
[2943] Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn
[2944] 275 280 285
[2945] Pro Val Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val
[2946] 290 295 300
[2947] Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser
[2948] 305 310 315 320
[2949] Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly
[2950] 325 330 335
[2951] Tyr Thr Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2952] 340 345 350
[2953] <210> 51
[2954] <211> 339
[2955] <212> PRT
[2956] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2957] <220>
[2958] <223> IgG2 Her2/CD47轻链
[2959] <400> 51
[2960] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2961] 1 5 10 15
[2962] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[2963] 20 25 30

[2964] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2965] 35 40 45
[2966] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2967] 50 55 60
[2968] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2969] 65 70 75 80
[2970] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[2971] 85 90 95
[2972] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2973] 100 105 110
[2974] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2975] 115 120 125
[2976] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2977] 130 135 140
[2978] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2979] 145 150 155 160
[2980] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2981] 165 170 175
[2982] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2983] 180 185 190
[2984] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2985] 195 200 205
[2986] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly
[2987] 210 215 220
[2988] Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
[2989] 225 230 235 240
[2990] Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
[2991] 245 250 255
[2992] Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
[2993] 260 265 270
[2994] Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser
[2995] 275 280 285
[2996] Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
[2997] 290 295 300
[2998] Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
[2999] 305 310 315 320
[3000] Phe Gln Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
[3001] 325 330 335
[3002] Glu Ile Lys

[3003] <210> 52

[3004] <211> 352

[3005] <212> PRT

[3006] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3007] <220>

[3008] <223> IgG2 Her2/CD47重链

[3009] <400> 52

[3010] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[3011] 1 5 10 15

[3012] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

[3013] 20 25 30

[3014] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[3015] 35 40 45

[3016] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

[3017] 50 55 60

[3018] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

[3019] 65 70 75 80

[3020] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3021] 85 90 95

[3022] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

[3023] 100 105 110

[3024] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[3025] 115 120 125

[3026] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[3027] 130 135 140

[3028] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[3029] 145 150 155 160

[3030] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[3031] 165 170 175

[3032] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[3033] 180 185 190

[3034] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[3035] 195 200 205

[3036] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Pro

[3037] 210 215 220

[3038] Pro Cys Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

[3039] 225 230 235 240

[3040] Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile

[3041] 245 250 255

[3042] Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp
[3043] 260 265 270
[3044] Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn
[3045] 275 280 285
[3046] Pro Val Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val
[3047] 290 295 300
[3048] Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser
[3049] 305 310 315 320
[3050] Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly
[3051] 325 330 335
[3052] Tyr Thr Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3053] 340 345 350
[3054] <210> 53
[3055] <211> 339
[3056] <212> PRT
[3057] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3058] <220>
[3059] <223> IgG2 Her2/CD47轻链
[3060] <400> 53
[3061] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3062] 1 5 10 15
[3063] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[3064] 20 25 30
[3065] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3066] 35 40 45
[3067] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3068] 50 55 60
[3069] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3070] 65 70 75 80
[3071] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[3072] 85 90 95
[3073] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3074] 100 105 110
[3075] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3076] 115 120 125
[3077] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3078] 130 135 140
[3079] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3080] 145 150 155 160

[3081] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3082] 165 170 175
[3083] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3084] 180 185 190
[3085] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3086] 195 200 205
[3087] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[3088] 210 215 220
[3089] Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
[3090] 225 230 235 240
[3091] Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
[3092] 245 250 255
[3093] Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
[3094] 260 265 270
[3095] Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser
[3096] 275 280 285
[3097] Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
[3098] 290 295 300
[3099] Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
[3100] 305 310 315 320
[3101] Phe Gln Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
[3102] 325 330 335
[3103] Glu Ile Lys
[3104] <210> 54
[3105] <211> 352
[3106] <212> PRT
[3107] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3108] <220>
[3109] <223> IgG2 Her2/CD47重链
[3110] <400> 54
[3111] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3112] 1 5 10 15
[3113] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[3114] 20 25 30
[3115] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3116] 35 40 45
[3117] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[3118] 50 55 60
[3119] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

[3120] 65 70 75 80
[3121] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3122] 85 90 95
[3123] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[3124] 100 105 110
[3125] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[3126] 115 120 125
[3127] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[3128] 130 135 140
[3129] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[3130] 145 150 155 160
[3131] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[3132] 165 170 175
[3133] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[3134] 180 185 190
[3135] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[3136] 195 200 205
[3137] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Pro
[3138] 210 215 220
[3139] Pro Cys Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
[3140] 225 230 235 240
[3141] Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile
[3142] 245 250 255
[3143] Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp
[3144] 260 265 270
[3145] Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn
[3146] 275 280 285
[3147] Pro Val Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val
[3148] 290 295 300
[3149] Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser
[3150] 305 310 315 320
[3151] Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly
[3152] 325 330 335
[3153] Tyr Thr Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3154] 340 345 350
[3155] <210> 55
[3156] <211> 339
[3157] <212> PRT
[3158] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3159] <220>

[3160] <223> IgG2 Her2/CD47轻链

[3161] <400> 55

[3162] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[3163] 1 5 10 15

[3164] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[3165] 20 25 30

[3166] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[3167] 35 40 45

[3168] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[3169] 50 55 60

[3170] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[3171] 65 70 75 80

[3172] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[3173] 85 90 95

[3174] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[3175] 100 105 110

[3176] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[3177] 115 120 125

[3178] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[3179] 130 135 140

[3180] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[3181] 145 150 155 160

[3182] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[3183] 165 170 175

[3184] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

[3185] 180 185 190

[3186] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[3187] 195 200 205

[3188] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly

[3189] 210 215 220

[3190] Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val

[3191] 225 230 235 240

[3192] Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu

[3193] 245 250 255

[3194] Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro

[3195] 260 265 270

[3196] Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Ser

[3197] 275 280 285

[3198] Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
[3199] 290 295 300
[3200] Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
[3201] 305 310 315 320
[3202] Phe Gln Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
[3203] 325 330 335
[3204] Glu Ile Lys
[3205] <210> 56
[3206] <211> 327
[3207] <212> PRT
[3208] <213> 智人(Homo sapiens)
[3209] <400> 56
[3210] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[3211] 1 5 10 15
[3212] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3213] 20 25 30
[3214] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3215] 35 40 45
[3216] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3217] 50 55 60
[3218] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[3219] 65 70 75 80
[3220] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3221] 85 90 95
[3222] Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
[3223] 100 105 110
[3224] Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3225] 115 120 125
[3226] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3227] 130 135 140
[3228] Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3229] 145 150 155 160
[3230] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[3231] 165 170 175
[3232] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3233] 180 185 190
[3234] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[3235] 195 200 205
[3236] Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

[3237] 210 215 220

[3238] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

[3239] 225 230 235 240

[3240] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

[3241] 245 250 255

[3242] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

[3243] 260 265 270

[3244] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

[3245] 275 280 285

[3246] Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

[3247] 290 295 300

[3248] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

[3249] 305 310 315 320

[3250] Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

[3251] 325

[3252] <210> 57

[3253] <211> 327

[3254] <212> PRT

[3255] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3256] <220>

[3257] <223> 人IgG4(S228P)免疫球蛋白Fc区

[3258] <400> 57

[3259] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

[3260] 1 5 10 15

[3261] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

[3262] 20 25 30

[3263] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

[3264] 35 40 45

[3265] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

[3266] 50 55 60

[3267] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

[3268] 65 70 75 80

[3269] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[3270] 85 90 95

[3271] Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

[3272] 100 105 110

[3273] Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

[3274] 115 120 125

[3275] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

[3276] 130 135 140
[3277] Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3278] 145 150 155 160
[3279] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[3280] 165 170 175
[3281] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3282] 180 185 190
[3283] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[3284] 195 200 205
[3285] Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3286] 210 215 220
[3287] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[3288] 225 230 235 240
[3289] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3290] 245 250 255
[3291] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3292] 260 265 270
[3293] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3294] 275 280 285
[3295] Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[3296] 290 295 300
[3297] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3298] 305 310 315 320
[3299] Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[3300] 325
[3301] <210> 58
[3302] <211> 330
[3303] <212> PRT
[3304] <213> 智人(Homo sapiens)
[3305] <400> 58
[3306] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3307] 1 5 10 15
[3308] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3309] 20 25 30
[3310] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3311] 35 40 45
[3312] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3313] 50 55 60
[3314] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

[3315] 65 70 75 80
[3316] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3317] 85 90 95
[3318] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[3319] 100 105 110
[3320] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[3321] 115 120 125
[3322] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[3323] 130 135 140
[3324] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[3325] 145 150 155 160
[3326] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3327] 165 170 175
[3328] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3329] 180 185 190
[3330] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[3331] 195 200 205
[3332] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3333] 210 215 220
[3334] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[3335] 225 230 235 240
[3336] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[3337] 245 250 255
[3338] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[3339] 260 265 270
[3340] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[3341] 275 280 285
[3342] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3343] 290 295 300
[3344] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3345] 305 310 315 320
[3346] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3347] 325 330
[3348] <210> 59
[3349] <211> 330
[3350] <212> PRT
[3351] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3352] <220>
[3353] <223> 人IgG1-3M免疫球蛋白Fc区

[3354] <400> 59

[3355] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3356] 1 5 10 15
[3357] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3358] 20 25 30
[3359] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3360] 35 40 45
[3361] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3362] 50 55 60
[3363] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3364] 65 70 75 80
[3365] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3366] 85 90 95
[3367] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[3368] 100 105 110
[3369] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[3370] 115 120 125
[3371] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[3372] 130 135 140
[3373] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[3374] 145 150 155 160
[3375] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3376] 165 170 175
[3377] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3378] 180 185 190
[3379] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[3380] 195 200 205
[3381] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3382] 210 215 220
[3383] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[3384] 225 230 235 240
[3385] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[3386] 245 250 255
[3387] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[3388] 260 265 270
[3389] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[3390] 275 280 285
[3391] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3392] 290 295 300

[3393] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3394] 305 310 315 320
[3395] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3396] 325 330
[3397] <210> 60
[3398] <211> 326
[3399] <212> PRT
[3400] <213> 智人(Homo sapiens)
[3401] <400> 60
[3402] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[3403] 1 5 10 15
[3404] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3405] 20 25 30
[3406] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3407] 35 40 45
[3408] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3409] 50 55 60
[3410] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[3411] 65 70 75 80
[3412] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3413] 85 90 95
[3414] Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3415] 100 105 110
[3416] Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[3417] 115 120 125
[3418] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[3419] 130 135 140
[3420] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[3421] 145 150 155 160
[3422] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[3423] 165 170 175
[3424] Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
[3425] 180 185 190
[3426] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
[3427] 195 200 205
[3428] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[3429] 210 215 220
[3430] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[3431] 225 230 235 240

[3432] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[3433] 245 250 255
[3434] Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[3435] 260 265 270
[3436] Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[3437] 275 280 285
[3438] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[3439] 290 295 300
[3440] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[3441] 305 310 315 320
[3442] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3443] 325
[3444] <210> 61
[3445] <211> 330
[3446] <212> PRT
[3447] <213> 智人(Homo sapiens)
[3448] <400> 61
[3449] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3450] 1 5 10 15
[3451] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3452] 20 25 30
[3453] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3454] 35 40 45
[3455] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3456] 50 55 60
[3457] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3458] 65 70 75 80
[3459] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3460] 85 90 95
[3461] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[3462] 100 105 110
[3463] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[3464] 115 120 125
[3465] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[3466] 130 135 140
[3467] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[3468] 145 150 155 160
[3469] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3470] 165 170 175

[3471] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3472] 180 185 190
[3473] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[3474] 195 200 205
[3475] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3476] 210 215 220
[3477] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[3478] 225 230 235 240
[3479] Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[3480] 245 250 255
[3481] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[3482] 260 265 270
[3483] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[3484] 275 280 285
[3485] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[3486] 290 295 300
[3487] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[3488] 305 310 315 320
[3489] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3490] 325 330
[3491] <210> 62
[3492] <211> 329
[3493] <212> PRT
[3494] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3495] <220>
[3496] <223> 人IgG1-3M REEM同种异型免疫球蛋白Fc区
[3497] <400> 62
[3498] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3499] 1 5 10 15
[3500] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3501] 20 25 30
[3502] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3503] 35 40 45
[3504] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3505] 50 55 60
[3506] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3507] 65 70 75 80
[3508] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3509] 85 90 95

[3510] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[3511] 100 105 110
[3512] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[3513] 115 120 125
[3514] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[3515] 130 135 140
[3516] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[3517] 145 150 155 160
[3518] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[3519] 165 170 175
[3520] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[3521] 180 185 190
[3522] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[3523] 195 200 205
[3524] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[3525] 210 215 220
[3526] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[3527] 225 230 235 240
[3528] Met Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[3529] 245 250 255
[3530] Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[3531] 260 265 270
[3532] Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[3533] 275 280 285
[3534] Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[3535] 290 295 300
[3536] Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[3537] 305 310 315 320
[3538] Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3539] 325
[3540] <210> 63
[3541] <211> 323
[3542] <212> PRT
[3543] <213> 智人(Homo sapiens)
[3544] <400> 63
[3545] Met Trp Pro Leu Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ser Ala Cys Cys Gly
[3546] 1 5 10 15
[3547] Ser Ala Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe Thr Phe
[3548] 20 25 30

[3549] Cys Asn Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met Glu Ala
[3550] 35 40 45
[3551] Gln Asn Thr Thr Glu Val Tyr Val Lys Trp Lys Phe Lys Gly Arg Asp
[3552] 50 55 60
[3553] Ile Tyr Thr Phe Asp Gly Ala Leu Asn Lys Ser Thr Val Pro Thr Asp
[3554] 65 70 75 80
[3555] Phe Ser Ser Ala Lys Ile Glu Val Ser Gln Leu Leu Lys Gly Asp Ala
[3556] 85 90 95
[3557] Ser Leu Lys Met Asp Lys Ser Asp Ala Val Ser His Thr Gly Asn Tyr
[3558] 100 105 110
[3559] Thr Cys Glu Val Thr Glu Leu Thr Arg Glu Gly Glu Thr Ile Ile Glu
[3560] 115 120 125
[3561] Leu Lys Tyr Arg Val Val Ser Trp Phe Ser Pro Asn Glu Asn Ile Leu
[3562] 130 135 140
[3563] Ile Val Ile Phe Pro Ile Phe Ala Ile Leu Leu Phe Trp Gly Gln Phe
[3564] 145 150 155 160
[3565] Gly Ile Lys Thr Leu Lys Tyr Arg Ser Gly Gly Met Asp Glu Lys Thr
[3566] 165 170 175
[3567] Ile Ala Leu Leu Val Ala Gly Leu Val Ile Thr Val Ile Val Ile Val
[3568] 180 185 190
[3569] Gly Ala Ile Leu Phe Val Pro Gly Glu Tyr Ser Leu Lys Asn Ala Thr
[3570] 195 200 205
[3571] Gly Leu Gly Leu Ile Val Thr Ser Thr Gly Ile Leu Ile Leu Leu His
[3572] 210 215 220
[3573] Tyr Tyr Val Phe Ser Thr Ala Ile Gly Leu Thr Ser Phe Val Ile Ala
[3574] 225 230 235 240
[3575] Ile Leu Val Ile Gln Val Ile Ala Tyr Ile Leu Ala Val Val Gly Leu
[3576] 245 250 255
[3577] Ser Leu Cys Ile Ala Ala Cys Ile Pro Met His Gly Pro Leu Leu Ile
[3578] 260 265 270
[3579] Ser Gly Leu Ser Ile Leu Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Val Tyr
[3580] 275 280 285
[3581] Met Lys Phe Val Ala Ser Asn Gln Lys Thr Ile Gln Pro Pro Arg Lys
[3582] 290 295 300
[3583] Ala Val Glu Glu Pro Leu Asn Ala Phe Lys Glu Ser Lys Gly Met Met
[3584] 305 310 315 320
[3585] Asn Asp Glu
[3586] <210> 64
[3587] <211> 323

[3588] <212> PRT

[3589] <213> 成束猴(Macaca fascicularis)

[3590] <400> 64

[3591] Met Trp Pro Leu Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ser Ala Cys Cys Gly

[3592] 1 5 10 15

[3593] Ser Ala Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe Thr Phe

[3594] 20 25 30

[3595] Cys Asn Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met Glu Ala

[3596] 35 40 45

[3597] Gln Asn Thr Thr Glu Val Tyr Val Lys Trp Lys Phe Lys Gly Arg Asp

[3598] 50 55 60

[3599] Ile Tyr Thr Phe Asp Gly Ala Leu Asn Lys Ser Thr Ala Pro Ala Asn

[3600] 65 70 75 80

[3601] Phe Ser Ser Ala Lys Ile Glu Val Ser Gln Leu Leu Lys Gly Asp Ala

[3602] 85 90 95

[3603] Ser Leu Lys Met Asp Lys Ser Asp Ala Val Ser His Thr Gly Asn Tyr

[3604] 100 105 110

[3605] Thr Cys Glu Val Thr Glu Leu Thr Arg Glu Gly Glu Thr Ile Ile Glu

[3606] 115 120 125

[3607] Leu Lys Tyr Arg Val Val Ser Trp Phe Ser Pro Asn Glu Asn Ile Leu

[3608] 130 135 140

[3609] Ile Val Ile Phe Pro Ile Phe Ala Ile Leu Leu Phe Trp Gly Gln Phe

[3610] 145 150 155 160

[3611] Gly Ile Lys Thr Leu Lys Tyr Arg Ser Gly Gly Met Asp Glu Lys Thr

[3612] 165 170 175

[3613] Ile Ala Leu Leu Val Ala Gly Leu Met Ile Thr Val Ile Val Ile Val

[3614] 180 185 190

[3615] Gly Ala Ile Leu Phe Val Pro Gly Glu Tyr Ser Leu Lys Asn Ala Thr

[3616] 195 200 205

[3617] Gly Leu Gly Leu Ile Val Thr Ser Thr Gly Ile Leu Ile Leu Leu His

[3618] 210 215 220

[3619] Tyr Tyr Val Phe Ser Thr Ala Ile Gly Leu Thr Ser Phe Val Ile Ala

[3620] 225 230 235 240

[3621] Ile Leu Val Ile Gln Val Ile Ala Tyr Ile Leu Ala Val Val Gly Leu

[3622] 245 250 255

[3623] Ser Leu Cys Ile Ala Ala Cys Ile Pro Met His Gly Pro Leu Leu Ile

[3624] 260 265 270

[3625] Ser Gly Leu Ser Ile Leu Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Val Tyr

[3626] 275 280 285

[3627] Met Lys Phe Val Ala Ser Asn Gln Lys Thr Ile Gln Pro Pro Arg Lys
[3628] 290 295 300
[3629] Ala Val Glu Glu Pro Leu Asn Ala Phe Lys Glu Ser Lys Gly Met Met
[3630] 305 310 315 320
[3631] Asn Asp Glu
[3632] <210> 65
[3633] <211> 5
[3634] <212> PRT
[3635] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3636] <220>
[3637] <223> 免疫球蛋白恒定区
[3638] <400> 65
[3639] Arg Asp Glu Leu Thr
[3640] 1 5
[3641] <210> 66
[3642] <211> 4
[3643] <212> PRT
[3644] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3645] <220>
[3646] <223> 免疫球蛋白恒定区
[3647] <400> 66
[3648] Arg Glu Glu Met
[3649] 1
[3650] <210> 67
[3651] <211> 1390
[3652] <212> PRT
[3653] <213> 智人(Homo sapiens)
[3654] <400> 67
[3655] Met Lys Ala Pro Ala Val Leu Ala Pro Gly Ile Leu Val Leu Leu Phe
[3656] 1 5 10 15
[3657] Thr Leu Val Gln Arg Ser Asn Gly Glu Cys Lys Glu Ala Leu Ala Lys
[3658] 20 25 30
[3659] Ser Glu Met Asn Val Asn Met Lys Tyr Gln Leu Pro Asn Phe Thr Ala
[3660] 35 40 45
[3661] Glu Thr Pro Ile Gln Asn Val Ile Leu His Glu His His Ile Phe Leu
[3662] 50 55 60
[3663] Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Tyr Val Leu Asn Glu Glu Asp Leu Gln Lys
[3664] 65 70 75 80
[3665] Val Ala Glu Tyr Lys Thr Gly Pro Val Leu Glu His Pro Asp Cys Phe

[3666] 85 90 95
[3667] Pro Cys Gln Asp Cys Ser Ser Lys Ala Asn Leu Ser Gly Gly Val Trp
[3668] 100 105 110
[3669] Lys Asp Asn Ile Asn Met Ala Leu Val Val Asp Thr Tyr Tyr Asp Asp
[3670] 115 120 125
[3671] Gln Leu Ile Ser Cys Gly Ser Val Asn Arg Gly Thr Cys Gln Arg His
[3672] 130 135 140
[3673] Val Phe Pro His Asn His Thr Ala Asp Ile Gln Ser Glu Val His Cys
[3674] 145 150 155 160
[3675] Ile Phe Ser Pro Gln Ile Glu Glu Pro Ser Gln Cys Pro Asp Cys Val
[3676] 165 170 175
[3677] Val Ser Ala Leu Gly Ala Lys Val Leu Ser Ser Val Lys Asp Arg Phe
[3678] 180 185 190
[3679] Ile Asn Phe Phe Val Gly Asn Thr Ile Asn Ser Ser Tyr Phe Pro Asp
[3680] 195 200 205
[3681] His Pro Leu His Ser Ile Ser Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Lys Asp
[3682] 210 215 220
[3683] Gly Phe Met Phe Leu Thr Asp Gln Ser Tyr Ile Asp Val Leu Pro Glu
[3684] 225 230 235 240
[3685] Phe Arg Asp Ser Tyr Pro Ile Lys Tyr Val His Ala Phe Glu Ser Asn
[3686] 245 250 255
[3687] Asn Phe Ile Tyr Phe Leu Thr Val Gln Arg Glu Thr Leu Asp Ala Gln
[3688] 260 265 270
[3689] Thr Phe His Thr Arg Ile Ile Arg Phe Cys Ser Ile Asn Ser Gly Leu
[3690] 275 280 285
[3691] His Ser Tyr Met Glu Met Pro Leu Glu Cys Ile Leu Thr Glu Lys Arg
[3692] 290 295 300
[3693] Lys Lys Arg Ser Thr Lys Lys Glu Val Phe Asn Ile Leu Gln Ala Ala
[3694] 305 310 315 320
[3695] Tyr Val Ser Lys Pro Gly Ala Gln Leu Ala Arg Gln Ile Gly Ala Ser
[3696] 325 330 335
[3697] Leu Asn Asp Asp Ile Leu Phe Gly Val Phe Ala Gln Ser Lys Pro Asp
[3698] 340 345 350
[3699] Ser Ala Glu Pro Met Asp Arg Ser Ala Met Cys Ala Phe Pro Ile Lys
[3700] 355 360 365
[3701] Tyr Val Asn Asp Phe Phe Asn Lys Ile Val Asn Lys Asn Asn Val Arg
[3702] 370 375 380
[3703] Cys Leu Gln His Phe Tyr Gly Pro Asn His Glu His Cys Phe Asn Arg
[3704] 385 390 395 400

[3705] Thr Leu Leu Arg Asn Ser Ser Gly Cys Glu Ala Arg Arg Asp Glu Tyr
[3706] 405 410 415
[3707] Arg Thr Glu Phe Thr Thr Ala Leu Gln Arg Val Asp Leu Phe Met Gly
[3708] 420 425 430
[3709] Gln Phe Ser Glu Val Leu Leu Thr Ser Ile Ser Thr Phe Ile Lys Gly
[3710] 435 440 445
[3711] Asp Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gly Thr Ser Glu Gly Arg Phe Met Gln
[3712] 450 455 460
[3713] Val Val Val Ser Arg Ser Gly Pro Ser Thr Pro His Val Asn Phe Leu
[3714] 465 470 475 480
[3715] Leu Asp Ser His Pro Val Ser Pro Glu Val Ile Val Glu His Thr Leu
[3716] 485 490 495
[3717] Asn Gln Asn Gly Tyr Thr Leu Val Ile Thr Gly Lys Lys Ile Thr Lys
[3718] 500 505 510
[3719] Ile Pro Leu Asn Gly Leu Gly Cys Arg His Phe Gln Ser Cys Ser Gln
[3720] 515 520 525
[3721] Cys Leu Ser Ala Pro Pro Phe Val Gln Cys Gly Trp Cys His Asp Lys
[3722] 530 535 540
[3723] Cys Val Arg Ser Glu Glu Cys Leu Ser Gly Thr Trp Thr Gln Gln Ile
[3724] 545 550 555 560
[3725] Cys Leu Pro Ala Ile Tyr Lys Val Phe Pro Asn Ser Ala Pro Leu Glu
[3726] 565 570 575
[3727] Gly Gly Thr Arg Leu Thr Ile Cys Gly Trp Asp Phe Gly Phe Arg Arg
[3728] 580 585 590
[3729] Asn Asn Lys Phe Asp Leu Lys Lys Thr Arg Val Leu Leu Gly Asn Glu
[3730] 595 600 605
[3731] Ser Cys Thr Leu Thr Leu Ser Glu Ser Thr Met Asn Thr Leu Lys Cys
[3732] 610 615 620
[3733] Thr Val Gly Pro Ala Met Asn Lys His Phe Asn Met Ser Ile Ile Ile
[3734] 625 630 635 640
[3735] Ser Asn Gly His Gly Thr Thr Gln Tyr Ser Thr Phe Ser Tyr Val Asp
[3736] 645 650 655
[3737] Pro Val Ile Thr Ser Ile Ser Pro Lys Tyr Gly Pro Met Ala Gly Gly
[3738] 660 665 670
[3739] Thr Leu Leu Thr Leu Thr Gly Asn Tyr Leu Asn Ser Gly Asn Ser Arg
[3740] 675 680 685
[3741] His Ile Ser Ile Gly Gly Lys Thr Cys Thr Leu Lys Ser Val Ser Asn
[3742] 690 695 700
[3743] Ser Ile Leu Glu Cys Tyr Thr Pro Ala Gln Thr Ile Ser Thr Glu Phe

[3744] 705 710 715 720
[3745] Ala Val Lys Leu Lys Ile Asp Leu Ala Asn Arg Glu Thr Ser Ile Phe
[3746] 725 730 735
[3747] Ser Tyr Arg Glu Asp Pro Ile Val Tyr Glu Ile His Pro Thr Lys Ser
[3748] 740 745 750
[3749] Phe Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Gly Val Gly Lys Asn Leu Asn
[3750] 755 760 765
[3751] Ser Val Ser Val Pro Arg Met Val Ile Asn Val His Glu Ala Gly Arg
[3752] 770 775 780
[3753] Asn Phe Thr Val Ala Cys Gln His Arg Ser Asn Ser Glu Ile Ile Cys
[3754] 785 790 795 800
[3755] Cys Thr Thr Pro Ser Leu Gln Gln Leu Asn Leu Gln Leu Pro Leu Lys
[3756] 805 810 815
[3757] Thr Lys Ala Phe Phe Met Leu Asp Gly Ile Leu Ser Lys Tyr Phe Asp
[3758] 820 825 830
[3759] Leu Ile Tyr Val His Asn Pro Val Phe Lys Pro Phe Glu Lys Pro Val
[3760] 835 840 845
[3761] Met Ile Ser Met Gly Asn Glu Asn Val Leu Glu Ile Lys Gly Asn Asp
[3762] 850 855 860
[3763] Ile Asp Pro Glu Ala Val Lys Gly Glu Val Leu Lys Val Gly Asn Lys
[3764] 865 870 875 880
[3765] Ser Cys Glu Asn Ile His Leu His Ser Glu Ala Val Leu Cys Thr Val
[3766] 885 890 895
[3767] Pro Asn Asp Leu Leu Lys Leu Asn Ser Glu Leu Asn Ile Glu Trp Lys
[3768] 900 905 910
[3769] Gln Ala Ile Ser Ser Thr Val Leu Gly Lys Val Ile Val Gln Pro Asp
[3770] 915 920 925
[3771] Gln Asn Phe Thr Gly Leu Ile Ala Gly Val Val Ser Ile Ser Thr Ala
[3772] 930 935 940
[3773] Leu Leu Leu Leu Leu Gly Phe Phe Leu Trp Leu Lys Lys Arg Lys Gln
[3774] 945 950 955 960
[3775] Ile Lys Asp Leu Gly Ser Glu Leu Val Arg Tyr Asp Ala Arg Val His
[3776] 965 970 975
[3777] Thr Pro His Leu Asp Arg Leu Val Ser Ala Arg Ser Val Ser Pro Thr
[3778] 980 985 990
[3779] Thr Glu Met Val Ser Asn Glu Ser Val Asp Tyr Arg Ala Thr Phe Pro
[3780] 995 1000 1005
[3781] Glu Asp Gln Phe Pro Asn Ser Ser Gln Asn Gly Ser Cys Arg Gln
[3782] 1010 1015 1020

[3783] Val Gln Tyr Pro Leu Thr Asp Met Ser Pro Ile Leu Thr Ser Gly
[3784] 1025 1030 1035
[3785] Asp Ser Asp Ile Ser Ser Pro Leu Leu Gln Asn Thr Val His Ile
[3786] 1040 1045 1050
[3787] Asp Leu Ser Ala Leu Asn Pro Glu Leu Val Gln Ala Val Gln His
[3788] 1055 1060 1065
[3789] Val Val Ile Gly Pro Ser Ser Leu Ile Val His Phe Asn Glu Val
[3790] 1070 1075 1080
[3791] Ile Gly Arg Gly His Phe Gly Cys Val Tyr His Gly Thr Leu Leu
[3792] 1085 1090 1095
[3793] Asp Asn Asp Gly Lys Lys Ile His Cys Ala Val Lys Ser Leu Asn
[3794] 1100 1105 1110
[3795] Arg Ile Thr Asp Ile Gly Glu Val Ser Gln Phe Leu Thr Glu Gly
[3796] 1115 1120 1125
[3797] Ile Ile Met Lys Asp Phe Ser His Pro Asn Val Leu Ser Leu Leu
[3798] 1130 1135 1140
[3799] Gly Ile Cys Leu Arg Ser Glu Gly Ser Pro Leu Val Val Leu Pro
[3800] 1145 1150 1155
[3801] Tyr Met Lys His Gly Asp Leu Arg Asn Phe Ile Arg Asn Glu Thr
[3802] 1160 1165 1170
[3803] His Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Gly Phe Gly Leu Gln Val
[3804] 1175 1180 1185
[3805] Ala Lys Gly Met Lys Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Phe Val His Arg
[3806] 1190 1195 1200
[3807] Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Lys Phe Thr Val
[3808] 1205 1210 1215
[3809] Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Met Tyr Asp Lys Glu
[3810] 1220 1225 1230
[3811] Tyr Tyr Ser Val His Asn Lys Thr Gly Ala Lys Leu Pro Val Lys
[3812] 1235 1240 1245
[3813] Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Gln Lys Phe Thr Thr Lys
[3814] 1250 1255 1260
[3815] Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Met Thr
[3816] 1265 1270 1275
[3817] Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Pro Asp Val Asn Thr Phe Asp Ile Thr
[3818] 1280 1285 1290
[3819] Val Tyr Leu Leu Gln Gly Arg Arg Leu Leu Gln Pro Glu Tyr Cys
[3820] 1295 1300 1305
[3821] Pro Asp Pro Leu Tyr Glu Val Met Leu Lys Cys Trp His Pro Lys

[3822] 1310 1315 1320
[3823] Ala Glu Met Arg Pro Ser Phe Ser Glu Leu Val Ser Arg Ile Ser
[3824] 1325 1330 1335
[3825] Ala Ile Phe Ser Thr Phe Ile Gly Glu His Tyr Val His Val Asn
[3826] 1340 1345 1350
[3827] Ala Thr Tyr Val Asn Val Lys Cys Val Ala Pro Tyr Pro Ser Leu
[3828] 1355 1360 1365
[3829] Leu Ser Ser Glu Asp Asn Ala Asp Asp Glu Val Asp Thr Arg Pro
[3830] 1370 1375 1380
[3831] Ala Ser Phe Trp Glu Thr Ser
[3832] 1385 1390
[3833] <210> 68
[3834] <211> 1381
[3835] <212> PRT
[3836] <213> 成束猴(Macaca fascicularis)
[3837] <400> 68
[3838] Met Lys Ala Pro Ala Val Leu Val Pro Gly Ile Leu Val Leu Leu Phe
[3839] 1 5 10 15
[3840] Thr Leu Val Gln Arg Ser Asn Gly Glu Cys Lys Glu Ala Leu Ala Lys
[3841] 20 25 30
[3842] Ser Glu Met Asn Val Asn Met Lys Tyr Gln Leu Pro Asn Phe Thr Ala
[3843] 35 40 45
[3844] Glu Thr Ala Ile Gln Asn Val Ile Leu His Glu His His Ile Phe Leu
[3845] 50 55 60
[3846] Gly Ala Thr Asn Tyr Ile Tyr Val Leu Asn Glu Glu Asp Leu Gln Lys
[3847] 65 70 75 80
[3848] Val Ala Glu Tyr Lys Thr Gly Pro Val Leu Glu His Pro Asp Cys Phe
[3849] 85 90 95
[3850] Pro Cys Gln Asp Cys Ser Ser Lys Ala Asn Leu Ser Gly Gly Val Trp
[3851] 100 105 110
[3852] Lys Asp Asn Ile Asn Met Ala Leu Val Val Asp Thr Tyr Tyr Asp Asp
[3853] 115 120 125
[3854] Gln Leu Ile Ser Cys Gly Ser Val Asn Arg Gly Thr Cys Gln Arg His
[3855] 130 135 140
[3856] Val Phe Pro His Asn His Thr Ala Asp Ile Gln Ser Glu Val His Cys
[3857] 145 150 155 160
[3858] Ile Phe Ser Pro Gln Ile Glu Glu Pro Asn Gln Cys Pro Asp Cys Val
[3859] 165 170 175
[3860] Val Ser Ala Leu Gly Ala Lys Val Leu Ser Ser Val Lys Asp Arg Phe

[3861] 180 185 190
[3862] Ile Asn Phe Phe Val Gly Asn Thr Ile Asn Ser Ser Tyr Phe Pro His
[3863] 195 200 205
[3864] His Pro Leu His Ser Ile Ser Val Arg Arg Leu Lys Glu Thr Lys Asp
[3865] 210 215 220
[3866] Gly Phe Met Phe Leu Thr Asp Gln Ser Tyr Ile Asp Val Leu Pro Glu
[3867] 225 230 235 240
[3868] Phe Arg Asp Ser Tyr Pro Ile Lys Tyr Ile His Ala Phe Glu Ser Asn
[3869] 245 250 255
[3870] Asn Phe Ile Tyr Phe Leu Thr Val Gln Arg Glu Thr Leu Asn Ala Gln
[3871] 260 265 270
[3872] Thr Phe His Thr Arg Ile Ile Arg Phe Cys Ser Leu Asn Ser Gly Leu
[3873] 275 280 285
[3874] His Ser Tyr Met Glu Met Pro Leu Glu Cys Ile Leu Thr Glu Lys Arg
[3875] 290 295 300
[3876] Lys Lys Arg Ser Thr Lys Lys Glu Val Phe Asn Ile Leu Gln Ala Ala
[3877] 305 310 315 320
[3878] Tyr Val Ser Lys Pro Gly Ala Gln Leu Ala Arg Gln Ile Gly Ala Ser
[3879] 325 330 335
[3880] Leu Asn Asp Asp Ile Leu Phe Gly Val Phe Ala Gln Ser Lys Pro Asp
[3881] 340 345 350
[3882] Ser Ala Glu Pro Met Asp Arg Ser Ala Met Cys Ala Phe Pro Ile Lys
[3883] 355 360 365
[3884] Tyr Val Asn Asp Phe Phe Asn Lys Ile Val Asn Lys Asn Asn Val Arg
[3885] 370 375 380
[3886] Cys Leu Gln His Phe Tyr Gly Pro Asn His Glu His Cys Phe Asn Arg
[3887] 385 390 395 400
[3888] Thr Leu Leu Arg Asn Ser Ser Gly Cys Glu Ala Arg Arg Asp Glu Tyr
[3889] 405 410 415
[3890] Arg Ala Glu Phe Thr Thr Ala Leu Gln Arg Val Asp Leu Phe Met Gly
[3891] 420 425 430
[3892] Gln Phe Ser Glu Val Leu Leu Thr Ser Ile Ser Thr Phe Val Lys Gly
[3893] 435 440 445
[3894] Asp Leu Thr Ile Ala Asn Leu Gly Thr Ser Glu Gly Arg Phe Met Gln
[3895] 450 455 460
[3896] Val Val Val Ser Arg Ser Gly Pro Ser Thr Pro His Val Asn Phe Leu
[3897] 465 470 475 480
[3898] Leu Asp Ser His Pro Val Ser Pro Glu Val Ile Val Glu His Pro Leu
[3899] 485 490 495

[3900] Asn Gln Asn Gly Tyr Thr Leu Val Val Thr Gly Lys Lys Ile Thr Lys
[3901] 500 505 510
[3902] Ile Pro Leu Asn Gly Leu Gly Cys Arg His Phe Gln Ser Cys Ser Gln
[3903] 515 520 525
[3904] Cys Leu Ser Ala Pro Pro Phe Val Gln Cys Gly Trp Cys His Asp Lys
[3905] 530 535 540
[3906] Cys Val Arg Ser Glu Glu Cys Pro Ser Gly Thr Trp Thr Gln Gln Ile
[3907] 545 550 555 560
[3908] Cys Leu Pro Ala Ile Tyr Lys Val Phe Pro Thr Ser Ala Pro Leu Glu
[3909] 565 570 575
[3910] Gly Gly Thr Arg Leu Thr Ile Cys Gly Trp Asp Phe Gly Phe Arg Arg
[3911] 580 585 590
[3912] Asn Asn Lys Phe Asp Leu Lys Lys Thr Arg Val Leu Leu Gly Asn Glu
[3913] 595 600 605
[3914] Ser Cys Thr Leu Thr Leu Ser Glu Ser Thr Met Asn Thr Leu Lys Cys
[3915] 610 615 620
[3916] Thr Val Gly Pro Ala Met Asn Lys His Phe Asn Met Ser Ile Ile Ile
[3917] 625 630 635 640
[3918] Ser Asn Gly His Gly Thr Thr Gln Tyr Ser Thr Phe Ser Tyr Val Asp
[3919] 645 650 655
[3920] Pro Ile Ile Thr Ser Ile Ser Pro Lys Tyr Gly Pro Met Ala Gly Gly
[3921] 660 665 670
[3922] Thr Leu Leu Thr Leu Thr Gly Asn Tyr Leu Asn Ser Gly Asn Ser Arg
[3923] 675 680 685
[3924] His Ile Ser Ile Gly Gly Lys Thr Cys Thr Leu Lys Ser Val Ser Asn
[3925] 690 695 700
[3926] Ser Ile Leu Glu Cys Tyr Thr Pro Ala Gln Thr Ile Ser Thr Glu Phe
[3927] 705 710 715 720
[3928] Ala Val Lys Leu Lys Ile Asp Leu Ala Asn Arg Glu Thr Ser Ile Phe
[3929] 725 730 735
[3930] Ser Tyr Arg Glu Asp Pro Ile Val Tyr Glu Ile His Pro Thr Lys Ser
[3931] 740 745 750
[3932] Phe Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ile Thr Gly Val Gly Lys Asn Leu His
[3933] 755 760 765
[3934] Ser Val Ser Val Pro Arg Met Val Ile Asn Val His Glu Ala Gly Arg
[3935] 770 775 780
[3936] Asn Phe Thr Val Ala Cys Gln His Arg Ser Asn Ser Glu Ile Ile Cys
[3937] 785 790 795 800
[3938] Cys Thr Thr Pro Ser Leu Gln Gln Leu Asn Leu Gln Leu Pro Leu Lys

[3939] 805 810 815

[3940] Thr Lys Ala Phe Phe Met Leu Asp Gly Ile Leu Ser Lys Tyr Phe Asp

[3941] 820 825 830

[3942] Leu Ile Tyr Val His Asn Pro Val Phe Lys Pro Phe Glu Lys Pro Val

[3943] 835 840 845

[3944] Met Ile Ser Met Gly Asn Glu Asn Val Leu Glu Ile Lys Gly Asn Asp

[3945] 850 855 860

[3946] Ile Asp Pro Glu Ala Val Lys Gly Glu Val Leu Lys Val Gly Asn Lys

[3947] 865 870 875 880

[3948] Ser Cys Glu Asn Ile His Leu His Ser Glu Ala Val Leu Cys Thr Val

[3949] 885 890 895

[3950] Pro Asn Asp Leu Leu Lys Leu Asn Ser Glu Leu Asn Ile Glu Trp Lys

[3951] 900 905 910

[3952] Gln Ala Ile Ser Ser Thr Val Leu Gly Lys Val Ile Val Gln Pro Asp

[3953] 915 920 925

[3954] Gln Asn Phe Thr Gly Leu Ile Ala Gly Val Val Ser Ile Ser Ile Ala

[3955] 930 935 940

[3956] Leu Leu Leu Leu Leu Gly Leu Phe Leu Trp Leu Lys Lys Arg Lys Gln

[3957] 945 950 955 960

[3958] Ile Lys Asp Leu Gly Ser Glu Leu Val Arg Tyr Asp Ala Arg Val His

[3959] 965 970 975

[3960] Thr Pro His Leu Asp Arg Leu Val Ser Ala Arg Ser Val Ser Pro Thr

[3961] 980 985 990

[3962] Thr Glu Met Val Ser Asn Glu Ser Val Asp Tyr Arg Ala Thr Phe Pro

[3963] 995 1000 1005

[3964] Glu Asp Gln Phe Pro Asn Ser Ser Gln Asn Gly Ser Cys Arg Gln

[3965] 1010 1015 1020

[3966] Val Gln Tyr Pro Leu Thr Asp Met Ser Pro Ile Leu Thr Ser Gly

[3967] 1025 1030 1035

[3968] Asp Ser Asp Ile Ser Ser Pro Leu Leu Gln Asn Thr Val His Ile

[3969] 1040 1045 1050

[3970] Asp Leu Ser Ala Leu Asn Pro Glu Leu Val Gln Ala Val Gln His

[3971] 1055 1060 1065

[3972] Val Val Ile Gly Pro Ser Ser Leu Ile Val His Phe Asn Glu Val

[3973] 1070 1075 1080

[3974] Ile Gly Arg Gly His Phe Gly Cys Val Tyr His Gly Thr Leu Leu

[3975] 1085 1090 1095

[3976] Asp Asn Asp Gly Lys Lys Ile His Cys Ala Val Lys Ser Leu Asn

[3977] 1100 1105 1110

[3978] Arg Ile Thr Asp Ile Gly Glu Val Ser Gln Phe Leu Thr Glu Gly
[3979] 1115 1120 1125
[3980] Ile Ile Met Lys Asp Phe Ser His Pro Asn Val Leu Ser Leu Leu
[3981] 1130 1135 1140
[3982] Gly Ile Cys Leu Arg Ser Glu Gly Ser Pro Leu Val Val Leu Pro
[3983] 1145 1150 1155
[3984] Tyr Met Lys His Gly Asp Leu Arg Asn Phe Ile Arg Asn Glu Thr
[3985] 1160 1165 1170
[3986] His Asn Pro Thr Val Lys Asp Leu Ile Gly Phe Gly Leu Gln Val
[3987] 1175 1180 1185
[3988] Ala Lys Gly Met Lys Tyr Leu Ala Ser Lys Lys Phe Val His Arg
[3989] 1190 1195 1200
[3990] Asp Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asp Glu Lys Phe Thr Val
[3991] 1205 1210 1215
[3992] Lys Val Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Met Tyr Asp Lys Glu
[3993] 1220 1225 1230
[3994] Tyr Tyr Ser Val His Asn Lys Thr Gly Ala Lys Leu Pro Val Lys
[3995] 1235 1240 1245
[3996] Trp Met Ala Leu Glu Ser Leu Gln Thr Gln Lys Phe Thr Thr Lys
[3997] 1250 1255 1260
[3998] Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Leu Met Thr
[3999] 1265 1270 1275
[4000] Arg Gly Ala Pro Pro Tyr Pro Asp Val Asn Thr Phe Asp Ile Thr
[4001] 1280 1285 1290
[4002] Val Tyr Leu Leu Gln Gly Arg Arg Leu Leu Gln Pro Glu Tyr Cys
[4003] 1295 1300 1305
[4004] Pro Asp Pro Leu Tyr Glu Val Met Leu Lys Cys Trp His Pro Lys
[4005] 1310 1315 1320
[4006] Ala Glu Met Arg Pro Ser Phe Ser Glu Leu Val Ser Arg Ile Ser
[4007] 1325 1330 1335
[4008] Ala Ile Phe Ser Thr Phe Ile Gly Glu His Tyr Val His Val Asn
[4009] 1340 1345 1350
[4010] Ala Thr Tyr Val Asn Val Lys Cys Val Ala Pro Tyr Pro Ser Leu
[4011] 1355 1360 1365
[4012] Leu Ser Ser Glu Asp Asn Ala Asp Asp Glu Val Asp Thr
[4013] 1370 1375 1380
[4014] <210> 69
[4015] <211> 11
[4016] <212> PRT

[4017] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4018] <220>
[4019] <223> 肽接头
[4020] <400> 69
[4021] Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[4022] 1 5 10
[4023] <210> 70
[4024] <211> 11
[4025] <212> PRT
[4026] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4027] <220>
[4028] <223> 肽接头
[4029] <400> 70
[4030] Gly Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Pro Ser
[4031] 1 5 10
[4032] <210> 71
[4033] <211> 13
[4034] <212> PRT
[4035] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4036] <220>
[4037] <223> 肽接头
[4038] <400> 71
[4039] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[4040] 1 5 10
[4041] <210> 72
[4042] <211> 13
[4043] <212> PRT
[4044] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4045] <220>
[4046] <223> 肽接头
[4047] <400> 72
[4048] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Pro Ser
[4049] 1 5 10
[4050] <210> 73
[4051] <211> 694
[4052] <212> PRT
[4053] <213> 人工序列Fc-Her2/CD3(34)重链
[4054] <400> 73
[4055] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe

[4056] 1 5 10 15
[4057] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[4058] 20 25 30
[4059] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[4060] 35 40 45
[4061] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[4062] 50 55 60
[4063] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[4064] 65 70 75 80
[4065] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[4066] 85 90 95
[4067] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[4068] 100 105 110
[4069] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[4070] 115 120 125
[4071] Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
[4072] 130 135 140
[4073] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[4074] 145 150 155 160
[4075] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[4076] 165 170 175
[4077] Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[4078] 180 185 190
[4079] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[4080] 195 200 205
[4081] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Pro Ala
[4082] 210 215 220
[4083] Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
[4084] 225 230 235 240
[4085] Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
[4086] 245 250 255
[4087] Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala
[4088] 260 265 270
[4089] Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly
[4090] 275 280 285
[4091] Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala
[4092] 290 295 300
[4093] Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
[4094] 305 310 315 320

[4095] Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe
[4096] 325 330 335
[4097] Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4098] 340 345 350
[4099] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[4100] 355 360 365
[4101] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[4102] 370 375 380
[4103] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[4104] 385 390 395 400
[4105] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[4106] 405 410 415
[4107] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[4108] 420 425 430
[4109] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[4110] 435 440 445
[4111] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly
[4112] 450 455 460
[4113] Gly Ser Glu Val Lys Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
[4114] 465 470 475 480
[4115] Lys Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
[4116] 485 490 495
[4117] Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[4118] 500 505 510
[4119] Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
[4120] 515 520 525
[4121] Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln
[4122] 530 535 540
[4123] Ser Ile Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
[4124] 545 550 555 560
[4125] Met Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser
[4126] 565 570 575
[4127] Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
[4128] 580 585 590
[4129] Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
[4130] 595 600 605
[4131] Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
[4132] 610 615 620
[4133] Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

625 630 635 640
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
645 650 655
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
660 665 670
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
675 680 685
Val Glu Pro Lys Ser Cys
690

<210> 74
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列Fc-Her2/CD3(34)轻链
<400> 74

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

[4173] 195 200 205
[4174] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Pro Ala
[4175] 210 215 220
[4176] Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
[4177] 225 230 235 240
[4178] Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
[4179] 245 250 255
[4180] Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
[4181] 260 265 270
[4182] Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
[4183] 275 280 285
[4184] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
[4185] 290 295 300
[4186] Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys
[4187] 305 310 315 320
[4188] Gln His Phe Asp His Leu Pro Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
[4189] 325 330 335
[4190] Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
[4191] 340 345 350
[4192] Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
[4193] 355 360 365
[4194] Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
[4195] 370 375 380
[4196] Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
[4197] 385 390 395 400
[4198] Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
[4199] 405 410 415
[4200] Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
[4201] 420 425 430
[4202] Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro
[4203] 435 440 445
[4204] Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val Thr Gln Glu
[4205] 450 455 460
[4206] Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg
[4207] 465 470 475 480
[4208] Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln
[4209] 485 490 495
[4210] Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys
[4211] 500 505 510

[4212] Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Ile Gly Asp
[4213] 515 520 525
[4214] Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile
[4215] 530 535 540
[4216] Tyr Phe Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly
[4217] 545 550 555 560
[4218] Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
[4219] 565 570 575
[4220] Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu
[4221] 580 585 590
[4222] Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp
[4223] 595 600 605
[4224] Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro
[4225] 610 615 620
[4226] Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu
[4227] 625 630 635 640
[4228] Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr
[4229] 645 650 655
[4230] His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
[4231] 660 665 670
[4232] <210> 75
[4233] <211> 350
[4234] <212> PRT
[4235] <213> 人工序列Fab2 CMET/CMET单臂型重链
[4236] <400> 75
[4237] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[4238] 1 5 10 15
[4239] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[4240] 20 25 30
[4241] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4242] 35 40 45
[4243] Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
[4244] 50 55 60
[4245] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[4246] 65 70 75 80
[4247] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4248] 85 90 95
[4249] Ala Arg Gln Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[4250] 100 105 110

[4251] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[4252] 115 120 125
[4253] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[4254] 130 135 140
[4255] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[4256] 145 150 155 160
[4257] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[4258] 165 170 175
[4259] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[4260] 180 185 190
[4261] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[4262] 195 200 205
[4263] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Pro Ala
[4264] 210 215 220
[4265] Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
[4266] 225 230 235 240
[4267] Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala
[4268] 245 250 255
[4269] Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala
[4270] 260 265 270
[4271] Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly
[4272] 275 280 285
[4273] Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg
[4274] 290 295 300
[4275] Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
[4276] 305 310 315 320
[4277] Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Glu Ile Thr Thr Glu
[4278] 325 330 335
[4279] Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4280] 340 345 350
[4281] <210> 76
[4282] <211> 340
[4283] <212> PRT
[4284] <213> 人工序列Fab2 CMET/CMET单臂型轻链
[4285] <400> 76
[4286] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4287] 1 5 10 15
[4288] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[4289] 20 25 30

[4290] Ala Asn Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
[4291] 35 40 45
[4292] Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Gly Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp
[4293] 50 55 60
[4294] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
[4295] 65 70 75 80
[4296] Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
[4297] 85 90 95
[4298] Ser Glu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[4299] 100 105 110
[4300] Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
[4301] 115 120 125
[4302] Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
[4303] 130 135 140
[4304] Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
[4305] 145 150 155 160
[4306] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
[4307] 165 170 175
[4308] Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
[4309] 180 185 190
[4310] His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[4311] 195 200 205
[4312] Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu
[4313] 210 215 220
[4314] Leu Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
[4315] 225 230 235 240
[4316] Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
[4317] 245 250 255
[4318] Ser Val Ser Ser Tyr Ala Asn Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys
[4319] 260 265 270
[4320] Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Gly Ser Thr Arg Glu
[4321] 275 280 285
[4322] Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
[4323] 290 295 300
[4324] Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
[4325] 305 310 315 320
[4326] Cys Gln Gln Ser Lys Ser Glu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
[4327] 325 330 335
[4328] Val Glu Ile Lys

[4329] 340

[4330] <210> 77

[4331] <211> 1255

[4332] <212> PRT

[4333] <213> 智人(Homo sapiens)

[4334] <400> 77

[4335] Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu

[4336] 1 5 10 15

[4337] Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys

[4338] 20 25 30

[4339] Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His

[4340] 35 40 45

[4341] Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr

[4342] 50 55 60

[4343] Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val

[4344] 65 70 75 80

[4345] Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu

[4346] 85 90 95

[4347] Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr

[4348] 100 105 110

[4349] Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro

[4350] 115 120 125

[4351] Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser

[4352] 130 135 140

[4353] Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln

[4354] 145 150 155 160

[4355] Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn

[4356] 165 170 175

[4357] Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys

[4358] 180 185 190

[4359] His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser

[4360] 195 200 205

[4361] Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys

[4362] 210 215 220

[4363] Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys

[4364] 225 230 235 240

[4365] Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu

[4366] 245 250 255

[4367] His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val

[4368] 260 265 270
[4369] Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg
[4370] 275 280 285
[4371] Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu
[4372] 290 295 300
[4373] Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln
[4374] 305 310 315 320
[4375] Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys
[4376] 325 330 335
[4377] Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu
[4378] 340 345 350
[4379] Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys
[4380] 355 360 365
[4381] Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp
[4382] 370 375 380
[4383] Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe
[4384] 385 390 395 400
[4385] Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro
[4386] 405 410 415
[4387] Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg
[4388] 420 425 430
[4389] Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu
[4390] 435 440 445
[4391] Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly
[4392] 450 455 460
[4393] Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val
[4394] 465 470 475 480
[4395] Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr
[4396] 485 490 495
[4397] Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His
[4398] 500 505 510
[4399] Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
[4400] 515 520 525
[4401] Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
[4402] 530 535 540
[4403] Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
[4404] 545 550 555 560
[4405] Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys
[4406] 565 570 575

[4407] Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp
[4408] 580 585 590
[4409] Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu
[4410] 595 600 605
[4411] Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln
[4412] 610 615 620
[4413] Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys
[4414] 625 630 635 640
[4415] Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser
[4416] 645 650 655
[4417] Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly
[4418] 660 665 670
[4419] Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
[4420] 675 680 685
[4421] Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly
[4422] 690 695 700
[4423] Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu
[4424] 705 710 715 720
[4425] Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
[4426] 725 730 735
[4427] Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
[4428] 740 745 750
[4429] Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu
[4430] 755 760 765
[4431] Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg
[4432] 770 775 780
[4433] Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu
[4434] 785 790 795 800
[4435] Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
[4436] 805 810 815
[4437] Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly
[4438] 820 825 830
[4439] Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala
[4440] 835 840 845
[4441] Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe
[4442] 850 855 860
[4443] Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
[4444] 865 870 875 880
[4445] Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg

[4446] 885 890 895
[4447] Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
[4448] 900 905 910
[4449] Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala
[4450] 915 920 925
[4451] Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
[4452] 930 935 940
[4453] Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met
[4454] 945 950 955 960
[4455] Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe
[4456] 965 970 975
[4457] Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu
[4458] 980 985 990
[4459] Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu
[4460] 995 1000 1005
[4461] Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr
[4462] 1010 1015 1020
[4463] Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly
[4464] 1025 1030 1035
[4465] Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg
[4466] 1040 1045 1050
[4467] Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu
[4468] 1055 1060 1065
[4469] Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser
[4470] 1070 1075 1080
[4471] Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu
[4472] 1085 1090 1095
[4473] Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser
[4474] 1100 1105 1110
[4475] Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val
[4476] 1115 1120 1125
[4477] Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro
[4478] 1130 1135 1140
[4479] Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro
[4480] 1145 1150 1155
[4481] Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu
[4482] 1160 1165 1170
[4483] Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly
[4484] 1175 1180 1185

[4485] Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala
[4486] 1190 1195 1200
[4487] Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp
[4488] 1205 1210 1215
[4489] Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro
[4490] 1220 1225 1230
[4491] Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr
[4492] 1235 1240 1245
[4493] Leu Gly Leu Asp Val Pro Val
[4494] 1250 1255
[4495] <210> 78
[4496] <211> 1406
[4497] <212> PRT
[4498] <213> 成束猴(Macaca fascicularis)
[4499] <400> 78
[4500] Met Ala Glu Ser Pro Ala Ser Ala Phe Arg Asp Ser Leu Arg Lys Ser
[4501] 1 5 10 15
[4502] Val Arg Thr Ala Ala Gly Asn Pro Gly Val Pro Glu Leu Gly Gly Thr
[4503] 20 25 30
[4504] His Pro Gly Leu Arg Glu Glu Arg Glu Lys Val Lys Leu Gly Val Ala
[4505] 35 40 45
[4506] Thr Pro Arg Leu Val Gly Met Gln Leu Glu Gly Ala Ser Trp Glu Arg
[4507] 50 55 60
[4508] Ala Cys Ser Gln Ser Gln Glu Glu Glu Glu Val Glu Glu Glu Gly Cys
[4509] 65 70 75 80
[4510] Leu Arg Lys Tyr Lys Asn Glu Val Val Glu Leu Arg Phe Pro Ser Ile
[4511] 85 90 95
[4512] Gly Thr Gly Glu Thr Arg Gly Ala Pro Trp Ala Ala Val Arg Pro Phe
[4513] 100 105 110
[4514] Pro Arg Gly Ser Phe Arg Arg Arg Ala Pro Gly Pro His Pro Ser Pro
[4515] 115 120 125
[4516] His Pro Ala Pro His Ala Leu Pro Ala Gly Ser Ser Arg Ser His Gly
[4517] 130 135 140
[4518] Ala Gly Ala Ala Val Ser Thr Met Glu Leu Ala Ala Trp Tyr Arg Trp
[4519] 145 150 155 160
[4520] Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu Pro Pro Gly Ala Thr Gly Thr Gln Val
[4521] 165 170 175
[4522] Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr
[4523] 180 185 190

[4524] His Leu Asp Met Leu Arg His Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln
[4525] 195 200 205
[4526] Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe
[4527] 210 215 220
[4528] Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn
[4529] 225 230 235 240
[4530] Gln Val Arg Gln Val Pro Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr
[4531] 245 250 255
[4532] Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp
[4533] 260 265 270
[4534] Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu
[4535] 275 280 285
[4536] Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val
[4537] 290 295 300
[4538] Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp
[4539] 305 310 315 320
[4540] Lys Asp Ile Phe His Lys Asn Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp
[4541] 325 330 335
[4542] Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys His Pro Cys Ser Pro Val Cys Lys Gly
[4543] 340 345 350
[4544] Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg
[4545] 355 360 365
[4546] Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr
[4547] 370 375 380
[4548] Asp Cys Cys His Glu Gln Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His
[4549] 385 390 395 400
[4550] Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu
[4551] 405 410 415
[4552] Leu His Cys Pro Ala Leu Val Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser
[4553] 420 425 430
[4554] Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr
[4555] 435 440 445
[4556] Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu
[4557] 450 455 460
[4558] Val Cys Pro Leu His Asn Gln Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln
[4559] 465 470 475 480
[4560] Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu
[4561] 485 490 495
[4562] Gly Met Glu His Leu Arg Glu Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile

[4563] 500 505 510
[4564] Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu
[4565] 515 520 525
[4566] Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln
[4567] 530 535 540
[4568] Pro Glu Gln Leu Arg Val Phe Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr
[4569] 545 550 555 560
[4570] Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Leu
[4571] 565 570 575
[4572] Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr
[4573] 580 585 590
[4574] Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser
[4575] 595 600 605
[4576] Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr Arg
[4577] 610 615 620
[4578] Leu Cys Phe Val His Thr Val Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro
[4579] 625 630 635 640
[4580] His Gln Ala Leu Leu His Thr Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val
[4581] 645 650 655
[4582] Gly Glu Gly Leu Ala Cys His Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp
[4583] 660 665 670
[4584] Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly
[4585] 675 680 685
[4586] Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu
[4587] 690 695 700
[4588] Tyr Val Asn Ala Arg His Cys Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro
[4589] 705 710 715 720
[4590] Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val
[4591] 725 730 735
[4592] Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro
[4593] 740 745 750
[4594] Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro
[4595] 755 760 765
[4596] Asp Glu Glu Gly Thr Cys Gln Ser Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser
[4597] 770 775 780
[4598] Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser
[4599] 785 790 795 800
[4600] Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val
[4601] 805 810 815

[4602] Val Leu Gly Val Val Phe Gly Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys
[4603] 820 825 830
[4604] Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val
[4605] 835 840 845
[4606] Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg
[4607] 850 855 860
[4608] Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly
[4609] 865 870 875 880
[4610] Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn
[4611] 885 890 895
[4612] Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro
[4613] 900 905 910
[4614] Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val
[4615] 915 920 925
[4616] Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr
[4617] 930 935 940
[4618] Val Gln Leu Val Thr Gln Leu Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His
[4619] 945 950 955 960
[4620] Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp
[4621] 965 970 975
[4622] Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu
[4623] 980 985 990
[4624] Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn
[4625] 995 1000 1005
[4626] His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile
[4627] 1010 1015 1020
[4628] Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys
[4629] 1025 1030 1035
[4630] Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg Arg Arg Phe Thr His Gln
[4631] 1040 1045 1050
[4632] Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr
[4633] 1055 1060 1065
[4634] Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Arg Glu Ile Pro
[4635] 1070 1075 1080
[4636] Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys
[4637] 1085 1090 1095
[4638] Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp
[4639] 1100 1105 1110
[4640] Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe Ser

[4641] 1115 1120 1125

[4642] Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu

[4643] 1130 1135 1140

[4644] Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser

[4645] 1145 1150 1155

[4646] Leu Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu

[4647] 1160 1165 1170

[4648] Tyr Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro

[4649] 1175 1180 1185

[4650] Gly Thr Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr

[4651] 1190 1195 1200

[4652] Arg Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu

[4653] 1205 1210 1215

[4654] Glu Glu Ala Pro Arg Ser Pro Arg Ala Pro Ser Glu Gly Thr Gly

[4655] 1220 1225 1230

[4656] Ser Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly

[4657] 1235 1240 1245

[4658] Leu Gln Ser Leu Pro Ala His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr

[4659] 1250 1255 1260

[4660] Ser Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr

[4661] 1265 1270 1275

[4662] Val Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln

[4663] 1280 1285 1290

[4664] Pro Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Gln Glu Gly Pro Leu

[4665] 1295 1300 1305

[4666] Ser Pro Ala Arg Pro Thr Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr

[4667] 1310 1315 1320

[4668] Leu Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe

[4669] 1325 1330 1335

[4670] Gly Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Ala Pro Arg Gly Gly

[4671] 1340 1345 1350

[4672] Ala Ala Pro Gln Pro His Leu Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe

[4673] 1355 1360 1365

[4674] Asp Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Ser Glu Arg Gly Ala

[4675] 1370 1375 1380

[4676] Pro Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu

[4677] 1385 1390 1395

[4678] Tyr Leu Gly Leu Asp Val Pro Val

[4679] 1400 1405

[4680] <210> 79
[4681] <211> 206
[4682] <212> PRT
[4683] <213> 智人(Homo sapiens)
[4684] <400> 79
[4685] Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
[4686] 1 5 10 15
[4687] Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
[4688] 20 25 30
[4689] Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
[4690] 35 40 45
[4691] Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Gln His Asn Asp Lys Asn
[4692] 50 55 60
[4693] Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His
[4694] 65 70 75 80
[4695] Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val
[4696] 85 90 95
[4697] Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr
[4698] 100 105 110
[4699] Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met Ser
[4700] 115 120 125
[4701] Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu Leu
[4702] 130 135 140
[4703] Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro
[4704] 145 150 155 160
[4705] Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys
[4706] 165 170 175
[4707] Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys
[4708] 180 185 190
[4709] Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
[4710] 195 200 205
[4711] <210> 80
[4712] <211> 198
[4713] <212> PRT
[4714] <213> 成束猴(Macaca fascicularis)
[4715] <400> 80
[4716] Met Gln Ser Gly Thr Arg Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
[4717] 1 5 10 15
[4718] Ile Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Ser Ile Thr

[4719] 20 25 30

[4720] Gln Thr Pro Tyr Gln Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr

[4721] 35 40 45

[4722] Cys Ser Gln His Leu Gly Ser Glu Ala Gln Trp Gln His Asn Gly Lys

[4723] 50 55 60

[4724] Asn Lys Glu Asp Ser Gly Asp Arg Leu Phe Leu Pro Glu Phe Ser Glu

[4725] 65 70 75 80

[4726] Met Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Asn Pro

[4727] 85 90 95

[4728] Glu Asp Ala Ser His His Leu Tyr Leu Lys Ala Arg Val Cys Glu Asn

[4729] 100 105 110

[4730] Cys Met Glu Met Asp Val Met Ala Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp

[4731] 115 120 125

[4732] Ile Cys Ile Thr Leu Gly Leu Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys

[4733] 130 135 140

[4734] Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly

[4735] 145 150 155 160

[4736] Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn

[4737] 165 170 175

[4738] Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg Lys Gly Gln Gln Asp Leu Tyr Ser Gly

[4739] 180 185 190

[4740] Leu Asn Gln Arg Arg Ile

[4741] 195

[4742] <210> 81

[4743] <211> 11

[4744] <212> PRT

[4745] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4746] <220>

[4747] <223> 肽接头

[4748] <400> 81

[4749] Gly Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Gly Ser

[4750] 1 5 10

[4751] <210> 82

[4752] <211> 11

[4753] <212> PRT

[4754] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4755] <220>

[4756] <223> 肽接头

[4757] <400> 82

[4758] Gly Pro Ala Asp Asp Asp Asp Lys Ser Gly Ser
[4759] 1 5 10
[4760] <210> 83
[4761] <211> 11
[4762] <212> PRT
[4763] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4764] <220>
[4765] <223> 肽接头
[4766] <400> 83
[4767] Gly Pro Ala Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Ser
[4768] 1 5 10
[4769] <210> 84
[4770] <211> 12
[4771] <212> PRT
[4772] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4773] <220>
[4774] <223> 肽接头
[4775] <400> 84
[4776] Gly Pro Gly Pro Phe Gly Arg Ser Ala Gly Gly Pro
[4777] 1 5 10
[4778] <210> 85
[4779] <211> 11
[4780] <212> PRT
[4781] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4782] <220>
[4783] <223> 肽接头
[4784] <400> 85
[4785] Gly Pro Ala Pro Leu Glu Ala Asp Ala Gly Ser
[4786] 1 5 10
[4787] <210> 86
[4788] <211> 11
[4789] <212> PRT
[4790] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4791] <220>
[4792] <223> 肽接头
[4793] <400> 86
[4794] Gly Pro Ala Pro Glu Ala Arg Arg Gly Gly Ser
[4795] 1 5 10
[4796] <210> 87

[4797] <211> 11
[4798] <212> PRT
[4799] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4800] <220>
[4801] <223> 肽接头
[4802] <400> 87
[4803] Gly Pro Ala Pro Glu Gly Glu Ala Arg Gly Ser
[4804] 1 5 10
[4805] <210> 88
[4806] <211> 678
[4807] <212> PRT
[4808] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4809] <220>
[4810] <223> IgG2 IgG1-DAA Her2/CD47重链
[4811] <400> 88
[4812] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4813] 1 5 10 15
[4814] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[4815] 20 25 30
[4816] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4817] 35 40 45
[4818] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[4819] 50 55 60
[4820] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[4821] 65 70 75 80
[4822] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4823] 85 90 95
[4824] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4825] 100 105 110
[4826] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4827] 115 120 125
[4828] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[4829] 130 135 140
[4830] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4831] 145 150 155 160
[4832] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[4833] 165 170 175
[4834] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4835] 180 185 190

[4836] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[4837] 195 200 205
[4838] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[4839] 210 215 220
[4840] Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln
[4841] 225 230 235 240
[4842] Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys
[4843] 245 250 255
[4844] Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg
[4845] 260 265 270
[4846] Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val
[4847] 275 280 285
[4848] Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile
[4849] 290 295 300
[4850] Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu
[4851] 305 310 315 320
[4852] Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr
[4853] 325 330 335
[4854] Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
[4855] 340 345 350
[4856] Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
[4857] 355 360 365
[4858] Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
[4859] 370 375 380
[4860] Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
[4861] 385 390 395 400
[4862] His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
[4863] 405 410 415
[4864] Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
[4865] 420 425 430
[4866] Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
[4867] 435 440 445
[4868] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[4869] 450 455 460
[4870] Pro Pro Val Ala Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[4871] 465 470 475 480
[4872] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[4873] 485 490 495
[4874] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

[4875] 500 505 510
[4876] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[4877] 515 520 525
[4878] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[4879] 530 535 540
[4880] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Ala Ala Leu
[4881] 545 550 555 560
[4882] Pro Ala Pro Ile Ala Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[4883] 565 570 575
[4884] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
[4885] 580 585 590
[4886] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[4887] 595 600 605
[4888] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[4889] 610 615 620
[4890] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[4891] 625 630 635 640
[4892] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[4893] 645 650 655
[4894] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[4895] 660 665 670
[4896] Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4897] 675
[4898] <210> 89
[4899] <211> 444
[4900] <212> PRT
[4901] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4902] <220>
[4903] <223> IgG2 IgG1-DAA Her2/CD47轻链
[4904] <400> 89
[4905] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4906] 1 5 10 15
[4907] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[4908] 20 25 30
[4909] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4910] 35 40 45
[4911] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4912] 50 55 60
[4913] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[4914] 65 70 75 80
[4915] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[4916] 85 90 95
[4917] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4918] 100 105 110
[4919] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4920] 115 120 125
[4921] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4922] 130 135 140
[4923] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4924] 145 150 155 160
[4925] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4926] 165 170 175
[4927] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4928] 180 185 190
[4929] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4930] 195 200 205
[4931] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly
[4932] 210 215 220
[4933] Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
[4934] 225 230 235 240
[4935] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
[4936] 245 250 255
[4937] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[4938] 260 265 270
[4939] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
[4940] 275 280 285
[4941] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
[4942] 290 295 300
[4943] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
[4944] 305 310 315 320
[4945] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[4946] 325 330 335
[4947] Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
[4948] 340 345 350
[4949] Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
[4950] 355 360 365
[4951] Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[4952] 370 375 380

[4953] Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[4954] 385 390 395 400
[4955] Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[4956] 405 410 415
[4957] Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[4958] 420 425 430
[4959] Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4960] 435 440
[4961] <210> 90
[4962] <211> 678
[4963] <212> PRT
[4964] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4965] <220>
[4966] <223> IgG2 IgG1-DAA Her2/CD47重链
[4967] <400> 90
[4968] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4969] 1 5 10 15
[4970] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[4971] 20 25 30
[4972] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4973] 35 40 45
[4974] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[4975] 50 55 60
[4976] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[4977] 65 70 75 80
[4978] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4979] 85 90 95
[4980] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4981] 100 105 110
[4982] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4983] 115 120 125
[4984] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[4985] 130 135 140
[4986] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4987] 145 150 155 160
[4988] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[4989] 165 170 175
[4990] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4991] 180 185 190

[4992] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[4993] 195 200 205
[4994] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[4995] 210 215 220
[4996] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln
[4997] 225 230 235 240
[4998] Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys
[4999] 245 250 255
[5000] Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Tyr Ile Phe Trp Val Arg
[5001] 260 265 270
[5002] Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Val
[5003] 275 280 285
[5004] Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile
[5005] 290 295 300
[5006] Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu
[5007] 305 310 315 320
[5008] Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Tyr Thr
[5009] 325 330 335
[5010] Met Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
[5011] 340 345 350
[5012] Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
[5013] 355 360 365
[5014] Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
[5015] 370 375 380
[5016] Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
[5017] 385 390 395 400
[5018] His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
[5019] 405 410 415
[5020] Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
[5021] 420 425 430
[5022] Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
[5023] 435 440 445
[5024] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[5025] 450 455 460
[5026] Pro Pro Val Ala Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[5027] 465 470 475 480
[5028] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[5029] 485 490 495
[5030] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

[5031] 500 505 510
[5032] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[5033] 515 520 525
[5034] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[5035] 530 535 540
[5036] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Ala Ala Leu
[5037] 545 550 555 560
[5038] Pro Ala Pro Ile Ala Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[5039] 565 570 575
[5040] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
[5041] 580 585 590
[5042] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[5043] 595 600 605
[5044] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[5045] 610 615 620
[5046] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[5047] 625 630 635 640
[5048] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[5049] 645 650 655
[5050] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[5051] 660 665 670
[5052] Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5053] 675
[5054] <210> 91
[5055] <211> 444
[5056] <212> PRT
[5057] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5058] <220>
[5059] <223> IgG2 IgG1-DAA Her2/CD47轻链
[5060] <400> 91
[5061] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5062] 1 5 10 15
[5063] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[5064] 20 25 30
[5065] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5066] 35 40 45
[5067] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5068] 50 55 60
[5069] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[5070] 65 70 75 80
[5071] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[5072] 85 90 95
[5073] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5074] 100 105 110
[5075] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5076] 115 120 125
[5077] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5078] 130 135 140
[5079] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5080] 145 150 155 160
[5081] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5082] 165 170 175
[5083] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5084] 180 185 190
[5085] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5086] 195 200 205
[5087] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly
[5088] 210 215 220
[5089] Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
[5090] 225 230 235 240
[5091] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
[5092] 245 250 255
[5093] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[5094] 260 265 270
[5095] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
[5096] 275 280 285
[5097] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
[5098] 290 295 300
[5099] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
[5100] 305 310 315 320
[5101] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5102] 325 330 335
[5103] Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
[5104] 340 345 350
[5105] Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
[5106] 355 360 365
[5107] Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[5108] 370 375 380

[5109] Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[5110] 385 390 395 400
[5111] Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[5112] 405 410 415
[5113] Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[5114] 420 425 430
[5115] Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[5116] 435 440
[5117] <210> 92
[5118] <211> 337
[5119] <212> PRT
[5120] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5121] <220>
[5122] <223> IgG2 Her2/CD47轻链
[5123] <400> 92
[5124] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5125] 1 5 10 15
[5126] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[5127] 20 25 30
[5128] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5129] 35 40 45
[5130] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5131] 50 55 60
[5132] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5133] 65 70 75 80
[5134] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[5135] 85 90 95
[5136] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5137] 100 105 110
[5138] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5139] 115 120 125
[5140] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5141] 130 135 140
[5142] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5143] 145 150 155 160
[5144] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5145] 165 170 175
[5146] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5147] 180 185 190

[5148] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5149] 195 200 205
[5150] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Asp Asp Asp Asp Lys Ser Gly
[5151] 210 215 220
[5152] Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
[5153] 225 230 235 240
[5154] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
[5155] 245 250 255
[5156] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[5157] 260 265 270
[5158] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
[5159] 275 280 285
[5160] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
[5161] 290 295 300
[5162] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
[5163] 305 310 315 320
[5164] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5165] 325 330 335
[5166] Lys
[5167] <210> 93
[5168] <211> 337
[5169] <212> PRT
[5170] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5171] <220>
[5172] <223> IgG2 Her2/CD47轻链
[5173] <400> 93
[5174] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5175] 1 5 10 15
[5176] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[5177] 20 25 30
[5178] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5179] 35 40 45
[5180] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5181] 50 55 60
[5182] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5183] 65 70 75 80
[5184] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[5185] 85 90 95
[5186] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[5187] 100 105 110
[5188] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5189] 115 120 125
[5190] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5191] 130 135 140
[5192] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5193] 145 150 155 160
[5194] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5195] 165 170 175
[5196] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5197] 180 185 190
[5198] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5199] 195 200 205
[5200] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly
[5201] 210 215 220
[5202] Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
[5203] 225 230 235 240
[5204] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
[5205] 245 250 255
[5206] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[5207] 260 265 270
[5208] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
[5209] 275 280 285
[5210] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
[5211] 290 295 300
[5212] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
[5213] 305 310 315 320
[5214] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5215] 325 330 335
[5216] Lys
[5217] <210> 94
[5218] <211> 338
[5219] <212> PRT
[5220] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5221] <220>
[5222] <223> IgG2 Her2/CD47轻链
[5223] <400> 94
[5224] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5225] 1 5 10 15

[5226] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[5227] 20 25 30
[5228] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5229] 35 40 45
[5230] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5231] 50 55 60
[5232] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5233] 65 70 75 80
[5234] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[5235] 85 90 95
[5236] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5237] 100 105 110
[5238] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5239] 115 120 125
[5240] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5241] 130 135 140
[5242] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5243] 145 150 155 160
[5244] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5245] 165 170 175
[5246] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5247] 180 185 190
[5248] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5249] 195 200 205
[5250] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Gly Pro Phe Gly Arg Ser Ala Gly
[5251] 210 215 220
[5252] Gly Pro Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr
[5253] 225 230 235 240
[5254] Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu
[5255] 245 250 255
[5256] His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
[5257] 260 265 270
[5258] Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly
[5259] 275 280 285
[5260] Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
[5261] 290 295 300
[5262] Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe
[5263] 305 310 315 320
[5264] Gln Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu

[5265] 325 330 335

[5266] Ile Lys

[5267] <210> 95

[5268] <211> 337

[5269] <212> PRT

[5270] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5271] <220>

[5272] <223> IgG2 Her2/CD47轻链

[5273] <400> 95

[5274] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[5275] 1 5 10 15

[5276] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

[5277] 20 25 30

[5278] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[5279] 35 40 45

[5280] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[5281] 50 55 60

[5282] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[5283] 65 70 75 80

[5284] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

[5285] 85 90 95

[5286] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[5287] 100 105 110

[5288] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[5289] 115 120 125

[5290] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[5291] 130 135 140

[5292] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[5293] 145 150 155 160

[5294] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[5295] 165 170 175

[5296] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

[5297] 180 185 190

[5298] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[5299] 195 200 205

[5300] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Leu Glu Ala Asp Ala Gly

[5301] 210 215 220

[5302] Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro

[5303] 225 230 235 240

[5304] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
[5305] 245 250 255
[5306] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[5307] 260 265 270
[5308] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
[5309] 275 280 285
[5310] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
[5311] 290 295 300
[5312] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
[5313] 305 310 315 320
[5314] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5315] 325 330 335
[5316] Lys
[5317] <210> 96
[5318] <211> 337
[5319] <212> PRT
[5320] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5321] <220>
[5322] <223> IgG2 Her2/CD47轻链
[5323] <400> 96
[5324] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5325] 1 5 10 15
[5326] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[5327] 20 25 30
[5328] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5329] 35 40 45
[5330] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5331] 50 55 60
[5332] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5333] 65 70 75 80
[5334] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[5335] 85 90 95
[5336] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5337] 100 105 110
[5338] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5339] 115 120 125
[5340] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5341] 130 135 140
[5342] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[5343] 145 150 155 160
[5344] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5345] 165 170 175
[5346] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5347] 180 185 190
[5348] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5349] 195 200 205
[5350] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Ala Arg Arg Gly Gly
[5351] 210 215 220
[5352] Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
[5353] 225 230 235 240
[5354] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
[5355] 245 250 255
[5356] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[5357] 260 265 270
[5358] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
[5359] 275 280 285
[5360] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
[5361] 290 295 300
[5362] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
[5363] 305 310 315 320
[5364] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5365] 325 330 335
[5366] Lys
[5367] <210> 97
[5368] <211> 337
[5369] <212> PRT
[5370] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5371] <220>
[5372] <223> IgG2 Her2/CD47轻链
[5373] <400> 97
[5374] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5375] 1 5 10 15
[5376] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[5377] 20 25 30
[5378] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5379] 35 40 45
[5380] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5381] 50 55 60

[5382] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5383] 65 70 75 80
[5384] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[5385] 85 90 95
[5386] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5387] 100 105 110
[5388] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5389] 115 120 125
[5390] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5391] 130 135 140
[5392] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5393] 145 150 155 160
[5394] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5395] 165 170 175
[5396] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5397] 180 185 190
[5398] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5399] 195 200 205
[5400] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Gly Glu Ala Arg Gly
[5401] 210 215 220
[5402] Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro
[5403] 225 230 235 240
[5404] Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His
[5405] 245 250 255
[5406] Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
[5407] 260 265 270
[5408] Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val
[5409] 275 280 285
[5410] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
[5411] 290 295 300
[5412] Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln
[5413] 305 310 315 320
[5414] Asn Thr His Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
[5415] 325 330 335
[5416] Lys
[5417] <210> 98
[5418] <211> 674
[5419] <212> PRT
[5420] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5421] <220>

[5422] <223> Fab2 Her2/CD3重链

[5423] <400> 98

[5424] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[5425] 1 5 10 15

[5426] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

[5427] 20 25 30

[5428] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[5429] 35 40 45

[5430] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

[5431] 50 55 60

[5432] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

[5433] 65 70 75 80

[5434] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[5435] 85 90 95

[5436] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

[5437] 100 105 110

[5438] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[5439] 115 120 125

[5440] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[5441] 130 135 140

[5442] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[5443] 145 150 155 160

[5444] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[5445] 165 170 175

[5446] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[5447] 180 185 190

[5448] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[5449] 195 200 205

[5450] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

[5451] 210 215 220

[5452] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln

[5453] 225 230 235 240

[5454] Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys

[5455] 245 250 255

[5456] Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys

[5457] 260 265 270

[5458] Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser

[5459] 275 280 285

[5460] Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu
[5461] 290 295 300
[5462] Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu
[5463] 305 310 315 320
[5464] Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp
[5465] 325 330 335
[5466] His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
[5467] 340 345 350
[5468] Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
[5469] 355 360 365
[5470] Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
[5471] 370 375 380
[5472] Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
[5473] 385 390 395 400
[5474] Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
[5475] 405 410 415
[5476] Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
[5477] 420 425 430
[5478] Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
[5479] 435 440 445
[5480] Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
[5481] 450 455 460
[5482] Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[5483] 465 470 475 480
[5484] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[5485] 485 490 495
[5486] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[5487] 500 505 510
[5488] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[5489] 515 520 525
[5490] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[5491] 530 535 540
[5492] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[5493] 545 550 555 560
[5494] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[5495] 565 570 575
[5496] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[5497] 580 585 590
[5498] Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

[5499] 595 600 605
[5500] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[5501] 610 615 620
[5502] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
[5503] 625 630 635 640
[5504] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[5505] 645 650 655
[5506] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[5507] 660 665 670
[5508] Pro Gly
[5509] <210> 99
[5510] <211> 656
[5511] <212> PRT
[5512] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5513] <220>
[5514] <223> Fab2 Her2/CD3轻链
[5515] <400> 99
[5516] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5517] 1 5 10 15
[5518] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[5519] 20 25 30
[5520] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5521] 35 40 45
[5522] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5523] 50 55 60
[5524] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5525] 65 70 75 80
[5526] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[5527] 85 90 95
[5528] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5529] 100 105 110
[5530] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5531] 115 120 125
[5532] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5533] 130 135 140
[5534] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5535] 145 150 155 160
[5536] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5537] 165 170 175

[5538] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5539] 180 185 190
[5540] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5541] 195 200 205
[5542] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly
[5543] 210 215 220
[5544] Ser Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro
[5545] 225 230 235 240
[5546] Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
[5547] 245 250 255
[5548] Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile
[5549] 260 265 270
[5550] Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly
[5551] 275 280 285
[5552] Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala
[5553] 290 295 300
[5554] Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe
[5555] 305 310 315 320
[5556] Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5557] 325 330 335
[5558] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5559] 340 345 350
[5560] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5561] 355 360 365
[5562] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5563] 370 375 380
[5564] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5565] 385 390 395 400
[5566] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5567] 405 410 415
[5568] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5569] 420 425 430
[5570] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
[5571] 435 440 445
[5572] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[5573] 450 455 460
[5574] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[5575] 465 470 475 480
[5576] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

[5577] 485 490 495
[5578] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[5579] 500 505 510
[5580] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[5581] 515 520 525
[5582] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[5583] 530 535 540
[5584] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[5585] 545 550 555 560
[5586] Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
[5587] 565 570 575
[5588] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[5589] 580 585 590
[5590] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[5591] 595 600 605
[5592] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[5593] 610 615 620
[5594] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[5595] 625 630 635 640
[5596] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5597] 645 650 655
[5598] <210> 100
[5599] <211> 674
[5600] <212> PRT
[5601] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5602] <220>
[5603] <223> Fab2 Her2/CD3重链
[5604] <400> 100
[5605] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5606] 1 5 10 15
[5607] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[5608] 20 25 30
[5609] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5610] 35 40 45
[5611] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[5612] 50 55 60
[5613] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[5614] 65 70 75 80
[5615] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[5616] 85 90 95

[5617] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

[5618] 100 105 110

[5619] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[5620] 115 120 125

[5621] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[5622] 130 135 140

[5623] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[5624] 145 150 155 160

[5625] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[5626] 165 170 175

[5627] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[5628] 180 185 190

[5629] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[5630] 195 200 205

[5631] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

[5632] 210 215 220

[5633] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln

[5634] 225 230 235 240

[5635] Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys

[5636] 245 250 255

[5637] Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His Trp Val Lys

[5638] 260 265 270

[5639] Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser

[5640] 275 280 285

[5641] Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu

[5642] 290 295 300

[5643] Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu

[5644] 305 310 315 320

[5645] Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp

[5646] 325 330 335

[5647] His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

[5648] 340 345 350

[5649] Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser

[5650] 355 360 365

[5651] Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp

[5652] 370 375 380

[5653] Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr

[5654] 385 390 395 400

[5655] Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
[5656] 405 410 415
[5657] Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
[5658] 420 425 430
[5659] Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
[5660] 435 440 445
[5661] Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
[5662] 450 455 460
[5663] Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[5664] 465 470 475 480
[5665] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[5666] 485 490 495
[5667] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[5668] 500 505 510
[5669] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[5670] 515 520 525
[5671] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[5672] 530 535 540
[5673] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[5674] 545 550 555 560
[5675] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[5676] 565 570 575
[5677] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
[5678] 580 585 590
[5679] Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[5680] 595 600 605
[5681] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[5682] 610 615 620
[5683] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
[5684] 625 630 635 640
[5685] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[5686] 645 650 655
[5687] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[5688] 660 665 670
[5689] Pro Gly
[5690] <210> 101
[5691] <211> 656
[5692] <212> PRT
[5693] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5694] <220>

[5695] <223> Fab2 Her2/CD3轻链

[5696] <400> 101

[5697] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5698] 1 5 10 15
[5699] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[5700] 20 25 30
[5701] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5702] 35 40 45
[5703] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5704] 50 55 60
[5705] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5706] 65 70 75 80
[5707] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[5708] 85 90 95
[5709] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5710] 100 105 110
[5711] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5712] 115 120 125
[5713] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5714] 130 135 140
[5715] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5716] 145 150 155 160
[5717] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5718] 165 170 175
[5719] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5720] 180 185 190
[5721] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5722] 195 200 205
[5723] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly
[5724] 210 215 220
[5725] Ser Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro
[5726] 225 230 235 240
[5727] Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr
[5728] 245 250 255
[5729] Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile
[5730] 260 265 270
[5731] Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly
[5732] 275 280 285

[5733] Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala
[5734] 290 295 300
[5735] Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe
[5736] 305 310 315 320
[5737] Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5738] 325 330 335
[5739] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5740] 340 345 350
[5741] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5742] 355 360 365
[5743] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5744] 370 375 380
[5745] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5746] 385 390 395 400
[5747] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5748] 405 410 415
[5749] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5750] 420 425 430
[5751] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro
[5752] 435 440 445
[5753] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[5754] 450 455 460
[5755] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[5756] 465 470 475 480
[5757] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[5758] 485 490 495
[5759] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[5760] 500 505 510
[5761] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[5762] 515 520 525
[5763] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[5764] 530 535 540
[5765] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[5766] 545 550 555 560
[5767] Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
[5768] 565 570 575
[5769] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[5770] 580 585 590
[5771] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

[5772] 595 600 605
[5773] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[5774] 610 615 620
[5775] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[5776] 625 630 635 640
[5777] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5778] 645 650 655
[5779] <210> 102
[5780] <211> 665
[5781] <212> PRT
[5782] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5783] <220>
[5784] <223> Fab2 Her2/CD3重链
[5785] <400> 102
[5786] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5787] 1 5 10 15
[5788] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[5789] 20 25 30
[5790] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5791] 35 40 45
[5792] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5793] 50 55 60
[5794] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5795] 65 70 75 80
[5796] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[5797] 85 90 95
[5798] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5799] 100 105 110
[5800] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5801] 115 120 125
[5802] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5803] 130 135 140
[5804] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5805] 145 150 155 160
[5806] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5807] 165 170 175
[5808] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5809] 180 185 190
[5810] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[5811] 195 200 205

[5812] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly

[5813] 210 215 220

[5814] Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly

[5815] 225 230 235 240

[5816] Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg

[5817] 245 250 255

[5818] Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

[5819] 260 265 270

[5820] Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys

[5821] 275 280 285

[5822] Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala

[5823] 290 295 300

[5824] Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

[5825] 305 310 315 320

[5826] Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

[5827] 325 330 335

[5828] Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[5829] 340 345 350

[5830] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[5831] 355 360 365

[5832] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[5833] 370 375 380

[5834] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[5835] 385 390 395 400

[5836] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[5837] 405 410 415

[5838] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[5839] 420 425 430

[5840] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

[5841] 435 440 445

[5842] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

[5843] 450 455 460

[5844] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

[5845] 465 470 475 480

[5846] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

[5847] 485 490 495

[5848] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[5849] 500 505 510

[5850] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[5851] 515 520 525
[5852] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[5853] 530 535 540
[5854] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[5855] 545 550 555 560
[5856] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[5857] 565 570 575
[5858] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
[5859] 580 585 590
[5860] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[5861] 595 600 605
[5862] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[5863] 610 615 620
[5864] Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[5865] 625 630 635 640
[5866] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[5867] 645 650 655
[5868] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5869] 660 665
[5870] <210> 103
[5871] <211> 665
[5872] <212> PRT
[5873] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5874] <220>
[5875] <223> Fab2 Her2/CD3轻链
[5876] <400> 103
[5877] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[5878] 1 5 10 15
[5879] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[5880] 20 25 30
[5881] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5882] 35 40 45
[5883] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[5884] 50 55 60
[5885] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[5886] 65 70 75 80
[5887] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5888] 85 90 95

[5889] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[5890] 100 105 110
[5891] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[5892] 115 120 125
[5893] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[5894] 130 135 140
[5895] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[5896] 145 150 155 160
[5897] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[5898] 165 170 175
[5899] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[5900] 180 185 190
[5901] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[5902] 195 200 205
[5903] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[5904] 210 215 220
[5905] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu Thr Gln
[5906] 225 230 235 240
[5907] Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
[5908] 245 250 255
[5909] Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
[5910] 260 265 270
[5911] Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala
[5912] 275 280 285
[5913] Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
[5914] 290 295 300
[5915] Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
[5916] 305 310 315 320
[5917] Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys
[5918] 325 330 335
[5919] Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
[5920] 340 345 350
[5921] Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
[5922] 355 360 365
[5923] Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
[5924] 370 375 380
[5925] Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
[5926] 385 390 395 400
[5927] Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys

[5928] 405 410 415
[5929] Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
[5930] 420 425 430
[5931] Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly
[5932] 435 440 445
[5933] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[5934] 450 455 460
[5935] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[5936] 465 470 475 480
[5937] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[5938] 485 490 495
[5939] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[5940] 500 505 510
[5941] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[5942] 515 520 525
[5943] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[5944] 530 535 540
[5945] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[5946] 545 550 555 560
[5947] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[5948] 565 570 575
[5949] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[5950] 580 585 590
[5951] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[5952] 595 600 605
[5953] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[5954] 610 615 620
[5955] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[5956] 625 630 635 640
[5957] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[5958] 645 650 655
[5959] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5960] 660 665
[5961] <210> 104
[5962] <211> 665
[5963] <212> PRT
[5964] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5965] <220>
[5966] <223> Fab2 Her2/CD3重链

[5967] <400> 104

[5968] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5969] 1 5 10 15
[5970] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
[5971] 20 25 30
[5972] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[5973] 35 40 45
[5974] Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5975] 50 55 60
[5976] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5977] 65 70 75 80
[5978] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
[5979] 85 90 95
[5980] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5981] 100 105 110
[5982] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5983] 115 120 125
[5984] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5985] 130 135 140
[5986] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5987] 145 150 155 160
[5988] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5989] 165 170 175
[5990] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5991] 180 185 190
[5992] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5993] 195 200 205
[5994] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly
[5995] 210 215 220
[5996] Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly
[5997] 225 230 235 240
[5998] Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg
[5999] 245 250 255
[6000] Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
[6001] 260 265 270
[6002] Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys
[6003] 275 280 285
[6004] Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
[6005] 290 295 300

[6006] Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
[6007] 305 310 315 320
[6008] Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
[6009] 325 330 335
[6010] Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[6011] 340 345 350
[6012] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[6013] 355 360 365
[6014] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[6015] 370 375 380
[6016] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[6017] 385 390 395 400
[6018] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[6019] 405 410 415
[6020] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[6021] 420 425 430
[6022] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[6023] 435 440 445
[6024] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[6025] 450 455 460
[6026] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[6027] 465 470 475 480
[6028] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[6029] 485 490 495
[6030] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[6031] 500 505 510
[6032] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[6033] 515 520 525
[6034] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[6035] 530 535 540
[6036] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[6037] 545 550 555 560
[6038] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[6039] 565 570 575
[6040] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
[6041] 580 585 590
[6042] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[6043] 595 600 605
[6044] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

[6045] 610 615 620
[6046] Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[6047] 625 630 635 640
[6048] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[6049] 645 650 655
[6050] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[6051] 660 665
[6052] <210> 105
[6053] <211> 665
[6054] <212> PRT
[6055] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6056] <220>
[6057] <223> Fab2 Her2/CD3轻链
[6058] <400> 105
[6059] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[6060] 1 5 10 15
[6061] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[6062] 20 25 30
[6063] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[6064] 35 40 45
[6065] Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
[6066] 50 55 60
[6067] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[6068] 65 70 75 80
[6069] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6070] 85 90 95
[6071] Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[6072] 100 105 110
[6073] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[6074] 115 120 125
[6075] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[6076] 130 135 140
[6077] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[6078] 145 150 155 160
[6079] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[6080] 165 170 175
[6081] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[6082] 180 185 190
[6083] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[6084] 195 200 205
[6085] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[6086] 210 215 220
[6087] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu Thr Gln
[6088] 225 230 235 240
[6089] Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr
[6090] 245 250 255
[6091] Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
[6092] 260 265 270
[6093] Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala
[6094] 275 280 285
[6095] Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
[6096] 290 295 300
[6097] Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
[6098] 305 310 315 320
[6099] Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys
[6100] 325 330 335
[6101] Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
[6102] 340 345 350
[6103] Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
[6104] 355 360 365
[6105] Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
[6106] 370 375 380
[6107] Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
[6108] 385 390 395 400
[6109] Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
[6110] 405 410 415
[6111] Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
[6112] 420 425 430
[6113] Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly
[6114] 435 440 445
[6115] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[6116] 450 455 460
[6117] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[6118] 465 470 475 480
[6119] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[6120] 485 490 495
[6121] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[6122] 500 505 510

[6123] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[6124] 515 520 525
[6125] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[6126] 530 535 540
[6127] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[6128] 545 550 555 560
[6129] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[6130] 565 570 575
[6131] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[6132] 580 585 590
[6133] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[6134] 595 600 605
[6135] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[6136] 610 615 620
[6137] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[6138] 625 630 635 640
[6139] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[6140] 645 650 655
[6141] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[6142] 660 665
[6143] <210> 106
[6144] <211> 665
[6145] <212> PRT
[6146] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6147] <220>
[6148] <223> Fab2 Her2/CD3重链
[6149] <400> 106
[6150] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[6151] 1 5 10 15
[6152] Glu Thr Val Ser Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Gly Ile Ser Asn Asp
[6153] 20 25 30
[6154] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
[6155] 35 40 45
[6156] Tyr Ala Thr Ser Arg Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[6157] 50 55 60
[6158] Ser Gly Ser Gly Thr Arg Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Gly Met Gln Pro
[6159] 65 70 75 80
[6160] Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Tyr Pro Trp
[6161] 85 90 95

[6162] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
[6163] 100 105 110
[6164] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[6165] 115 120 125
[6166] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[6167] 130 135 140
[6168] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[6169] 145 150 155 160
[6170] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[6171] 165 170 175
[6172] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[6173] 180 185 190
[6174] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[6175] 195 200 205
[6176] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Leu Gly Leu Gly Gly Gly
[6177] 210 215 220
[6178] Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly
[6179] 225 230 235 240
[6180] Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg
[6181] 245 250 255
[6182] Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
[6183] 260 265 270
[6184] Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys
[6185] 275 280 285
[6186] Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala
[6187] 290 295 300
[6188] Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr
[6189] 305 310 315 320
[6190] Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
[6191] 325 330 335
[6192] Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[6193] 340 345 350
[6194] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[6195] 355 360 365
[6196] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[6197] 370 375 380
[6198] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[6199] 385 390 395 400
[6200] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[6201] 405 410 415
[6202] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[6203] 420 425 430
[6204] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly
[6205] 435 440 445
[6206] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[6207] 450 455 460
[6208] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[6209] 465 470 475 480
[6210] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[6211] 485 490 495
[6212] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[6213] 500 505 510
[6214] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[6215] 515 520 525
[6216] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[6217] 530 535 540
[6218] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[6219] 545 550 555 560
[6220] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[6221] 565 570 575
[6222] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
[6223] 580 585 590
[6224] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[6225] 595 600 605
[6226] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[6227] 610 615 620
[6228] Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[6229] 625 630 635 640
[6230] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[6231] 645 650 655
[6232] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[6233] 660 665
[6234] <210> 107
[6235] <211> 666
[6236] <212> PRT
[6237] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6238] <220>
[6239] <223> Fab2 Her2/CD3轻链

[6240] <400> 107

[6241] Glu Val Gln Leu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[6242] 1 5 10 15
[6243] Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
[6244] 20 25 30
[6245] Pro Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Lys Gly Leu Glu Trp Val
[6246] 35 40 45
[6247] Ala Thr Ile Ser Thr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val
[6248] 50 55 60
[6249] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
[6250] 65 70 75 80
[6251] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[6252] 85 90 95
[6253] Thr Arg Thr Leu Tyr Ile Leu Arg Val Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
[6254] 100 105 110
[6255] Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[6256] 115 120 125
[6257] Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
[6258] 130 135 140
[6259] Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[6260] 145 150 155 160
[6261] Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[6262] 165 170 175
[6263] Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[6264] 180 185 190
[6265] Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
[6266] 195 200 205
[6267] Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[6268] 210 215 220
[6269] Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu Thr
[6270] 225 230 235 240
[6271] Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
[6272] 245 250 255
[6273] Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln
[6274] 260 265 270
[6275] Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
[6276] 275 280 285
[6277] Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
[6278] 290 295 300

[6279] Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
[6280] 305 310 315 320
[6281] Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr
[6282] 325 330 335
[6283] Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
[6284] 340 345 350
[6285] Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
[6286] 355 360 365
[6287] Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
[6288] 370 375 380
[6289] Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
[6290] 385 390 395 400
[6291] Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser
[6292] 405 410 415
[6293] Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
[6294] 420 425 430
[6295] Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[6296] 435 440 445
[6297] Gly Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[6298] 450 455 460
[6299] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[6300] 465 470 475 480
[6301] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[6302] 485 490 495
[6303] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[6304] 500 505 510
[6305] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[6306] 515 520 525
[6307] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[6308] 530 535 540
[6309] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[6310] 545 550 555 560
[6311] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
[6312] 565 570 575
[6313] Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
[6314] 580 585 590
[6315] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[6316] 595 600 605
[6317] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

[6318] 610 615 620
[6319] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[6320] 625 630 635 640
[6321] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[6322] 645 650 655
[6323] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[6324] 660 665
[6325] <210> 108
[6326] <211> 665
[6327] <212> PRT
[6328] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6329] <220>
[6330] <223> Fab2 Her2/CD3重链
[6331] <400> 108
[6332] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[6333] 1 5 10 15
[6334] Glu Thr Val Ser Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Gly Ile Ser Asn Asp
[6335] 20 25 30
[6336] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
[6337] 35 40 45
[6338] Tyr Ala Thr Ser Arg Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[6339] 50 55 60
[6340] Ser Gly Ser Gly Thr Arg Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Gly Met Gln Pro
[6341] 65 70 75 80
[6342] Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Lys Tyr Pro Trp
[6343] 85 90 95
[6344] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
[6345] 100 105 110
[6346] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[6347] 115 120 125
[6348] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[6349] 130 135 140
[6350] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[6351] 145 150 155 160
[6352] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[6353] 165 170 175
[6354] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[6355] 180 185 190
[6356] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[6357] 195 200 205

[6358] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly

[6359] 210 215 220

[6360] Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly

[6361] 225 230 235 240

[6362] Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg

[6363] 245 250 255

[6364] Tyr Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp

[6365] 260 265 270

[6366] Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys

[6367] 275 280 285

[6368] Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala

[6369] 290 295 300

[6370] Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr

[6371] 305 310 315 320

[6372] Cys Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

[6373] 325 330 335

[6374] Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[6375] 340 345 350

[6376] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[6377] 355 360 365

[6378] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[6379] 370 375 380

[6380] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[6381] 385 390 395 400

[6382] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[6383] 405 410 415

[6384] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[6385] 420 425 430

[6386] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly

[6387] 435 440 445

[6388] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

[6389] 450 455 460

[6390] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

[6391] 465 470 475 480

[6392] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

[6393] 485 490 495

[6394] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[6395] 500 505 510

[6396] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[6397] 515 520 525
[6398] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[6399] 530 535 540
[6400] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[6401] 545 550 555 560
[6402] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[6403] 565 570 575
[6404] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
[6405] 580 585 590
[6406] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[6407] 595 600 605
[6408] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[6409] 610 615 620
[6410] Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[6411] 625 630 635 640
[6412] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[6413] 645 650 655
[6414] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[6415] 660 665
[6416] <210> 109
[6417] <211> 666
[6418] <212> PRT
[6419] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6420] <220>
[6421] <223> Fab2 Her2/CD3轻链
[6422] <400> 109
[6423] Glu Val Gln Leu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[6424] 1 5 10 15
[6425] Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
[6426] 20 25 30
[6427] Pro Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Lys Gly Leu Glu Trp Val
[6428] 35 40 45
[6429] Ala Thr Ile Ser Thr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val
[6430] 50 55 60
[6431] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
[6432] 65 70 75 80
[6433] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[6434] 85 90 95

[6435] Thr Arg Thr Leu Tyr Ile Leu Arg Val Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
[6436] 100 105 110
[6437] Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[6438] 115 120 125
[6439] Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
[6440] 130 135 140
[6441] Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[6442] 145 150 155 160
[6443] Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[6444] 165 170 175
[6445] Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[6446] 180 185 190
[6447] Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
[6448] 195 200 205
[6449] Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[6450] 210 215 220
[6451] Gly Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Gly Ser Gln Ile Val Leu Thr
[6452] 225 230 235 240
[6453] Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met
[6454] 245 250 255
[6455] Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln
[6456] 260 265 270
[6457] Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu
[6458] 275 280 285
[6459] Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser
[6460] 290 295 300
[6461] Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr
[6462] 305 310 315 320
[6463] Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr
[6464] 325 330 335
[6465] Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
[6466] 340 345 350
[6467] Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys
[6468] 355 360 365
[6469] Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
[6470] 370 375 380
[6471] Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln
[6472] 385 390 395 400
[6473] Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser

[6474] 405 410 415
[6475] Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
[6476] 420 425 430
[6477] Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[6478] 435 440 445
[6479] Gly Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[6480] 450 455 460
[6481] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[6482] 465 470 475 480
[6483] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[6484] 485 490 495
[6485] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[6486] 500 505 510
[6487] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[6488] 515 520 525
[6489] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[6490] 530 535 540
[6491] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[6492] 545 550 555 560
[6493] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
[6494] 565 570 575
[6495] Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
[6496] 580 585 590
[6497] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[6498] 595 600 605
[6499] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[6500] 610 615 620
[6501] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[6502] 625 630 635 640
[6503] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[6504] 645 650 655
[6505] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[6506] 660 665
[6507] <210> 110
[6508] <211> 7
[6509] <212> PRT
[6510] <213> 未知
[6511] <220>
[6512] <223> 完整的MMP切割位点

[6513] <400> 110

[6514] Ser Cys Gly Pro Ala Pro Glu

[6515] 1 5

[6516] <210> 111

[6517] <211> 6

[6518] <212> PRT

[6519] <213> 未知

[6520] <220>

[6521] <223> 经切割的MMP切割位点

[6522] <400> 111

[6523] Ser Cys Gly Pro Ala Pro

[6524] 1 5

[6525] <210> 112

[6526] <211> 4

[6527] <212> PRT

[6528] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[6529] <220>

[6530] <223> 铰链序列

[6531] <400> 112

[6532] Glu Leu Leu Gly

[6533] 1

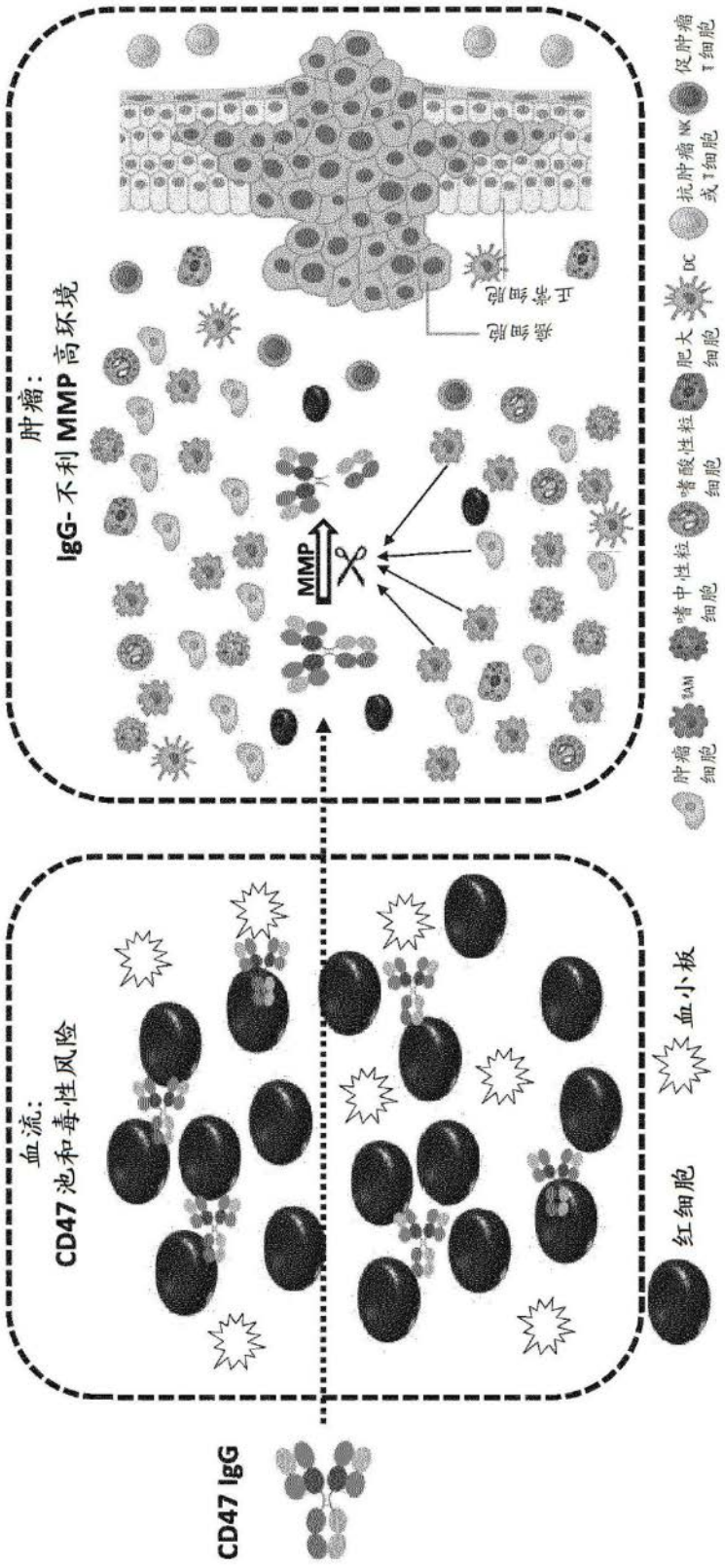

肿瘤：
IgG- 不利 MMP 高环境
MMP
癌细胞
巨噬细胞
肿瘤细胞
TAM
嗜中性粒细胞
嗜酸性粒细胞
肥大细胞
DC
抗肿瘤 NK 或 T 细胞
促肿瘤 T 细胞
血流：
CD47 池和毒性风险
红细胞
血小板
CD47 IgG

图1A

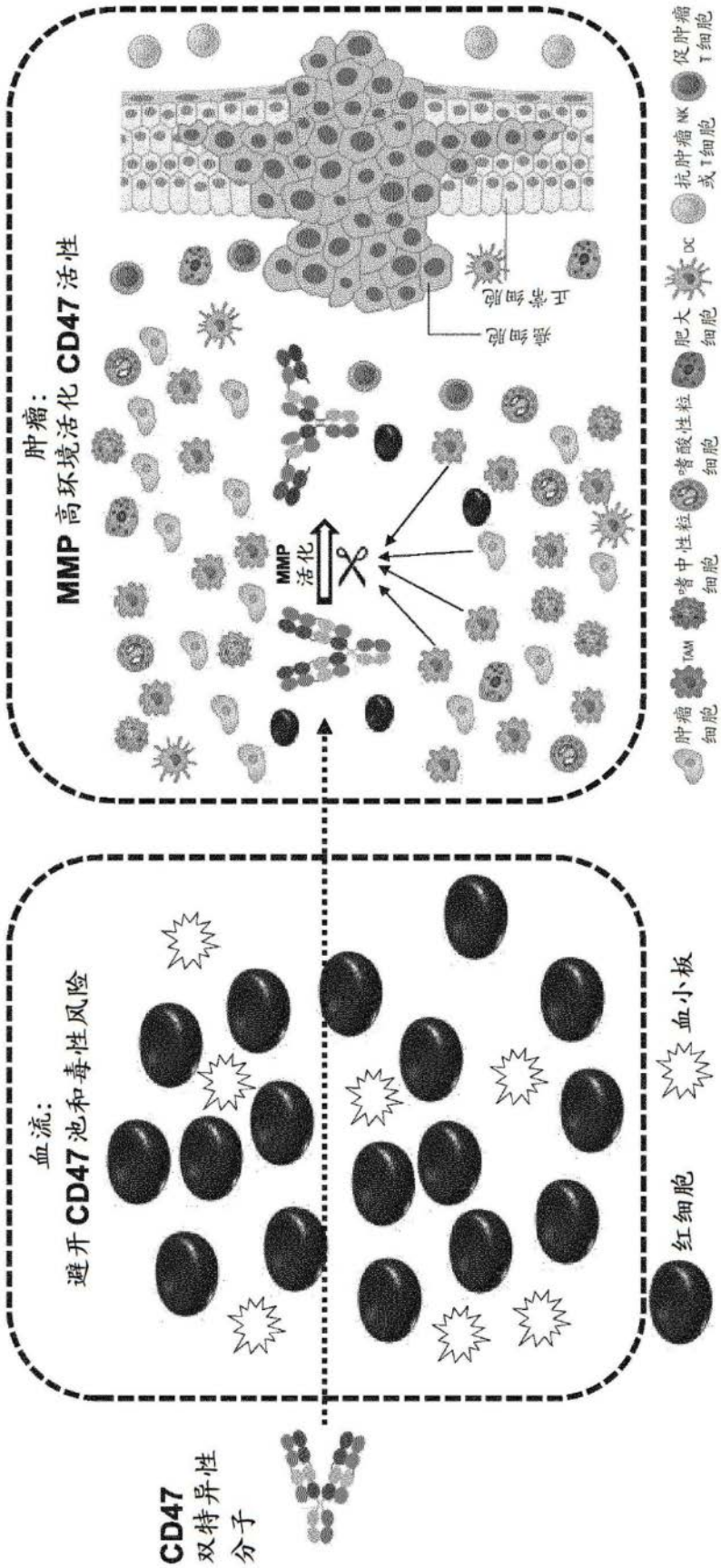

肿瘤:
MMP 高环境活化 CD47 活性
MMP
活化
癌细胞
上皮细胞
血流:
避开 CD47 池和毒性风险
红细胞
血小板
CD47
双特异性
分子
肿瘤细胞
TAM
嗜中性粒细胞
嗜酸性粒细胞
肥大细胞
DC
抗肿瘤 NK 或 T 细胞
促肿瘤 T 细胞

图1B

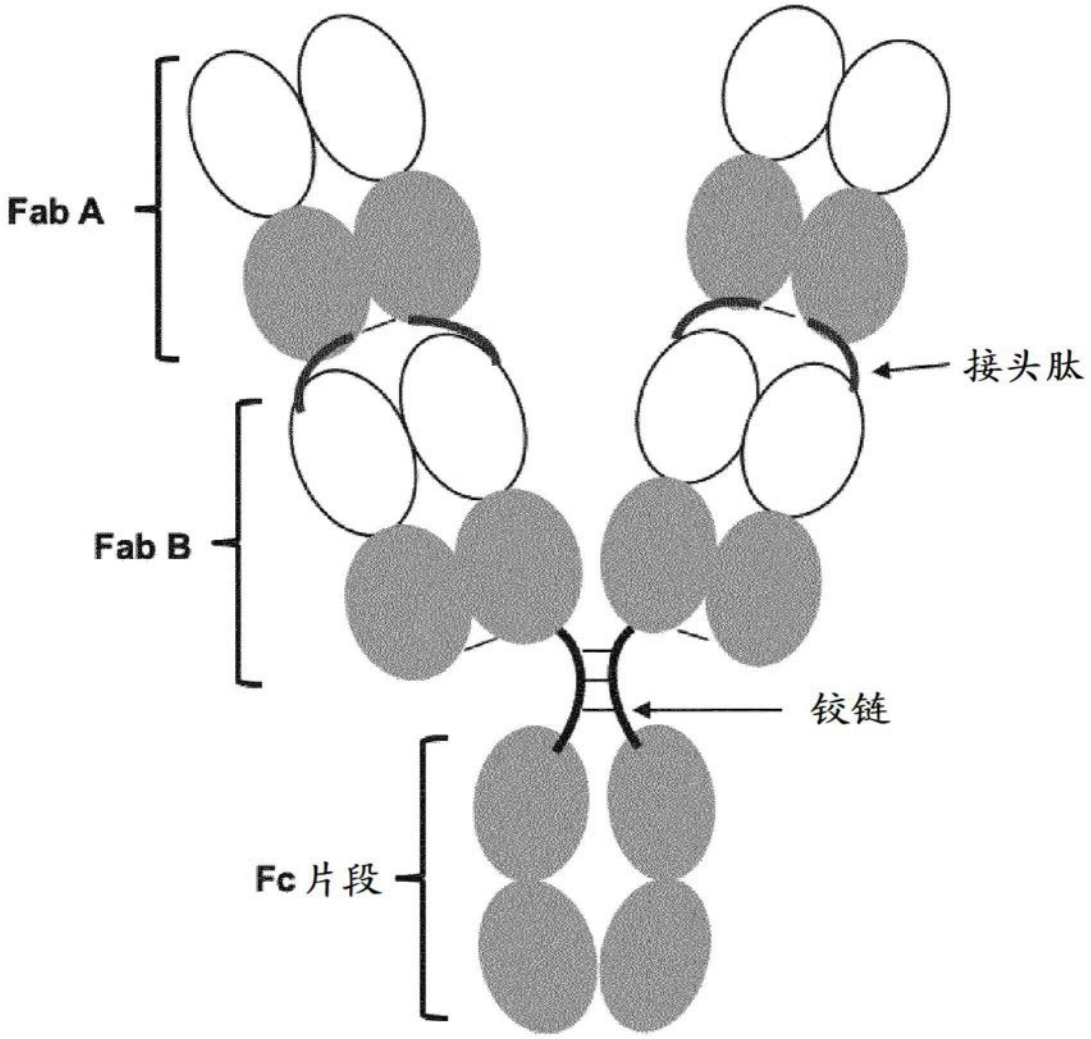


图2A

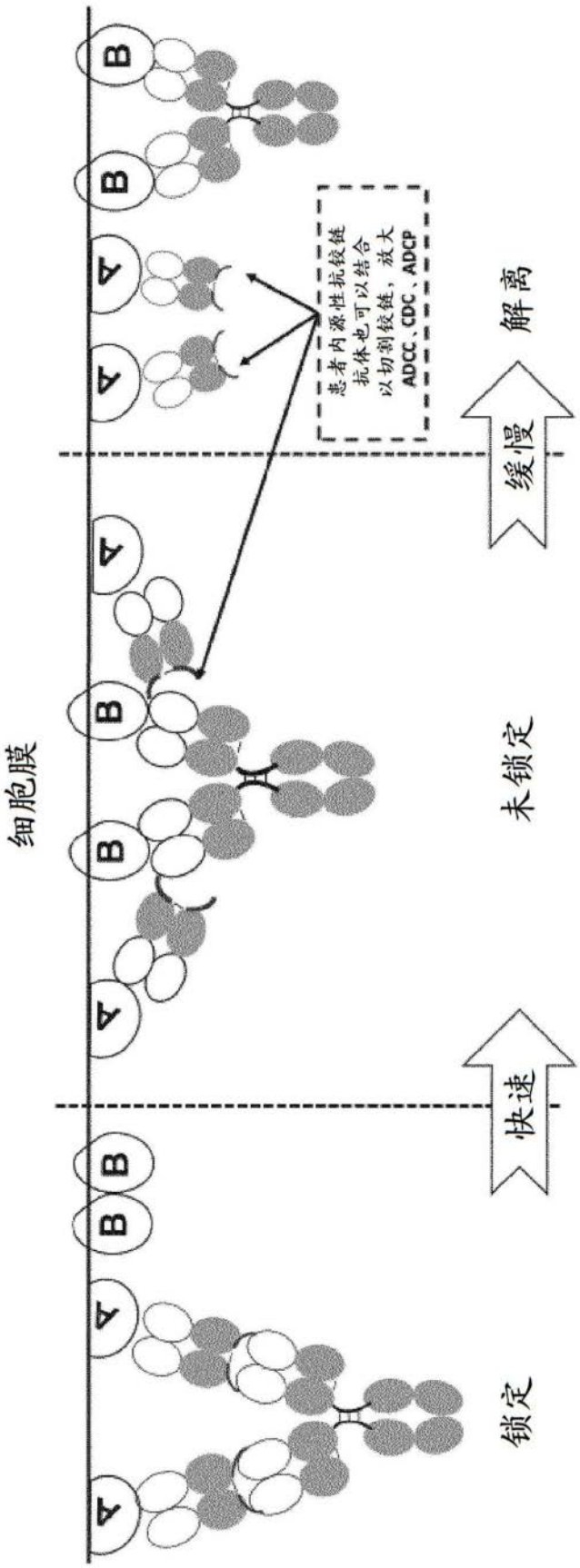


图2B

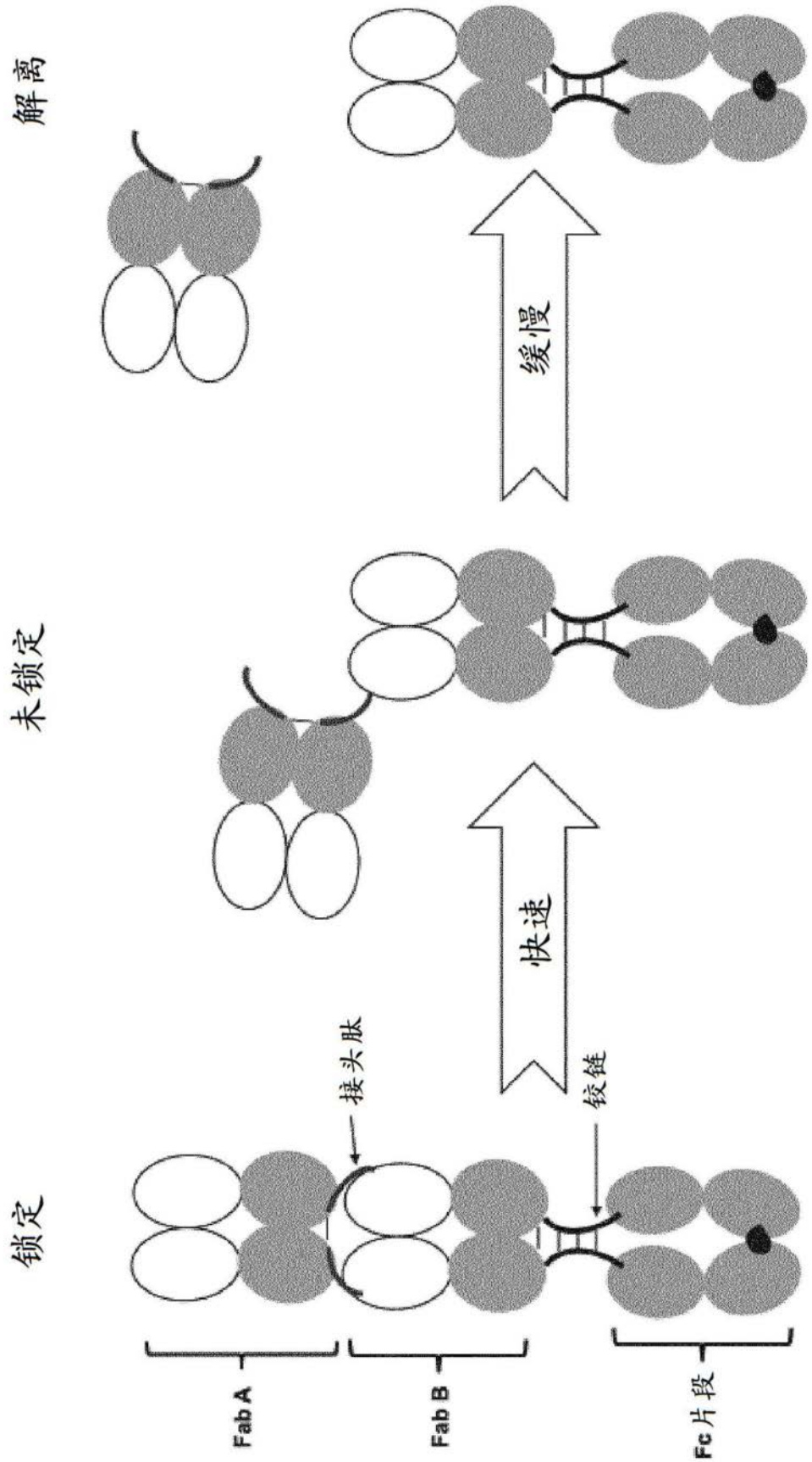


图3A

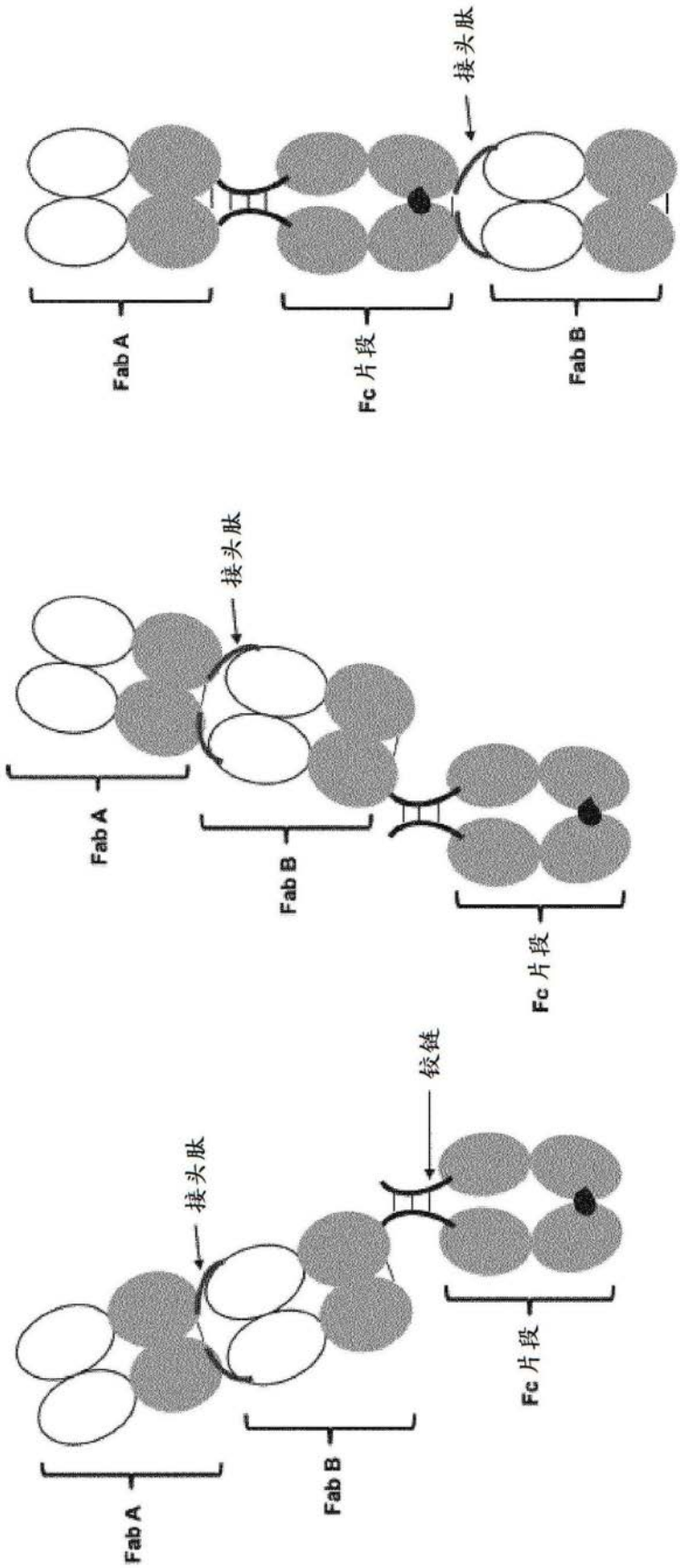


图3B

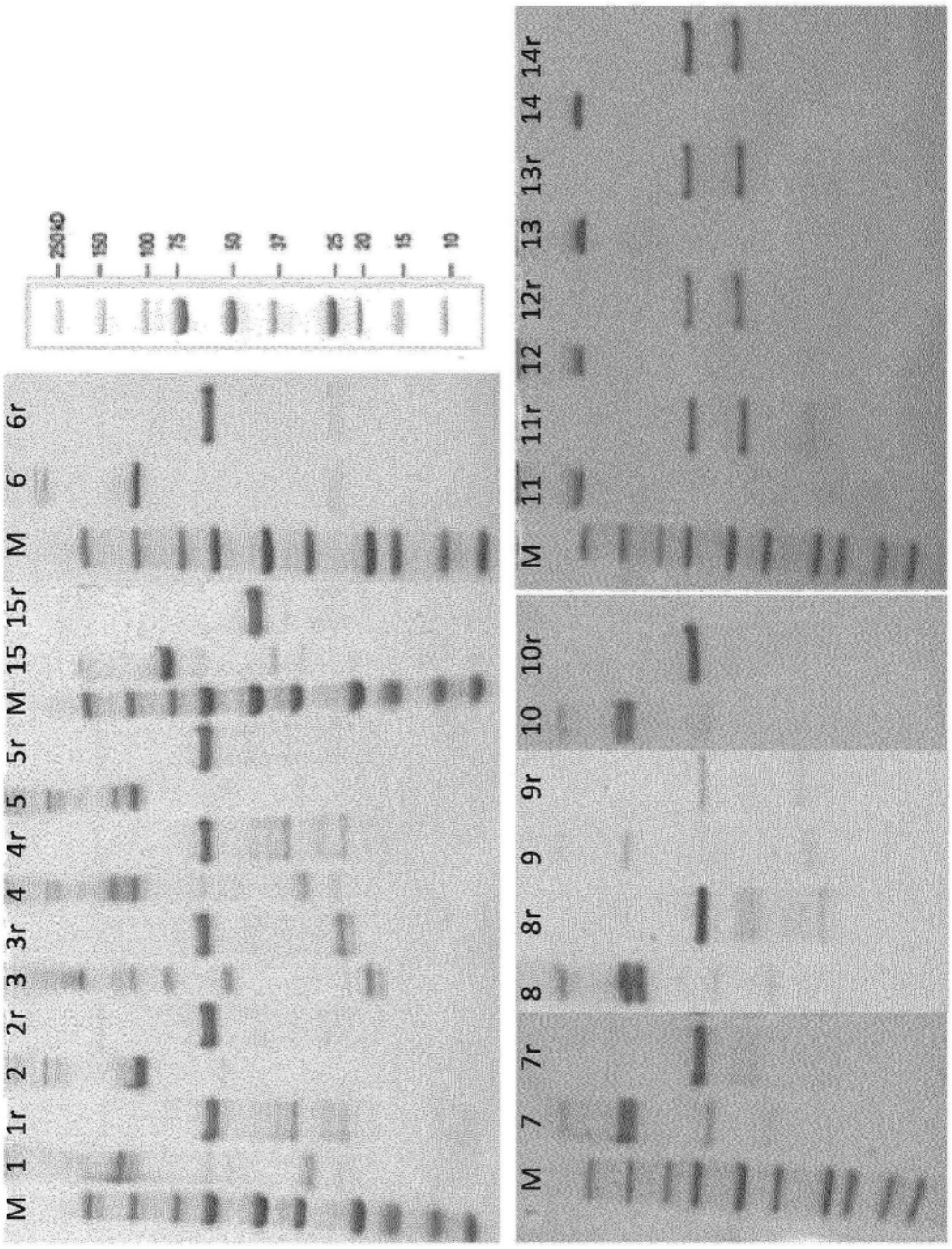

250kD
150
100
75
50
37
25
20
15
10
M 1 1r 2 2r 3 3r 4 4r 5 5r M 15 15r M 6 6r
M 7 7r 8 8r 9 9r 10 10r
M 11 11r 12 12r 13 13r 14 14r

图4

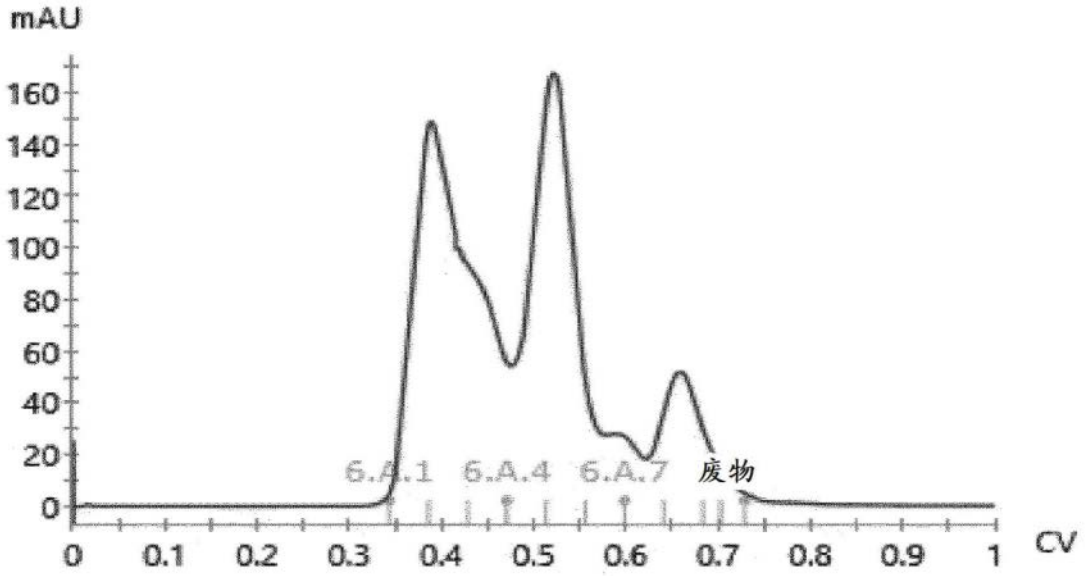

mAU
160
140
120
100
80
60
40
20
0
6.A.1
6.A.4
6.A.7
废物
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
CV

图5A

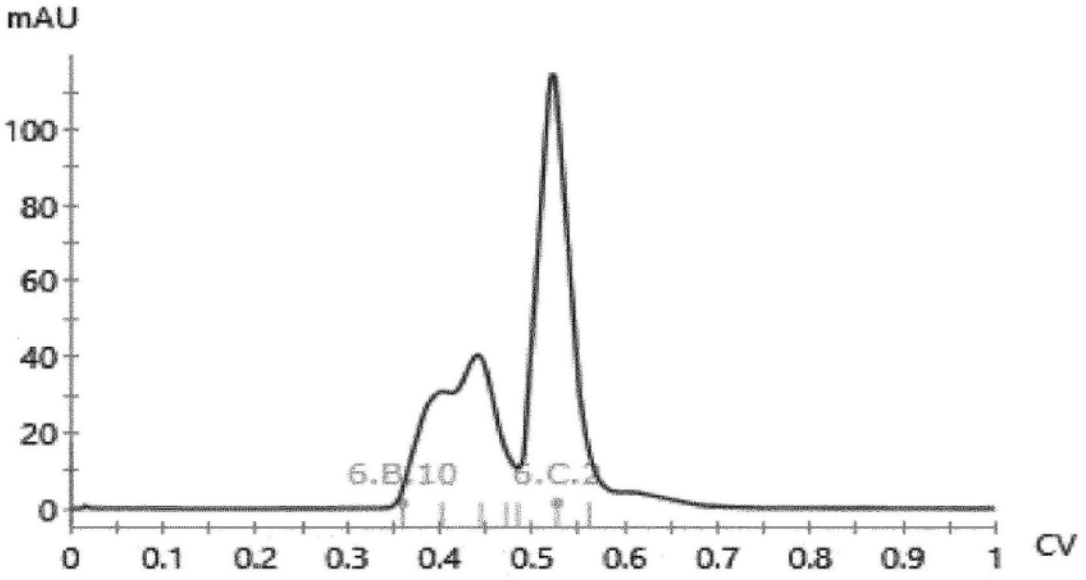

mAU
100
80
60
40
20
0
6.B.10
6.C.2
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
CV

图5B

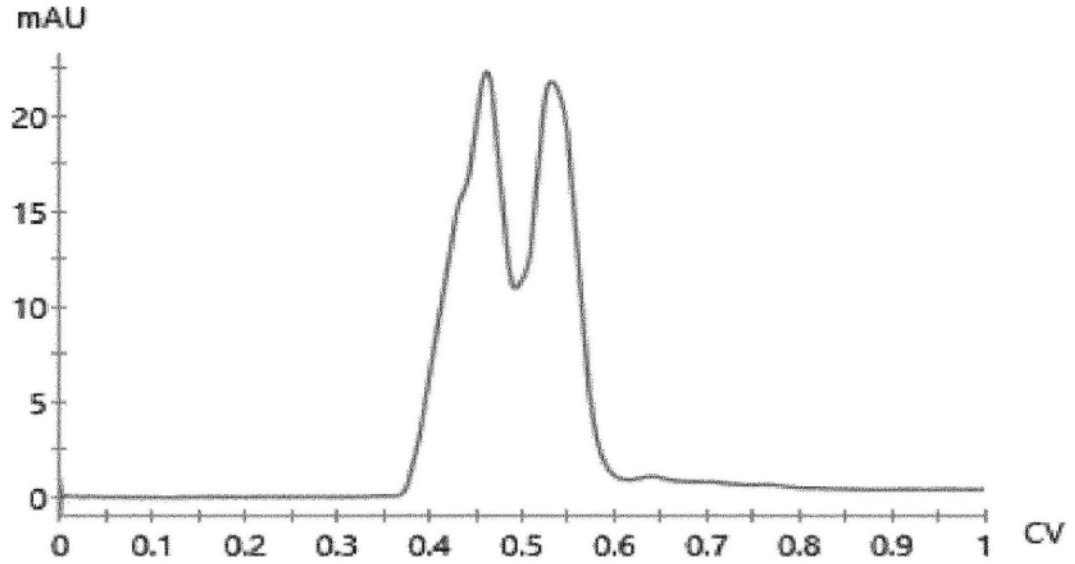

mAU
20
15
10
5
0
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
CV

图5C

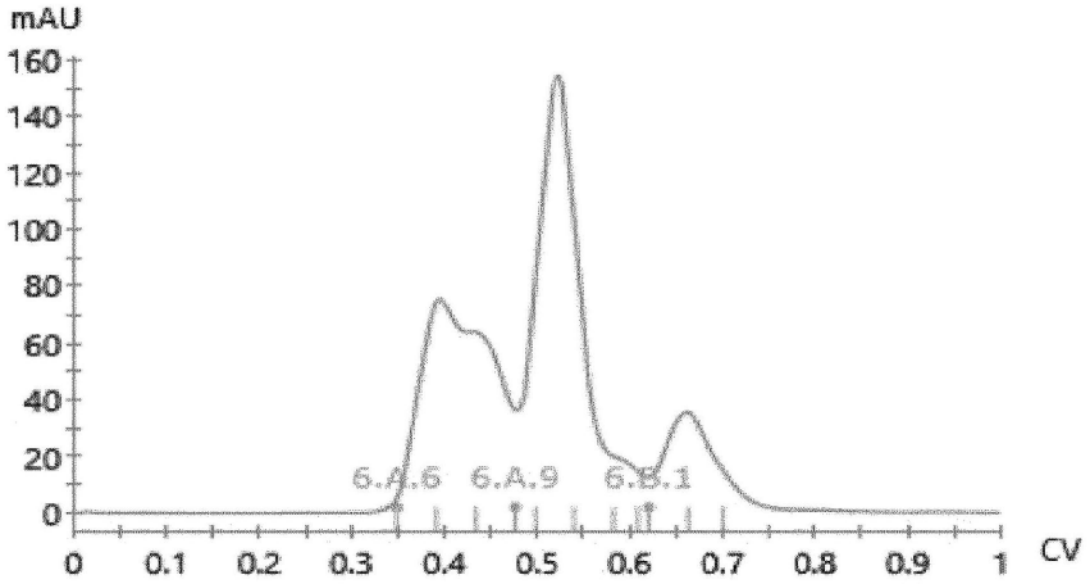

mAU
160
140
120
100
80
60
40
20
0
6.A.6
6.A.9
6.B.1
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
CV

图5D

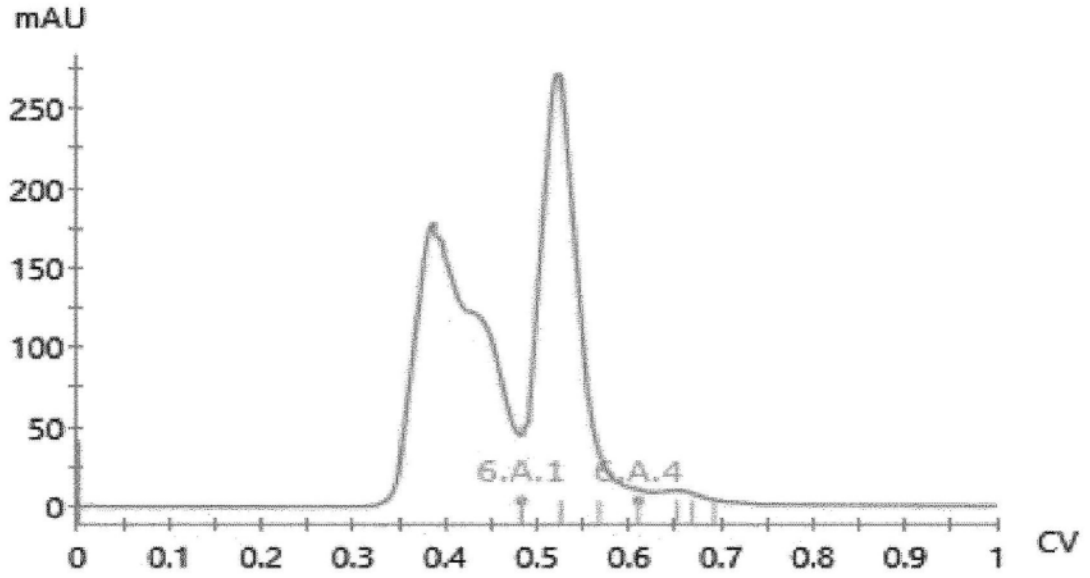

mAU
250
200
150
100
50
0
6.A.1
6.A.4
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
CV

图5E

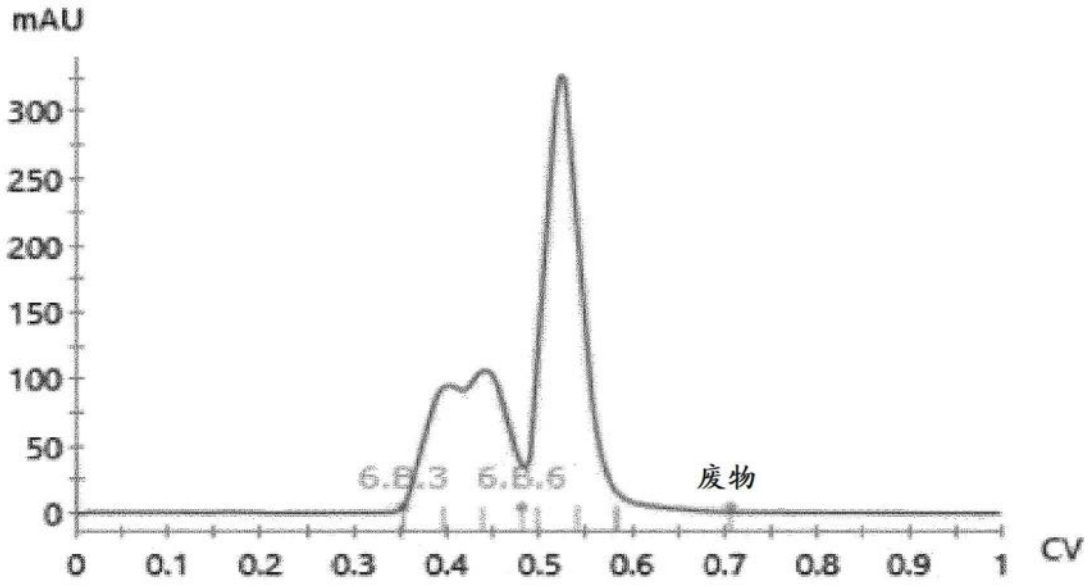

mAU
300
250
200
150
100
50
0
6.B.3
6.B.6
废物
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
CV

图5F

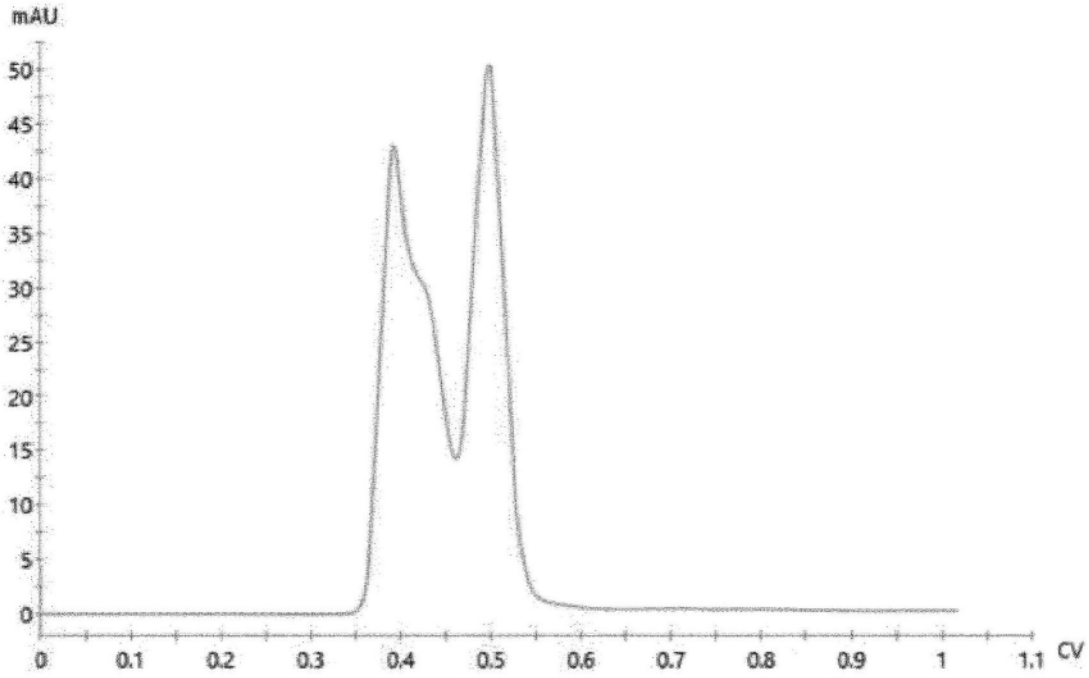

mAU
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
1.1
CV

图5G

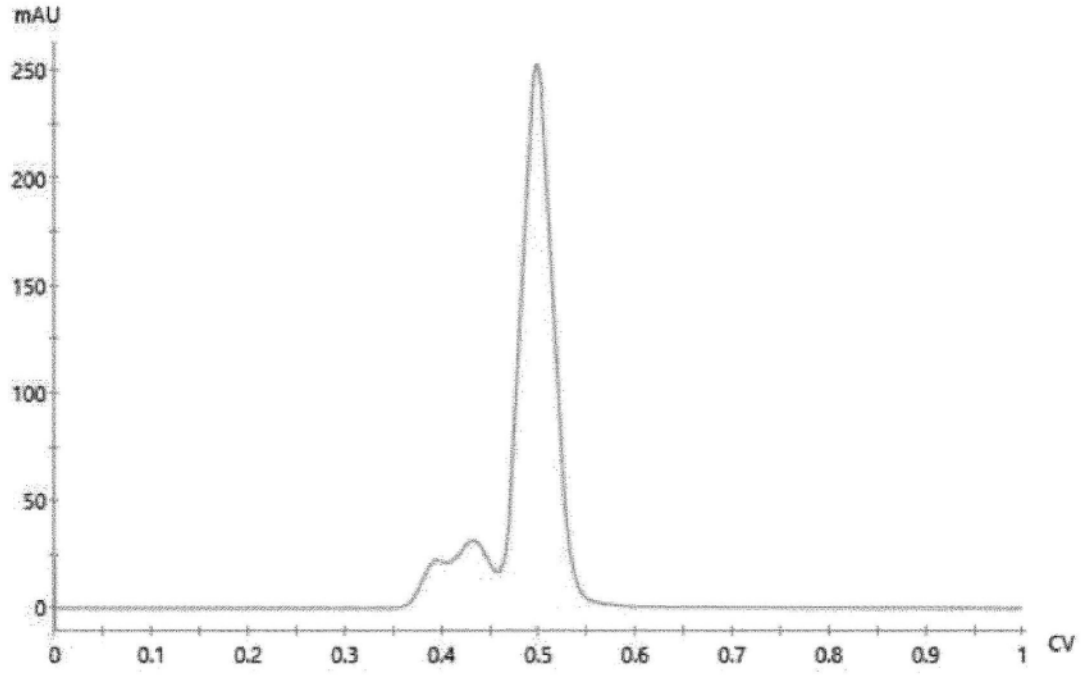

mAU
250
200
150
100
50
0
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
CV

图5H

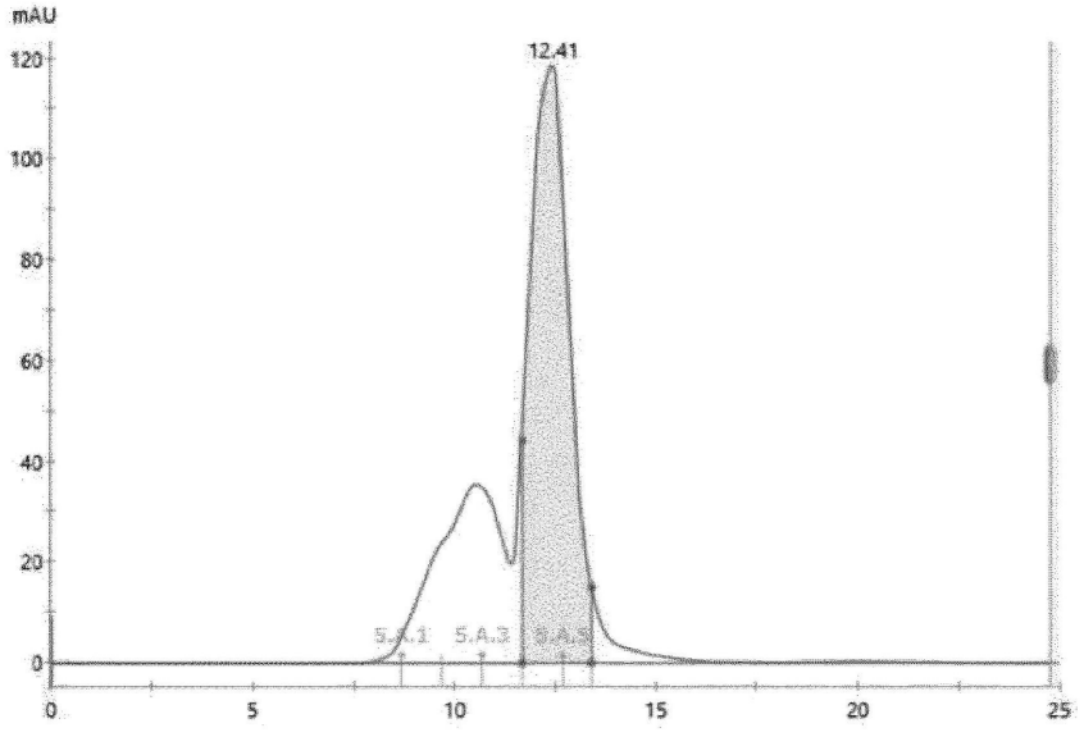

mAU
120
100
80
60
40
20
0
12.41
5.A.1
5.A.2
5.A.3
0
5
10
15
20
25

图5I

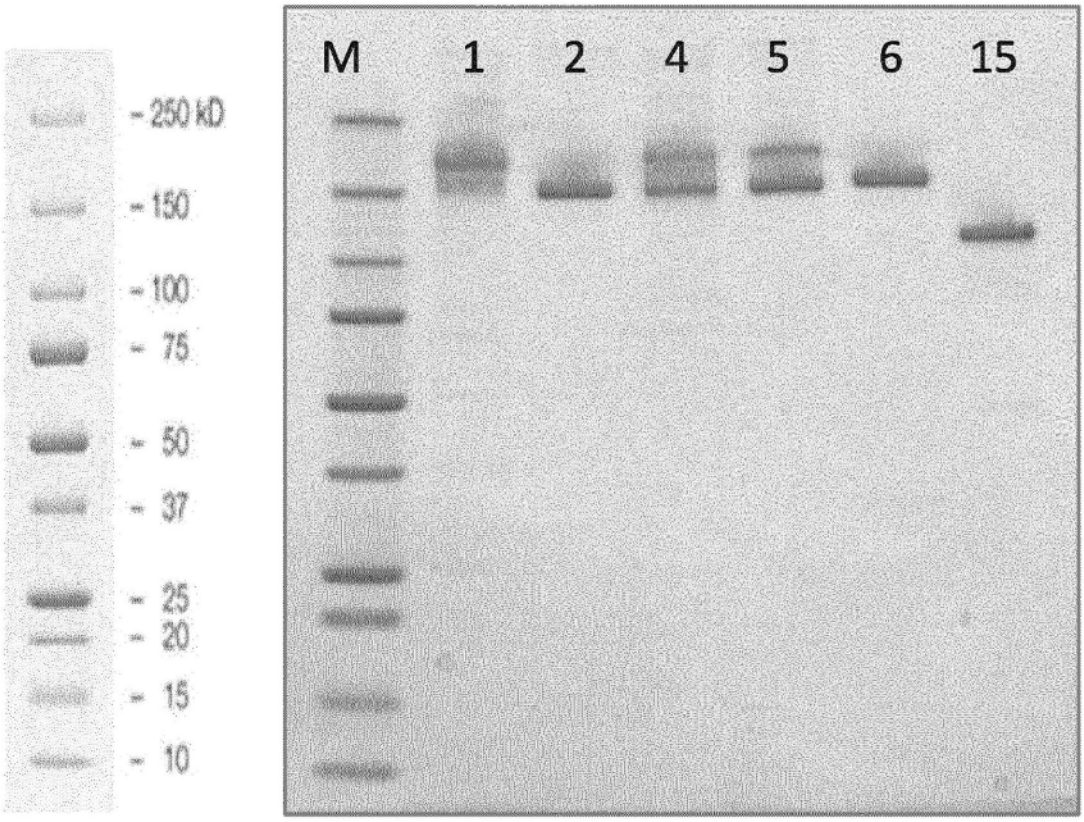

M
1
2
4
5
6
15
250 kD
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图6A

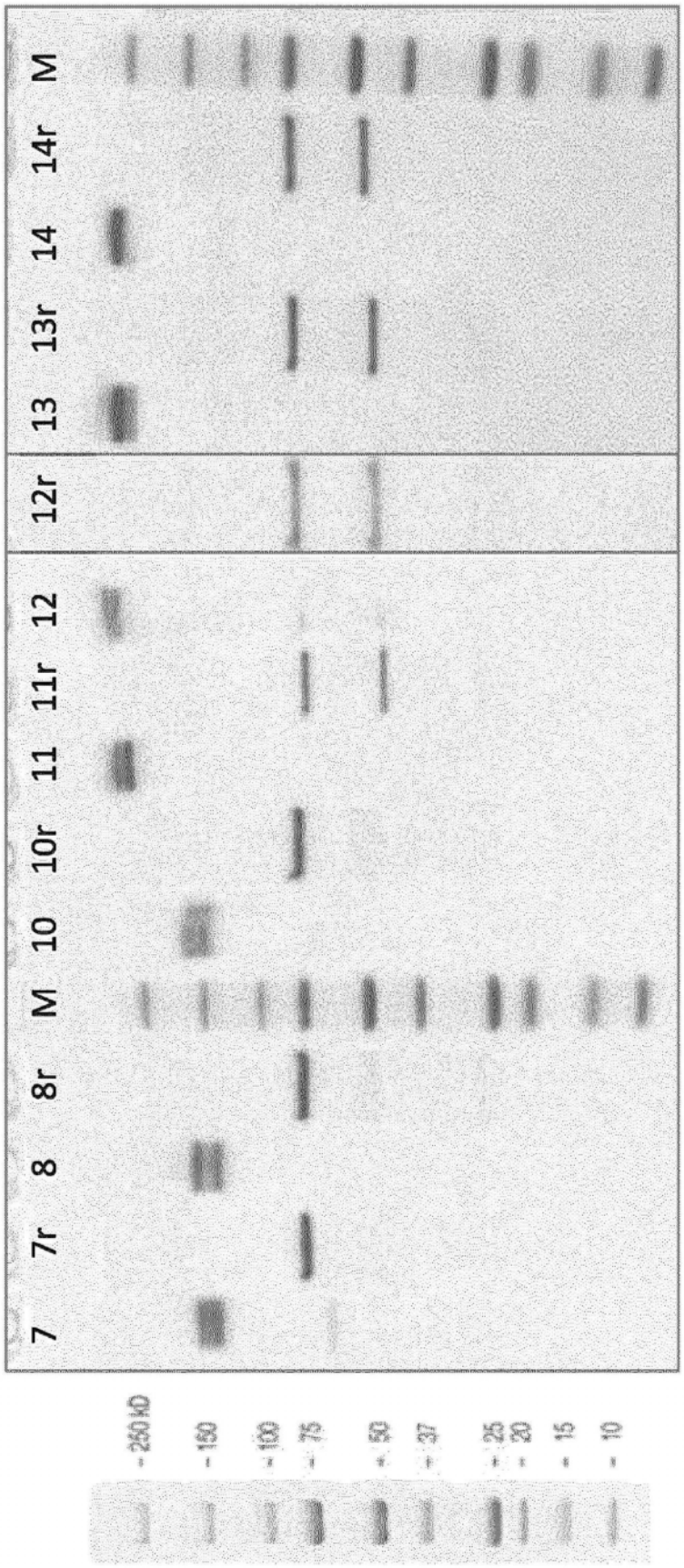

M
14r
14
13r
13
12r
12
11r
11
10r
10
M
8r
8
7r
7
250 kD
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图6B

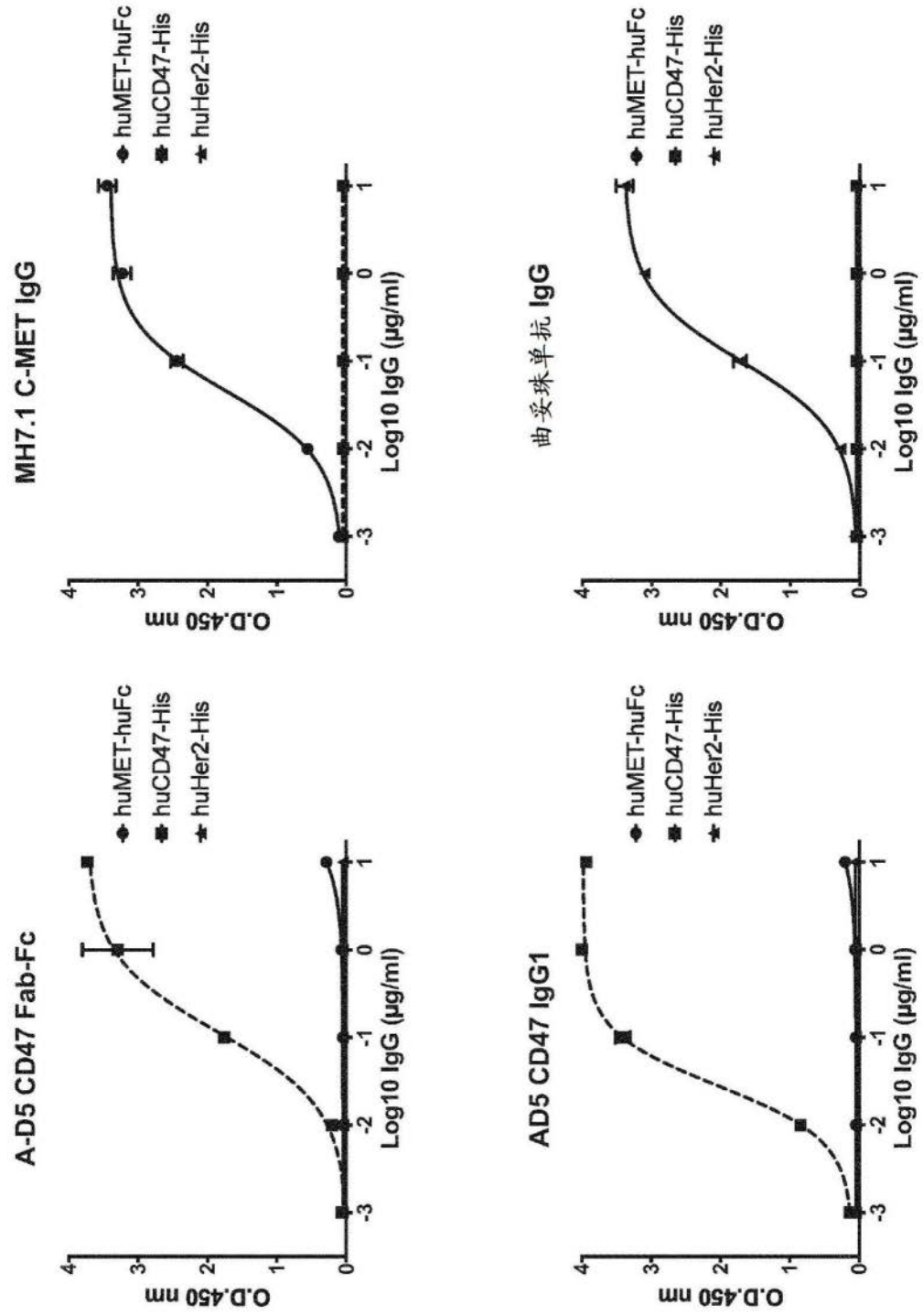

MH7.1 C-MET IgG
曲妥珠单抗 IgG
A-D5 CD47 Fab-Fc
AD5 CD47 IgG1
huMET-huFc
huCD47-His
huHer2-His
O.D.450 nm
Log10 IgG (μg/ml)

图7A

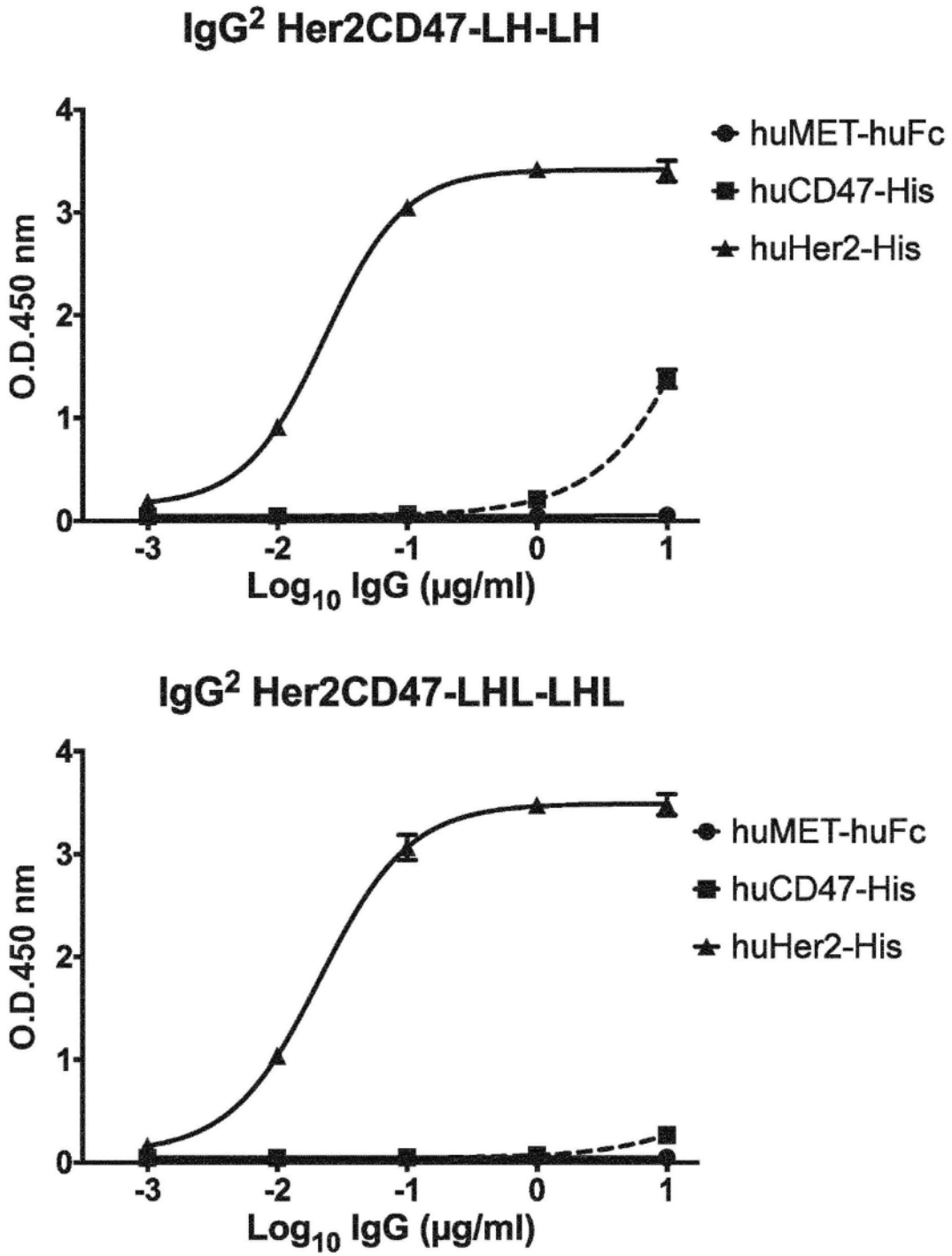

IgG2 Her2CD47-LH-LH
O.D.450 nm
0
1
2
3
4
-3
-2
-1
0
1
Log10 IgG (μg/ml)
huMET-huFc
huCD47-His
huHer2-His
IgG2 Her2CD47-LHL-LHL
O.D.450 nm
0
1
2
3
4
-3
-2
-1
0
1
Log10 IgG (μg/ml)
huMET-huFc
huCD47-His
huHer2-His

图7B

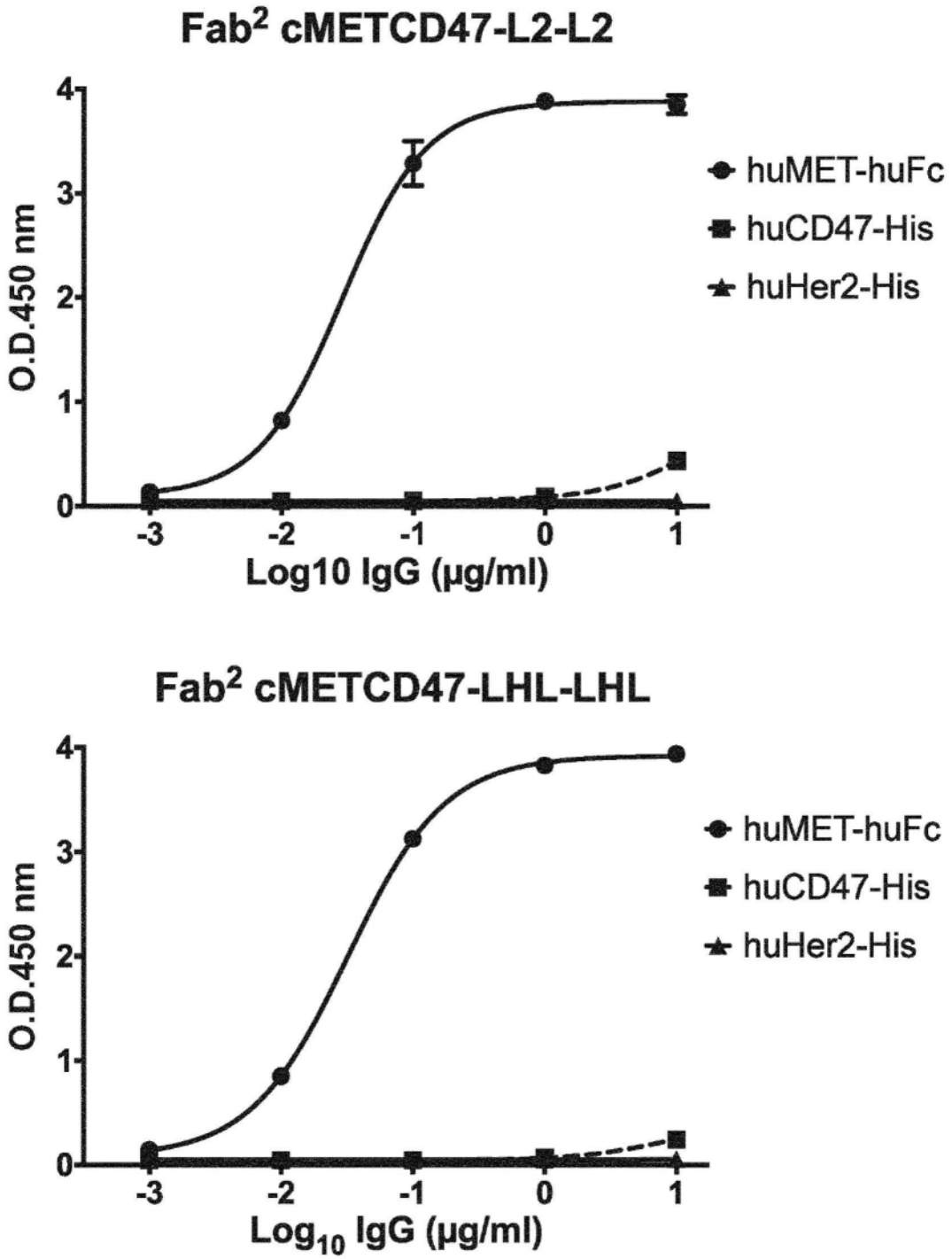

Fab2 cMETCD47-L2-L2
O.D.450 nm
Log10 IgG (μg/ml)
huMET-huFc
huCD47-His
huHer2-His
Fab2 cMETCD47-LHL-LHL
O.D.450 nm
Log10 IgG (μg/ml)
huMET-huFc
huCD47-His
huHer2-His

图7C

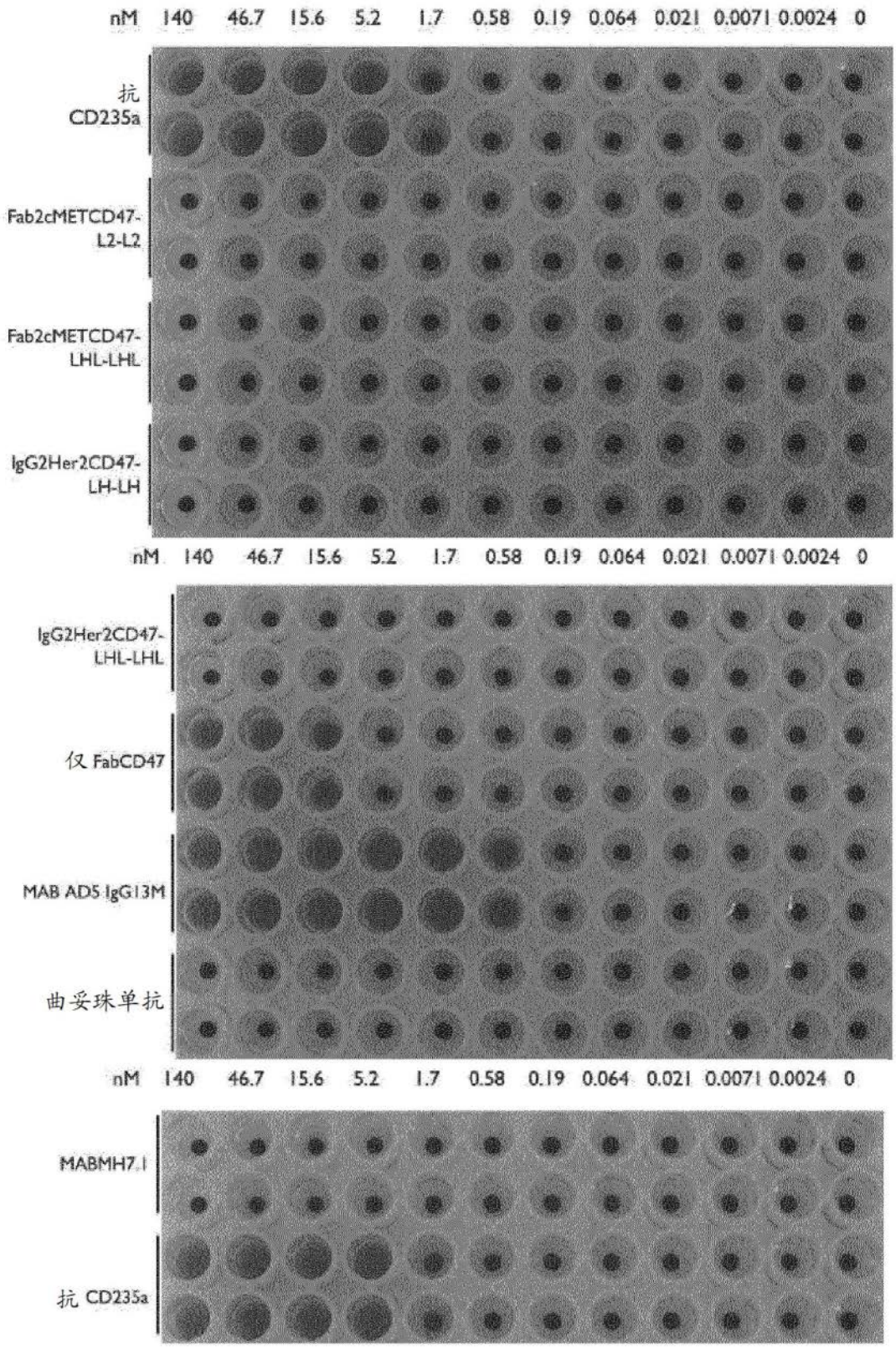

nM 140 46.7 15.6 5.2 1.7 0.58 0.19 0.064 0.021 0.0071 0.0024 0
抗 CD235a
Fab2cMETCD47-L2-L2
Fab2cMETCD47-LHL-LHL
IgG2Her2CD47-LH-LH
nM 140 46.7 15.6 5.2 1.7 0.58 0.19 0.064 0.021 0.0071 0.0024 0
IgG2Her2CD47-LHL-LHL
仅 FabCD47
MAB AD5 IgG13M
曲妥珠单抗
nM 140 46.7 15.6 5.2 1.7 0.58 0.19 0.064 0.021 0.0071 0.0024 0
MABMH7.1
抗 CD235a

图8A

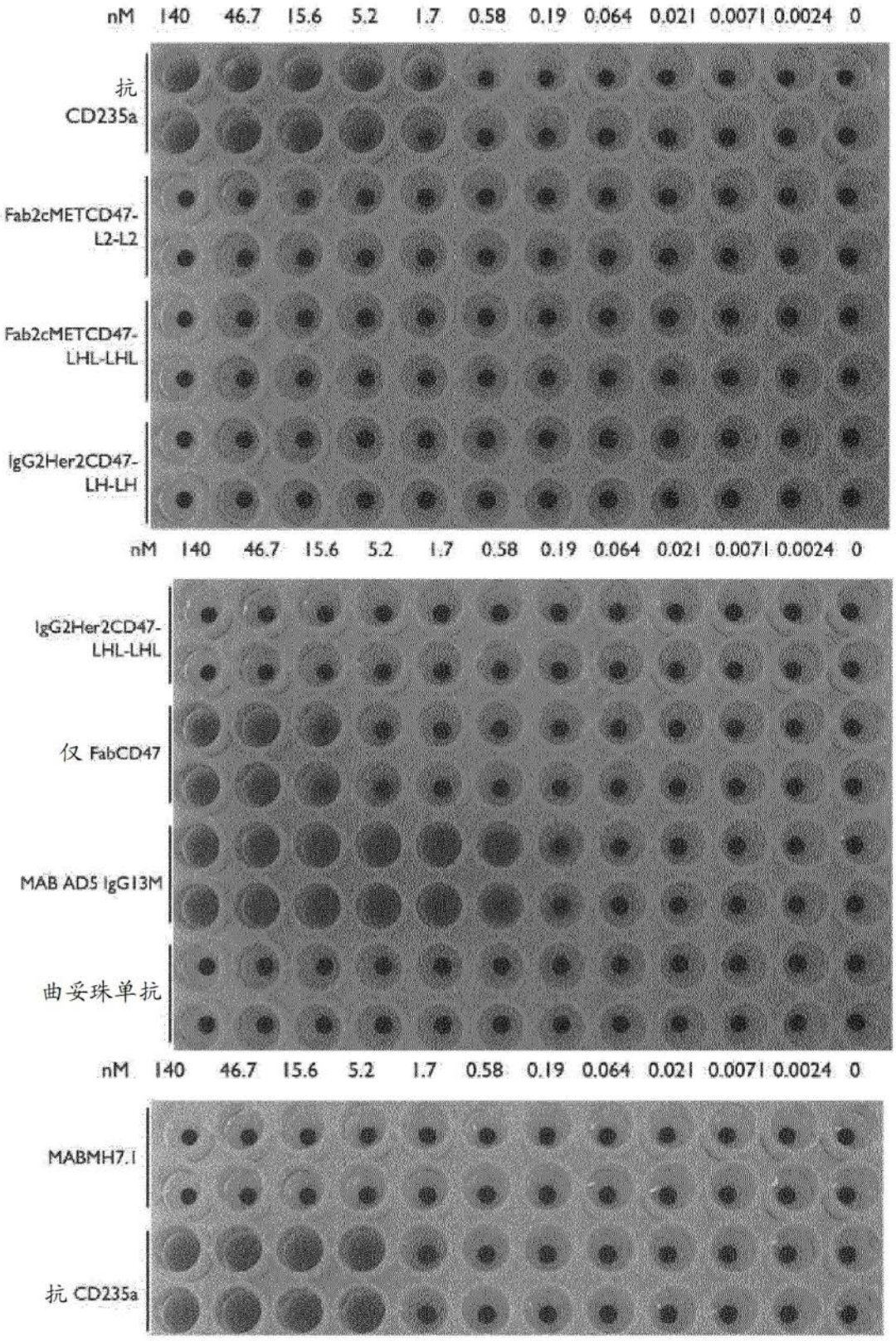

nM 140 46.7 15.6 5.2 1.7 0.58 0.19 0.064 0.021 0.0071 0.0024 0
抗 CD235a
Fab2cMETCD47-L2-L2
Fab2cMETCD47-LHL-LHL
IgG2Her2CD47-LH-LH
nM 140 46.7 15.6 5.2 1.7 0.58 0.19 0.064 0.021 0.0071 0.0024 0
IgG2Her2CD47-LHL-LHL
仅 FabCD47
MAB AD5 IgG13M
曲妥珠单抗
nM 140 46.7 15.6 5.2 1.7 0.58 0.19 0.064 0.021 0.0071 0.0024 0
MABMH7.1
抗 CD235a

图8B

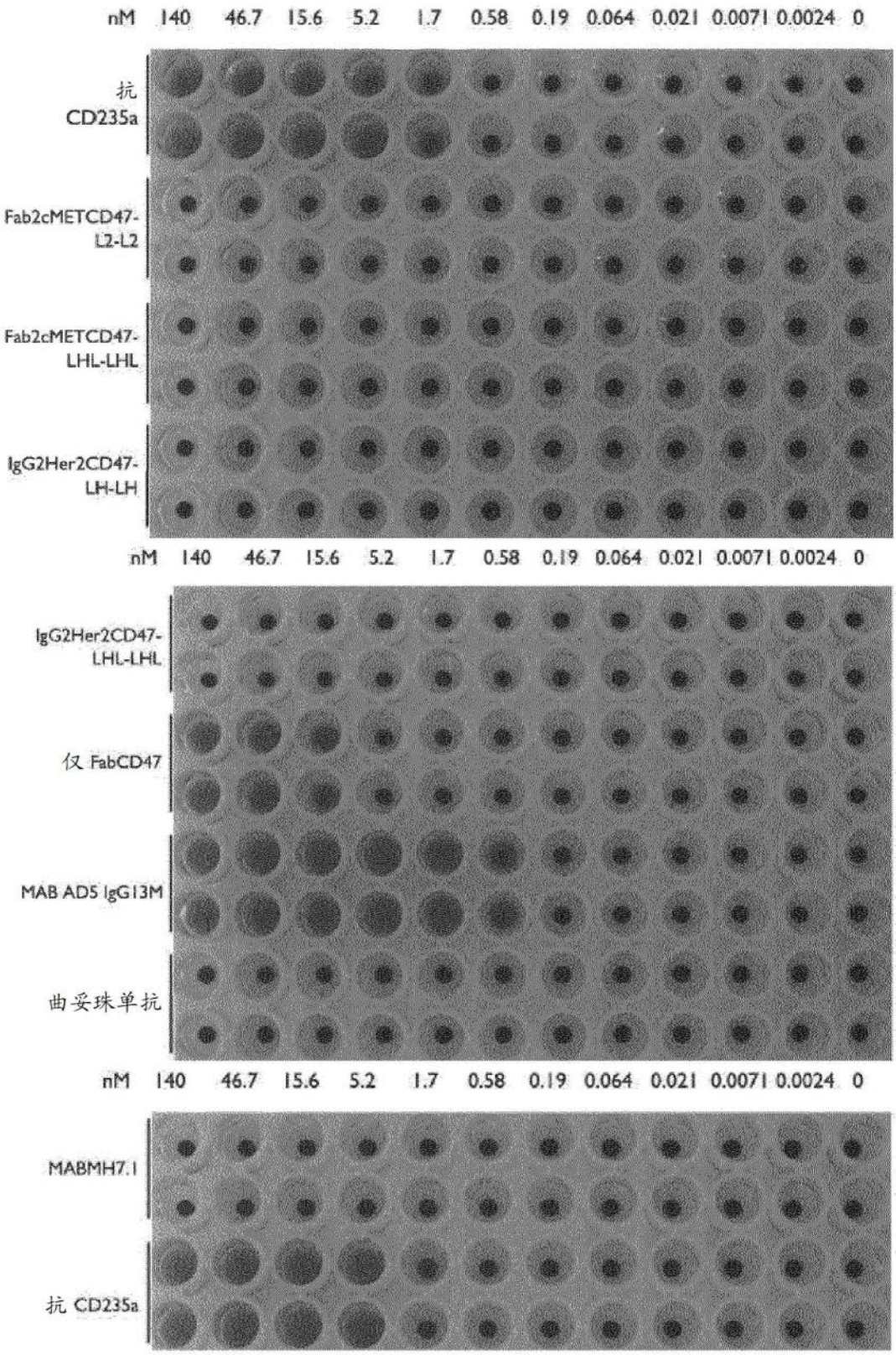

nM 140 46.7 15.6 5.2 1.7 0.58 0.19 0.064 0.021 0.0071 0.0024 0
抗 CD235a
Fab2cMETCD47-L2-L2
Fab2cMETCD47-LHL-LHL
IgG2Her2CD47-LH-LH
nM 140 46.7 15.6 5.2 1.7 0.58 0.19 0.064 0.021 0.0071 0.0024 0
IgG2Her2CD47-LHL-LHL
仅 FabCD47
MAB AD5 IgG13M
曲妥珠单抗
nM 140 46.7 15.6 5.2 1.7 0.58 0.19 0.064 0.021 0.0071 0.0024 0
MABMH7.1
抗 CD235a

图8C

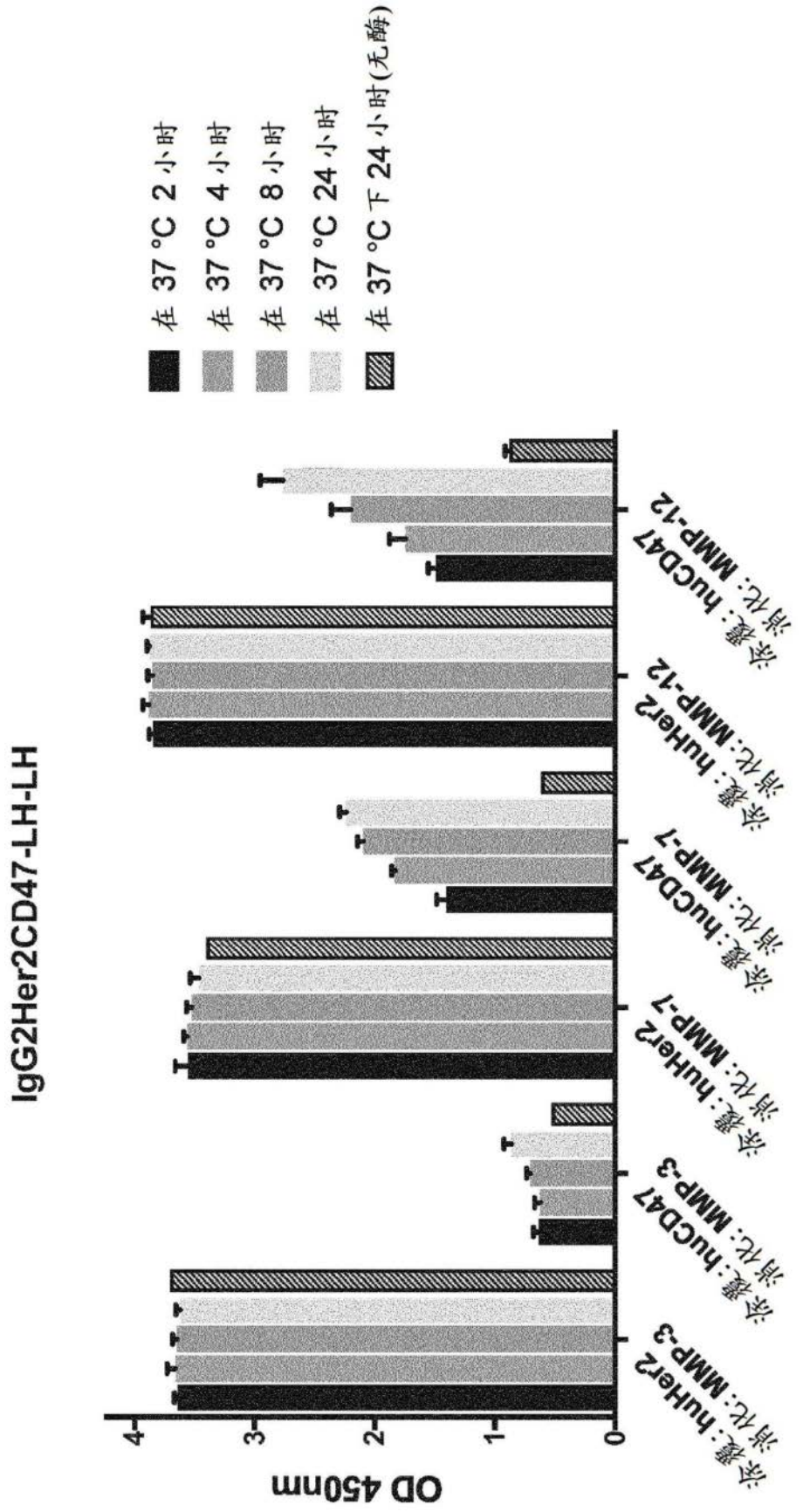

IgG2Her2CD47-LH-LH
OD 450nm
0
1
2
3
4
在 37 °C 2 小时
在 37 °C 4 小时
在 37 °C 8 小时
在 37 °C 24 小时
在 37 °C 下 24 小时(无酶)
实施：huHer2 消化：MMP-3
实施：huCD47 消化：MMP-3
实施：huHer2 消化：MMP-7
实施：huCD47 消化：MMP-7
实施：huHer2 消化：MMP-12
实施：huCD47 消化：MMP-12

图9A

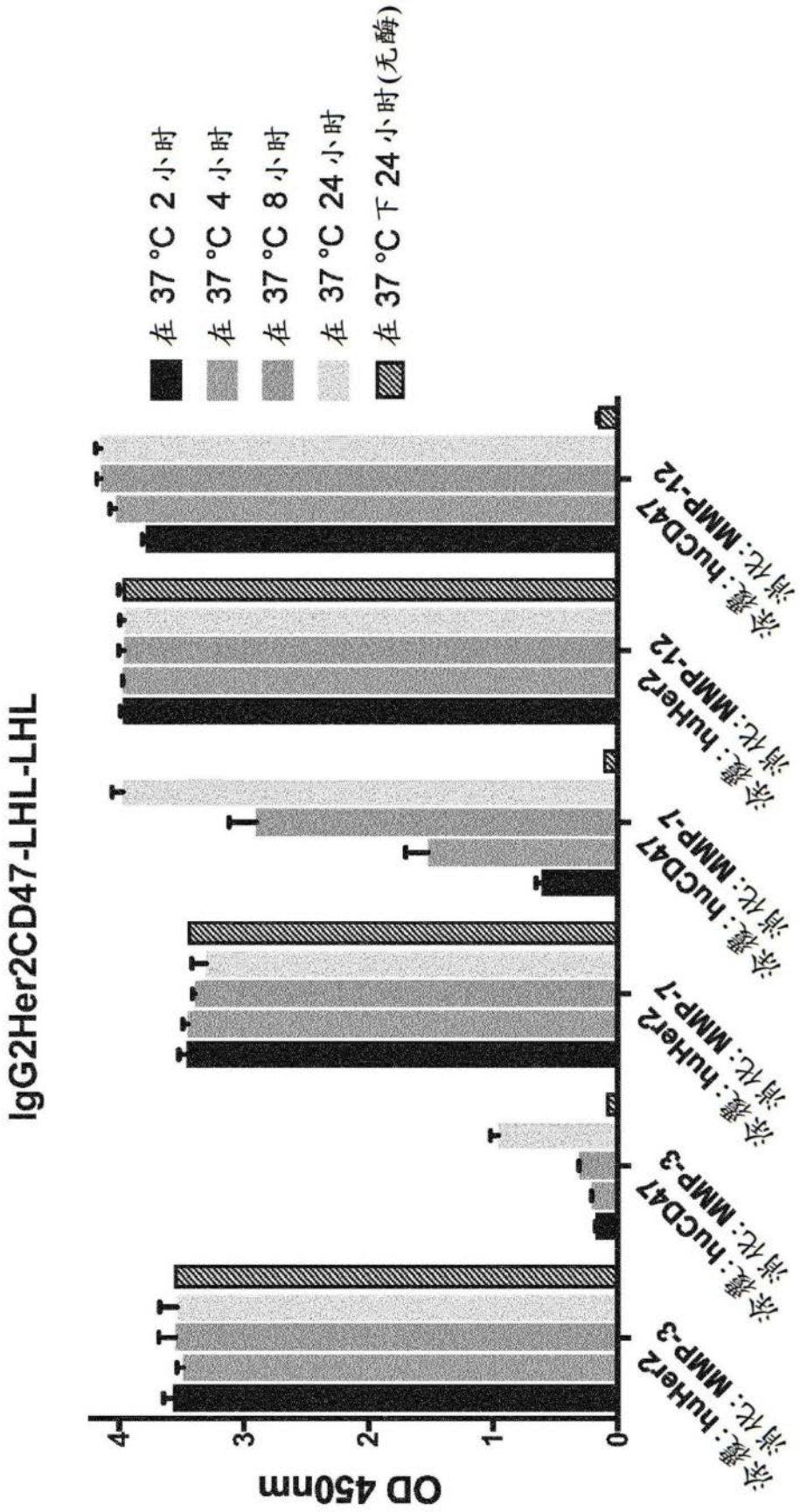

IgG2Her2CD47-LHL-LHL
OD 450nm
0
1
2
3
4
在 37 °C 2 小时
在 37 °C 4 小时
在 37 °C 8 小时
在 37 °C 24 小时
在 37 °C 下 24 小时(无酶)
实施：huHer2 消化：MMP-3
实施：huCD47 消化：MMP-3
实施：huHer2 消化：MMP-7
实施：huCD47 消化：MMP-7
实施：huHer2 消化：MMP-12
实施：huCD47 消化：MMP-12

图9B

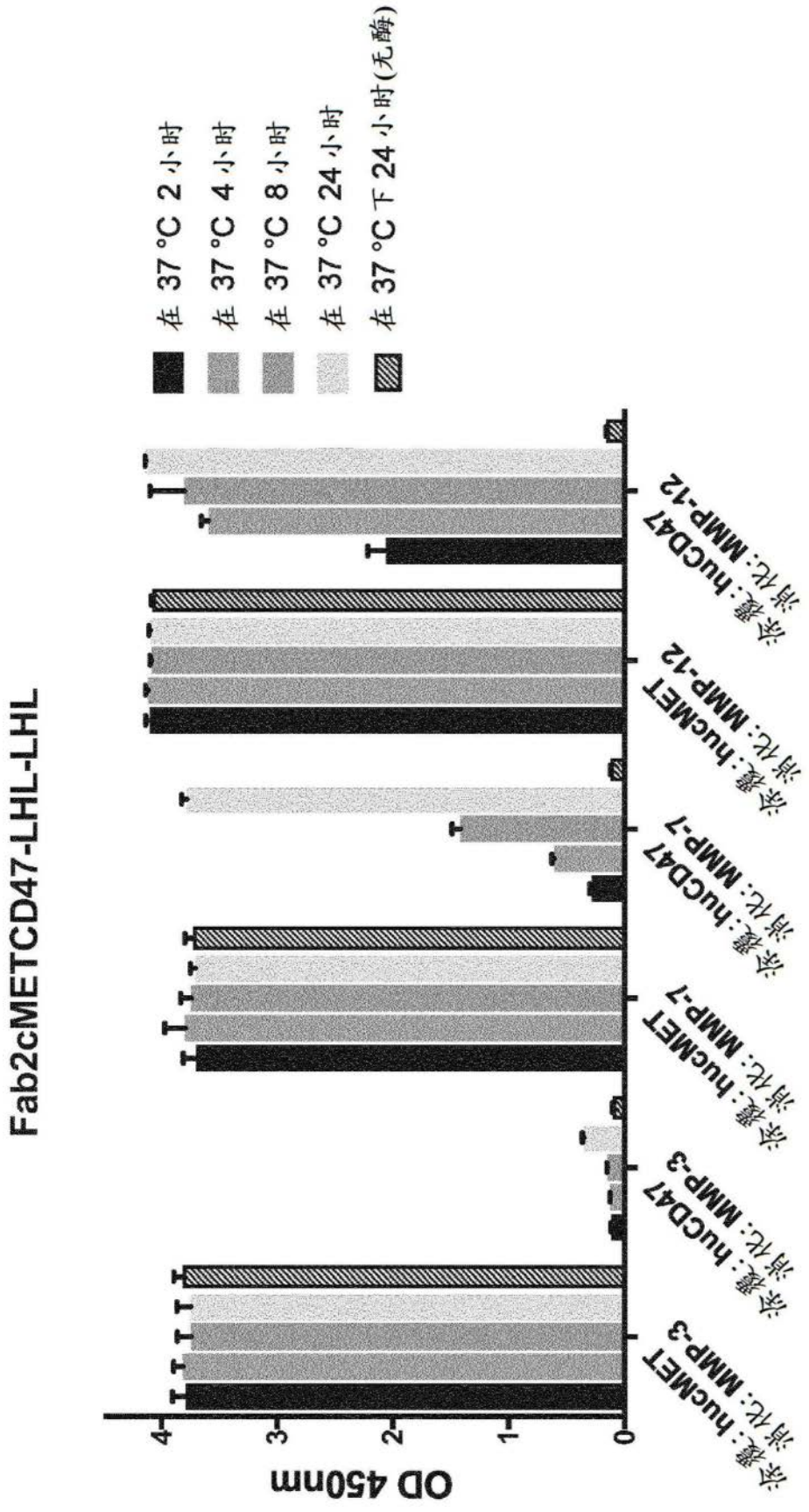

Fab2cMETCD47-LHL-LHL
OD 450nm
0
1
2
3
4
在 37 °C 2 小时
在 37 °C 4 小时
在 37 °C 8 小时
在 37 °C 24 小时
在 37 °C 下 24 小时(无酶)
未消化: hucMET 消化: MMP-3
未消化: hucCD47 消化: MMP-3
未消化: hucMET 消化: MMP-7
未消化: hucCD47 消化: MMP-7
未消化: hucMET 消化: MMP-12
未消化: hucCD47 消化: MMP-12

图9C

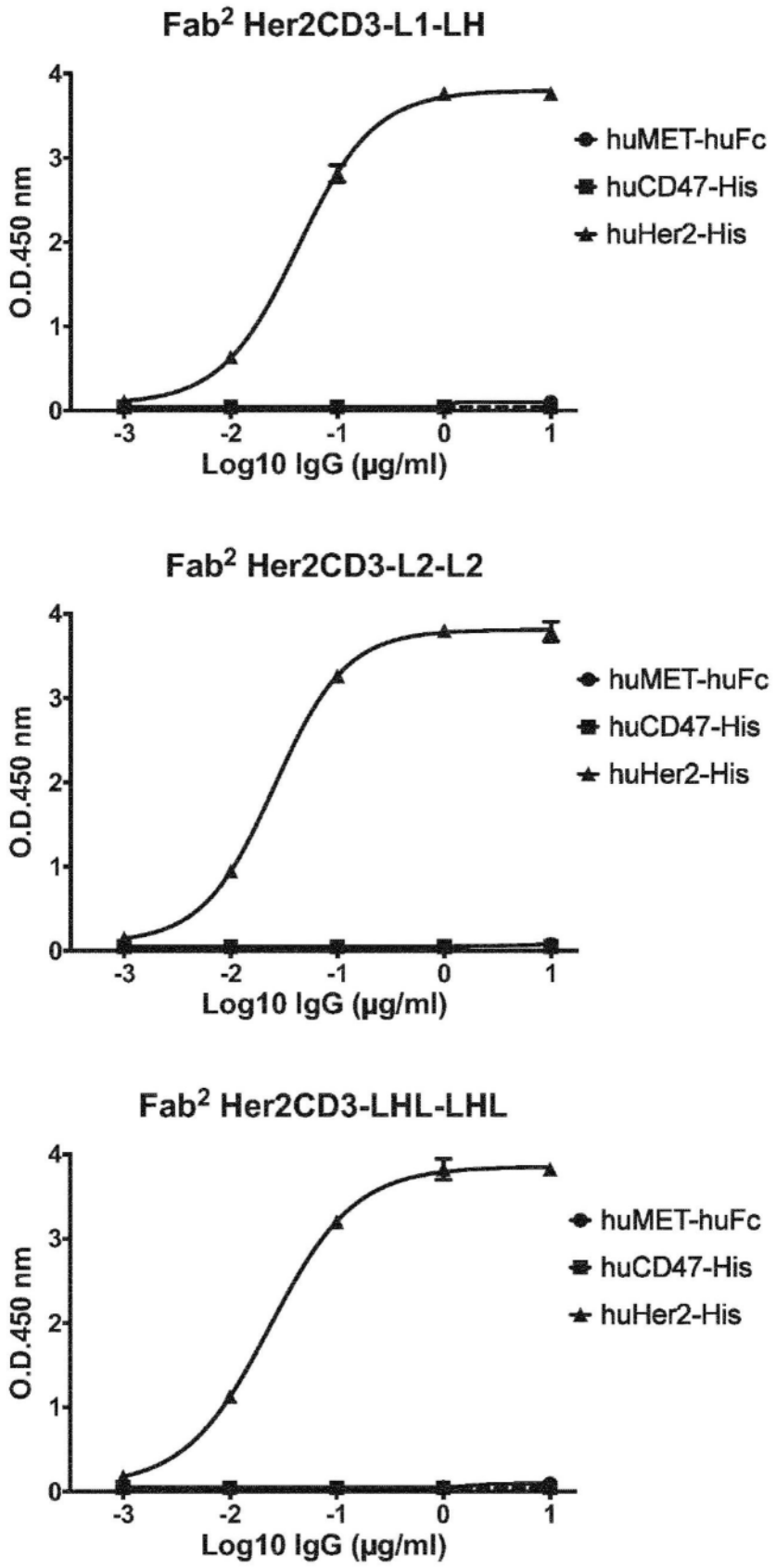

Fab2 Her2CD3-L1-LH
O.D.450 nm
Log10 IgG (μg/ml)
huMET-huFc
huCD47-His
huHer2-His
Fab2 Her2CD3-L2-L2
O.D.450 nm
Log10 IgG (μg/ml)
huMET-huFc
huCD47-His
huHer2-His
Fab2 Her2CD3-LHL-LHL
O.D.450 nm
Log10 IgG (μg/ml)
huMET-huFc
huCD47-His
huHer2-His

图10A

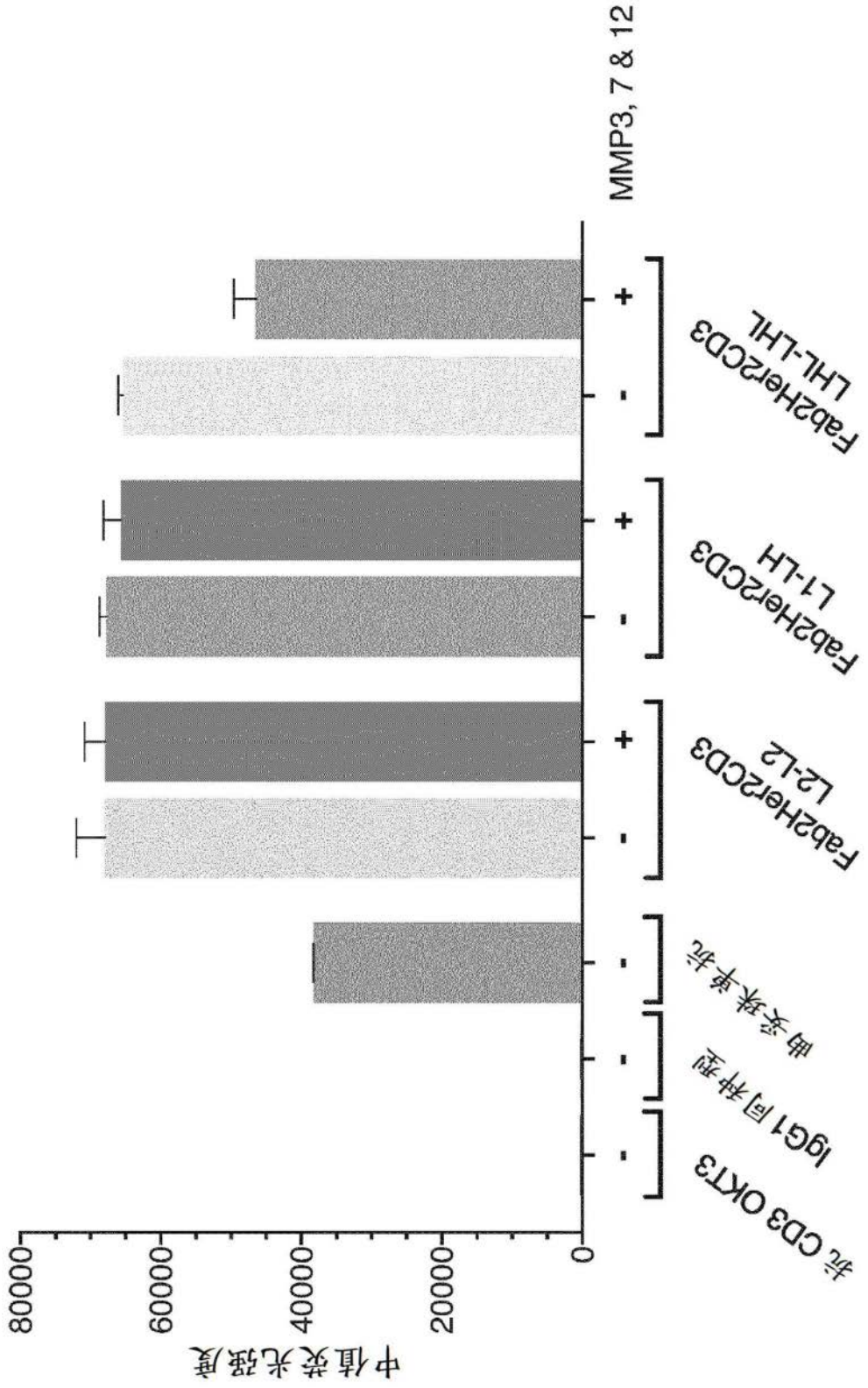

MMP3, 7 & 12
中值荧光强度
80000
60000
40000
20000
0
抗 CD3 OKT3
IgG1 同种型
曲妥珠单抗
Fab2Her2CD3 L2-L2
Fab2Her2CD3 L1-LH
Fab2Her2CD3 LHL-LHL
-
+

图10B

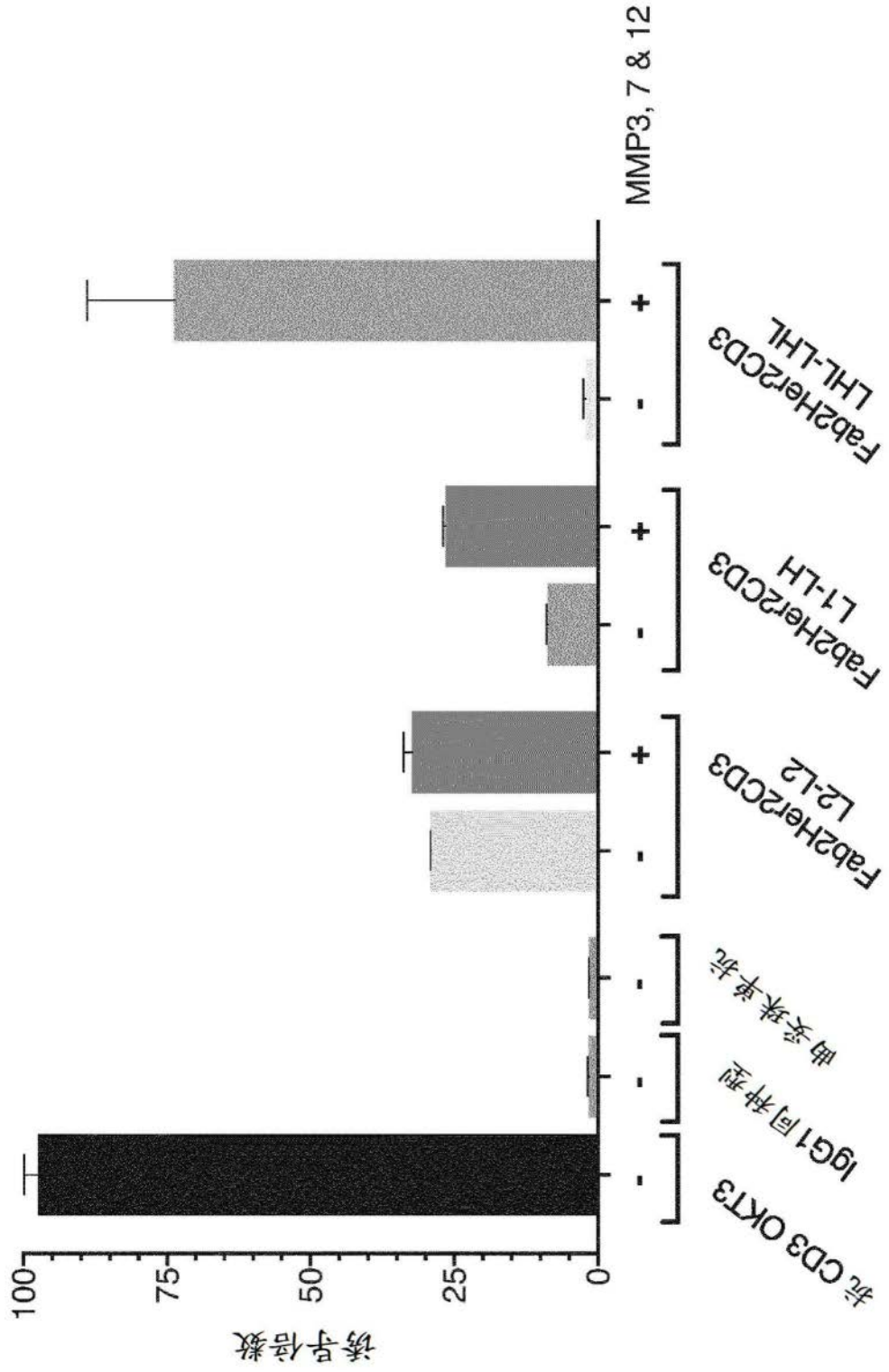
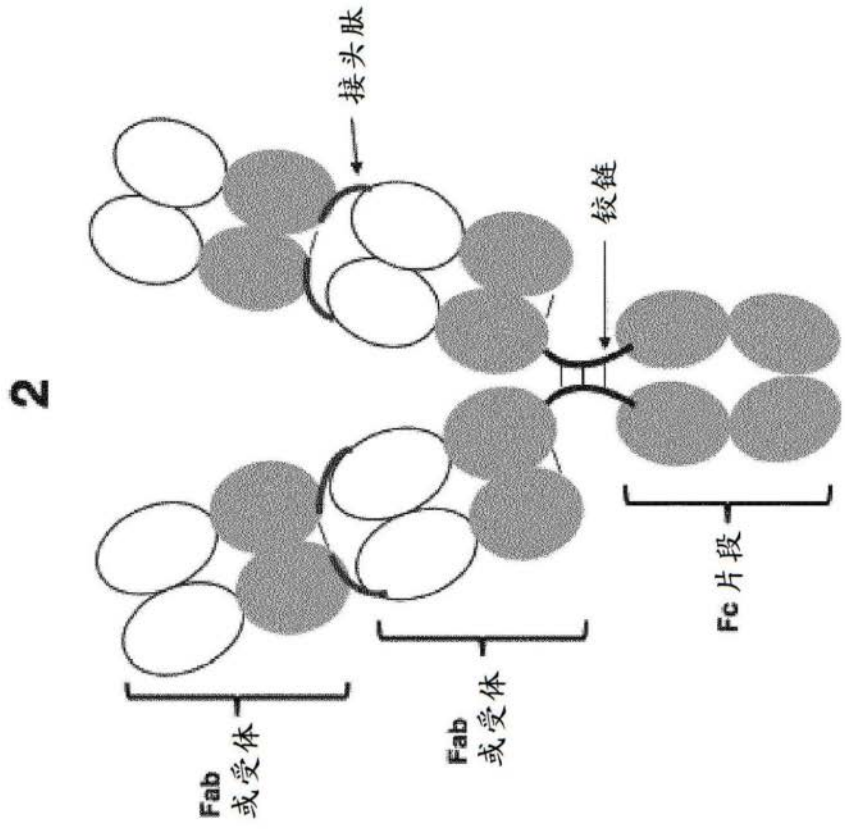
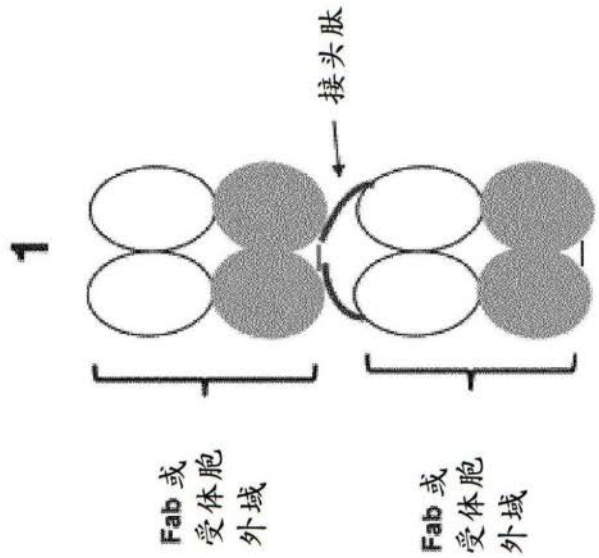

MMP3, 7 & 12
诱导倍数
100
75
50
25
0
抗 CD3 OKT3
IgG1 同种型
曲妥珠单抗
Fab2Her2CD3 L2-L2
Fab2Her2CD3 L1-LH
Fab2Her2CD3 LHL-LHL
-
+

图10C


2
接头肽
铰链
Fab
或受体
Fab
或受体
Fc 片段


1
接头肽
Fab 或
受体胞
外域
Fab 或
受体胞
外域

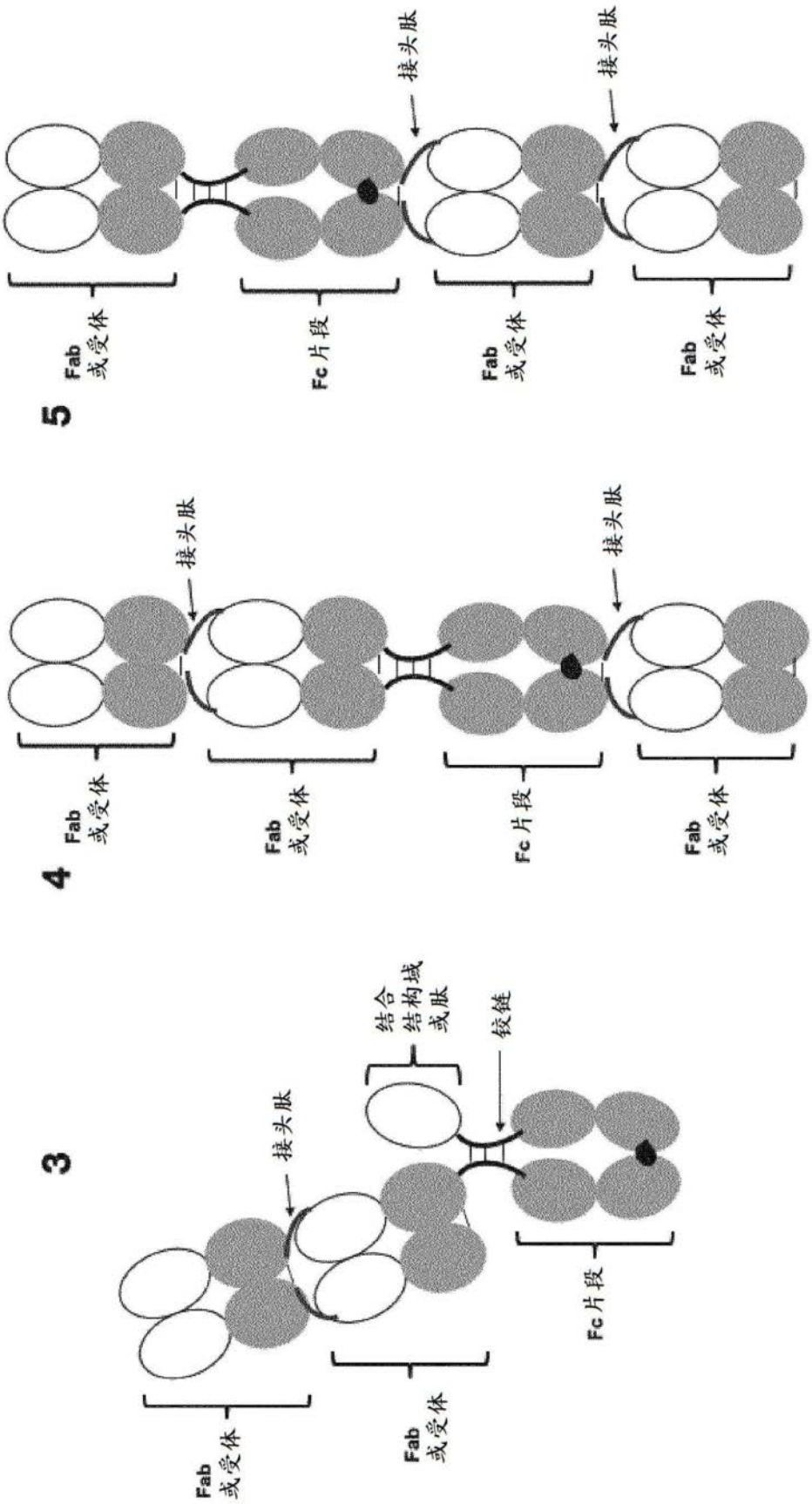

5
Fab
或受体
Fc片段
接头肽
Fab
或受体
接头肽
Fab
或受体
4
Fab
或受体
接头肽
Fab
或受体
Fc片段
接头肽
Fab
或受体
3
Fab
或受体
接头肽
结合
结构域
或肽
铰链
Fab
或受体
Fc片段

图11

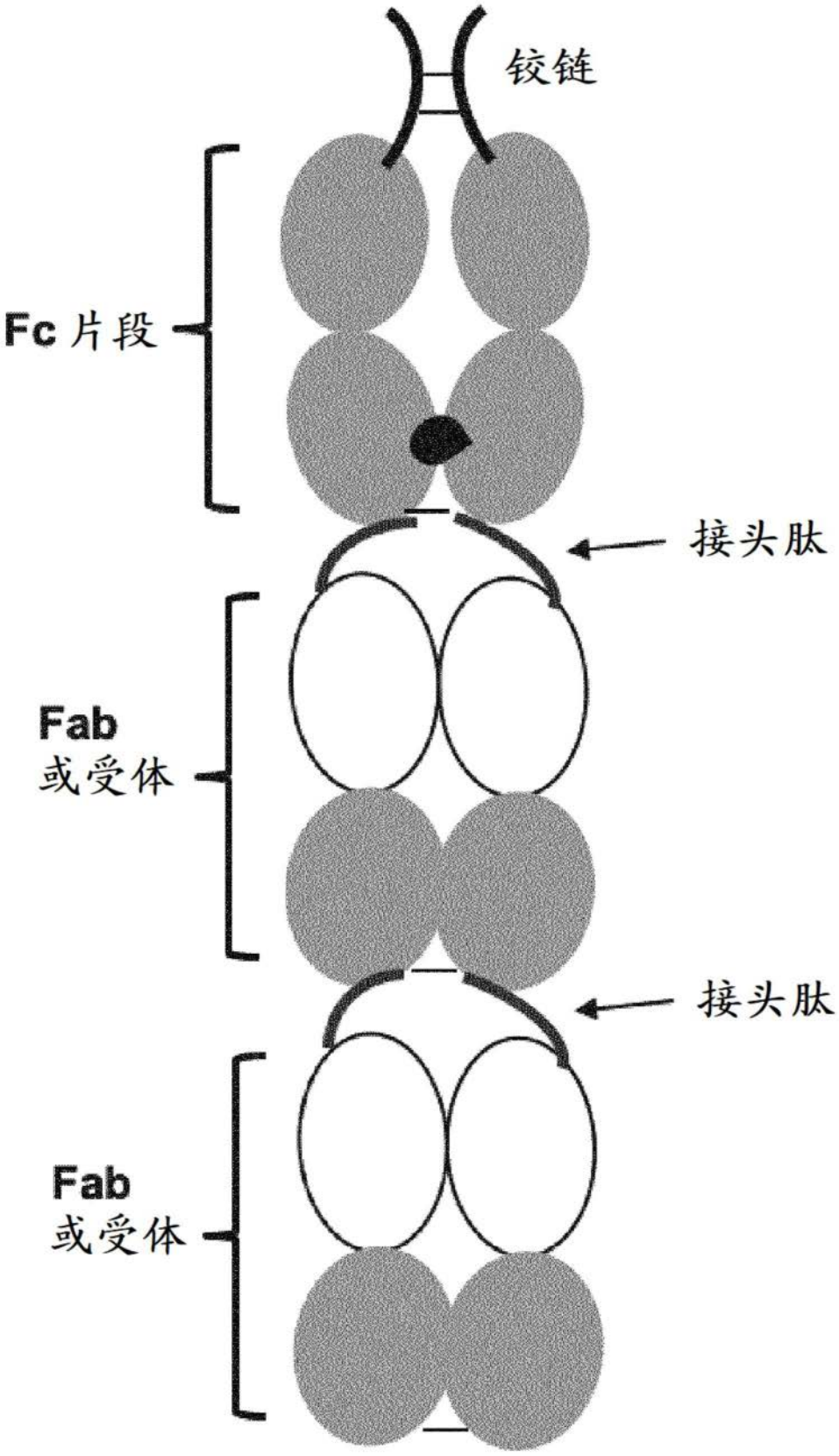


图12

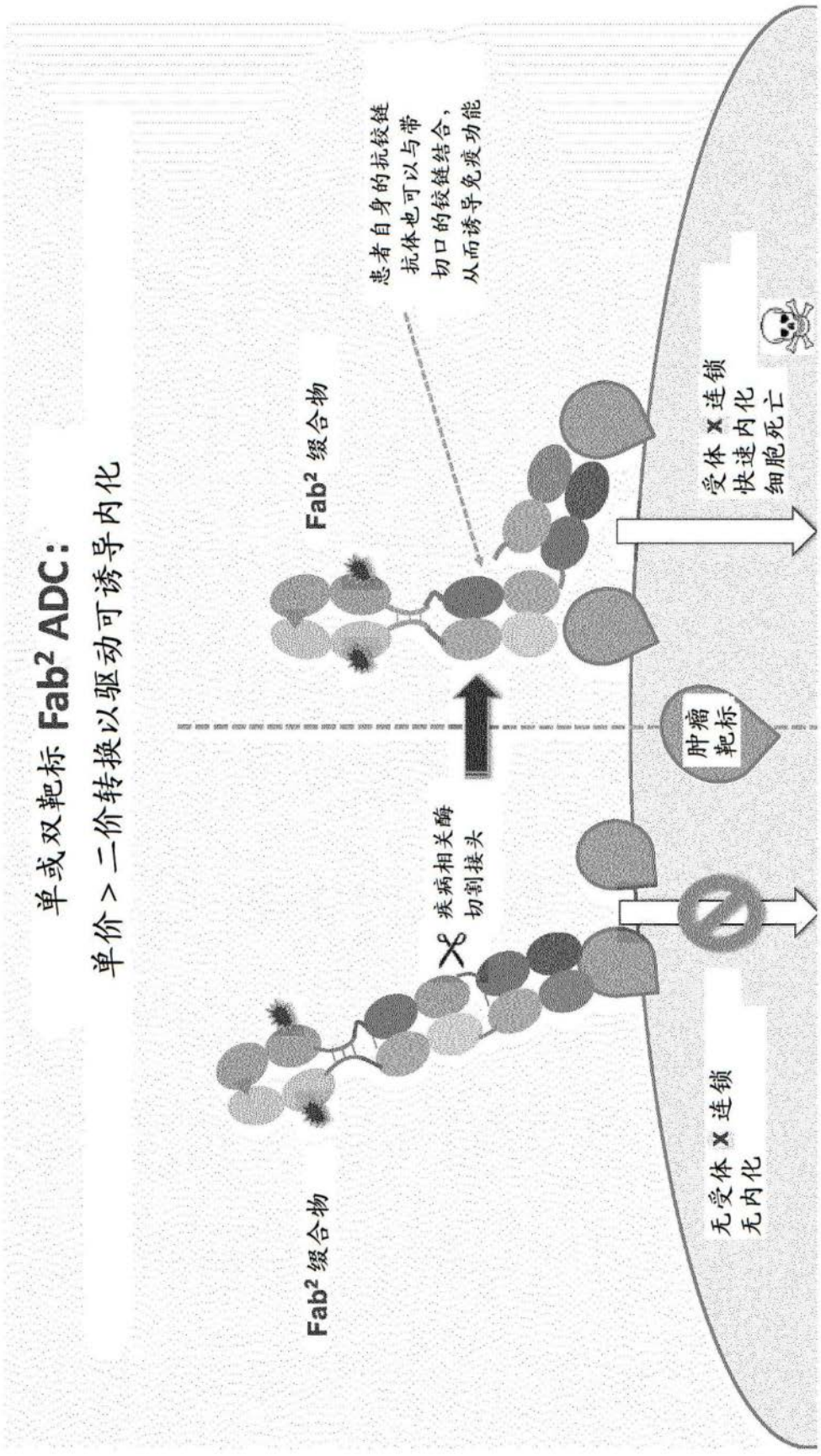

单或双靶标 Fab² ADC:
单价 > 二价转换以驱动可诱导内化
Fab² 级合物
患者自身的抗铰链抗体也可以与带切口的铰链结合，从而诱导免疫功能
疾病相关酶切割接头
肿瘤靶标
受体 X 连锁快速内化细胞死亡
Fab² 级合物
无受体 X 连锁无内化

图13

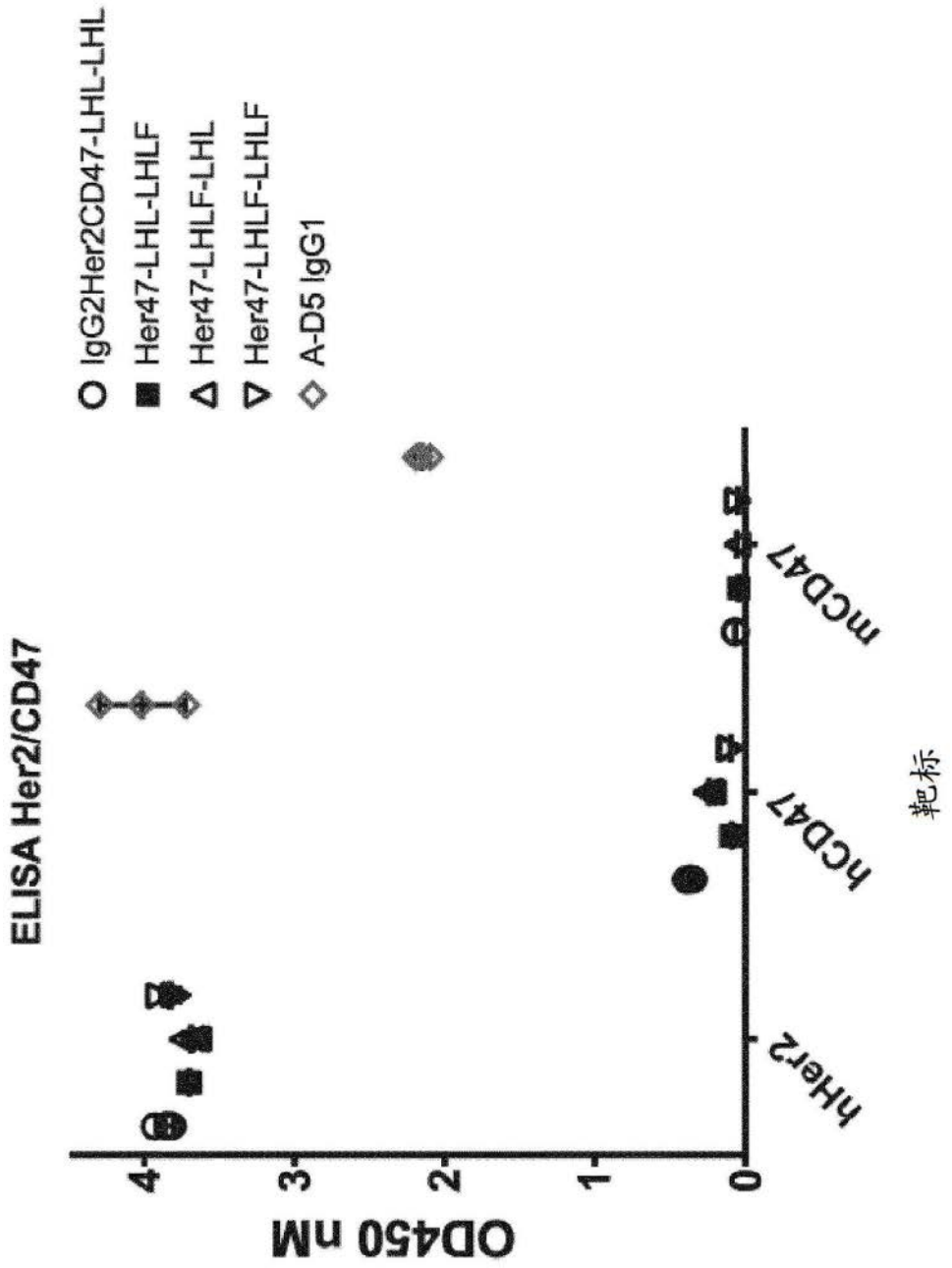

ELISA Her2/CD47
OD450 nM
4
3
2
1
0
hHer2
hCD47
mCD47
靶标
IgG2Her2CD47-LHL-LHL
Her47-LHL-LHLF
Her47-LHLF-LHL
Her47-LHLF-LHLF
A-D5 IgG1

图14

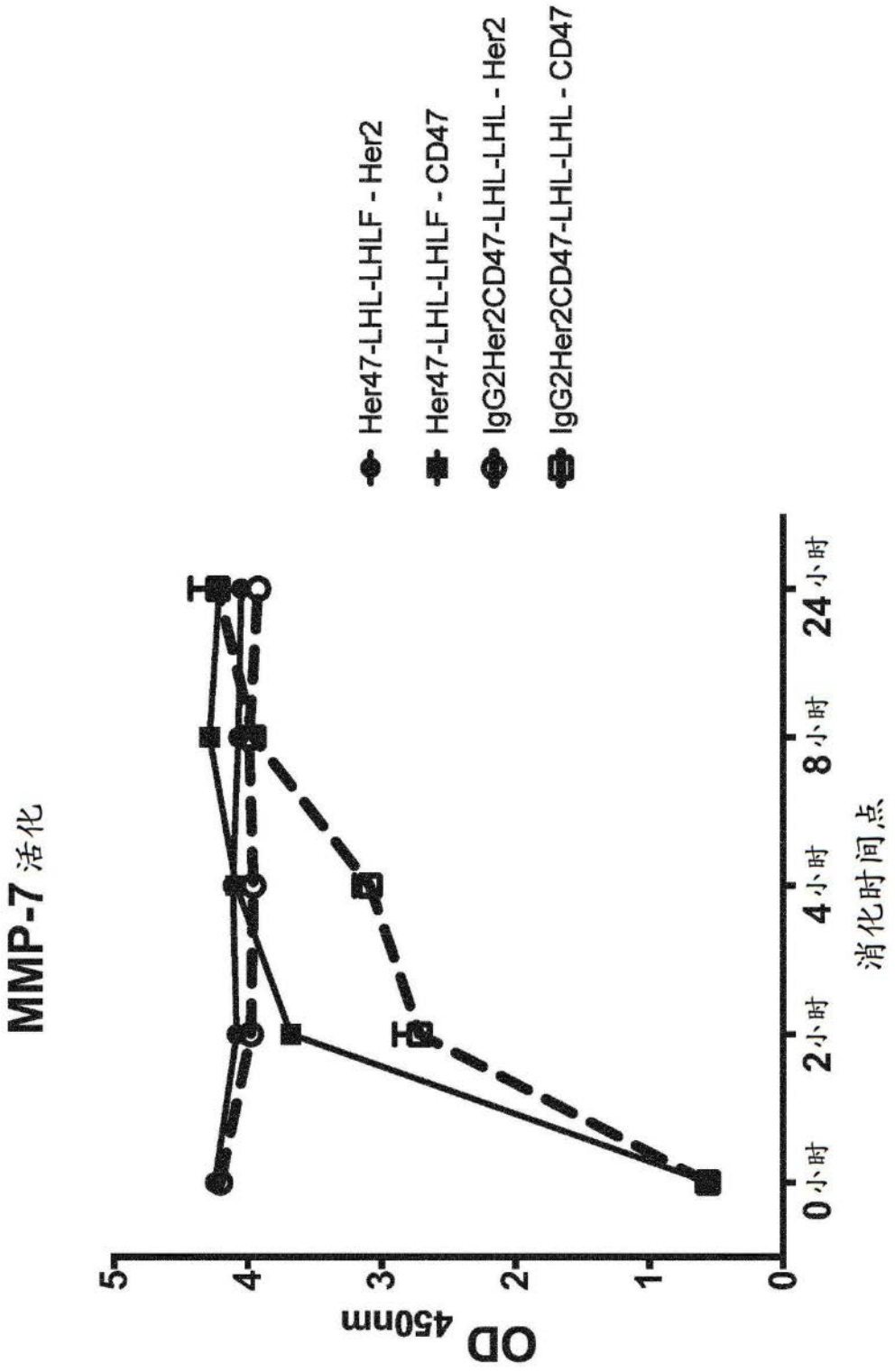

MMP-7 活化
Her47-LHL-LHLF - Her2
Her47-LHL-LHLF - CD47
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - Her2
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - CD47
OD 450nm
0
1
2
3
4
5
0 小时
2 小时
4 小时
8 小时
24 小时
消化时间点

图15A

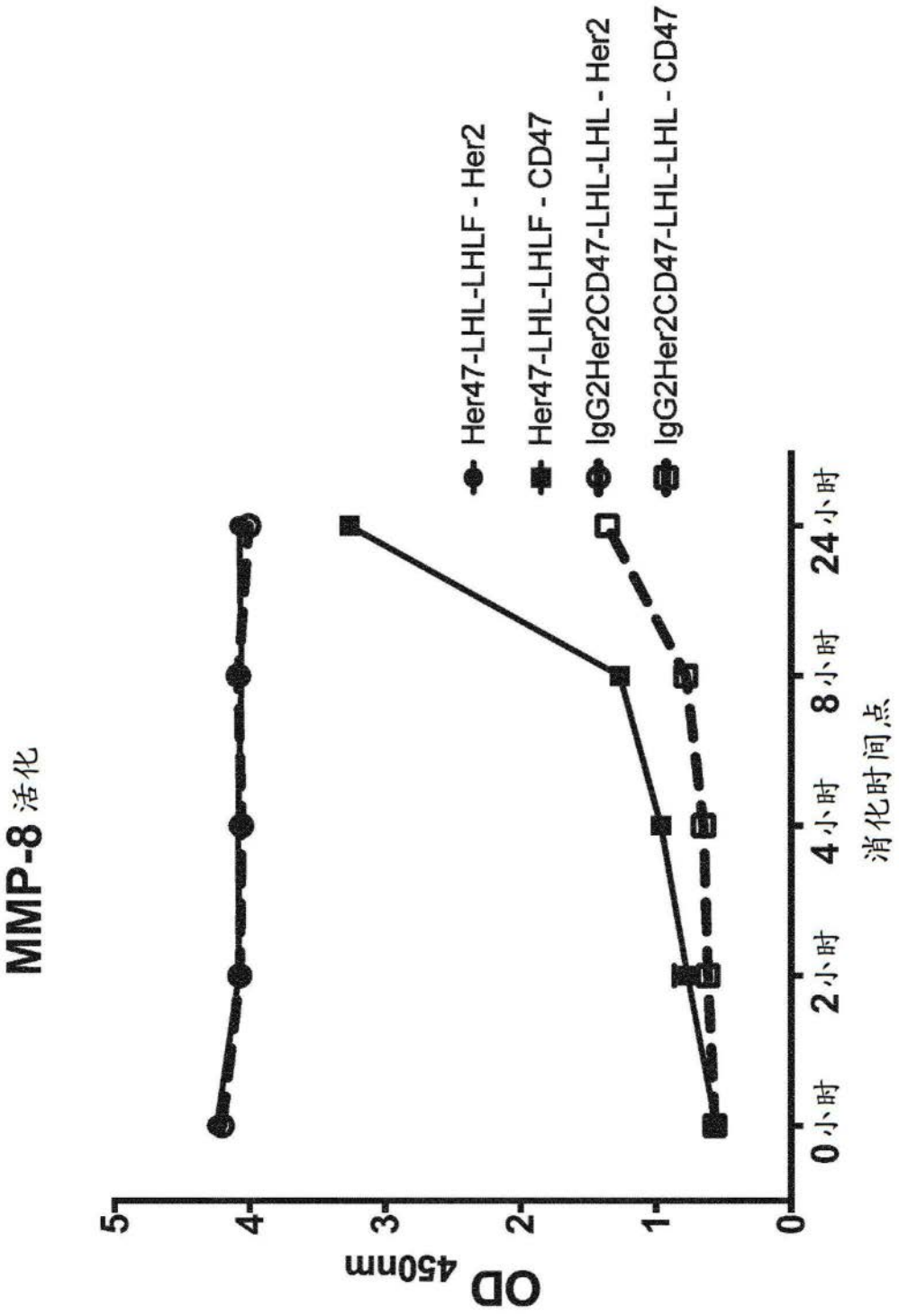

MMP-8 活化
Her47-LHL-LHLF - Her2
Her47-LHL-LHLF - CD47
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - Her2
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - CD47
OD 450nm
0
1
2
3
4
5
0 小时
2 小时
4 小时
8 小时
24 小时
消化时间点

图15B

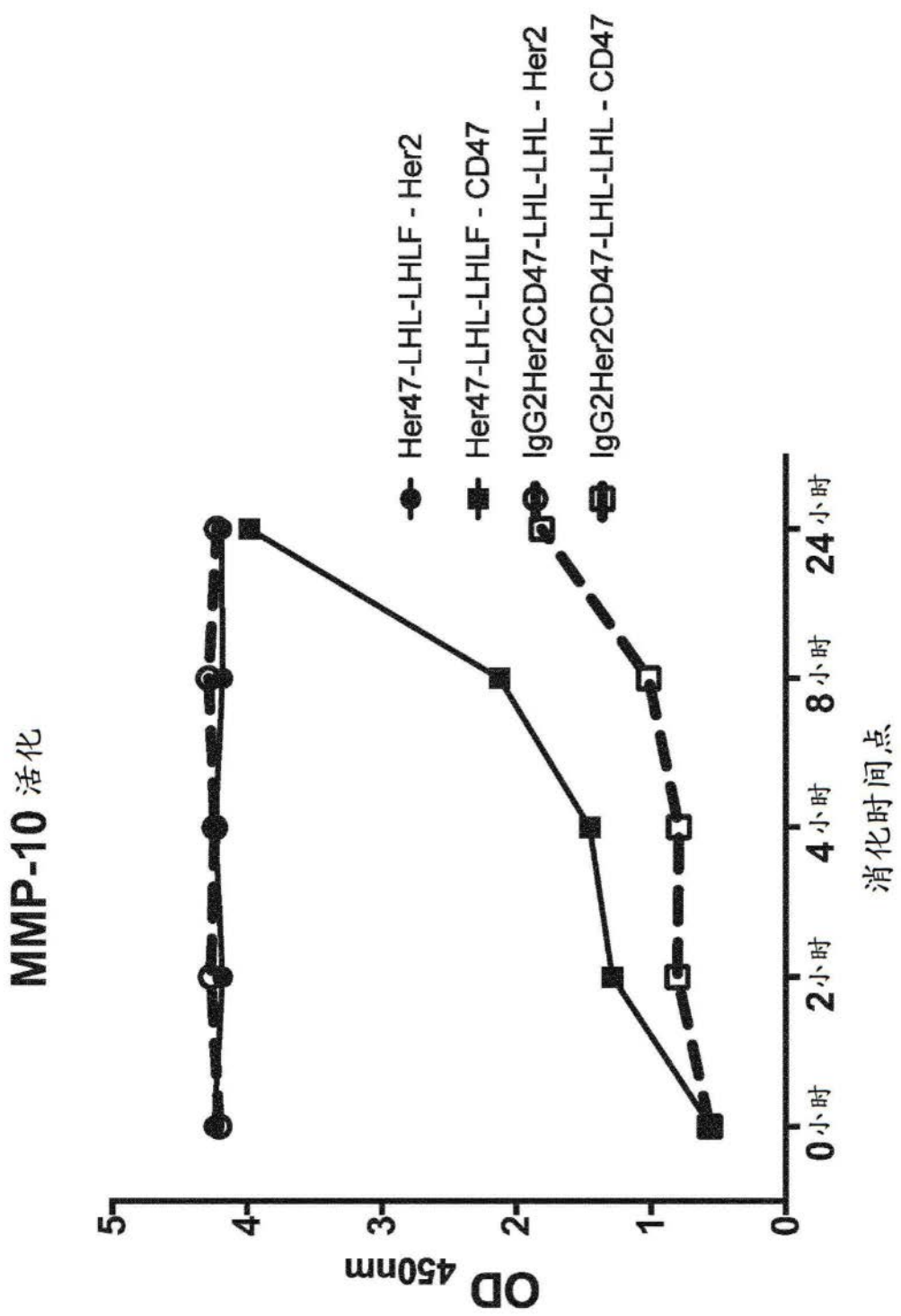

MMP-10 活化
Her47-LHL-LHLF - Her2
Her47-LHL-LHLF - CD47
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - Her2
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - CD47
OD 450nm
0
1
2
3
4
5
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点

图15C

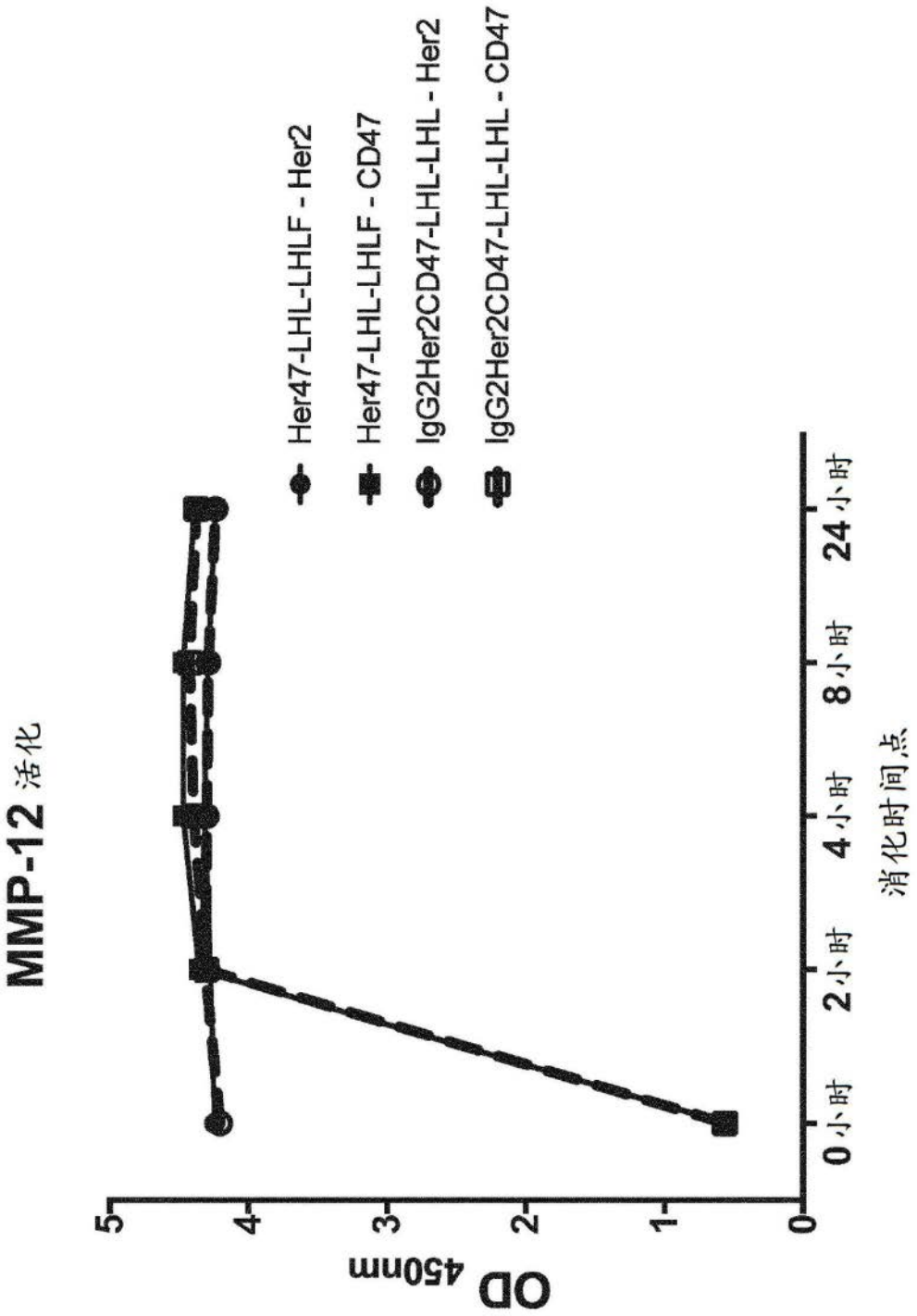

MMP-12 活化
Her47-LHL-LHLF - Her2
Her47-LHL-LHLF - CD47
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - Her2
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - CD47
OD 450nm
0
1
2
3
4
5
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点

图15D

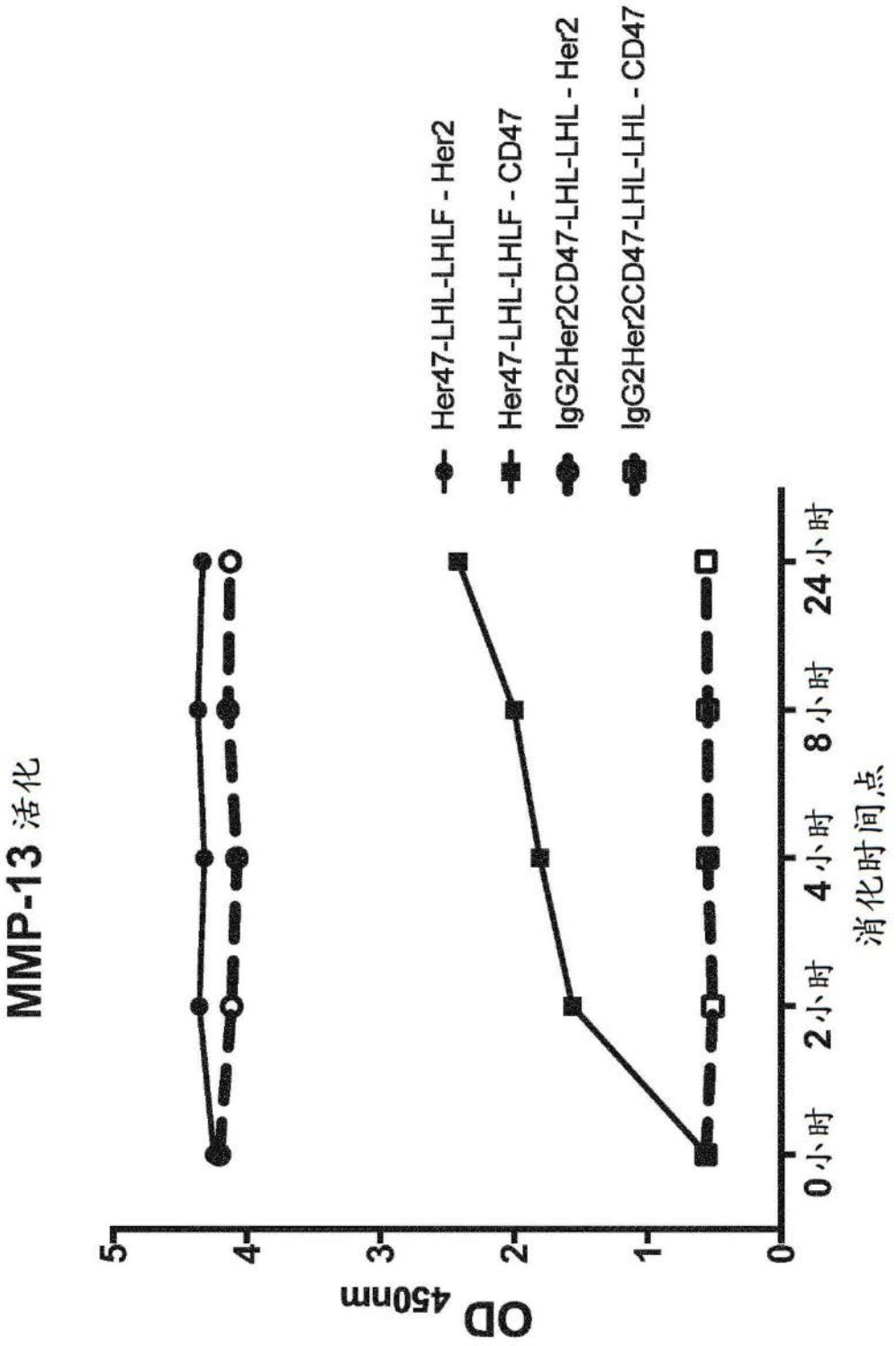

MMP-13 活化
OD 450nm
0
1
2
3
4
5
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF - Her2
Her47-LHL-LHLF - CD47
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - Her2
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - CD47

图15E

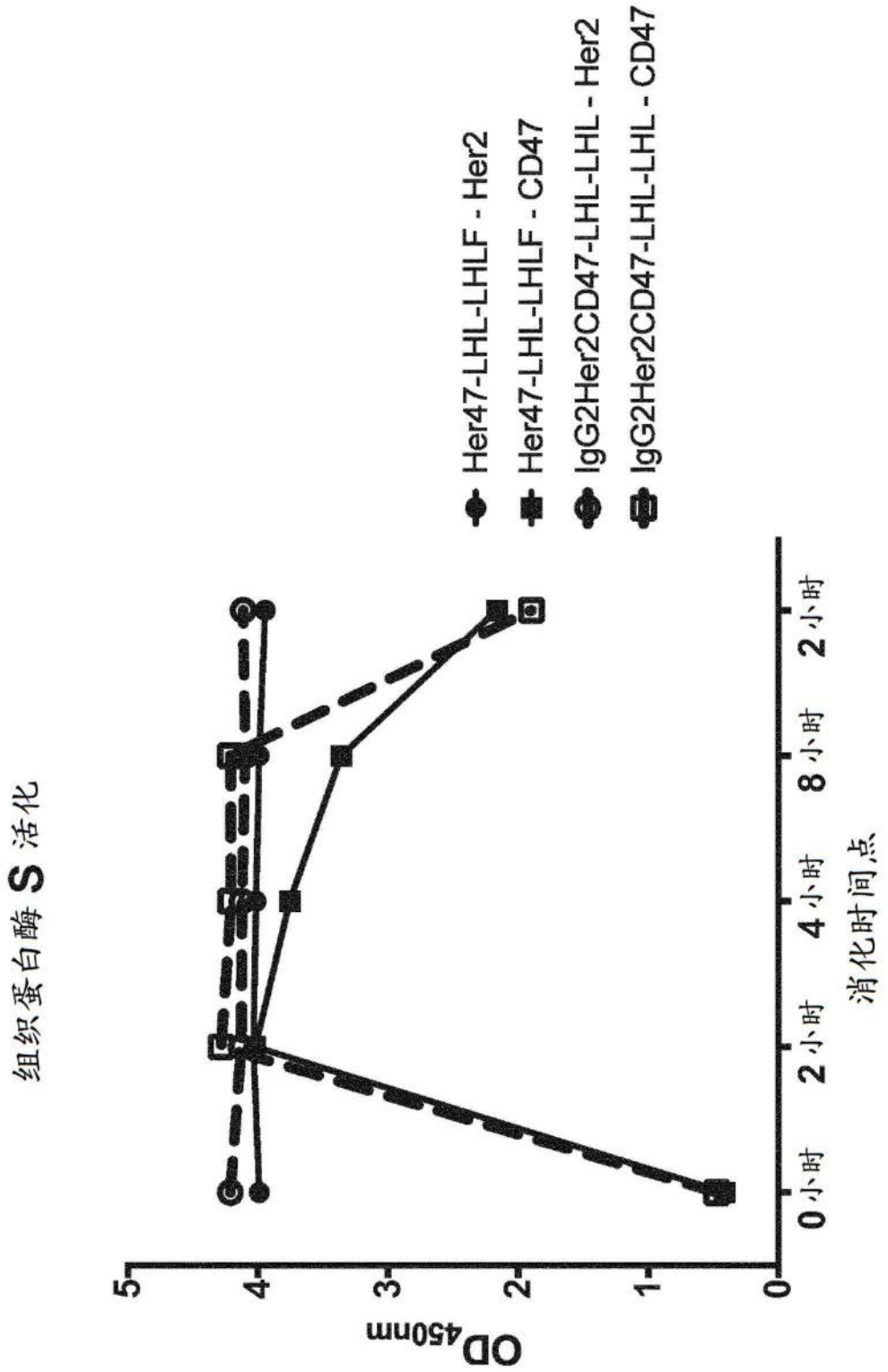

组织蛋白酶 S 活化
Her47-LHL-LHLF - Her2
Her47-LHL-LHLF - CD47
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - Her2
IgG2Her2CD47-LHL-LHL - CD47
OD450nm
0
1
2
3
4
5
0 小时
2 小时
4 小时
8 小时
2 小时
消化时间点

图15F

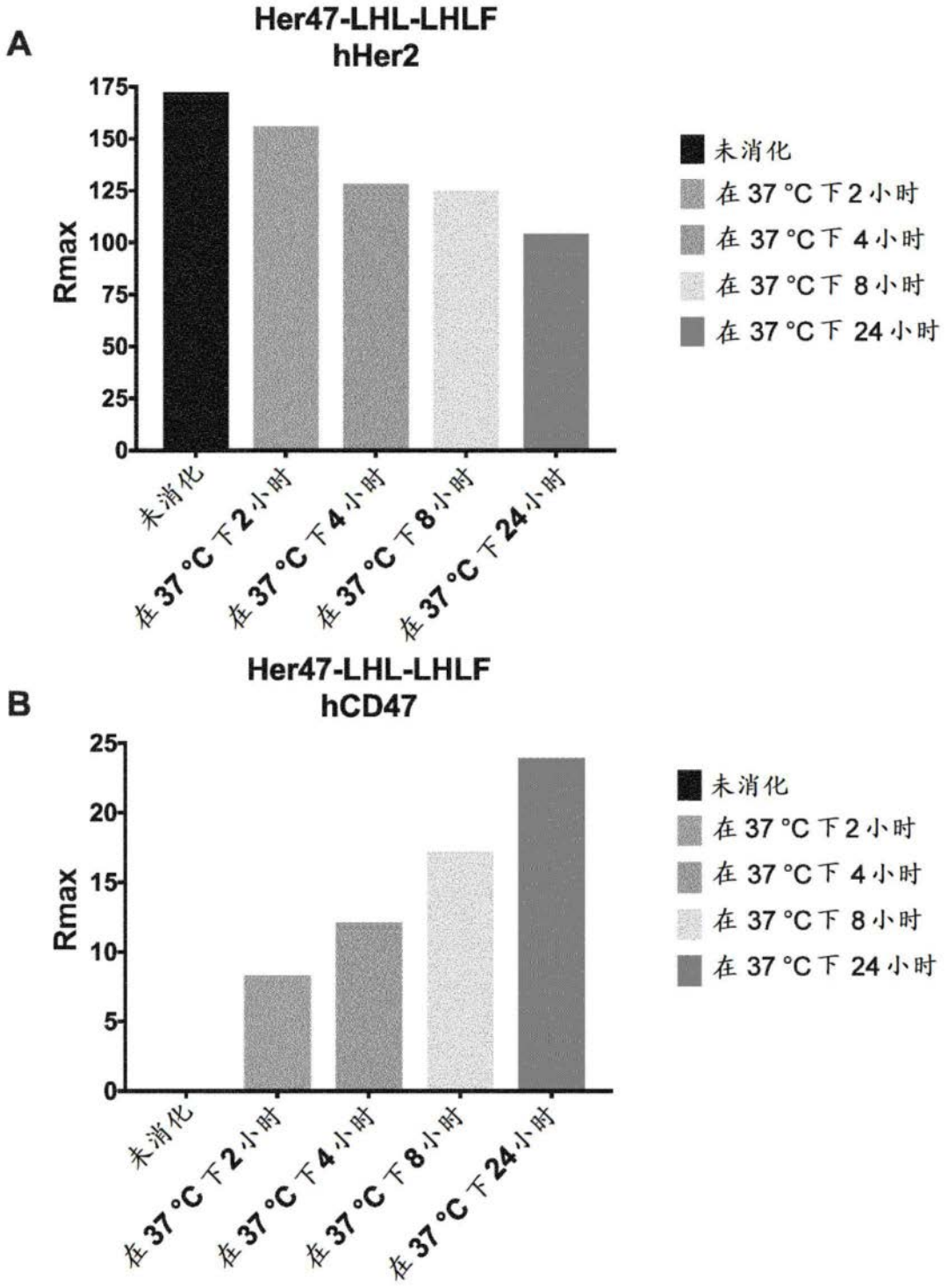

A
Her47-LHL-LHLF
hHer2
Rmax
175
150
125
100
75
50
25
0
未消化
在37 °C下2小时
在37 °C下4小时
在37 °C下8小时
在37 °C下24小时
未消化
在 37 °C 下 2 小时
在 37 °C 下 4 小时
在 37 °C 下 8 小时
在 37 °C 下 24 小时
B
Her47-LHL-LHLF
hCD47
Rmax
25
20
15
10
5
0
未消化
在37 °C下2小时
在37 °C下4小时
在37 °C下8小时
在37 °C下24小时
未消化
在 37 °C 下 2 小时
在 37 °C 下 4 小时
在 37 °C 下 8 小时
在 37 °C 下 24 小时

图16

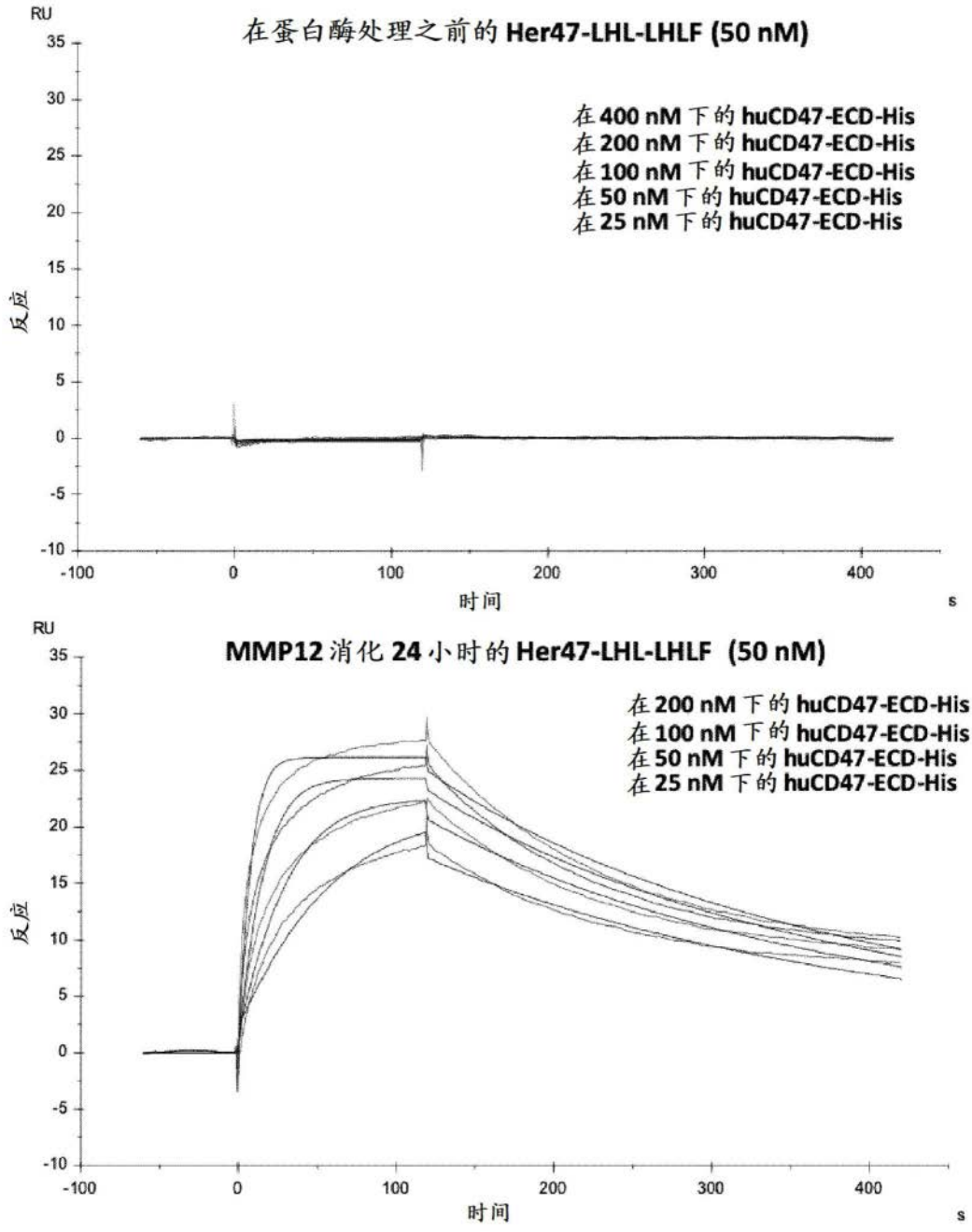

RU
在蛋白酶处理之前的 Her47-LHL-LHLF (50 nM)
在 400 nM 下的 huCD47-ECD-His
在 200 nM 下的 huCD47-ECD-His
在 100 nM 下的 huCD47-ECD-His
在 50 nM 下的 huCD47-ECD-His
在 25 nM 下的 huCD47-ECD-His
反应
时间
s
RU
MMP12 消化 24 小时的 Her47-LHL-LHLF (50 nM)
在 200 nM 下的 huCD47-ECD-His
在 100 nM 下的 huCD47-ECD-His
在 50 nM 下的 huCD47-ECD-His
在 25 nM 下的 huCD47-ECD-His
反应
时间
s

图17

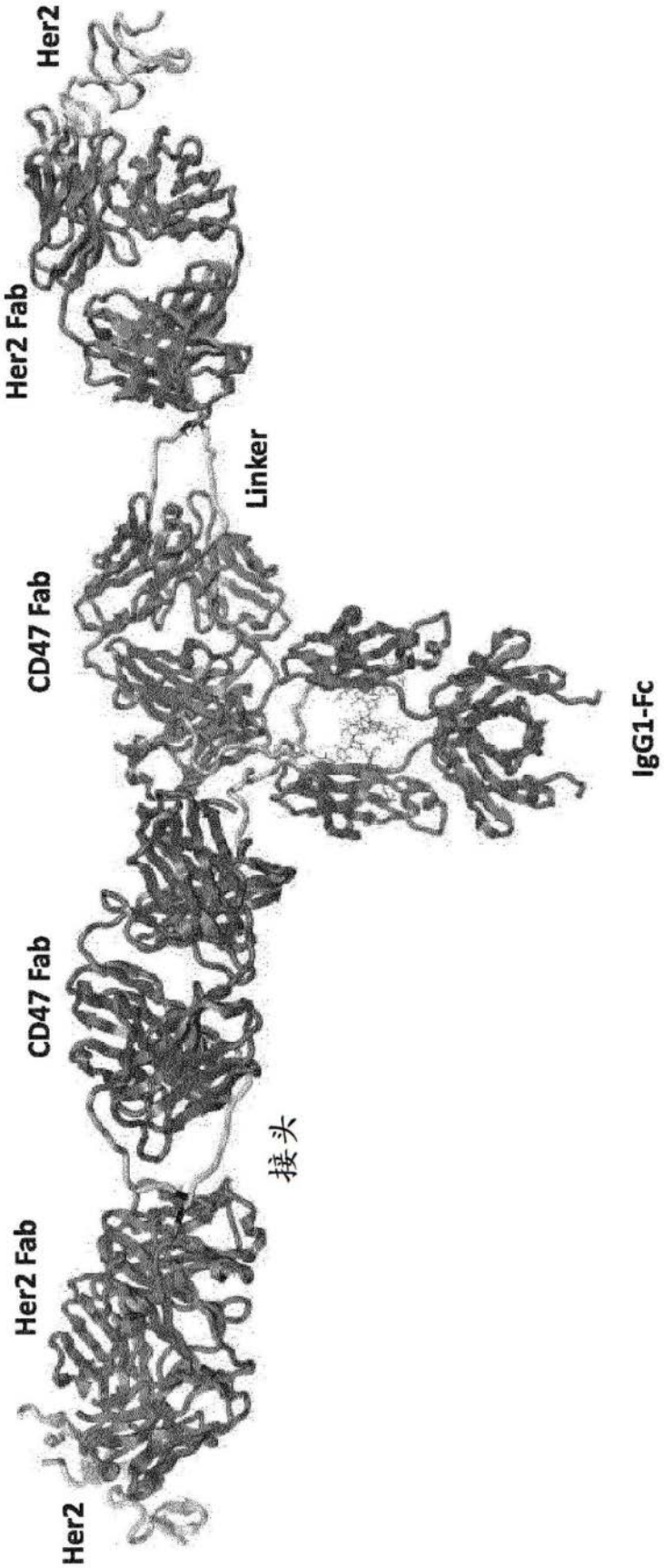

Her2
Her2 Fab
Linker
CD47 Fab
IgG1-Fc
CD47 Fab
接头
Her2 Fab
Her2

图18A

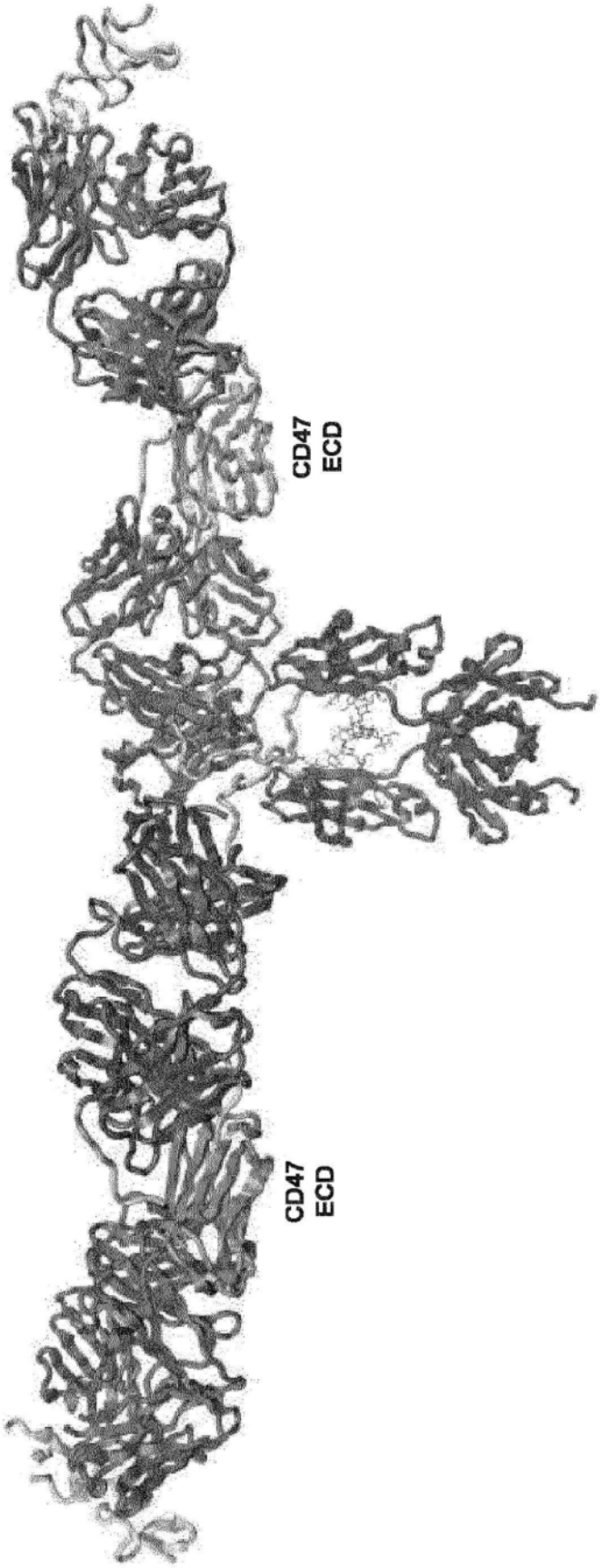
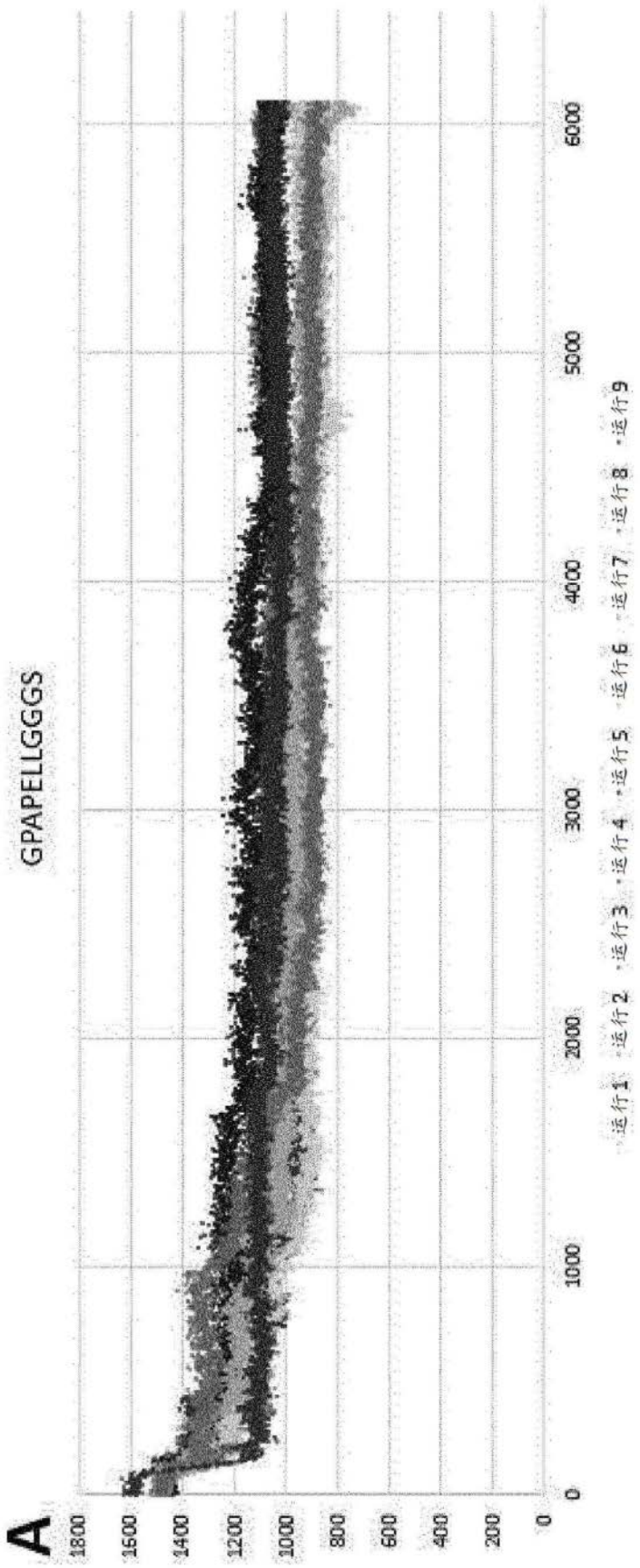
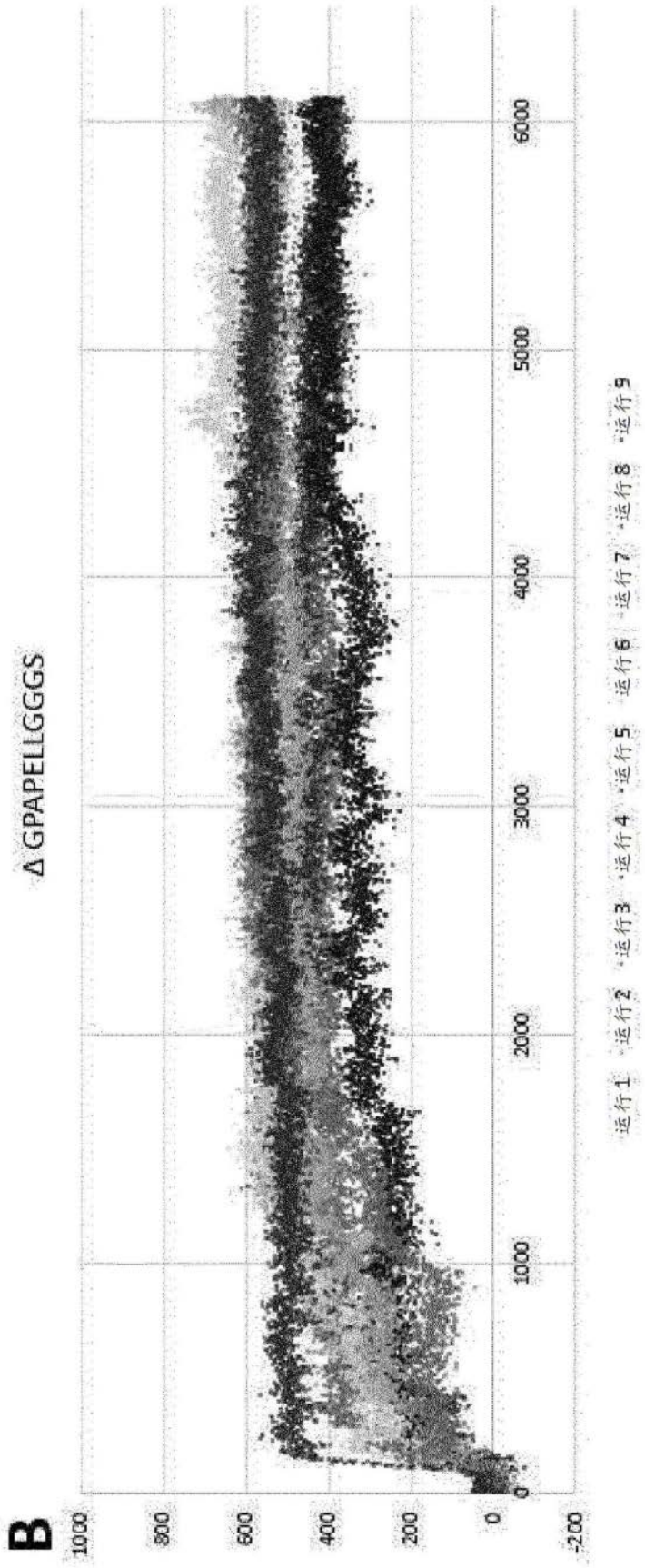
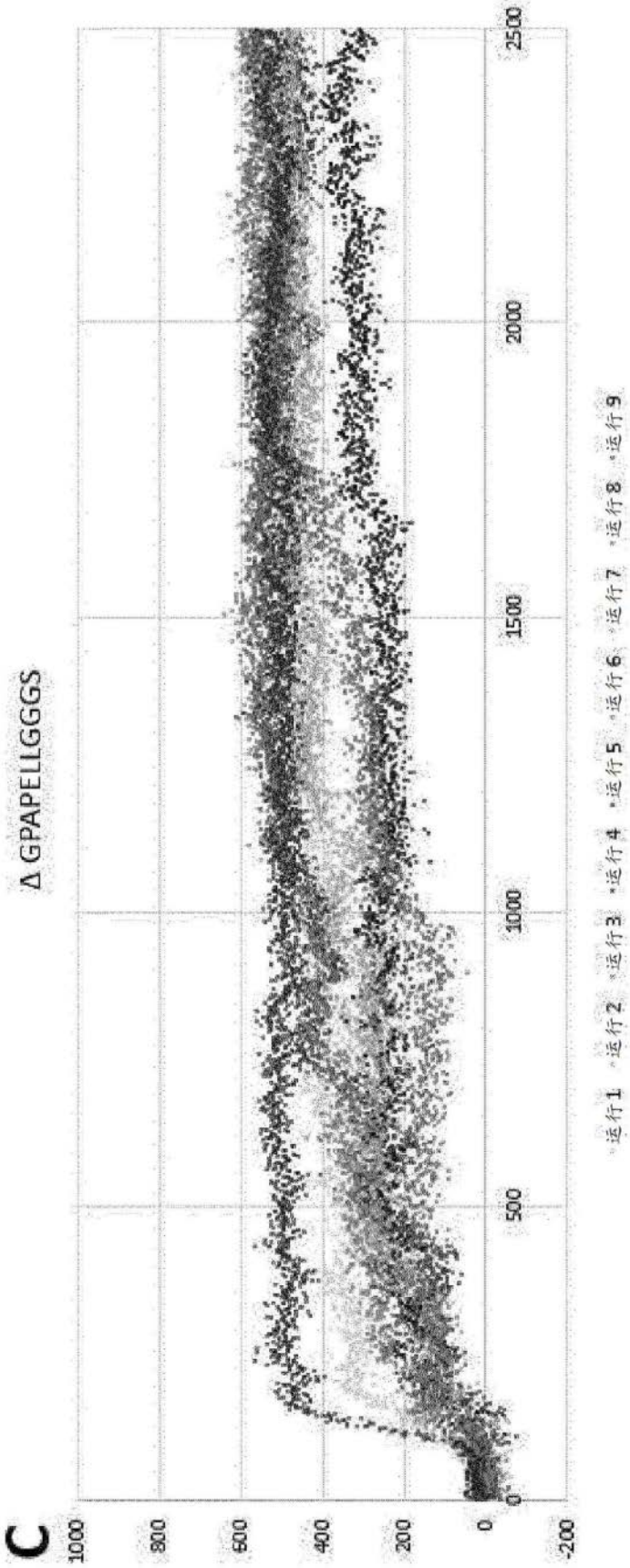
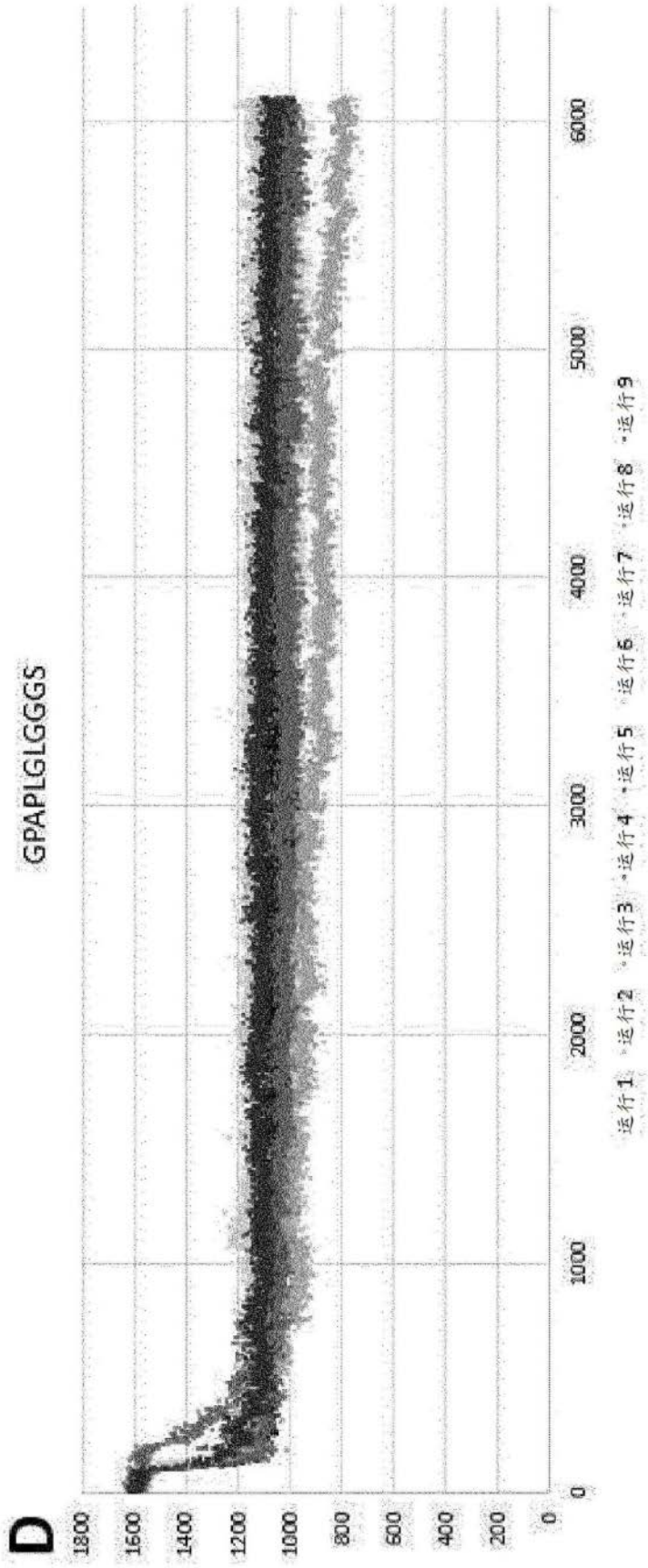


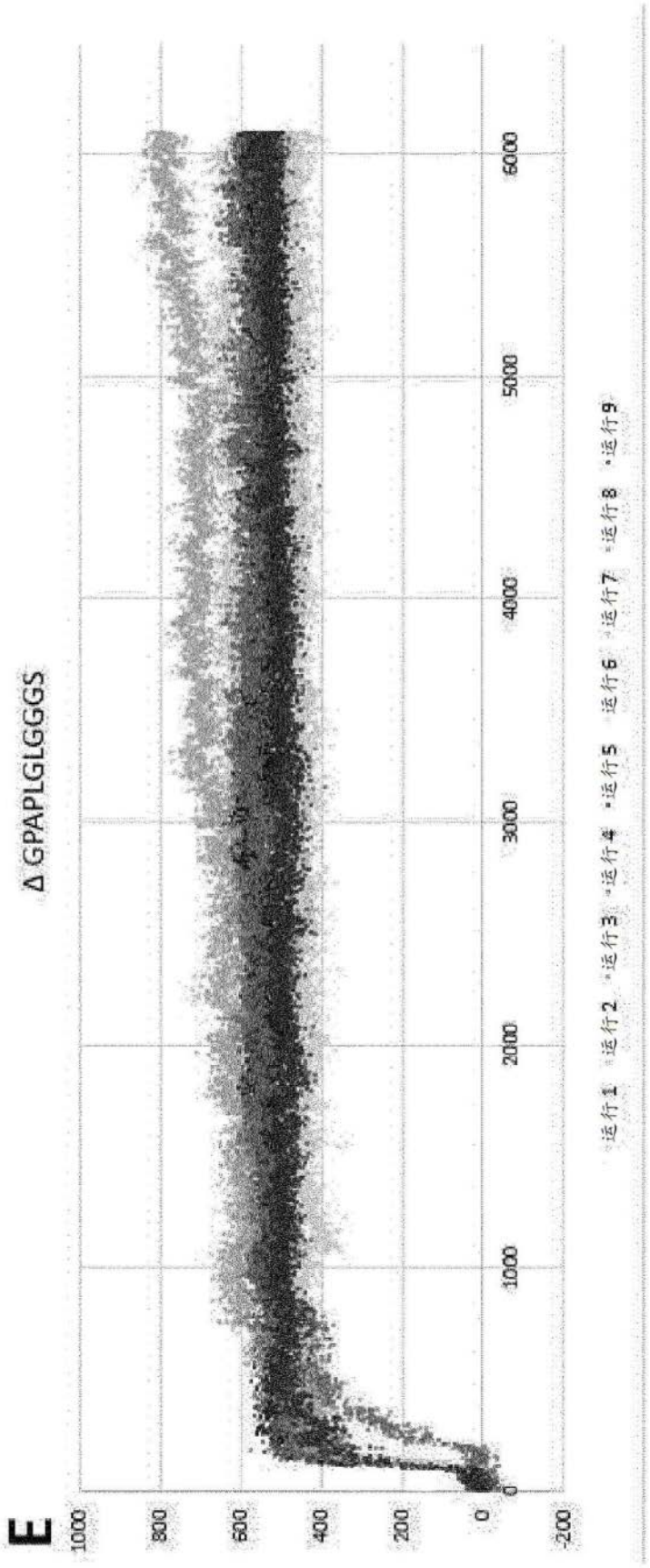
图18B

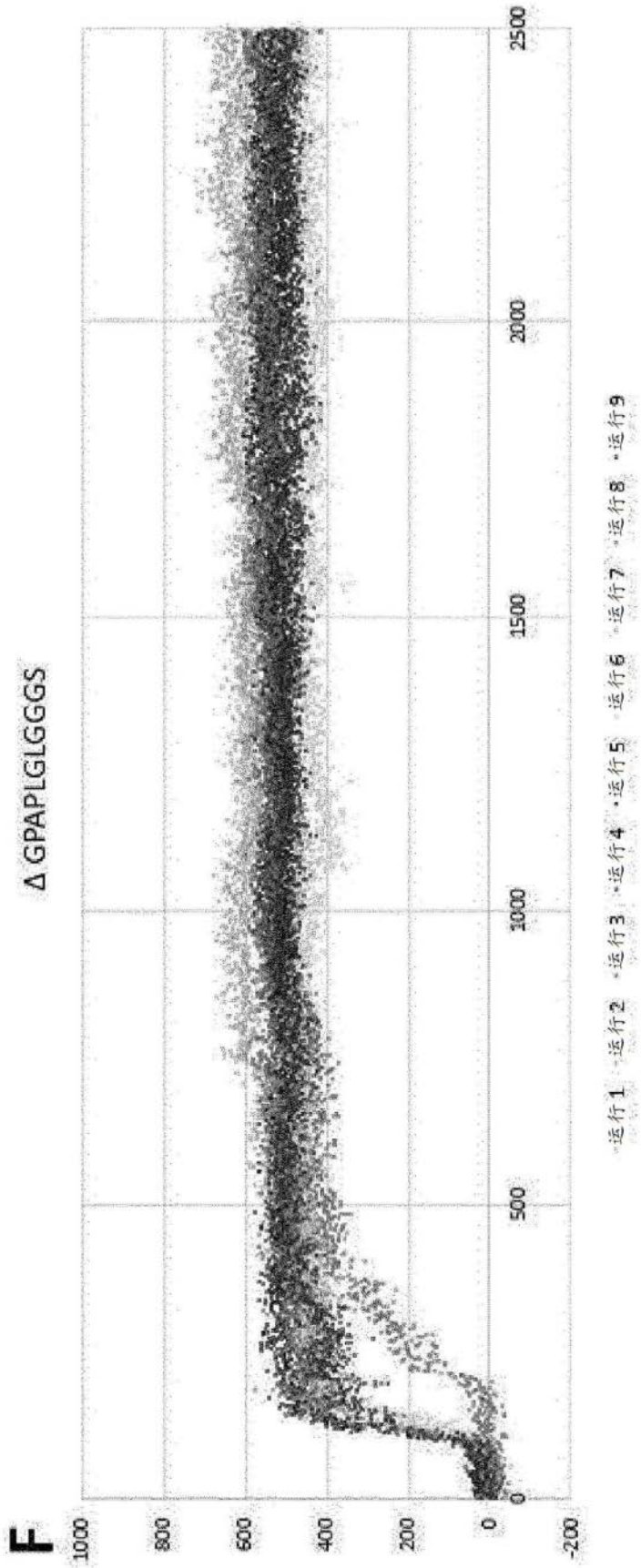

A
GPAPELLGGGS
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
运行1
运行2
运行3
运行4
运行5
运行6
运行7
运行8
运行9

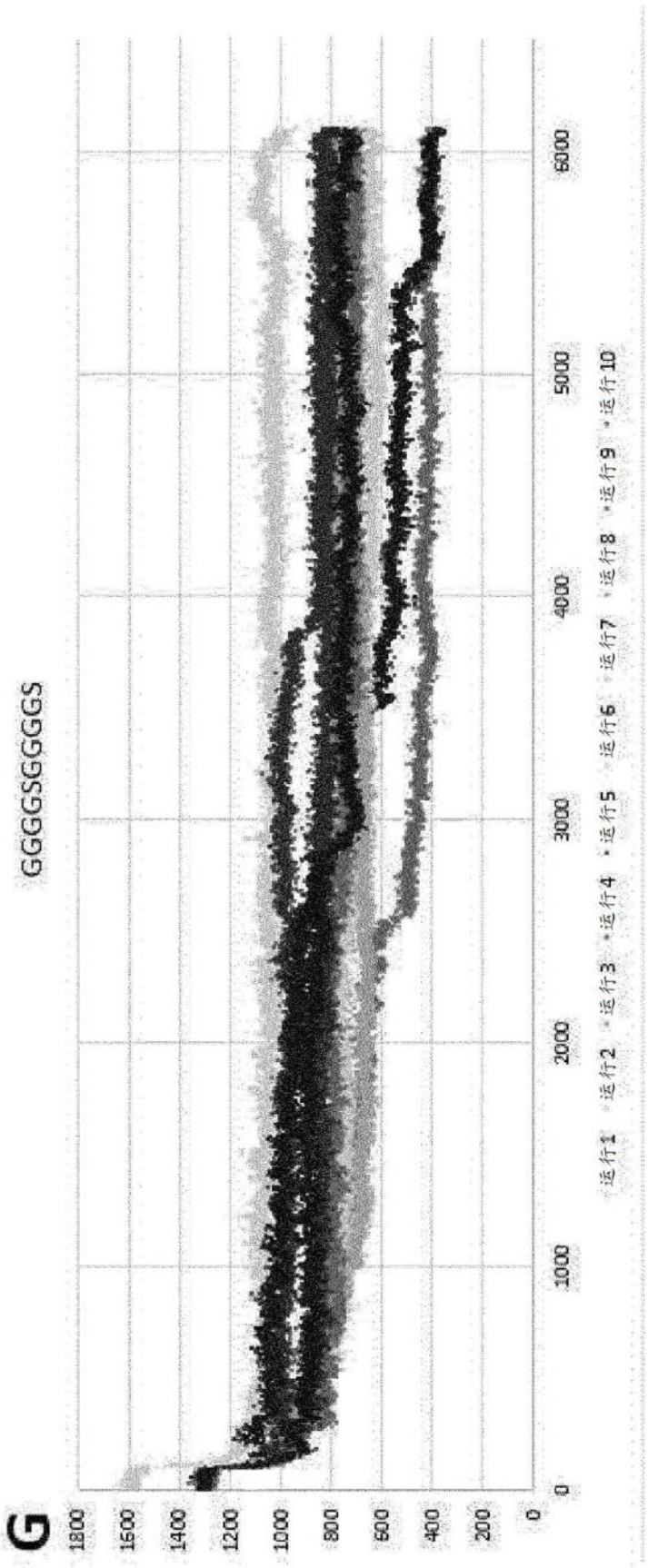

B
Δ GPAPELLGGGS
1000
800
600
400
200
0
-200
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
运行1
运行2
运行3
运行4
运行5
运行6
运行7
运行8
运行9

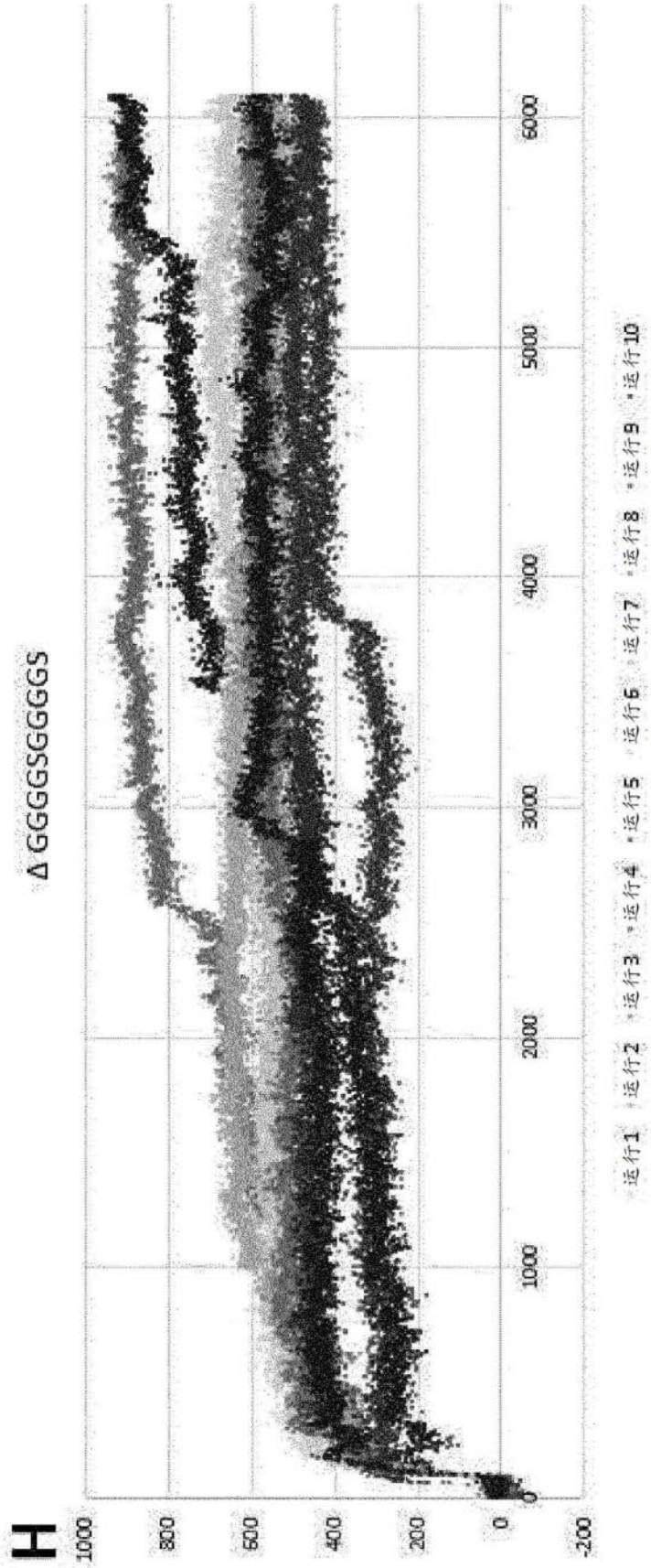

C
Δ GPAPELLGGGS
1000
800
600
400
200
0
-200
0
500
1000
1500
2000
2500
运行1
运行2
运行3
运行4
运行5
运行6
运行7
运行8
运行9


D
GPAPLGLGGGS
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
运行1
运行2
运行3
运行4
运行5
运行6
运行7
运行8
运行9


E
Δ GPAPLGLGGGS
1000
800
600
400
200
0
-200
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
运行1
运行2
运行3
运行4
运行5
运行6
运行7
运行8
运行9


F
Δ GPAPLGLGGGS
1000
800
600
400
200
0
-200
0
500
1000
1500
2000
2500
运行1
运行2
运行3
运行4
运行5
运行6
运行7
运行8
运行9


GGGGSGGGGS
G
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
运行1
运行2
运行3
运行4
运行5
运行6
运行7
运行8
运行9
运行10


ΔGGGGSGGGGS
H
1000
800
600
400
200
0
-200
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
运行1
运行2
运行3
运行4
运行5
运行6
运行7
运行8
运行9
运行10

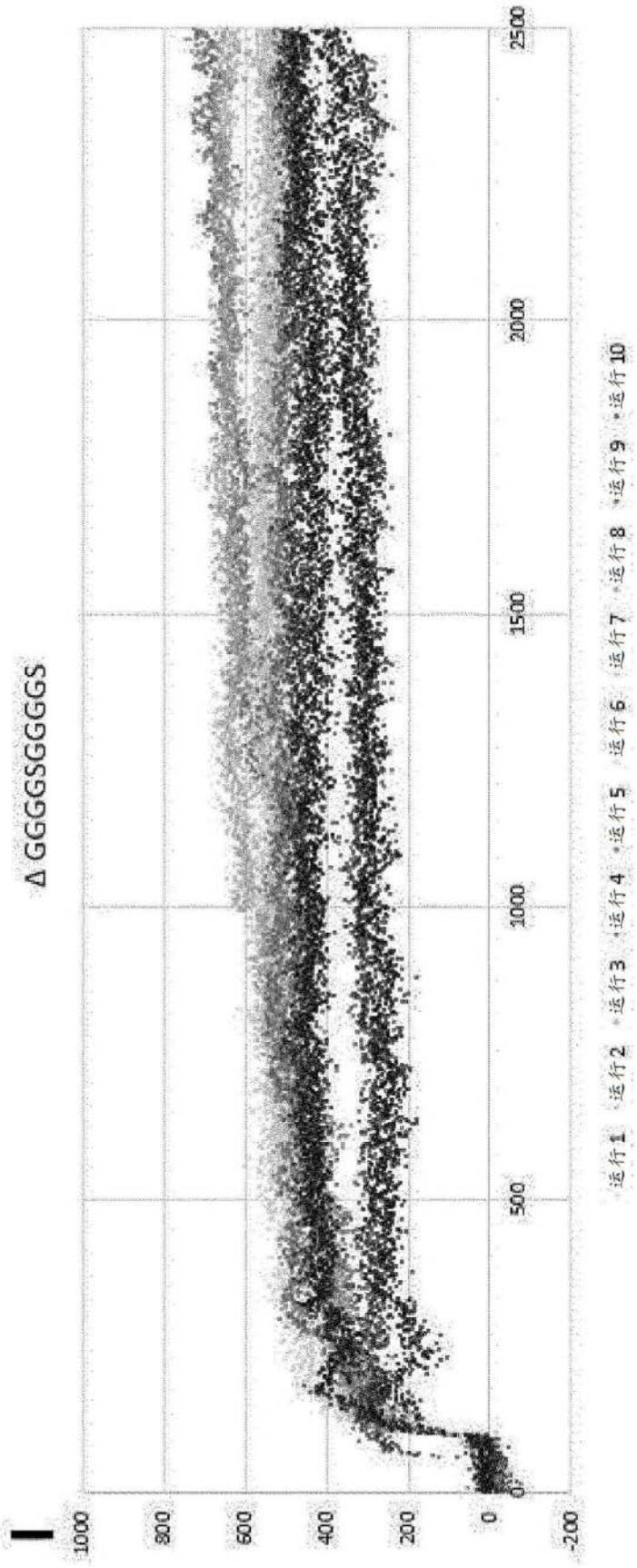

Δ GGGGSGGGGS
1000
800
600
400
200
0
-200
0
500
1000
1500
2000
2500
运行1
运行2
运行3
运行4
运行5
运行6
运行7
运行8
运行9
运行10

图19

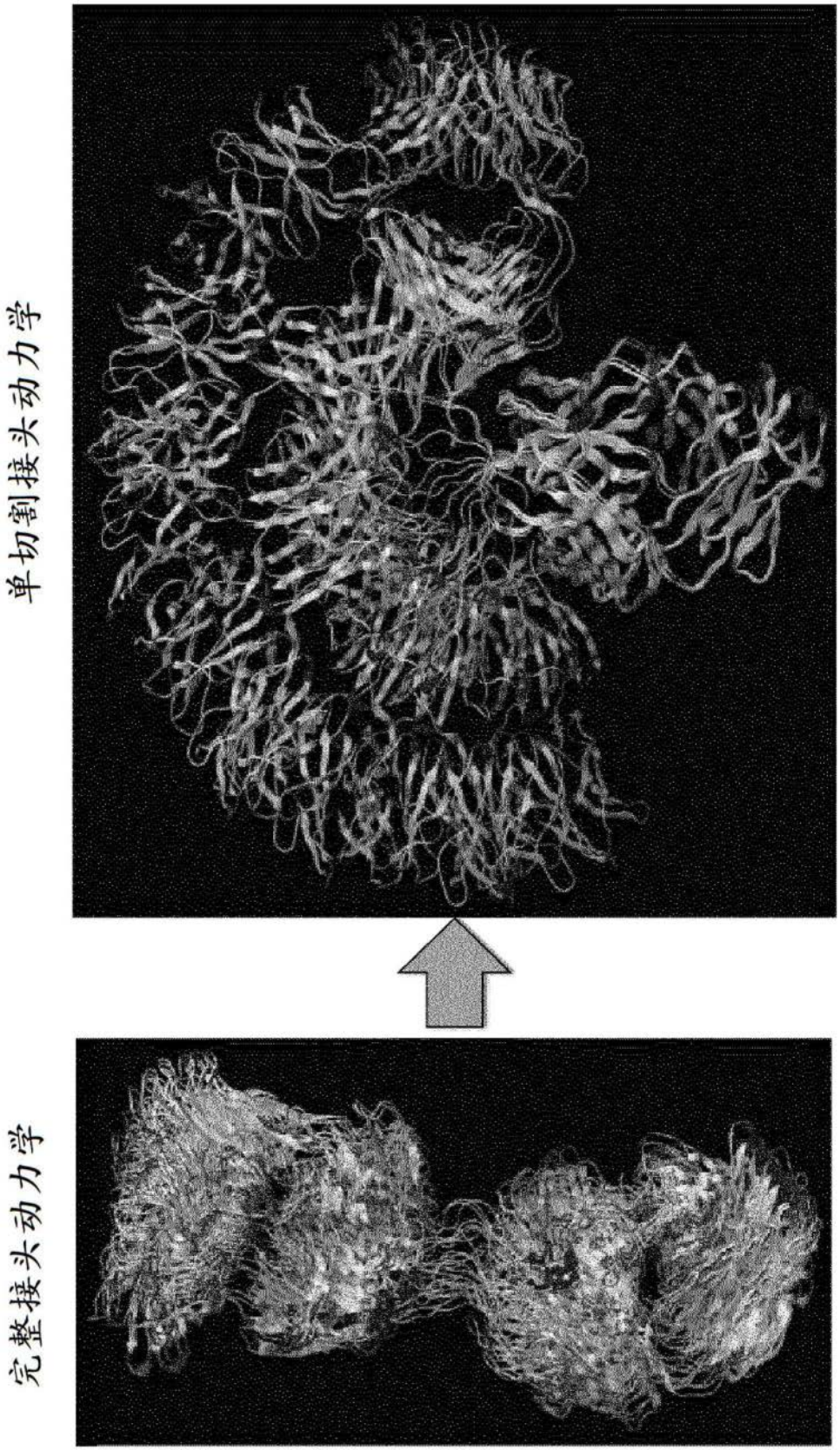


图20A



图20B

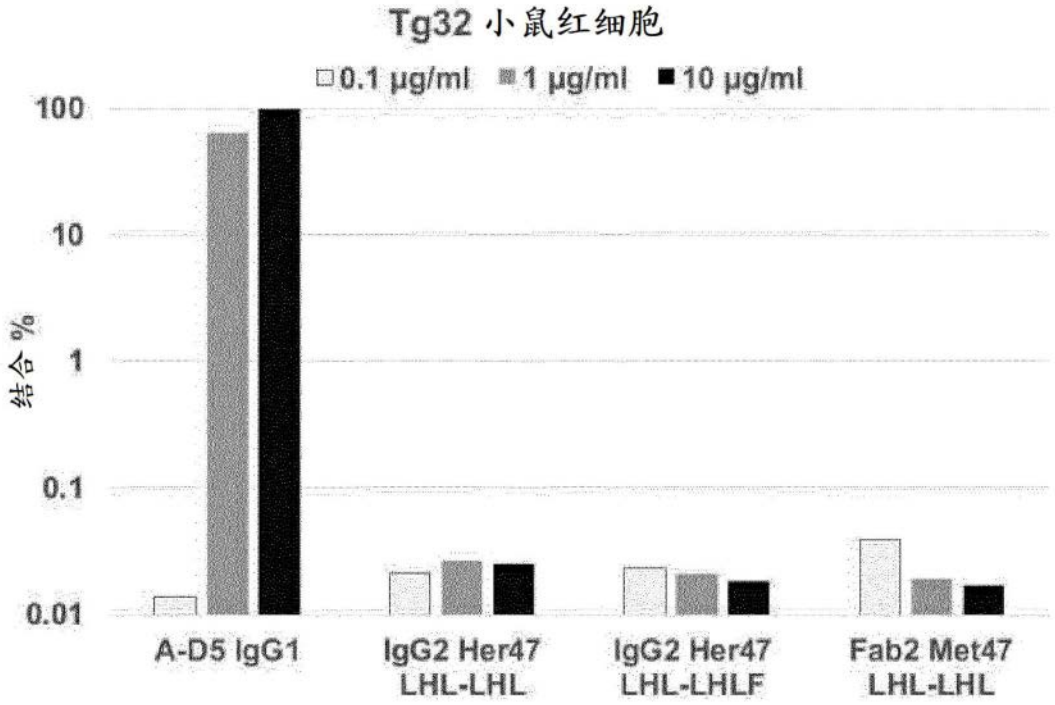

Tg32 小鼠红细胞
0.1 μg/ml
1 μg/ml
10 μg/ml
100
10
1
0.1
0.01
结合 %
A-D5 IgG1
IgG2 Her47 LHL-LHL
IgG2 Her47 LHL-LHLF
Fab2 Met47 LHL-LHL

图21

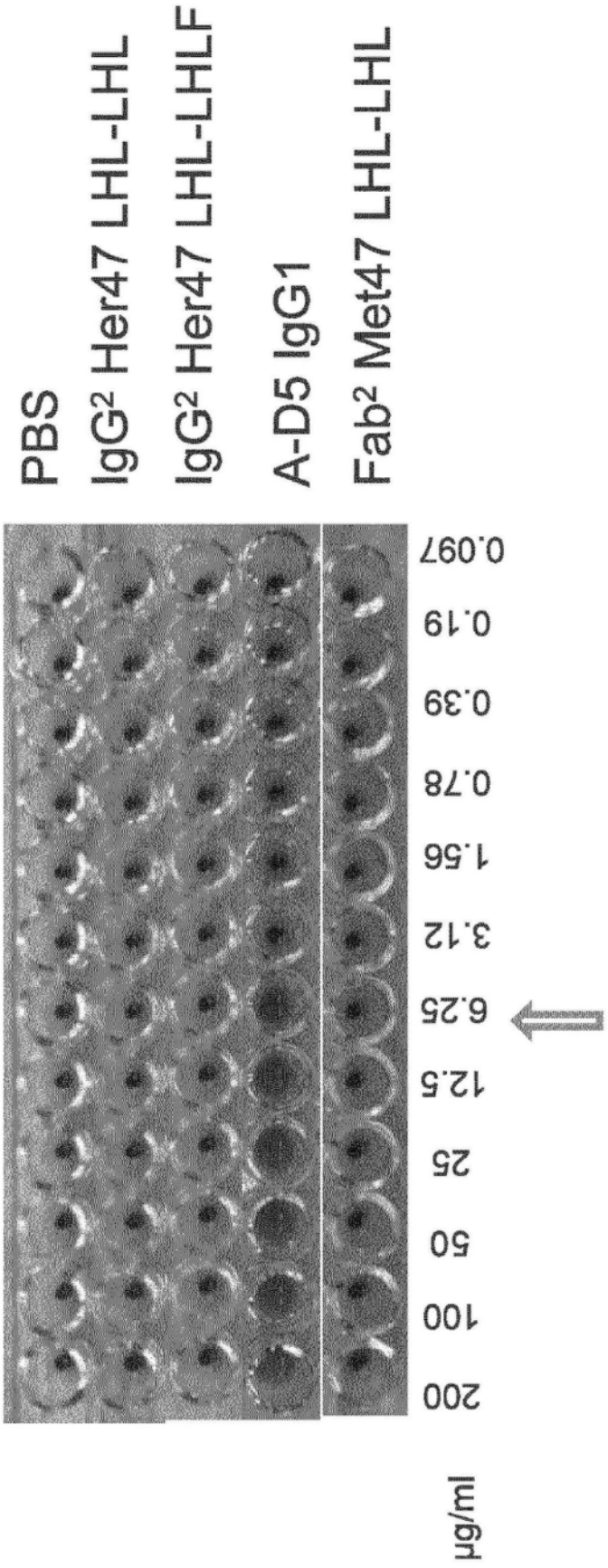

PBS
IgG² Her47 LHL-LHL
IgG² Her47 LHL-LHLF
A-D5 IgG1
Fab² Met47 LHL-LHL
0.097
0.19
0.39
0.78
1.56
3.12
6.25
12.5
25
50
100
200
μg/ml

图22

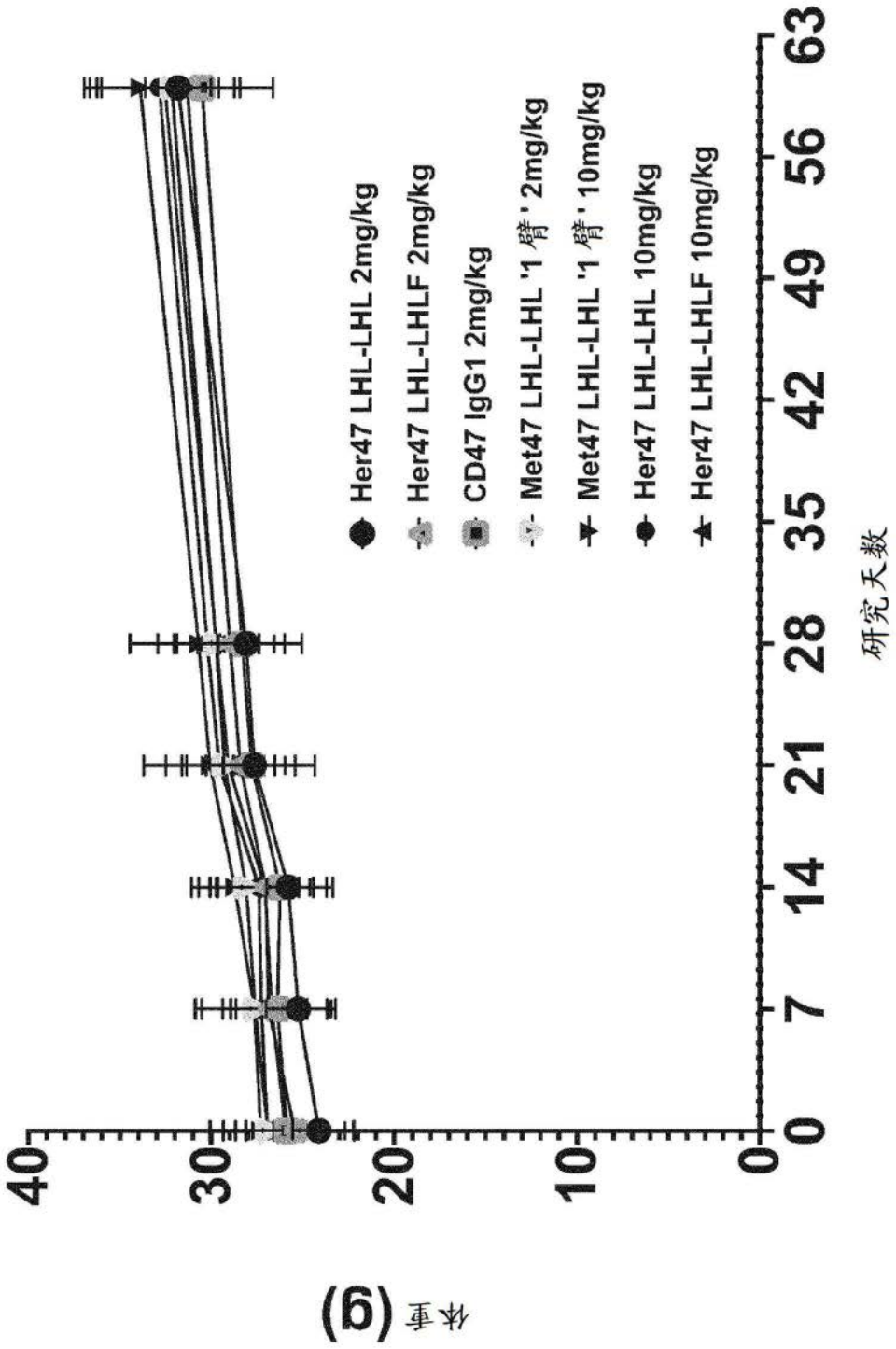

体重 (g)
40
30
20
10
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
研究天数
Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1 臂' 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1 臂' 10mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg

图23

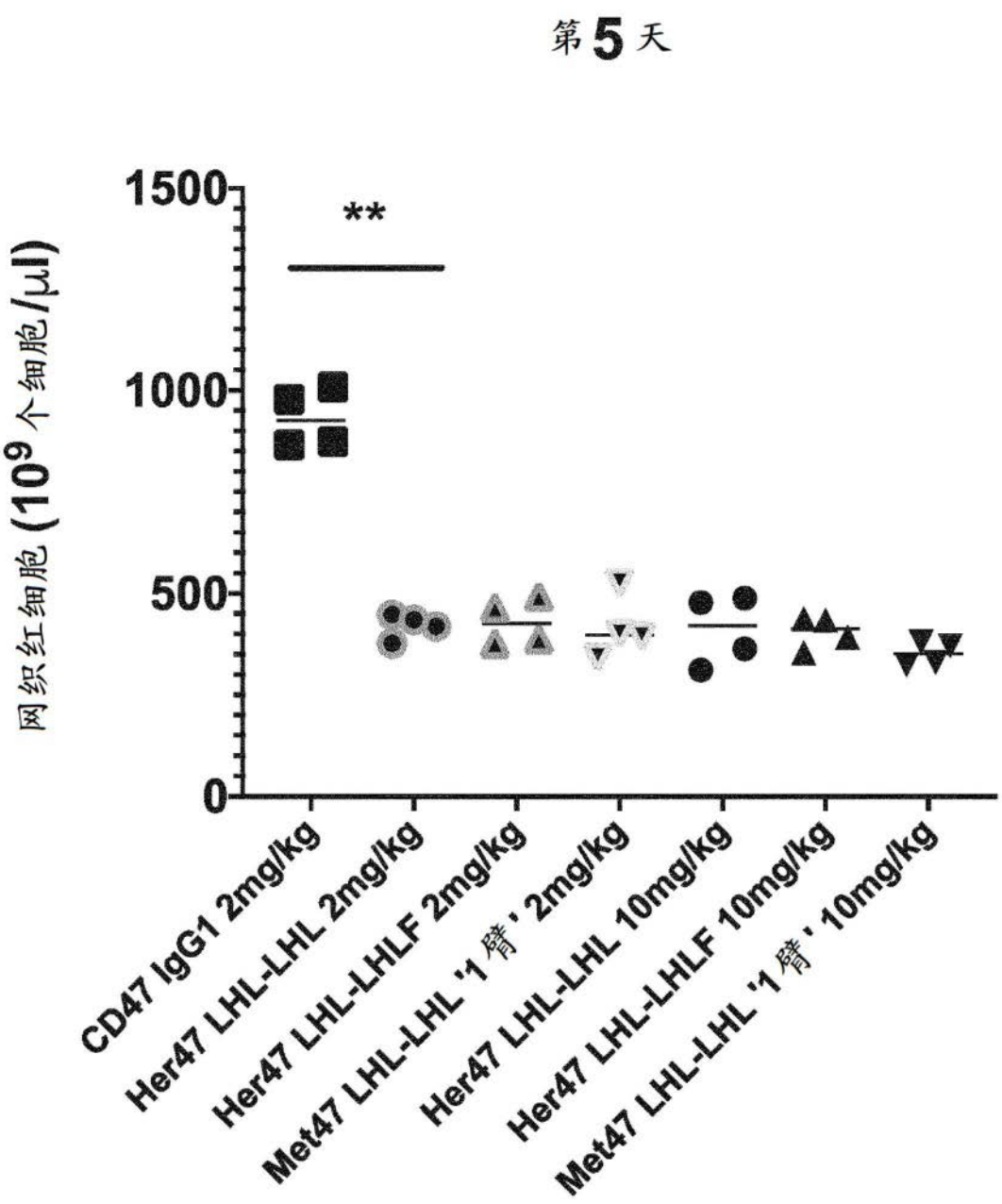

第5天
网织红细胞 (10^9个细胞/μl)
1500
1000
500
0
**
CD47 IgG1 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg

图24

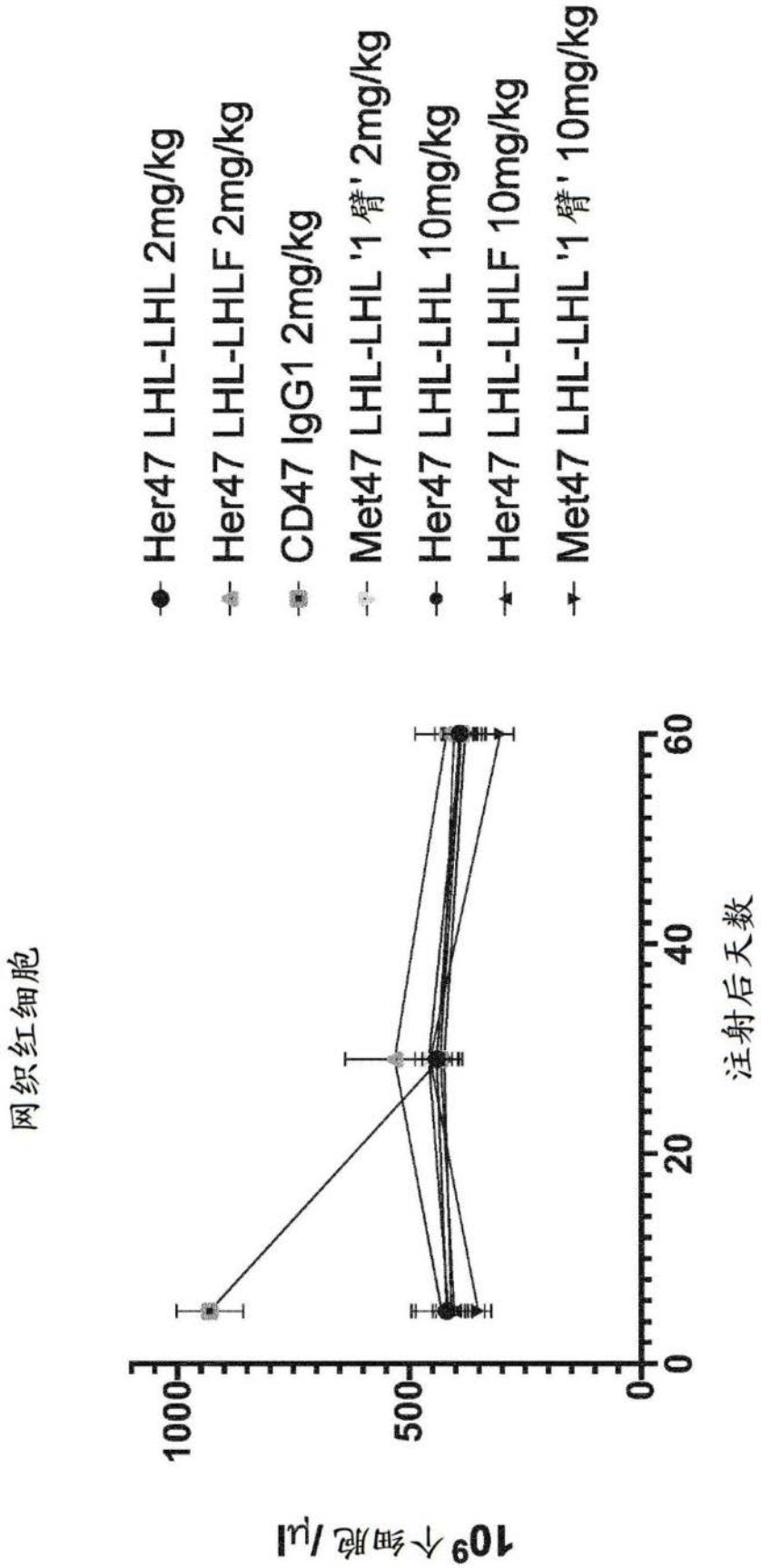

Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
网织红细胞
10⁹个细胞/μl
1000
500
0
0
20
40
60
注射后天数

图25A

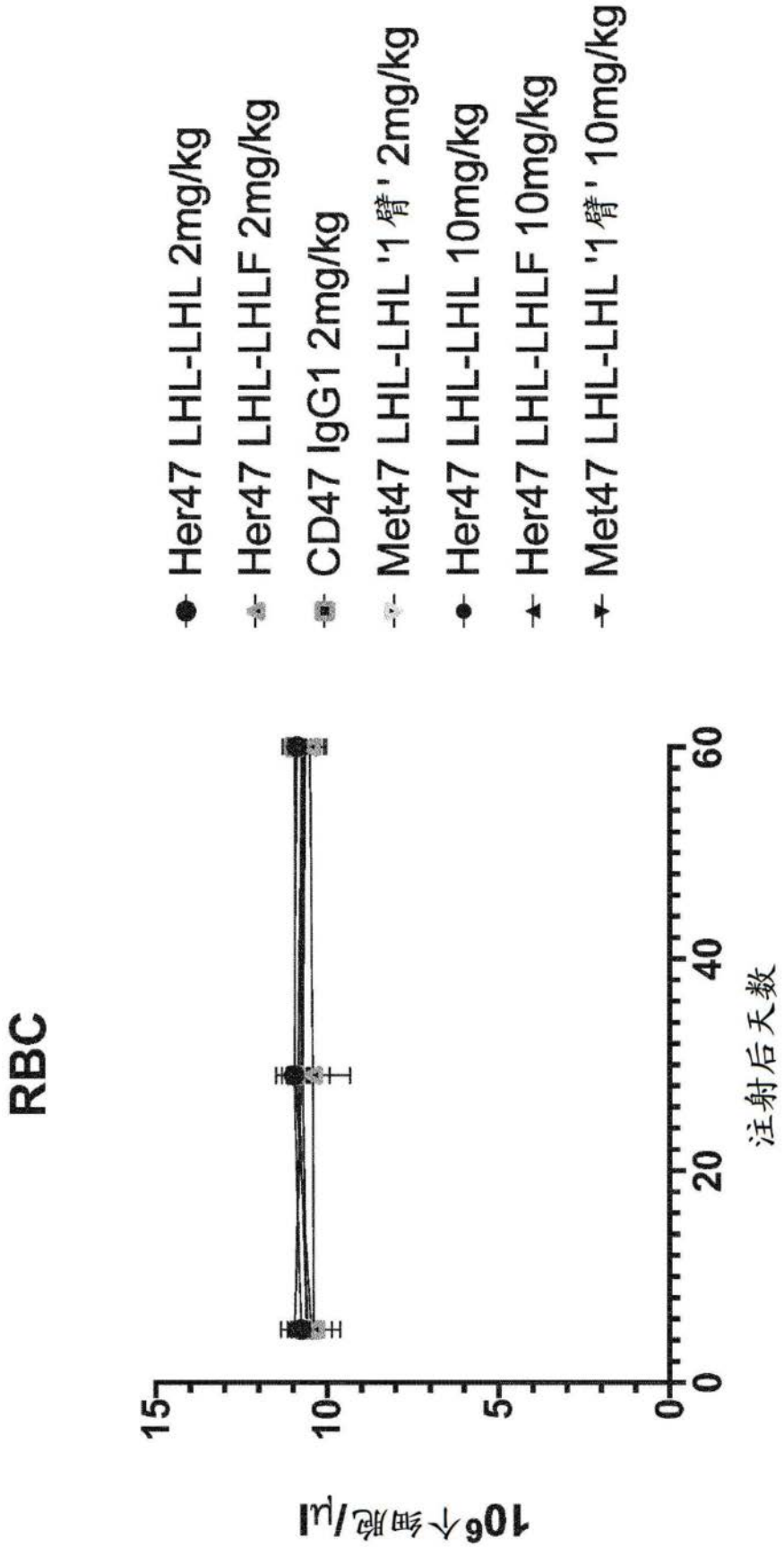

RBC
Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
15
10
5
0
0
20
40
60
注射后天数
10⁶个细胞/μl

图25B

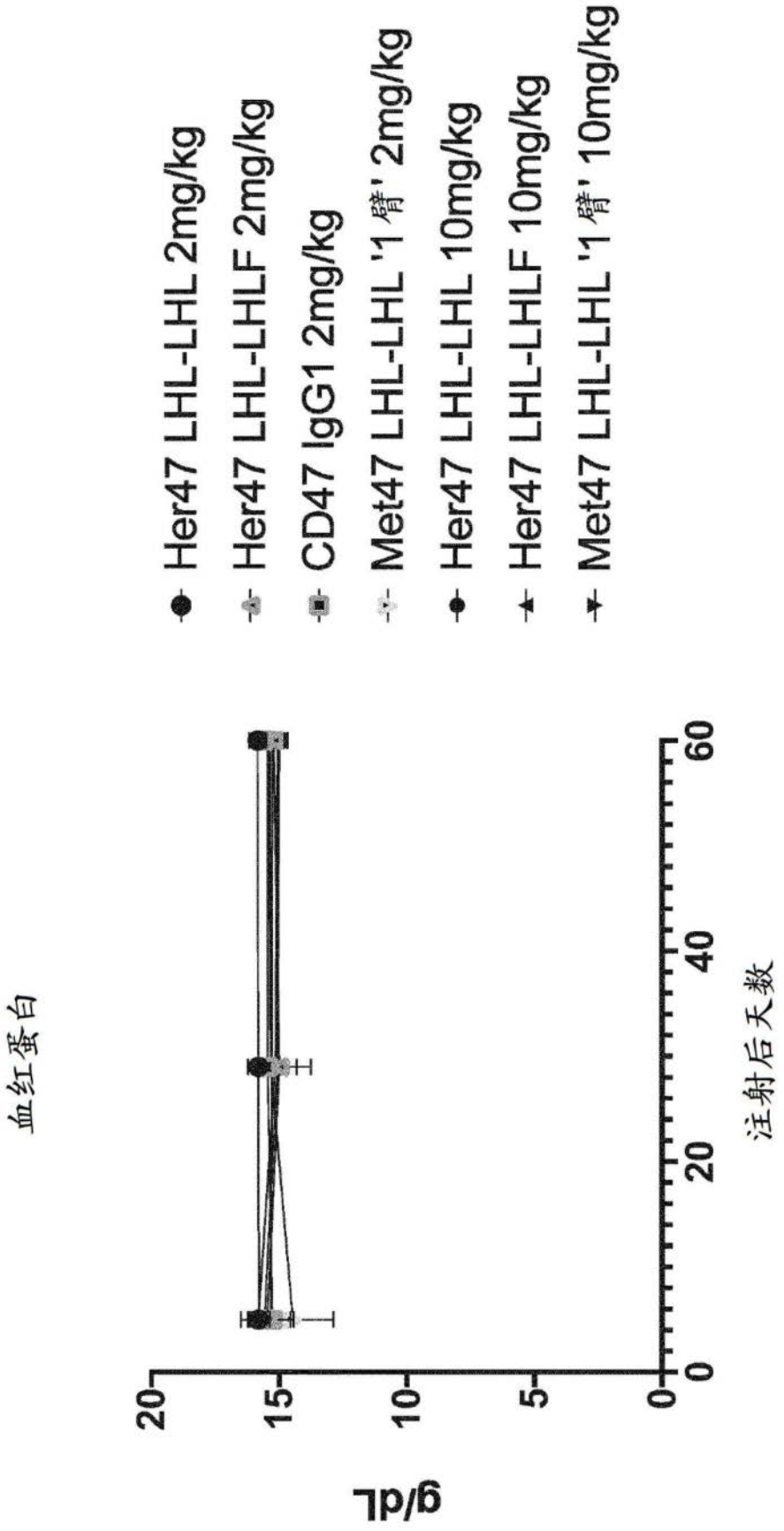

Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
血红蛋白
g/dL
20
15
10
5
0
0
20
40
60
注射后天数

图25C

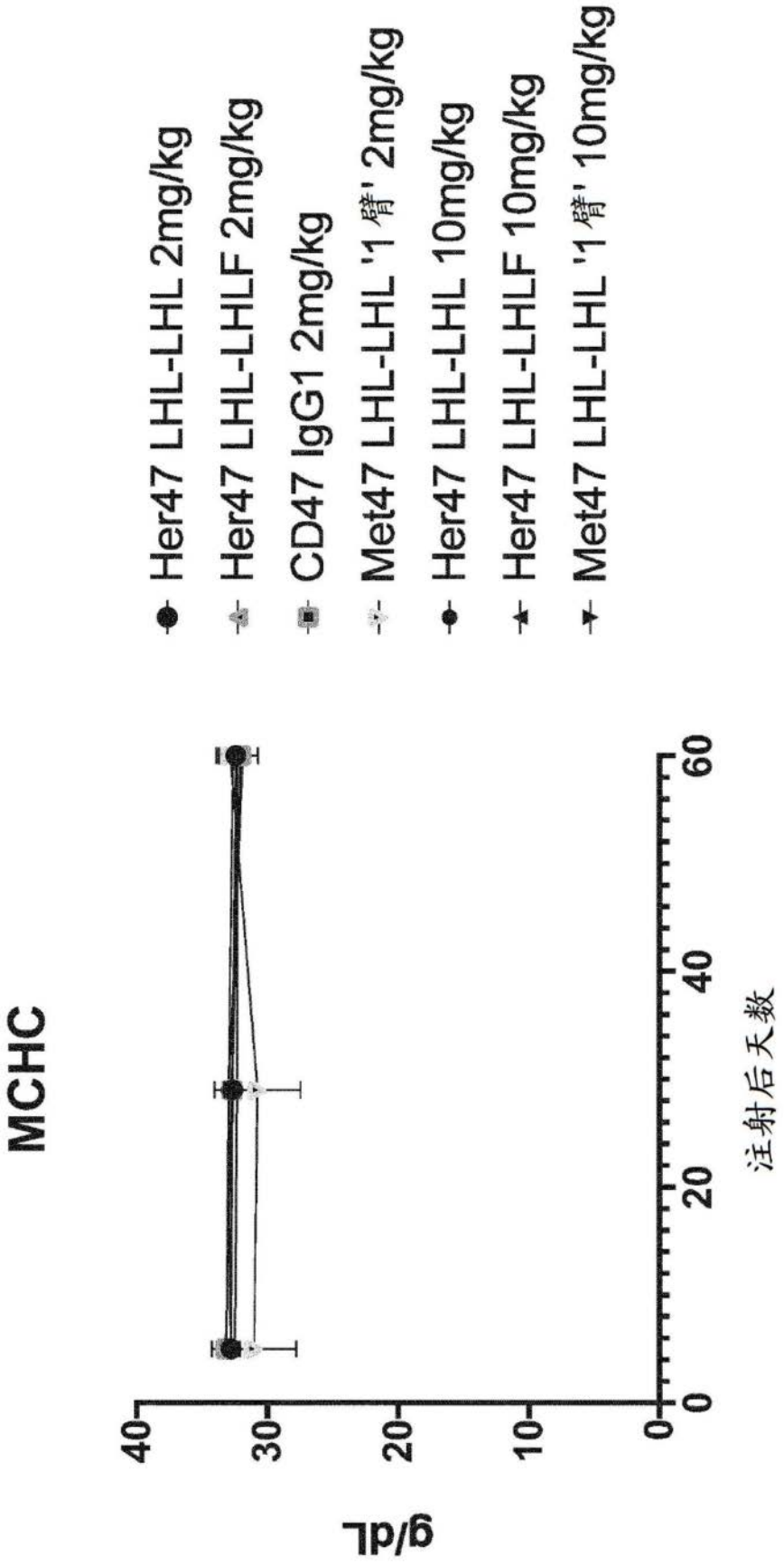

Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
MCHC
g/dL
40
30
20
10
0
0
20
40
60
注射后天数

图25D

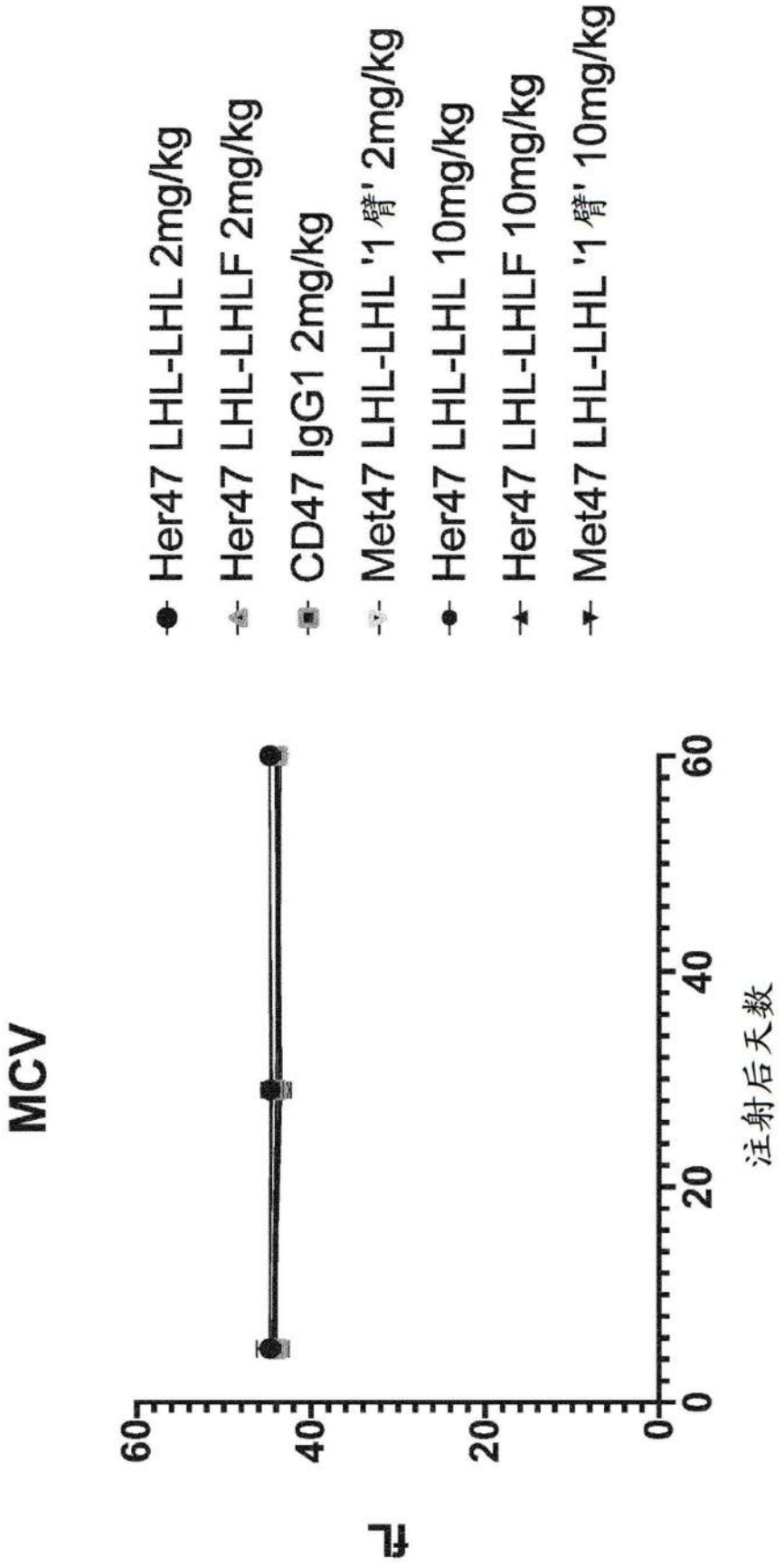

Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
MCV
fL
60
40
20
0
0
20
40
60
注射后天数

图25E

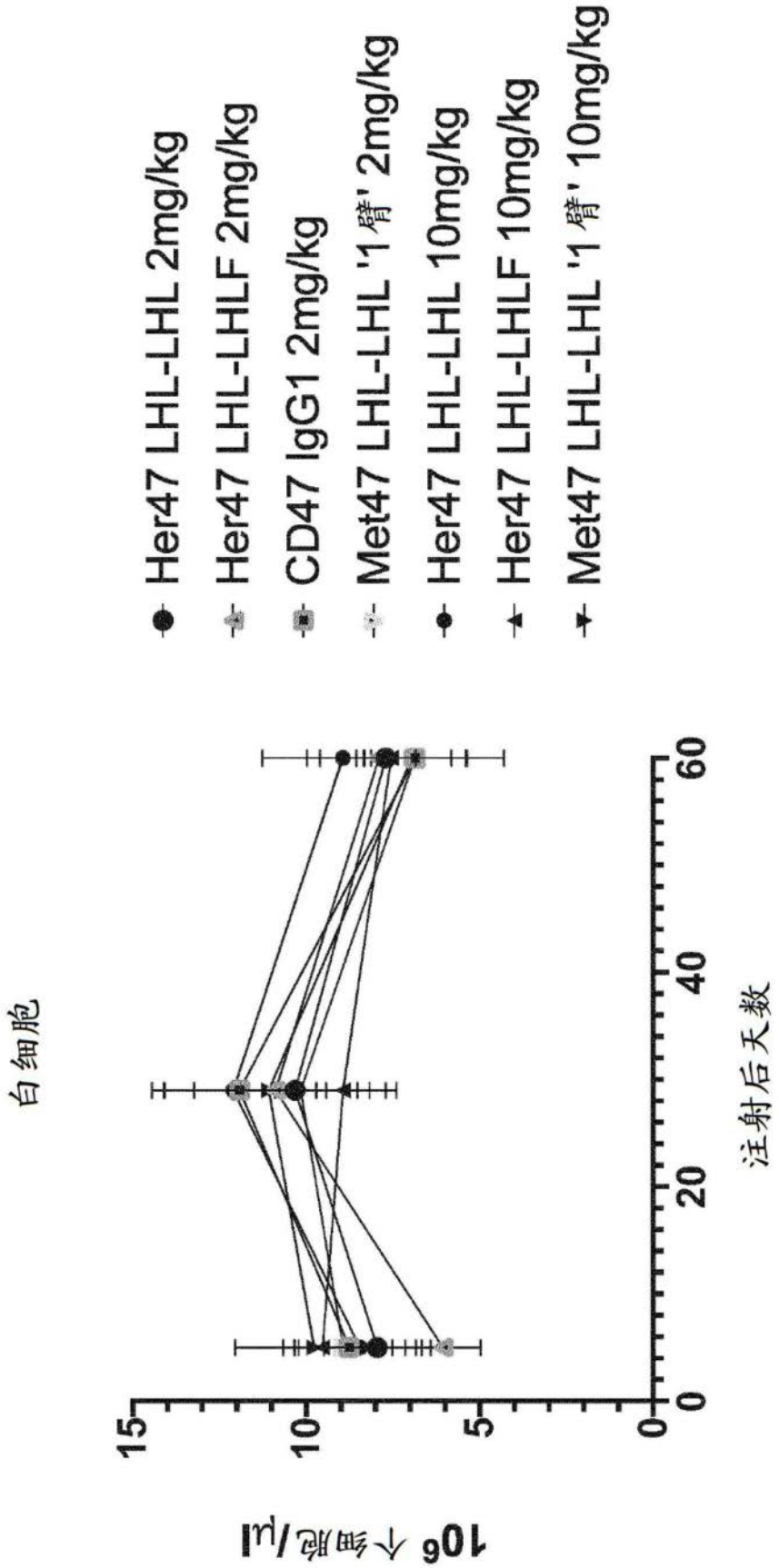

Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
白细胞
10⁶ 个细胞/μl
15
10
5
0
0
20
40
60
注射后天数

图25F

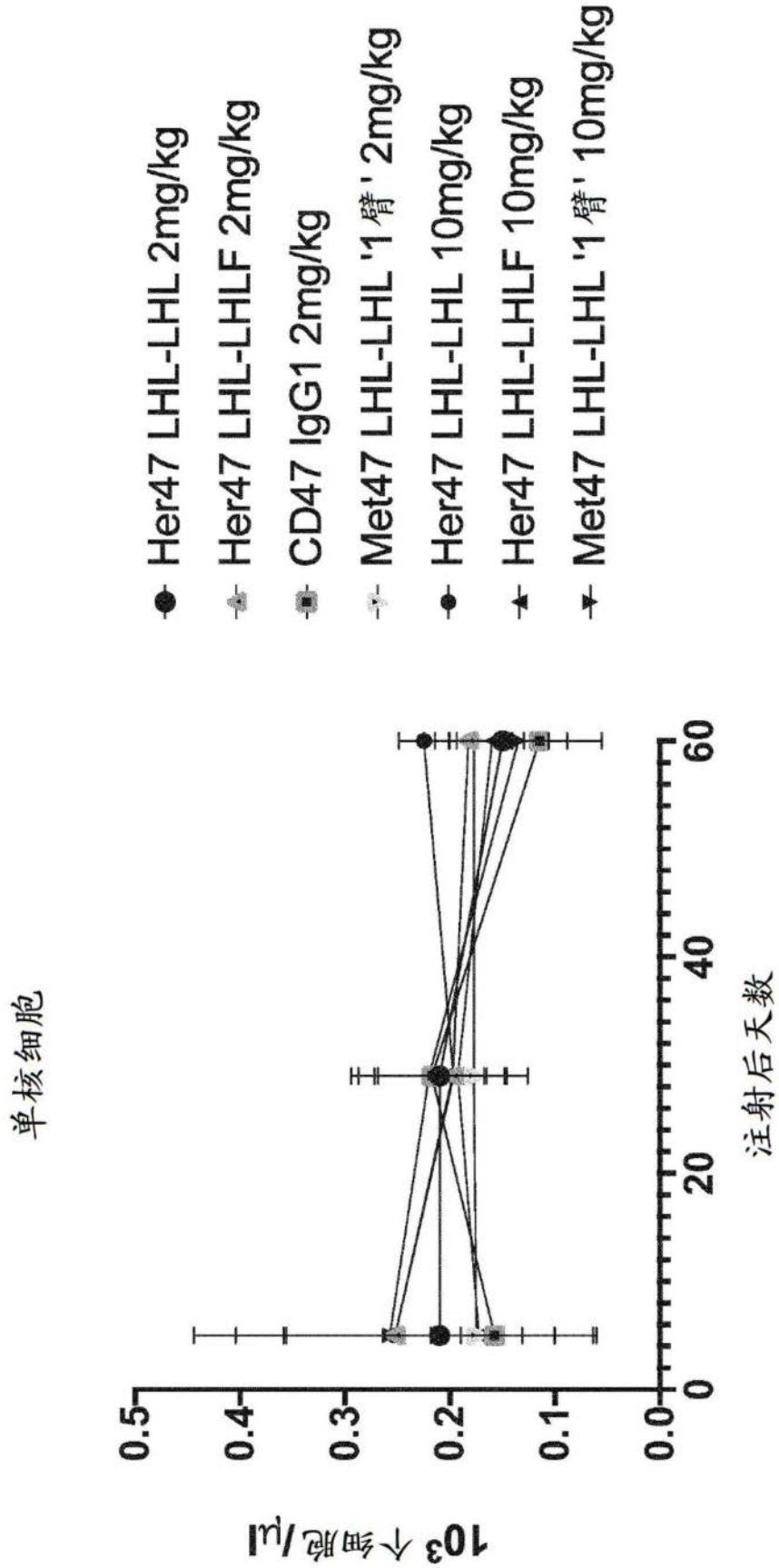

Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
单核细胞
10³ 个细胞/μl
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
20
40
60
注射后天数

图25G

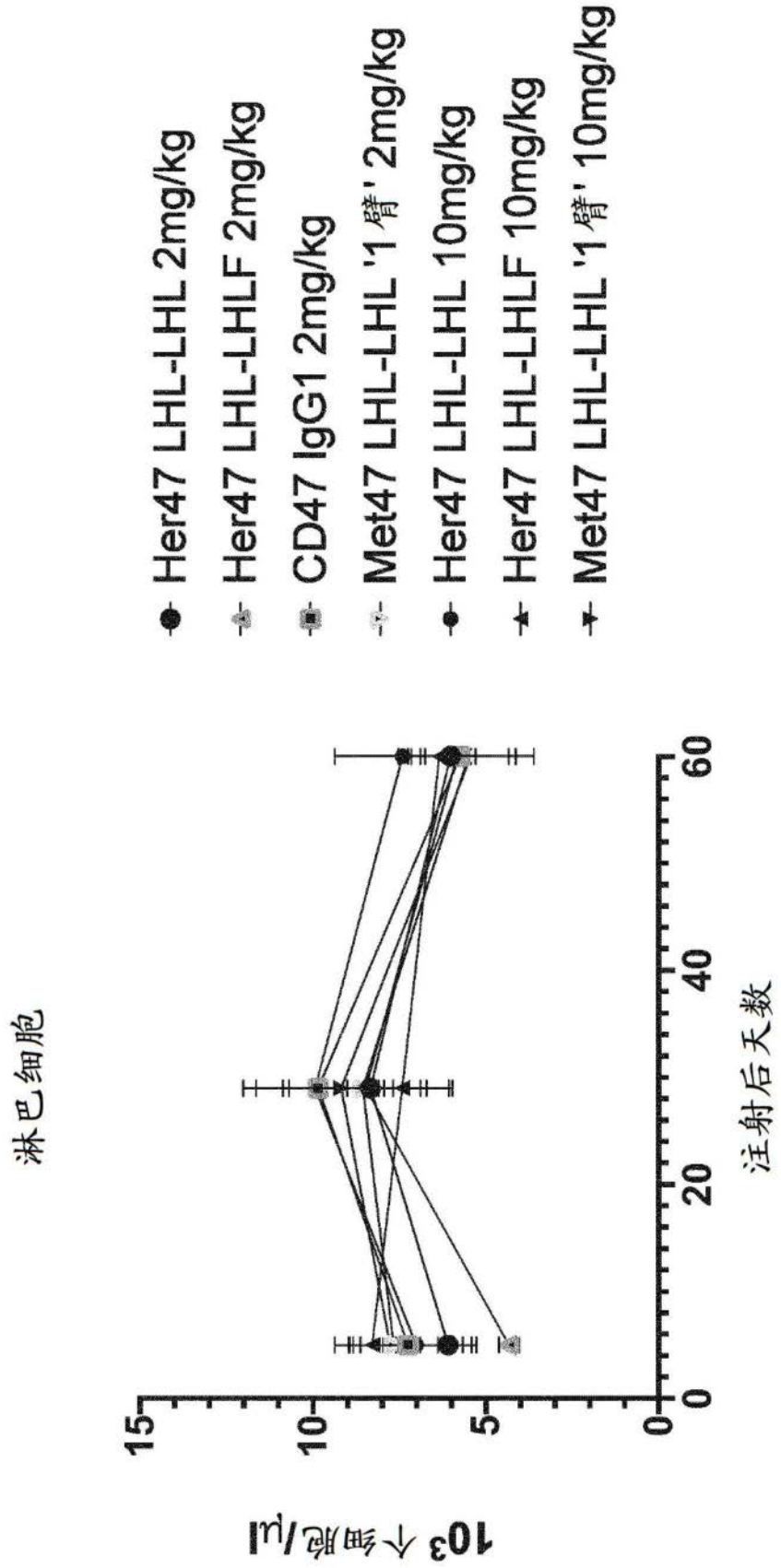

Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
淋巴细胞
10³ 个细胞/μl
15
10
5
0
0
20
40
60
注射后天数

图25H

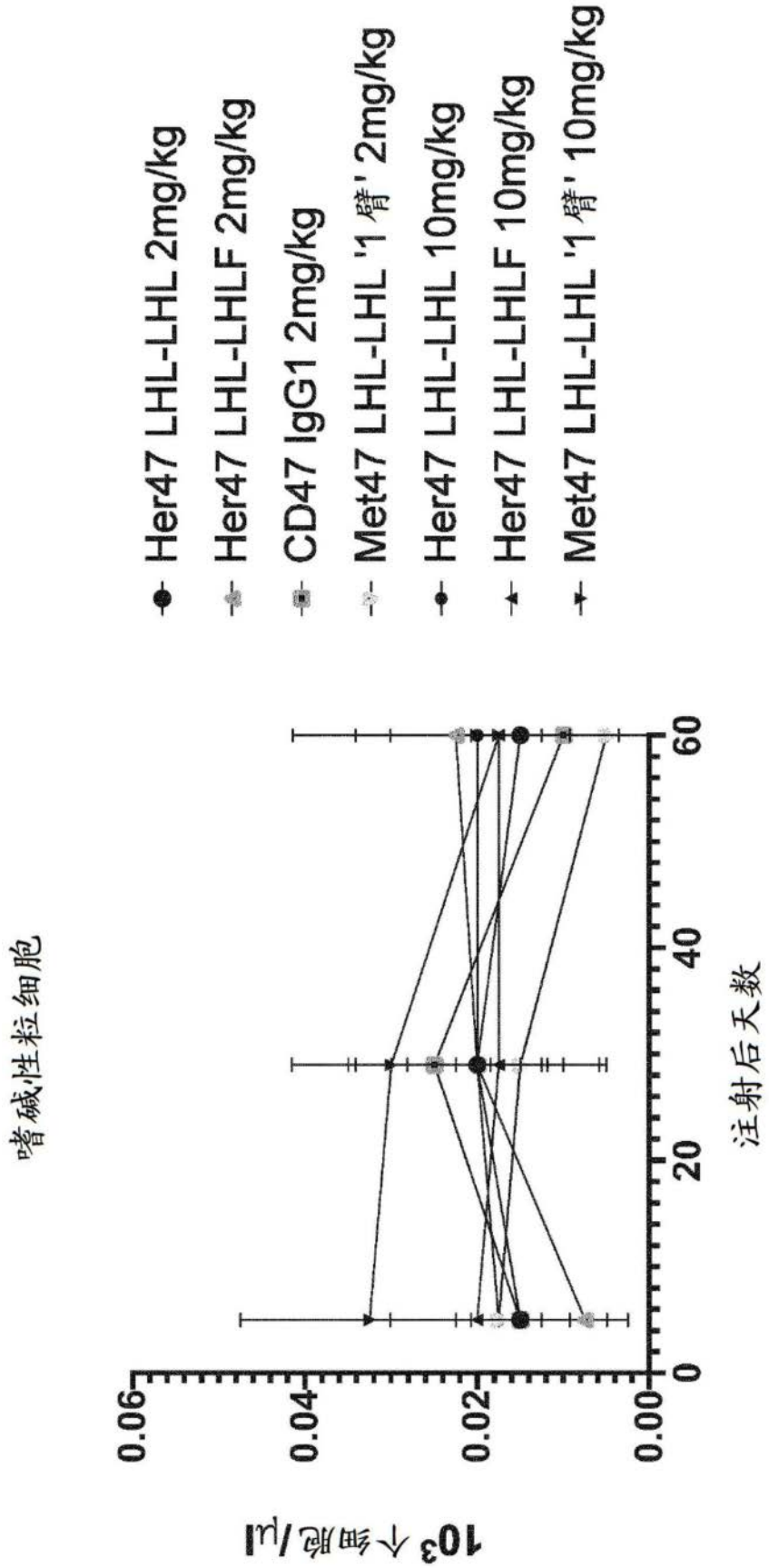

Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
嗜碱性粒细胞
10³ 个细胞/μl
0.06
0.04
0.02
0.00
0
20
40
60
注射后天数

图25I

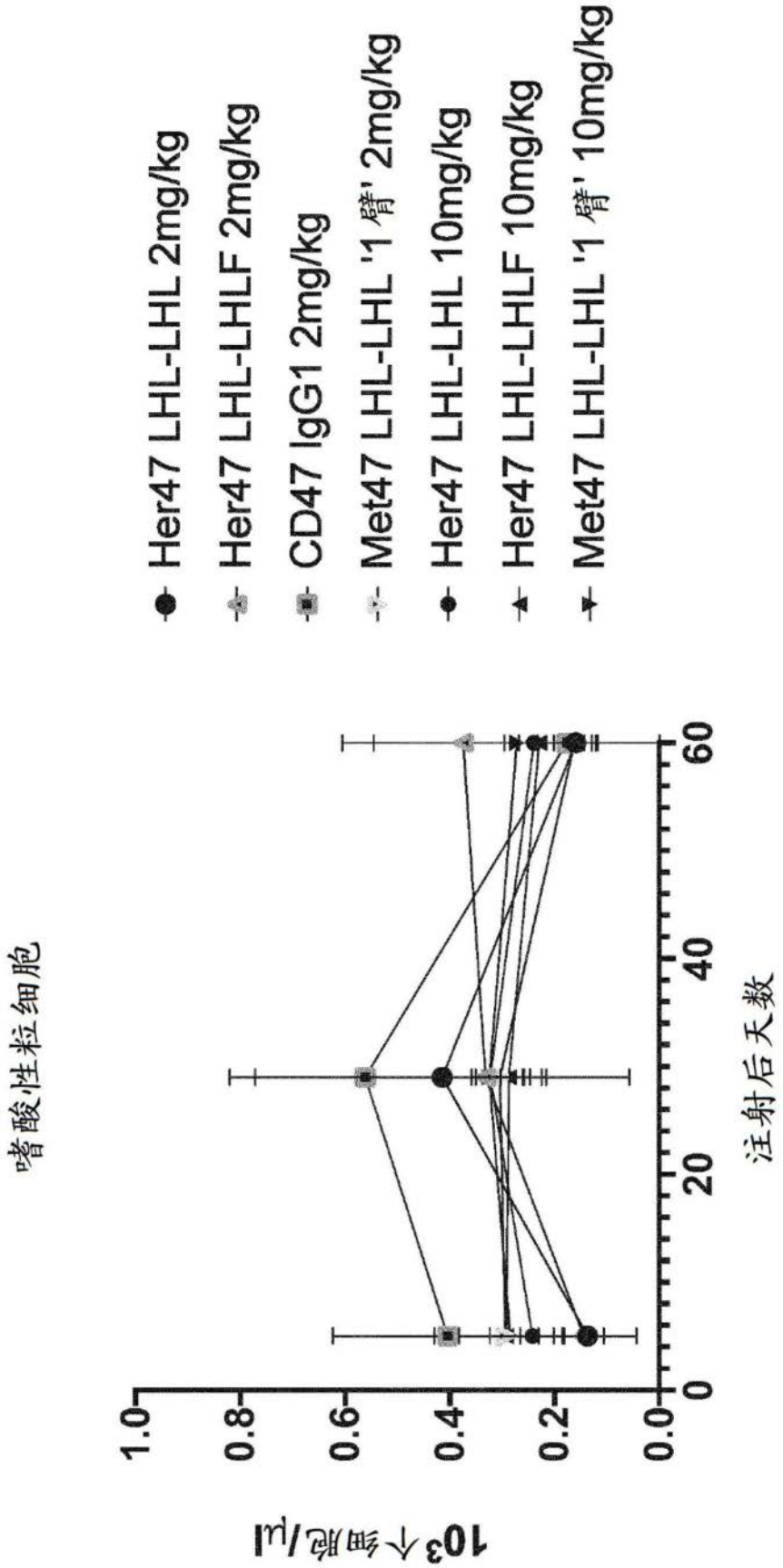

嗜酸性粒细胞
10³个细胞/μl
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
20
40
60
注射后天数
Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1 臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1 臂' 10mg/kg

图25J

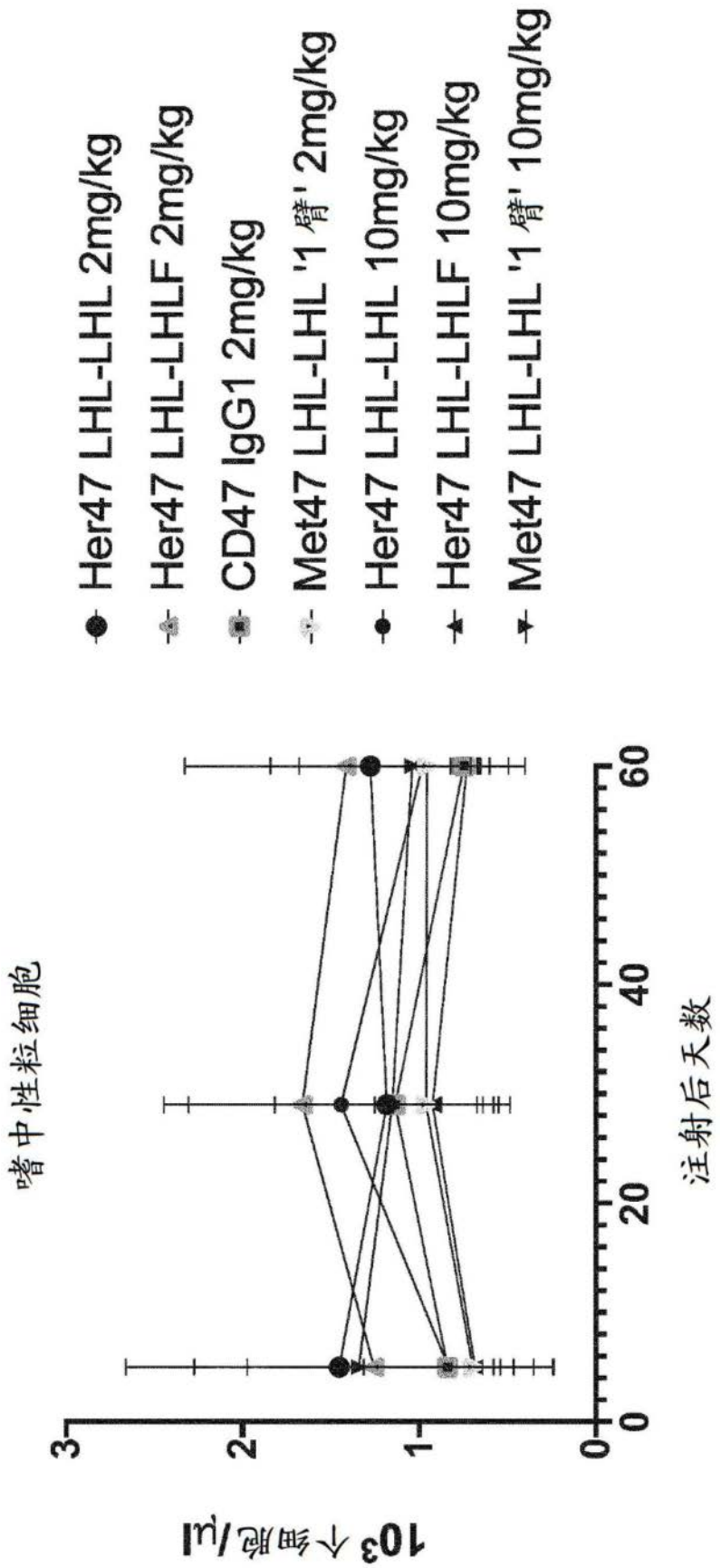

Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
嗜中性粒细胞
10³ 个细胞/μl
0
1
2
3
0
20
40
60
注射后天数

图25K

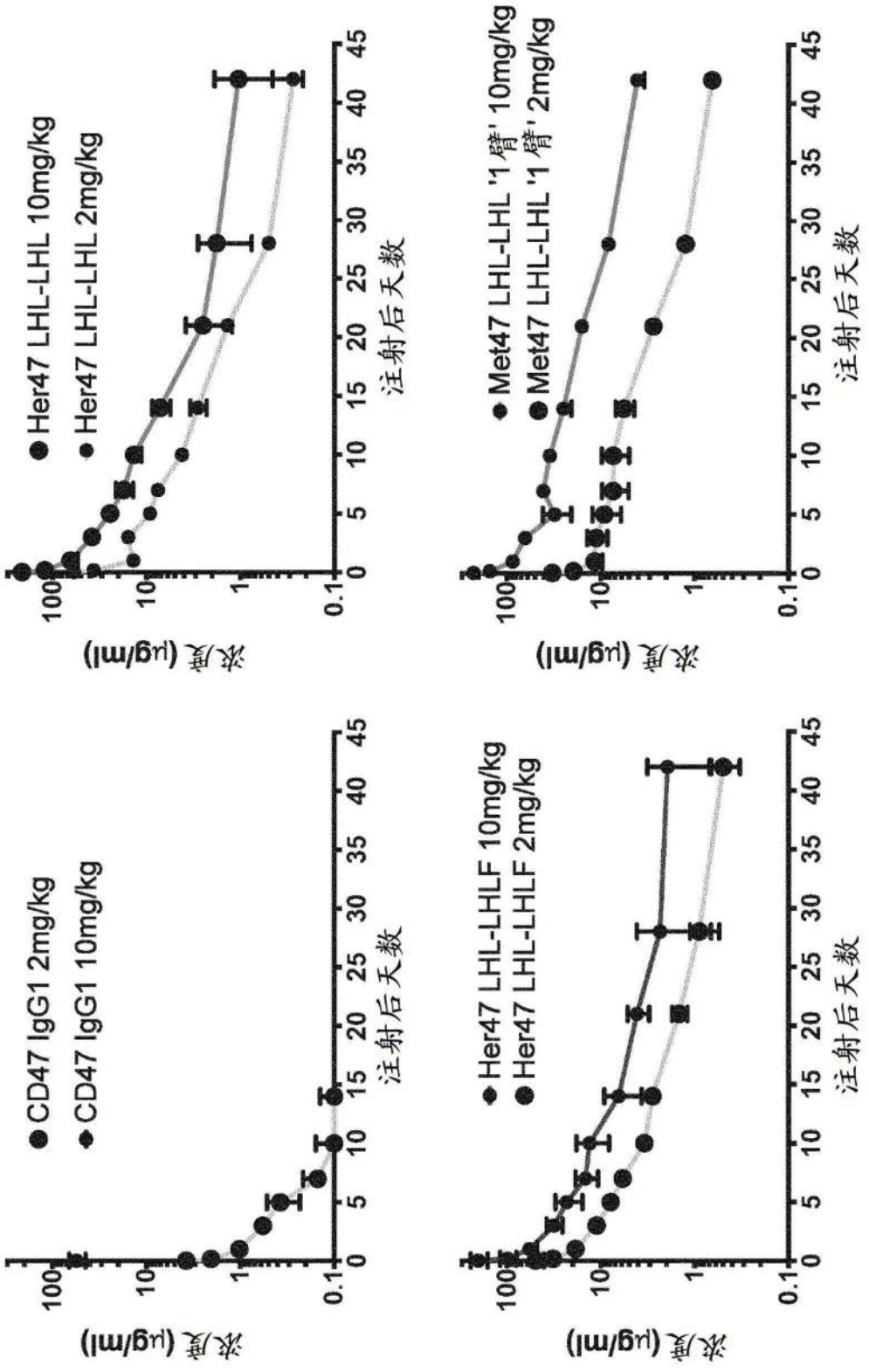

Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHL 2mg/kg
浓度 (μg/ml)
注射后天数
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
浓度 (μg/ml)
注射后天数
CD47 IgG1 2mg/kg
CD47 IgG1 10mg/kg
浓度 (μg/ml)
注射后天数
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
浓度 (μg/ml)
注射后天数

图26

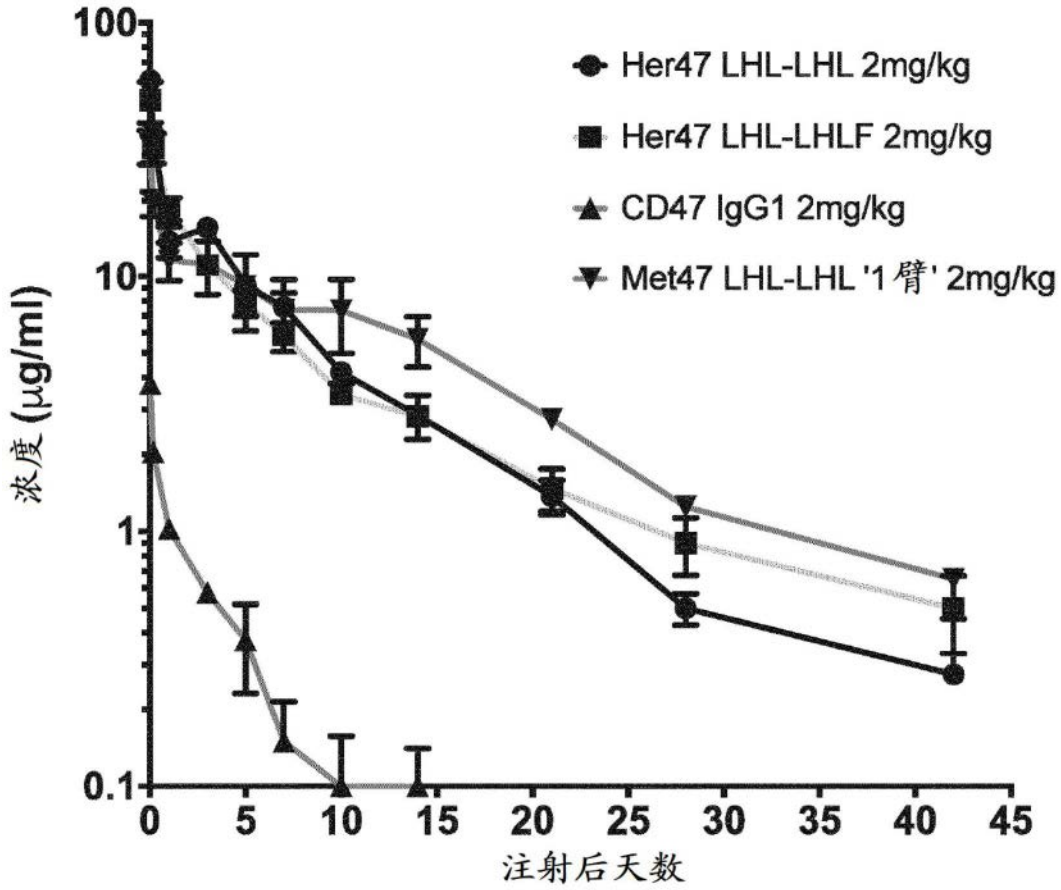

Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 2mg/kg
浓度 (μg/ml)
100
10
1
0.1
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
注射后天数

图27A

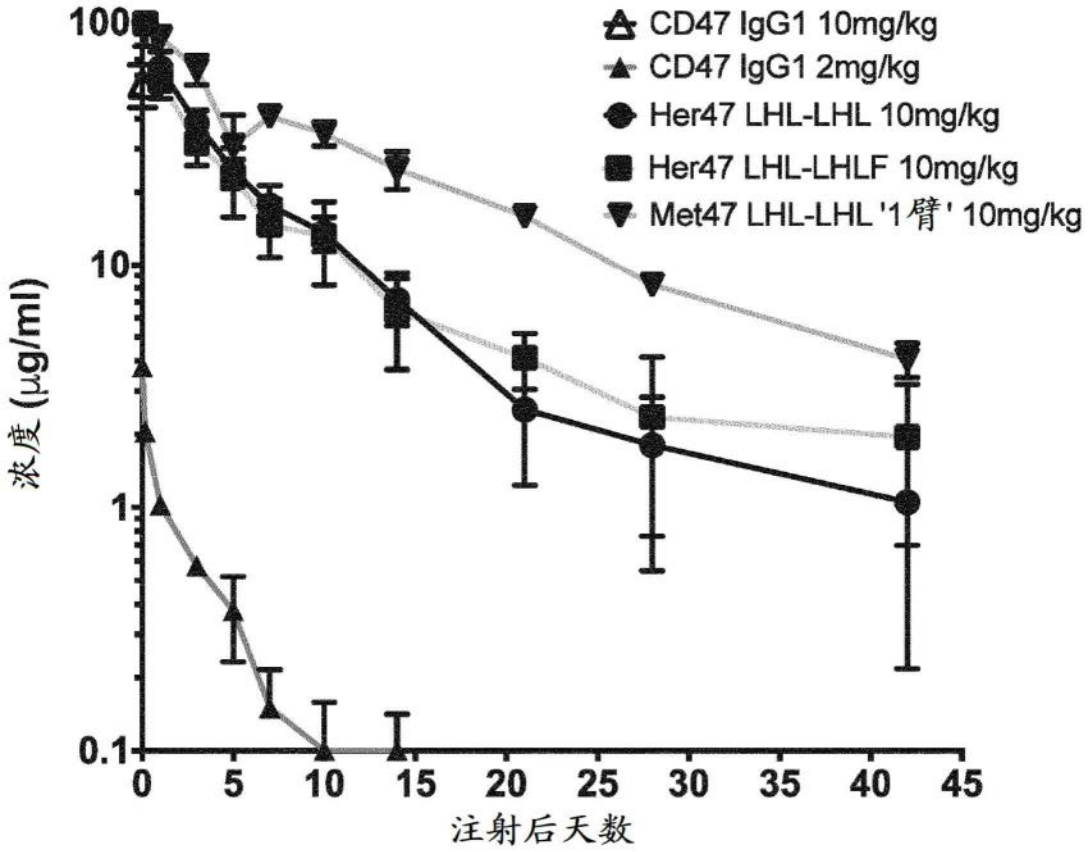

CD47 IgG1 10mg/kg
CD47 IgG1 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHLF 10mg/kg
Met47 LHL-LHL '1臂' 10mg/kg
浓度 (μg/ml)
100
10
1
0.1
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
注射后天数

图27B

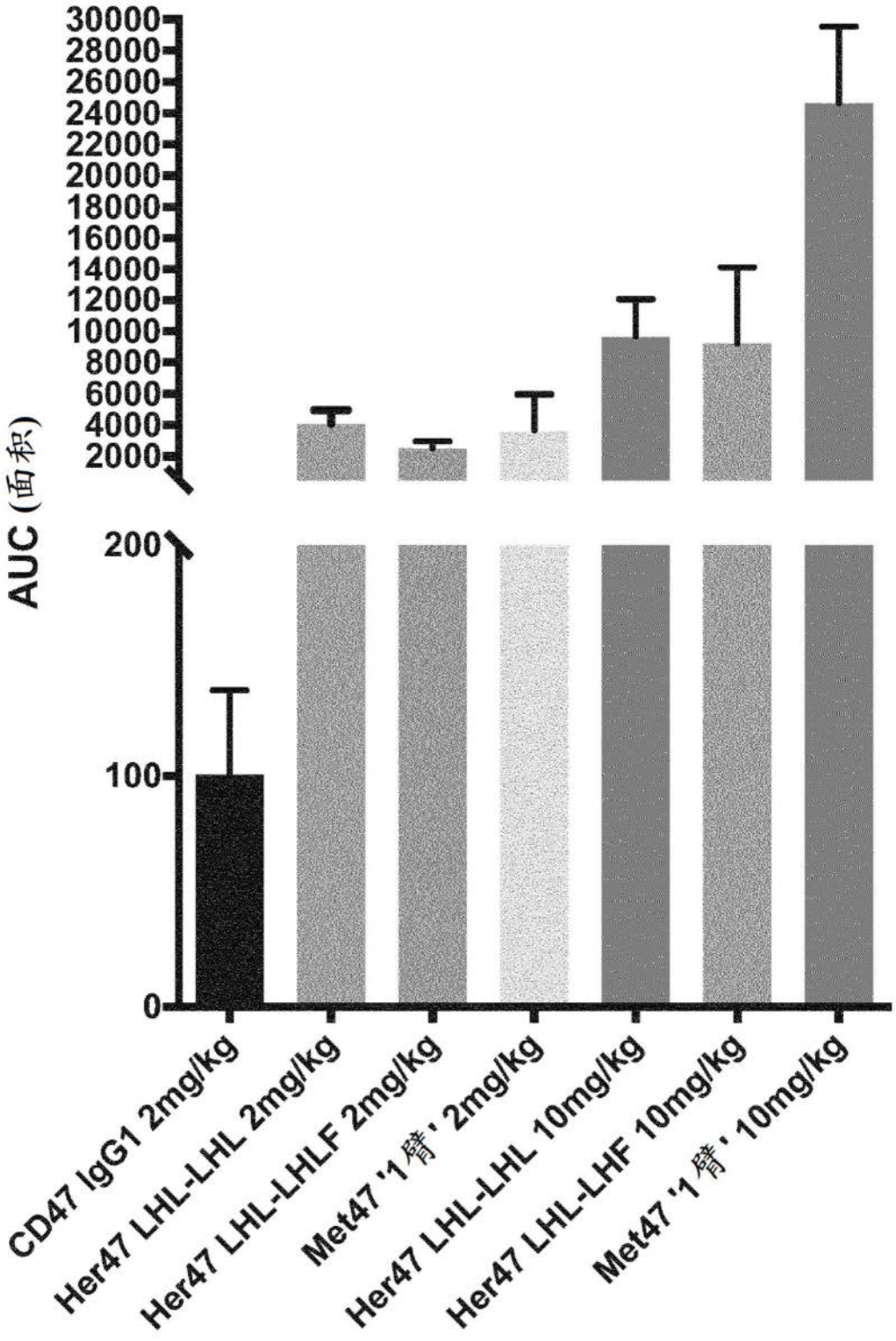

AUC (面积)
30000
28000
26000
24000
22000
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
200
100
0
CD47 IgG1 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 2mg/kg
Her47 LHL-LHLF 2mg/kg
Met47 "1臂" 2mg/kg
Her47 LHL-LHL 10mg/kg
Her47 LHL-LHF 10mg/kg
Met47 "1臂" 10mg/kg

图28

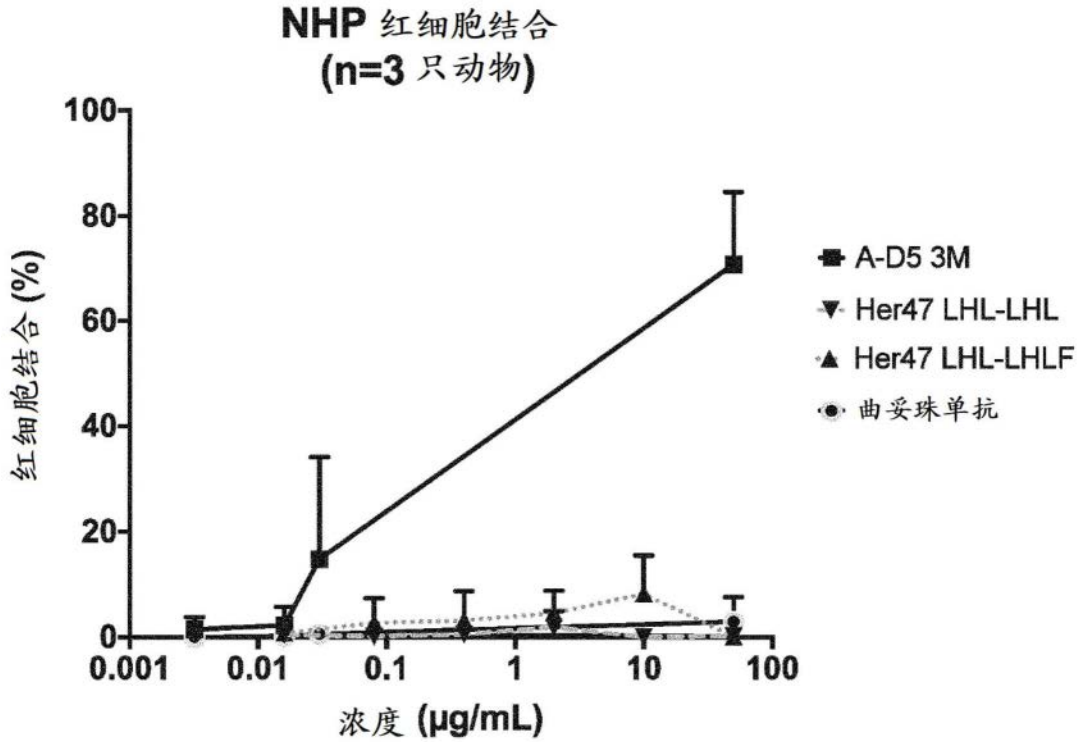

NHP 红细胞结合
(n=3 只动物)
红细胞结合 (%)
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度 (μg/mL)
A-D5 3M
Her47 LHL-LHL
Her47 LHL-LHLF
曲妥珠单抗

图29A

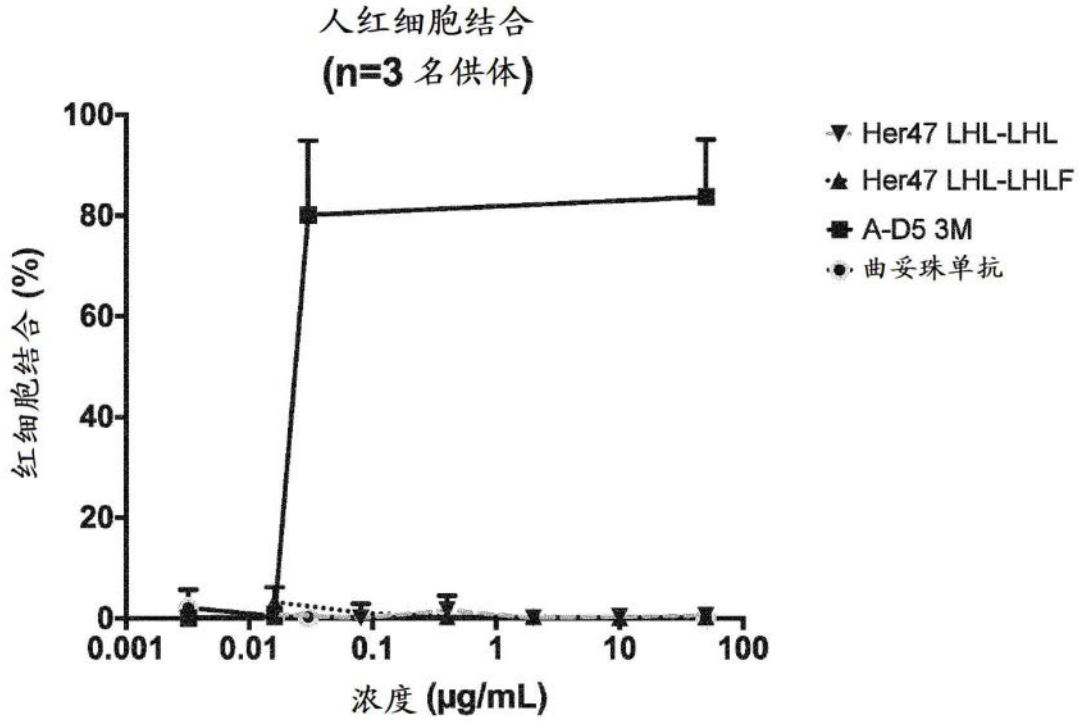

人红细胞结合
(n=3 名供体)
红细胞结合 (%)
100
80
60
40
20
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度 (μg/mL)
Her47 LHL-LHL
Her47 LHL-LHLF
A-D5 3M
曲妥珠单抗

图29B

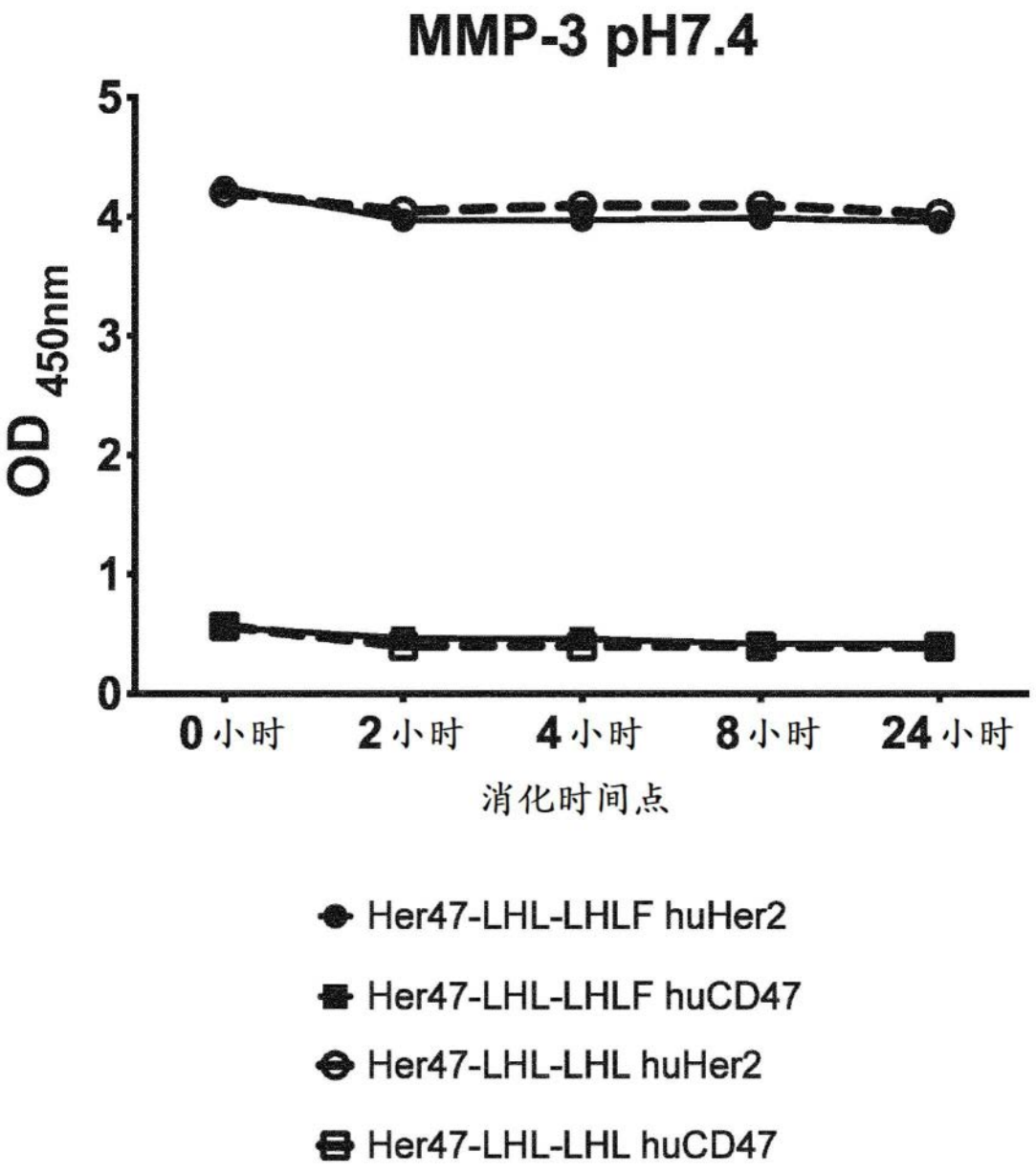

MMP-3 pH7.4
OD 450nm
5
4
3
2
1
0
0 小时
2 小时
4 小时
8 小时
24 小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30A

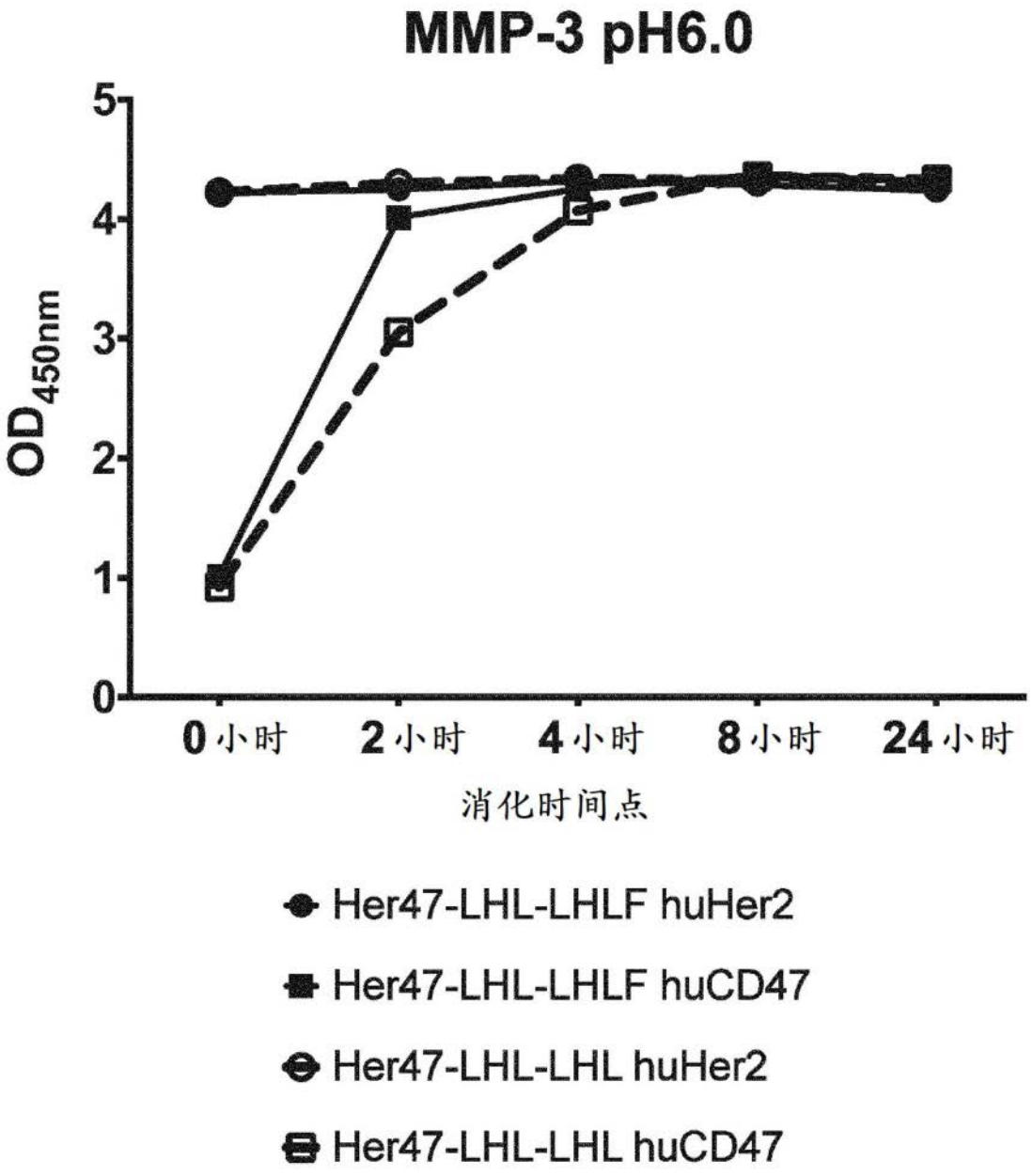

MMP-3 pH6.0
OD450nm
5
4
3
2
1
0
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30B

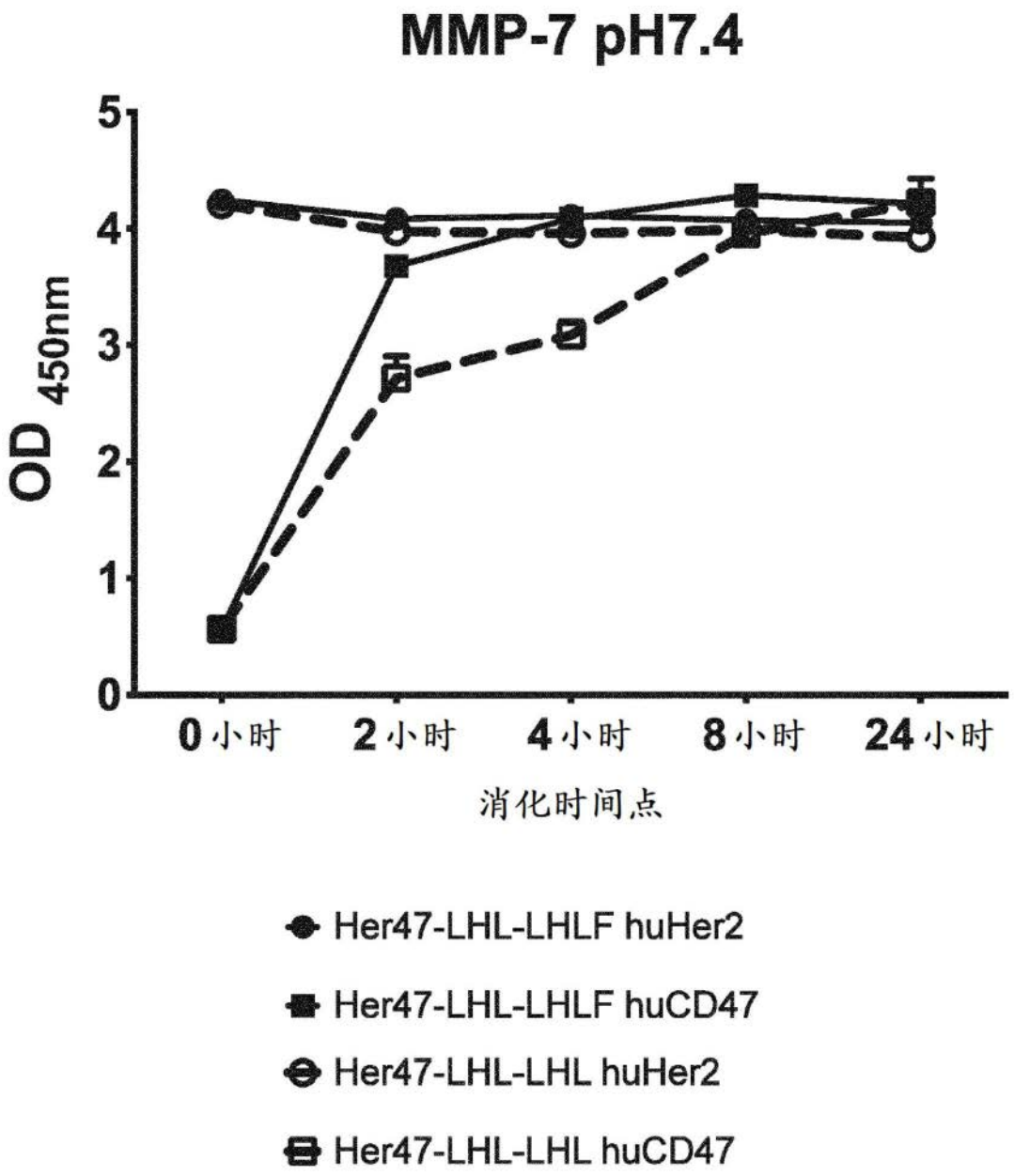

MMP-7 pH7.4
OD 450nm
5
4
3
2
1
0
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30C

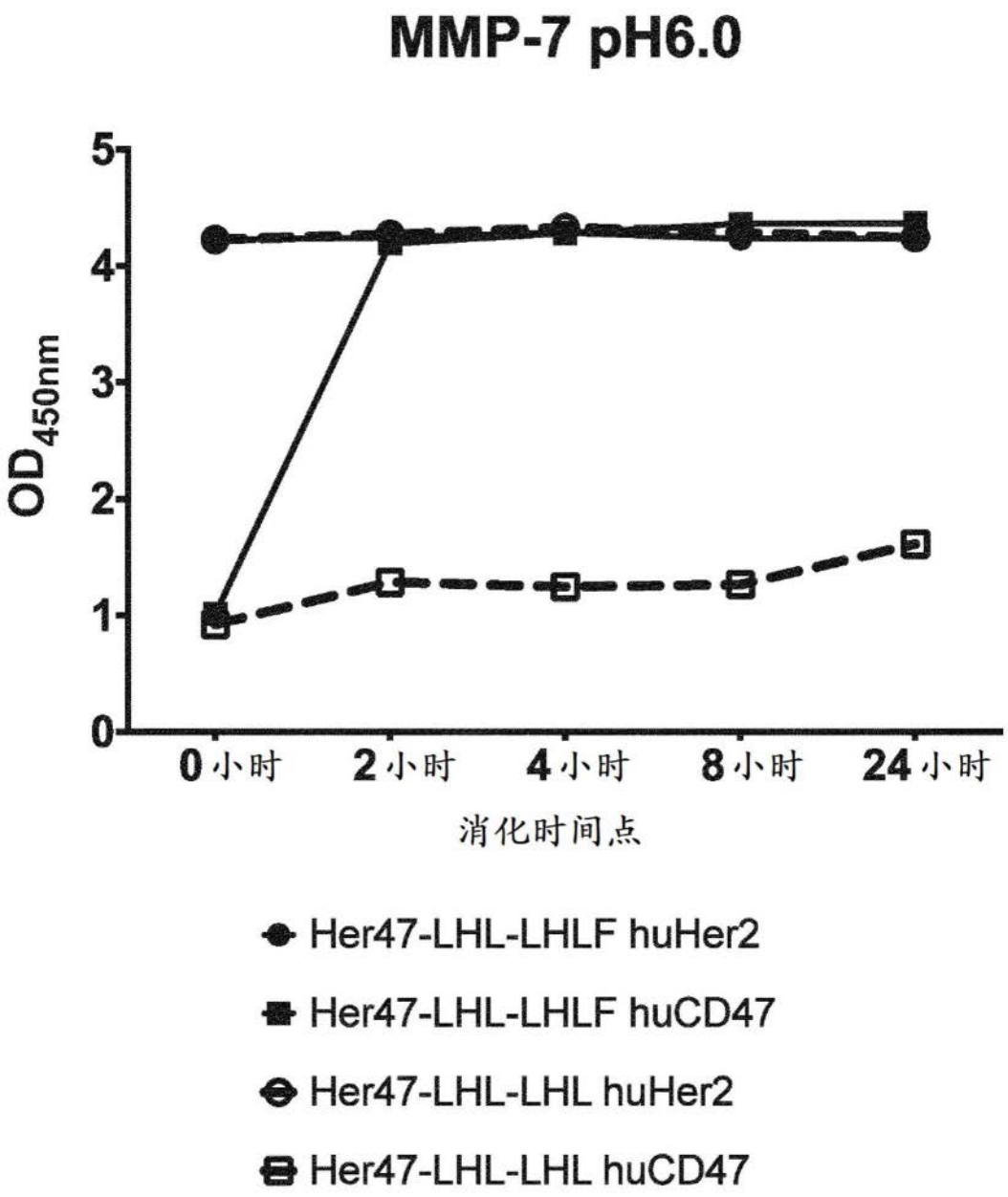

MMP-7 pH6.0
OD450nm
5
4
3
2
1
0
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30D

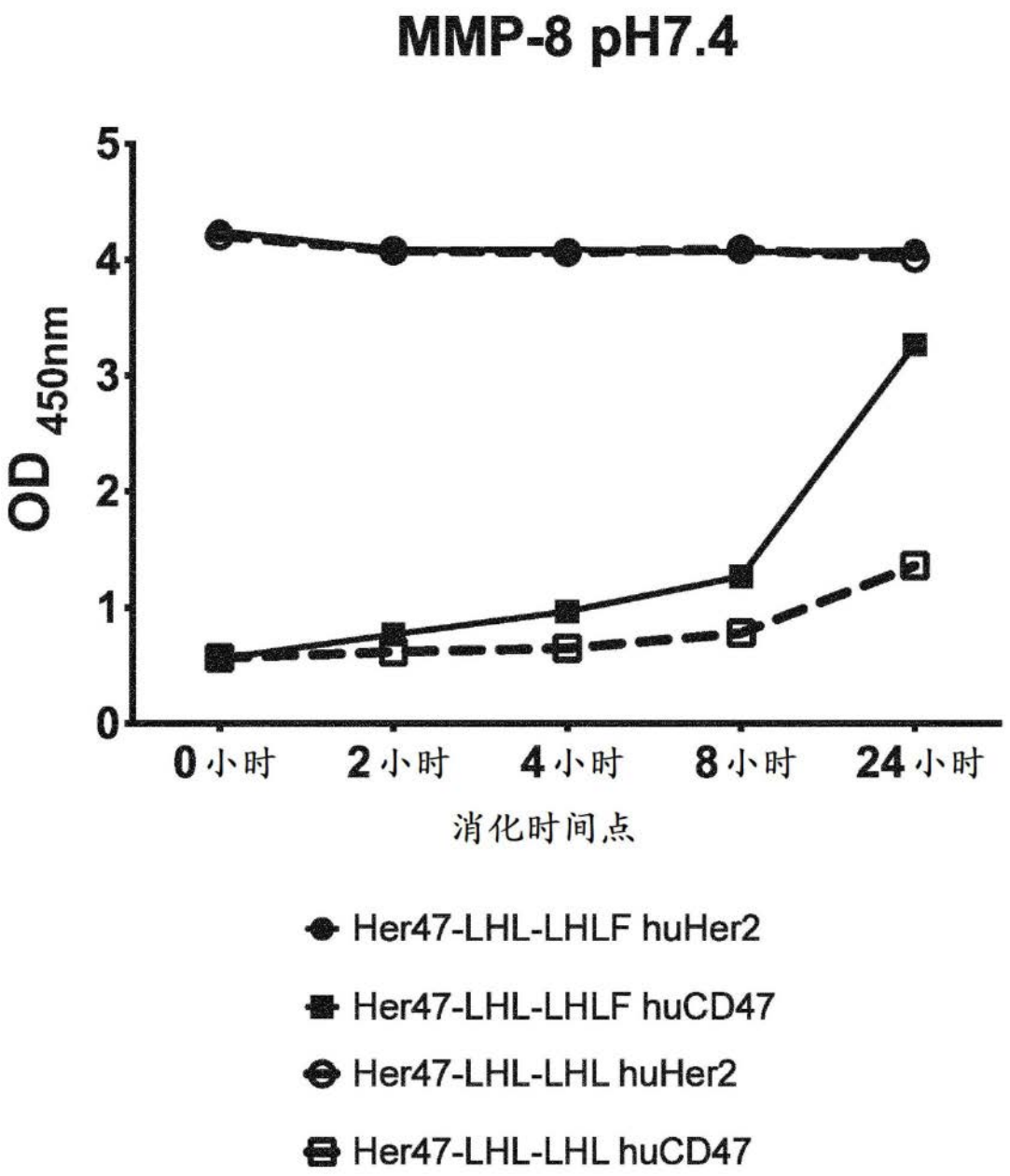

MMP-8 pH7.4
OD 450nm
5
4
3
2
1
0
0 小时
2 小时
4 小时
8 小时
24 小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30E

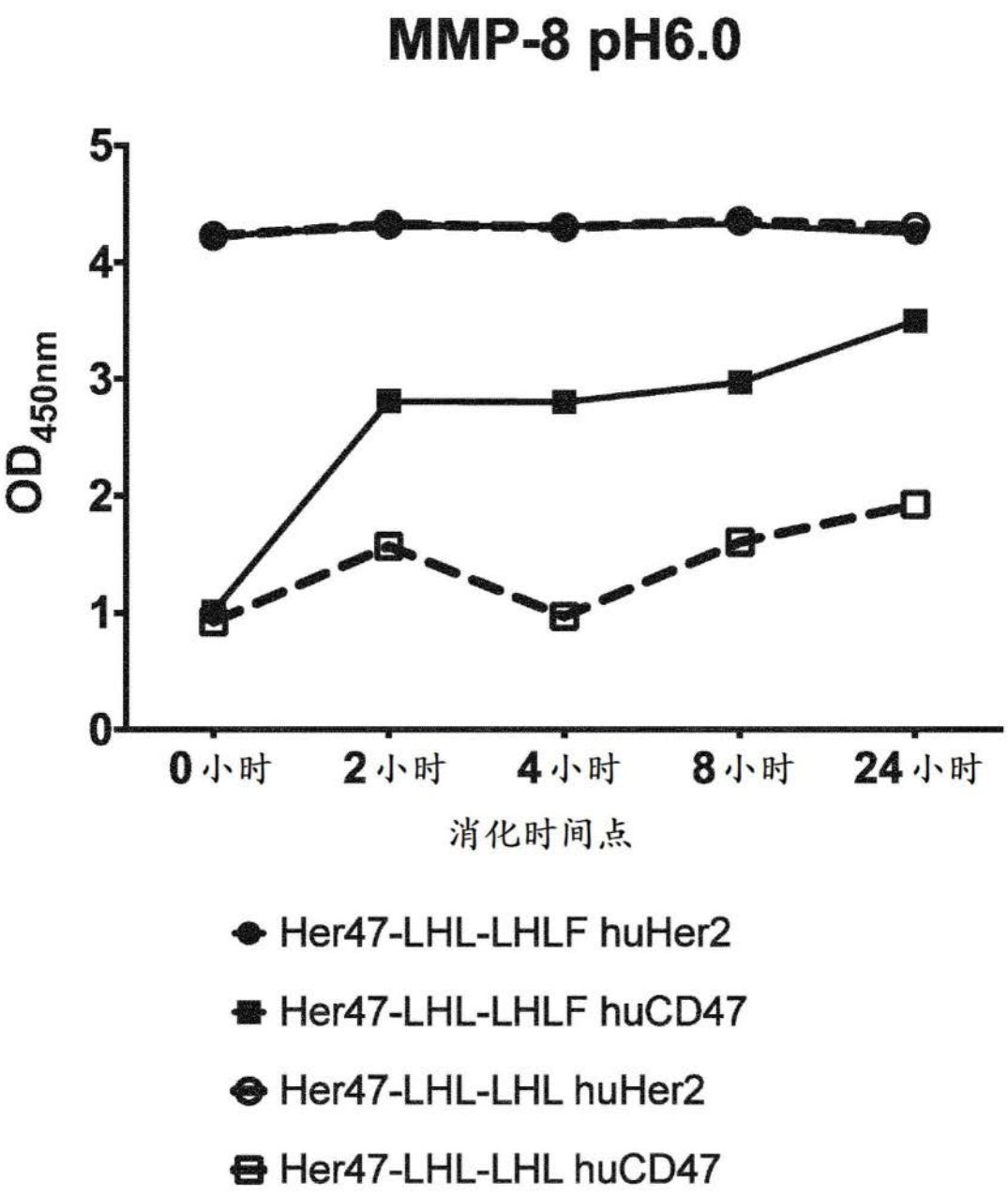

MMP-8 pH6.0
OD450nm
5
4
3
2
1
0
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30F

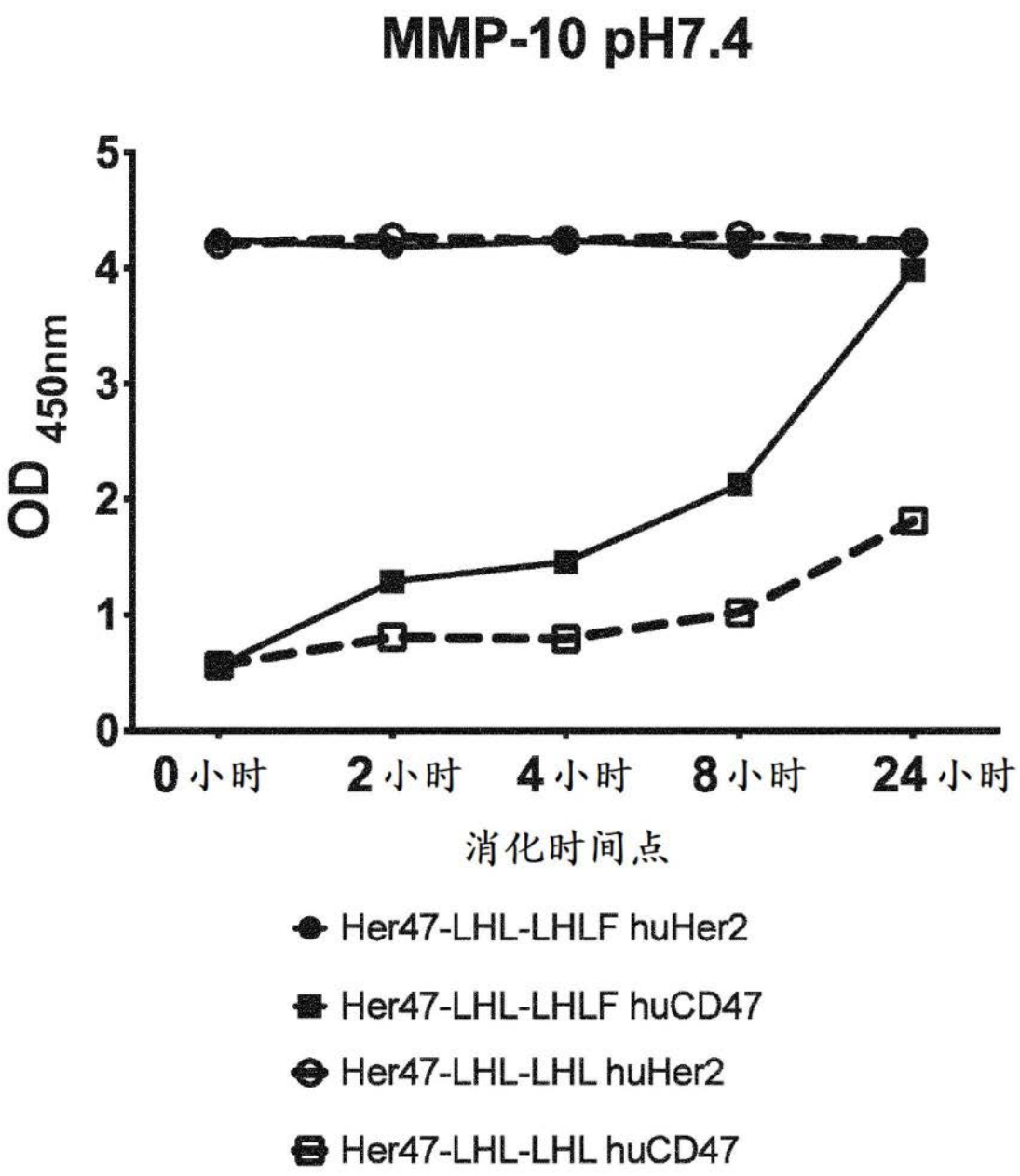

MMP-10 pH7.4
OD 450nm
5
4
3
2
1
0
0 小时
2 小时
4 小时
8 小时
24 小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30G

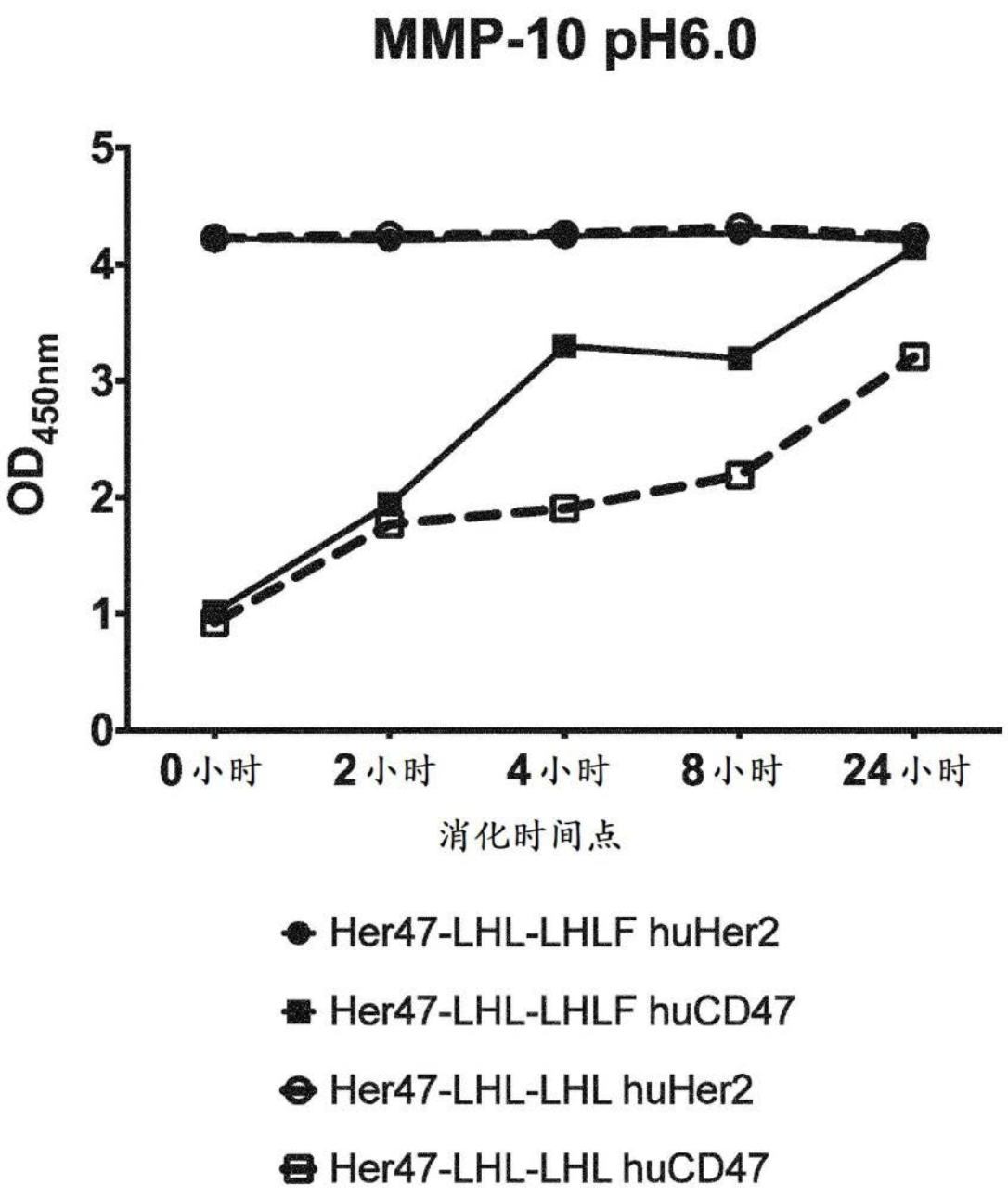

MMP-10 pH6.0
OD450nm
5
4
3
2
1
0
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30H

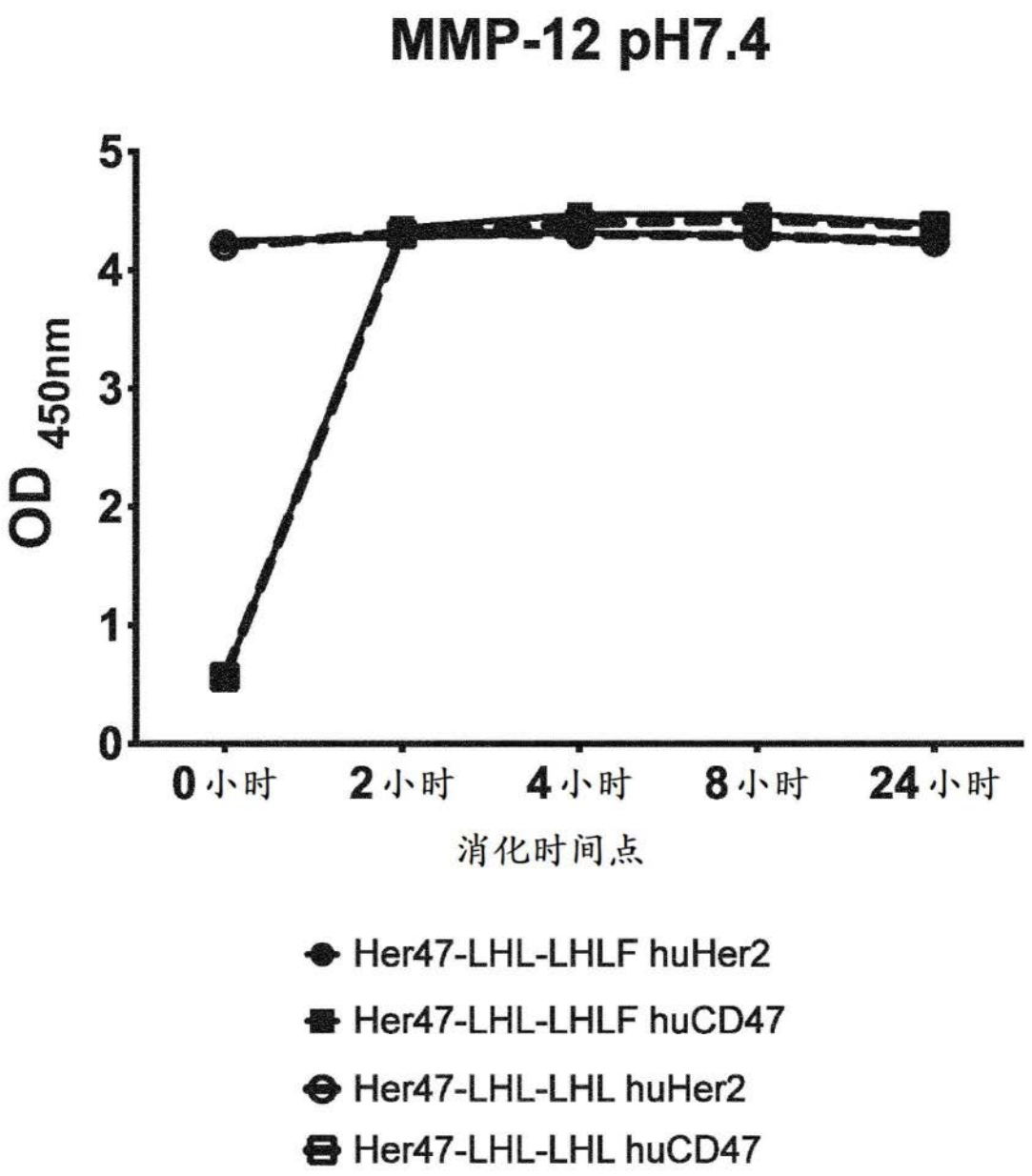

MMP-12 pH7.4
OD 450nm
5
4
3
2
1
0
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30I

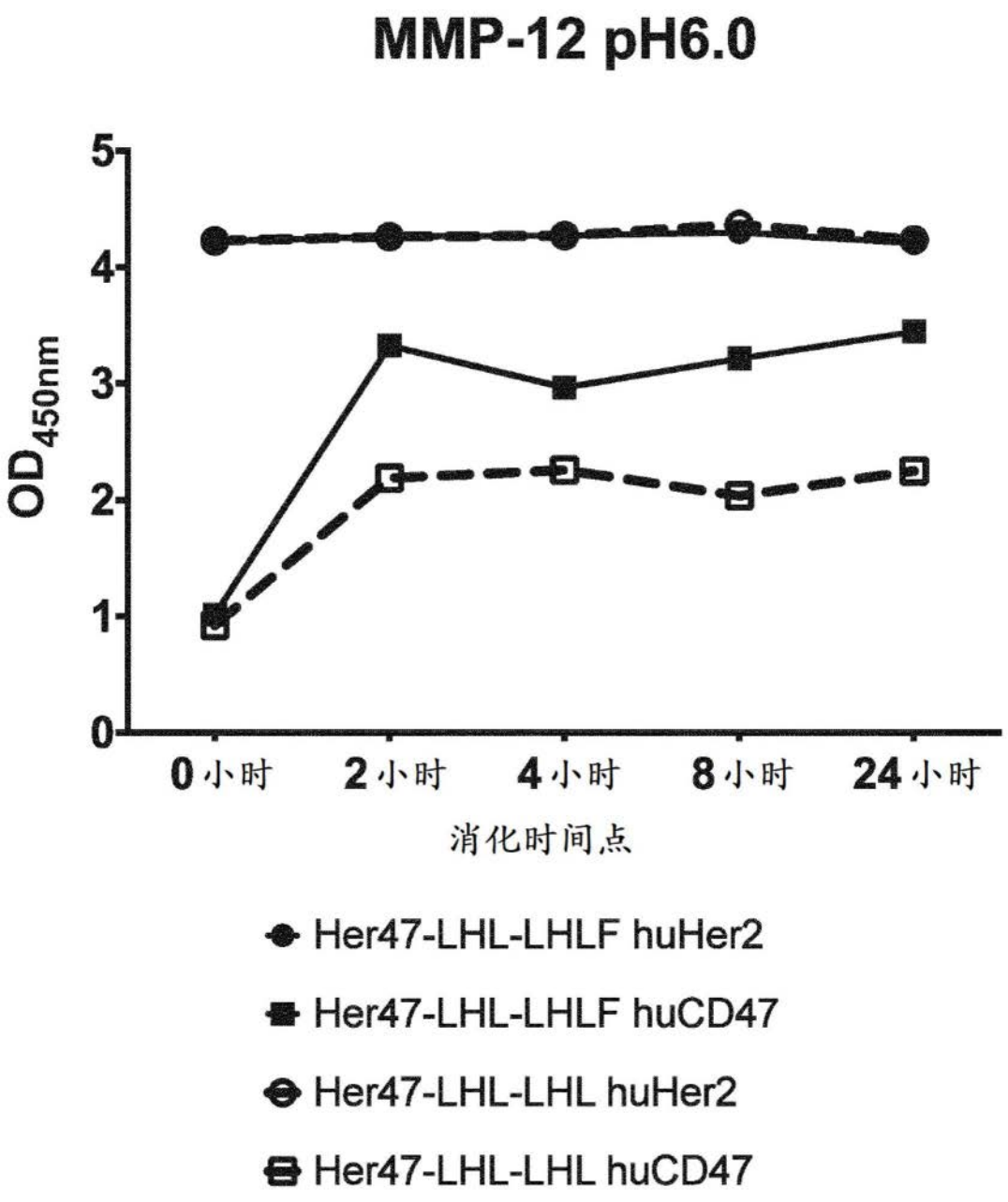

MMP-12 pH6.0
OD450nm
5
4
3
2
1
0
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30J

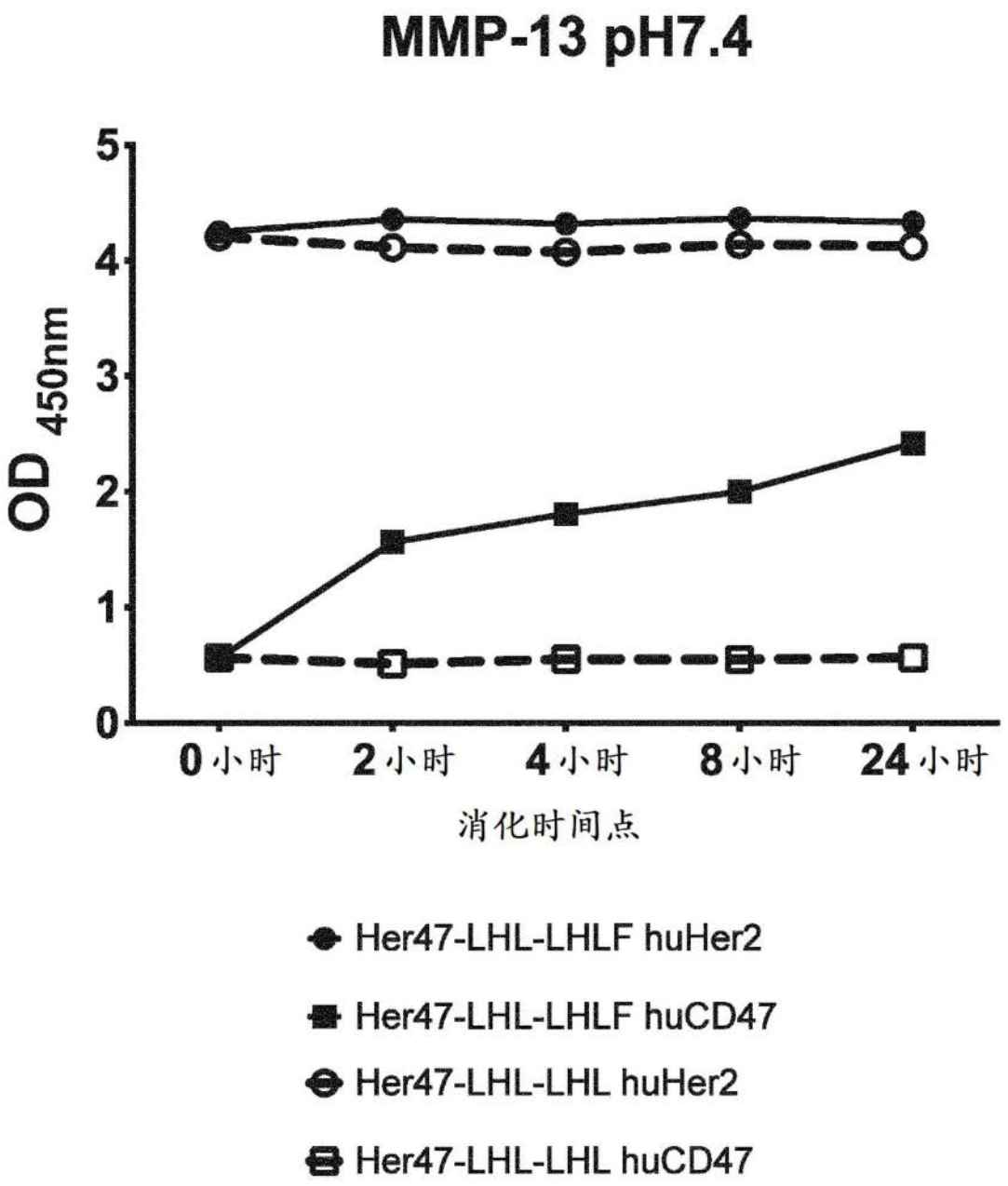

MMP-13 pH7.4
OD 450nm
5
4
3
2
1
0
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30K

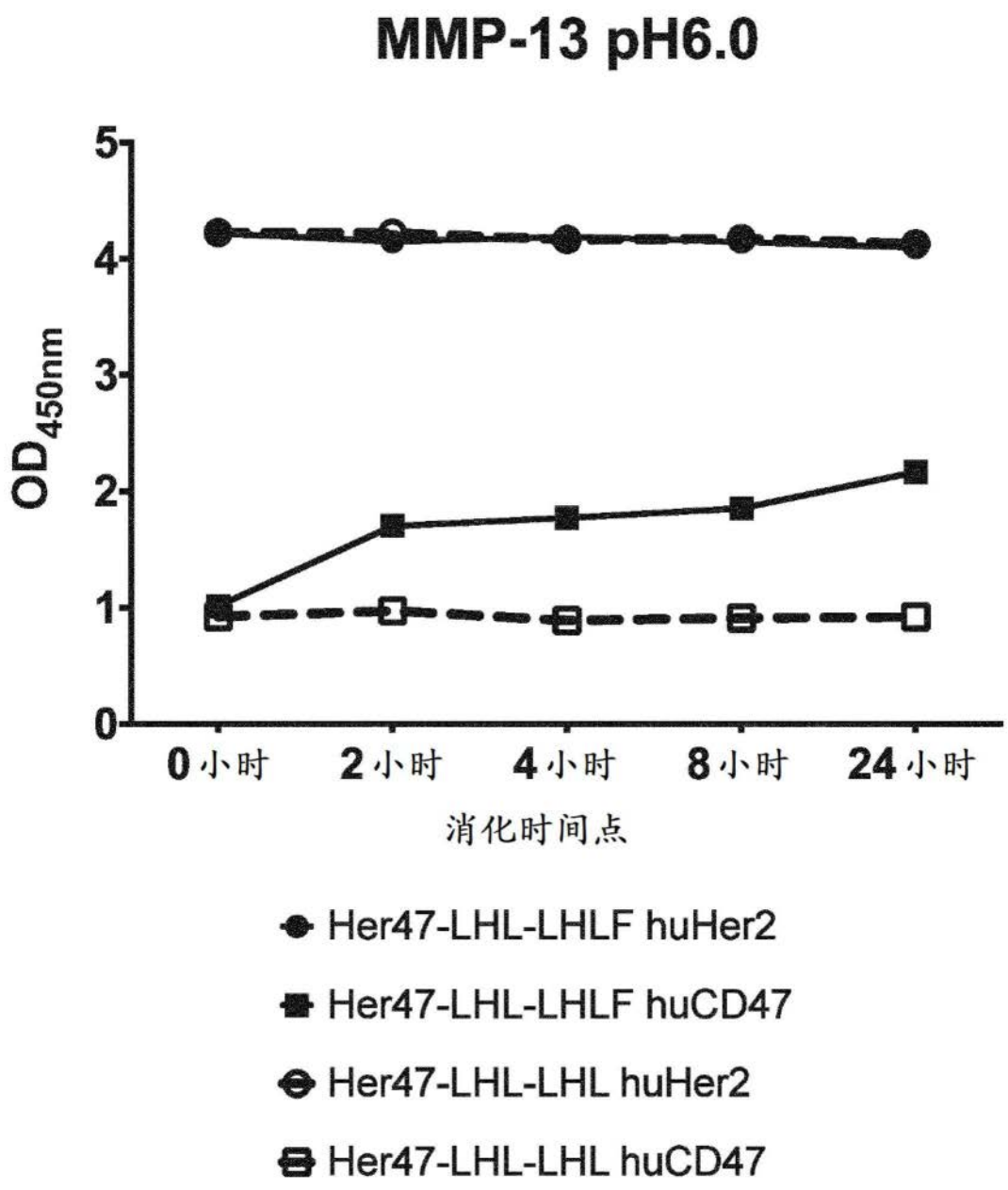

MMP-13 pH6.0
OD450nm
5
4
3
2
1
0
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30L

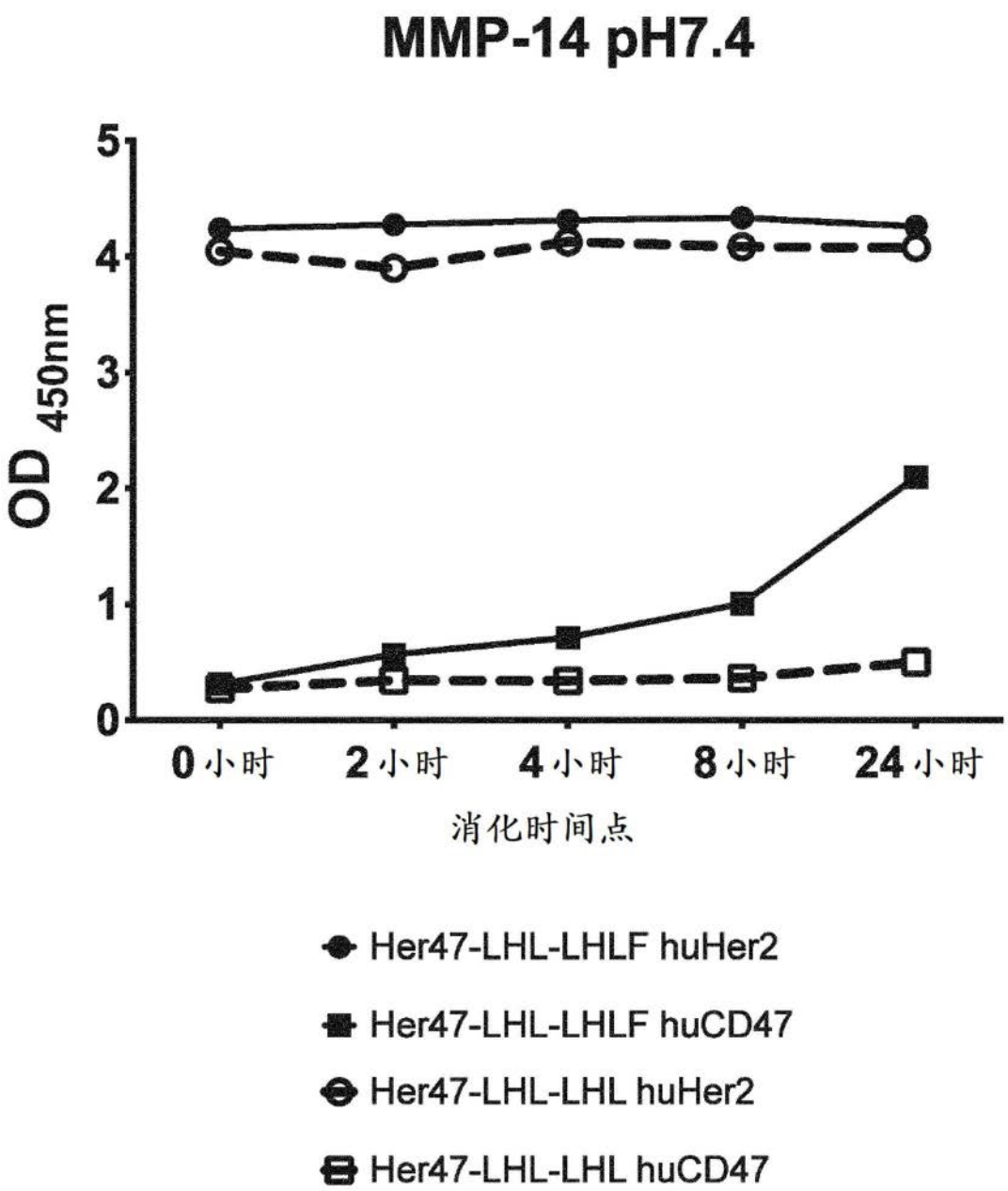

MMP-14 pH7.4
OD 450nm
5
4
3
2
1
0
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30M

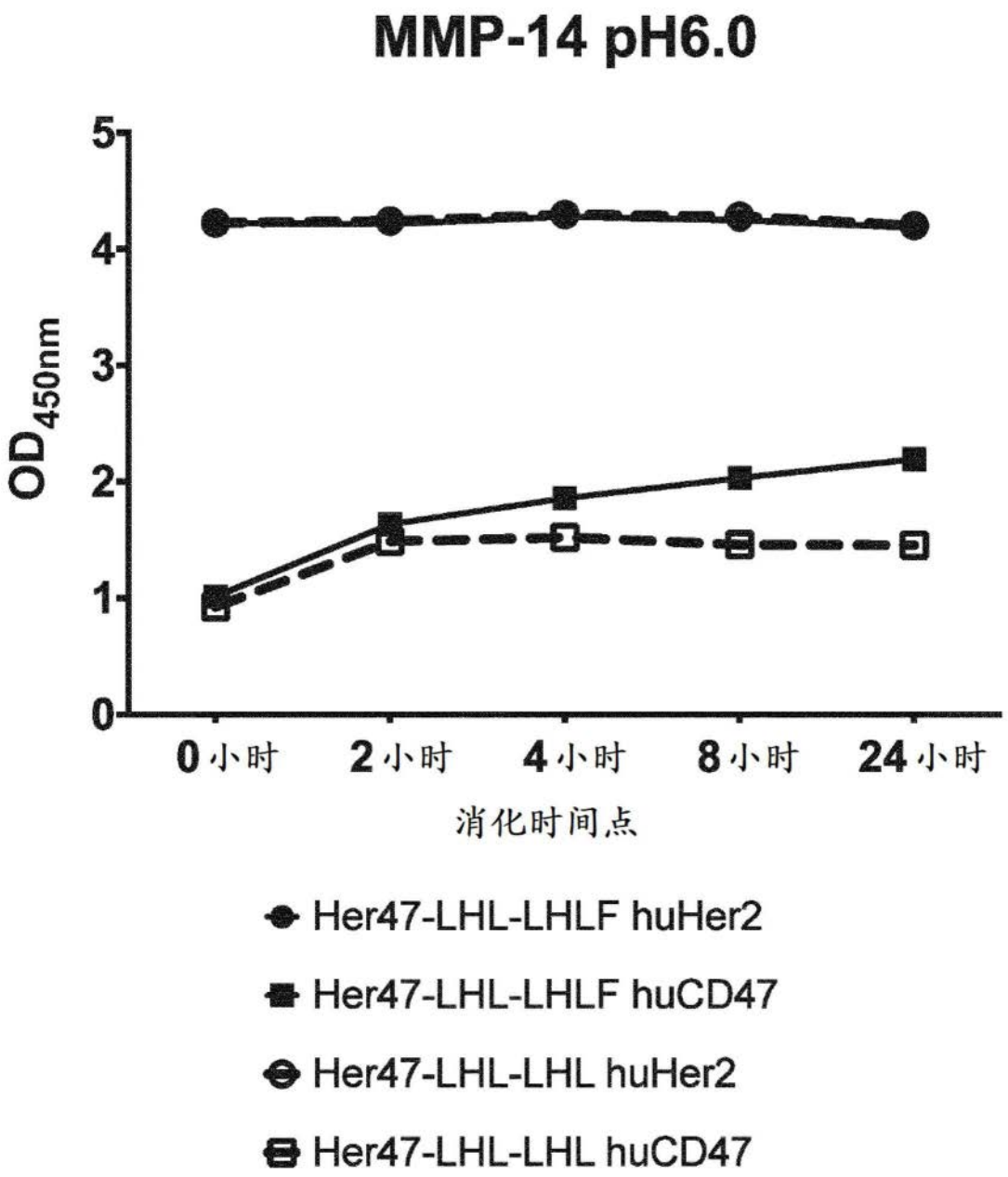

MMP-14 pH6.0
OD450nm
5
4
3
2
1
0
0小时
2小时
4小时
8小时
24小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF huHer2
Her47-LHL-LHLF huCD47
Her47-LHL-LHL huHer2
Her47-LHL-LHL huCD47

图30N

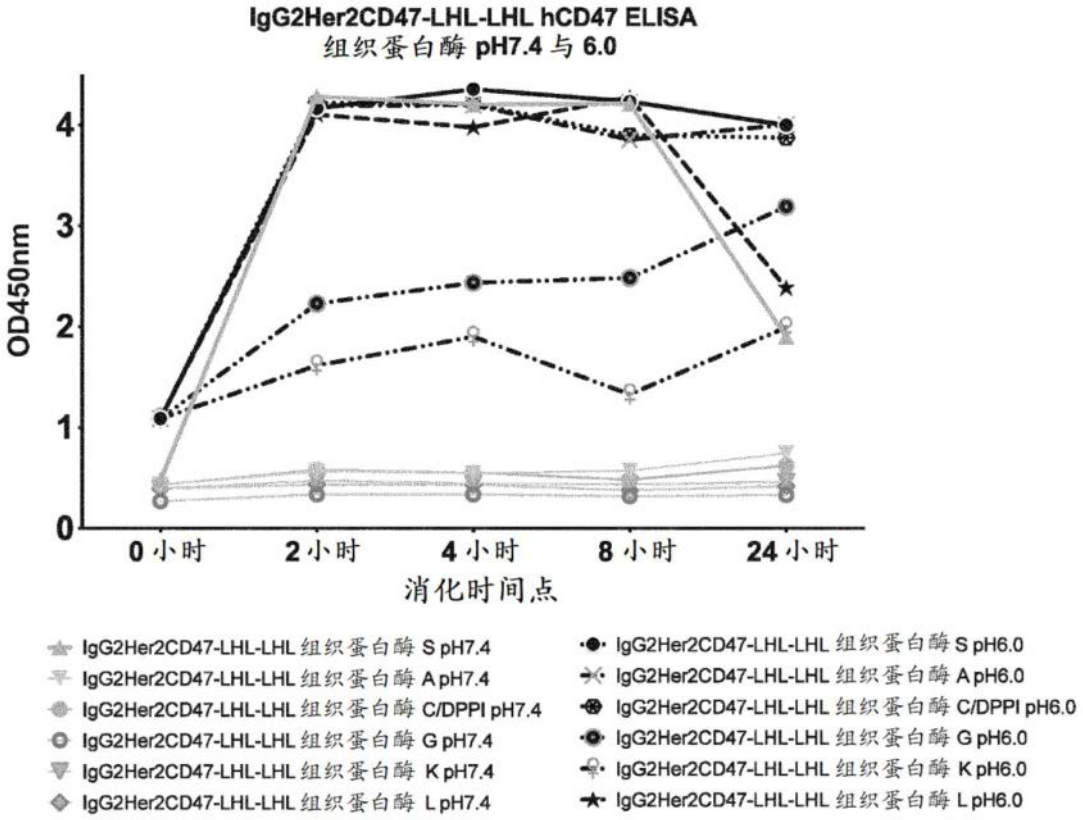

IgG2Her2CD47-LHL-LHL hCD47 ELISA
组织蛋白酶 pH7.4 与 6.0
OD450nm
0
1
2
3
4
0 小时
2 小时
4 小时
8 小时
24 小时
消化时间点
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 S pH7.4
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 A pH7.4
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 C/DPPI pH7.4
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 G pH7.4
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 K pH7.4
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 L pH7.4
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 S pH6.0
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 A pH6.0
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 C/DPPI pH6.0
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 G pH6.0
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 K pH6.0
IgG2Her2CD47-LHL-LHL 组织蛋白酶 L pH6.0

图31A

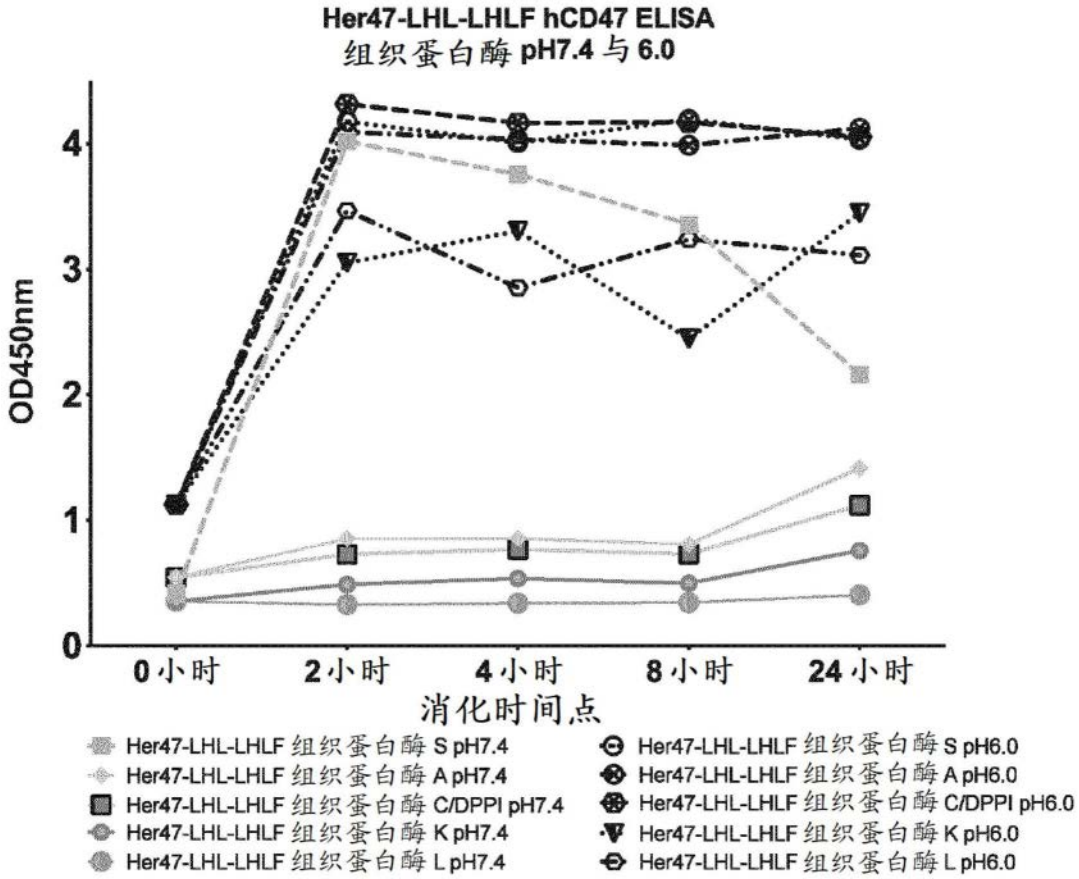

Her47-LHL-LHLF hCD47 ELISA
组织蛋白酶 pH7.4 与 6.0
OD450nm
0
1
2
3
4
0 小时
2 小时
4 小时
8 小时
24 小时
消化时间点
Her47-LHL-LHLF 组织蛋白酶 S pH7.4
Her47-LHL-LHLF 组织蛋白酶 A pH7.4
Her47-LHL-LHLF 组织蛋白酶 C/DPPI pH7.4
Her47-LHL-LHLF 组织蛋白酶 K pH7.4
Her47-LHL-LHLF 组织蛋白酶 L pH7.4
Her47-LHL-LHLF 组织蛋白酶 S pH6.0
Her47-LHL-LHLF 组织蛋白酶 A pH6.0
Her47-LHL-LHLF 组织蛋白酶 C/DPPI pH6.0
Her47-LHL-LHLF 组织蛋白酶 K pH6.0
Her47-LHL-LHLF 组织蛋白酶 L pH6.0

图31B

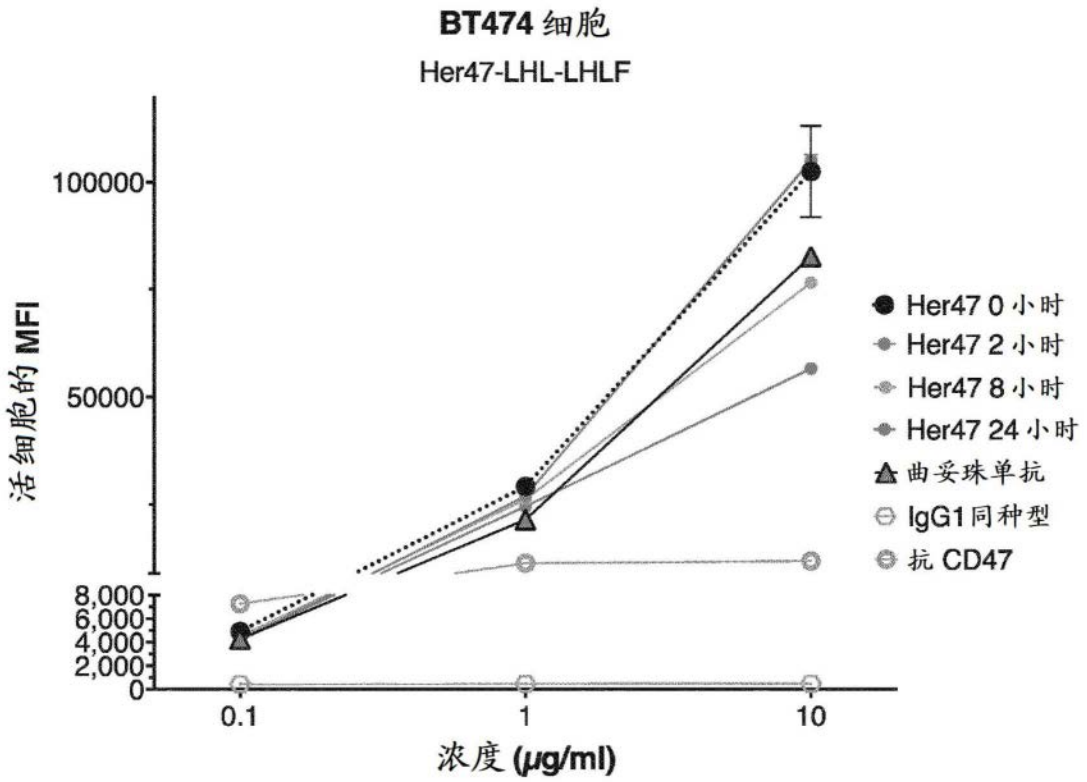

BT474 细胞
Her47-LHL-LHLF
活细胞的 MFI
100000
50000
8,000
6,000
4,000
2,000
0
0.1
1
10
浓度 (μg/ml)
Her47 0 小时
Her47 2 小时
Her47 8 小时
Her47 24 小时
曲妥珠单抗
IgG1同种型
抗 CD47

图32A

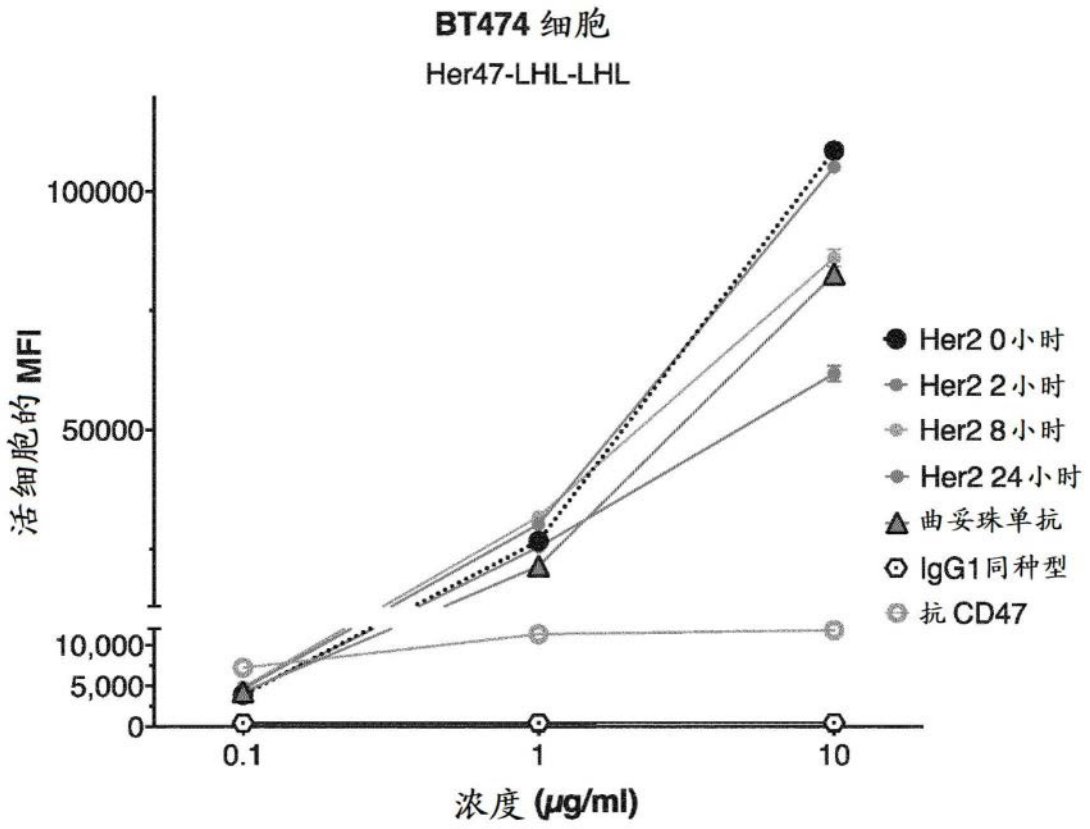

BT474 细胞
Her47-LHL-LHL
活细胞的 MFI
100000
50000
10,000
5,000
0
0.1
1
10
浓度 (μg/ml)
Her2 0小时
Her2 2小时
Her2 8小时
Her2 24小时
曲妥珠单抗
IgG1同种型
抗 CD47

图32B

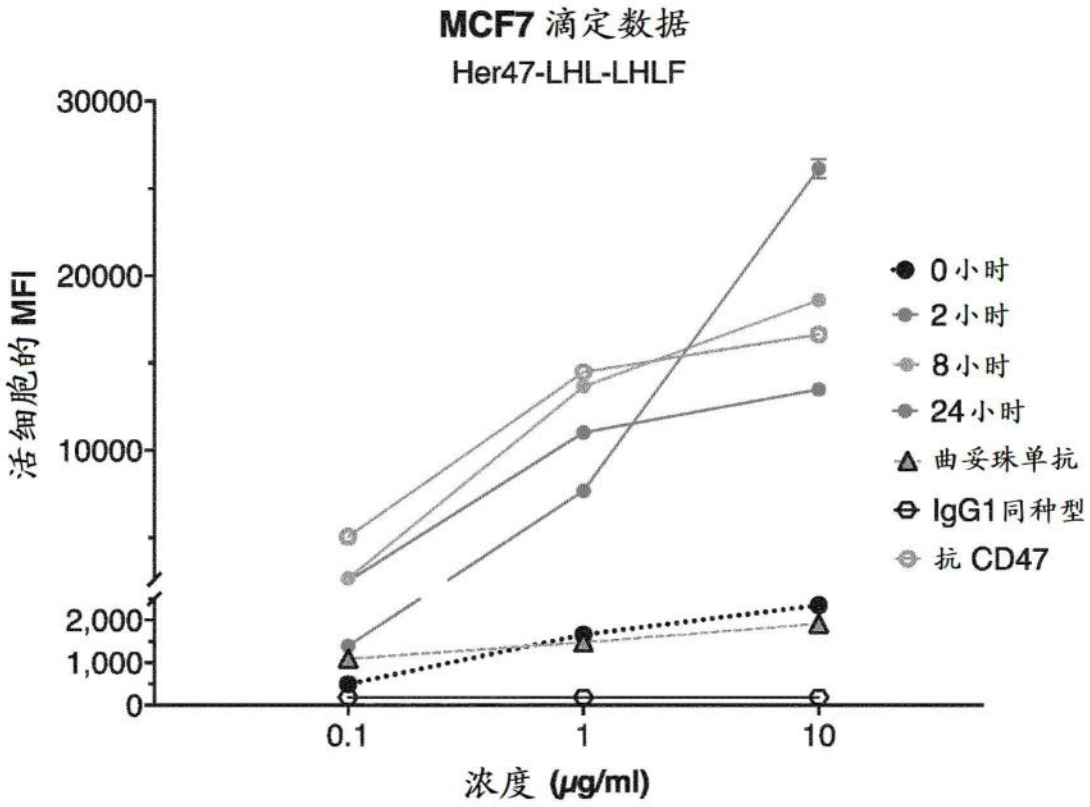

MCF7 滴定数据
Her47-LHL-LHLF
活细胞的 MFI
30000
20000
10000
2,000
1,000
0
0.1
1
10
浓度 (μg/ml)
0 小时
2 小时
8 小时
24 小时
曲妥珠单抗
IgG1同种型
抗 CD47

图32C

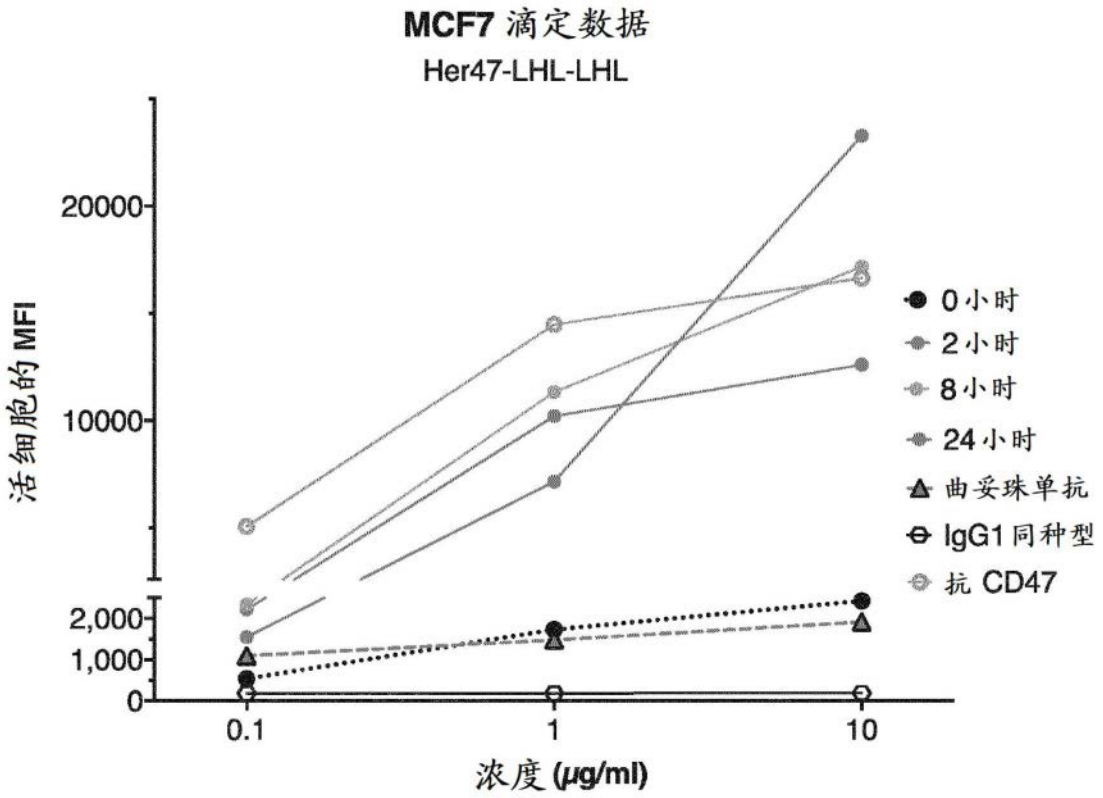

MCF7 滴定数据
Her47-LHL-LHL
活细胞的 MFI
20000
10000
2,000
1,000
0
0.1
1
10
浓度 (μg/ml)
0 小时
2 小时
8 小时
24 小时
曲妥珠单抗
IgG1 同种型
抗 CD47

图32D

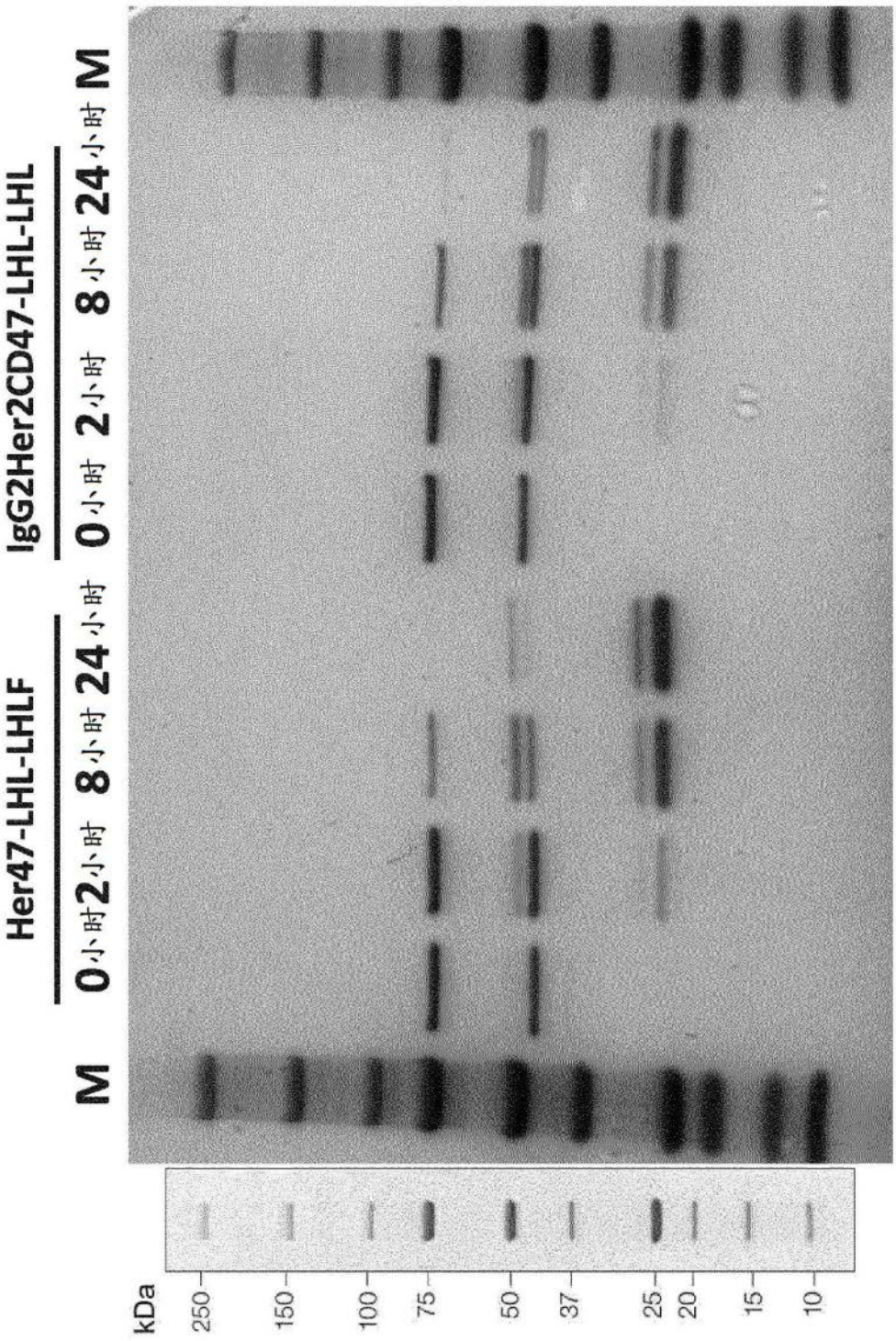

M
Her47-LHL-LHLF
0小时
2小时
8小时
24小时
IgG2Her2CD47-LHL-LHL
0小时
2小时
8小时
24小时
M
kDa
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10

图33

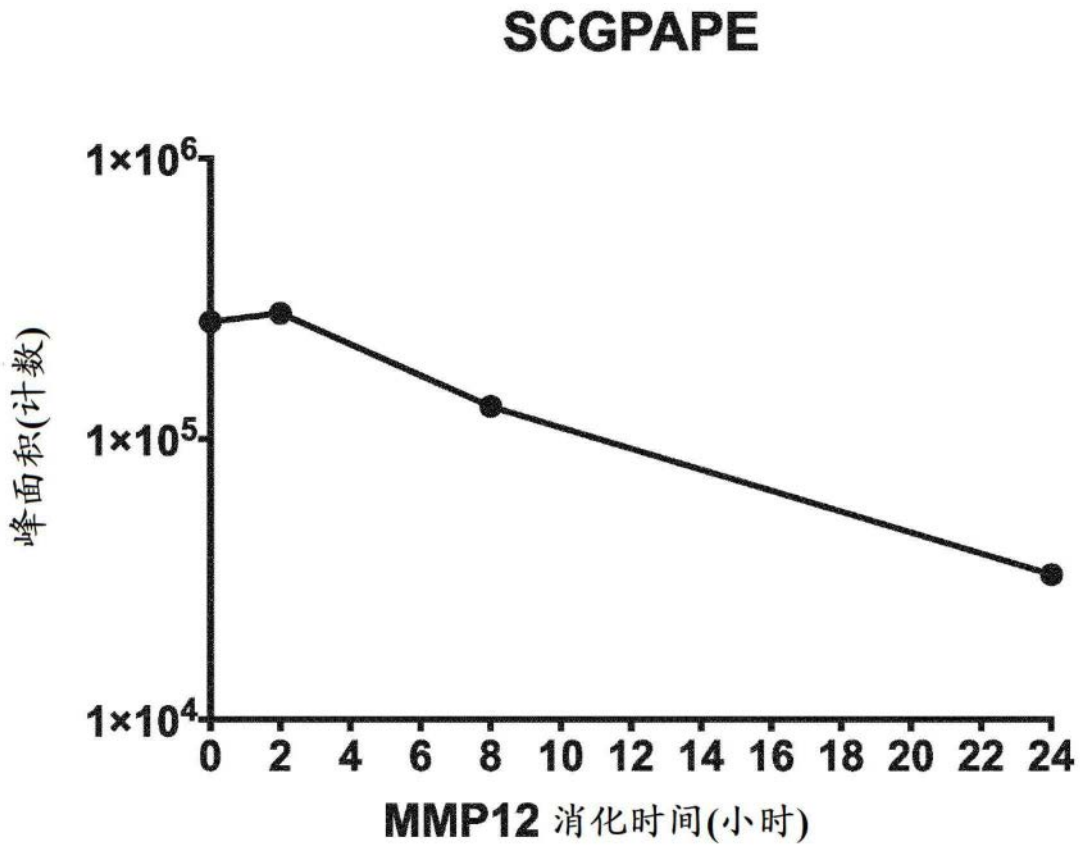

SCGPAPE
1×10^6
1×10^5
1×10^4
峰面积(计数)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
MMP12 消化时间(小时)

图34A

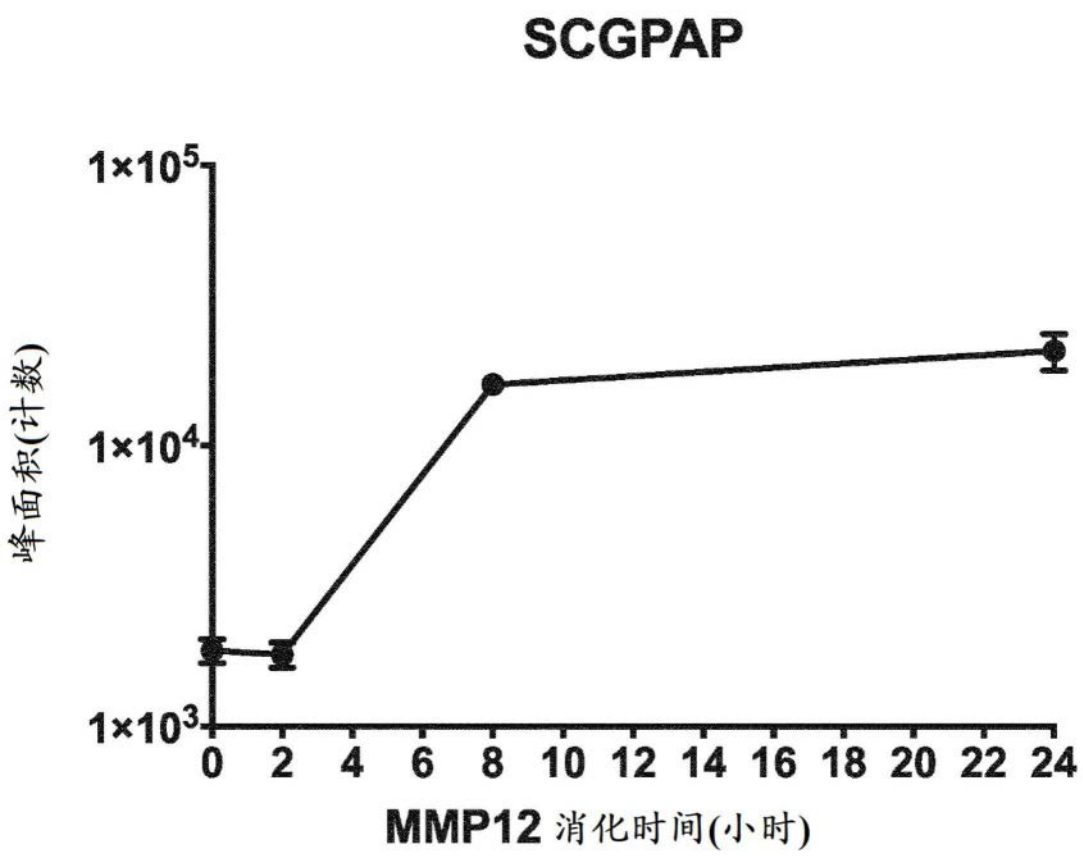

SCGPAP
1×10^5
1×10^4
1×10^3
峰面积(计数)
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
MMP12 消化时间(小时)

图34B

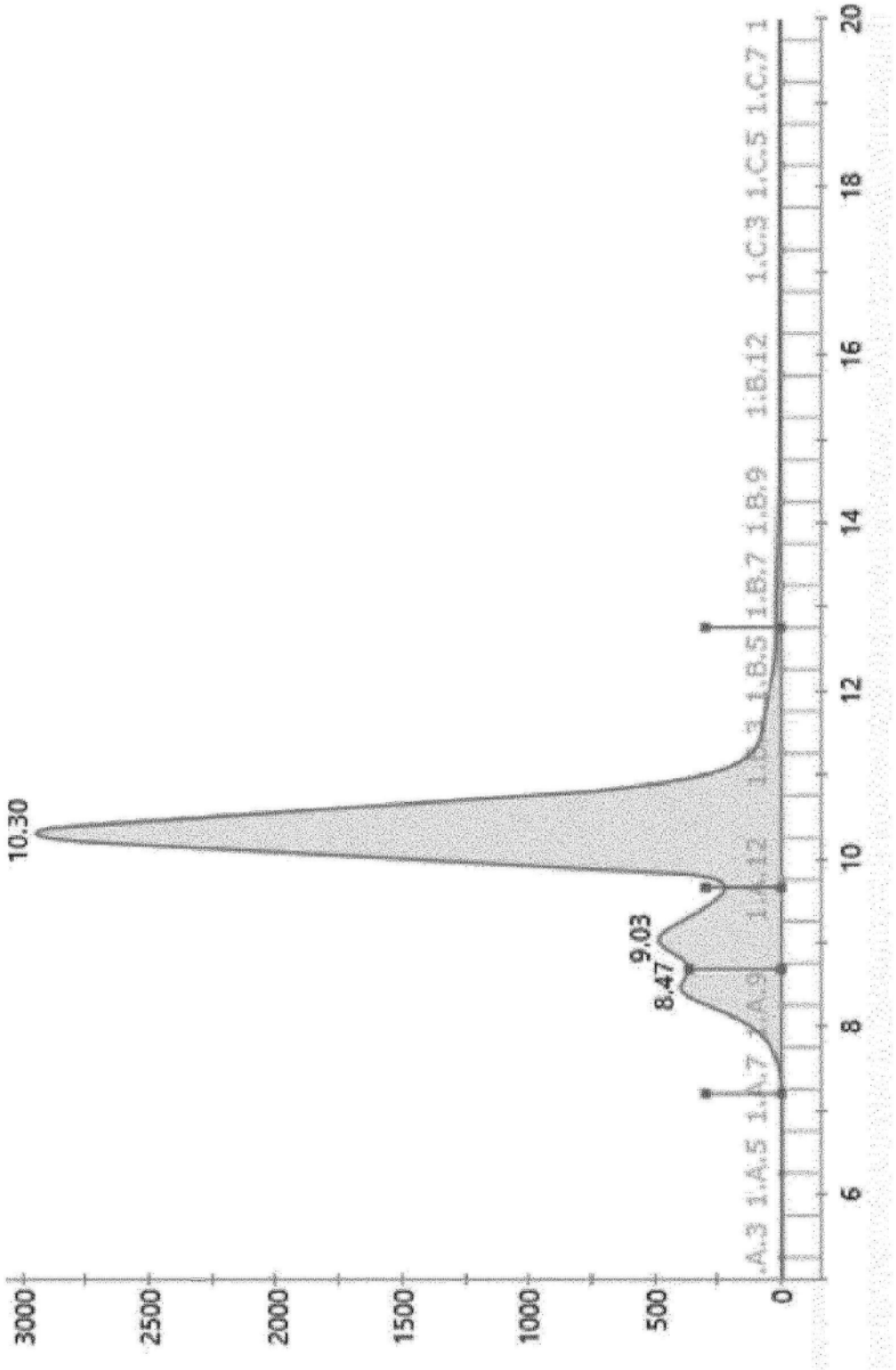


图35

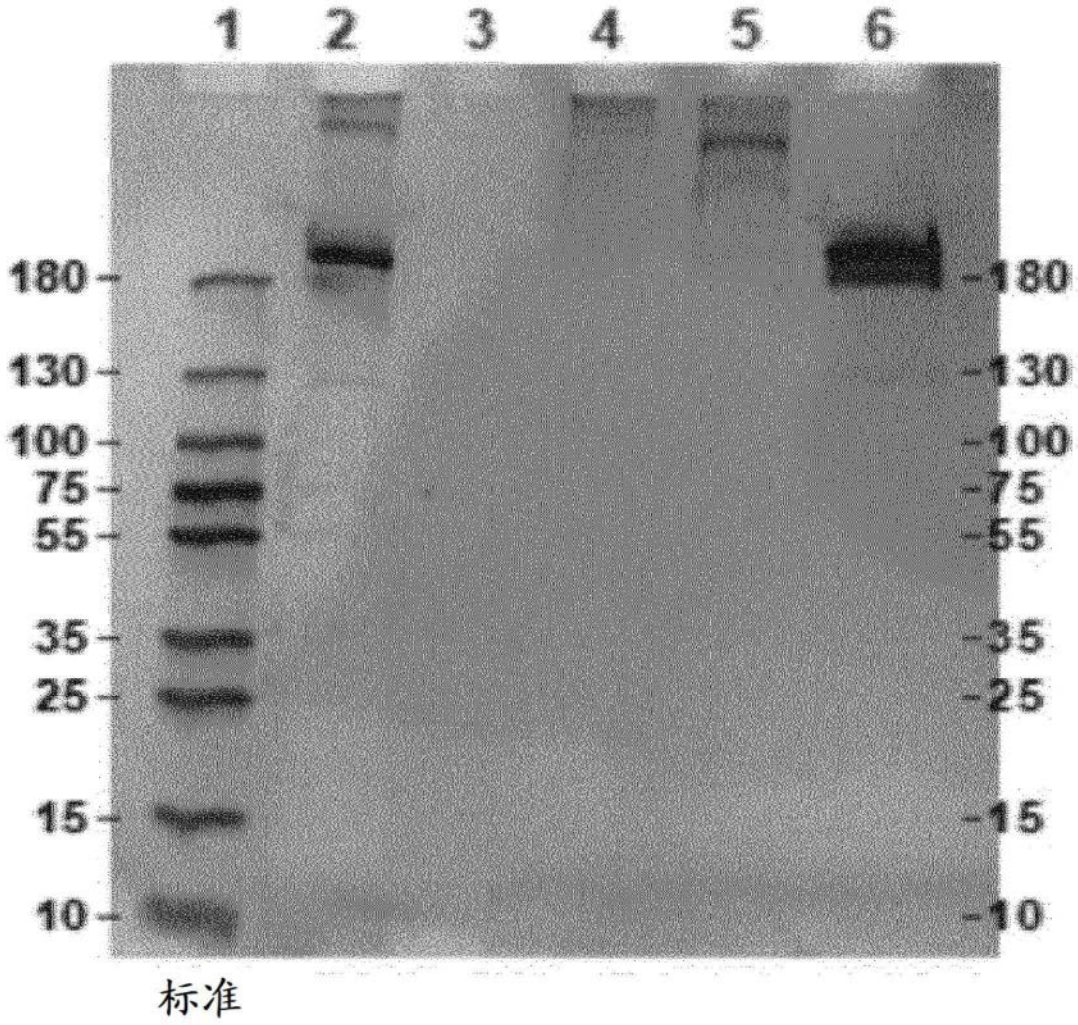


图36

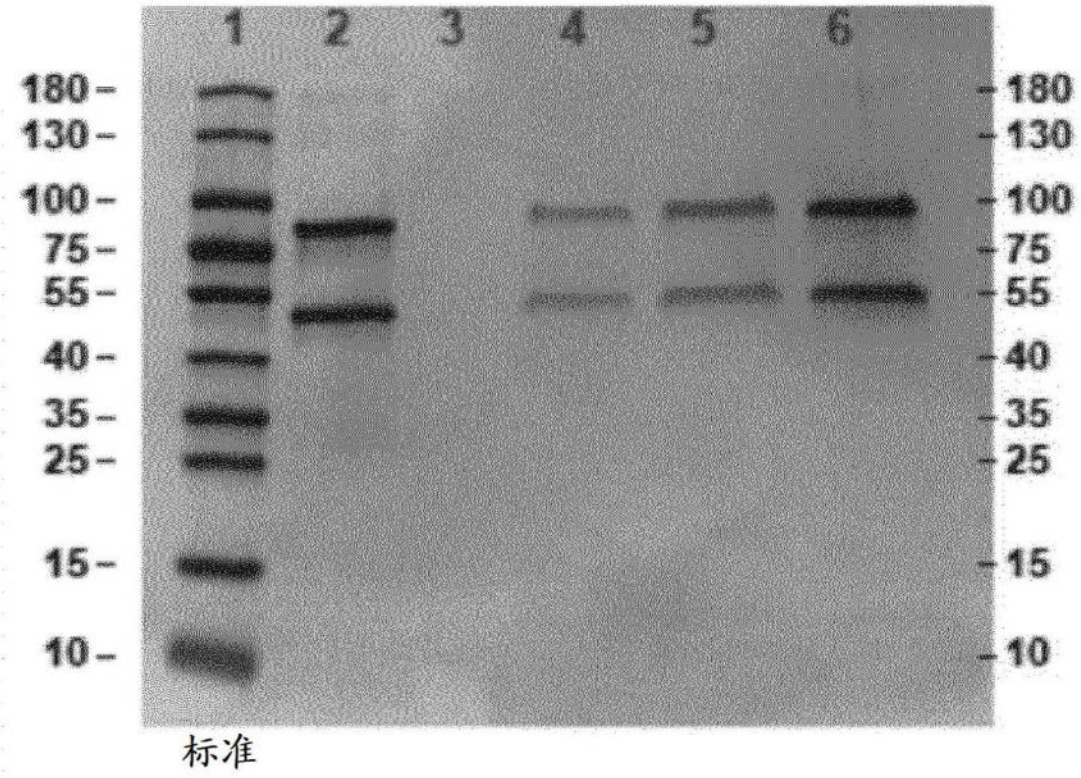


图37

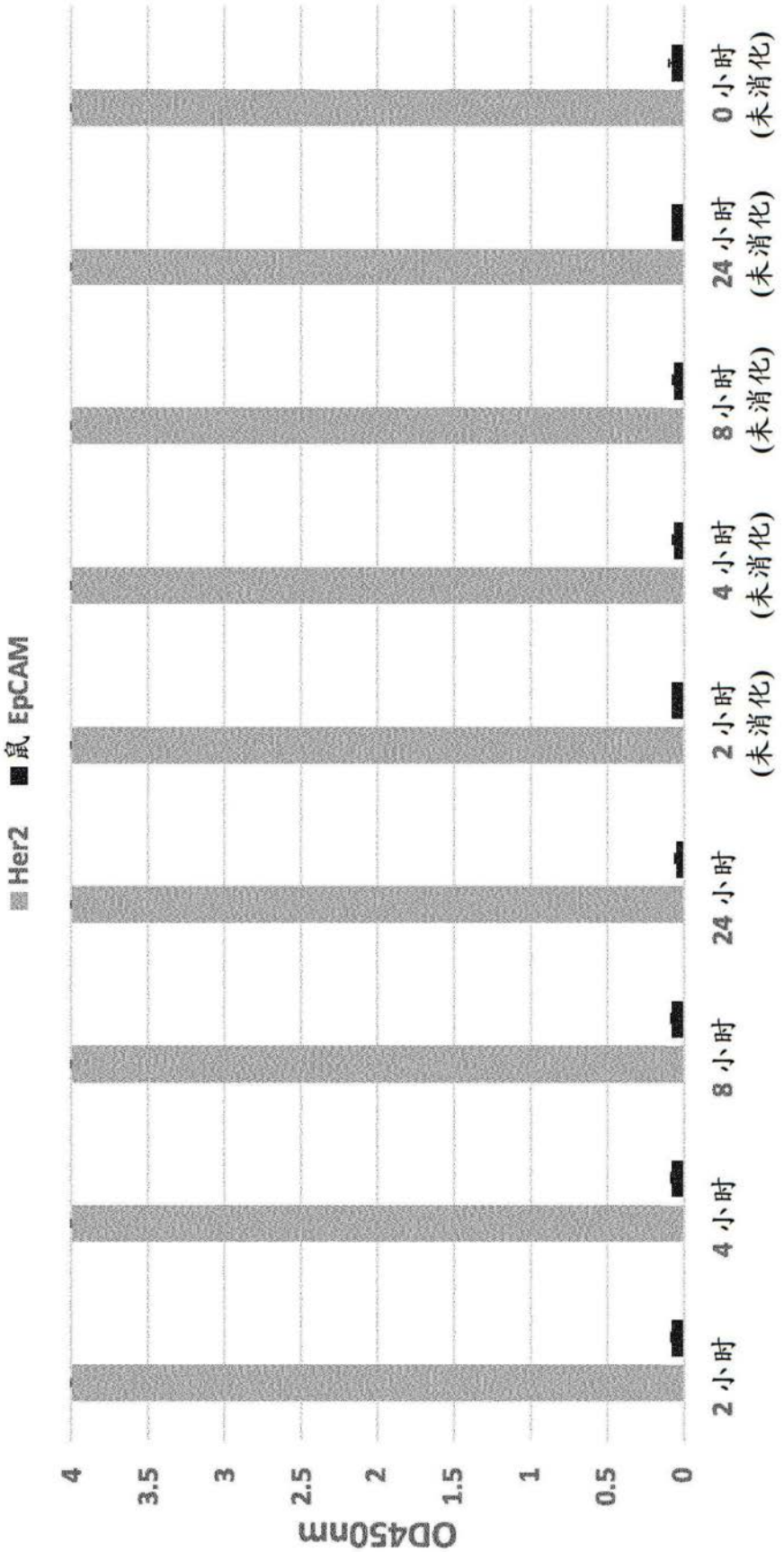

Her2
鼠 EpCAM
OD450nm
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
2 小时
4 小时
8 小时
24 小时
2 小时 (未消化)
4 小时 (未消化)
8 小时 (未消化)
24 小时 (未消化)
0 小时 (未消化)

图38A

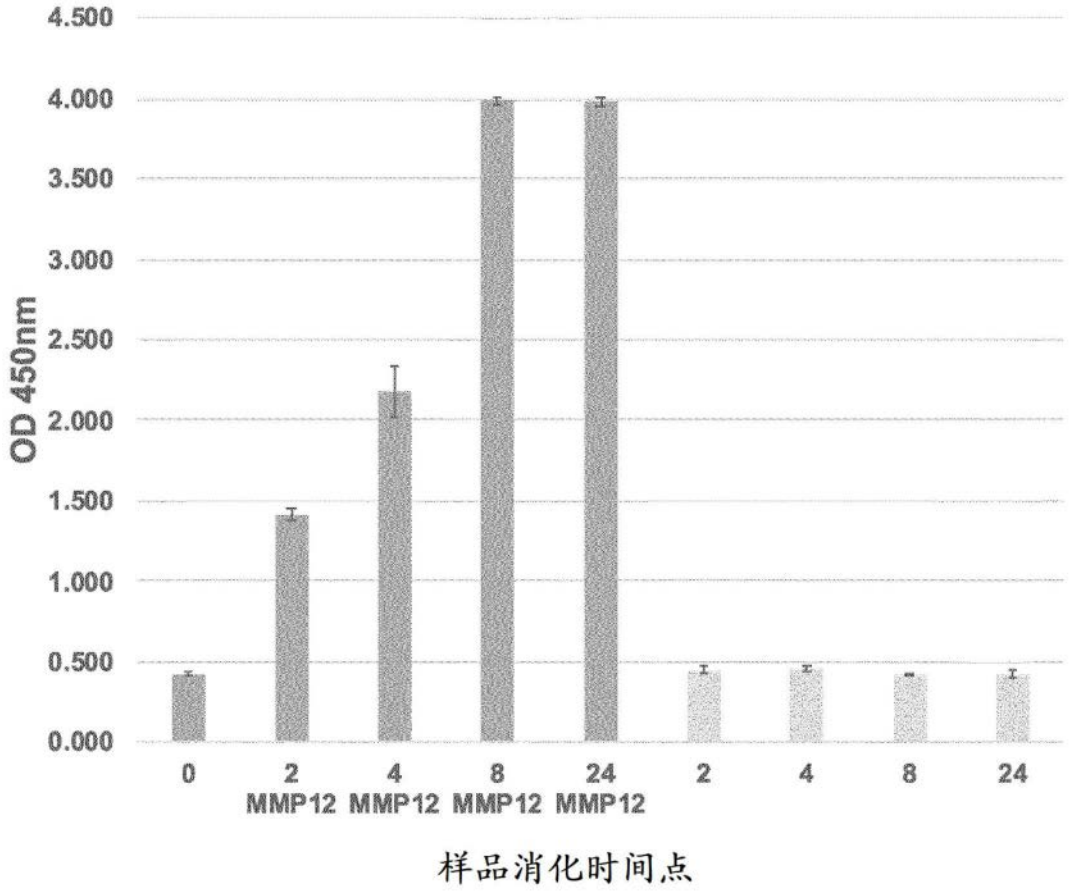

4.500
4.000
3.500
3.000
2.500
2.000
1.500
1.000
0.500
0.000
OD 450nm
0
2 MMP12
4 MMP12
8 MMP12
24 MMP12
2
4
8
24
样品消化时间点

图38B

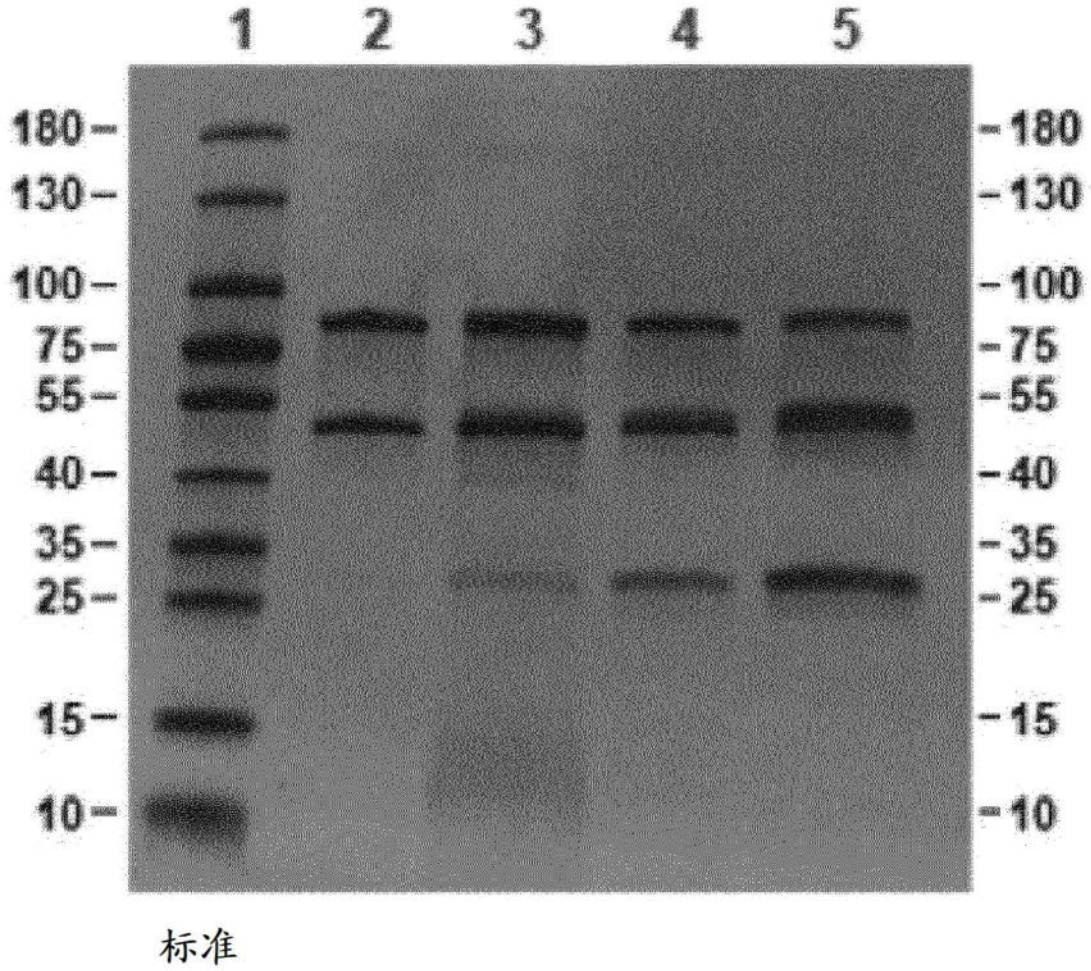


图38C

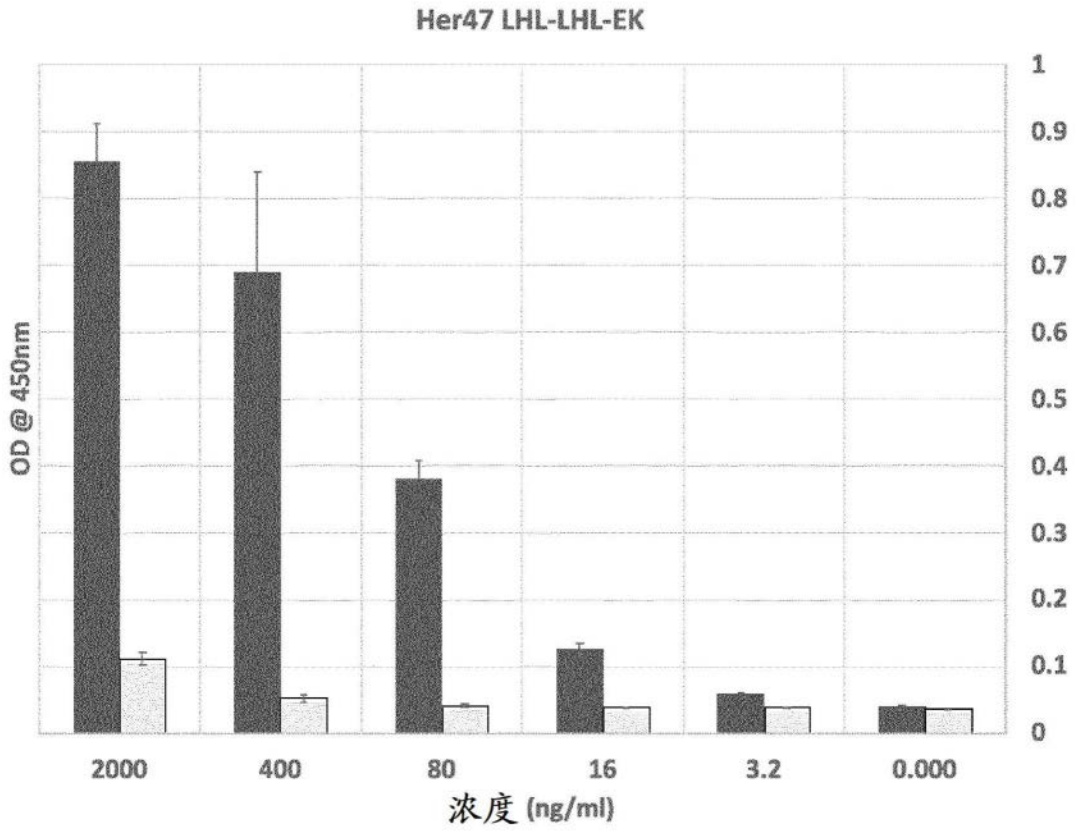

Her47 LHL-LHL-EK
OD @ 450nm
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
2000
400
80
16
3.2
0.000
浓度 (ng/ml)

图39A

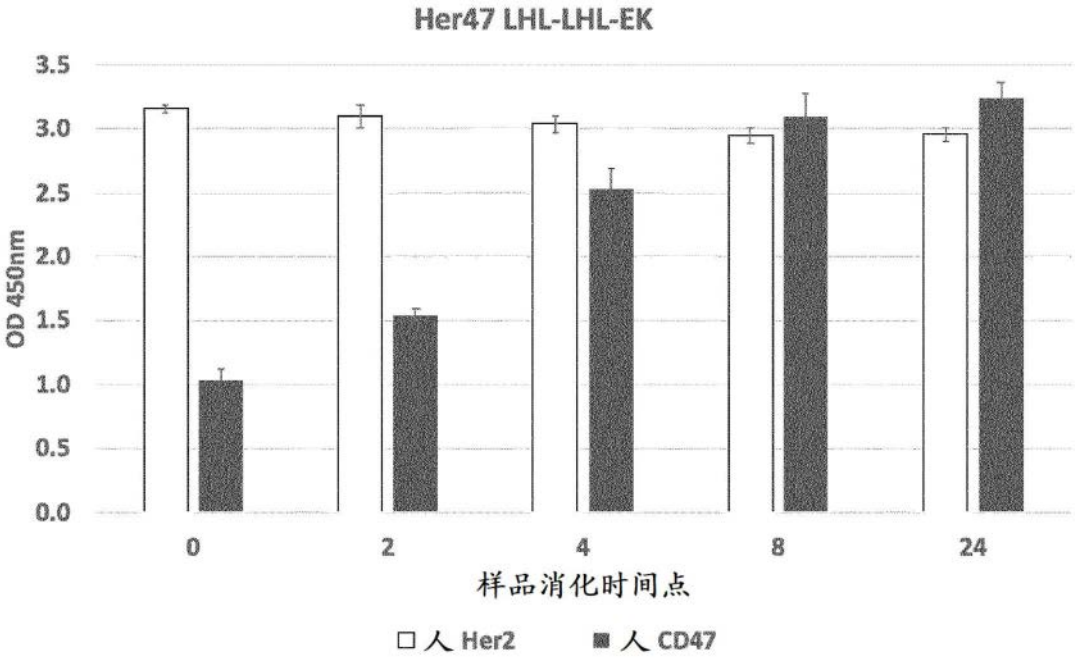

Her47 LHL-LHL-EK
OD 450nm
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
2
4
8
24
样品消化时间点
人 Her2
人 CD47

图39B

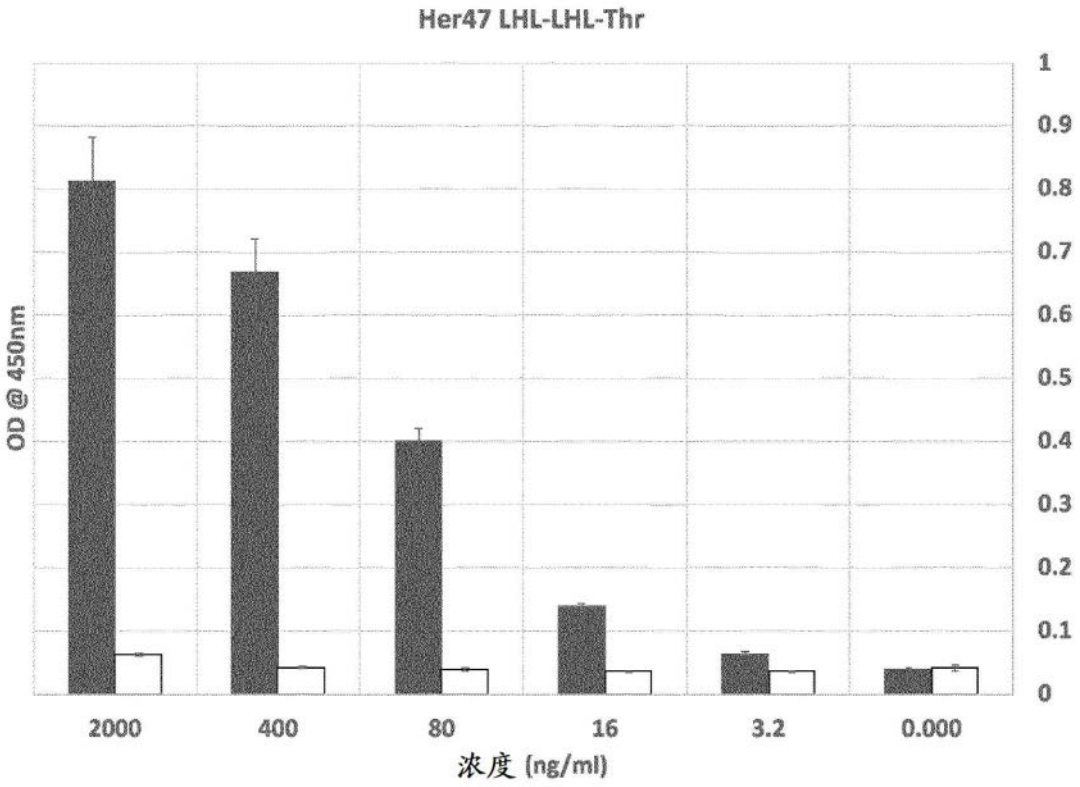

Her47 LHL-LHL-Thr
OD @ 450nm
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
2000
400
80
16
3.2
0.000
浓度 (ng/ml)

图39C

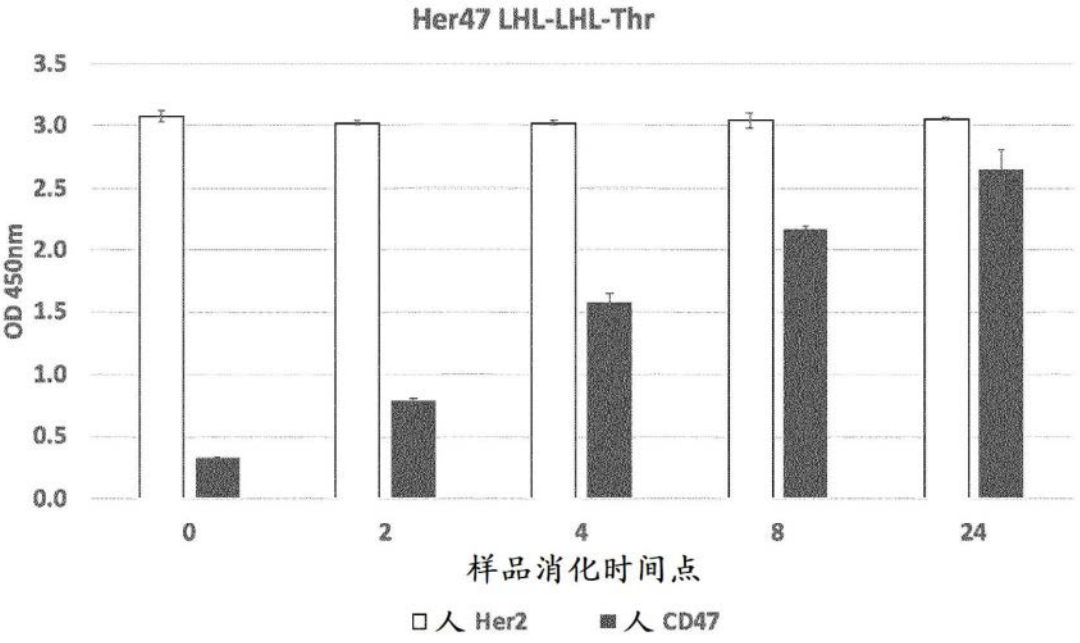

Her47 LHL-LHL-Thr
OD 450nm
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
2
4
8
24
样品消化时间点
人 Her2
人 CD47

图39D

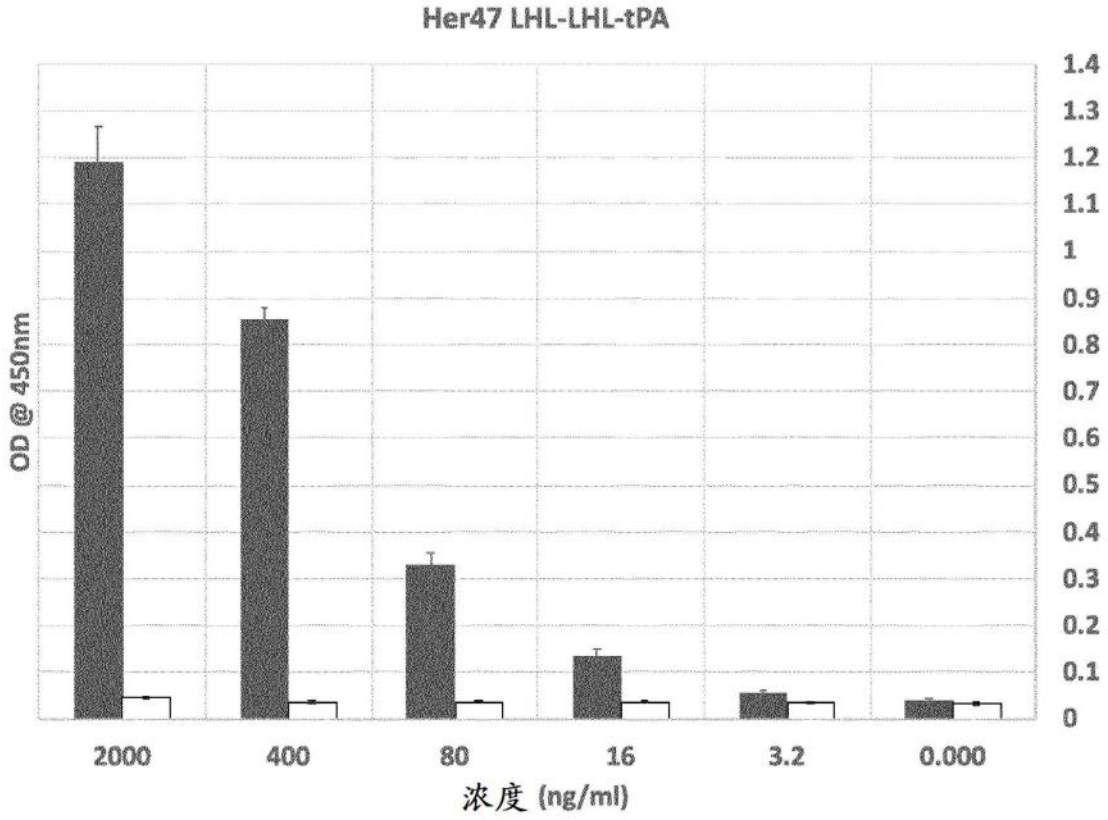

Her47 LHL-LHL-tPA
OD @ 450nm
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
2000
400
80
16
3.2
0.000
浓度 (ng/ml)

图39E

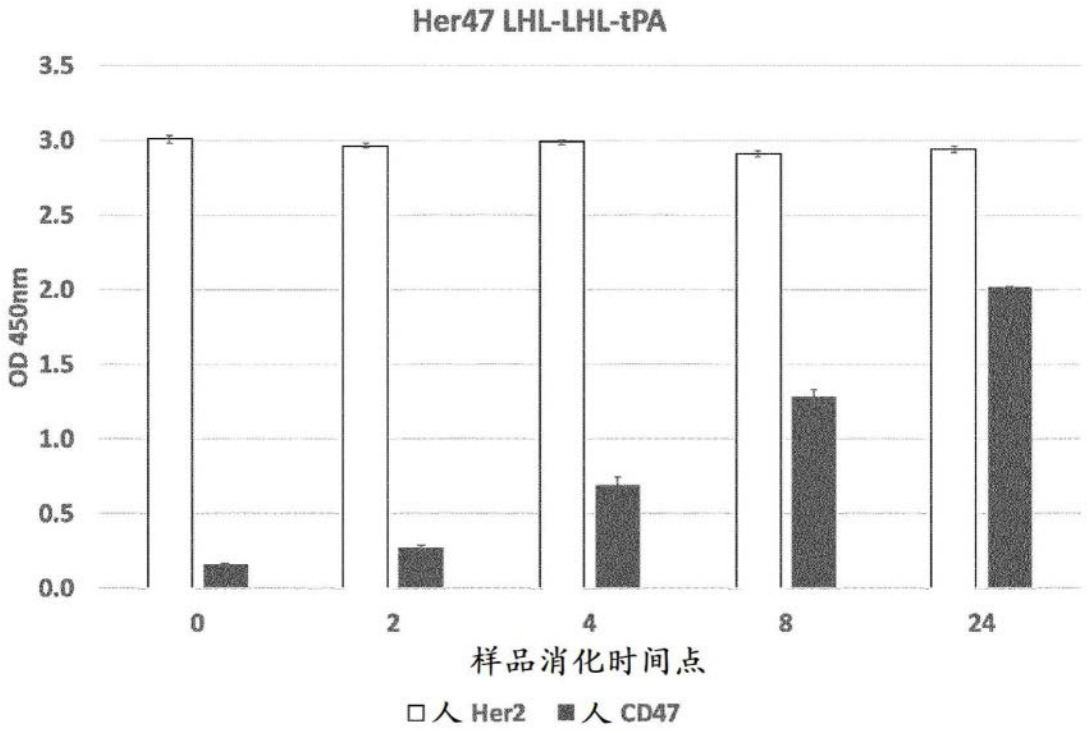

Her47 LHL-LHL-tPA
OD 450nm
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
2
4
8
24
样品消化时间点
□人 Her2 ■人 CD47

图39F

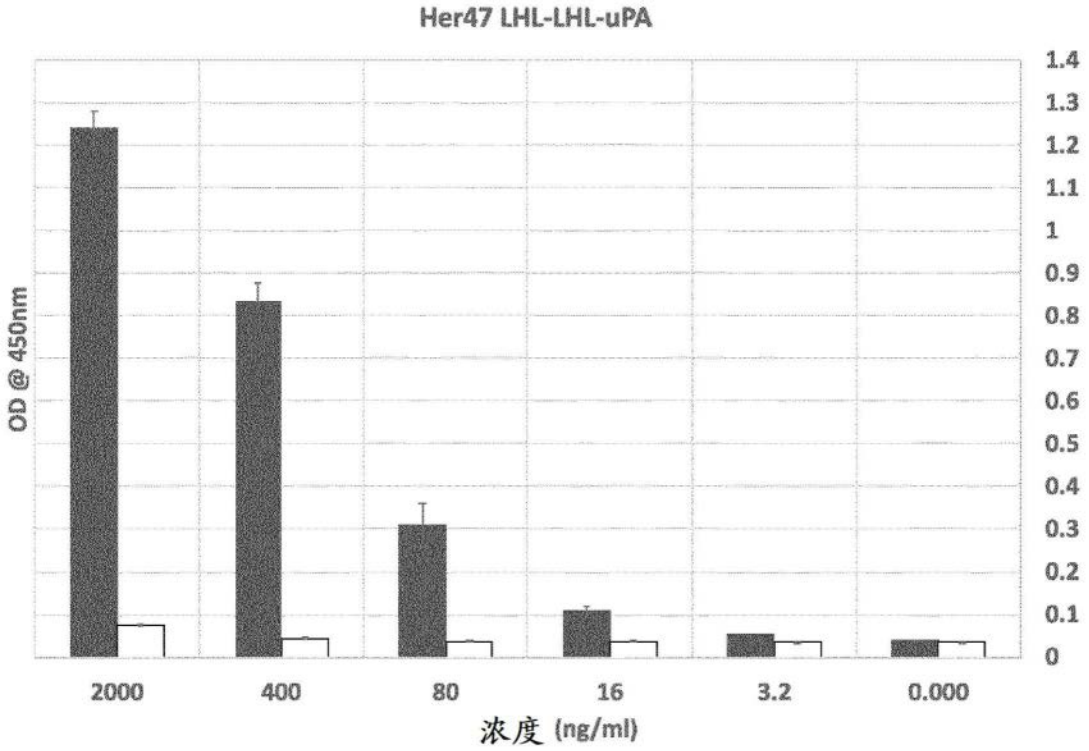

Her47 LHL-LHL-uPA
OD @ 450nm
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
2000
400
80
16
3.2
0.000
浓度 (ng/ml)

图39G

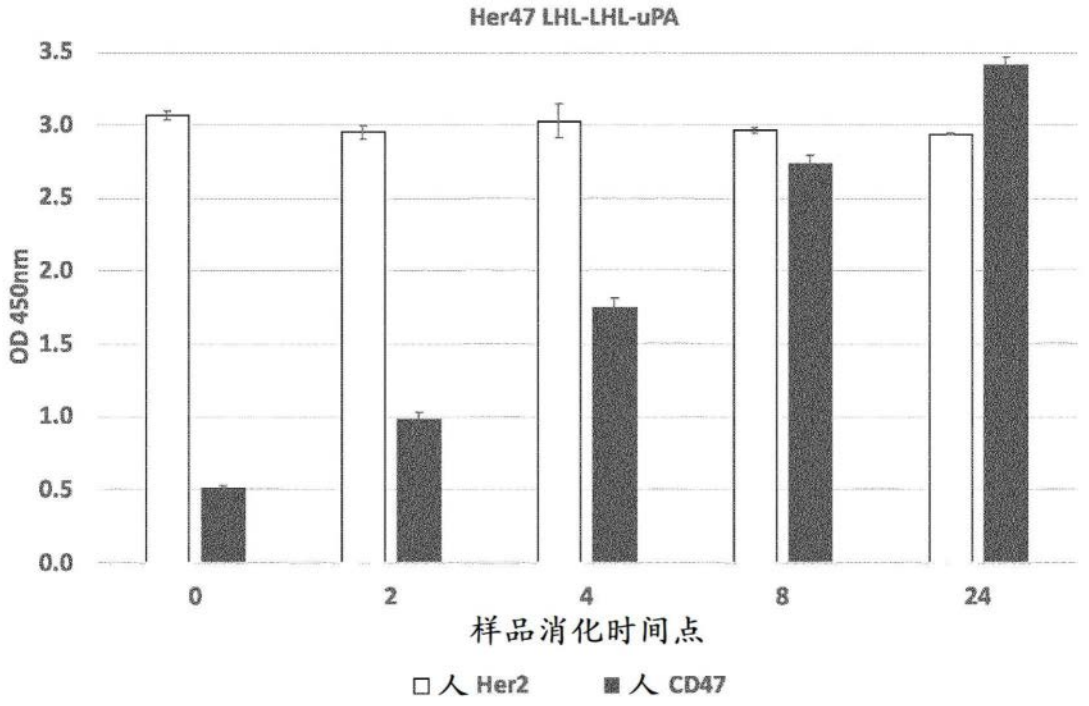

Her47 LHL-LHL-uPA
OD 450nm
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
2
4
8
24
样品消化时间点
人 Her2
人 CD47

图39H

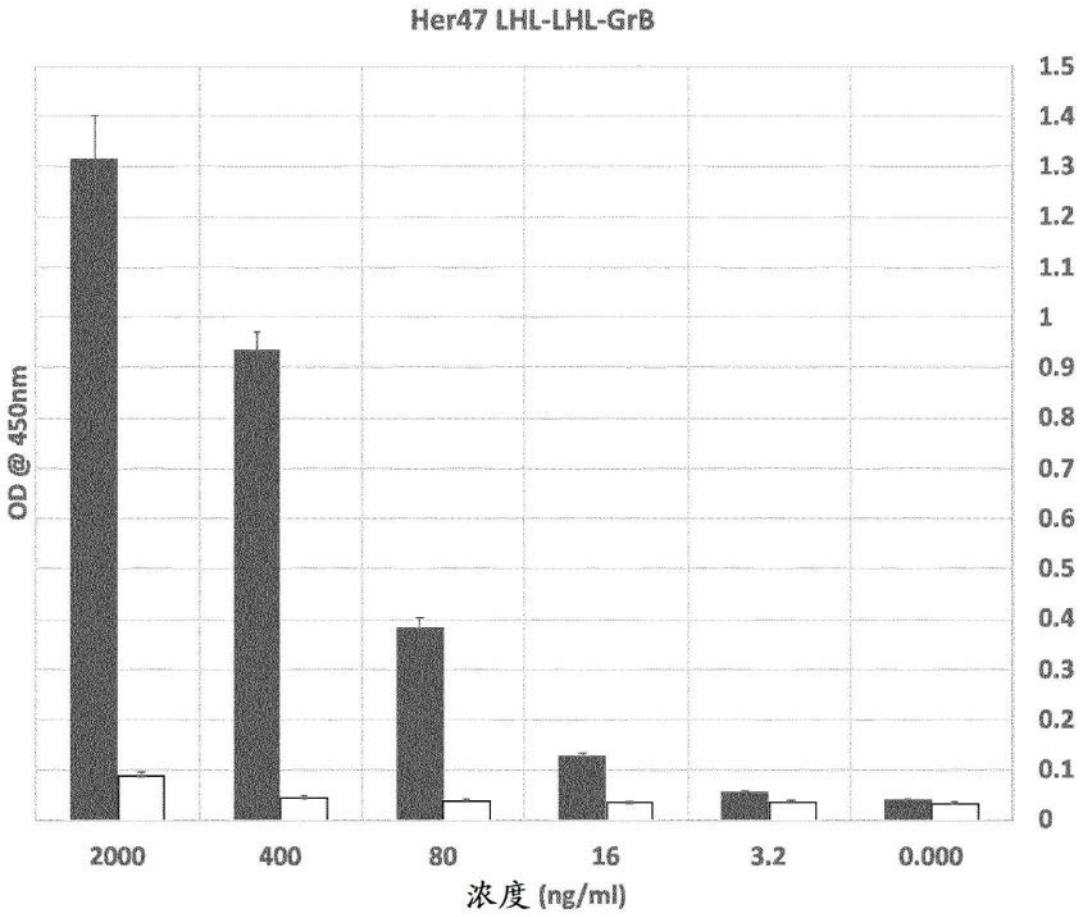

Her47 LHL-LHL-GrB
OD @ 450nm
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
2000
400
80
16
3.2
0.000
浓度 (ng/ml)

图39I

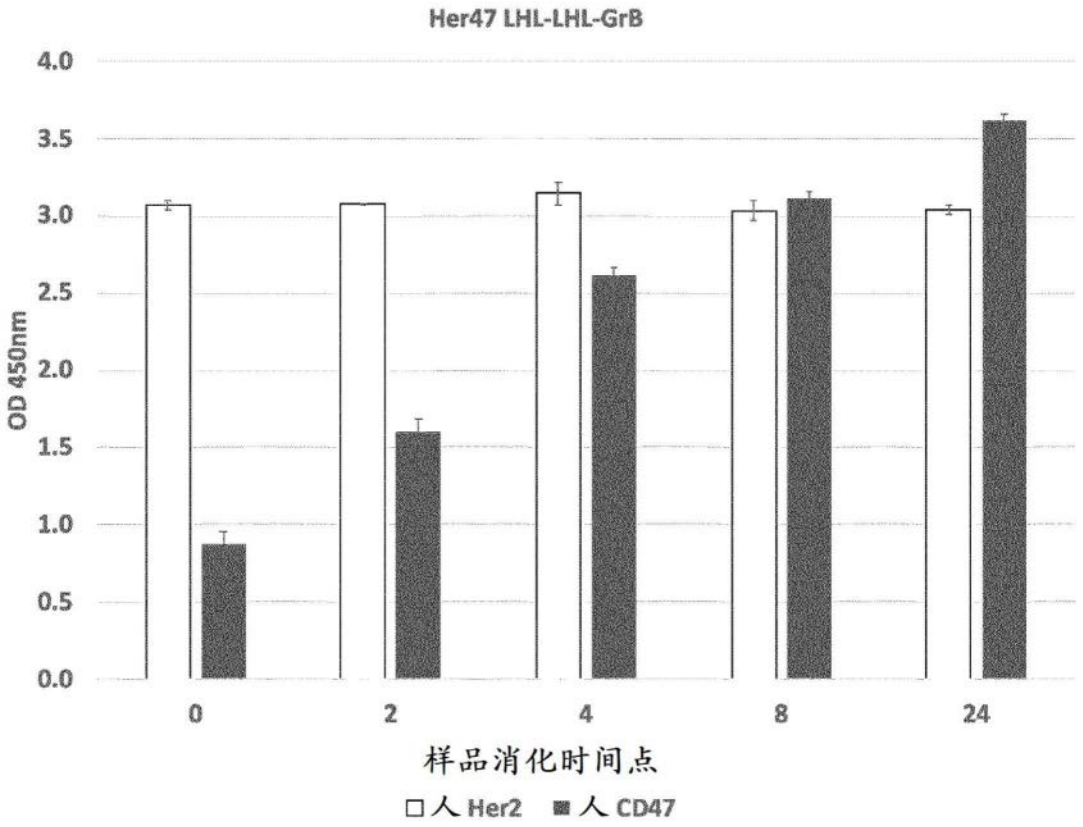

Her47 LHL-LHL-GrB
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD 450nm
0
2
4
8
24
样品消化时间点
人 Her2
人 CD47

图39J

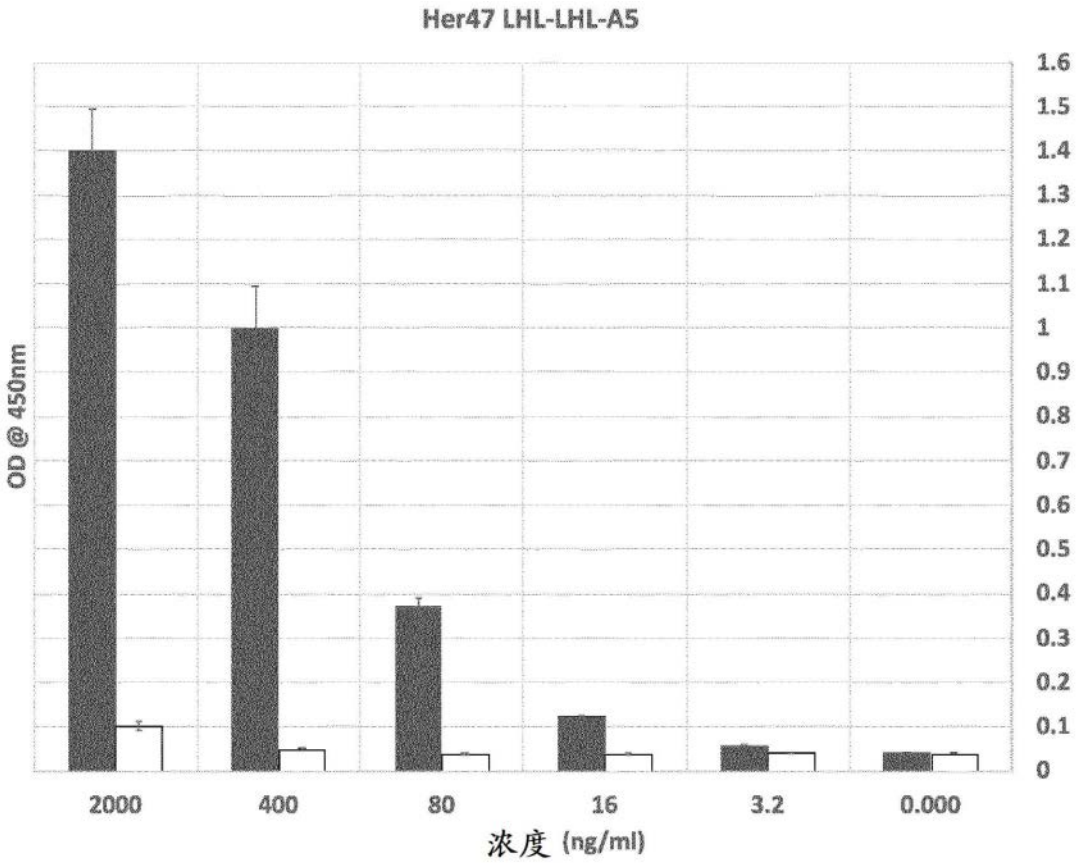

Her47 LHL-LHL-A5
OD @ 450nm
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
2000
400
80
16
3.2
0.000
浓度 (ng/ml)

图39K

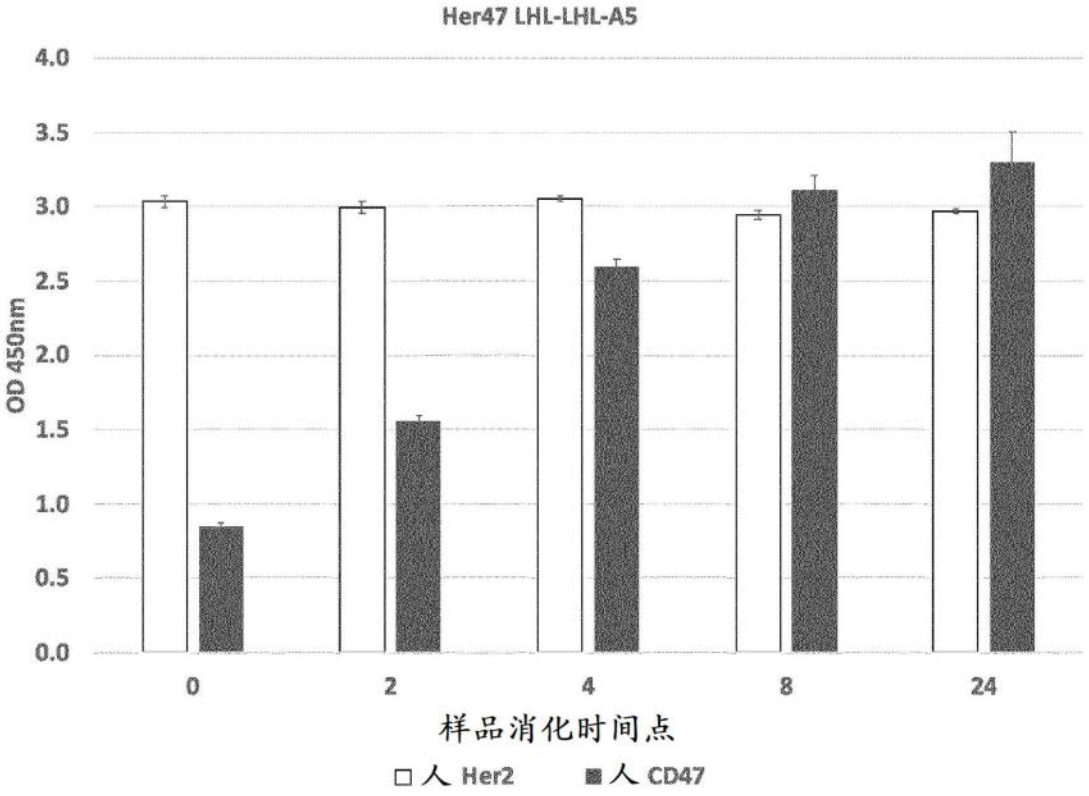

Her47 LHL-LHL-A5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD 450nm
0
2
4
8
24
样品消化时间点
人 Her2
人 CD47

图39L

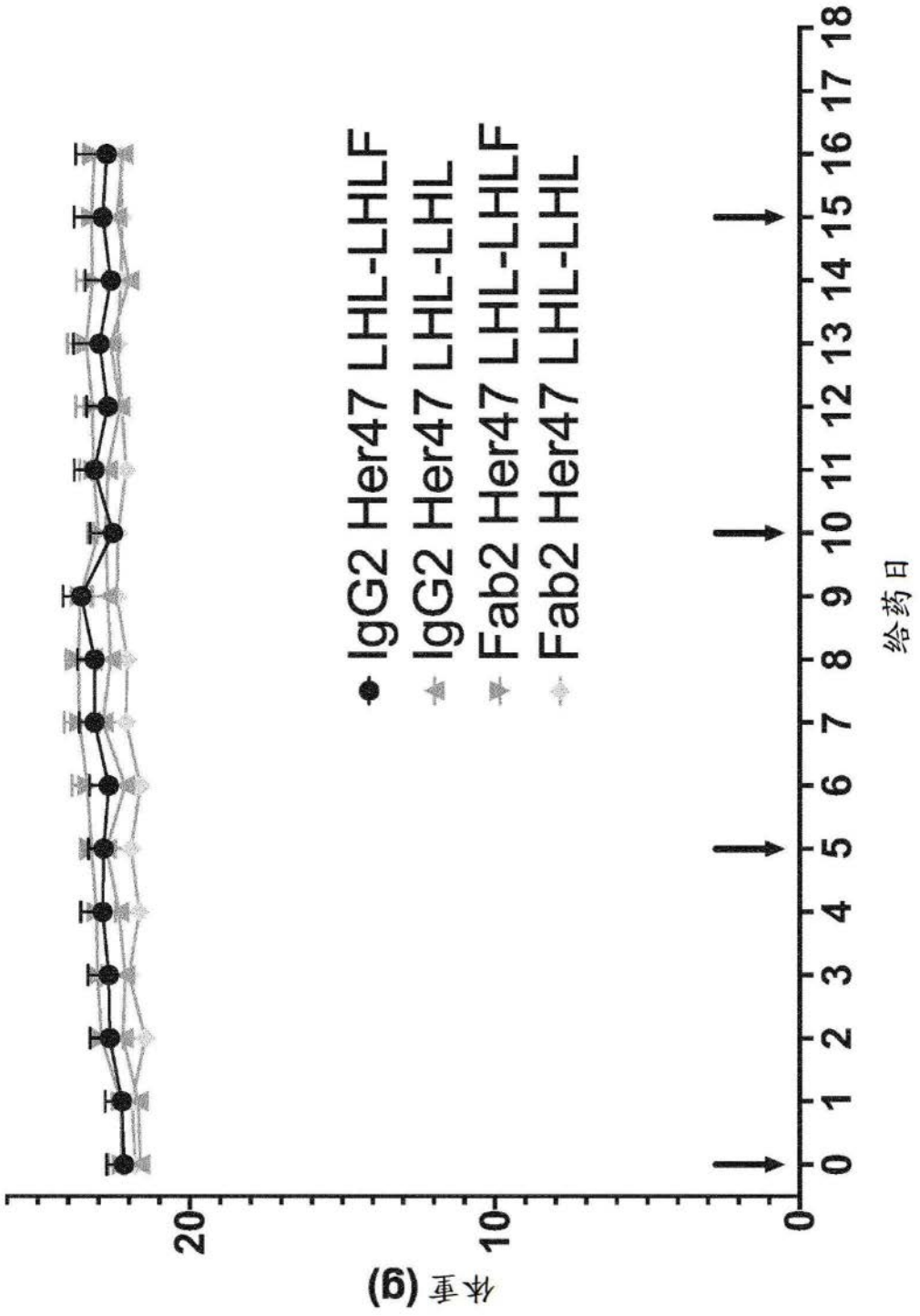

IgG2 Her47 LHL-LHLF
IgG2 Her47 LHL-LHL
Fab2 Her47 LHL-LHLF
Fab2 Her47 LHL-LHL
体重 (g)
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18
给药日

图40

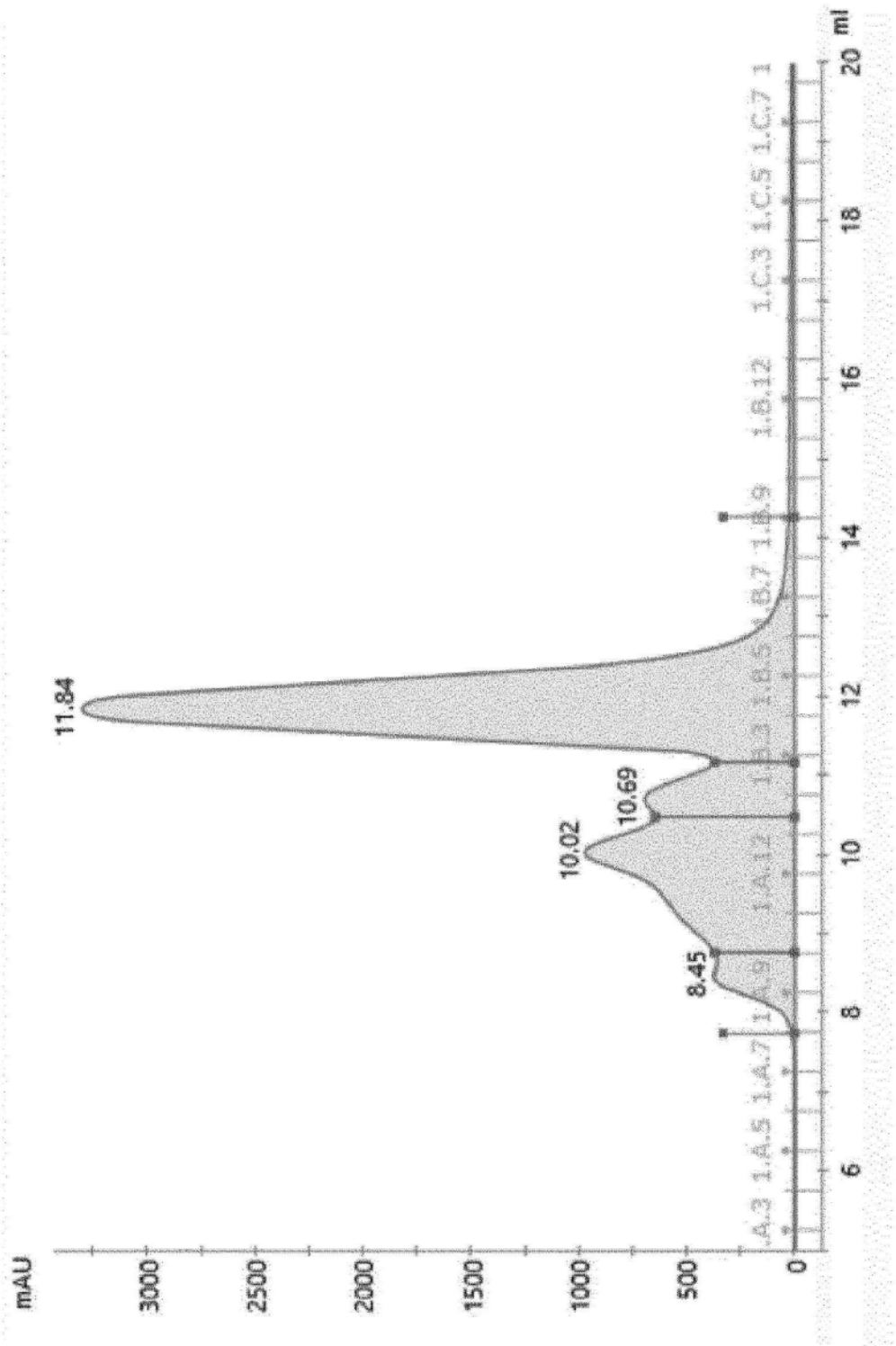

mAU
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
ml
6
8
10
12
14
16
18
20
11.84
10.69
10.02
8.45

图41A

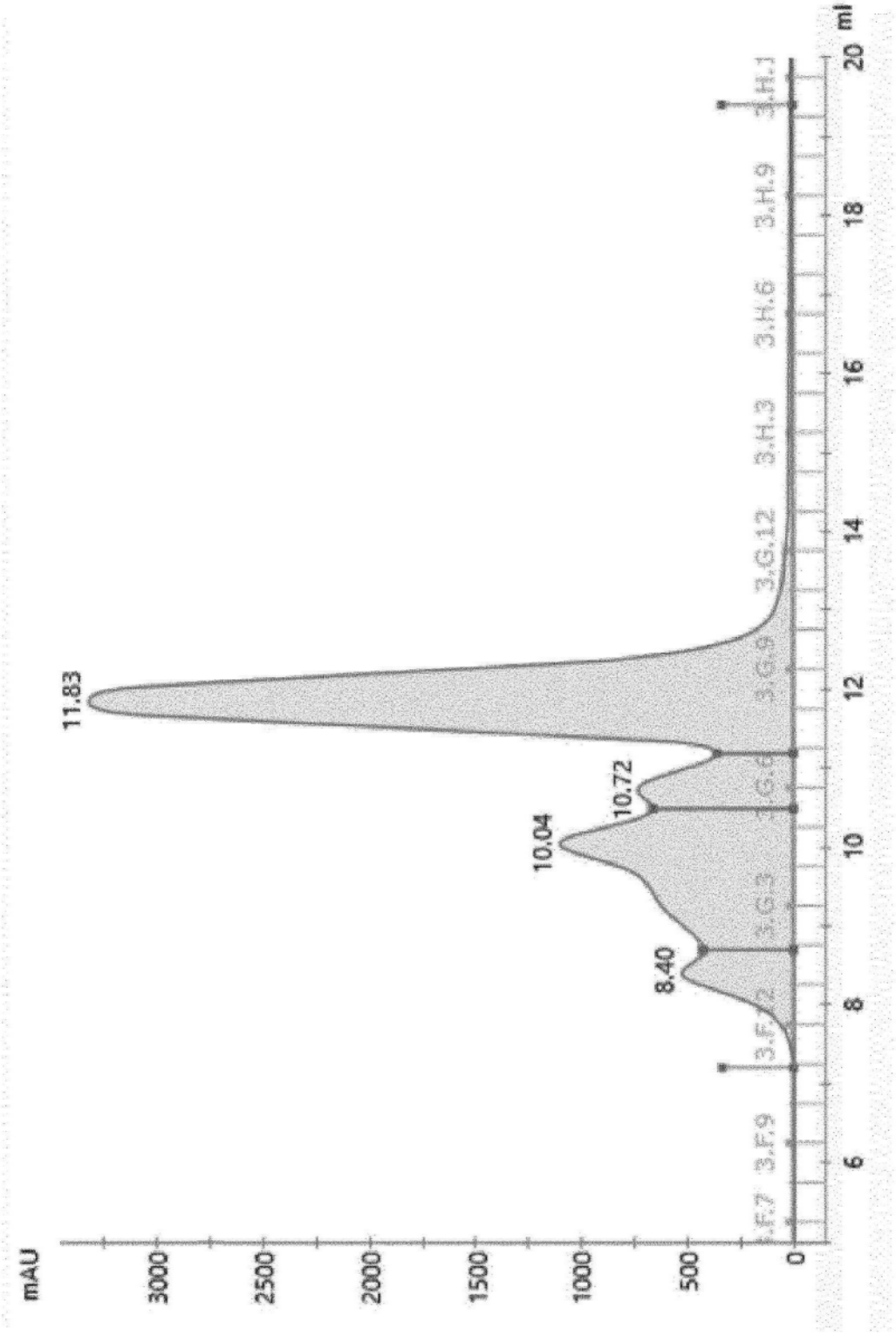

mAU
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
6
8
10
12
14
16
18
20
ml
11.83
10.72
10.04
8.40
3.F.7
3.F.9
3.G.3
3.G.6
3.G.9
3.G.12
3.H.3
3.H.6
3.H.9
3.H.J

图41B

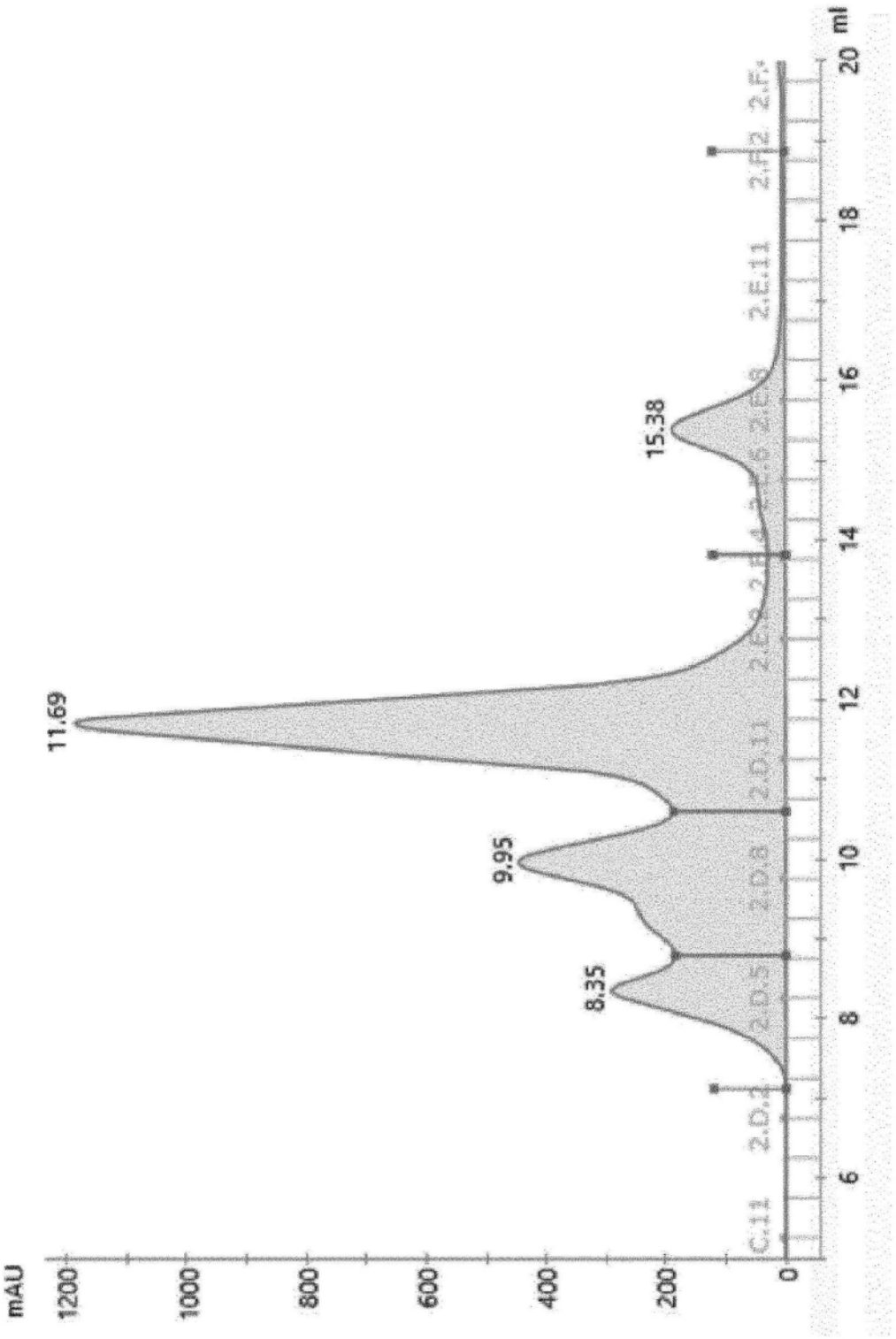

mAU
1200
1000
800
600
400
200
0
6
8
10
12
14
16
18
20
ml
11.69
9.95
8.35
15.38

图41C

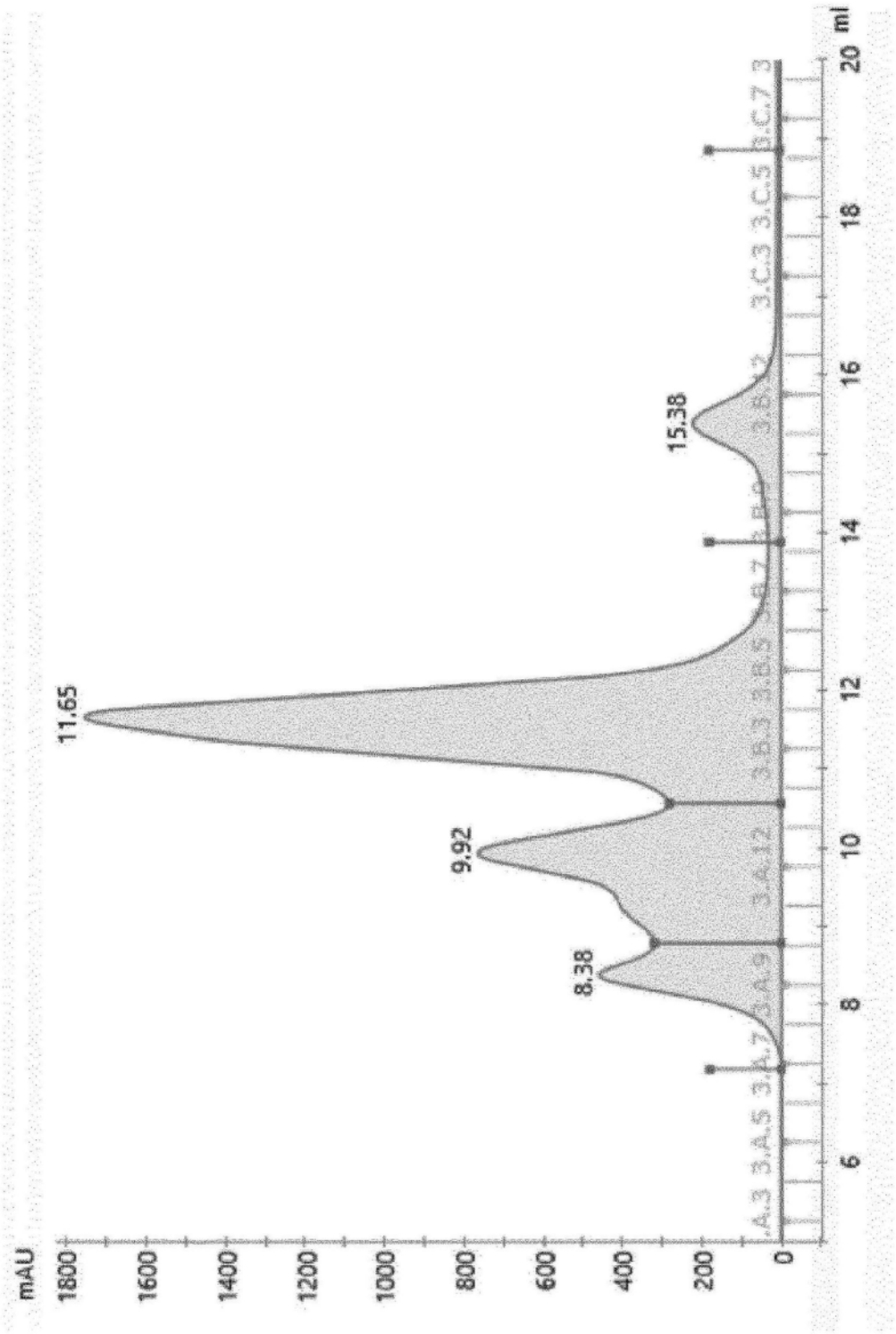

mAU
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
6
8
10
12
14
16
18
20
ml
11.65
9.92
8.38
15.38

图41D

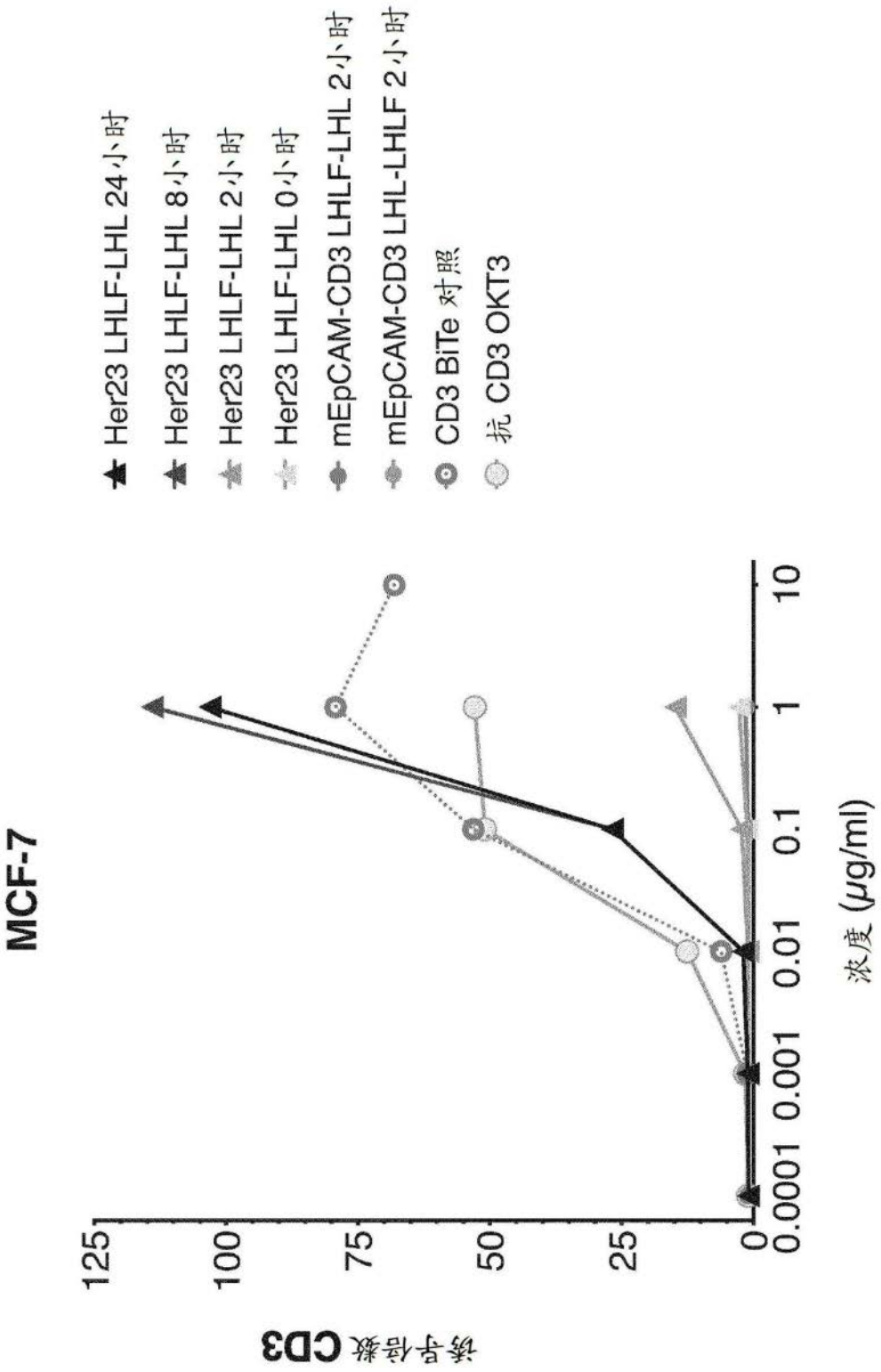

MCF-7
Her23 LHLF-LHL 24小时
Her23 LHLF-LHL 8小时
Her23 LHLF-LHL 2小时
Her23 LHLF-LHL 0小时
mEpCAM-CD3 LHLF-LHL 2小时
mEpCAM-CD3 LHL-LHLF 2小时
CD3 BiTe 对照
抗 CD3 OKT3
诱导倍数 CD3
125
100
75
50
25
0
0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10
浓度 (μg/ml)

图42A

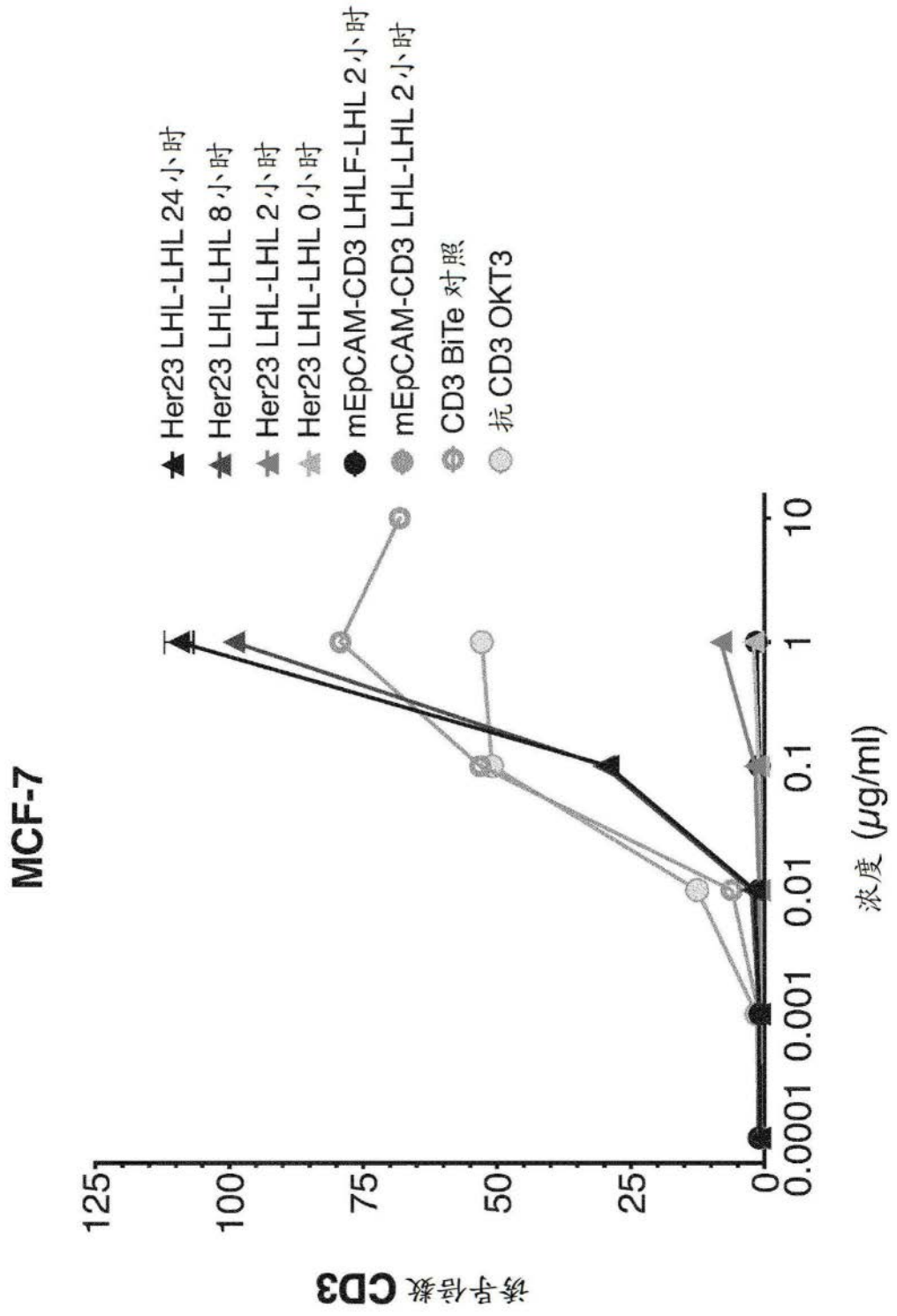

MCF-7
Her23 LHL-LHL 24小时
Her23 LHL-LHL 8小时
Her23 LHL-LHL 2小时
Her23 LHL-LHL 0小时
mEpCAM-CD3 LHLF-LHL 2小时
mEpCAM-CD3 LHL-LHL 2小时
CD3 BiTe 对照
抗 CD3 OKT3
诱导倍数 CD3
125
100
75
50
25
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
浓度 (μg/ml)

图42B

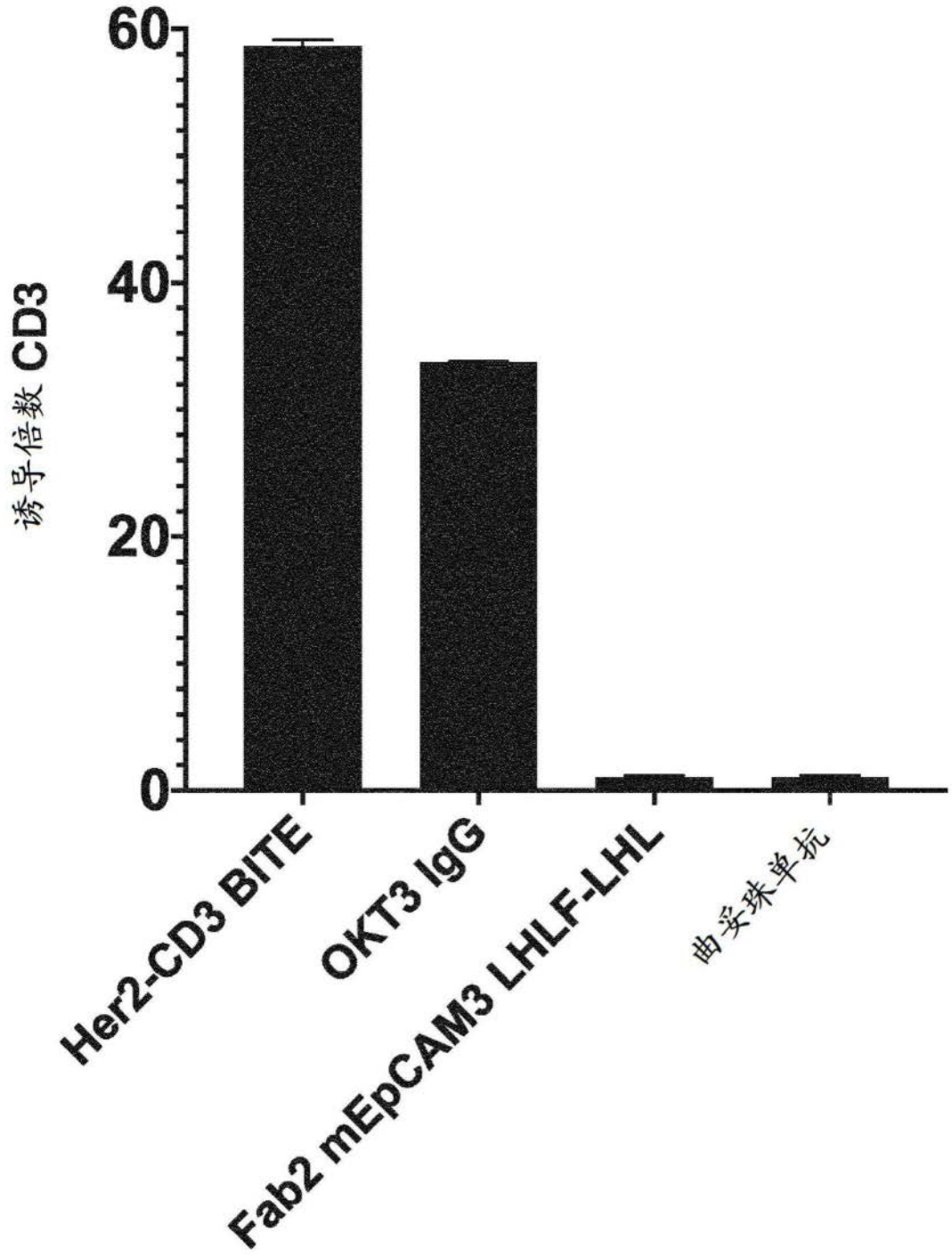

60
40
20
0
诱导倍数 CD3
Her2-CD3 BITE
OKT3 IgG
Fab2 mEpCAM3 LHLF-LHL
曲妥珠单抗

图43A

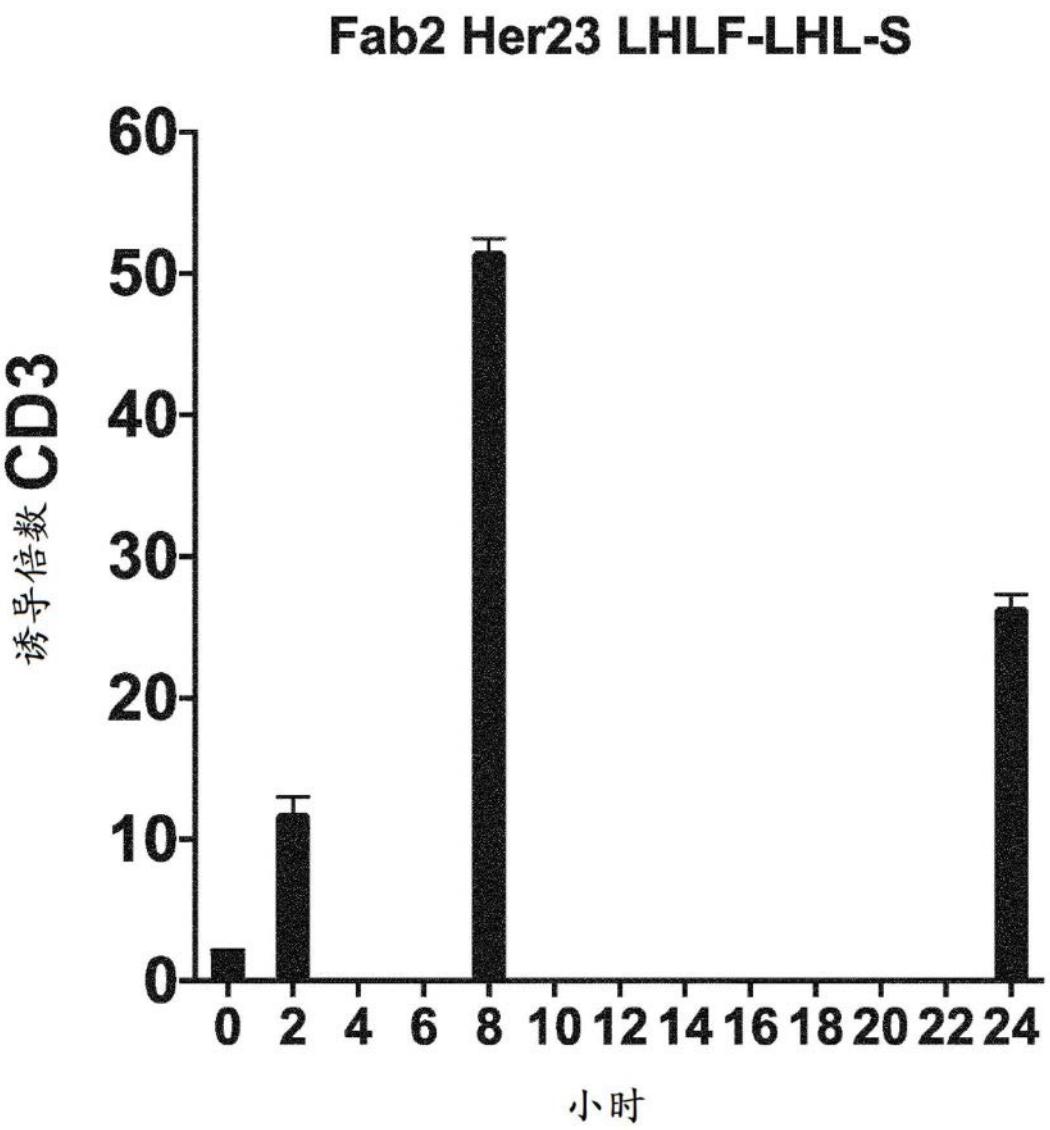

Fab2 Her23 LHLF-LHL-S
诱导倍数 CD3
60
50
40
30
20
10
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
小时

图43B

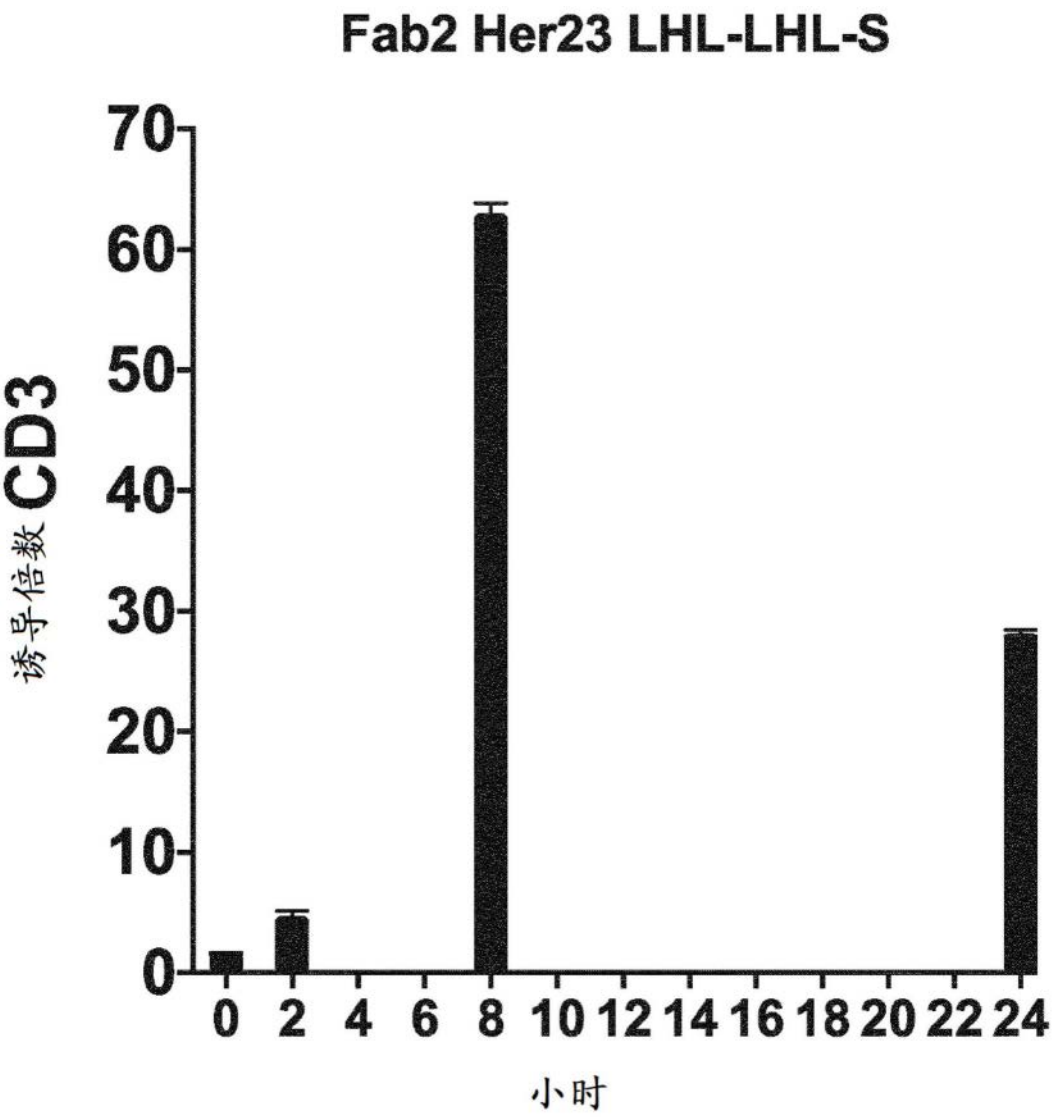

Fab2 Her23 LHL-LHL-S
诱导倍数CD3
70
60
50
40
30
20
10
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
小时

图43C

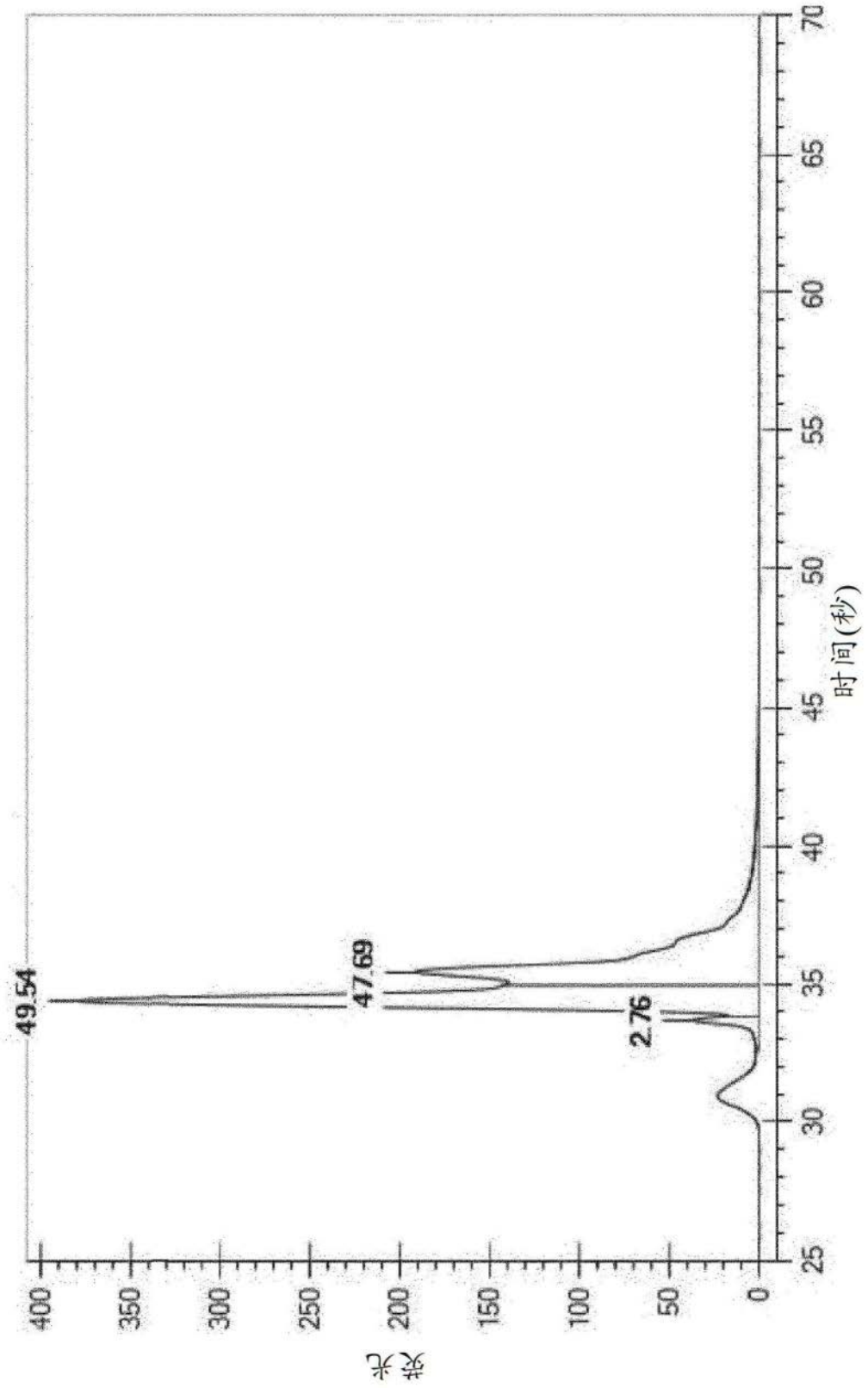

49.54
47.69
2.76
400
350
300
250
200
150
100
50
0
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
时间(秒)

图44A

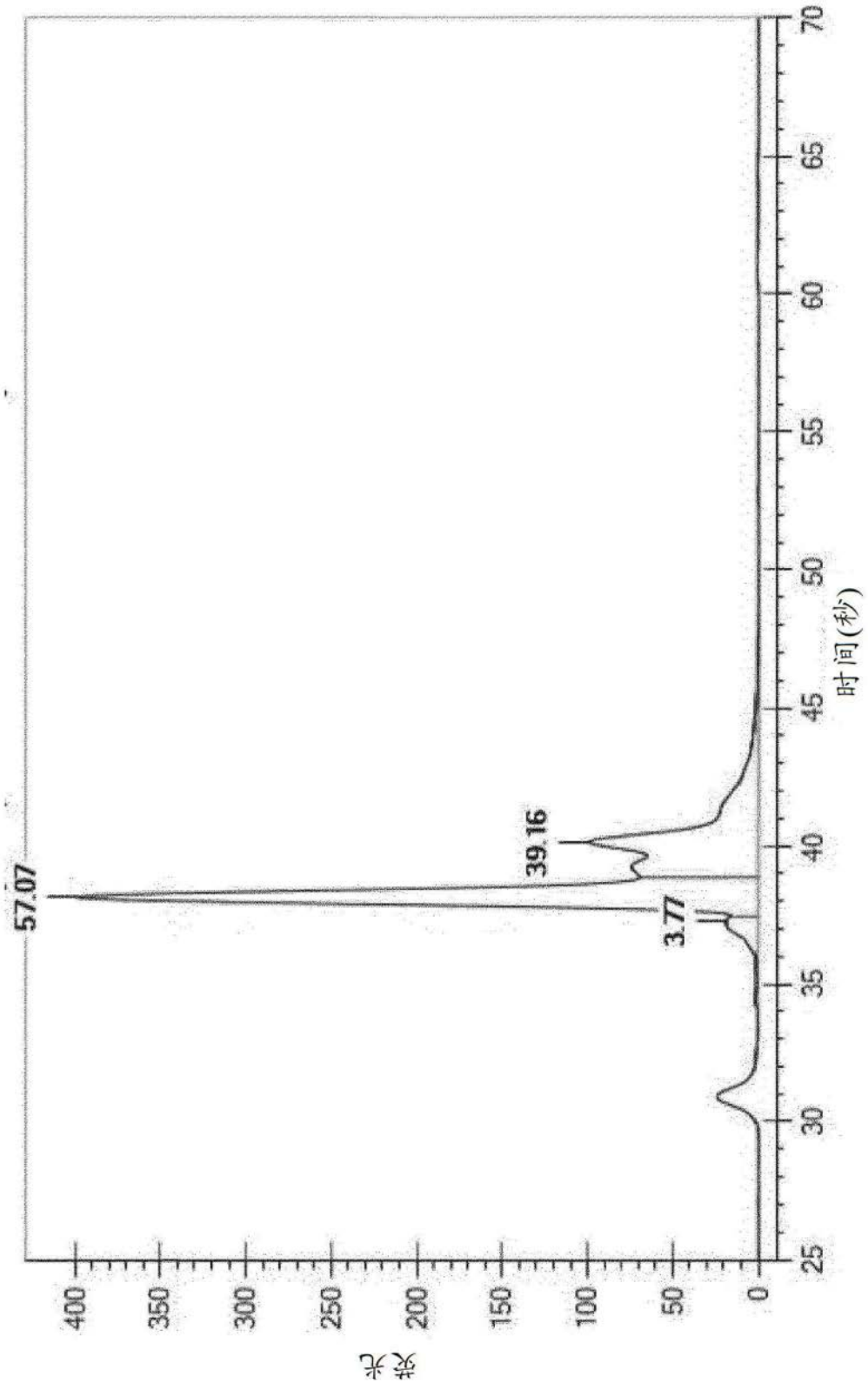

57.07
39.16
3.77
荧光
时间(秒)
0
50
100
150
200
250
300
350
400
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70

图44B

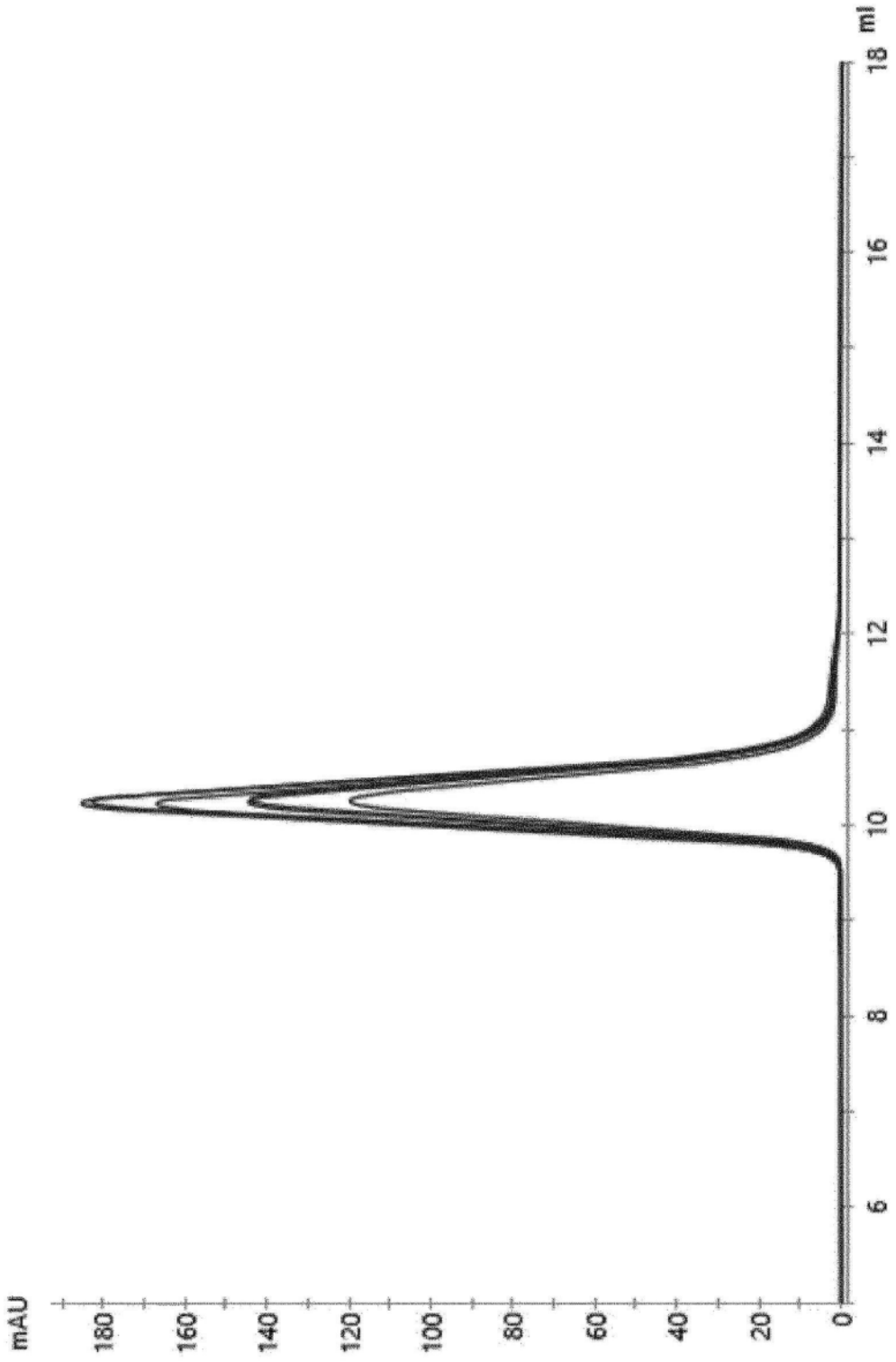


图45A

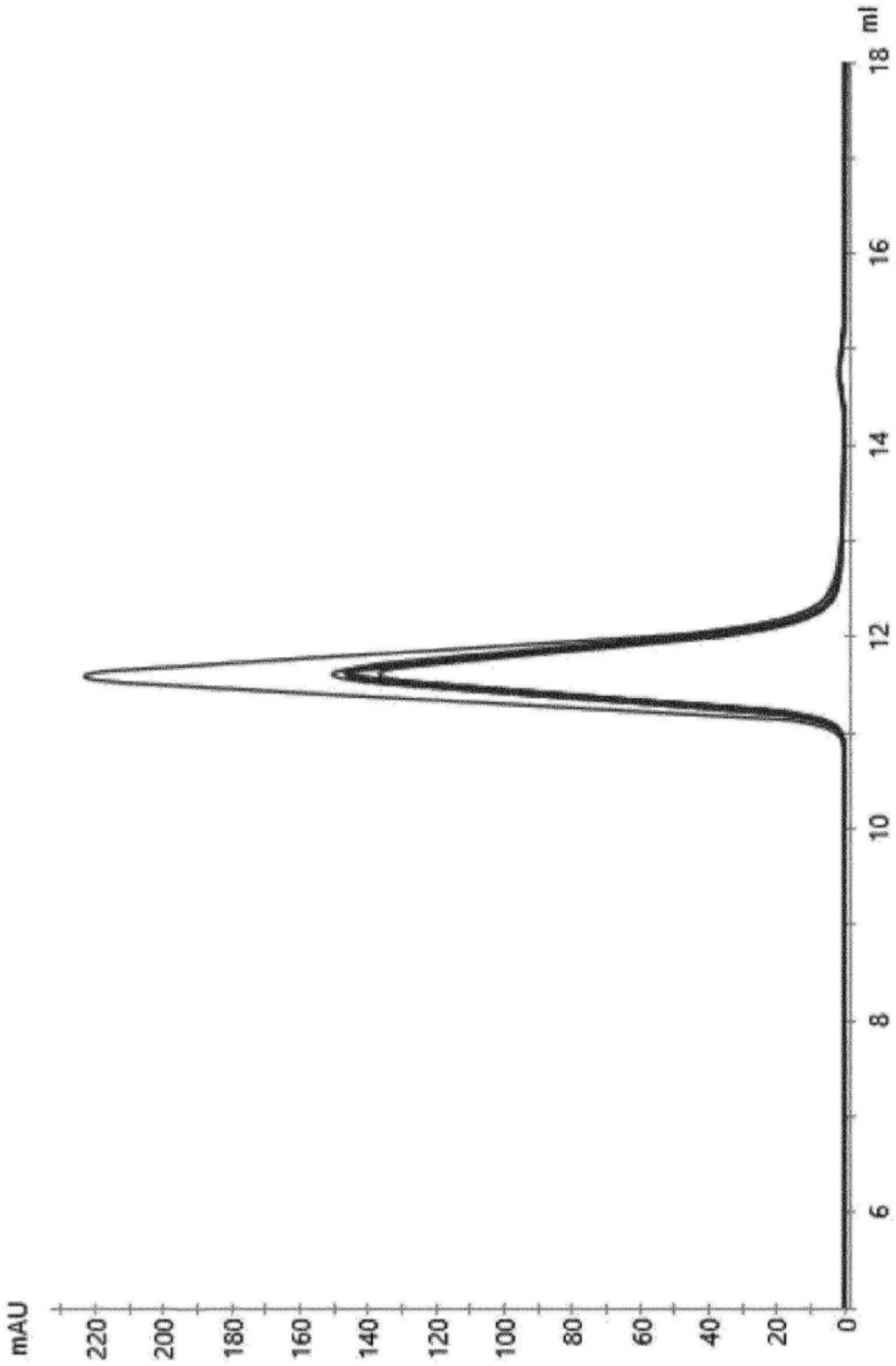


图45B

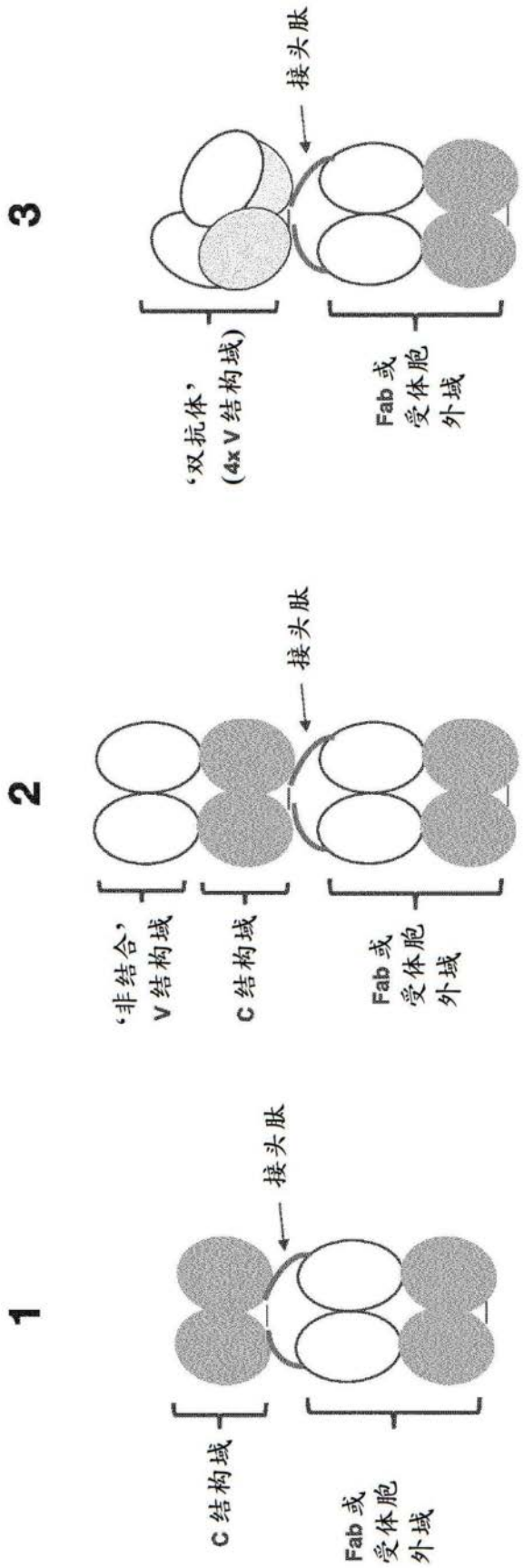

1
C 结构域
接头肽
Fab 或
受体胞
外域
2
‘非结合’
V 结构域
C 结构域
接头肽
Fab 或
受体胞
外域
3
‘双抗体’
(4x V 结构域)
接头肽
Fab 或
受体胞
外域

图46

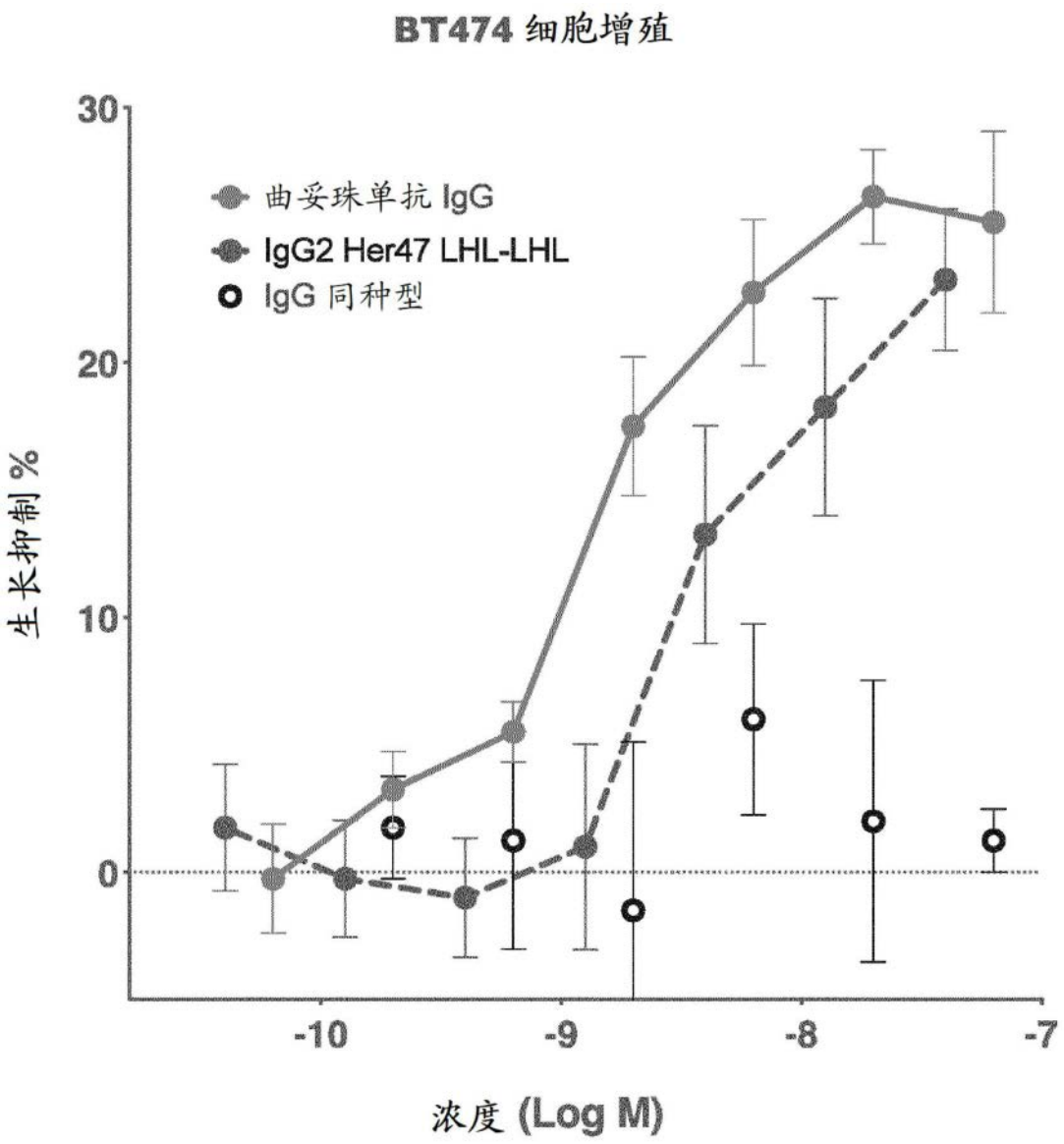

BT474 细胞增殖
曲妥珠单抗 IgG
IgG2 Her47 LHL-LHL
IgG 同种型
生长抑制 %
30
20
10
0
-10
-9
-8
-7
浓度 (Log M)

图47A

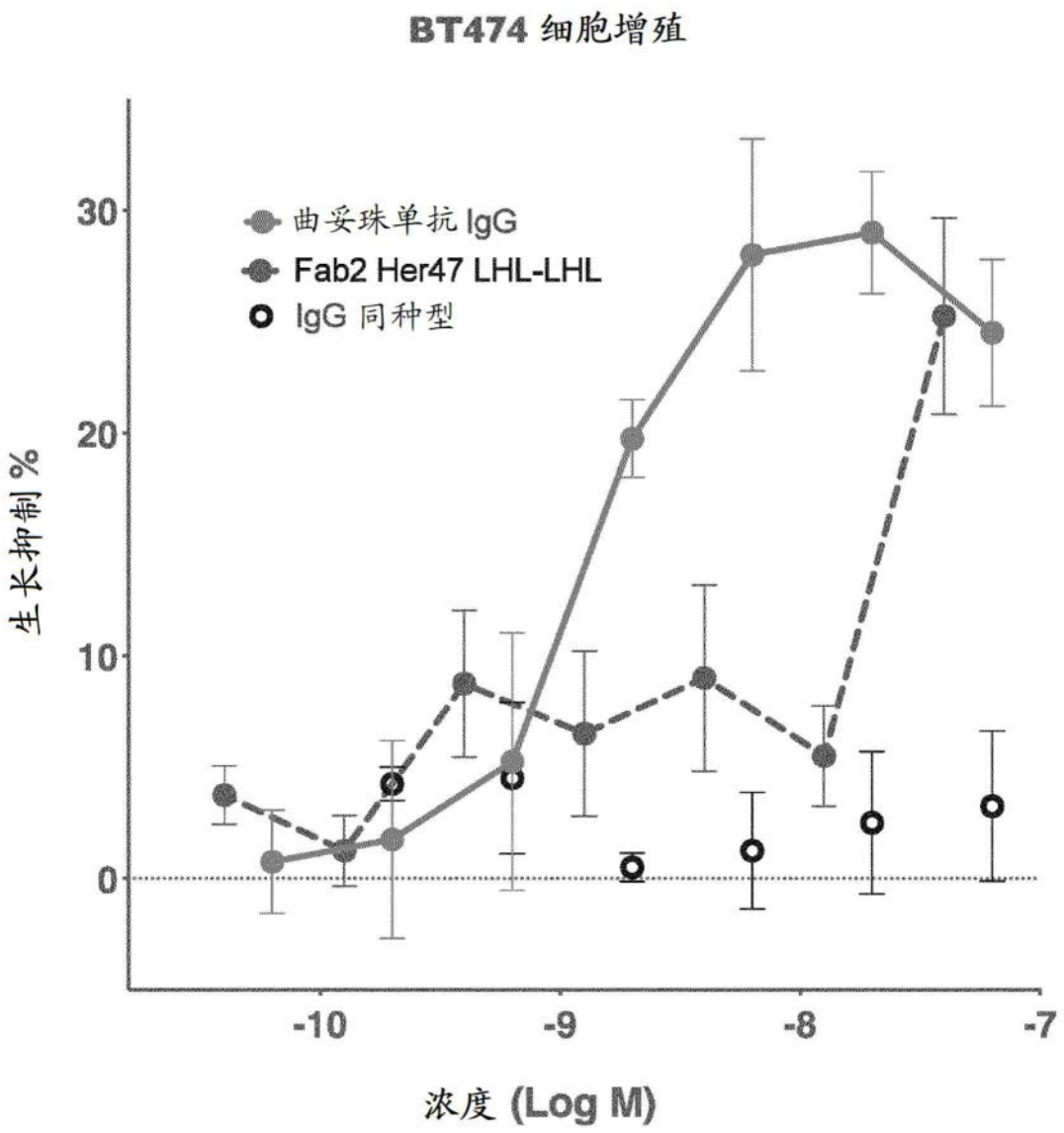

BT474 细胞增殖
曲妥珠单抗 IgG
Fab2 Her47 LHL-LHL
IgG 同种型
生长抑制 %
30
20
10
0
-10
-9
-8
-7
浓度 (Log M)

图47B

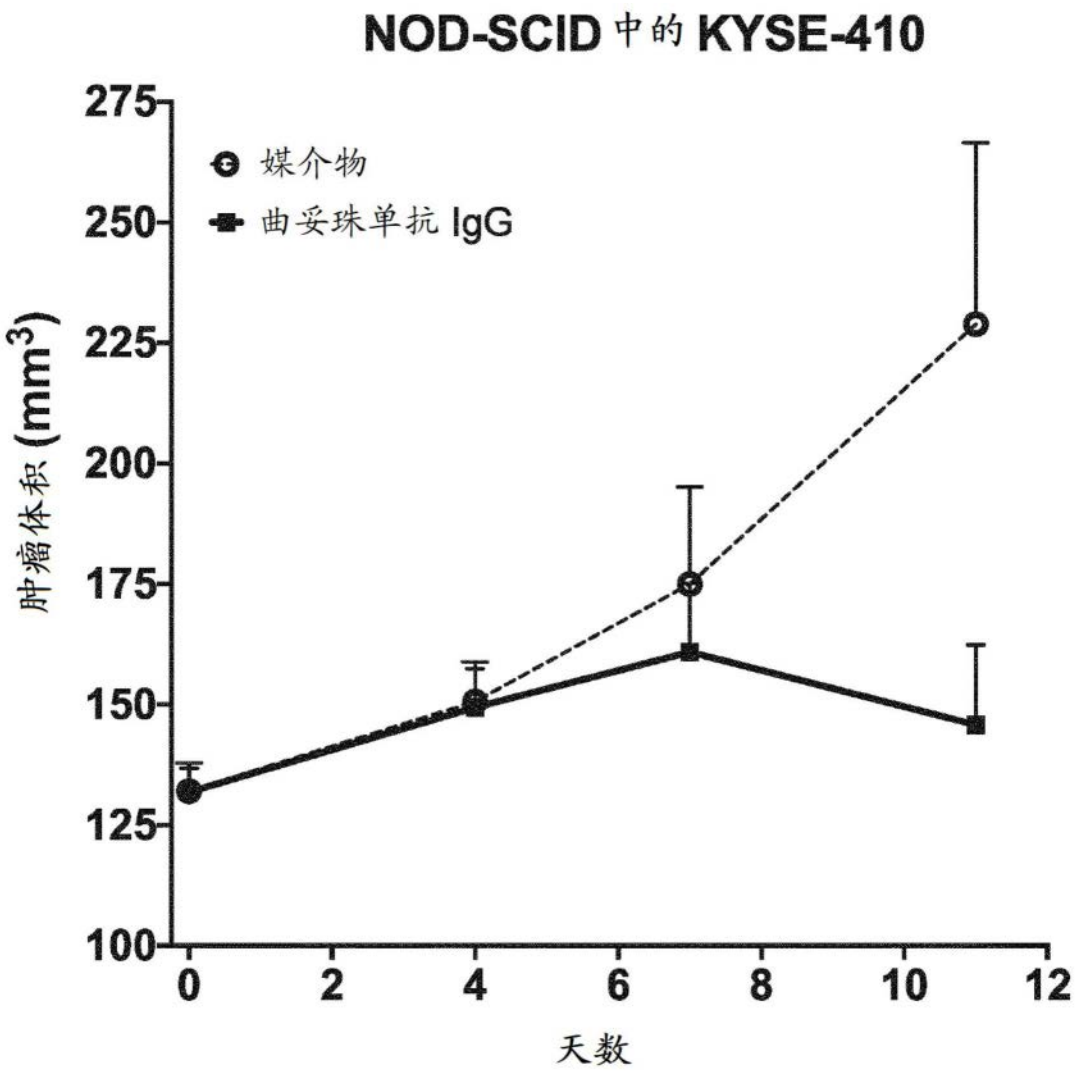

NOD-SCID 中的 KYSE-410
媒介物
曲妥珠单抗 IgG
肿瘤体积 (mm3)
275
250
225
200
175
150
125
100
0
2
4
6
8
10
12
天数

图48A

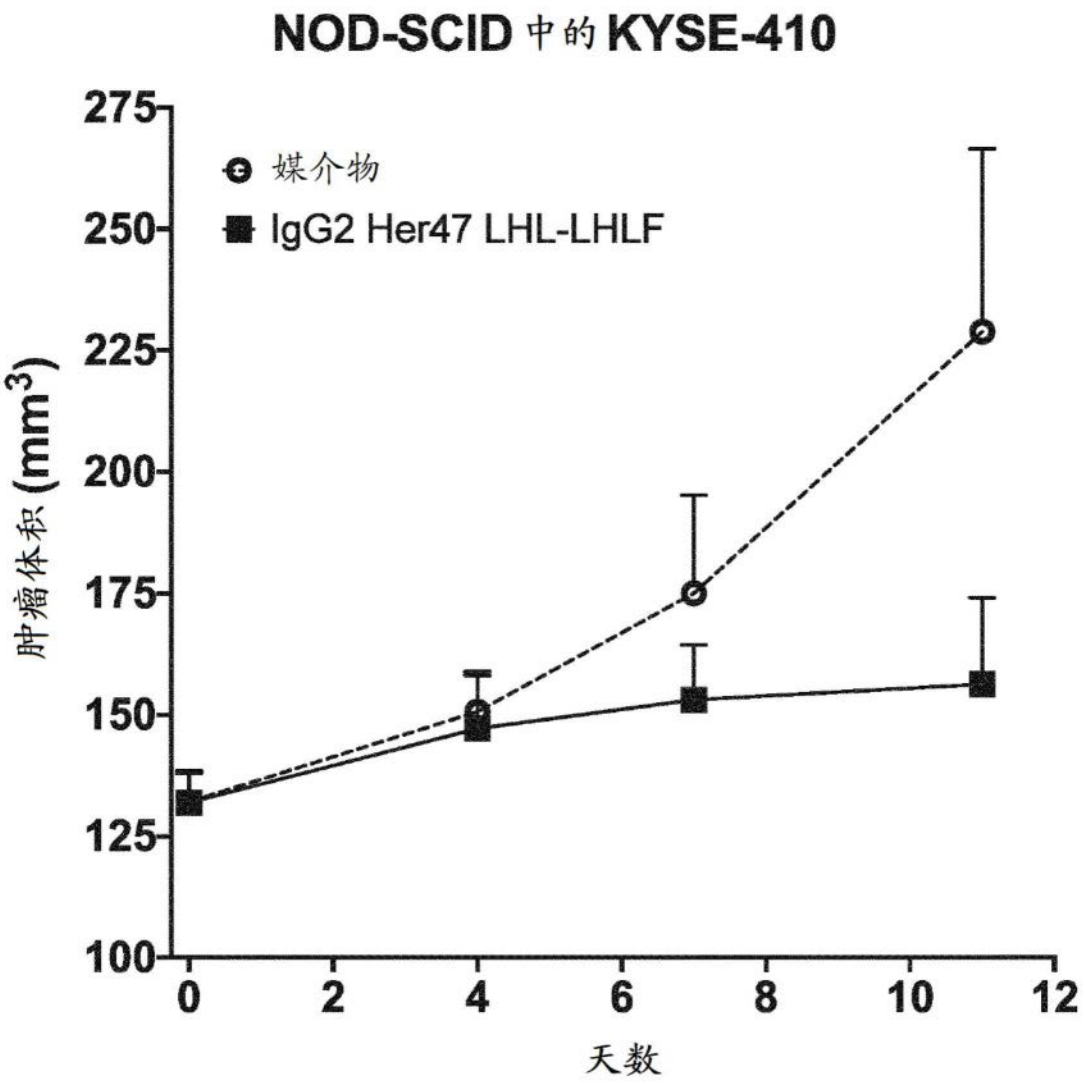

NOD-SCID 中的 KYSE-410
媒介物
IgG2 Her47 LHL-LHLF
肿瘤体积 (mm3)
275
250
225
200
175
150
125
100
0
2
4
6
8
10
12
天数

图48B

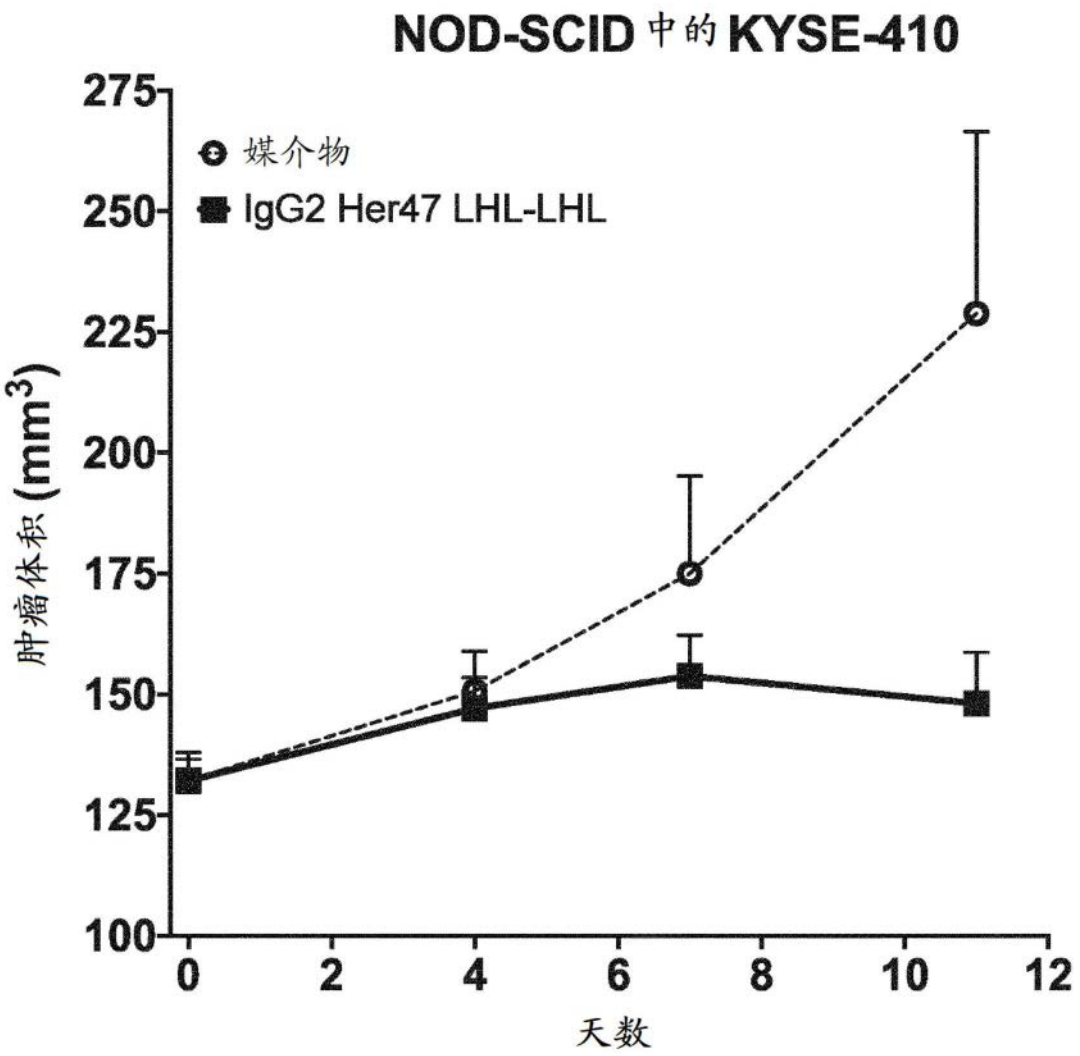

NOD-SCID 中的 KYSE-410
媒介物
IgG2 Her47 LHL-LHL
肿瘤体积 (mm3)
275
250
225
200
175
150
125
100
0
2
4
6
8
10
12
天数

图48C

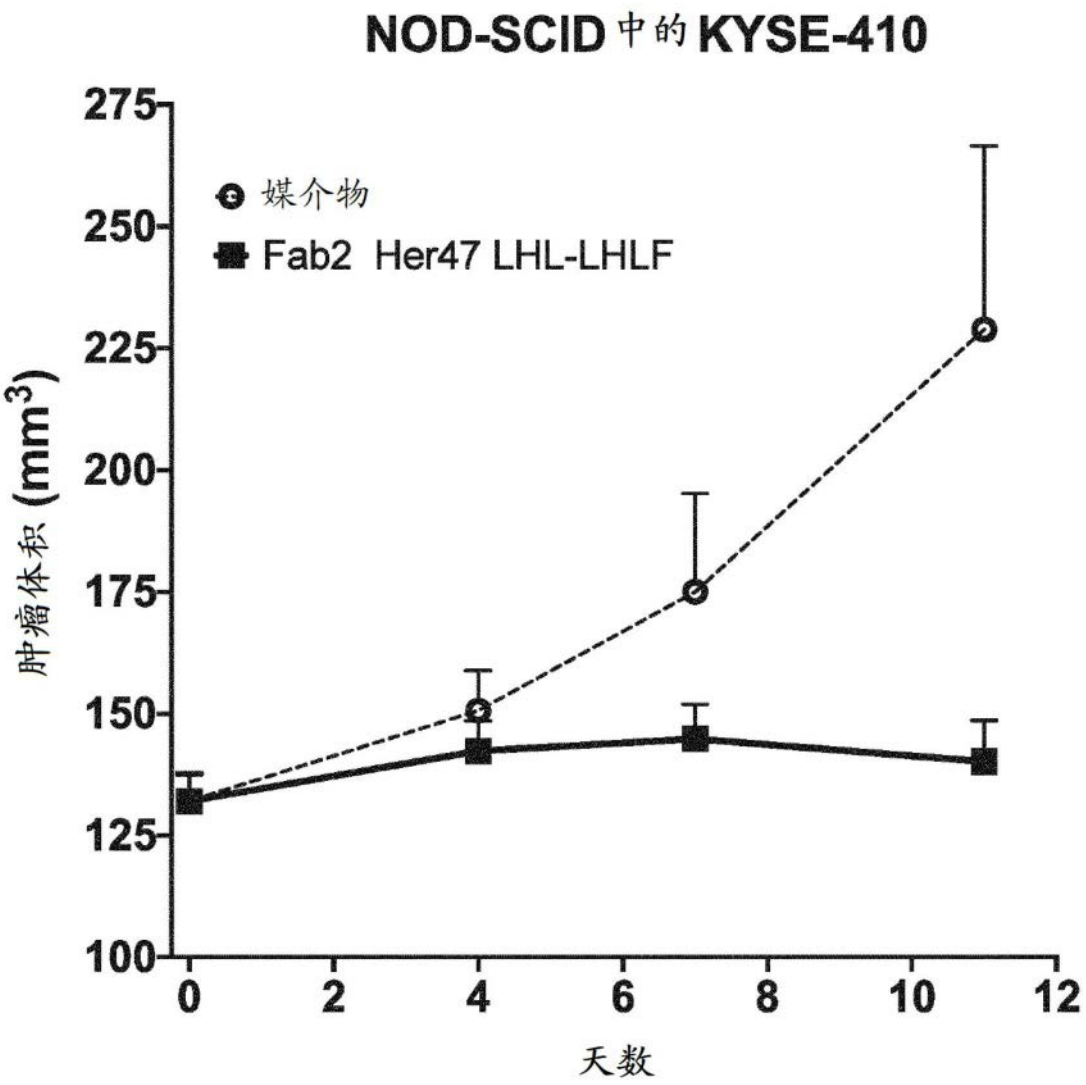

NOD-SCID 中的 KYSE-410
媒介物
Fab2 Her47 LHL-LHLF
肿瘤体积 (mm3)
275
250
225
200
175
150
125
100
0
2
4
6
8
10
12
天数

图48D

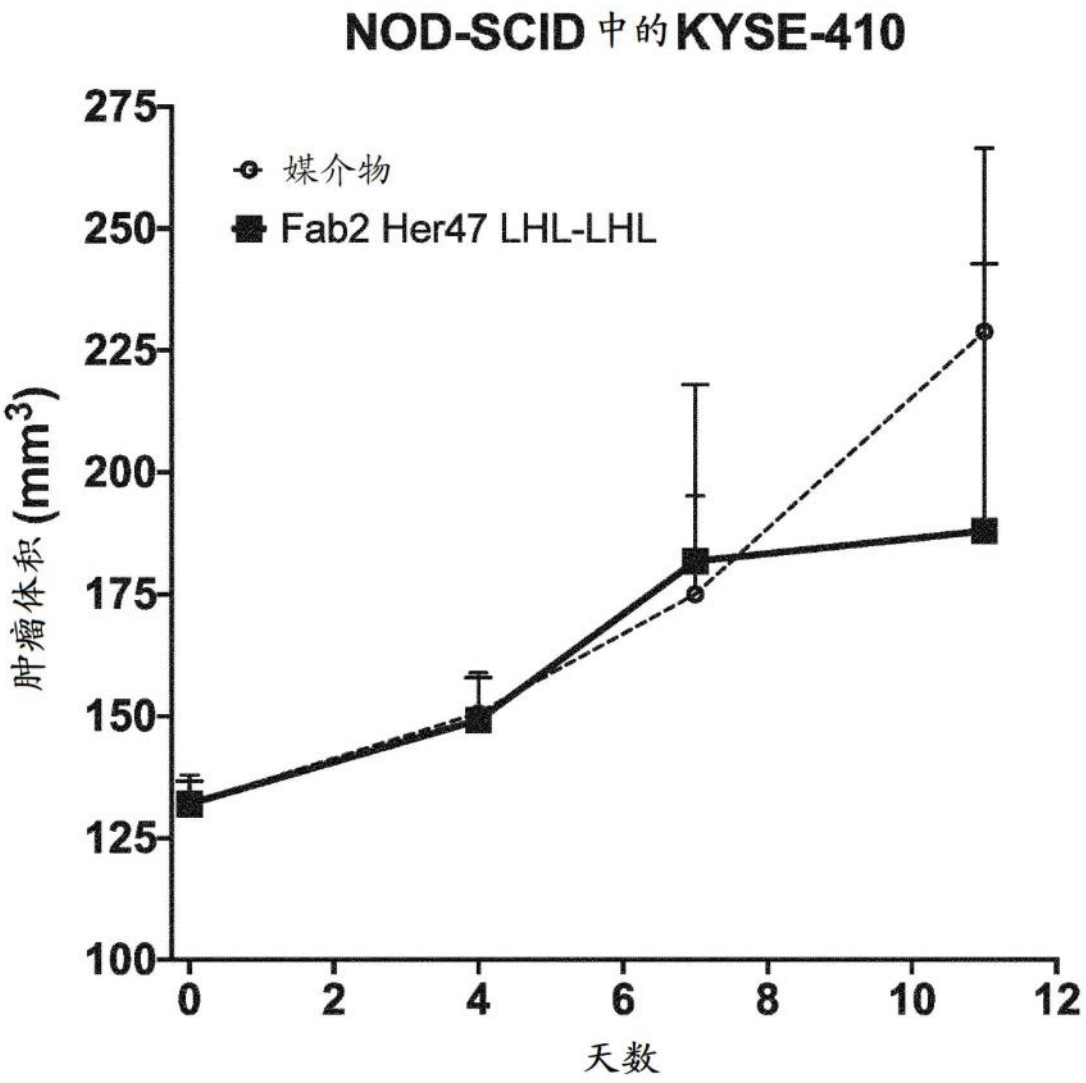

NOD-SCID 中的KYSE-410
媒介物
Fab2 Her47 LHL-LHL
肿瘤体积 (mm3)
275
250
225
200
175
150
125
100
0
2
4
6
8
10
12
天数

图48E

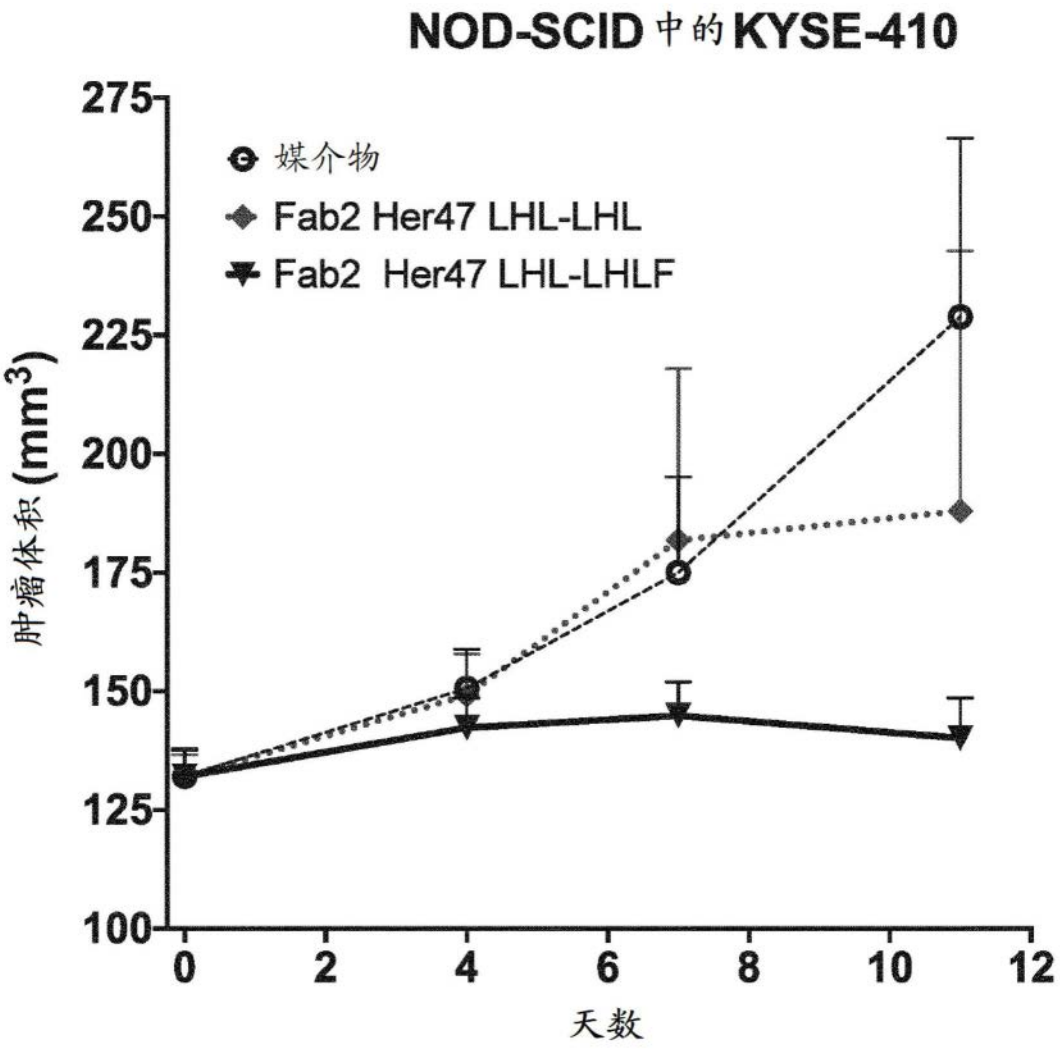

NOD-SCID 中的 KYSE-410
媒介物
Fab2 Her47 LHL-LHL
Fab2 Her47 LHL-LHLF
肿瘤体积 (mm3)
275
250
225
200
175
150
125
100
0
2
4
6
8
10
12
天数

图48F

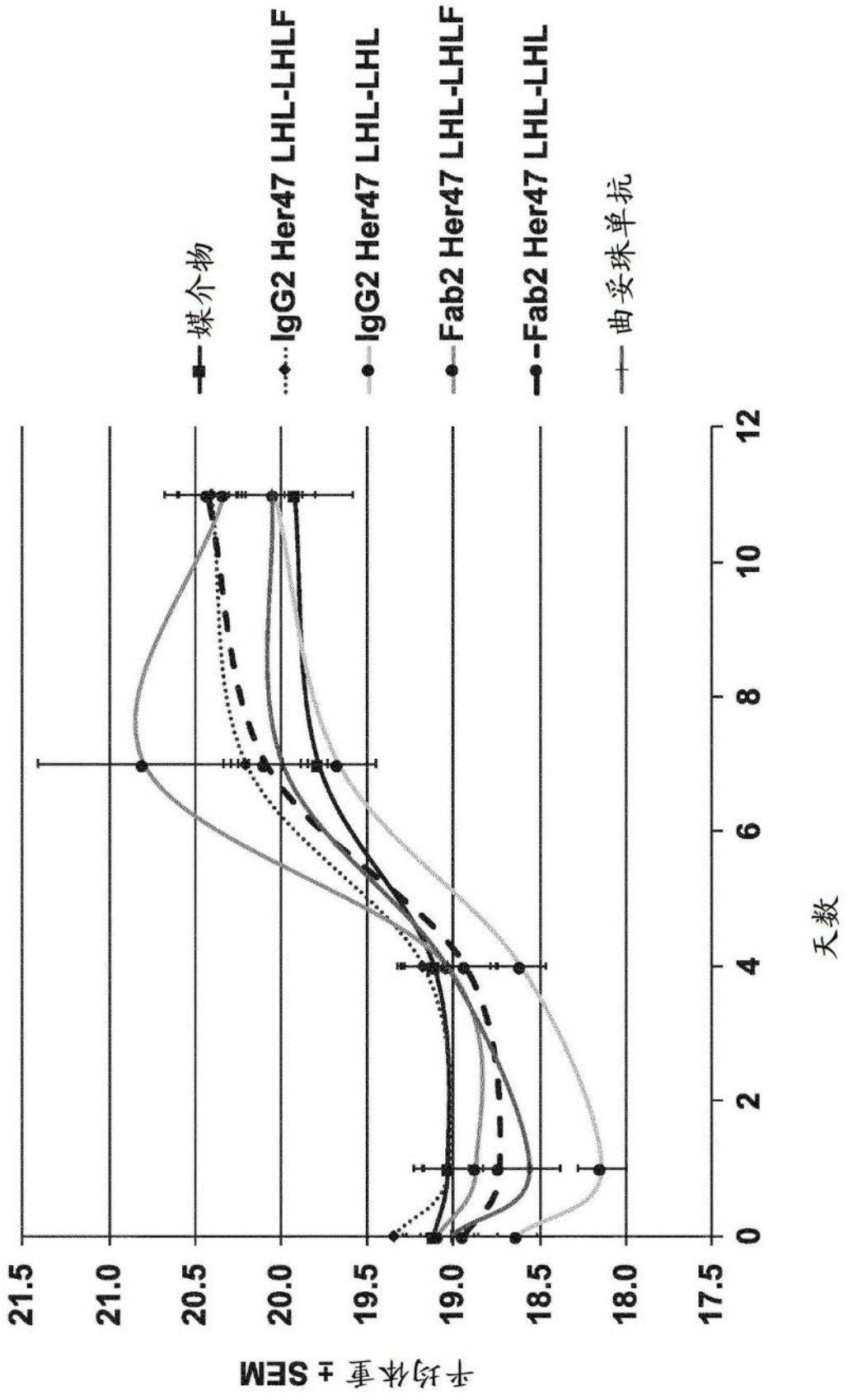

媒介物
IgG2 Her47 LHL-LHLF
IgG2 Her47 LHL-LHL
Fab2 Her47 LHL-LHLF
Fab2 Her47 LHL-LHL
曲妥珠单抗
平均体重 ± SEM
天数
21.5
21.0
20.5
20.0
19.5
19.0
18.5
18.0
17.5
0
2
4
6
8
10
12

图48G