



(10) 授权公告号 CN 114651013 B

(45) 授权公告日 2025.03.14

(21) 申请号 202080077131.3

(22) 申请日 2020.11.04

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114651013 A

(43) 申请公布日 2022.06.21

(66) 本国优先权数据
PCT/CN2019/115505 2019.11.05 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.05.05

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2020/126351 2020.11.04

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/088838 ZH 2021.05.14

(73) 专利权人 北京加科思新药研发有限公司
地址 101111 北京市大兴区经济技术开发
区科创六街88号生物医药园5号楼2单
元

(72) 发明人 刘庆浩 周文来 杨海艳 王红玲
王亚敬

(74) 专利代理机构 北京永新同创知识产权代理
有限公司 11376
专利代理师 栾星明 崔依同

(51) Int.Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 110382544 A, 2019.10.25
WO 2017157948 A1, 2017.09.21

审查员 李宁

权利要求书6页 说明书54页
序列表42页 附图9页

(54) 发明名称

对CD39具有特异性的结合分子及其用途

(57) 摘要

本发明提供对CD39具有特异性的结合分子及其用途,具体而言,本发明提供结合CD39且抑制CD39活性的抗体或其抗原结合部分。本发明亦提供本发明的抗体或其抗原结合部分在治疗疾病中的用途。本发明亦提供编码本发明的抗体或其抗原结合部分的核酸分子,用于表达本发明的抗体或其抗原结合部分的表达载体、宿主细胞及制备方法。

1. 一种与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,其中,所述的抗体或其抗原结合部分包含含有HCDR1、HCDR2、HCDR3序列的重链可变区;以及含有LCDR1、LCDR2、LCDR3序列的轻链可变区,其中所述的抗体或其抗原结合部分包含:

1) (a) SEQ ID NO:5的HCDR1, (b) SEQ ID NO:6的HCDR2, (c) SEQ ID NO:7的HCDR3, (d) SEQ ID NO:10的LCDR1, (e) SEQ ID NO:11的LCDR2, 以及 (f) SEQ ID NO:12的LCDR3; 或

2) (a) SEQ ID NO:5的HCDR1, (b) SEQ ID NO:6的HCDR2, (c) SEQ ID NO:7的HCDR3, (d) SEQ ID NO:10的LCDR1, (e) SEQ ID NO:59的LCDR2, 以及 (f) SEQ ID NO:12的LCDR3。

2. 根据权利要求1所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,其中,所述的抗体或其抗原结合部分包含:

1) 重链可变区(VH),其氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示,以及轻链可变区(VL),其氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示;

2) 重链可变区(VH),其氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示,以及轻链可变区(VL),其氨基酸序列如SEQ ID NO:62所示;

3) 重链可变区(VH),其氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示,以及轻链可变区(VL),其氨基酸序列如SEQ ID NO:68所示;或

4) 重链可变区(VH),其氨基酸序列如SEQ ID NO:72所示,以及轻链可变区(VL),其氨基酸序列如SEQ ID NO:74所示。

3. 根据权利要求1或2所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,其中,所述的抗体的重链恒定区为IgG。

4. 根据权利要求1或2所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,其中,所述的抗体的重链恒定区选自IgG1、IgG2或IgG4。

5. 根据权利要求1或2所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,其中,所述的抗体是单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、Fab、Fab', Fab'-SH或者F(ab')₂。

6. 根据权利要求1或2所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,其中,所述的抗体是人改造抗体。

7. 根据权利要求1或2所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,其中,所述的抗体是Fv或单链抗体(scFv)。

8. 根据权利要求1所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,其中,所述的抗体或其抗原结合部分包含:

1) 重链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示,以及轻链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示;

2) 重链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示,以及轻链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:66所示;

3) 重链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示,以及轻链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:70所示;或

4) 重链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:76所示,以及轻链,其氨基酸序列如SEQ ID NO:78所示。

9. 根据权利要求1、2或8中任一项所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,其中,

所述的抗体或其抗原结合部分为CD39拮抗剂。

10. 根据权利要求9所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,其中,所述CD39是人CD39或食蟹猴CD39。

11. 根据权利要求1、2或8中任一项所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,其中,所述的抗体或其抗原结合部分可以降低CD39的ATP酶(ATPase)的活性。

12. 一种核酸组合物,其包含:

1) 第一核酸,其中,所述第一核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示重链可变区(VH)的核苷酸序列,以及第二核酸,其中所述第二核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

2) 第一核酸,其中,所述第一核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列,以及第二核酸,其中所述第二核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:62所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

3) 第一核酸,其中,所述第一核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列,以及第二核酸,其中所述第二核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:68所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;或

4) 第一核酸,其中,所述第一核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:72所示重链可变区(VH)的核苷酸序列,以及第二核酸,其中所述第二核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:74所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列。

13. 根据权利要求12所述的核酸组合物,其包含:

1) 所述第一核酸含有如SEQ ID NO:4所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列,以及所述第二核酸含有如SEQ ID NO:9所示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列;

2) 所述第一核酸含有如SEQ ID NO:61所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列,以及所述第二核酸含有如SEQ ID NO:63所示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列;

3) 所述第一核酸含有如SEQ ID NO:61所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列,以及所述第二核酸含有如SEQ ID NO:69所示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列;或

4) 所述第一核酸含有如SEQ ID NO:73所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列,以及所述第二核酸含有如SEQ ID NO:75所示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列。

14. 一种表达载体组合物,其包含:

1) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:8所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

2) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:62所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

3) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:68所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;或

4) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:72所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如

SEQ ID NO:74所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列。

15. 根据权利要求14所述的表达载体组合物,其包含:

1) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有如SEQ ID NO:4所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有如SEQ ID NO:9所示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列;

2) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有如SEQ ID NO:61所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有如SEQ ID NO:63所示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列;

3) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有如SEQ ID NO:61所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有如SEQ ID NO:69所示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列;和/或

4) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有如SEQ ID NO:73所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有如SEQ ID NO:75所示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列。

16. 一种表达载体,其包含:

1) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

2) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:62所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

3) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:68所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;或

4) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:72所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:74所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列。

17. 根据权利要求16所述的表达载体,其包含:

1) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有如SEQ ID NO:4所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有如SEQ ID NO:9所示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列;

2) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有如SEQ ID NO:61所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有如SEQ ID NO:63所示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列;

3) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有如SEQ ID NO:61所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有如SEQ ID NO:69所示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列;或

4) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有如SEQ ID NO:73所示的用于编码重链可变区的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有如SEQ ID NO:75所

示的用于编码轻链可变区的核苷酸序列。

18. 一种核酸组合物,其包含:

1) 第一核酸,其中,所述第一核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示重链的核苷酸序列,以及第二核酸,其中,所述第二核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示轻链的核苷酸序列;

2) 第一核酸,其中,所述第一核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列,以及第二核酸,其中,所述第二核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:66所示轻链的核苷酸序列;

3) 第一核酸,其中,所述第一核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列,以及第二核酸,其中,所述第二核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:70所示轻链的核苷酸序列;或

4) 第一核酸,其中,所述第一核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:76所示重链的核苷酸序列,以及第二核酸,其中,所述第二核酸含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:78所示轻链的核苷酸序列。

19. 根据权利要求18所述的核酸组合物,其包含:

1) 所述第一核酸含有如SEQ ID NO:14所示的用于编码重链的核苷酸序列,以及所述第二核酸含有如SEQ ID NO:16所示的用于编码轻链的核苷酸序列;

2) 所述第一核酸含有如SEQ ID NO:65所示的用于编码重链的核苷酸序列,以及所述第二核酸含有如SEQ ID NO:67所示的用于编码轻链的核苷酸序列;

3) 所述第一核酸含有如SEQ ID NO:65所示的用于编码重链的核苷酸序列,以及所述第二核酸含有如SEQ ID NO:71所示的用于编码轻链的核苷酸序列;或

4) 所述第一核酸含有如SEQ ID NO:77所示的用于编码重链的核苷酸序列,以及所述第二核酸含有如SEQ ID NO:79所示的用于编码轻链的核苷酸序列。

20. 一种表达载体组合物,其包含:

1) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示轻链的核苷酸序列;

2) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:66所示轻链的核苷酸序列;

3) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:70所示轻链的核苷酸序列;或

4) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:76所示重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:78所示轻链的核苷酸序列。

21. 根据权利要求20所述的表达载体组合物,其包含:

1) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有如SEQ ID NO:14所示的用于编码重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有如SEQ ID NO:16所示的用于

于编码轻链的核苷酸序列；

2) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有如SEQ ID NO:65所示的用于编码重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有如SEQ ID NO:67所示的用于编码轻链的核苷酸序列;

3) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有如SEQ ID NO:65所示的用于编码重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有如SEQ ID NO:71所示的用于编码轻链的核苷酸序列;或

4) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有如SEQ ID NO:77所示的用于编码重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有如SEQ ID NO:79所示的用于编码轻链的核苷酸序列。

22. 一种表达载体,其包含:

1) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示轻链的核苷酸序列;

2) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:66所示轻链的核苷酸序列;

3) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:70所示轻链的核苷酸序列;或

4) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:76所示重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:78所示轻链的核苷酸序列。

23. 根据权利要求22所述的表达载体,其包含:

1) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有如SEQ ID NO:14所示的用于编码重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有如SEQ ID NO:16所示的用于编码轻链的核苷酸序列;

2) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有如SEQ ID NO:65所示的用于编码重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有如SEQ ID NO:67所示的用于编码轻链的核苷酸序列;

3) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有如SEQ ID NO:65所示的用于编码重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有如SEQ ID NO:71所示的用于编码轻链的核苷酸序列;或

4) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有如SEQ ID NO:77所示的用于编码重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有如SEQ ID NO:79所示的用于编码轻链的核苷酸序列。

24. 一种细胞,含有权利要求14-15和20-21任一项所述的表达载体组合物或权利要求16-17和22-23任一项所述的表达载体。

25. 一种制备与CD39结合的抗体或其抗原结合部分的方法,包括:在权利要求24所述的

细胞中表达所述抗体或其抗原结合部分,并且从所述细胞中分离出所述抗体或其抗原结合部分。

26. 一种药物组合物,其包含权利要求1-11中任一项所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分,及药学上可接受载体。

27. 一种试剂盒,其包含权利要求1-11中任一项所述的与CD39结合的抗体或其抗原结合部分。

28. 一种双特异性抗体或多特异性抗体,其含有权利要求1或2中所述的轻链可变区和重链可变区。

29. 一种单链抗体,其含有权利要求1或2中所述的轻链可变区和重链可变区。

30. 一种抗体-药物偶联物,其含有权利要求1或2中所述的轻链可变区和重链可变区。

31. 权利要求1-11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求26所述的药物组合物、权利要求28所述的双特异性抗体或多特异性抗体、权利要求29所述的单链抗体,和/或权利要求30所述的抗体-药物偶联物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗CD39相关的癌症,所述癌症为实体瘤,所述实体瘤选自人多发性骨髓瘤和/或B细胞淋巴瘤。

32. 权利要求1-11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段、权利要求26所述的药物组合物、权利要求28所述的双特异性抗体或多特异性抗体、权利要求29所述的单链抗体,和/或权利要求30所述的抗体-药物偶联物在制备药物中的用途,所述药物用于提高癌症患者T细胞活性,减轻癌症患者中腺苷介导的T细胞活性抑制作用,或提高患者肿瘤微环境中T细胞活性,所述癌症为实体瘤,所述实体瘤选自人多发性骨髓瘤和/或B细胞淋巴瘤。

对CD39具有特异性的结合分子及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及与CD39特异性地结合的抗体或其抗原结合部分,以及本发明的抗体或其抗原结合部分在治疗疾病中的用途,以及使用本发明的抗体或其抗原结合部分的治疗方法。

[0002] 发明背景

[0003] CD39是一种膜蛋白,它以依赖Ca²⁺和Mg²⁺的方式水解ATP和ADP产生AMP。人CD39具有510个氨基酸,预测有7个N-连接糖基化位点,11个半胱氨酸残基和两个跨膜区域。CD39由2个跨膜结构域构成:一个小的胞质结构域,包含NH₂-和COOH-末端片段;以及一个大的细胞外疏水结构域,该疏水结构域由5个高度保守的结构域组成,称为三磷酸腺苷双磷酸酶保守区域(ACR,apyrase conserved regions)1-5,是酶分解代谢活性的关键。ACR 1和ACR 5的氨基酸序列包含一个磷酸盐结合基序(DXG),这对于稳定磷酸盐切割过程中酶及其核苷酸底物之间的相互作用至关重要。此外,两个ACR残基,即ACR 3中的Glu 174和ACR 4的Ser 218对于酶的功能也是必需的。CD39定位于细胞表面后具有催化活性,其糖基化对于蛋白质正确折叠,膜靶向和酶活性至关重要(Antonioli L等人(2013),Trends Mol Med,19(6):355-367)。

[0004] CD39在脾脏、胸腺、肺和胎盘中组成性表达,在这些器官中,它主要与内皮细胞和免疫细胞群有关,例如B细胞、自然杀伤(NK)细胞、树突状细胞、朗格汉斯细胞、单核细胞、巨噬细胞、肾小球系膜细胞、中性粒细胞和调节性T细胞(Tregs)。CD39的表达受几种促炎细胞因子、氧化应激和缺氧的调节,它们通过转录因子Sp1,Stat3和锌指蛋白生长因子非依赖性1转录因子来调控(Antonioli L等人(2013),Trends Mol Med,19(6):355-367)。

[0005] 生理状态下,嘌呤介质ATP主要存在于胞浆内,浓度大约为1~10mM,而在细胞外ATP浓度则处于较低水平,为10~100nM;而当机体出现紊乱,例如炎症、缺血、恶性肿瘤等,胞浆内的ATP大量释放到细胞外,作为感觉信号和传出信号引发免疫反应。ATP释放到细胞外后,被胞外CD39水解为ADP和AMP,AMP在CD73协同作用下生成免疫抑制性的腺苷,在这一过程中,CD39为限速酶(Faas MM等人(2017),Mol Aspects Med,55:9-19)。CD39和CD73可以调节淋巴细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞和树突状细胞等免疫细胞的功能(Antonioli L等人(2013),Trends Mol Med,19(6):355-367)。肿瘤微环境中,Treg细胞表面高表达CD39,CD39逐渐被认为是Treg细胞表面的特异性标志分子(Gu J等人(2017),Cell Mol Immunol,14(6):521-528)。Treg细胞来源的腺苷作用于淋巴细胞表面的A2A受体(Sundstrom P SH等人(2016),Cancer Immunol Res,4(3):183-193;Ma SR等人(2017),Mol Cancer,16(1):99),抑制效应T细胞的增殖、迁移及抗肿瘤效应;抑制NK细胞的细胞毒性作用和细胞因子的产生,介导一系列免疫抑制效应(Lokshin A等人(2006),Cancer Res,66(15):7758-7765;Hu G等人(2017),Oncoimmunology,6(2):e1277305)。

[0006] CD39在许多恶性肿瘤中高水平表达(Allard B等人(2017),Immunol Rev,276(1):121-144;Bastid J等人(2013),Oncogene,32(14):1743-1751)。相对于正常组织,CD39在肾、肺、卵巢、胰腺、甲状腺等肿瘤组织中的表达水平显著升高,提示CD39异常高表达与恶性

肿瘤的发生发展有关(Bastid J等人(2015),Cancer Immunol Res,3(3):254-265)。此外,CD39/CD73体系的变化可能会破坏潜在的复杂机制,例如由Treg驱动的自身抗原的免疫耐受,因此有助于某些自身免疫性疾病的发展(Karen M.Dwyer等人(2007),Purinergic Signal,3(1-2):171-180)。

[0007] 目前,针对CD39靶点的抑制剂并没有上市药物。亟待研发CD39抑制剂,并开发CD39相关疾病的治疗方法。

发明内容

[0008] 本发明提供特异性结合CD39的抗体或抗原结合部分及其在治疗疾病中的用途。

[0009] 在一方面,本发明提供一种抗体或其抗原结合部分,其中,所述的抗体或其抗原结合部分包含含有HCDR1、HCDR2、HCDR3序列的重链可变区;以及含有LCDR1、LCDR2、LCDR3序列的轻链可变区,其中:

[0010] (a)所述HCDR1包含选自以下所组成的组:SEQ ID NO:5、19、33和/或47及其保守修饰形式的氨基酸序列;

[0011] (b)所述HCDR2包含选自以下所组成的组:SEQ ID NO:6、20、34和/或48及其保守修饰形式的氨基酸序列;

[0012] (c)所述HCDR3包含选自以下所组成的组:SEQ ID NO:7、21、35和/或49及其保守修饰形式的氨基酸序列;

[0013] (d)所述LCDR1包含选自以下所组成的组:SEQ ID NO:10、24、38和/或52及其保守修饰形式的氨基酸序列;

[0014] (e)所述LCDR2包含选自以下所组成的组:SEQ ID NO:11、25、39、53和/或59及其保守修饰形式的氨基酸序列;以及

[0015] (f)所述LCDR3包含选自以下所组成的组:SEQ ID NO:12、26、40和/或54及其保守修饰形式的氨基酸序列。

[0016] 在某些实施方案中,所述的抗体或其抗原结合部分包含:

[0017] 1) (a)包含SEQ ID NO:5的HCDR1, (b)包含SEQ ID NO:6的HCDR2, (c)包含SEQ ID NO:7的HCDR3, (d)包含SEQ ID NO:10的LCDR1, (e)包含SEQ ID NO:11的LCDR2,以及(f)包含SEQ ID NO:12的LCDR3;

[0018] 2) (a)包含SEQ ID NO:19的HCDR1, (b)包含SEQ ID NO:20的HCDR2, (c)包含SEQ ID NO:21的HCDR3, (d)包含SEQ ID NO:24的LCDR1, (e)包含SEQ ID NO:25的LCDR2,以及(f)包含SEQ ID NO:26的LCDR3;

[0019] 3) (a)包含SEQ ID NO:33的HCDR1, (b)包含SEQ ID NO:34的HCDR2, (c)包含SEQ ID NO:35的HCDR3, (d)包含SEQ ID NO:38的LCDR1, (e)包含SEQ ID NO:39的LCDR2,以及(f)包含SEQ ID NO:40的LCDR3;

[0020] 4) (a)包含SEQ ID NO:47的HCDR1, (b)包含SEQ ID NO:48的HCDR2, (c)包含SEQ ID NO:49的HCDR3, (d)包含SEQ ID NO:52的LCDR1, (e)包含SEQ ID NO:53的LCDR2,以及(f)包含SEQ ID NO:54的LCDR3;

[0021] 5) (a)包含SEQ ID NO:5的HCDR1, (b)包含SEQ ID NO:6的HCDR2, (c)包含SEQ ID NO:7的HCDR3, (d)包含SEQ ID NO:52的LCDR1, (e)包含SEQ ID NO:59的LCDR2,以及(f)包含

SEQ ID NO:54的LCDR3;和/或

[0022] 6) (a) 包含SEQ ID NO:5的HCDR1, (b) 包含SEQ ID NO:6的HCDR2, (c) 包含SEQ ID NO:7的HCDR3, (d) 包含SEQ ID NO:10的LCDR1, (e) 包含SEQ ID NO:59的LCDR2, 以及 (f) 包含SEQ ID NO:12的LCDR3。

[0023] 在某些实施方案中,所述的抗体或其抗原结合部分包含:(a) 包含SEQ ID NO:5的HCDR1, (b) 包含SEQ ID NO:6的HCDR2, (c) 包含SEQ ID NO:7的HCDR3, (d) 包含SEQ ID NO:10的LCDR1, (e) 包含SEQ ID NO:11的LCDR2, 以及 (f) 包含SEQ ID NO:12的LCDR3。

[0024] 在某些实施方案中,所述的抗体或其抗原结合部分包含:(a) 包含SEQ ID NO:19的HCDR1, (b) 包含SEQ ID NO:20的HCDR2, (c) 包含SEQ ID NO:21的HCDR3, (d) 包含SEQ ID NO:24的LCDR1, (e) 包含SEQ ID NO:25的LCDR2, 以及 (f) 包含SEQ ID NO:26的LCDR3。

[0025] 在某些实施方案中,所述的抗体或其抗原结合部分包含:(a) 包含SEQ ID NO:33的HCDR1, (b) 包含SEQ ID NO:34的HCDR2, (c) 包含SEQ ID NO:35的HCDR3, (d) 包含SEQ ID NO:38的LCDR1, (e) 包含SEQ ID NO:39的LCDR2, 以及 (f) 包含SEQ ID NO:40的LCDR3。

[0026] 在某些实施方案中,所述的抗体或其抗原结合部分包含:(a) 包含SEQ ID NO:47的HCDR1, (b) 包含SEQ ID NO:48的HCDR2, (c) 包含SEQ ID NO:49的HCDR3, (d) 包含SEQ ID NO:52的LCDR1, (e) 包含SEQ ID NO:53的LCDR2, 以及 (f) 包含SEQ ID NO:54的LCDR3。

[0027] 在某些实施方案中,所述的抗体或其抗原结合部分包含:(a) 包含SEQ ID NO:5的HCDR1, (b) 包含SEQ ID NO:6的HCDR2, (c) 包含SEQ ID NO:7的HCDR3, (d) 包含SEQ ID NO:52的LCDR1, (e) 包含SEQ ID NO:59的LCDR2, 以及 (f) 包含SEQ ID NO:54的LCDR3。

[0028] 在某些实施方案中,所述的抗体或其抗原结合部分包含:(a) 包含SEQ ID NO:5的HCDR1, (b) 包含SEQ ID NO:6的HCDR2, (c) 包含SEQ ID NO:7的HCDR3, (d) 包含SEQ ID NO:10的LCDR1, (e) 包含SEQ ID NO:59的LCDR2, 以及 (f) 包含SEQ ID NO:12的LCDR3。

[0029] 在某些实施方案中,所述的抗体或其抗原结合部分包含:

[0030] (i) 所述重链可变区 (VH) 包含选自以下组的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列:SEQ ID NO:3、17、31、45、60和/或72及其保守修饰形式的氨基酸序列;以及

[0031] (ii) 所述轻链可变区 (VL) 包含选自以下组的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列:SEQ ID NO:8、22、36、50、62、68和/或74及其保守修饰形式的氨基酸序列。

[0032] 在某些实施方案中,所述的重链可变区包含与选自 (i) 中的重链可变区至少90%, 至少95%, 至少96%, 至少97%, 至少98%, 至少99%或者100%同源性的氨基酸序列;所述的轻链可变区包含与选自 (ii) 中的轻链可变区至少90%, 至少95%, 至少96%, 至少97%, 至少98%, 至少99%或者100%同源性的氨基酸序列。

[0033] 在某些实施方案中,所述的抗体或其抗原结合部分包含:

[0034] 1) 重链可变区 (VH), 其包含与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与SEQ ID NO:8的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列;

[0035] 2) 重链可变区 (VH), 其包含与SEQ ID NO:17的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与SEQ ID NO:22的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列;

[0036] 3) 重链可变区 (VH), 其包含与SEQ ID NO:31的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与SEQ ID NO:36的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列;

[0037] 4) 重链可变区 (VH), 其包含与SEQ ID NO:45的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与SEQ ID NO:50的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列;

[0038] 5) 重链可变区 (VH), 其包含与SEQ ID NO:60的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与SEQ ID NO:62的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列;

[0039] 6) 重链可变区 (VH), 其包含与SEQ ID NO:60的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与SEQ ID NO:68的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列; 和/或

[0040] 7) 重链可变区 (VH), 其包含与SEQ ID NO:72的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链可变区 (VL), 其包含与SEQ ID NO:74的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列。

[0041] 在某些实施方案中, 所述重链可变区及轻链可变区分别包含与选自1) -7) 中重链可变区及轻链可变区至少90%, 至少95%, 至少96%, 至少97%, 至少98%, 至少99% 或者100%同源性的氨基酸序列。

[0042] 在某些实施方案中, 所述的抗体的重链恒定区为IgG。

[0043] 在某些实施方案中, 所述的抗体的重链恒定区选自是IgG1、IgG2或IgG4。

[0044] 在某些实施方案中, 所述的抗体是单克隆抗体、嵌合抗体、人源化抗体、人改造抗体、人抗体、Fv、单链抗体 (scFv)、Fab、Fab', Fab' -SH或者F(ab')₂。

[0045] 在某些实施方案中, 所述的抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链, 其中:

[0046] (I) 所述重链包含选自以下组的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列: SEQ ID NO:13、27、41、55、64和/或76及其保守修饰形式的氨基酸序列; 以及

[0047] (II) 所述轻链包含选自以下组的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列: SEQ ID NO:15、29、43、57、66、70和/或78及其保守修饰形式的氨基酸序列。

[0048] 在某些实施方案中, 所述的重链包含与选自 (I) 中的重链至少至少90%, 至少95%, 至少96%, 至少97%, 至少98%, 至少99% 或者100%同源性的氨基酸序列; 所述的轻链包含与选自 (II) 中的轻链至少90%, 至少95%, 至少96%, 至少97%, 至少98%, 至少99% 或者100%同源性的氨基酸序列。

[0049] 在某些实施方案中, 所述的抗体或其抗原结合部分包含:

[0050] 1) 重链, 其包含与SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链, 其包含与SEQ ID NO:15的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列;

[0051] 2) 重链, 其包含与SEQ ID NO:27的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链, 其包含与SEQ ID NO:29的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列;

[0052] 3) 重链, 其包含与SEQ ID NO:41的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链, 其包含与SEQ ID NO:43的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列;

[0053] 4) 重链, 其包含与SEQ ID NO:55的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链, 其包含与SEQ ID NO:57的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列;

[0054] 5) 重链, 其包含与SEQ ID NO:64的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链, 其包含与SEQ ID NO:66的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列;

[0055] 6) 重链, 其包含与SEQ ID NO:64的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列, 以及轻链, 其包含与SEQ ID NO:70的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列; 和/或

[0056] 7) 重链, 其包含与SEQ ID NO:76的氨基酸序列至少85%同源性的氨基酸序列, 以

及轻链,其包含与SEQ ID NO:78的氨基酸至少85%同源性的氨基酸序列。

[0057] 在某些实施方案中,所述重链及轻链分别包含与选自1)-7)中重链及轻链至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%,至少99%或者100%同源性的氨基酸序列。

[0058] 在另一方面,本发明提供一种抗体或其抗原结合部分,其中,含有由SEQ ID NO:3组成的重链可变区域(VH),以及含有由SEQ ID NO:8组成的轻链可变区域(VL)。

[0059] 在又一方面,本发明提供一种抗体或其抗原结合部分,其中,含有由SEQ ID NO:17组成的重链可变区域(VH),以及含有由SEQ ID NO:22组成的轻链可变区域(VL)。

[0060] 在再一方面,本发明提供一种抗体或其抗原结合部分,其中,含有由SEQ ID NO:31组成的重链可变区域(VH),以及含有由SEQ ID NO:36组成的轻链可变区域(VL)。

[0061] 在一方面,本发明提供一种抗体或其抗原结合部分,其中,含有由SEQ ID NO:45组成的重链可变区域(VH),以及含有由SEQ ID NO:50组成的轻链可变区域(VL)。

[0062] 在另一方面,本发明提供一种抗体或其抗原结合部分,其中,含有由SEQ ID NO:60组成的重链可变区域(VH),以及含有由SEQ ID NO:62组成的轻链可变区域(VL)。

[0063] 在又一方面,本发明提供一种抗体或其抗原结合部分,其中,含有由SEQ ID NO:60组成的重链可变区域(VH),以及含有由SEQ ID NO:68组成的轻链可变区域(VL)。

[0064] 在再一方面,本发明提供一种抗体或其抗原结合部分,其中,含有由SEQ ID NO:72组成的重链可变区域(VH),以及含有由SEQ ID NO:74组成的轻链可变区域(VL)。

[0065] 在某些实施方案中,所述的抗体或其抗原结合部分为CD39拮抗剂。

[0066] 在某些实施方案中,所述CD39是人CD39或食蟹猴CD39。

[0067] 在某些实施方案中,所述的抗体或其抗原结合部分可以降低CD39的ATP酶(ATPase)的活性。

[0068] 在一方面,本发明提供一种核酸组合物,其包含:

[0069] (I) 第一核酸,包含选自以下所组成的组:SEQ ID NO:4、18、32、46、61和/或73所示的核苷酸序列;以及

[0070] (II) 第二核酸,包含选自以下所组成的组:SEQ ID NO:9、23、37、51、63、69和/或75所示的核苷酸序列。

[0071] 在某些实施方案中,所述的核酸组合物包含:

[0072] 1) 含有SEQ ID NO:4所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:9所示的所述第二核酸;

[0073] 2) 含有SEQ ID NO:18所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:23所示的所述第二核酸;

[0074] 3) 含有SEQ ID NO:32所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:37所示的所述第二核酸;

[0075] 4) 含有SEQ ID NO:46所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:51所示的所述第二核酸;

[0076] 5) 含有SEQ ID NO:61所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:63所示的所述第二核酸;

[0077] 6) 含有SEQ ID NO:61所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:69所示的所述第二核酸;和/或

[0078] 7) 含有SEQ ID NO:73所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:75所示的所述第二核酸。

[0079] 在另一方面,本发明提供一种表达载体组合物,其包含:

[0080] (I) 第一表达载体,其中,所述的第一表达载体含有选自以下所组成的组:SEQ ID NO:4、18、32、46、61和/或73所示的核苷酸序列;以及

[0081] (II) 第二表达载体,其中,所述的第二表达载体含有选自以下所组成的组:SEQ ID NO:9、23、37、51、63、69和/或75所示的核苷酸序列。

[0082] 在某些实施方案中,所述的表达载体组合物包含:

[0083] 1) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:4所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:9所示的核苷酸序列;

[0084] 2) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:18所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:23所示的核苷酸序列;

[0085] 3) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:32所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:37所示的核苷酸序列;或者

[0086] 4) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:46所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:51所示的核苷酸序列;

[0087] 5) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:61所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:63所示的核苷酸序列;

[0088] 6) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:61所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:69所示的核苷酸序列;和/或

[0089] 7) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:73所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:75所示的核苷酸序列。

[0090] 在又一方面,本发明提供一种表达载体,其包含:

[0091] (I) 第一核酸序列,其中,所述的第一核酸序列含有选自以下所组成的组:SEQ ID NO:4、18、32、46、61和/或73所示的核苷酸序列;以及

[0092] (II) 第二核酸序列,其中,所述的第二核酸序列含有选自以下所组成的组:SEQ ID NO:9、23、37、51、63、69和/或75所示的核苷酸序列。

[0093] 在某些实施方案中,所述的表达载体包含:

[0094] 1) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有SEQ ID NO:4所示的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有SEQ ID NO:9所示的核苷酸序列;

[0095] 2) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有SEQ ID NO:18所示的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有SEQ ID NO:23所示的核苷酸序列;

[0096] 3) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有SEQ ID NO:32所示的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有SEQ ID NO:37所示的核苷酸序列;

[0097] 4) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有SEQ ID NO:46所示的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有SEQ ID NO:51所示的核苷酸序列;

[0098] 5) 含有SEQ ID NO:61所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:63所示的所述第二核酸;

[0099] 6) 含有SEQ ID NO:61所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:69所示的所述第

二核酸;和/或

[0100] 7) 含有SEQ ID NO:73所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:75所示的所述第二核酸。

[0101] 在再一方面,本发明提供一种核酸组合物,其包含:

[0102] (I) 第一核酸,包含选自以下所组成的组:SEQ ID NO:14、28、42、56、65和/或77所示的核苷酸序列;以及

[0103] (II) 第二核酸,包含选自以下所组成的组:SEQ ID NO:16、30、44、58、67、71和/或79所示的核苷酸序列。

[0104] 在某些实施方案中,所述的核酸组合物包含:

[0105] 1) 含有SEQ ID NO:14所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:16所示的所述第二核酸;

[0106] 2) 含有SEQ ID NO:28所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:30所示的所述第二核酸;

[0107] 3) 含有SEQ ID NO:42所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:44所示的所述第二核酸;

[0108] 4) 含有SEQ ID NO:56所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:58所示的所述第二核酸;

[0109] 5) 含有SEQ ID NO:65所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:67所示的所述第二核酸;

[0110] 6) 含有SEQ ID NO:65所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:71所示的所述第二核酸;和/或

[0111] 7) 含有SEQ ID NO:77所示的所述第一核酸,以及含有SEQ ID NO:79所示的所述第二核酸。

[0112] 在一方面,本发明提供一种表达载体组合物,其包含:

[0113] (I) 第一表达载体,其中,所述的第一表达载体含有选自以下所组成的组:SEQ ID NO:14、28、42、56、65和/或77所示的核苷酸序列;以及

[0114] (II) 第二表达载体,其中,所述的第二表达载体含有选自以下所组成的组:SEQ ID NO:16、30、44、58、67、71和/或79所示的核苷酸序列。

[0115] 在某些实施方案中,所述的表达载体组合物包含:

[0116] 1) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:14所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:16所示的核苷酸序列;

[0117] 2) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:28所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:30所示的核苷酸序列;

[0118] 3) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:42所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:44所示的核苷酸序列;

[0119] 4) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:56所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:58所示的核苷酸序列;

[0120] 5) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:65所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:67所示的核苷酸序列;

[0121] 6) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:65所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:71所示的核苷酸序列;和/或

[0122] 7) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有SEQ ID NO:77所示的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有SEQ ID NO:79所示的核苷酸序列。

[0123] 在另一方面,本发明提供一种表达载体,其包含:

[0124] (I) 第一核酸序列,含有选自以下所组成的组:SEQ ID NO:14、28、42、56、65和/或77所示的核苷酸序列;以及

[0125] (II) 第二核酸序列,含有选自以下所组成的组:SEQ ID NO:16、30、44、58、67、71和/或79所示的核苷酸序列。

[0126] 在某些实施方案中,所述的表达载体包含:

[0127] 1) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有SEQ ID NO:14所示的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有SEQ ID NO:16所示的核苷酸序列;

[0128] 2) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有SEQ ID NO:28所示的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有SEQ ID NO:30所示的核苷酸序列;

[0129] 3) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有SEQ ID NO:42所示的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有SEQ ID NO:44所示的核苷酸序列;

[0130] 4) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有SEQ ID NO:56所示的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有SEQ ID NO:58所示的核苷酸序列;

[0131] 5) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有SEQ ID NO:65所示的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有SEQ ID NO:67所示的核苷酸序列;

[0132] 6) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有SEQ ID NO:65所示的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有SEQ ID NO:71所示的核苷酸序列;和/或

[0133] 7) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有SEQ ID NO:77所示的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有SEQ ID NO:79所示的核苷酸序列。

[0134] 在又一方面,本发明提供一种核酸组合物,其包含:

[0135] (I) 第一核酸,其包含编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3、17、31、45、60和/或72所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及

[0136] (II) 第二核酸,其包含编码氨基酸序列如SEQ ID NO:8、22、36、50、62、68和/或74所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列。

[0137] 在某些实施方案中,所述的核酸组合物包含:

[0138] 1) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示重链可变区(VH)的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示轻链可变区(VL)的所述第二核酸;

[0139] 2) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示重链可变区(VH)的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示轻链可变区(VL)的所述第二核酸;

[0140] 3) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:31所示重链可变区(VH)的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示轻链可变区(VL)的所述第二核酸;

[0141] 4) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:45所示重链可变区(VH)的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:50所示轻链可变区(VL)的所述第二核酸;

[0142] 5) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的所述第一核酸,以

及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:62所示轻链可变区 (VL) 的所述第二核酸;

[0143] 6) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区 (VH) 的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:68所示轻链可变区 (VL) 的所述第二核酸;和/或

[0144] 7) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:72所示重链可变区 (VH) 的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:74所示轻链可变区 (VL) 的所述第二核酸。

[0145] 在某些实施方案中,所述的核酸组合物包含:

[0146] 1) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示重链可变区 (VH) 的所述第一核酸如SEQ ID NO:4所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示轻链可变区 (VL) 的所述第二核酸如SEQ ID NO:9所示;

[0147] 2) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示重链可变区 (VH) 的所述第一核酸如SEQ ID NO:18所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示轻链可变区 (VL) 的所述第二核酸如SEQ ID NO:23所示;

[0148] 3) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:31所示重链可变区 (VH) 的所述第一核酸如SEQ ID NO:32所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示轻链可变区 (VL) 的所述第二核酸如SEQ ID NO:37所示;

[0149] 4) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:45所示重链可变区 (VH) 的所述第一核酸如SEQ ID NO:46所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:50所示轻链可变区 (VL) 的所述第二核酸如SEQ ID NO:51所示;

[0150] 5) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区 (VH) 的所述第一核酸如SEQ ID NO:61所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:62所示轻链可变区 (VL) 的所述第二核酸如SEQ ID NO:63所示;

[0151] 6) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区 (VH) 的所述第一核酸如SEQ ID NO:61所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:68所示轻链可变区 (VL) 的所述第二核酸如SEQ ID NO:69所示;和/或

[0152] 7) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:72所示重链可变区 (VH) 的所述第一核酸如SEQ ID NO:73所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:74所示轻链可变区 (VL) 的所述第二核酸如SEQ ID NO:75所示。

[0153] 在再一方面,本发明提供一种表达载体组合物,其包含:

[0154] (I) 第一表达载体,其中,所述的第一表达载体含有选自编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3、17、31、45、60和/或72所示重链可变区 (VH) 的核苷酸序列;以及

[0155] (II) 第二表达载体,其中,所述的第二表达载体含有选自编码氨基酸序列如SEQ ID NO:8、22、36、50、62、68和/或74所示轻链可变区 (VL) 的核苷酸序列。

[0156] 在某些实施方案中,所述的表达载体组合物包含:

[0157] 1) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示重链可变区 (VH) 的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:8所示轻链可变区 (VL) 的核苷酸序列;

[0158] 2) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示重链可变区 (VH) 的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:22所示轻链可变区 (VL) 的核苷酸序列;

[0159] 3) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:31所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:36所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

[0160] 4) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:45所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:50所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

[0161] 5) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:62所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

[0162] 6) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:68所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;和/或

[0163] 7) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:72所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:74所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列。

[0164] 在某些实施方案中,所述的表达载体组合物包含:

[0165] 1) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:4所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:8所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:9所示;

[0166] 2) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:18所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:22所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:23所示;

[0167] 3) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:31所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:32所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:36所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:37所示;

[0168] 4) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:45所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:46所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:50所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:51所示;

[0169] 5) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:61所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:62所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:63所示;

[0170] 6) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:61所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:68所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:69所示;和/或

[0171] 7) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:72所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:73所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码如SEQ ID NO:74所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:75所示。

[0172] 在一方面,本发明提供一种表达载体,其包含:

[0173] (I) 第一核酸序列,其中,所述的第一核酸序列含有选自编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3、17、31、45、60和/或72所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及

[0174] (II) 第二核酸序列,其中,所述的第二核酸序列含有选自编码氨基酸序列如SEQ ID NO:8、22、36、50、62、68和/或74所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列。

[0175] 在某些实施方案中,所述的表达载体包含:

[0176] 1) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

[0177] 2) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

[0178] 3) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:31所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

[0179] 4) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:45所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:50所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

[0180] 5) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:62所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;

[0181] 6) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:68所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列;和/或

[0182] 7) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:72所示重链可变区(VH)的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:74所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列。

[0183] 在某些实施方案中,所述的表达载体包含:

[0184] 1) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:4所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:9所示;

[0185] 2) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:18所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID

NO:23所示;

[0186] 3) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:31所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:32所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:37所示;

[0187] 4) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:45所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:46所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:50所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:51所示;

[0188] 5) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:61所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:62所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:63所示;

[0189] 6) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:60所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:61所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:68所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:69所示;和/或

[0190] 7) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:72所示重链可变区(VH)的核苷酸序列如SEQ ID NO:73所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有氨基酸序列如SEQ ID NO:74所示轻链可变区(VL)的核苷酸序列如SEQ ID NO:75所示。

[0191] 在另一方面,本发明提供一种核酸组合物,其包含:

[0192] (I) 第一核酸,其包含编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13、27、41、55、64和/或76所示重链的核苷酸序列;以及

[0193] (II) 第二核酸,其包含编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15、29、43、57、66、70和/或78所示轻链的核苷酸序列。

[0194] 在某些实施方案中,所述的核酸组合物包含:

[0195] 1) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示重链的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示轻链的所述第二核酸;

[0196] 2) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:27所示重链的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:29所示轻链的所述第二核酸;

[0197] 3) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:41所示重链的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:43所示轻链的所述第二核酸;

[0198] 4) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:55所示重链的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:57所示轻链的所述第二核酸;

[0199] 5) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:66所示轻链的所述第二核酸;

[0200] 6) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:70所示轻链的所述第二核酸;和/或

[0201] 7) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:76所示重链的所述第一核酸,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:78所示轻链的所述第二核酸。

[0202] 在某些实施方案中,所述的核酸组合物包含:

[0203] 1) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示重链的所述第一核酸如SEQ ID NO:14所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示轻链的所述第二核酸如SEQ ID NO:16所示;

[0204] 2) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:27所示重链的所述第一核酸如SEQ ID NO:28所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:29所示轻链的所述第二核酸如SEQ ID NO:30所示;

[0205] 3) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:41所示重链的所述第一核酸如SEQ ID NO:42所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:43所示轻链的所述第二核酸如SEQ ID NO:44所示;

[0206] 4) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:55所示重链的所述第一核酸如SEQ ID NO:56所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:57所示轻链的所述第二核酸如SEQ ID NO:58所示;

[0207] 5) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的所述第一核酸如SEQ ID NO:65所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:66所示轻链的所述第二核酸如SEQ ID NO:67所示;

[0208] 6) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的所述第一核酸如SEQ ID NO:65所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:70所示轻链的所述第二核酸如SEQ ID NO:71所示;和/或

[0209] 7) 含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:76所示重链的所述第一核酸如SEQ ID NO:77所示,以及含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:78所示轻链的所述第二核酸如SEQ ID NO:79所示。

[0210] 在又一方面,本发明提供一种表达载体组合物,其包含:

[0211] (I) 第一表达载体,其中,所述的第一表达载体含有选自编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13、27、41、55、64和/或76所示重链的核苷酸序列;以及

[0212] (II) 第二表达载体,其中,所述的第二表达载体含有选自编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15、29、43、57、66、70和/或78所示轻链的核苷酸序列。

[0213] 在某些实施方案中,所述的表达载体组合物包含:

[0214] 1) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示轻链的核苷酸序列;

[0215] 2) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:27所示重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:29所示轻链的核苷酸序列;

[0216] 3) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:41所示重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:43所示轻链的核苷酸序列;

[0217] 4) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:55所示重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:57所示轻链的核苷酸序列;

[0218] 5) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:66所示轻链的核苷酸序列;

[0219] 6) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:70所示轻链的核苷酸序列;和/或

[0220] 7) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:76所示重链的核苷酸序列;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:78所示轻链的核苷酸序列。

[0221] 在某些实施方案中,所述的表达载体组合物包含:

[0222] 1) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:14所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:16所示;

[0223] 2) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:27所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:28所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:29所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:30所示;

[0224] 3) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:41所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:42所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:43所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:44所示;

[0225] 4) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:55所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:56所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:57所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:58所示;

[0226] 5) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:65所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:66所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:67所示;

[0227] 6) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:65所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:70所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:71所示;和/或

[0228] 7) 第一表达载体,其中,所述第一表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:76所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:77所示;以及第二表达载体,其中,所述第二表达载体含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:78所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:79所示。

[0229] 在再一方面,本发明提供一种表达载体,其包含:

[0230] (I) 第一核酸序列,含有选自编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13、27、41、55、64和/或76所示重链的核苷酸序列;以及

[0231] (II) 第二核酸序列,含有选自编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15、29、43、57、66、70和/或78所示轻链的核苷酸序列。

[0232] 在某些实施方案中,所述的表达载体包含:

[0233] 1) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示轻链的核苷酸序列;

[0234] 2) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:27所示重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:29所示轻链的核苷酸序列;

[0235] 3) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:41所示重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:43所示轻链的核苷酸序列;

[0236] 4) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:55所示重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:57所示轻链的核苷酸序列;

[0237] 5) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:66所示轻链的核苷酸序列;

[0238] 6) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:70所示轻链的核苷酸序列;和/或

[0239] 7) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:76所示重链的核苷酸序列;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:78所示轻链的核苷酸序列。

[0240] 在某些实施方案中,所述的表达载体包含:

[0241] 1) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:14所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:16所示;

[0242] 2) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:27所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:28所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:29所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:30所示;

[0243] 3) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:41所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:42所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:43所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:44所示;

[0244] 4) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:55所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:56所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:57所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:58所示;

[0245] 5) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:65所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:66所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:67所示;

[0246] 6) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:64

所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:65所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:70所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:71所示;和/或

[0247] 7) 第一核酸序列,其中,所述第一核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:76所示重链的核苷酸序列如SEQ ID NO:77所示;以及第二核酸序列,其中,所述第二核酸序列含有编码氨基酸序列如SEQ ID NO:78所示轻链的核苷酸序列如SEQ ID NO:79所示。

[0248] 在一方面,本发明提供一种细胞,含有所述的表达载体组合物或所述的表达载体。

[0249] 在另一方面,本发明提供一种制备抗体或其抗原结合部分的方法,包括:在所述的细胞中表达所述抗体或其抗原结合部分,并且从所述细胞中分离出所述抗体或其抗原结合部分。

[0250] 在又一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含所述的抗体或其抗原结合部分,及药学上可接受载体。

[0251] 在再一方面,本发明提供一种试剂盒,其包含所述的抗体或其抗原结合部分。

[0252] 在一方面,本发明提供一种双特异性抗体或多特异性抗体,其含有所述的轻链可变区和重链可变区。

[0253] 在另一方面,本发明提供一种单链抗体,其含有所述的轻链可变区和重链可变区。

[0254] 在又一方面,本发明提供一种抗体-药物偶联物,其含有所述的轻链可变区和重链可变区。

[0255] 在再一方面,本发明提供一种治疗疾病的方法,其包含向有需要的受试者给予有效剂量的所述的抗体或其抗原结合片段、所述的药物组合物、所述的双特异性抗体或多特异性抗体、所述的单链抗体,和/或所述的抗体-药物偶联物。

[0256] 在某些实施方案中,所述的疾病为癌症。

[0257] 在某些实施方案中,所述的癌症为实体瘤或者血液癌症。

[0258] 在某些实施方案中,所述的实体瘤选自多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌、肝癌、卵巢癌、膀胱癌、肾癌、唾液腺癌、食道癌、胶质瘤、成胶质细胞瘤、甲状腺癌、胸腺癌、上皮癌、淋巴瘤、T和/或B细胞淋巴瘤、胃肠器官间质瘤、软组织肿瘤、睾丸癌、子宫内膜癌、前列腺癌和/或脑癌。

[0259] 在某些实施方案中,所述的血液癌症为白血病。

[0260] 在另一方面,本发明提供所述的抗体或其抗原结合片段、所述的药物组合物、所述的双特异性抗体或多特异性抗体、所述的单链抗体,和/或所述的抗体-药物偶联物在制备药物中的用途。

[0261] 在某些实施方案中,所述药物用于治疗癌症。

[0262] 在某些实施方案中,所述癌症为实体瘤或者血液癌症。

[0263] 在某些实施方案中,所述的实体瘤选自多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌、肝癌、卵巢癌、膀胱癌、肾癌、唾液腺癌、食道癌、胶质瘤、成胶质细胞瘤、甲状腺癌、胸腺癌、上皮癌、淋巴瘤、T和/或B细胞淋巴瘤、胃肠器官间质瘤、软组织肿瘤、睾丸癌、子宫内膜癌、前列腺癌和/或脑癌。

[0264] 在某些实施方案中,所述的血液癌症为白血病。

[0265] 在又一方面,本发明提供所述的抗体或其抗原结合片段,和/或所述的药物组合物、所述的双特异性抗体或多特异性抗体、所述的单链抗体,和/或所述的抗体-药物偶联物

用于治疗疾病。

[0266] 在某些实施方案中,所述的疾病为癌症。

[0267] 在某些实施方案中,所述的癌症为实体瘤或者血液癌症。

[0268] 在某些实施方案中,所述的实体瘤选自多发性骨髓瘤、黑色素瘤、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌、肝癌、卵巢癌、膀胱癌、肾癌、唾液腺癌、食道癌、胶质瘤、成胶质细胞瘤、甲状腺癌、胸腺癌、上皮癌、淋巴瘤、T和/或B细胞淋巴瘤、胃肠器官间质瘤、软组织肿瘤、睾丸癌、子宫内膜癌、前列腺癌和/或脑癌。

[0269] 在某些实施方案中,所述的血液癌症为白血病。

[0270] 在再一方面,本发明提供一种治疗疾病的方法,其包含向有需要的受试者给予有效剂量的所述的抗体或其抗原结合片段、所述的药物组合物、所述的双特异性抗体或多特异性抗体、所述的单链抗体、和/或所述的抗体-药物偶联物。

[0271] 在某些实施方案中,所述的疾病为CD39相关疾病。

[0272] 在一方面,本发明提供所述的抗体或其抗原结合片段、所述的药物组合物、所述的双特异性抗体或多特异性抗体、所述的单链抗体、和/或所述的抗体-药物偶联物在制备药物中的用途。

[0273] 在某些实施方案中,所述药物用于治疗CD39相关的疾病。

[0274] 在另一方面,本发明提供所述的抗体或其抗原结合片段、所述的药物组合物、所述的双特异性抗体或多特异性抗体、所述的单链抗体、和/或所述的抗体-药物偶联物用于治疗疾病。

[0275] 在某些实施方案中,所述的疾病为与CD39相关疾病。

[0276] 在又一方面,本发明提供一种提高癌症患者T细胞活性的方法,其中,包括向所述癌症患者给予有效剂量的所述的抗体或其抗原结合片段、所述的药物组合物、所述的双特异性抗体或多特异性抗体、所述的单链抗体、和/或所述的抗体-药物偶联物。

[0277] 在再一方面,本发明提供一种减轻癌症患者中腺苷介导的T细胞活性抑制作用,其中,包括向所述癌症患者给予有效剂量的所述的抗体或其抗原结合片段、所述的药物组合物、所述的双特异性抗体或多特异性抗体、所述的单链抗体、和/或所述的抗体-药物偶联物。

[0278] 在一方面,本发明提供一种提高患者肿瘤微环境中T细胞活性的方法,其中,包括向所述癌症患者给予有效剂量的所述的抗体或其抗原结合片段、所述的药物组合物、所述的双特异性抗体或多特异性抗体、所述的单链抗体、和/或所述的抗体-药物偶联物。

[0279] 在另一方面,本发明提供一种治疗或者预防肿瘤的方法,其中,该方法包括:

[0280] (1) 检测在肿瘤微环境中的细胞中CD39多肽的情况,任选地在肿瘤组织和/或在邻近组织,任选地为肿瘤细胞,和

[0281] (2) 根据肿瘤微环境中细胞表达CD39多肽的测定情况,任选地,相比于参考水平CD39多肽表达增加,向有需要的受试者给予有效剂量的所述的抗体或其抗原结合片段、所述的药物组合物、所述的双特异性抗体或多特异性抗体、所述的单链抗体、和/或所述的抗体-药物偶联物。

[0282] 在某些实施方案中,其中,(1)中所述的检测在肿瘤微环境中的细胞中CD39多肽的情况的步骤包括从个体中获得生物样本,将所述细胞与CD39多肽结合的抗体接触,并且检

测细胞表达CD39,其中所述生物样本包括肿瘤组织和/或邻近组织。

[0283] 表I本发明序列说明表

SEQ ID NO:	序列说明	序列
1.	huCD39 氨基酸序列	TQNKALPENVKYGIVLDAGSSHTSLYIYKWPAEKENDT GVVHQVEECRVKGGPGISKVQKVNEIGIYLTDCMERAR EVIPRSQHQETPVYLGATAGMRLLRMESEELADRVLDV VERSLSNYPDFDQGARIITGQEEGAYGWITINYLLGKFS QKTRWFSIVPYETNNQETFGALDLGGASTQVTFVPQNQ TIESPDNALQFRLYGKDYNVYTHSFLCYGKDQALWQK LAKDIQVASNEILRDPCFHPGYKKVVNVSDLYKTPCTK RFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSILELFNTSYCPYSQC AFNGIFLPLQGDFGAFSAFYFVMKFLNLTSEKVSQEKV TEMMKKFCAQPWEEIKTSYAGVKEKYLSEYCFSGTYIL SLLLQGYHFTADSWEHIFIGKIQGS DAGWTLGYMLNL TNMIPAEQPLSTPLSHSTYVAHHHHHHHHHH
2.	cynoCD39 氨基酸序列	MLFDSILSTVGLSKLVSVVSSPAAALS KSNVKTFC SKNI LAILGFSSIIAVIALLA VGLTQNKALPENIKYGIVLDAGSS HTSLYIYKWPAEKENDTGVVHQVEECRVKGGPGISKYV QKVNEIGIYLTDCMERAREVIPRSQHQETPVYLGATAG MRLLRMESEELADRVLDVVERSLSNYPDFDQGARIITG QEEGAYGWITINYLLGKFSQKTRWFSIVPYETNNQETFG ALDLGGASTQITFVPQNTTESPDNALQFRLYGKDYNV YTHSFLCYGKDQALWQKLAKDIQVASNEILRDPCFHPG YKKVVNVSDLYKTPCTKRFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQ CHQSVLELFNTSYCPYSQCAFNGIFLPLQGDFGAFSAF YFVMNFLNLTSEKVSQEKVTEMMKKFCSQPWEEIKTSY AGVKEKYLSEYCFSGTYILSLLLQGYHFTADSWEHIFI GKIQGS DAGWTLGYMLNLTNMIPAEQPLSTPLSHSTYV FLMVLFSVLVIVAIIGLLIFHKPSYFWKDMV
3.	201 hIgG2 VH 氨基酸序列	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSAASGFTFSDYGMHWV RQAPEKGLEWVAYISSGSSIMYADTVKGRFTISRDN KNTLFLQMASLRSED TAMYYCARDLYDHDVLDYWGQ GTTLTVSS
4.	201 hIgG2 VH 核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTG AAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACTTTCAGTACTATGGAATGCACTGGGT TCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGC ATACATTAGTAGTGGCAGTAGTATCATGTA CTATGCA GACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAC AATGCCAAGAACACCCTGTTCCTGCAAATGGCCAGTC TGAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTATTGTGCAAG GGACCTCTACTATGATCACGTCCTTGACTACTGGGGC CAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
5.	201 hIgG2、h201H3.1+h219L1.1 G2C、h201H3.1+h201L1.1dm ut G2C 或 M201 HuH1L1(D-E) G2C VH HCDR1 氨基酸序列	DYGMH

[0284]

[0285]

6.	201 hIgG2、h201H3.1+h219L1.1 G2C、h201H3.1+h201L1.1dm ut G2C 或 M201 HuH1L1(D-E) G2C VH HCDR2 氨基酸序列	YISSGSSIMYYADTVKG
7.	201 hIgG2、h201H3.1+h219L1.1 G2C、h201H3.1+h201L1.1dm ut G2C 或 M201 HuH1L1(D-E) G2C VH HCDR3 氨基酸序列	DLYYDHSVLDY
8.	201 hIgG2 VL 氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEIRGYLIWLQKQK PGGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSGSRGSDYSLTISSLES EDFADYYCLQYTSYPRTFGGGTKLEIK
9.	201 hIgG2 VL 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTATCTG CCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGGC AAGTCAGGAAATTCGTGGTTACTTAATTTGGCTTCAG CAGAAACCAGGTGGAACCTATAAACGCCTGATCTAC GCCGCATCCACTTTAGATTCTGGTGTCCCAAAGAGGT TCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCAC CATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTGCAGACTAT TACTGTCTACAATATACTAGTTATCCTCGGACGTTTCG GTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA
10.	201 hIgG2、h201H3.1+h201L1.1dm ut G2C 或 M201 HuH1L1(D-E) G2C VL LCDR1 氨基酸序列	RASQEIRGYLI
11.	201 hIgG2 VL LCDR2 氨基酸序列	AASLDS

[0286]

<p>12.</p>	<p>201 hIgG2、 h201H3.1+h 201L1.1dm ut G2C 或 M201 HuH1L1(D- E) G2C VL LCDR3 氨 基酸序列</p>	<p>LQYTSYPRT</p>
<p>13.</p>	<p>201 hIgG2 重链全长氨 基酸序列</p>	<p>EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSDYGMHWV RQAPEKGLEWVAYISSGSSIMYYADTVKGRFTISRDN KNTLFLQMASLRSEDTAMYYCARDLYDHDVLDYWGQ GTTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPMLDSDSGFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</p>

[0287]

<p>14.</p>	<p>201 hIgG2 重链全长核 苷酸序列</p>	<p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTG AAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACTTTCAGTGAATGCACTGGGT TCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGC ATACATTAGTAGTGGCAGTAGTATCATGTAATGCA GACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAC AATGCCAAGAACACCCTGTTCCCTGCAAATGGCCAGTC TGAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTATTGTGCAAG GGACCTCTACTATGATCACGTCCTTGACTACTGGGGC CAAGGCACCCTCTCACAGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGACCCTCCGTGTTTCTCTGGCTCCTTGCTCCAG ATCTACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGTTGTCTG GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCAGTGACCGTGTCTT GGAACAGCGGAGCTCTGACATCCGGAGTGACACCT TTCCAGCCGTGCTGCAGTCTTCCGGCCTGTATTCTCTG TCCTCCGTGGTGACCGTGCCTTCTTCCAACCTTCGGCA CCCAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCCTC CAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGCAAGTG TTGCGTCGAGTGCCCTCCTTGCCCAGCTCCTCCAGTG GCCGGACCTTCTGTGTTTCTGTTCCCCCTAAGCCTA AGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAAGTGA CTTGCGTGGTGGTGGACGTGTCTCACGAGGACCCCGA GGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCTAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTT CAACTCCACCTTCCGGGTGGTGTGCTGACAGTG GTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCTATCG AGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAGCCCAGAG AGCCTCAGGTGTACACACTGCCTCCTTCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACTTGCCTCGTG AAGGGATTCTACCCCTCCGACATCGCAGTCGAGTGG GAATCCAACGGCCAGCCCAGGACAACAACAAGACC ACCCCTCCTATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCCT GTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGTTGGCA GCAGGGCAACGTGTTCTTTCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGTC CCTGTCTCCCGCAAG</p>
<p>15.</p>	<p>201 hIgG2 轻链全长氨 基酸序列</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEIRGYLIWLQK PGGTIKRLIYAASLDVSGVPKRFSRSGSDYSLTISLES EDFADYYCLQYTSYPRTFGGGKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFRNGEC</p>

[0288]

16.	201 hIgG2 轻链全长核 苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTG CCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCTGGGC AAGTCAGGAAATTCGTGGTACTTAATTTGGCTTCAG CAGAAACCAGGTGGAACATTAACGCCTGATCTAC GCCGCATCCACTTTAGATTCTGGTGTCCCAAAGAGGT TCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTGAGATTATTCTCTCAC CATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTAT TACTGTCTACAATATACTAGTTATCCTCGGACGTTCG GTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAAGAACCCTGG CCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCTCCCTCCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGAACAGCCTCTGTCTGTGCTCCTCC TGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTCCAGT GGAAGGTGGACAACGCTCTGCAGAGCGGCAACTCTC AGGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGACTCCA CCTACTCCCTGTCTTCCACCCTGACCCTGTCTAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCAGGT GACACACCAGGGACTGTCTCTCCAGTGACCAAGTCC TTCAACCGCGGCGAGTGT
17.	216 hIgG2 VH 氨基酸 序列	EVQLVESGGGLVLPKPGGSLKLPKCAASGFTFSDYGMHWV RQAPEKGLEWVAYISSGSSIIYYADTVKGRFTISRDNK NTLFLQMTSLRSEDAMYYCARDLYYDHVLDYWGQG TTLTVAS
18.	216 hIgG2 VH 核苷酸 序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTG AAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCCCCTGTGCAGCCT CTGGATCACTTTCAGTGACTATGGAATGCACTGGGT TCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGC ATACATTAGTAGTGGCAGTAGTATCATCTACTATGCA GACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAC AATGCCAAGAACACCCTGTTCTGCAAATGACCAGTC TGAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAA GGGACCTCTACTATGATCACGTCCTTGACTATTGGGG CCAAGGCACCACTCTCACAGTCGCCTCA
19.	216 hIgG2 VH HCDR1 氨基酸序列	DYGMH
20.	216 hIgG2 VH HCDR2 氨基酸序列	YISSGSSIIYYADTVKG
21.	216 hIgG2 VH HCDR3 氨基酸序列	DLYYDHVLDY
22.	216 hIgG2 VL 氨基酸 序列	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLIWLQKPK DGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSGNRSYSLYSLTSSLES EDFADYYCLQYASYPRTFGGGTKLEIK
23.	216 hIgG2 VL 核苷酸 序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTG CCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCTGGGC AAGTCAGGAAATTAGTGGTACTTAATCTGGCTTCAG CAGAAACCAGATGGAACATTAACGCCTGATCTAC GCCGCATCCACTTTAGATTCTGGTGTCCCAAAGAGGT TCAGTGGCAATAGGTCTGGGTGAGATTATTCTCTCAC CATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTAT TACTGTCTACAATATGCTAGTTATCCTCGGACGTTCG GTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA
24.	216 hIgG2 VL LCDR1 氨基酸序列	RASQEISGYLI

25.	216 hIgG2 VL LCDR2 氨基酸序列	AASTLDS
26.	216 hIgG2 VL LCDR3 氨基酸序列	LQYASYPRT
27.	216 hIgG2 重链全长氨基酸序列	<p>EVQLVESGGGLVVKPGGSLKLP CAASGFTFSDYGMHWV RQAPEKGLEWVAYISSGSSII YADTVKGRFTISRDNAL NTLFLQMTSLRSEDAMYYC ARDLYYDHVLDYWGQG TTLTVASASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVTPSSNFGTQTYTCNVD HKPSNTKVDKTKVERKCC VECPPCPAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTFRVVSIVL TVVHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPAPIEKTIKTKG QPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWEVSNQGPENNY KTPPMLDSDGSSFLYS KLTVDKSRWQGNVVF SCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK</p>
[0289] 28.	216 hIgG2 重链全长核苷酸序列	<p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTG AAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCCCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACTTTCAGTGACTATGGAATGCACTGGGT TCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTTC ATACATTAGTAGTGCCAGTAGTATCATCTACTATGCA GACACAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGAC AATGCCAAGAACACCCTGTTCTGCAAATGACCAGTC TGAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAA GGGACCTCTACTATGATCACGTCCTTGACTATTGGGG CCAAGGCACCACTCTCACAGTCGCCTCAGCTAGCACC AAGGGACCCTCCGTGTTTCTCTGGCTCCTTGCTCCA GATCTACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGTGTCT GGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCAGTGACCGTGTCT TGGAACAGCGGAGCTCTGACATCCGGAGTGCACACC TTCCAGCCGTGCTGCAGTCTTCCGGCCTGTATTCTCT GTCCTCCGTGGTGACCGTGCCTTCTTCCAACCTCGGC ACCCAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCC TCCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGCAAG TGTTGCGTCGAGTGCCCTCCTTGCCAGCTCCTCCAG TGGCCGACCTTCTGTGTTTCTGTCCCCCTAAGCCT AAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCAGAAAGTG ACTTGCCTGGTGGTGGACGTGTCTCACGAGGACCCCG AGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCACAACGCTAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACCTCCGGGTGGTGTGACGTGCTGACAGT GGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCTATC GAGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAGCCCAGA GAGCCTCAGGTGTACACACTGCCTCCTTCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACTTGCTCGT GAAGGGATTCTACCCCTCCGACATCGCAGTCGAGTG GGAATCCAACGGCCAGCCCAGAACTACAAGAC CACCCCTCCTATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC CTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCCTTGGC AGCAGGGCAACGTGTTCTTTCAGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAAGAGCCTGT CCCTGTCTCCCGGCAAG</p>

[0290]

29.	216 hIgG2 轻链全长氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLIWLQQKP DGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSGNRSGSDYSLTISSLES EDFADYYCLQYASYPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
30.	216 hIgG2 轻链全长核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTG CCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGGC AAGTCAGGAAATTAGTGGTTACTTAATCTGGCTTCAG CAGAAACCAGATGGAAC TATTAACGCCTGATCTAC GCCGCATCCACTTTAGATTCTGGTGTCCAAAAAGGT TCAGTGGCAATAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCAC CATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTAT TACTGTCTACAATATGCTAGTTATCCTCGGACGTTCCG GTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAAAAGAACCCTGG CCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCTCCCTCCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGAACAGCCTCTGTCTGTGCCTCC TGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTCCAGT GGAAGGTGGACAACGCTCTGCAGAGCGGCAACTCTC AGGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGACTCCA CCTACTCCCTGTCTTCCACCCTGACCCTGTCTAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCTTGCAGAGGT GACACACCAGGGACTGTCTCTCCAGTGACCAAGTCC TTCAACCGCGGCGAGTGT
31.	217 hIgG2 VH 氨基酸 序列	EVQLVESGGGLVLPKPGGSLKLSCAASGFTFSDYGMHWV RQAPEKGLEWVAYISSGSSVIYYVDTVKGRFTISRDNA KNTLFLQMTSLRSED TAMYYCARDLYYDHVLD SWGQ GTTLTVSS
32.	217 hIgG2 VH 核苷酸 序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTG AAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACTTTCAGTGACTATGGAATGCACTGGGT TCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGC ATACATTAGTAGCGGCAGTAGTGTCATCTACTATGTA GACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAC AATGCCAAGAACACCCTGTTCCCTGCAAATGACCAGTC TGAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAA GGGACCTCTACTATGATCACGTCCTTGACTCCTGGGG CCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
33.	217 hIgG2 VH HCDR1 氨基酸序列	DYGMH
34.	217 hIgG2 VH HCDR2 氨基酸序列	YISSGSSVIYYVDTVKG
35.	217 hIgG2 VH HCDR3 氨基酸	DLYYDHVLD S
36.	217 hIgG2 VL 氨基酸 序列	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEIGGYLSWLQQK PDGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSGRSGSDYSLTISSLES EDFADYYCLQYASYPRTFGGGTKLEIK

[0291]

37.	217 hIgG2 VL 核苷酸 序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTG CCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGGC AAGTCAGGAAATTGGTGGTTACTTAAGCTGGCTTCAG CAGAAACCAGATGGA ACTATTA AACGCCTGATCTAC GCCGCATCCACTTTAGATTCTGGTGTCCAAAAAGGT TCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCAC CATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTAT TACTGTCTACAATATGCTAGTTATCCTCGGACGTTCCG GTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA
38.	217 hIgG2 VL LCDR1 氨基酸序列	RASQEIGGYLS
39.	217 hIgG2 VL LCDR2 氨基酸序列	AASTLDS
40.	217 VL HCDR3 氨 基酸序列	LQYASYPRT
41.	217 hIgG2 重链全长氨 基酸序列	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSDYGMHWV RQAPEKGLEWVAYISSGSSVIYYVDTVKGRFTISRDN KNTLFLQMTSLRSEDAMYYCARDLYYDHLVDSWGQ GTTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFLLYSLKLVTDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0292]

<p>42.</p>	<p>217 hIgG2 重链全长核 苷酸序列</p>	<p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTG AAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACTTTCAGTGAATGCACTGGGT TCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGC ATACATTAGTAGCGGCAGTAGTGTCTACTATGTA GACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAC AATGCCAAGAACACCCTGTTCCCTGCAAATGACCAGTC TGAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGCAA GGGACCTCTACTATGATCACGTCCTTGACTCCTGGGG CCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGCTAGCACC AAGGGACCCTCCGTGTTTCTCTGGCTCCTTGCTCCA GATCTACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGTTGTCT GGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCAGTGACCGTGTCT TGGAACAGCGGAGCTCTGACATCCGGAGTGACACACC TTCCAGCCGTGCTGCAGTCTTCCGGCCTGTATTCTCT GTCCTCCGTGGTGACCGTGCCTTCTTCCAACCTCGGC ACCCAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCC TCCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGCAAG TGTTGCGTCGAGTGCCCTCCTTGCCCAGTCTCTCCAG TGGCCGGACCTTCTGTGTTTCTGTTCCCCCTAAGCCT AAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCAGAAAGTG ACTTGCGTGGTGGTGGACGTGTCTCACGAGGACCCCG AGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCACAACGCTAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGCAGT TCAACTCCACCTTCCGGGTGGTGTGAGTGTGACAGT GGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCTATC GAGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAGCCCAGA GAGCCTCAGGTGTACACACTGCCTCCTTCCCGGGAGG AGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACTTGCCCTCGT GAAGGGATTCTACCCCTCCGACATCGCAGTCCGAGTG GGAATCCAACGGCCAGCCCAGAACTACAAGAC CACCCCTCCTATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC CTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCCTGGC AGCAGGGCAACGTGTTCTCTTGACGCGTGATGCACG AGGCCCTGCACAACCACTACACCAGAAAGAGCCTGT CCCTGTCTCCCGCAAG</p>
<p>43.</p>	<p>217 hIgG2 轻链全长氨 基酸序列</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEIGGYLSWLQK PDGTIKRLIYAASSTLDSGVPKRFSRSGSDYSLTISLES EDFADYYCLQYASYPRTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>

[0293]

44.	217 hIgG2 轻链全长核 苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTG CCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCCGGC AAGTCAGGAAATTGGTGGTACTTAAAGCTGGCTTAC CAGAAACCAGATGGAATATTAACGCCTGATCTAC GCCGCATCCACTTTAGATTCTGGTGTCCAAAAAGGT TCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCAC CATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTAT TACTGTCTACAATATGCTAGTTATCCTCGGACGTTCCG GTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAAGAACCCTGG CCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCTCCCTCCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGAACAGCCTCTGTCTGTGTGCCTCC TGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTCCAGT GGAAGGTGGACAACGCTCTGCAGAGCGGCAACTCTC AGGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGACTCCA CCTACTCCCTGTCTTCCACCCTGACCCTGTCTAAGGC CGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCAGAGGT GACACACCAGGGACTGTCTCTCCAGTGACCAAGTCC TTCAACCGCGGCGAGTGT
45.	219 hIgG2 VH 氨基酸 序列	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSDYGMHWV RQAPEKGLEWVAYISSGSSIRYYADTVKGRFTISRDNK NTLFLQMTSLRSEDTAIYYCARDLYYDHVLDYWGQGT TLTVSS
46.	219 hIgG2 VH 核苷酸 序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTG AAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACTTTCAGTGACTATGGAATGCATTGGGT TCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGC ATACATTAGTAGTGGCAGTAGTATCCGCTACTATGCA GACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAC AATGCCAAGAACACCCTGTTCCTGCAAATGACCAGTC TGCGGTCTGAGGACACGGCCATATATTACTGTGCAAG GGACCTCTACTATGATCACGTCCTTGACTACTGGGGC CAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
47.	219 hIgG2 VH HCDR1 氨基酸序列	DYGMH
48.	219 hIgG2 VH HCDR2 氨基酸序列	YISSGSSIRYYADTVKG
49.	219 hIgG2 VH HCDR3 氨基酸序列	DLYYDHVLDY
50.	219 hIgG2 VL 氨基酸 序列	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEVSGYLNWLQQ KPDGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSGRSGSDYSLTISSL ESEDFADYYCLQYASYPRTFGGGTKVEIK
51.	219 hIgG2 VL 核苷酸 序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTG CCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCCGGC AAGTCAGGAAGTTAGTGGTACTTAAACTGGCTTAC CAGAAGCCAGATGGAATATTAACGCCTGATCTAC GCCGCATCCACTTTAGATTCTGGTGTCCAAAAAGAGGT TCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCAC CATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTAT TACTGTCTACAATATGCTAGTTATCCTCGGACGTTCCG GTGGAGGTACCAAGGTGGAAATCAAG

[0294]

52.	219 hIgG2 或 h201H3.1+h 219L1.1 G2C VL LCDR1 氨 基酸序列	RASQEVSGYLN
53.	219 hIgG2 VL LCDR2 氨基酸序列	AASTLDS
54.	219 hIgG2 或 h201H3.1+h 219L1.1 G2C VL LCDR3 氨 基酸序列	LQYASYPRT
55.	219 hIgG2 重链全长氨 基酸序列	EVQLVESGGGLV ₁ PKGGSLKLSCAASGFTFSDYGMHWV RQAPEKGLEWVAYISSGSSIRYYADTVKGRFTISRDNAL NTLFLQMTSLRSEDTAIYYCARDLYYDHVLDYWGQGT TLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECP PPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTIVHVDWLNGLKPKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK

[0295]

<p>56.</p>	<p>219 hIgG2 重链全长核 苷酸序列</p>	<p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAGTG AAGCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTCACTTTCAGTGAATGCAATGGGT TCGTCAGGCTCCAGAGAAGGGGCTGGAGTGGGTTGC ATACATTAGTAGTGGCAGTAGTATCCGCTACTATGCA GACACAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAC AATGCCAAGAACACCCTGTTCCCTGCAAATGACCAGTC TGCGGTCTGAGGACACGGCCATATATTACTGTGCAAG GGACCTCTACTATGATCACGTCCTTGACTACTGGGGC CAAGGCACCCTCTCACAGTCTCCTCAGCTAGCACCA AGGGACCCTCCGTGTTTCTCTGGCTCCTTGCTCCAG ATCTACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGTTGTCTG GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCAGTGACCCTGTCTT GGAACAGCGGAGCTCTGACATCCGGAGTGACACCT TTCCAGCCGTGCTGCAGTCTTCCGGCCTGTATTCTCTG TCCTCCGTGGTGACCCTGTCCTTCTTCCAACCTTCGGCA CCCAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCCTC CAACACCAAGGTGGACAAGACCCTGGAGCGCAAGTG TTGCGTCGAGTGCCCTCCTTGCCCAGCTCCTCCAGTG GCCGGACCTTCTGTGTTTCTGTTCCCCCTAAGCCTA AGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAGAAGTGA CTTGCGTGGTGGTGGACGTGTCTCACGAGGACCCCGA GGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCTAAGACCAAGCCAGGGAGGAGCAGTT CAACTCCACCTTCCGGGTGGTGTGCTGACAGTG GTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCCTATCG AGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAGCCAGAG AGCCTCAGGTGTACACACTGCCTCCTTCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACTTGCTCGTG AAGGGATTCTACCCCTCCGACATCGCAGTCGAGTGG GAATCCAACGGCCAGCCCAGACAACAACAAGACC ACCCCTCCTATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCCT GTACTCCAAGCTGACCCTGGACAAGTCCCGTTGGCA GCAGGGCAACGTGTTCTTTCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGTC CCTGTCTCCCGGCAAG</p>
<p>57.</p>	<p>219 hIgG2 轻链全长氨 基酸序列</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEVSGYLNWLQQ KPDGTIKRLIYAASLDSGVPKRFSRSGSDYSLTISSL ESEDFADYYCLQYASYPRTFGGGKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>

[0296]

58.	219 hIgG2 轻链全长核 苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTG CCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCTGGGC AAGTCAGGAAGTTAGTGGTTACTTAAACTGGCTTCAG CAGAAGCCAGATGGAACCTATTAACGCCTGATCTAC GCCGCATCCACTTTAGATTCTGGTGTCCCAAAGAGGT TCAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCAGATTATTCTCTCAC CATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTAT TACTGTCTACAATATGCTAGTTATCCTCGGACGTTCCG GTGGAGGtACCAAGgTGGAAATcAAgAGAACCGTGGC CGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCTCCCTCCGACGAGC AGCTGAAGAGCGGAACAGCCTCTGTCTGTGTGCTCCT GAACAACCTTACCCCCGGGAGGCCAAGGTCCAGTG GAAGGTGGACAACGCTCTGCAGAGCGGCAACTCTCA GGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGACTCCAC CTACTCCCTGTCTTCCACCCTGACCCTGTCTAAGGCC GACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCAGAGGTG ACACACCAGGGACTGTCTCTCCAGTGACCAAGTCCT TCAACCGCGGCGAGTGT
59.	h201H3.1+h 219L1.1 G2C、 h201H3.1+h 201L1.1dm ut G2C 或 M201 HuH1L1(D- E) G2C VL LCDR2 氨 基酸序列	AASTLES
60.	h201H3.1+h 219L1.1 G2C 或 h201H3.1+h 201L1.1dm ut G2C VH 氨基酸序列	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSDYGMHWV RQAPGKGLEWVAYISSGSSIMYYADTVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLYDHYLDYWGQ GTTVTVSS
61.	h201H3.1+h 219L1.1 G2C VH 或 h201H3.1+h 201L1.1dm ut G2C VH 核苷酸序列	CAAGTGCAGCTCGTCGAAAGCGGAGGAGGCGTGGTG CAGCCCGGAAGGTCTCTGAGACTGAGCTGTGCTGCC AGCGGCTTCACTTTCAGCGACTACGGCATGCACTGGG TCAGACAAGCCCCGGCAAGGGACTGGAATGGGTCG CTtacATCAGCTCCGGCAGCAGCATCATGTACTACGCC GACacaGTGAAGGGAAGGTTACAATCTCTAGGGACA ACAGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACTCCCT CAGAGCCGAGGATACAGCTGTGTACTACTGCGCTAG GGATCTGTACTACGACCACGTGCTCGATTACTGGGGC CAAGGCACAACAGTGACAGTGAGCAGC
62.	h201H3.1+h 219L1.1 G2C VL 氨 基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQEVSGYLNWLQQ KPGKAIKRLIYAASSTLESVPSRFSGRSGSDYTLTISSL QPEDFATYYCLQYASYPRTFGQGTKVEIK

[0297]

63.	h201H3.1+h 219L1.1 G2C VL 核 苷酸序列	GACATCCAGATGACTCAGAGCCCAAGCTCTCTGAGC GCCAGCGTGGGAGATAGGGTCACAATCACTTGTAGG GCCAGCCAAGAGGTGAGCGGCTATCTGAATTGGCTC CAGCAGAAACCCGGCAAGGCCATCAAGAGACTGATC TATGCCGCCAGCaCTCTGgAGTCCGGAGTGCCATCTA GGTTCAGCGGCAGCAGAAGCGGCAGCGACTACACTC TCACAATCAGCTCCCTCCAGCCAGAAGACTTCGCCAC TTACTACTGTCTGCAGTATGCCAGCTACCCAAGGACT TTCGGACAGGGTACCAAGGTGGAGATCAAA
64.	h201H3.1+h 219L1.1 G2C 或 h201H3.1+h 201L1.1dm ut G2C 重 链全长氨基 酸序列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYGMHWV RQAPGKGLEWVAYISSGSSIMYYADTVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLYDHDVLDYWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPMMLDSDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0298]

<p>65.</p>	<p>h201H3.1+h 219L1.1 G2C 或 h201H3.1+h 201L1.1dm ut G2C 重 链全长核苷 酸序列</p>	<p>CAAGTGCAGCTCGTCGAAAGCGGAGGAGGCGTGGTG CAGCCCGGAAGGTCTCTGAGACTGAGCTGTGCTGCC AGCGGCTTCACTTTCAGCGACTACGGCATGCACTGGG TCAGACAAGCCCCGGCAAGGGACTGGAATGGGTCG CTTACATCAGCTCCGGCAGCAGCATCATGTACTACGC CGACACAGTGAAGGGAAGGTTACAATCTCTAGGGA CAACAGCAAGAACACACTCTATCTGCAGATGAACTC CCTCAGAGCCGAGGATACAGCTGTGTACTACTGCGCT AGGGATCTGTACTACGACCACGTGCTCGATTACTGGG GCCAAGGCACAACAGTGACAGTGAGCAGCGCTAGCA CCAAGGGACCCTCCGTGTTTCTCTGGCTCCTTGCTC CAGATCTACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGTTGT CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCAGTGACCGTGT CTTGGAACAGCGGAGCTCTGACATCCGGAGTGCACA CCTTTCAGCCGTGCTGCAGTCTTCCGGCCTGTATTCT CTGTCTCCGTGGTGACCGTGCCTTCTTCCAACCTTCG GCACCCAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGC CCTCCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCGCA AGTGTTCGCTCGAGTGCCTCCTTGCCAGCTCCTCC AGTGGCCGGACCTTCTGTGTTTCTGTTCCCCCCTAAG CCTAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCAAGAA GTGACTTTCGTGGTGGTGGACGTGTCTCACGAGGACC CCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCACAACGCTAAGACCAAGCCCAGGGAGGAGC AGTTCAACTCCACCTTCCGGGTGGTGTGCTGCTGAC AGTGGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGCTCC TATCGAGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCAGCC CAGAGAGCCTCAGGTGTACACTGCCTCCTTCCCGG GAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACTTGC CTCGTGAAGGGATTCTACCCCTCCGACATCGCAGTCG AGTGGGAATCCAACGGCCAGCCCAGAAACAACACTACA AGACCACCCCTCCTATGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTGACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCCGT TGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTTTCAGCGTGATGC ACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCC TGTCCCTGTCTCCCGCAAG</p>
<p>66.</p>	<p>h201H3.1+h 219L1.1 G2C 轻链 全长氨基酸 序列</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQEVSGYLNWLQQ KPGKAIKRLIYAASSTLESVPSRFSGRSGSDYTLTISSL QPEDFATYYCLQYASYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>

[0299]

67.	h201H3.1+h219L1.1 G2C 轻链全长核苷酸序列	GACATCCAGATGACTCAGAGCCCAAGCTCTCTGAGC GCCAGCGTGGGAGATAGGGTCACAATCACTTGTAGG GCCAGCCAAGAGGTGAGCGGCTATCTGAATTGGCTC CAGCAGAAACCCGGCAAGGCCATCAAGAGACTGATC TATGCCGCCAGCACTCTGGAGTCCGGAGTGCCATCTA GGTTCAGCGGCAGCAGAAGCGGCAGCGACTACACTC TCACAATCAGCTCCCTCCAGCCAGAAGACTTCGCCAC TACTACTGTCTGCAGTATGCCAGCTACCCAAGGACT TTCGGACAGGGTACCAAGGTGGAGATCAAAGAACC GTGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCTCCCTCCGA CGAGCAGCTGAAGAGCGGAACAGCCTCTGTCTGTG CCTCCTGAACAATTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTC CAGTGGAAGGTGGACAACGCTCTGCAGAGCGGCAAC TCTCAGGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGAC TCCACCTACTCCCTGTCTTCCACCCTGACCCTGTCTAA GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGA GGTGACACACCAGGGACTGTCTCTCCAGTGACCAA GTCCTTCAACCGCGGCGAGTGT
68.	h201H3.1+h201L1.1dm ut G2C VL 氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQEIRGYLIWLQOK PGKAIKRLIYAASSTLESVPSRFSRSGSDYTLTISSLQP EDFATYYCLQYTSYPRTFGQGTKVEIK
69.	h201H3.1+h201L1.1dm ut G2C VL 核苷酸序列	GACATCCAGATGACACAGTCCCCTAGCTCTCTGTCCG CCAGCGTGGGAGATAGGGTGACAATCACTTGTAGGG CCAGCCAAGAGATTAGGGGCTATCTGATCTGGCTGC AGCAGAAACCCGGCAAGGCCATCAAGAGGCTGATCT ACGCCGCCAGCACTCTGGAGAGCGGAGTCCCAAGCA GATTTTCCGGCAGCCGCTCCGGCAGCGATTACACTCT CACAATCAGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACT TACTACTGTCTGCAGTACACAAGCTACCCAAGGACAT TCGGCCAAGGCACTAAGGTGGAGATCAAA
70.	h201H3.1+h201L1.1dm ut G2C 轻链全长氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQEIRGYLIWLQOK PGKAIKRLIYAASSTLESVPSRFSRSGSDYTLTISSLQP EDFATYYCLQYTSYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
71.	h201H3.1+h201L1.1dm ut G2C 轻链全长核苷酸序列	GACATCCAGATGACACAGTCCCCTAGCTCTCTGTCCG CCAGCGTGGGAGATAGGGTGACAATCACTTGTAGGG CCAGCCAAGAGATTAGGGGCTATCTGATCTGGCTGC AGCAGAAACCCGGCAAGGCCATCAAGAGGCTGATCT ACGCCGCCAGCACTCTGGAGAGCGGAGTCCCAAGCA GATTTTCCGGCAGCCGCTCCGGCAGCGATTACACTCT CACAATCAGCTCTCTGCAGCCAGAGGACTTCGCCACT TACTACTGTCTGCAGTACACAAGCTACCCAAGGACAT TCGGCCAAGGCACTAAGGTGGAGATCAAAGAACC TGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCTCCCTCCGAC GAGCAGCTGAAGAGCGGAACAGCCTCTGTCTGTGTC CTCCTGAACAATTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTC AGTGGAAGGTGGACAACGCTCTGCAGAGCGGCAACT CTCAGGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGACT CCACCTACTCCCTGTCTTCCACCCTGACCCTGTCTAA GGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGCGA GGTGACACACCAGGGACTGTCTCTCCAGTGACCAA GTCCTTCAACCGCGGCGAGTGT

[0300]

72.	M201 HuH1L1(D-E) G2C VH 氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWV RQAPGKGLEWVSYISSGSSIMYYADTVKGRFTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLYDHVLDYWGQ GTLTSS
73.	M201 HuH1L1(D-E) G2C VH 核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGCCTGGTG CAGCCCGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCC AGCGGCTTCACCTCAGCGACTACGGCATGCACTGGG TGAGACAGGCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGA GCTACATCAGCAGCGGCAGCAGCATCATGTACTACG CCGACACCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAGAG ACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGACTACTGCG CCAGAGACCTGTACTACGACCACGTGCTGGACTACTG GGCCAGGGCACCCCTGCTGACCGTGAGCAGC
74.	M201 HuH1L1(D-E) G2C VL 氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQEIRGYLIWLQK PGGAIKRLIYAASSTLESVPSRFSRSGTDFTLTISSLQ P EDFATYYCLQYTSYPRTFGGGTKVEIK
75.	M201 HuH1L1(D-E) G2C VL 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGC GCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAGA GCCAGCCAGGAGATCAGAGGGCTACCTGATCTGGCTG CAGCAGAAGCCCGGCGGCCATCAAGAGACTGATC TACGCCGCCAGCACCCCTGGAGAGCGGCGTCCCAGC AGATTCAGCGGCAGCAGAAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGCCTGCAGTACACCAGTACCCAGAA CCTTCGGCGGCGGtACCAAGGTGGAGATCAAG
76.	M201 HuH1L1(D-E) G2C 重 链全长氨基 酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWV RQAPGKGLEWVSYISSGSSIMYYADTVKGRFTISRDN KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLYDHVLDYWGQ GTLTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKCCVECP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSV LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0301]

<p>77.</p>	<p>M201 HuHIL1(D- E) G2C 重 链全长核苷 酸序列</p>	<p>GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCCGGCCTGGTG CAGCCCGGCGGCAGCCTGAGACTGAGCTGCGCCGCC AGCGGCTTCACCTTCAGCGACTACGGCATGCACTGGG TGAGACAGGCCCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGA GCTACATCAGCAGCGGCAGCAGCATCATGTACTACG CCGACACCGTGAAGGGCAGATTCACCATCAGCAGAG ACAACGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCG CCAGAGACCTGTACTACGACCACGTGCTGGACTACTG GGGCCAGGGCACCCCTGCTGACCGTGAGCAGCGCTAG CACCAAGGGACCCCTCCGTGTTTCTCTGGCTCCTTGC TCCAGATCTACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGTT GTCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCAGTGACCGT GTCTTGGAACAGCGGAGCTCTGACATCCGGAGTGCA CACCTTCCAGCCGTGCTGCAGTCTTCCGGCCTGTAT TCTCTGTCCTCCGTGGTGACCGTGCCTTCTTCCAATT CGGCACCCAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAA GCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGCG CAAGTGTTGCGTTCGAGTGCCTTCCTTGCCCAGCTCCT CCAGTGGCCGGACCTTCTGTGTTTCTGTTCCCCCCTA AGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCAG AAGTGACTTGCGTGGTGGTGGACGTGTCTCACGAGG ACCCCGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCG TGGAGGTGCACAACGCTAAGACCAAGCCCAGGGAGG AGCAGTTCAACTCCACCTTCCGGGTGGTGTCAGTGCT GACAGTGGTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCAGC TCCTATCGAGAAGACCATCTCCAAGACCAAGGGCCA GCCCAGAGAGCCTCAGGTGTACACACTGCCTCCTTCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACT TGCCTCGTGAAGGGATTCTACCCCTCCGACATCGCAG TCGAGTGGGAATCCAACGGCCAGCCCAGAGAACA ACAAGACCACCCCTCCTATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGACAAGTCC CGTTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTTTCAGCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGA GCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG</p>
<p>78.</p>	<p>M201 HuHIL1(D- E) G2C 轻 链全长氨基 酸序列</p>	<p>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQEIRGYLIWLQK PGGAIKRLIYAASSTLESVPSRFSRSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCLQYTSYPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</p>

[0302]	79.	M201 HuHIL1(D- E) G2C 轻 链全长核苷 酸序列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAGC GCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGCAGA GCCAGCCAGGAGATCAGAGGCTACCTGATCTGGCTG CAGCAGAAGCCCGGCGGCCATCAAGAGACTGATC TACGCCGCCAGCACCCCTGGAGAGCGGCGTGCCAGC AGATTCAGCGGCAGCAGAAGCGGCACCGACTTCACC CTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGCCTGCAGTACACCAGCTACCCAGAA CCTTCGGCGGCGGtACCAAGGTGGAGATCAAGAGAA CCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTTCATCTTCCCTCCCTCC GACGAGCAGCTGAAGAGCGGAACAGCCTCTGTCTGTG TGCCTCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGG TCCAGTGGAAGGTGGACAACGCTCTGCAGAGCGGCA ACTCTCAGGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGG ACTCCACCTACTCCCTGTCTTCCACCCTGACCCTGTCT AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTTGC GAGGTGACACACCAGGGACTGTCTCTCCAGTGACC AAGTCCTTCAACCGCGGCGAGTGT
--------	-----	-----------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

附图说明

- [0303] 图1显示CD39嵌合抗体与可溶性huCD39蛋白结合能力测定；
- [0304] 图2显示CD39嵌合抗体与天然CD39蛋白结合能力测定；
- [0305] 图3显示CD39嵌合抗体对细胞表面ATPase活性的阻断能力；
- [0306] 图4显示CD39人源化抗体与可溶性huCD39蛋白结合能力测定；
- [0307] 图5显示CD39人源化抗体与细胞表面huCD39蛋白结合能力测定；
- [0308] 图6显示CD39人源化抗体对细胞表面ATPase活性的阻断能力；
- [0309] 图7显示CD39人源化抗体对ATP介导的人CD4+T细胞增殖抑制的逆转作用；
- [0310] 图8显示CD39人源化抗体对ATP介导的人CD8+T细胞增殖抑制的逆转作用；
- [0311] 图9显示CD39人源化抗体逆转CD4+T细胞释放IFN- γ 的能力；
- [0312] 图10显示CD39人源化抗体介导的CD39内吞的作用；
- [0313] 图11显示CD39人源化抗体对DC细胞的活化作用；
- [0314] 图12显示CD39人源化抗体在MOLP-8异种移植模型上的药效评价；
- [0315] 图13显示CD39人源化抗体在MOLP-8异种移植模型中对MOLP-8的肿瘤生长抑制作用；
- [0316] 图14显示CD39人源化抗体在IM-9异种移植瘤模型中对IM-9的肿瘤生长抑制作用。
- [0317] 详细说明
- [0318] 定义
- [0319] 为更容易地理解本说明书,首先定义某些术语。其他定义陈述于说明书通篇中。
- [0320] 人CD39,也称为NTPdase1,ENTPD1,ATPDase和血管ATP二磷酸水解酶,国际酶学委员会编号EC 3.6.1.5,具有ATPase活性。CD39将细胞外ATP和ADP水解为AMP,AMP被5'外核苷酸酶进一步转化为腺苷。Genbank中显示了人CD39成熟多肽链的氨基酸序列,登录号为P49961。
- [0321] 如本文所使用的术语“抗体”可包括完整抗体及其任何抗原结合片段(即“抗原结合部分”)或单链。在一个实施方案中,“抗体”指包含藉由二硫键互连的至少两个重(H)链及

两个轻(L)链的糖蛋白或其抗原结合部分。每一重链包含重链可变区(在本文中缩写为VH)及重链恒定区。在某些天然存在的IgG、IgD及IgA抗体中,重链恒定区包含三个结构域,CH1、CH2及CH3。在某些天然存在的抗体中,每一轻链包含轻链可变区(在本文中缩写为VL)及轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域CL。可将VH及VL区进一步细分成超变区(称为互补决定区(CDR))及更保守的区域(称为框架区(FR)),二者间杂排列。在本文中,VH区的CDR缩写为HCDR,即VH区的三个CDR可以缩写为HCDR1、HCDR2、HCDR3;VL区的CDR缩写为LCDR,即VL区的三个CDR可以缩写为LCDR1、LCDR2、LCDR3。每一VH及VL由三个CDR及四个FR构成,其自氨基末端至羧基末端按下列顺序布置:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链及轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)及经典补体系统的第一组分(C1q))的结合。

[0322] 抗体的重链可或可不含末端赖氨酸(K)或末端甘氨酸及赖氨酸(GK)。因此,本文所提供的任何重链序列及重链恒定区序列可以以GK或K结尾,或缺少K或GK,无论该序列的最后一个氨基酸为何。这是因为末端的赖氨酸,有时是甘氨酸与赖氨酸,在抗体表达期间会被切去。

[0323] 抗体通常以高亲和力特异性结合至其同源抗原,高亲和力由 10^{-7} M至 10^{-11} M或更小的解离常数(K_D)所反映。通常认为大于约 10^{-6} M的任何 K_D 指示非特异性结合。如本文所使用的,“特异性结合”至抗原的抗体指以高亲和力结合至抗原且实质上相同的抗原、但不以高亲和力结合至不相关抗原的抗体,高亲和力意指具有 10^{-7} M或更小、优选 10^{-8} M或更小、甚至更优选 5×10^{-9} M或更小、且最佳介于 10^{-8} M与 10^{-10} M之间或更小的 K_D 。若抗原展现与给定抗原的高度序列同一性,例如若其展现与给定抗原的序列至少80%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%或更大的序列同一性,则该抗原与给定抗原“实质上相同”。免疫球蛋白可来自普遍已知同型中的任一者,包括(但不限于)IgA、分泌性IgA、IgG及IgM。IgG同型在某些物种中分成多个子类:在人中分成IgG1、IgG2、IgG3及IgG4,在小鼠中分成IgG1、IgG2a、IgG2b及IgG3。在某些实施方案中,本文所述抗CD39抗体具有人IgG1或IgG2子型。免疫球蛋白(例如人IgG1)以若干异型存在,其彼此相差至多几个氨基酸。举例而言,“抗体”可包括天然存在的及非天然存在的抗体;单克隆及多株抗体;嵌合及人源化抗体;人及非人抗体;全合成抗体;及单链抗体。

[0324] 如本文所使用,术语抗体的“抗原结合部分”指抗体的保留特异性结合至抗原(例如人CD39)的能力的一个或多个片段。已显示,抗体的抗原结合功能可由全长抗体的片段来实施。抗体(例如本文所述的抗CD39抗体)的“抗原结合部分”这一术语所涵盖的结合片段的实例包括(i)Fab片段,其是由VL、VH、CL及CH1结构域所组成的单价片段;(ii) $F(ab')_2$ 片段,其是包含藉由二硫桥在铰链区处连接的两个Fab片段的二价片段;(iii)Fd片段,其由VH及CH1结构域组成;(iv)Fv片段,其由抗体的一条单臂的VL及VH结构域组成,(v)dAb片段(Ward等人(1989)Nature 341:544-546),其由VH结构域组成;及(vi)分离的互补决定区(CDR),或(vii)两个或更多个分离的CDR的组合,这些CDR可视情况藉由合成接头连结。另外,尽管Fv片段的两个结构域VL及VH由不同的基因编码,但其可利用重组方法藉由合成接头来连结这些结构域,使它们能够被制备成为单一蛋白链,其中VL及VH区配对形成单价分子(称为单链Fv(scFv));参见例如Bird等人,(1988)Science 242:423-426;及Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883)。这些单链抗体亦欲涵盖于术语抗体的“抗原结

合部分”内。这些及其他潜在构建体阐述于Chan及Carter(2010)Nat.Rev.Immunol.10:301。这些抗体片段系使用本领域技术人员已知的习用技术来获得,并且从这些片段中筛选可以按照与完整抗体相同的方式使用者。抗原结合部分可通过重组DNA技术或通过酶或化学裂解完整免疫球蛋白来产生。

[0325] 术语“保守修饰形式的氨基酸序列”指这样的氨基酸修饰,它不显著影响或改变包含该氨基酸序列的抗体的结合特性,该修饰包括氨基酸置换、增加和缺失。修饰可通过例如定点诱变和PCR介导的诱变等标准技术引入本发明的抗体中。保守氨基酸置换系其中的氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基替换的置换。在本领域中已经确定具有相似侧链的氨基酸残基家族。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(如赖氨酸、精氨酸、组氨酸),具有酸性侧链的氨基酸(如天冬氨酸、谷氨酸),具有不带电的极性侧链的氨基酸(如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸),具有非极性侧链的氨基酸(如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸),具有 β -支化侧链的氨基酸(如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)、和具有芳香侧链的氨基酸(如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此,本发明的抗体的CDR区中的一个或多个氨基酸残基可以被来自相同侧链家族的其他氨基酸残基替代,并且使可用此处说明的功能测定方法对经改变的抗体的保留功能进行测试。优选的是,保守修饰在数目上不超过1个或2个。

[0326] “双特异性”或“双功能抗体”是具有两个不同重链/轻链对、从而产生特异性针对不同抗原的两个抗原结合位点的人工杂合抗体。双特异性抗体可通过多种方法(包括杂交瘤融合或连接Fab'片段)来产生。例如,参见Songsivilai及Lachmann, Clin.Exp.Immunol.79:315-321(1990);Kostelny等人, J.Immunol.148,1547-1553(1992)。

[0327] 如本文所使用,术语“单克隆抗体”指展示针对特定表位的单一结合特异性及亲和力的某一抗体,或者是抗体组合物,其中抗体组合物中的所有的抗体皆展示针对特定表位的单一结合特异性及亲和力。通常,这些单克隆抗体将源自单一抗体编码细胞或核酸,且将在不有意引入任何序列变化的条件下增殖。因此,术语“人单克隆抗体”指具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区、及任选的恒定区的单克隆抗体。在一个实施方案中,人单克隆抗体是通过例如通过融合来自转基因或转染色体非人动物(例如具有包含人重链转基因及轻链转基因的基因组的转基因小鼠)获得的B细胞与永生细胞获得的杂交瘤产生的。

[0328] 如本文所使用的,术语“重组人抗体”包括通过重组方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体,例如(a)自对人免疫球蛋白基因转基因或转染色体的动物(例如小鼠)或自其制备的杂交瘤分离的抗体,(b)自经转化以表达该抗体的宿主细胞,例如自转染瘤分离的抗体,(c)自重组、组合人抗体文库分离的抗体,及(d)通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他方式制备、表达、产生或分离的抗体。这些重组人抗体包含利用具体人种系免疫球蛋白序列且由种系基因编码、但包括在例如抗体成熟期间发生的后续重排及突变的可变区及恒定区。如本领域已知(例如,参见Lonberg(2005)Nature Biotech.23(9):1117-1125),可变区含有由重排以形成特异性针对外源抗原的抗体的不同基因编码的抗原结合结构域。除重排之外,可变区可进一步经多个单一氨基酸变化(称为体细胞突变或超突变)修饰以增加抗体对外源抗原的亲和力。恒定区将进一步因应抗原而改变(即同型切换)。因此,因应抗原的编码轻链及重链免疫球蛋白多肽的经重排及体细胞突变的核酸序列可与原始种系序列不相同,但将实质上相同或相似(即具有至少80%同一性)。

[0329] “人”抗体 (HuMAb) 指具有这样的可变区的抗体: 可变区中的框架区及CDR区皆源自人种系免疫球蛋白序列。另外, 若抗体含有恒定区, 则恒定区亦源自人种系免疫球蛋白序列。本文所述抗体可包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基 (例如, 通过体外随机诱变或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。然而, 如本文所使用的, 术语“人抗体”并不欲包括源自另一哺乳动物物种 (例如小鼠) 种系的CDR序列已移植至人框架序列上的抗体。“人”抗体与“全人”抗体两个术语以同义使用。

[0330] “人源化”抗体指这样的抗体, 其中, 非人抗体的CDR结构域以外的一些、大部分或所有氨基酸被源自人免疫球蛋白的相应氨基酸替代。在抗体的人源化形式的一个实施方案中, CDR结构域以外的一些、大部分或所有氨基酸已被来自人免疫球蛋白的氨基酸替代, 而一个或多个CDR区内的一些、大部分或所有氨基酸未发生变化。可容许存在氨基酸的小添加、缺失、插入、取代或修饰, 只要其不消除抗体结合具体抗原的能力即可。“人源化”抗体保留类似于原始抗体的抗原特异性的抗原特异性。

[0331] “嵌合抗体”指可变区源自一个物种且恒定区源自另一物种的抗体, 例如可变区源自小鼠抗体且恒定区源自人抗体的抗体。

[0332] “经修饰的重链恒定区”指包含恒定结构域CH1、铰链、CH2及CH3的重链恒定区, 其中一个或多个恒定结构域来自不同同型 (例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。在某些实施方案中, 经修饰的恒定区包括人IgG2 CH1结构域及融合至人IgG1 CH2结构域的人IgG2铰链及人IgG1 CH3结构域。在某些实施方案中, 这些经修饰恒定区亦包括相对于野生型氨基酸序列, 一个或多个结构域内的氨基酸修饰。

[0333] 如本文所使用的, “同型”指由重链恒定区基因编码的抗体类别 (例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE抗体)。

[0334] “异型”指特定同型群内的天然存在的变体, 这些变体相差几个氨基酸 (例如, 参见Jefferis等人 (2009) mAbs 1:1)。本文所述抗体可具有任何异型。

[0335] 除非本文在别处另有说明, 否则所有氨基酸编号均根据Kabat系统的EU索引 (Kabat, E.A. 等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公布第91-3242号)。

[0336] “识别抗原的抗体”及“特异性针对抗原的抗体”在本文中可与术语“特异性结合至抗原的抗体”互换使用。

[0337] “效应物功能”指抗体Fc区与Fc受体或配体的相互作用, 或源自其的生物化学事件。示例性“效应物功能”包括C1q结合、补体依赖性细胞毒性 (CDC)、Fc受体结合、Fc γ R介导的效应物功能 (例如ADCC及抗体依赖性细胞介导的吞噬作用 (ADCP)) 及下调细胞表面受体 (例如B细胞受体; BCR)。这些效应物功能通常需要组合Fc区与结合结构域 (例如抗体可变结构域)。

[0338] “Fc受体”或“FcR”是结合至免疫球蛋白的Fc区的受体。结合至IgG抗体的FcR包括Fc γ R家族的受体, 包括这些受体的等位基因变体及可变剪接形式。Fc γ R家族由三种活化性受体 (在小鼠中为Fc γ RI、Fc γ RIII及Fc γ RIV; 在人类中为Fc γ RIA、Fc γ RIIA及Fc γ RIII A) 及一种抑制性受体 (Fc γ RII B) 组成。人Fc γ R的多种特性概述于表A中。大部分固有效应细胞类型共表达一种或多种活化Fc γ R及抑制性Fc γ RII B, 而天然杀伤 (NK) 细胞选择性表达一种活化Fc受体 (小鼠中的Fc γ RIII及人中的Fc γ RIII A), 但不表达小鼠及人中的抑制性

Fc γ R II B。人IgG1结合至大部分人Fc受体且认为其所结合的活化Fc受体类型等效于鼠类IgG2a。

[0339] 表A. 人Fc γ R的特性

Fc γ	等位基因变体	对人 IgG 的亲合力	同型偏好性	细胞分布
Fc γ RI	未阐述	高 (K _D 约 10nM)	IgG1=3>4>>2	单核细胞、巨噬细胞、活化嗜中性细胞、树突细胞
Fc γ RIIA	H131	低至中等	IgG1>3>2>4	嗜中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞、血小板
	R131	低	IgG1>3>4>2	
Fc γ RIIA	V158	中等	IgG1=3>>4>2	NK 细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞
	F158	低	IgG1=3>>4>2	
Fc γ RIIB	I232	低	IgG1=3=4>2	B 细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞
	T232	低	IgG1=3=4>2	

[0341] “铰链”、“铰链结构域”或“铰链区”或“抗体铰链区”指重链恒定区的连结CH1结构域与CH2结构域且包括铰链之上部分、中间部分及下部分的结构域 (Roux 等人, J. Immunol. 1998 161:4083)。铰链提供抗体的结合区域与效应物区域之间的不同柔性且亦提供两个重链恒定区之间的分子间二硫键连接的位点。

[0342] 术语“铰链”包括野生型铰链以及其变体 (例如非天然存在的铰链或经修饰铰链)。例如, 术语“IgG2铰链”包括野生型IgG2铰链及具有1个、2个、3个、4个、5个、1-3个、1-5个、3-5个和/或至多5个、4个、3个、2个或1个突变 (例如取代、缺失或添加) 的变体。

[0343] 术语“CH1结构域”指将可变结构域与重链恒定结构域中的铰链连接的重链恒定区。术语“CH1结构域”包括野生型CH1结构域以及其变体 (例如非天然存在的CH1结构域或经修饰的CH1结构域)。例如, 术语“CH1结构域”包括野生型CH1结构域及其具有1个、2个、3个、4个、5个、1-3个、1-5个、3-5个和/或至多5个、4个、3个、2个或1突变 (例如取代、缺失或添加) 的变体。

[0344] 示例性CH1结构域包括具有改变抗体的生物活性 (例如ADCC、CDC或半衰期) 的突变的CH1结构域。本文提供影响抗体生物活性的CH1结构域修饰。

[0345] 术语“CH2结构域”指连接重链恒定结构域中的铰链与CH3结构域的重链恒定区。术语“CH2结构域”包括野生型CH2结构域以及其变体 (例如非天然存在的CH2结构域或经修饰的CH2结构域)。例如, 术语“CH2结构域”包括野生型CH2结构域及其具有1个、2个、3个、4个、5个、1-3个、1-5个、3-5个和/或至多5个、4个、3个、2个或1个突变 (例如取代、缺失或添加) 的变体。示例性CH2结构域包括具有改变抗体的生物活性 (例如ADCC、CDC或半衰期) 的突变的CH2结构域。

[0346] 术语“CH3结构域”指在重链恒定结构域中为CH2结构域的C末端的重链恒定区。术语“CH3结构域”包括野生型CH3结构域以及其变体 (例如非天然存在的CH3结构域或经修饰的CH3结构域)。例如, 术语“CH3结构域”包括野生型CH3结构域及其具有1个、2个、3个、4个、5

个、1-3个、1-5个、3-5个和/或至多5个、4个、3个、2个或1个突变(例如取代、缺失或添加)的变体。示例性CH3结构域包括具有改变抗体的生物活性(例如ADCC、CDC或半衰期)的突变的CH3结构域。本文提供影响抗体生物活性的CH3结构域修饰。

[0347] “CL结构域”指轻链的恒定结构域。术语“CL结构域”包括野生型CL结构域及其变体。

[0348] “天然序列Fc区”或“天然序列Fc”包含与自然界中发现的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。天然序列人Fc区包括天然序列人IgG1Fc区;天然序列人IgG2Fc区;天然序列人IgG3Fc区;及天然序列人IgG4Fc区以及其天然变体。天然序列Fc包括Fc的多个异型(例如,参见Jefferis等人(2009)mAbs 1:1)。

[0349] 术语“表位”或“抗原决定簇”指抗原(例如CD39)上免疫球蛋白或抗体特异性结合的位点。蛋白质抗原内的表位可自连续氨基酸(通常为线性表位)或通过蛋白质的三级折叠并置的非连续氨基酸二者形成(通常为构象表位)。在暴露于变性溶剂时,通常但不始终保留自连续氨基酸形成的表位,而在用变性溶剂处理时通常丢失由三级折叠形成的表位。在独特空间构象中,表位通常包括至少3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个或15个氨基酸。确定由给定抗体结合表位的方法(即表位定位)为本领域所熟知,且包括例如免疫印迹及免疫沉淀分析,其中测试重叠或连续肽(例如来自CD39)与给定抗体(例如抗CD39抗体)的反应性。确定表位的空间构象的方法包括本领域中的技术及那些本文所述者,例如x射线结晶学、2维核磁共振及HDX-MS(例如,参见Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology,第66卷,G.E.Morris编辑(1996))。

[0350] 术语“表位定位”指鉴定抗原上参与抗体-抗原识别的分子决定簇的方法。

[0351] 关于两种或更多种抗体的术语“结合至相同表位”意指这些抗体结合至氨基酸残基的同一区段,如通过给定方法所确定。用于确定抗体是否结合至与本文所述抗体“相同的CD39上的表位”的技术包括例如表位定位方法,例如抗原:抗体复合物晶体的x射线分析(其提供表位的原子解析度)及氢/氘交换质谱法(HDX-MS)。其他方法监测抗体与抗原片段(例如蛋白水解片段)或抗原的突变变化形式的结合,其中由于抗原序列内氨基酸残基的修饰所致的结合损失通常视为可指示表位组分(例如丙氨酸扫描诱变-Cunningham及Wells(1985)Science 244:1081)。另外,亦可使用表位定位的计算组合方法。这些方法取决于所关注抗体自组合噬菌体展示肽文库亲和分离特异性短肽的能力。

[0352] “与另一抗体竞争与靶结合”的抗体指抑制(部分抑制或完全抑制)另一抗体与靶的结合的抗体。可使用已知竞争实验(例如实施例所述的那些)来确定两种抗体是否彼此竞争结合至靶,即一种抗体是否抑制另一抗体与靶的结合以及抑制程度。在某些实施方案中,抗体与另一抗体竞争与靶的结合,且抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的该结合。抑制或竞争的程度可依赖于哪种抗体为“封闭抗体”(即先与靶一起温育的冷抗体)而不同。竞争测定可如例如以下文献中所述来实施:Ed Harlow及David Lane,Cold Spring Harb Protoc;2006;doi:10.1101/pdb.prot4277或“UsingAntibodies”,Ed Harlow及David Lane,Cold Spring Harbor Laboratory Press,ColdSpring Harbor,NY,USA 1999的第11章。竞争性抗体结合至相同表位、重叠表位或毗邻表位(例如,由位阻作用所证实的)。

[0353] 其他竞争性结合测定包括:固相直接或间接放射性免疫测定(RIA)、固相直接或间

接酶免疫测定 (EIA)、夹心竞争测定 (参见Stahli等人, *Methods in Enzymology* 9:242 (1983)); 固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA (参见Kirkland等人, *J. Immunol.* 137:3614 (1986)); 固相直接标记测定、固相直接标记夹心分析 (参见Harlow及Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press (1988)); 使用I-125标记的固相直接标记RIA (参见Morel等人, *Mol. Immunol.* 25 (1):7 (1988)); 固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA (Cheung等人, *Virology* 176:546 (1990)); 及直接标记RIA。(Moldenhauer等人, *Scand. J. Immunol.* 32:77 (1990))。

[0354] 如本文所使用,术语“特异性结合 (specific binding)”、“选择性结合 (selective binding)”、“选择性结合 (selectively binds)”及“特异性结合 (specifically binds)”指抗体结合至预定抗原上的表位但不结合至其他抗原。通常,抗体 (i) 当在BIACORE®2000表面等离子共振仪器中通过例如使用预定抗原 (例如重组人CD39) 作为分析物及抗体作为配体的表面等离子共振 (SPR) 技术或抗体与抗原阳性细胞的结合的Scatchard分析测定时,以约小于 10^{-7} M、例如约小于 10^{-8} M、 10^{-9} M或 10^{-10} M或甚至更小的平衡解离常数 (KD) 结合,及 (ii) 结合至预定抗原且亲和力系其与除预定抗原或密切相关抗原外的非特异性抗原 (例如BSA、酪蛋白) 结合的亲和力的至少两倍。因此,除非另有指示,否则“特异性结合至人CD39”的抗体指以 10^{-7} M或更小、例如约小于 10^{-8} M、 10^{-9} M或 10^{-10} M或甚至更小的KD结合至可溶性或细胞结合的人CD39的抗体。“与食蟹猴CD39交叉反应”的抗体指以 10^{-7} M或更小、例如小于 10^{-8} M、 10^{-9} M或 10^{-10} M或甚至更小的KD结合至食蟹猴CD39的抗体。在某些实施方案中,在标准结合分析中,不与来自非人物种的CD39交叉反应的抗体展现针对这些蛋白质基本上不可检测的结合。

[0355] 如本文所使用的,术语“Kassoc”或“Ka”欲指具体抗体-抗原相互作用的缔合速率常数 (association rate constant),而如本文所使用,术语“Kdis”或“Kd”欲指具体抗体-抗原相互作用的解离速率常数 (dissociation rate constant)。如本文所使用,术语“ K_D ”欲指平衡解离常数,其系自Kd对Ka的比率 (即Kd/Ka) 获得且以摩尔浓度 (M) 表示。可使用本领域充分确立的方法测定抗体的 K_D 值。测定抗体的 K_D 的优选方法系通过使用表面等离子共振,优选使用生物传感器系统,例如Biacore®表面等离子共振系统或流式细胞术或Scatchard分析。

[0356] 术语“EC50”在使用抗体或其抗原结合片段的体外或体内分析背景下指诱导50%最大反应,即介于最大反应与基线之间之中途的反应的抗体或其抗原结合部分的浓度。

[0357] 如本文所使用的术语“天然存在”在应用于目标时指可在自然界中发现目标的事实。例如,存在于可自自然界来源分离且尚未在实验室中经人有意修饰的生物体 (包括病毒) 中的多肽或多核苷酸序列是天然存在的。

[0358] “多肽”指包含至少两个连续连接的氨基酸残基的链,且链的长度无上限。蛋白质中之一或多个氨基酸残基可含有修饰,例如 (但不限于) 糖基化、磷酸化或二硫键。“蛋白质”可包含一个或多个多肽。

[0359] 如本文所使用,术语“核酸分子”意欲包括DNA分子及RNA分子。核酸分子可为单链或双链,且可为cDNA。亦提供本文所述SEQ ID NOs中所述序列的“保守序列修饰”,即不消除由核苷酸序列编码或含有氨基酸序列的抗体与抗原的结合的核苷酸及氨基酸序列修饰。这些保守序列修饰包括保守核苷酸及氨基酸取代以及核苷酸及氨基酸添加及缺失。例如,可

通过本领域已知的标准技术(例如定点诱变及PCR介导的诱变)将修饰引入本文所述的SEQ ID N0s中。保守序列修饰包括保守氨基酸取代,其中氨基酸残基被替换为具有类似侧链的氨基酸残基。具有类似侧链的氨基酸残基的家族是本领域中已有定义的。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例如天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电极性侧链的氨基酸(例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸)、具有 β 分枝侧链的氨基酸(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)及具有芳香族侧链的氨基酸(例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此,抗CD39抗体中的预测的非必需氨基酸残基优选被来自同一侧链家族的另一氨基酸残基替代。鉴定不消除抗原结合的核苷酸及氨基酸保守取代的方法为本领域所熟知(例如,参见Brummell等人,Biochem. 32:1180-1187(1993);Kobayashi等人,Protein Eng. 12(10):879-884(1999);及Burks等人,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:412-417(1997))。作为另一选择,在另一实施方案中,可通过例如饱和诱变沿抗CD39抗体编码序列的全部或一部分随机引入突变,且可针对改良的结合活性筛选所得经修饰抗CD39抗体。

[0360] 对于核酸而言,术语“实质同源性”表示,两个核酸或其指定序列在最佳比对及比较(其中适当插入或缺失核苷酸)时有至少约80%的核苷酸、通常至少约90%至95%、且更优选至少约98%至99.5%的核苷酸相同。作为另一选择,当区段在选择性杂交条件下与链的互补物杂交,则存在实质同源性。

[0361] 对于多肽而言,术语“实质同源性”表示,两个多肽或其指定序列在最佳比对及比较(其中适当插入或缺失核苷酸)时有至少约80%的氨基酸、通常至少约90%至95%、且更优选至少约98%至99.5%的氨基酸相同。

[0362] 两条序列之间的同一性%在最佳比对序列时随这些序列所共享的相同位置数而变化(即同源性% = 相同位置数/总位置数 \times 100),其中最佳比对系考虑到为达成两条序列的最佳比对而需要引入的空位数及每一空位的长度来确定。两条序列之间的序列比较及同一性百分数测定可使用数学算法来完成,如下文非限制性实施例所述。

[0363] 两条核苷酸序列之间的同一性百分数可使用GCG软体包(可在<http://www.gcg.com>上获得)中的GAP程序、使用NWSgapdna.CMP矩阵及空位权重40、50、60、70或80以及长度权重1、2、3、4、5或6来测定。两条核苷酸或氨基酸序列之间之同一性百分数亦可使用已纳入比对程序(ALIGN program, 2.0版)中的E. Meyers及W. Miller (CABIOS, 4:11-17(1989))算法、使用PAM120权重残基表、空位长度罚分12及空位罚分4来测定。另外,两条氨基酸序列之间的同一性百分数可使用已纳入GCG软体包(可在<http://www.gcg.com>上获得)中的空位程序中的Needleman及Wunsch (J. Mol. Biol. (48):444-453(1970))算法、使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵及空位权重16、14、12、10、8、6或4以及长度权重1、2、3、4、5或6来测定。

[0364] 本文所述的核酸及蛋白质序列可进一步用作“询问序列”来实施针对公共数据库的检索,以例如鉴定相关序列。这些检索可使用Altschul等人(1990) J. Mol. Biol. 215:403-10的NBLAST及XBLAST程序(2.0版)来实施。BLAST核苷酸检索可使用NBLAST程序、评分=100、字长=12来实施,以获得与本文所述核酸分子同源的核苷酸序列。BLAST蛋白质检索可使用XBLAST程序、评分=50、字长=3来实施,以获得与本文所述蛋白质分子同源的氨基酸

序列。为获得用于比较目的的空位比对,可如Altschul等人(1997)Nucleic Acids Res.25(17):3389-3402中所述使用空位BLAST。在使用BLAST及空位BLAST程序时,可使用各程序(例如XBLAST及NBLAST)的预设参数。参见www.ncbi.nlm.nih.gov。

[0365] 这些核酸可存在于完整细胞中,存在于细胞溶解物中,或以部分纯化或实质上纯净的形式存在。当通过标准技术实施纯化以清除其他细胞组分或其他污染物例如其他细胞核酸(例如染色体的其他部分)或蛋白质)时,核酸是“分离的”或“实质上纯净”的,这些标准技术包括碱/SDS处理、CsCl显带、柱层析、琼脂糖凝胶电泳及本领域熟知的其他方法。参见F.Ausubel等人编辑.Current Protocols in Molecular Biology,Green Publishing and Wiley Interscience,New York(1987)。

[0366] 核酸(例如cDNA)可根据标准技术进行突变以提供基因序列。对于编码序列,这些突变可视需要影响氨基酸序列。具体而言,涵盖与天然V序列、D序列、J序列、恒定序列、切换序列及本文所述的其他这些序列实质上同源或源自其的DNA序列。

[0367] 如本文所使用,术语“载体”欲指能够转运与其连接的另一核酸的核酸分子。一类载体为“质粒”,其指其他DNA区段可连接至其中的环形双链DNA环。另一类载体为病毒载体,其中其他DNA区段可连接至病毒基因组中。某些载体能够在已引入其的宿主细胞中进行自主复制(例如,具有细菌复制起点的细菌载体及游离型哺乳动物载体)。其他载体(例如非游离型哺乳动物载体)可在引入宿主细胞中时整合至该宿主细胞的基因组中,并藉此随宿主基因组一同复制。另外,某些载体能够引导与其可操作连接的基因的表达。这些载体在本文中称为“重组表达载体”(或简称为“表达载体”)。一般而言,用于重组DNA技术中的表达载体通常呈质粒形式。在本说明书中,“质粒”与“载体”可互换使用,这是因为质粒是载体的最常用形式。然而,本发明亦包括提供等效功能的其他形式的表达载体,例如病毒载体(例如复制缺陷型反转录病毒、腺病毒及腺相关病毒)。

[0368] 如本文所使用,术语“重组宿主细胞”(或简称为“宿主细胞”)欲指包含并非天然存在于细胞中的核酸的细胞,且可为已引入重组表达载体中的细胞。应理解,这些术语不仅欲指具体个体细胞,亦欲指此细胞的子代。由于突变或环境影响可使后续各代发生某些改变,故该子代实际上可能与亲代细胞不同,但仍包括于如本文所使用的术语“宿主细胞”的范畴内。

[0369] 如本文所使用的,术语“抗原”指任何天然或合成免疫原性物质,例如蛋白质、肽或半抗原。抗原可为CD39或其片段。

[0370] “免疫应答”指脊椎动物内针对外源药剂的生物应答,该应答保护生物体免受这些药剂及其所致疾病的影响。免疫应答由免疫系统的细胞(例如T淋巴细胞、B淋巴细胞、天然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞或嗜中性粒细胞)及由这些细胞中的任一者或肝脏产生的可溶性大分子(包括抗体、细胞介素及补体)的作用来介导,该作用导致选择性靶向、结合、损伤、破坏和/或自脊椎动物身体消除侵袭性病原体、感染病原体的细胞或组织、癌性细胞或其他异常细胞或(在自体免疫或病理性炎症的情形下)正常人细胞或组织。免疫应答(response)或反应(reaction)包括例如活化或抑制T细胞(例如效应T细胞或Th细胞,例如CD4+或CD8+T细胞)或抑制Treg细胞。

[0371] “免疫调节剂”或“免疫调控剂”指可参与调节、调控或改变免疫应答的药剂,例如信号传导路径的组分。“调节”、“调控”或“改变”免疫应答指免疫系统细胞或该细胞(例如效

应T细胞)活性的任何变化。该调节包括免疫系统的刺激或阻抑,可表现为不同细胞类型数量的增加或减少、这些细胞活性的增加或降低或可发生在免疫系统内的任何其他变化。抑制性及刺激性免疫调节剂二者均已发现,其中的一些可能在肿瘤微环境中具有增强的功能。免疫调节剂可位于T细胞的表面上。“免疫调节靶”或“免疫调控靶”是这样的免疫调节剂,某种物质、药剂、部分、化合物或分子以它为结合目标,并且它的活性因该物质、药剂、部分、化合物或分子的结合而改变。免疫调节靶包括例如细胞表面上的受体(“免疫调节受体”)及受体配体(“免疫调节配体”)。

[0372] 增加的刺激免疫应答或免疫系统的能力可源自T细胞共刺激受体的增强的激动剂活性和/或抑制性受体的增强的拮抗剂活性。增加的刺激免疫应答或免疫系统的能力可通过在测量免疫应答的测定(例如测量细胞因子或趋化因子释放、细胞溶解活性(直接在靶细胞上测定或经由检测CD107a或颗粒酶间接测定)及增殖的变化的测定)中EC50或最大活性程度的增加倍数来反映。刺激免疫应答或免疫系统活性的能力可增强至少10%、30%、50%、75%、2倍、3倍、5倍或更大。

[0373] “免疫疗法”指通过包含诱导、增强、阻抑或以其他方式改变免疫应答的方法治疗患有疾病或具有感染疾病或遭受疾病复发的风险的受试者。

[0374] “免疫刺激疗法”或“免疫刺激性疗法”指可增加(诱导或增强)受试者的免疫应答来例如治疗癌症的疗法。

[0375] “强化内源免疫应答”意指增加受试者的现有免疫应答的有效性或效能。此有效性及效能的增加可例如通过克服阻抑内源宿主免疫应答的机制、或通过刺激增强内源宿主免疫应答的机制来达成。

[0376] “T效应物”(“Teff”)细胞指具有细胞溶解活性的T细胞(例如CD4+及CD8+T细胞)以及T辅助(Th)细胞,其分泌细胞因子并活化且引导其他免疫细胞,但不包括调控T细胞(Treg细胞)。

[0377] 如本文所使用,术语“连接”指两个或更多个分子的缔合。连接可为共价或非共价。连接亦可为基因连接(即以重组方式融合)。这些连接可使用众多本领域公认技术(例如化学偶联及重组蛋白产生)来达成。

[0378] 如本文所使用,“施用”指使用本领域技术人员已知的多种方法及递送系统中的任一者将包含治疗剂的组合物物理引入至受试者。本文所述抗体的优选施用途径包括静脉内、腹膜内、肌内、皮下、脊柱或其他胃肠外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所使用的片语“胃肠外施用”意指除经肠及局部施用外的施用模式,通常通过注射,且包括(但不限于)静脉内、腹膜内、肌内、动脉内、鞘内、淋巴内、病灶内、囊内、眶内、心内、皮内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外及胸骨内注射及输注,以及体内电穿孔。作为另一选择,本文所述抗体可经由非胃肠外途径来施用,例如局部、表皮或粘膜施用途径,例如经鼻内、经口、经阴道、经直肠、经舌下或经局部。亦可例如一次、复数次施用,和/或经一个或多个延长时段进行施用。

[0379] 如本文所使用,术语“T细胞介导的应答”指由T细胞、包括效应T细胞(例如CD8+细胞)及辅助T细胞(例如CD4+细胞)介导的应答。T细胞介导的应答包括例如T细胞毒性及增殖。

[0380] 如本文所使用,术语“细胞毒性T淋巴细胞(CTL)应答”指由细胞毒性T细胞诱导的

免疫应答。CTL应答主要由CD8⁺T细胞介导。

[0381] 在本文中,当提及CD39多肽时,“抑制”或者“中和”(例如,“中和CD39”,“中和CD39的活性”或“中和CD39的酶活性等”)是指CD39的ATP水解活性(ATP酶)被抑制的过程。这尤其包括抑制CD39介导的AMP和/或ADP的产生,即,抑制CD39介导的ATP分解成AMP和/或ADP。这可以例如在细胞试验中测量,所述细胞试验测量测试化合物直接或间接抑制ATP转化为AMP和/或ADP的能力。例如,如本文所述,可以评估ATP的消失和/或AMP的产生。

[0382] 术语“内化”与“细胞内内化”可互换使用,是指分子从细胞的细胞外表面转移到细胞的细胞内表面的过程有关的分子、生化和细胞事件。负责细胞内分子内在化的过程是众所周知的,尤其,涉及细胞外分子(如激素,抗体和有机小分子)的内在化;膜相关分子(例如细胞表面受体)的内在化;以及与细胞外分子结合的膜相关分子的复合物(例如,与跨膜受体结合的配体或与膜相关分子结合的抗体)。因此,“诱导和/或增加内化”包括其中细胞内内化被启动和/或细胞内内化的速率和/或程度增加的事件。

[0383] 如本文所使用,“癌症”指以身体中的不受控异常细胞生长为特征的一大类疾病。由于失调的细胞分裂可形成恶性的肿瘤或细胞,它们侵袭邻近组织且可经由淋巴系统或血流转移至身体远端。

[0384] 如本文所使用,术语“治疗”或“处理”指对受试者实施任何类型的干预或过程,或向受试者施用活性剂,以逆转、缓和、改善、抑制或减缓或预防与疾病相关的症状、并发症、病况或生物化学标记的进展、发展、严重程度或复发。预防指对未患疾病的受试者施用来预防疾病发生,或者若疾病发生,最小化其影响。

[0385] “血液恶性疾病”包括淋巴瘤、白血病、骨髓瘤或淋巴样恶性疾病以及脾及淋巴结癌症。示例性淋巴瘤包括B细胞淋巴瘤及T细胞淋巴瘤二者。B细胞淋巴瘤包括霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphomas)及大多数非霍奇金氏淋巴瘤二者。B细胞淋巴瘤的非限制性实施例包括弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴组织淋巴瘤、小细胞淋巴瘤细胞性淋巴瘤(与慢性淋巴细胞性白血病重叠)、外套细胞淋巴瘤(MCL)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、纵膈大B细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、结节性边缘带B细胞淋巴瘤、脾边缘带淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性积液淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病。T细胞淋巴瘤的非限制性实施例包括结节外T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、退行性大细胞淋巴瘤及血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤。血液恶性疾病亦包括白血病,例如(但不限于)继发性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病及急性淋巴母细胞性白血病。血液恶性疾病进一步包括骨髓瘤,例如(但不限于)多发性骨髓瘤及郁积型多发性骨髓瘤。术语“血液恶性疾病”涵盖其他血液和/或B细胞或T细胞相关的癌症。

[0386] 术语“有效剂量(effective dose或effective dosage)”定义为足以达成或至少部分达成期望效应的量。药物或治疗剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是该药物在单独使用或与另一治疗剂组合使用时可促进疾病消退的任何量,该疾病消退由疾病症状的严重程度的减轻、无疾病症状期的频率及持续时间的增加、或因患病所致的损害或失能的防止所证实。药物的“预防有效量”或“预防有效剂量”是该药物在单独施用或与另一治疗剂组合施用于具有罹患疾病或遭受疾病复发的风险的受试者时,抑制该疾病的发展或复发的量。治疗剂或预防剂促进疾病消退或抑制疾病的发展或复发的能力可使用本领域技术人员已

知的多种方法来评估,例如在临床试验期间在人受试者中评估,在可预测在人的功效的动物模型系统中评估,或通过体外测定中测定药剂的活性来评估。

[0387] 举例而言,抗癌剂是在受试者中减缓癌症进展或促进癌症消退的药物。在优选实施方案中,治疗有效量的药物促进癌症消退至消除癌症的程度。“促进癌症消退”意指在患者中施用有效量的单独药物或药物与抗癌剂的组合可降低肿瘤生长或大小、肿瘤坏死,降低至少一种疾病症状的严重程度,增加无疾病症状期的频率及持续时间,预防因患病所致的损害或失能,或以其他方式改善疾病症状。药理学有效性指药物促进患者中的癌症消退的能力。生理学安全性指由于药物施用所致的毒性或在细胞、器官和/或生物体层面上的其他不良生理学效应(不良效应)的可接受的低水平。

[0388] 举例而言,对于肿瘤的治疗,相对于未经治疗的受试者,治疗有效量或剂量的药物优选抑制至少约20%、更优选至少约40%、甚至更优选至少约60%、且仍更优选至少约80%的细胞生长或肿瘤生长。在最佳实施方案中,治疗有效量或剂量的药物完全抑制细胞生长或肿瘤生长,即优选抑制100%的细胞生长或肿瘤生长。可使用下文所述的测定评估化合物抑制肿瘤生长的能力。作为另一选择,组合物的此特性可通过检查化合物抑制细胞生长的能力来评估,该抑制可在体外通过本领域技术人员已知的测定来测量。在本文所述的其他优选实施方案中,可观察到肿瘤消退且可持续至少约20天、更优选至少约40天或甚至更优选至少约60天的时段。

[0389] 术语“患者”及“受试者”指接受预防或治疗性治疗的任何人或非人动物。例如,可使用本文所述的方法及组合物来治疗患有癌症的受试者。术语“非人动物”包括所有脊椎动物,例如哺乳动物及非哺乳动物,例如非人灵长类动物、绵羊、狗、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。

实施例

[0390] 实施例1:CD39抗体的筛选与鉴定

[0391] 用人CD39胞外结构域重组蛋白(huCD39)免疫C57/BL6小鼠。用50 μ g huCD39蛋白和完全弗氏佐剂的乳液进行第一次免疫(腹腔腔内注射),用25 μ g huCD39蛋白和不完全弗氏佐剂的乳液进行第二次免疫(皮下注射),用25 μ g huCD39蛋白和不完全弗氏佐剂的乳液进行的第三次免疫(腹腔腔内注射),用由25 μ g huCD39蛋白和不完全弗氏佐剂的乳液进行第四次免疫(皮下注射),最后用50 μ g huCD39蛋白进行最后加强免疫(腹腔腔内注射)。在该加强后4天采用电融合的方法将一部分免疫脾细胞与SP2/0细胞进行融合,以制备杂交瘤细胞。用ELISA和流式细胞术进行初级筛选,之后用表达huCD39的293T/17细胞系(293T/17-huCD39)进行进一步酶活力阻断活性筛选,并用CD4+T细胞增殖抑制的逆转作用筛选,最终得到4个具有CD39酶活性阻断功能鼠源抗体。

[0392] 实施例2:间接ELISA测定嵌合抗体与huCD39的结合

[0393] 将实施例1中筛选得到的4个鼠源抗体Fv区与人IgG2 Fc区融合构建至pcDNA3.1载体,转染293F细胞表达抗体蛋白,并用ProteinA亲和层析纯化,得到4个嵌合抗体201hIgG2、216hIgG2、217hIgG2以及219hIgG2,4个嵌合抗体的序列说明详见表I-1。间接ELISA测定嵌合抗体的亲和力:用1 μ g/mL huCD39重组蛋白(义翘神州,Sino Biological)包被在ELISA板(康宁公司,Coning)上,4 $^{\circ}$ C孵育过夜。第二天用PBS缓冲液洗板5次,加入200 μ L/孔的2%脱

脂奶粉封闭1小时;将一定剂量范围的CD39嵌合抗体在室温下孵育1h;然后用PBST洗涤缓冲液(PBS,0.05%吐温20)洗涤5次,每孔加入100 μ L HRP标记二抗,室温孵育30min;再洗板5次,加入TMB(生命技术公司,Life Technologies)显色5至10min;最后添加1N HCl终止反应,并且在450nm处测量OD值。用GraphPad Prism软件生成数据图并统计亲和力数据(图1)。结果如表1所示,4个嵌合抗体201hIgG2、216hIgG2、217hIgG2以及219hIgG2结合活性的EC₅₀值均在10⁻⁹M级别。

[0394] 表I-1

编号		可变区氨基酸序列	可变区核苷酸序列	氨基酸序列	核苷酸序列
[0395]	201 hIgG2	重链	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 4	SEQ ID NO: 13
		轻链	SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 15
[0396]	216 hIgG2	重链	SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 18	SEQ ID NO: 27
		轻链	SEQ ID NO: 22	SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 29
	217 hIgG2	重链	SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 32	SEQ ID NO: 41
		轻链	SEQ ID NO: 36	SEQ ID NO: 37	SEQ ID NO: 43
	219 hIgG2	重链	SEQ ID NO: 45	SEQ ID NO: 46	SEQ ID NO: 55
		轻链	SEQ ID NO: 50	SEQ ID NO: 51	SEQ ID NO: 57

[0397] 表1.嵌合抗体的亲和力

抗体	Bottom	Top	EC50 (nM)
201hIgG2	0.046	1.636	1.395
216hIgG2	0.060	1.427	2.426
217hIgG2	0.070	1.391	4.801
219hIgG2	0.052	1.330	1.690

[0399] 实施例3:流式细胞术测定嵌合抗体与细胞表面天然CD39的结合

[0400] 流式细胞术测定:用表达huCD39的重组宿主细胞系293T/17-huCD39细胞以及表达cyno CD39的重组宿主细胞系293T/17-cyno CD39细胞来评价嵌合抗体与细胞表面的天然CD39蛋白的结合能力。将重组细胞重悬于PBS缓冲液中,加入2x10⁶个细胞于96孔U型板中,将一定梯度稀释范围的嵌合抗体在4℃冰箱或冰上孵育1h,然后4℃1500rpm离心3min,PBS缓冲液洗涤三次,再用稀释好的Alexa Fluor 488标记的山羊抗人多克隆抗体(pAb):Goat anti-Human IgG (H+L)Cross-Adsorbed Secondary Antibody,Alexa Fluor 488(thermo)于4℃冰箱或冰上孵育30min,最后如上所述将细胞用PBS洗涤三次,置于MACSQuant流式细胞仪检测分析。用GraphPad Prism软件生成数据图并统计亲和力数据(图2)。结果如表2所示,对于293T/17-huCD39和293T/17-cyno CD39各嵌合抗体的EC₅₀值均在10⁻⁹M级别。

[0401] 表2.嵌合抗体与细胞表面huCD39抗原亲和力

抗体	293T/17-huCD39			293T/17-cyno CD39		
	Bottom	Top	EC50(nM)	Bottom	Top	EC50(nM)
[0402] 201 hIgG2	-6.241	189.0	6.560	3.232	209.1	8.685
216 hIgG2	2.171	151.3	5.915	1.813	191.4	11.030
217 hIgG2	5.802	116.0	3.799	2.998	159.6	9.490
219 hIgG2	3.810	155.5	4.511	3.332	214.5	8.159

[0403] 实施例4:CD39嵌合抗体对细胞表面ATPase活性的阻断

[0404] 该方法基于293T/17-huCD39和293T/17-cyno CD39细胞系(将连有huCD39或cyno CD39基因的pLVX-EF1 α -IRES-Puro载体转染293T/17细胞,经嘌呤霉素筛选得到稳定表达huCD39或cyno CD39的细胞克隆)测定CD39抗体对细胞表面酶活性的阻断能力,确认嵌合抗体的生化活性。将293T/17-huCD39和293T/17-cyno CD39细胞用胰酶消化后调整细胞密度至 1.6×10^5 个/mL,向96孔板中加入50 μ L/孔。将一定梯度范围的抗体,50 μ L/孔加入细胞孔中,37 $^{\circ}$ C孵育1h。向每孔中加入100 μ L浓度为50 μ M的ATP,37 $^{\circ}$ C孵育0.5h。1500rpm离心3min,转移一定体积的培养上清至不透明的96孔平底板(Costar,3912)中。最后根据Promega说明书1:1加入相应体积的CellTiter Glo试剂,室温平衡5分钟后,在Perkin-Elmer Envision酶标仪上读取luminescence值,通过测量ATP水平来确定细胞CD39酶活性。用GraphPad Prism软件生成数据图并统计酶动力学数据(图3)。结果如表3所示,所有抗体均能抑制细胞表面CD39的ATPase活性,4个嵌合抗体的阻断活性EC₅₀均处于 10^{-11} 级别(表3)。

[0405] 表3.CD39嵌合抗体对细胞表面ATPase活性的阻断能力

抗体	293T/17-huCD39			293T/17-cyno CD39		
	Bottom	Top	EC50(nM)	Bottom	Top	EC50(nM)
[0406] 201 hIgG2	119247	870919	0.004	42339	232384	0.014
216 hIgG2	1280183	1028832	0.011	55613	274761	0.024
217 hIgG2	146730	1193309	0.008	42237	282537	0.029
219 hIgG2	172101	799649	0.010	44475	302601	0.024

[0407] 实施例5:抗体人源化

[0408] 应用CDR移植法对实施例1中获得的两个鼠源抗体进行人源化改造。分别将两个鼠源抗体与人源抗体的序列同源性和结构相似性进行分析,在此基础上分别将鼠源抗体的CDR进行改造后移植到一系列人源抗体框架区。经筛选得到3个人源化抗体,分别命名为h201H3.1+h219L1.1 G2C、h201H3.1+h201L1.1dmu G2C、M201 HuH1L1(D-E)G2C,3个人源化抗体的序列说明详见表I-2。将人源化抗体构建至pcDNA3.1载体,转染293F细胞表达抗体蛋白,并用ProteinA亲和层析纯化。

[0409] 表I-2

编号		可变区氨基酸序列	可变区核苷酸序列	氨基酸序列	核苷酸序列
[0410]	重链	SEQ ID NO: 60	SEQ ID NO: 61	SEQ ID NO: 64	SEQ ID NO: 65
	轻链	SEQ ID NO: 62	SEQ ID NO: 63	SEQ ID NO: 66	SEQ ID NO: 67
	重链	SEQ ID NO: 60	SEQ ID NO: 61	SEQ ID NO: 64	SEQ ID NO: 65
	轻链	SEQ ID NO: 68	SEQ ID NO: 69	SEQ ID NO: 70	SEQ ID NO: 71
M201 HuH1L1(D-E) G2C		SEQ ID NO: 72	SEQ ID NO: 73	SEQ ID NO: 76	SEQ ID NO: 77
[0411]	轻链	SEQ ID NO: 74	SEQ ID NO: 75	SEQ ID NO: 78	SEQ ID NO: 79

[0412] 实施例6:间接ELISA测定人源化抗体与CD39的结合

[0413] 间接ELISA测定人源化抗体的亲和力:用1 μ g/mL huCD39重组蛋白包被在ELISA板(康宁公司,Coning)上,4 $^{\circ}$ C孵育过夜。第二天用PBS缓冲液洗板5次,加入200 μ L/孔的2%脱脂奶粉封闭1小时;将一定剂量范围的CD39人源化抗体在室温下孵育1h;然后用PBST洗涤缓冲液(PBS,0.05%吐温20)洗涤5次,每孔加入100 μ L HRP标记二抗,室温孵育30min;再洗板5次,加入TMB(生命技术公司,Life Technologies)显色5至10min;最后添加1N HCl终止反应,并且在450nm处测量OD值。用GraphPad Prism软件生成数据图并统计亲和力数据(图4)。结果如表4所示,3个人源化抗体结合活性的EC₅₀值均在10⁻¹⁰M级别。

[0414] 表4.人源化抗体的亲和力

抗体	Bottom	Top	EC50 (nM)
h201H3.1+h219L1.1G2C	0.085	0.991	0.709
h201H3.1+h201L1.1dmut G2C	0.109	1.030	0.433
M201HuH1L1(D-E)G2C	0.068	1.180	0.514

[0416] 实施例7:流式细胞术测定人源化抗体与细胞表面天然CD39的结合

[0417] 流式细胞术测定:用表达huCD39的重组宿主细胞系293T/17-huCD39细胞评价人源化抗体与细胞表面的天然CD39蛋白的结合能力。将重组细胞重悬于PBS缓冲液中,加入2x10⁶个细胞于96孔U型板中,将一定梯度稀释范围的人源化抗体在4 $^{\circ}$ C冰箱或冰上孵育1h,然后4 $^{\circ}$ C1500rpm离心3min,PBS缓冲液洗涤三次,再用稀释好的Alexa Fluor 488标记的山羊抗人多克隆抗体(pAb):Goat anti-Human IgG(H+L)Cross-Adsorbed Secondary Antibody,Alexa Fluor 488(thermo)于4 $^{\circ}$ C冰箱或冰上孵育30min,最后如上所述将细胞用PBS洗涤三次,置于MACSQuant流式细胞仪检测分析。用GraphPad Prism软件生成数据图并统计亲和力数据(图5)。结果如表5所示,对于293T/17-huCD39人源化抗体的EC₅₀值均在10⁻⁹M级别。

[0418] 表5.人源化抗体与细胞表面huCD39抗原亲和力

抗体	293T/17-huCD39		
	Bottom	Top	EC50(nM)
h201H3.1+h219L1.1 G2C	8.182	266.0	3.097
h201H3.1+h201L1.1d mut G2C	-1.331	280.2	3.311
M201 HuH1L1(D-E) G2C	-2.155	328.7	2.939

[0420] 实施例8:CD39人源化抗体对细胞表面ATPase活性的阻断

[0421] 该方法基于293T/17-huCD39细胞系测定CD39抗体对细胞表面酶活性的阻断能力,确认人源化抗体的生化活性。将293T/17-huCD39细胞用胰酶消化后调整细胞密度至 1.6×10^5 个/ml,向96孔板中加入50 μ L/孔。将一定梯度范围的抗体,加入50 μ l于细胞孔中,37 $^{\circ}$ C孵育1h。向每孔中加入100 μ L浓度为50 μ M的ATP,37 $^{\circ}$ C孵育0.5h。1500rpm离心3min,转移一定体积的培养上清至不透明的96孔平底板(Costar,3912)中。最后根据Promega说明书1:1加入相应体积的CellTiter Glo试剂,室温平衡5分钟后,在Perkin-Elmer Envision酶标仪上读取luminescence值,通过测量ATP水平来确定细胞CD39酶活性。用GraphPad Prism软件生成数据图并统计酶动力学数据(图6)。结果如表6所示,所有抗体均能抑制细胞表面CD39的ATPase活性,3个人源化抗体的阻断活性 EC_{50} 均处于 10^{-11} 级别(表6)。

[0422] 表6.CD39人源化抗体对细胞表面ATPase活性的阻断能力

[0423]	抗体	293T/17-huCD39		
		Bottom	Top	EC50(nM)
	h201H3.1+h219L1.1 G2C	38846	250500	0.077
	h201H3.1+h201L1.1d mut G2C	39640	244514	0.038
	M201 HuH1L1(D-E) G2C	31278	151674	0.026

[0424] 实施例9:CD39人源化抗体对ATP介导的人CD4+T和CD8+T细胞增殖抑制的逆转作用

[0425] 该方法基于CD39人源化抗体在体外解除ATP介导的CD4+T和CD8+T细胞增殖抑制作用并采用ELISA方法检测细胞培养上清中的IFN- γ 水平。复苏人外周血单个核细胞PBMC,经5 μ M CFSE标记后,调整细胞浓度为 1×10^6 /mL。加入终浓度为0.5 μ g/mL的anti-CD28,和终浓度为5ng/mL的human IL-2,100 μ L/孔铺于事先包被2 μ g/mL anti-CD3的96孔板中。加入倍比稀释的CD39抗体,置于37 $^{\circ}$ C孵育1h;然后加入终浓度为20-100 μ M的ATP;37 $^{\circ}$ C培养6-7天后,收细胞流式细胞仪(美天旎,Miltenyi)检测CD4+T和CD8+T细胞增殖情况。同时收上清ELISA检测IFN- γ 水平。用GraphPad Prism软件统计CD4+T和CD8+T细胞增殖(图7和图8)和IFN- γ 水平数据(图9)。结果如表7所示,CD39人源化抗体活力均在 $10^{-8} \sim 10^{-10}$ M级别(表7)。

[0426] 表7.CD39抗体对ATP介导的人CD4+T和CD8+T细胞增殖抑制的逆转作用

[0427]	抗体	CD4+T			CD8+T		
		Bottom	Top	EC50(nM)	Bottom	Top	EC50(nM)
	h201H3.1+h219L1.1 G2C	0.371	119.7	0.646	-6.060	102.3	1.349
	h201H3.1+h201L1.1d mut G2C	-0.780	116.6	5.081	-1.997	84.1	7.084
	M201 HuH1L1(D-E) G2C	0.973	101.6	25.480	-2.474	87.2	60.430

[0428] 利用ELISA检测试剂盒(达科为,Dakewe)检测细胞上清中IFN- γ 的水平,结果如表8所示,3个人源化抗体刺激T细胞分泌IFN- γ 的 EC_{50} 均在 $10^{-8} \sim 10^{-9}$ M级别。

[0429] 表8.人源化CD39抗体逆转CD4+T细胞释放IFN- γ 的能力

[0430]	抗体	Bottom	Top	EC50 (nM)
	h201H3.1+h219L1.1G2C	-2793	13557	2.455
	h201H3.1+h201L1.1d mut G2C	140	7087	6.157

M201HuH1L1 (D-E) G2C	146	8031	28.420
----------------------	-----	------	--------

[0431] 实施例10:CD39人源化抗体介导的CD39内吞实验

[0432] 采用Fab-ZAP saporin试剂(高级靶向系统公司(Advanced Targeting Systems))检测人源化CD39抗体在IM-9细胞上介导的内吞作用。用40nM Fab-ZAP human试剂(高级靶向系统公司,Advanced Targeting Systems)将抗体倍比稀释至一定剂量范围,室温孵育30min,使Fab-ZAP与待检抗体结合,形成抗体预混液,加入50 μ L该抗体预混液于10000cells/孔的IM-9细胞孔中,37 $^{\circ}$ C,5%CO₂孵育3天,取细胞板加入CTG试剂(普洛麦格公司,Promega)裂解细胞2min,再室温平衡5min,用Enspire酶标仪(珀金埃尔默公司,Perkin Elmer)测量发光值,GraphPad Prism软件统计细胞生长曲线。结果如表9以及图10所示,3个人源化抗体均以剂量依赖方式介导了CD39内吞作用,各抗体的IC50均在10⁻¹¹~10⁻¹²M水平。

[0433] 表9.CD39人源化抗体介导的CD39内吞的作用

抗体	Bottom	Top	IC50 (pM)
h201H3.1+h219L1.1G2C	-97751	2846167	4.299
h201H3.1+h201L1.1d mut G2C	96175	2439511	8.901
M201HuH1L1 (D-E) G2C	40891	2289436	10.300

[0435] 实施例11:CD39人源化抗体对DC细胞的活化作用

[0436] 该方法主要通过流式细胞术检测DCs细胞表面分子CD86和HLA-DR的表达水平来判定CD39人源化抗体对DC细胞的活化作用。复苏并重悬单核细胞,调整细胞密度至5*10⁵/mL,铺板,用含有M-CSF (50ng/mL)和IL-4 (10ng/mL)的1640+10%FBS培养基在37 $^{\circ}$ C条件下刺激单核细胞6天,以获得DC细胞;6天后,弃细胞上清,加入1 μ g/mL的CD39人源化抗体37 $^{\circ}$ C孵育1h,再加入或不加入一定浓度的ATP孵育过夜,24h后收集细胞用于FACS检测CD86和HLA-DR表达情况,GraphPad Prism软件统计数据。结果如图11所示,CD39人源化抗体增强了ATP诱导的DCs细胞表面分子CD86的单独表达,以及CD86和HLA-DR的共表达。

[0437] 实施例12:CD39人源化抗体在MOLP-8模型上的药效评价

[0438] MOLP-8(人多发性骨髓瘤细胞)用PBS:基质胶1:1稀释,以1 \times 10⁷个细胞,皮下接种6-8周龄的CB-17SCID小鼠(购于北京维通利华实验动物技术有限公司),雌性,26只一组。皮下接种后,待肿瘤生长体积达到300mm³时分组(每组剔除瘤体积最大和最小的动物),以30mg/kg剂量腹腔注射(I.P.)PBS、抗体h201H3.1+h201L1.1d mut G2C和M201 HuH1L1 (D-E) G2C,1次/周(QW),见表10。

[0439] 表10.给药途径,剂量和方案

组号	数量	给药途径	处理方式	给药量	给药频率	给药周期
G1	26	<i>I.P.</i>	PBS	N/A	QW	1周
G2	26	<i>I.P.</i>	h201H3.1+h201L1.1d mut G2C	30mg/kg	QW	1周
G3	26	<i>I.P.</i>	M201 HuH1L1(D-E) G2C	30mg/kg	QW	1周

[0441] 在给药后的第1,3和7天,分别取6只小鼠瘤组织制备成单细胞悬液用于酶活性检

测。将肿瘤剪成小块并用酶消化,37℃孵育40min后,用70 μ m滤器过滤去除未消化的组织块,收集单细胞悬液,铺 5×10^4 个细胞于96孔板中,加入终浓度为25 μ M的ATP溶液,37℃孵育30min,转移一定体积的培养上清至不透明的96孔平底板(Costar,3912)中。最后根据Promega说明书1:1加入相应体积的CellTiter Glo试剂,室温平衡5分钟后,在Perkin-Elmer Envision酶标仪上读取luminescence值,通过测量ATP水平来确定CD39人源化抗体对MOLP-8肿瘤细胞的酶活性阻断作用。结果如图12所示,在给药后第1,3和7天,2个人源化抗体均对MOLP-8肿瘤细胞有酶活性阻断作用。

[0442] 实施例13:人源化抗体对MOLP-8异种移植瘤模型的生长抑制

[0443] MOLP-8(人多发性骨髓瘤细胞)用PBS:基质胶1:1稀释成 1×10^8 cells/ml,0.1ml/只,皮下接种于6-8周龄的CB-17SCID小鼠(购于北京维通利华实验动物技术有限公司),雌雄各半,随机分组,12只一组,每组雌雄各6只,皮下接种7d后以30mg/kg剂量腹腔注射(I.P.)PBS、抗体h201H3.1+h201L1.1d mut G2C和M201 HuH1L1(D-E)G2C,2次/周(BIW),见表11。

[0444] 表11.给药途径,剂量和方案

组号	动物数量	处理方式	给药剂量		给药途径
			给药频率	给药量(mg/kg)	
[0445] 1	12(6雌6雄)	PBS	BIW	N/A	I.P.
2	12(6雌6雄)	h201H3.1+h201L1.1d mut G2C	BIW	30	I.P.
3	12(6雌6雄)	M201 HuH1L1(D-E)G2C	BIW	30	I.P.

[0446] 每周测量两次小鼠的体重和肿瘤的大小。肿瘤大小计算公式:肿瘤体积(mm^3) = $0.5 \times (\text{肿瘤长径} \times \text{肿瘤短径}^2)$ 。

[0447] 根据肿瘤体积,绘制肿瘤生长曲线。由图13可以看出,抗体h201H3.1+h201L1.1d mut G2C和M201 HuH1L1(D-E)G2C均能抑制MOLP-8肿瘤生长。

[0448] 实施例14:人源化抗体对IM-9异种移植瘤模型的生长抑制

[0449] IM-9(人外周血B淋巴细胞)用PBS:基质胶1:1稀释成 1×10^8 cells/ml,0.1ml/只,皮下接种于6-8周龄的CB-17SCID小鼠(购于北京维通利华实验动物技术有限公司),雌性,10只一组,皮下接种后,待肿瘤生长体积达到50-70 mm^3 时分组(入组标准:平均瘤体积 $\pm 3SD$ 范围内,或肿瘤体积变异系数 $CV \leq 30\%$ ($CV = \text{标准偏差}/\text{平均值}$)),以30mg/kg剂量腹腔注射(I.P.)PBS、抗体h201H3.1+h201L1.1d mut G2C和M201 HuH1L1(D-E)G2C,2次/周(BIW),见表12。

[0450] 表12.给药途径,剂量和方案

组号	动物数量	处理方式	给药剂量		给药途径	
			给药频率	给药量 (mg/kg)		
[0451]	1	10 (雌)	PBS	BIW	N/A	<i>I.P.</i>
	2	10 (雌)	h201H3.1+h201L1.1d mut G2C	BIW	30	<i>I.P.</i>
	3	10 (雌)	M201 HuH1L1(D-E) G2C	BIW	30	<i>I.P.</i>

[0452] 每周测量两次小鼠的体重和肿瘤的大小。肿瘤大小计算公式: 肿瘤体积 (mm^3) = $0.5 \times (\text{肿瘤长径} \times \text{肿瘤短径}^2)$ 。

[0453] 根据肿瘤体积, 绘制肿瘤生长曲线。由图14可以看出, 抗体h201H3.1+h201L1.1d mut G2C和M201 HuH1L1(D-E)G2C均能有效地抑制IM-9肿瘤生长。

[0001] 序列表
 [0002] <110> 北京加科思新药研发有限公司
 [0003] <120> 对CD39具有特异性的结合分子及其用途
 [0004] <130> BX200APCT
 [0005] <150> PCT/CN2019/115505
 [0006] <151> 2019-11-05
 [0007] <160> 79
 [0008] <170> PatentIn version 3.5
 [0009] <210> 1
 [0010] <211> 452
 [0011] <212> PRT
 [0012] <213> Homo sapiens
 [0013] <400> 1
 [0014] Thr Gln Asn Lys Ala Leu Pro Glu Asn Val Lys Tyr Gly Ile Val Leu
 [0015] 1 5 10 15
 [0016] Asp Ala Gly Ser Ser His Thr Ser Leu Tyr Ile Tyr Lys Trp Pro Ala
 [0017] 20 25 30
 [0018] Glu Lys Glu Asn Asp Thr Gly Val Val His Gln Val Glu Glu Cys Arg
 [0019] 35 40 45
 [0020] Val Lys Gly Pro Gly Ile Ser Lys Phe Val Gln Lys Val Asn Glu Ile
 [0021] 50 55 60
 [0022] Gly Ile Tyr Leu Thr Asp Cys Met Glu Arg Ala Arg Glu Val Ile Pro
 [0023] 65 70 75 80
 [0024] Arg Ser Gln His Gln Glu Thr Pro Val Tyr Leu Gly Ala Thr Ala Gly
 [0025] 85 90 95
 [0026] Met Arg Leu Leu Arg Met Glu Ser Glu Glu Leu Ala Asp Arg Val Leu
 [0027] 100 105 110
 [0028] Asp Val Val Glu Arg Ser Leu Ser Asn Tyr Pro Phe Asp Phe Gln Gly
 [0029] 115 120 125
 [0030] Ala Arg Ile Ile Thr Gly Gln Glu Glu Gly Ala Tyr Gly Trp Ile Thr
 [0031] 130 135 140
 [0032] Ile Asn Tyr Leu Leu Gly Lys Phe Ser Gln Lys Thr Arg Trp Phe Ser
 [0033] 145 150 155 160
 [0034] Ile Val Pro Tyr Glu Thr Asn Asn Gln Glu Thr Phe Gly Ala Leu Asp
 [0035] 165 170 175
 [0036] Leu Gly Gly Ala Ser Thr Gln Val Thr Phe Val Pro Gln Asn Gln Thr
 [0037] 180 185 190
 [0038] Ile Glu Ser Pro Asp Asn Ala Leu Gln Phe Arg Leu Tyr Gly Lys Asp
 [0039] 195 200 205
 [0040] Tyr Asn Val Tyr Thr His Ser Phe Leu Cys Tyr Gly Lys Asp Gln Ala
 [0041] 210 215 220

[0042]	Leu Trp Gln Lys Leu Ala Lys Asp Ile Gln Val Ala Ser Asn Glu Ile
[0043]	225 230 235 240
[0044]	Leu Arg Asp Pro Cys Phe His Pro Gly Tyr Lys Lys Val Val Asn Val
[0045]	245 250 255
[0046]	Ser Asp Leu Tyr Lys Thr Pro Cys Thr Lys Arg Phe Glu Met Thr Leu
[0047]	260 265 270
[0048]	Pro Phe Gln Gln Phe Glu Ile Gln Gly Ile Gly Asn Tyr Gln Gln Cys
[0049]	275 280 285
[0050]	His Gln Ser Ile Leu Glu Leu Phe Asn Thr Ser Tyr Cys Pro Tyr Ser
[0051]	290 295 300
[0052]	Gln Cys Ala Phe Asn Gly Ile Phe Leu Pro Pro Leu Gln Gly Asp Phe
[0053]	305 310 315 320
[0054]	Gly Ala Phe Ser Ala Phe Tyr Phe Val Met Lys Phe Leu Asn Leu Thr
[0055]	325 330 335
[0056]	Ser Glu Lys Val Ser Gln Glu Lys Val Thr Glu Met Met Lys Lys Phe
[0057]	340 345 350
[0058]	Cys Ala Gln Pro Trp Glu Glu Ile Lys Thr Ser Tyr Ala Gly Val Lys
[0059]	355 360 365
[0060]	Glu Lys Tyr Leu Ser Glu Tyr Cys Phe Ser Gly Thr Tyr Ile Leu Ser
[0061]	370 375 380
[0062]	Leu Leu Leu Gln Gly Tyr His Phe Thr Ala Asp Ser Trp Glu His Ile
[0063]	385 390 395 400
[0064]	His Phe Ile Gly Lys Ile Gln Gly Ser Asp Ala Gly Trp Thr Leu Gly
[0065]	405 410 415
[0066]	Tyr Met Leu Asn Leu Thr Asn Met Ile Pro Ala Glu Gln Pro Leu Ser
[0067]	420 425 430
[0068]	Thr Pro Leu Ser His Ser Thr Tyr Val Ala His His His His His His
[0069]	435 440 445
[0070]	His His His His
[0071]	450
[0072]	<210> 2
[0073]	<211> 532
[0074]	<212> PRT
[0075]	<213> <i>Macaca fascicularis</i>
[0076]	<400> 2
[0077]	Met Leu Phe Asp Ser Ile Leu Ser Thr Val Gly Leu Ser Lys Leu Val
[0078]	1 5 10 15
[0079]	Ser Val Val Ser Ser Pro Ala Ala Ala Leu Ser Lys Ser Asn Val Lys
[0080]	20 25 30
[0081]	Thr Phe Cys Ser Lys Asn Ile Leu Ala Ile Leu Gly Phe Ser Ser Ile
[0082]	35 40 45
[0083]	Ile Ala Val Ile Ala Leu Leu Ala Val Gly Leu Thr Gln Asn Lys Ala

[0084]	50	55	60
[0085]	Leu Pro Glu Asn Ile Lys Tyr Gly Ile Val Leu Asp Ala Gly Ser Ser		
[0086]	65	70	75 80
[0087]	His Thr Ser Leu Tyr Ile Tyr Lys Trp Pro Ala Glu Lys Glu Asn Asp		
[0088]		85	90 95
[0089]	Thr Gly Val Val His Gln Val Glu Glu Cys Arg Val Lys Gly Pro Gly		
[0090]		100	105 110
[0091]	Ile Ser Lys Tyr Val Gln Lys Val Asn Glu Ile Gly Ile Tyr Leu Thr		
[0092]		115	120 125
[0093]	Asp Cys Met Glu Arg Ala Arg Glu Val Ile Pro Arg Ser Gln His Gln		
[0094]		130	135 140
[0095]	Glu Thr Pro Val Tyr Leu Gly Ala Thr Ala Gly Met Arg Leu Leu Arg		
[0096]		145	150 155 160
[0097]	Met Glu Ser Glu Glu Leu Ala Asp Arg Val Leu Asp Val Val Glu Arg		
[0098]		165	170 175
[0099]	Ser Leu Ser Asn Tyr Pro Phe Asp Phe Gln Gly Ala Arg Ile Ile Thr		
[0100]		180	185 190
[0101]	Gly Gln Glu Glu Gly Ala Tyr Gly Trp Ile Thr Ile Asn Tyr Leu Leu		
[0102]		195	200 205
[0103]	Gly Lys Phe Ser Gln Lys Thr Arg Trp Phe Ser Ile Val Pro Tyr Glu		
[0104]		210	215 220
[0105]	Thr Asn Asn Gln Glu Thr Phe Gly Ala Leu Asp Leu Gly Gly Ala Ser		
[0106]		225	230 235 240
[0107]	Thr Gln Ile Thr Phe Val Pro Gln Asn Gln Thr Thr Glu Ser Pro Asp		
[0108]		245	250 255
[0109]	Asn Ala Leu Gln Phe Arg Leu Tyr Gly Lys Asp Tyr Asn Val Tyr Thr		
[0110]		260	265 270
[0111]	His Ser Phe Leu Cys Tyr Gly Lys Asp Gln Ala Leu Trp Gln Lys Leu		
[0112]		275	280 285
[0113]	Ala Lys Asp Ile Gln Val Ala Ser Asn Glu Ile Leu Arg Asp Pro Cys		
[0114]		290	295 300
[0115]	Phe His Pro Gly Tyr Lys Lys Val Val Asn Val Ser Asp Leu Tyr Lys		
[0116]		305	310 315 320
[0117]	Thr Pro Cys Thr Lys Arg Phe Glu Met Thr Leu Pro Phe Gln Gln Phe		
[0118]		325	330 335
[0119]	Glu Ile Gln Gly Ile Gly Asn Tyr Gln Gln Cys His Gln Ser Val Leu		
[0120]		340	345 350
[0121]	Glu Leu Phe Asn Thr Ser Tyr Cys Pro Tyr Ser Gln Cys Ala Phe Asn		
[0122]		355	360 365
[0123]	Gly Ile Phe Leu Pro Pro Leu Gln Gly Asp Phe Gly Ala Phe Ser Ala		
[0124]		370	375 380
[0125]	Phe Tyr Phe Val Met Asn Phe Leu Asn Leu Thr Ser Glu Lys Val Ser		

[0126]	385	390	395	400
[0127]	Gln Glu Lys Val Thr Glu Met Met Lys Lys Phe Cys Ser Gln Pro Trp			
[0128]		405	410	415
[0129]	Glu Glu Ile Lys Thr Ser Tyr Ala Gly Val Lys Glu Lys Tyr Leu Ser			
[0130]		420	425	430
[0131]	Glu Tyr Cys Phe Ser Gly Thr Tyr Ile Leu Ser Leu Leu Leu Gln Gly			
[0132]		435	440	445
[0133]	Tyr His Phe Thr Ala Asp Ser Trp Glu His Ile His Phe Ile Gly Lys			
[0134]		450	455	460
[0135]	Ile Gln Gly Ser Asp Ala Gly Trp Thr Leu Gly Tyr Met Leu Asn Leu			
[0136]	465	470	475	480
[0137]	Thr Asn Met Ile Pro Ala Glu Gln Pro Leu Ser Thr Pro Leu Ser His			
[0138]		485	490	495
[0139]	Ser Thr Tyr Val Phe Leu Met Val Leu Phe Ser Leu Val Leu Val Ile			
[0140]		500	505	510
[0141]	Val Ala Ile Ile Gly Leu Leu Ile Phe His Lys Pro Ser Tyr Phe Trp			
[0142]		515	520	525
[0143]	Lys Asp Met Val			
[0144]	530			
[0145]	<210> 3			
[0146]	<211> 119			
[0147]	<212> PRT			
[0148]	<213> Artificial Sequence			
[0149]	<220>			
[0150]	<223> synthetic polypeptide			
[0151]	<400> 3			
[0152]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[0153]	1	5	10	15
[0154]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr			
[0155]		20	25	30
[0156]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[0157]		35	40	45
[0158]	Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Met Tyr Tyr Ala Asp Thr Val			
[0159]		50	55	60
[0160]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe			
[0161]	65	70	75	80
[0162]	Leu Gln Met Ala Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys			
[0163]		85	90	95
[0164]	Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
[0165]		100	105	110
[0166]	Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser			
[0167]		115		

- [0168] <210> 4
 [0169] <211> 357
 [0170] <212> DNA
 [0171] <213> Artificial Sequence
 [0172] <220>
 [0173] <223> synthetic polynucleotide
 [0174] <400> 4
 [0175] gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
 [0176] tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
 [0177] ccagagaagg ggctggagtg ggttcacatac attagtagtg gcagtagtat catgtactat 180
 [0178] gcagacacag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240
 [0179] ctgcaaatgg ccagtctgag gtctgaggac acggccatgt attattgtgc aagggaacctc 300
 [0180] tactatgatc acgtccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctctca 357
 [0181] <210> 5
 [0182] <211> 5
 [0183] <212> PRT
 [0184] <213> Artificial Sequence
 [0185] <220>
 [0186] <223> synthetic polypeptide
 [0187] <400> 5
 [0188] Asp Tyr Gly Met His
 [0189] 1 5
 [0190] <210> 6
 [0191] <211> 17
 [0192] <212> PRT
 [0193] <213> Artificial Sequence
 [0194] <220>
 [0195] <223> synthetic polypeptide
 [0196] <400> 6
 [0197] Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Met Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys
 [0198] 1 5 10 15
 [0199] Gly
 [0200] <210> 7
 [0201] <211> 10
 [0202] <212> PRT
 [0203] <213> Artificial Sequence
 [0204] <220>
 [0205] <223> synthetic polypeptide
 [0206] <400> 7
 [0207] Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr
 [0208] 1 5 10
 [0209] <210> 8

- [0210] <211> 107
 [0211] <212> PRT
 [0212] <213> Artificial Sequence
 [0213] <220>
 [0214] <223> synthetic peptide
 [0215] <400> 8
 [0216] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 [0217] 1 5 10 15
 [0218] Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Arg Gly Tyr
 [0219] 20 25 30
 [0220] Leu Ile Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 [0221] 35 40 45
 [0222] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 [0223] 50 55 60
 [0224] Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
 [0225] 65 70 75 80
 [0226] Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Thr Ser Tyr Pro Arg
 [0227] 85 90 95
 [0228] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [0229] 100 105
 [0230] <210> 9
 [0231] <211> 321
 [0232] <212> DNA
 [0233] <213> Artificial Sequence
 [0234] <220>
 [0235] <223> synthetic polynucleotide
 [0236] <400> 9
 [0237] gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60
 [0238] ctcaettgtc gggcaagtca ggaaattcgt ggttacttaa tttggcttca gcagaaacca 120
 [0239] ggtggaacta ttaaagcct gatctacgcc gcattcactt tagattctgg tgtcccaaag 180
 [0240] aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240
 [0241] gaagattttg cagactatta ctgtctacaa tatactagtt atcctcggac gttcgggtgga 300
 [0242] ggcaccaagc tggaaatcaa a 321
 [0243] <210> 10
 [0244] <211> 11
 [0245] <212> PRT
 [0246] <213> Artificial Sequence
 [0247] <220>
 [0248] <223> synthetic polypeptide
 [0249] <400> 10
 [0250] Arg Ala Ser Gln Glu Ile Arg Gly Tyr Leu Ile
 [0251] 1 5 10

[0252] <210> 11
 [0253] <211> 7
 [0254] <212> PRT
 [0255] <213> Artificial Sequence
 [0256] <220>
 [0257] <223> synthetic polypeptide
 [0258] <400> 11
 [0259] Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser
 [0260] 1 5
 [0261] <210> 12
 [0262] <211> 9
 [0263] <212> PRT
 [0264] <213> Artificial Sequence
 [0265] <220>
 [0266] <223> synthetic polypeptide
 [0267] <400> 12
 [0268] Leu Gln Tyr Thr Ser Tyr Pro Arg Thr
 [0269] 1 5
 [0270] <210> 13
 [0271] <211> 445
 [0272] <212> PRT
 [0273] <213> Artificial Sequence
 [0274] <220>
 [0275] <223> synthetic polypeptide
 [0276] <400> 13
 [0277] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [0278] 1 5 10 15
 [0279] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 [0280] 20 25 30
 [0281] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0282] 35 40 45
 [0283] Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Met Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
 [0284] 50 55 60
 [0285] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
 [0286] 65 70 75 80
 [0287] Leu Gln Met Ala Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [0288] 85 90 95
 [0289] Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 [0290] 100 105 110
 [0291] Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 [0292] 115 120 125
 [0293] Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

[0294]	130	135	140
[0295]	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
[0296]	145	150	155 160
[0297]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
[0298]		165	170 175
[0299]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
[0300]		180	185 190
[0301]	Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro		
[0302]		195	200 205
[0303]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu		
[0304]		210	215 220
[0305]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu		
[0306]		225	230 235 240
[0307]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
[0308]		245	250 255
[0309]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln		
[0310]		260	265 270
[0311]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
[0312]		275	280 285
[0313]	Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu		
[0314]		290	295 300
[0315]	Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
[0316]		305	310 315 320
[0317]	Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
[0318]		325	330 335
[0319]	Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
[0320]		340	345 350
[0321]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
[0322]		355	360 365
[0323]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
[0324]		370	375 380
[0325]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly		
[0326]		385	390 395 400
[0327]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
[0328]		405	410 415
[0329]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
[0330]		420	425 430
[0331]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[0332]		435	440 445
[0333]	<210> 14		
[0334]	<211> 1335		
[0335]	<212> DNA		

- [0336] <213> Artificial Sequence
- [0337] <220>
- [0338] <223> synthetic polynucleotide
- [0339] <400> 14
- [0340] gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
- [0341] tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
- [0342] ccagagaagg ggctggagtg ggttgcatatc attagtagtg gcagtagtat catgtactat 180
- [0343] gcagacacag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240
- [0344] ctgcaaatgg ccagtctgag gtctgaggac acggccatgt attattgtgc aaggacac 300
- [0345] tactatgatc acgtccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcagct 360
- [0346] agcaccaagg gaccctccgt gtttctctg gctccttctt ccagatctac ctccgagtct 420
- [0347] accgccgctc tgggttgtct ggtgaaggac tacttcccc agccagtgc cgtgtcttgg 480
- [0348] aacagcggag ctctgacatc cggagtgcac acctttccag ccgtgctgca gtcttccggc 540
- [0349] ctgtattctc tgcctccgt ggtgaccgtg ctttcttcca acttcggcac ccagacctac 600
- [0350] acttgaacg tggaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaccgt ggagcgcaag 660
- [0351] tgttgctcg agtgcctcc ttgccagct cctccagtgg ccggacctc tgtgtttctg 720
- [0352] ttcccccta agcctaagga caccctgatg atctcccga cccagaagt gacttgcgtg 780
- [0353] gtgtggagc tgtctcacga ggaccccag gtgcagttca attggtacgt ggacggcgtg 840
- [0354] gaggtgcaca acgctaagac caagcccagg gaggagcagt tcaactccac cttccgggtg 900
- [0355] gtgtcagtc tgacagtgg gcaccaggat tggctgaac gcaaggagta caagtgaag 960
- [0356] gtgtccaaca agggcctgcc agctcctatc gagaagacca tctccaagac caagggccag 1020
- [0357] cccagagagc ctccagtgta cactctgct ctttcccggg aggagatgac caagaaccag 1080
- [0358] gtgtccctga cttgcctcgt gaagggatc taccctccg acatcgcagt cgagtggaa 1140
- [0359] tccaacggcc agcccagaa caactacaag accaccctc ctatgctgga ctccgacggc 1200
- [0360] tccttcttc tgtactccaa gctgaccgtg gacaagtccc gttggcagca gggcaacgtg 1260
- [0361] ttctcttga gcgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gagcctgtcc 1320
- [0362] ctgtctccc gcaag 1335
- [0363] <210> 15
- [0364] <211> 214
- [0365] <212> PRT
- [0366] <213> Artificial Sequence
- [0367] <220>
- [0368] <223> synthetic polypeptide
- [0369] <400> 15
- [0370] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
- [0371] 1 5 10 15
- [0372] Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Arg Gly Tyr
- [0373] 20 25 30
- [0374] Leu Ile Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
- [0375] 35 40 45
- [0376] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
- [0377] 50 55 60

- [0420] <220>
- [0421] <223> synthetic polypeptide
- [0422] <400> 17
- [0423] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
- [0424] 1 5 10 15
- [0425] Ser Leu Lys Leu Pro Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
- [0426] 20 25 30
- [0427] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
- [0428] 35 40 45
- [0429] Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
- [0430] 50 55 60
- [0431] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
- [0432] 65 70 75 80
- [0433] Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
- [0434] 85 90 95
- [0435] Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
- [0436] 100 105 110
- [0437] Thr Thr Leu Thr Val Ala Ser
- [0438] 115
- [0439] <210> 18
- [0440] <211> 357
- [0441] <212> DNA
- [0442] <213> Artificial Sequence
- [0443] <220>
- [0444] <223> synthetic polynucleotide
- [0445] <400> 18
- [0446] gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
- [0447] ccctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
- [0448] ccagagaagg ggctggagtg ggttgcatc attagtagtg gcagtagtat catctactat 180
- [0449] gcagacacag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240
- [0450] ctgcaaatga ccagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aaggacctc 300
- [0451] tactatgata acgtccttga ctattggggc caaggcacca ctctcacagt cgcctca 357
- [0452] <210> 19
- [0453] <211> 5
- [0454] <212> PRT
- [0455] <213> Artificial Sequence
- [0456] <220>
- [0457] <223> synthetic polypeptide
- [0458] <400> 19
- [0459] Asp Tyr Gly Met His
- [0460] 1 5
- [0461] <210> 20

[0462] <211> 17
 [0463] <212> PRT
 [0464] <213> Artificial Sequence
 [0465] <220>
 [0466] <223> synthetic polypeptide
 [0467] <400> 20
 [0468] Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys
 [0469] 1 5 10 15
 [0470] Gly
 [0471] <210> 21
 [0472] <211> 10
 [0473] <212> PRT
 [0474] <213> Artificial Sequence
 [0475] <220>
 [0476] <223> synthetic polypeptide
 [0477] <400> 21
 [0478] Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr
 [0479] 1 5 10
 [0480] <210> 22
 [0481] <211> 107
 [0482] <212> PRT
 [0483] <213> Artificial Sequence
 [0484] <220>
 [0485] <223> synthetic polypeptide
 [0486] <400> 22
 [0487] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 [0488] 1 5 10 15
 [0489] Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr
 [0490] 20 25 30
 [0491] Leu Ile Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 [0492] 35 40 45
 [0493] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 [0494] 50 55 60
 [0495] Asn Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
 [0496] 65 70 75 80
 [0497] Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Arg
 [0498] 85 90 95
 [0499] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [0500] 100 105
 [0501] <210> 23
 [0502] <211> 321
 [0503] <212> DNA

- [0504] <213> Artificial Sequence
[0505] <220>
[0506] <223> synthetic nucleotide
[0507] <400> 23
[0508] gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60
[0509] ctcaactgtc gggcaagtca gaaattagt ggttacttaa tctggcttca gcagaaacca 120
[0510] gatggaacta ttaaagcct gatctacgc gcattcaatt tagattctgg tgcacacaaa 180
[0511] aggttcagtg gcaatagtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240
[0512] gaagattttg cagactatta ctgtctacaa tatgctagtt atcctcggac gttcgggtga 300
[0513] ggcaccaagc tggaaatcaa a 321
[0514] <210> 24
[0515] <211> 11
[0516] <212> PRT
[0517] <213> Artificial Sequence
[0518] <220>
[0519] <223> synthetic polypeptide
[0520] <400> 24
[0521] Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ile
[0522] 1 5 10
[0523] <210> 25
[0524] <211> 7
[0525] <212> PRT
[0526] <213> Artificial Sequence
[0527] <220>
[0528] <223> synthetic polypeptide
[0529] <400> 25
[0530] Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser
[0531] 1 5
[0532] <210> 26
[0533] <211> 9
[0534] <212> PRT
[0535] <213> Artificial Sequence
[0536] <220>
[0537] <223> synthetic polypeptide
[0538] <400> 26
[0539] Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Arg Thr
[0540] 1 5
[0541] <210> 27
[0542] <211> 445
[0543] <212> PRT
[0544] <213> Artificial Sequence
[0545] <220>

[0546]	<223>	synthetic polypeptide
[0547]	<400>	27
[0548]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[0549]	1	5 10 15
[0550]	Ser Leu Lys Leu Pro Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr	
[0551]		20 25 30
[0552]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0553]		35 40 45
[0554]	Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val	
[0555]		50 55 60
[0556]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe	
[0557]		65 70 75 80
[0558]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
[0559]		85 90 95
[0560]	Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly	
[0561]		100 105 110
[0562]	Thr Thr Leu Thr Val Ala Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe	
[0563]		115 120 125
[0564]	Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu	
[0565]		130 135 140
[0566]	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp	
[0567]		145 150 155 160
[0568]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu	
[0569]		165 170 175
[0570]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser	
[0571]		180 185 190
[0572]	Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro	
[0573]		195 200 205
[0574]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu	
[0575]		210 215 220
[0576]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu	
[0577]		225 230 235 240
[0578]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu	
[0579]		245 250 255
[0580]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln	
[0581]		260 265 270
[0582]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys	
[0583]		275 280 285
[0584]	Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu	
[0585]		290 295 300
[0586]	Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys	
[0587]		305 310 315 320

[0588]	Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[0589]	325 330 335
[0590]	Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[0591]	340 345 350
[0592]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[0593]	355 360 365
[0594]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[0595]	370 375 380
[0596]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
[0597]	385 390 395 400
[0598]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[0599]	405 410 415
[0600]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[0601]	420 425 430
[0602]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0603]	435 440 445
[0604]	<210> 28
[0605]	<211> 1335
[0606]	<212> DNA
[0607]	<213> Artificial Sequence
[0608]	<220>
[0609]	<223> synthetic polynucleotide
[0610]	<400> 28
[0611]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
[0612]	ccctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcactgggt tcgtcagget 120
[0613]	ccagagaagg ggctggagtg ggttgcatc attagtagtg gcagtagtat catctactat 180
[0614]	gcagacacag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240
[0615]	ctgcaaatga ccagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagggacctc 300
[0616]	tactatgata acgtccttga ctattggggc caaggcacca ctctcacagt cgcctcaget 360
[0617]	agcaccaagg gaccctccgt gtttctctg gctccttget ccagatctac ctccgagtct 420
[0618]	accgccgctc tgggttgtct ggtgaaggac tacttccccg agccagtgac cgtgtcttgg 480
[0619]	aacagcggag ctctgacatc cggagtgcac acctttccag ccgtgctgca gtcttccggc 540
[0620]	ctgtattctc tgctctccgt ggtgaccgtg ctttcttcca acttgggac ccagacctac 600
[0621]	acttgcaacg tggaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaccgt ggagcgcgaag 660
[0622]	tgttgctcg agtgccctcc ttgccagct cctccagtgg ccggacctc tgtgtttctg 720
[0623]	ttcccccta agcctaagga caccctgatg atctcccga cccagaagt gacttgctgtg 780
[0624]	gtggtggacg tgtctcacga ggacctcgag gtgcagttca attggtactg ggacggcgtg 840
[0625]	gaggtgcaca acgctaagac caagcccagg gaggagcagt tcaactccac cttccgggtg 900
[0626]	gtgtcagtg tgacagtgg gcaccaggat tggctgaac gcaaggagta caagtgaag 960
[0627]	gtgtccaaca agggcctgcc agctcctatc gagaagacca tctccaagac caagggccag 1020
[0628]	cccagagagc ctcagtgta cacactgcct ctttcccggg aggagatgac caagaaccag 1080
[0629]	gtgtccctga cttgcctcgt gaagggatc taccctccg acatgcagc cgagtgggaa 1140

[0630] tccaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccctc ctatgctgga ctccgacggc 1200
 [0631] tcctttctcc tgtactccaa gctgaccgtg gacaagtccc gttggcagca gggcaacgtg 1260
 [0632] ttctcttgca gcgatgatca cgaggcctg cacaaccaact acaccagaa gagcctgtcc 1320
 [0633] ctgtctccc gcaag 1335
 [0634] <210> 29
 [0635] <211> 214
 [0636] <212> PRT
 [0637] <213> Artificial Sequence
 [0638] <220>
 [0639] <223> synthetic polypeptide
 [0640] <400> 29
 [0641] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 [0642] 1 5 10 15
 [0643] Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr
 [0644] 20 25 30
 [0645] Leu Ile Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 [0646] 35 40 45
 [0647] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 [0648] 50 55 60
 [0649] Asn Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
 [0650] 65 70 75 80
 [0651] Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Arg
 [0652] 85 90 95
 [0653] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [0654] 100 105 110
 [0655] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [0656] 115 120 125
 [0657] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [0658] 130 135 140
 [0659] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [0660] 145 150 155 160
 [0661] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [0662] 165 170 175
 [0663] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [0664] 180 185 190
 [0665] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [0666] 195 200 205
 [0667] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [0668] 210
 [0669] <210> 30
 [0670] <211> 642
 [0671] <212> DNA

- [0672] <213> Artificial Sequence
 [0673] <220>
 [0674] <223> synthetic polynucleotide
 [0675] <400> 30
 [0676] gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60
 [0677] ctcaactgtc gggcaagtca ggaaattagt ggttacttaa tctggcttca gcagaaacca 120
 [0678] gatggaacta ttaaagcct gatctacgcc gcatccaatt tagattctgg tgtcccaaaa 180
 [0679] aggttcagtg gcaatagtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240
 [0680] gaagattttg cagactatta ctgtctacaa tatgctagtt atcctcggac gttcgggtga 300
 [0681] ggcaccaagc tggaaatcaa aagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttccctccc 360
 [0682] tccgacgagc agctgaagag cggaacagcc tctgtcgtgt gcctcctgaa caacttctac 420
 [0683] ccccgggagg ccaaggtcca gtggaagtg gacaacgctc tgcagagcgg caactctcag 480
 [0684] gagagcgtga cagagcagga ctccaaggac tccacctact ccctgtcttc caccctgacc 540
 [0685] ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac acaccagga 600
 [0686] ctgtcctctc cagtgaccaa gtccttcaac cgcggcgagt gt 642
 [0687] <210> 31
 [0688] <211> 119
 [0689] <212> PRT
 [0690] <213> Artificial Sequence
 [0691] <220>
 [0692] <223> synthetic polypeptide
 [0693] <400> 31
 [0694] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [0695] 1 5 10 15
 [0696] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 [0697] 20 25 30
 [0698] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0699] 35 40 45
 [0700] Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Val Ile Tyr Tyr Val Asp Thr Val
 [0701] 50 55 60
 [0702] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
 [0703] 65 70 75 80
 [0704] Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [0705] 85 90 95
 [0706] Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly
 [0707] 100 105 110
 [0708] Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 [0709] 115
 [0710] <210> 32
 [0711] <211> 357
 [0712] <212> DNA
 [0713] <213> Artificial Sequence

- [0714] <220>
- [0715] <223> synthetic polynucleotide
- [0716] <400> 32
- [0717] gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
- [0718] tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120
- [0719] ccagagaagg ggctggagtg ggttgcatatc attagtagcg gcagtagtgt catctactat 180
- [0720] gtagacacag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacctgttc 240
- [0721] ctgcaaatga ccagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagggacctc 300
- [0722] tactatgatc acgtccttga ctctggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca 357
- [0723] <210> 33
- [0724] <211> 5
- [0725] <212> PRT
- [0726] <213> Artificial Sequence
- [0727] <220>
- [0728] <223> synthetic polypeptide
- [0729] <400> 33
- [0730] Asp Tyr Gly Met His
- [0731] 1 5
- [0732] <210> 34
- [0733] <211> 17
- [0734] <212> PRT
- [0735] <213> Artificial Sequence
- [0736] <220>
- [0737] <223> synthetic polynucleotide
- [0738] <400> 34
- [0739] Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Val Ile Tyr Tyr Val Asp Thr Val Lys
- [0740] 1 5 10 15
- [0741] Gly
- [0742] <210> 35
- [0743] <211> 10
- [0744] <212> PRT
- [0745] <213> Artificial Sequence
- [0746] <220>
- [0747] <223> synthetic polypeptide
- [0748] <400> 35
- [0749] Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Ser
- [0750] 1 5 10
- [0751] <210> 36
- [0752] <211> 107
- [0753] <212> PRT
- [0754] <213> Artificial Sequence
- [0755] <220>

- [0756] <223> synthetic polypeptide
- [0757] <400> 36
- [0758] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
- [0759] 1 5 10 15
- [0760] Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Gly Gly Tyr
- [0761] 20 25 30
- [0762] Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
- [0763] 35 40 45
- [0764] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
- [0765] 50 55 60
- [0766] Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
- [0767] 65 70 75 80
- [0768] Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Arg
- [0769] 85 90 95
- [0770] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
- [0771] 100 105
- [0772] <210> 37
- [0773] <211> 321
- [0774] <212> DNA
- [0775] <213> Artificial Sequence
- [0776] <220>
- [0777] <223> synthetic polynucleotide
- [0778] <400> 37
- [0779] gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ttatctgct ctctgggaga aagagtcagt 60
- [0780] ctcaactgtc gggcaagtca ggaaattggt ggttacttaa gctggcttca gcagaaacca 120
- [0781] gatggaacta ttaaagcct gatctagcc gcatccactt tagattctgg tgtcccaaaa 180
- [0782] aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240
- [0783] gaagattttg cagactatta ctgtctacaa tatgctagtt atcctcggac gttcgggtgga 300
- [0784] ggcaccaagc tggaaatcaa a 321
- [0785] <210> 38
- [0786] <211> 11
- [0787] <212> PRT
- [0788] <213> Artificial Sequence
- [0789] <220>
- [0790] <223> synthetic polypeptide
- [0791] <400> 38
- [0792] Arg Ala Ser Gln Glu Ile Gly Gly Tyr Leu Ser
- [0793] 1 5 10
- [0794] <210> 39
- [0795] <211> 7
- [0796] <212> PRT
- [0797] <213> Artificial Sequence

[0798] <220>
 [0799] <223> synthetic polypeptide
 [0800] <400> 39
 [0801] Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser
 [0802] 1 5
 [0803] <210> 40
 [0804] <211> 9
 [0805] <212> PRT
 [0806] <213> Artificial Sequence
 [0807] <220>
 [0808] <223> synthetic polypeptide
 [0809] <400> 40
 [0810] Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Arg Thr
 [0811] 1 5
 [0812] <210> 41
 [0813] <211> 445
 [0814] <212> PRT
 [0815] <213> Artificial Sequence
 [0816] <220>
 [0817] <223> synthetic polypeptide
 [0818] <400> 41
 [0819] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [0820] 1 5 10 15
 [0821] Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 [0822] 20 25 30
 [0823] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0824] 35 40 45
 [0825] Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Val Ile Tyr Tyr Val Asp Thr Val
 [0826] 50 55 60
 [0827] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
 [0828] 65 70 75 80
 [0829] Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 [0830] 85 90 95
 [0831] Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly
 [0832] 100 105 110
 [0833] Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 [0834] 115 120 125
 [0835] Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 [0836] 130 135 140
 [0837] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 [0838] 145 150 155 160
 [0839] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

[0840]		165		170		175
[0841]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser					
[0842]		180		185		190
[0843]	Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro					
[0844]		195		200		205
[0845]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu					
[0846]		210		215		220
[0847]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu					
[0848]		225		230		235
[0849]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu					
[0850]		245		250		255
[0851]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln					
[0852]		260		265		270
[0853]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys					
[0854]		275		280		285
[0855]	Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu					
[0856]		290		295		300
[0857]	Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys					
[0858]		305		310		315
[0859]	Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys					
[0860]		325		330		335
[0861]	Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser					
[0862]		340		345		350
[0863]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys					
[0864]		355		360		365
[0865]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln					
[0866]		370		375		380
[0867]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly					
[0868]		385		390		395
[0869]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln					
[0870]		405		410		415
[0871]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn					
[0872]		420		425		430
[0873]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[0874]		435		440		445
[0875]	<210> 42					
[0876]	<211> 1335					
[0877]	<212> DNA					
[0878]	<213> Artificial Sequence					
[0879]	<220>					
[0880]	<223> synthetic polynucleotide					
[0881]	<400> 42					

[0924]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[0925]	100 105 110
[0926]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[0927]	115 120 125
[0928]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[0929]	130 135 140
[0930]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[0931]	145 150 155 160
[0932]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[0933]	165 170 175
[0934]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[0935]	180 185 190
[0936]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[0937]	195 200 205
[0938]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[0939]	210
[0940]	<210> 44
[0941]	<211> 642
[0942]	<212> DNA
[0943]	<213> Artificial Sequence
[0944]	<220>
[0945]	<223> synthetic polynucleotide
[0946]	<400> 44
[0947]	gacatccaga tgaccagtc tccatctcc ttatctgct ctctgggaga aagagtcagt 60
[0948]	ctcacttgtc gggcaagtca ggaaattggt ggttacttaa gctggcttca gcagaaacca 120
[0949]	gatggaacta ttaaagcct gatctacgc gcatccactt tagattctgg tgtcccaaaa 180
[0950]	aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240
[0951]	gaagattttg cagactatta ctgtctacaa tatgctagtt atcctcggac gttcgggtgga 300
[0952]	ggcaccaaagc tggaaatcaa aagaaccgtg gccgctcett ccgtgttcat ctteectccc 360
[0953]	tccgacgagc agctgaagag cggaacagcc tctgtcgtgt gcctctgaa caattctac 420
[0954]	ccccgggagg ccaaggtcca gtggaagtg gacaacgctc tgcagagcgg caactctcag 480
[0955]	gagagcgtga cagagcagga ctccaaggac tccacctact ccctgtcttc caccctgacc 540
[0956]	ctgtetaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac acaccagga 600
[0957]	ctgtcctctc cagtgaccaa gtccttcaac cgcggcgagt gt 642
[0958]	<210> 45
[0959]	<211> 119
[0960]	<212> PRT
[0961]	<213> Artificial Sequence
[0962]	<220>
[0963]	<223> synthetic polypeptide
[0964]	<400> 45
[0965]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

[0966]	1	5	10	15
[0967]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr			
[0968]		20	25	30
[0969]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[0970]		35	40	45
[0971]	Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Arg Tyr Tyr Ala Asp Thr Val			
[0972]		50	55	60
[0973]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe			
[0974]		65	70	75
[0975]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys			
[0976]		85	90	95
[0977]	Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly			
[0978]		100	105	110
[0979]	Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser			
[0980]		115		
[0981]	<210> 46			
[0982]	<211> 357			
[0983]	<212> DNA			
[0984]	<213> Artificial Sequence			
[0985]	<220>			
[0986]	<223> synthetic polynucleotide			
[0987]	<400> 46			
[0988]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60			
[0989]	tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcattgggt tcgtcagget 120			
[0990]	ccagagaagg ggctggagtg gtttgcatac attagtagtg gcagtagtat ccgctactat 180			
[0991]	gcagacacag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240			
[0992]	ctgcaaatga ccagtctgcg gtctgaggac acggccatat attactgtgc aaggacctc 300			
[0993]	tactatgatc acgtccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacgt ctctca 357			
[0994]	<210> 47			
[0995]	<211> 5			
[0996]	<212> PRT			
[0997]	<213> Artificial Sequence			
[0998]	<220>			
[0999]	<223> synthetic polypeptide			
[1000]	<400> 47			
[1001]	Asp Tyr Gly Met His			
[1002]	1	5		
[1003]	<210> 48			
[1004]	<211> 17			
[1005]	<212> PRT			
[1006]	<213> Artificial Sequence			
[1007]	<220>			

- [1008] <223> synthetic polypeptide
 [1009] <400> 48
 [1010] Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Arg Tyr Tyr Ala Asp Thr Val Lys
 [1011] 1 5 10 15
 [1012] Gly
 [1013] <210> 49
 [1014] <211> 10
 [1015] <212> PRT
 [1016] <213> Artificial Sequence
 [1017] <220>
 [1018] <223> synthetic polypeptide
 [1019] <400> 49
 [1020] Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr
 [1021] 1 5 10
 [1022] <210> 50
 [1023] <211> 107
 [1024] <212> PRT
 [1025] <213> Artificial Sequence
 [1026] <220>
 [1027] <223> synthetic polypeptide
 [1028] <400> 50
 [1029] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 [1030] 1 5 10 15
 [1031] Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Val Ser Gly Tyr
 [1032] 20 25 30
 [1033] Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 [1034] 35 40 45
 [1035] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 [1036] 50 55 60
 [1037] Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
 [1038] 65 70 75 80
 [1039] Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Arg
 [1040] 85 90 95
 [1041] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1042] 100 105
 [1043] <210> 51
 [1044] <211> 321
 [1045] <212> DNA
 [1046] <213> Artificial Sequence
 [1047] <220>
 [1048] <223> synthetic polynucleotide
 [1049] <400> 51

[1050] gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60
 [1051] ctcacttgtc gggcaagtca ggaagttagt ggttacttaa actggcttca gcagaagcca 120
 [1052] gatggaacta ttaaagcct gatctagcc gcatecaact tagattctgg tgtcccaaag 180
 [1053] aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240
 [1054] gaagattttg cagactatta ctgtctacaa tatgctagtt atcctcggac gttcgggtgga 300
 [1055] ggtaccaagg tggaaatcaa g 321
 [1056] <210> 52
 [1057] <211> 11
 [1058] <212> PRT
 [1059] <213> Artificial Sequence
 [1060] <220>
 [1061] <223> synthetic polypeptide
 [1062] <400> 52
 [1063] Arg Ala Ser Gln Glu Val Ser Gly Tyr Leu Asn
 [1064] 1 5 10
 [1065] <210> 53
 [1066] <211> 7
 [1067] <212> PRT
 [1068] <213> Artificial Sequence
 [1069] <220>
 [1070] <223> synthetic polypeptide
 [1071] <400> 53
 [1072] Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser
 [1073] 1 5
 [1074] <210> 54
 [1075] <211> 9
 [1076] <212> PRT
 [1077] <213> Artificial Sequence
 [1078] <220>
 [1079] <223> synthetic polypeptide
 [1080] <400> 54
 [1081] Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Arg Thr
 [1082] 1 5
 [1083] <210> 55
 [1084] <211> 445
 [1085] <212> PRT
 [1086] <213> Artificial Sequence
 [1087] <220>
 [1088] <223> synthetic polypeptide
 [1089] <400> 55
 [1090] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [1091] 1 5 10 15

[1092]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[1093]	20 25 30
[1094]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1095]	35 40 45
[1096]	Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Arg Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
[1097]	50 55 60
[1098]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
[1099]	65 70 75 80
[1100]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[1101]	85 90 95
[1102]	Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1103]	100 105 110
[1104]	Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[1105]	115 120 125
[1106]	Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
[1107]	130 135 140
[1108]	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[1109]	145 150 155 160
[1110]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[1111]	165 170 175
[1112]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[1113]	180 185 190
[1114]	Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
[1115]	195 200 205
[1116]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
[1117]	210 215 220
[1118]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
[1119]	225 230 235 240
[1120]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[1121]	245 250 255
[1122]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
[1123]	260 265 270
[1124]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[1125]	275 280 285
[1126]	Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
[1127]	290 295 300
[1128]	Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
[1129]	305 310 315 320
[1130]	Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[1131]	325 330 335
[1132]	Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[1133]	340 345 350

[1134]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[1135]	355 360 365
[1136]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[1137]	370 375 380
[1138]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
[1139]	385 390 395 400
[1140]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[1141]	405 410 415
[1142]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[1143]	420 425 430
[1144]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1145]	435 440 445
[1146]	<210> 56
[1147]	<211> 1335
[1148]	<212> DNA
[1149]	<213> Artificial Sequence
[1150]	<220>
[1151]	<223> synthetic polynucleotide
[1152]	<400> 56
[1153]	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60
[1154]	tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactatggaa tgcattgggt tcgtcaggct 120
[1155]	ccagagaagg ggctggagtg gtttcatac attagtagtg gcagtagtat ccgctactat 180
[1156]	gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgttc 240
[1157]	ctgcaaatga ccagtctgcg gtctgaggac acggccatat attactgtgc aagggacctc 300
[1158]	tactatgatc acgtccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcagct 360
[1159]	agcaccaagg gaccctcctg gtttctctg gctccttctt ccagatctac ctccgagtct 420
[1160]	accgccgctc tgggttgtct ggtgaaggac tacttccccg agccagtgc cgtgtcttgg 480
[1161]	aacagcggag ctctgacatc cggagtgcac acctttccag ccgtgctgca gtcttccggc 540
[1162]	ctgtattctc tgtctcctcgt ggtgaccgtg ctttcttcca actteggcac ccagacctac 600
[1163]	acttgcaacg tggaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaccgt ggagcgcaag 660
[1164]	tgttgctgag agtgccctcc ttgccagct cctccagtgg ccggacctc tgtgtttctg 720
[1165]	ttcccccta agcctaagga caccctgatg atctcccga cccagaagt gacttgcgtg 780
[1166]	gtggtggacg tgtctcacga ggaccccgag gtgcagttca attggtacgt ggacggcgtg 840
[1167]	gaggtgcaca acgctaagac caagcccagg gaggagcagt tcaactccac cttccgggtg 900
[1168]	gtgtcagtc tgacagtggc gcaccaggat tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag 960
[1169]	gtgtccaaca agggcctgcc agctctatc gagaagacca tctccaagac caagggccag 1020
[1170]	cccagagagc ctgaggtgta cacactgcct ctttcccggg aggagatgac caagaaccag 1080
[1171]	gtgtccctga cttgcctcgt gaagggattc taccctccg acatgcagct cgagtgggaa 1140
[1172]	tccaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccctc ctatgctgga ctccgacggc 1200
[1173]	tccttcttc tgtactcaa gctgaccgtg gacaagtccc gttggcagca gggcaacgtg 1260
[1174]	ttctcttgca gcgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gaggcctgtc 1320
[1175]	ctgtctcccg gcaag 1335

[1176] <210> 57
 [1177] <211> 214
 [1178] <212> PRT
 [1179] <213> Artificial Sequence
 [1180] <220>
 [1181] <223> synthetic polypeptide
 [1182] <400> 57
 [1183] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 [1184] 1 5 10 15
 [1185] Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Val Ser Gly Tyr
 [1186] 20 25 30
 [1187] Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 [1188] 35 40 45
 [1189] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 [1190] 50 55 60
 [1191] Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
 [1192] 65 70 75 80
 [1193] Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Arg
 [1194] 85 90 95
 [1195] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [1196] 100 105 110
 [1197] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [1198] 115 120 125
 [1199] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [1200] 130 135 140
 [1201] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [1202] 145 150 155 160
 [1203] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [1204] 165 170 175
 [1205] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [1206] 180 185 190
 [1207] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [1208] 195 200 205
 [1209] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [1210] 210
 [1211] <210> 58
 [1212] <211> 642
 [1213] <212> DNA
 [1214] <213> Artificial Sequence
 [1215] <220>
 [1216] <223> synthetic polynucleotide
 [1217] <400> 58

[1218] gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60
 [1219] ctcacttgtc gggcaagtca ggaagttagt ggttacttaa actggcttca gcagaagcca 120
 [1220] gatggaacta ttaaagcct gatctacgcc gcatecactt tagattctgg tgtcccaaag 180
 [1221] aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240
 [1222] gaagattttg cagactatta ctgtctacaa tatgctagtt atcctcggac gttcgggtgga 300
 [1223] ggtaccaagg tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttccctccc 360
 [1224] tccgacgagc agctgaagag cggaacagcc tctgtcgtgt gcctcctgaa caacttctac 420
 [1225] ccccgaggagg ccaaggtcca gtggaagtg gacaacgctc tgcagagcgg caactctcag 480
 [1226] gagagcgtga cagagcagga ctccaaggac tccacctact ccctgtcttc caccctgacc 540
 [1227] ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac acaccagga 600
 [1228] ctgtcctctc cagtgaccaa gtccttcaac cgcggcgagt gt 642
 [1229] <210> 59
 [1230] <211> 7
 [1231] <212> PRT
 [1232] <213> Artificial Sequence
 [1233] <220>
 [1234] <223> synthetic polypeptide
 [1235] <400> 59
 [1236] Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser
 [1237] 1 5
 [1238] <210> 60
 [1239] <211> 119
 [1240] <212> PRT
 [1241] <213> Artificial Sequence
 [1242] <220>
 [1243] <223> synthetic polypeptide
 [1244] <400> 60
 [1245] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 [1246] 1 5 10 15
 [1247] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 [1248] 20 25 30
 [1249] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1250] 35 40 45
 [1251] Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Met Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
 [1252] 50 55 60
 [1253] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [1254] 65 70 75 80
 [1255] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1256] 85 90 95
 [1257] Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 [1258] 100 105 110
 [1259] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

- [1260] 115
- [1261] <210> 61
- [1262] <211> 357
- [1263] <212> DNA
- [1264] <213> Artificial Sequence
- [1265] <220>
- [1266] <223> synthetic polynucleotide
- [1267] <400> 61
- [1268] caagtcgagc tcgtcgaaag cggaggagc gtggtgcagc ccggaagtc tctgagactg 60
- [1269] agctgtgctg ccagcgctt cactttcagc gactacggca tgcactgggt cagacaagcc 120
- [1270] cccggcaagg gactggaatg ggtcgcttac atcagctccg gcagcagcat catgtactac 180
- [1271] gccgacacag tgaaggaag gttcacaatc tctagggaca acagcaagaa cacactctat 240
- [1272] ctgcagatga actccctcag agccgaggat acagctgtgt actactgcgc tagggatctg 300
- [1273] tactacgacc acgtgctcga ttactggggc caaggcacia cagtgcagc gagcagc 357
- [1274] <210> 62
- [1275] <211> 107
- [1276] <212> PRT
- [1277] <213> Artificial Sequence
- [1278] <220>
- [1279] <223> synthetic polypeptide
- [1280] <400> 62
- [1281] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
- [1282] 1 5 10 15
- [1283] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Val Ser Gly Tyr
- [1284] 20 25 30
- [1285] Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ile Lys Arg Leu Ile
- [1286] 35 40 45
- [1287] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
- [1288] 50 55 60
- [1289] Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
- [1290] 65 70 75 80
- [1291] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Arg
- [1292] 85 90 95
- [1293] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
- [1294] 100 105
- [1295] <210> 63
- [1296] <211> 321
- [1297] <212> DNA
- [1298] <213> Artificial Sequence
- [1299] <220>
- [1300] <223> synthetic polynucleotide
- [1301] <400> 63

[1302] gacatccaga tgactcagag cccaagctct ctgagcgcca gcgtgggaga tagggtcaca 60
 [1303] atcacttgta gggccagcca agaggtgagc ggctatctga attggctcca gcagaaacc 120
 [1304] ggcaaggcca tcaagagact gatctatgcc gccagcactc tggagtccgg agtgccatct 180
 [1305] aggttcagcg gcagcagaag cggcagcgac tacactctca caatcagctc cctccagcca 240
 [1306] gaagacttcg ccacttacta ctgtctgcag tatgccagct acccaaggac tttcggacag 300
 [1307] ggtaccaagg tggagatcaa a 321
 [1308] <210> 64
 [1309] <211> 445
 [1310] <212> PRT
 [1311] <213> Artificial Sequence
 [1312] <220>
 [1313] <223> synthetic polypeptide
 [1314] <400> 64
 [1315] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 [1316] 1 5 10 15
 [1317] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 [1318] 20 25 30
 [1319] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1320] 35 40 45
 [1321] Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Met Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
 [1322] 50 55 60
 [1323] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [1324] 65 70 75 80
 [1325] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1326] 85 90 95
 [1327] Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 [1328] 100 105 110
 [1329] Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 [1330] 115 120 125
 [1331] Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 [1332] 130 135 140
 [1333] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 [1334] 145 150 155 160
 [1335] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 [1336] 165 170 175
 [1337] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 [1338] 180 185 190
 [1339] Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 [1340] 195 200 205
 [1341] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
 [1342] 210 215 220
 [1343] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu

[1344]	225	230	235	240
[1345]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
[1346]		245	250	255
[1347]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln			
[1348]		260	265	270
[1349]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
[1350]		275	280	285
[1351]	Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu			
[1352]		290	295	300
[1353]	Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
[1354]	305	310	315	320
[1355]	Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
[1356]		325	330	335
[1357]	Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
[1358]		340	345	350
[1359]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
[1360]		355	360	365
[1361]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
[1362]		370	375	380
[1363]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly			
[1364]	385	390	395	400
[1365]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
[1366]		405	410	415
[1367]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
[1368]		420	425	430
[1369]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[1370]		435	440	445
[1371]	<210> 65			
[1372]	<211> 1335			
[1373]	<212> DNA			
[1374]	<213> Artificial Sequence			
[1375]	<220>			
[1376]	<223> synthetic polynucleotide			
[1377]	<400> 65			
[1378]	caagtgcagc tcgtcgaaag cggaggagc gtggtgcagc ccggaaggc tctgagactg 60			
[1379]	agctgtgctg ccagcggett cactttcagc gactacggca tgcactgggt cagacaagcc 120			
[1380]	cccggcaagg gactggaatg ggtcgcttac atcagctccg gcagcagcat catgtactac 180			
[1381]	gccgacacag tgaagggaag gttcacaatc tctagggaca acagcaagaa cacactctat 240			
[1382]	ctgcagatga actccctcag agccgaggat acagctgtgt actactgcgc tagggatctg 300			
[1383]	tactacgacc acgtgctcga ttactggggc caaggcaca cagtgcagc gagcagcgt 360			
[1384]	agcaccaagg gaccctccgt gtttctctg gctccttct ccagatctac ctccgagtct 420			
[1385]	accgccgctc tgggttgtct ggtgaaggac tacttcccc agccagtgac cgtgtcttgg 480			

[1428]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1429]	165 170 175
[1430]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1431]	180 185 190
[1432]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1433]	195 200 205
[1434]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1435]	210
[1436]	<210> 67
[1437]	<211> 642
[1438]	<212> DNA
[1439]	<213> Artificial Sequence
[1440]	<220>
[1441]	<223> synthetic polynucleotide
[1442]	<400> 67
[1443]	gacatccaga tgactcagag cccaagetct ctgagcgcca gcgtgggaga tagggtcaca 60
[1444]	atcacttgta gggccagcca agaggtgagc ggctatctga attggctcca gcagaaacce 120
[1445]	ggcaaggcca tcaagagact gatctatgcc gccagcactc tggagtccgg agtgccatct 180
[1446]	aggttcagcg gcagcagaag cggcagcgac tacactctca caatcagctc cctccagcca 240
[1447]	gaagacttcg ccaactacta ctgtctgcag tatgccagct acccaaggac tttcggacag 300
[1448]	ggtaccaagg tggagatcaa aagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat ctccctccc 360
[1449]	tccgacgagc agctgaagag cggaacagcc tctgtcgtgt gcctcctgaa caattctac 420
[1450]	ccccgggagg ccaaggtcca gtggaagtg gacaacgctc tgcagagcgg caactctcag 480
[1451]	gagagcgtga cagagcagga ctccaaggac tccacctact ccctgtcttc caccctgacc 540
[1452]	ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac acaccaggga 600
[1453]	ctgtcctctc cagtgaccaa gtccttcaac cgcggcgagt gt 642
[1454]	<210> 68
[1455]	<211> 107
[1456]	<212> PRT
[1457]	<213> Artificial Sequence
[1458]	<220>
[1459]	<223> synthetic polynucleotide
[1460]	<400> 68
[1461]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1462]	1 5 10 15
[1463]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Arg Gly Tyr
[1464]	20 25 30
[1465]	Leu Ile Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ile Lys Arg Leu Ile
[1466]	35 40 45
[1467]	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1468]	50 55 60
[1469]	Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[1470]	65	70	75	80
[1471]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Thr Ser Tyr Pro Arg			
[1472]		85	90	95
[1473]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[1474]		100	105	
[1475]	<210> 69			
[1476]	<211> 321			
[1477]	<212> DNA			
[1478]	<213> Artificial Sequence			
[1479]	<220>			
[1480]	<223> synthetic polynucleotide			
[1481]	<400> 69			
[1482]	gacatccaga tgacacagtc ccctagctct ctgtccgcca gcgtgggaga tagggtgaca	60		
[1483]	atcacttgta gggccagcca agagattagg ggctatctga tctggctgca gcagaaacc	120		
[1484]	ggcaaggcca tcaagaggct gatctacgcc gccagcactc tggagagcgg agtcccaagc	180		
[1485]	agattttccg gcagccgctc cggcagcgat tacactetca caatcagetc tctgcagcca	240		
[1486]	gaggacttcg ccacttacta ctgtctgcag tacacaagct acccaaggac attcggccaa	300		
[1487]	ggcactaagg tggagatcaa a	321		
[1488]	<210> 70			
[1489]	<211> 214			
[1490]	<212> PRT			
[1491]	<213> Artificial Sequence			
[1492]	<220>			
[1493]	<223> synthetic polypeptide			
[1494]	<400> 70			
[1495]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[1496]	1	5	10	15
[1497]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Arg Gly Tyr			
[1498]		20	25	30
[1499]	Leu Ile Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ile Lys Arg Leu Ile			
[1500]		35	40	45
[1501]	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[1502]		50	55	60
[1503]	Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[1504]	65	70	75	80
[1505]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Thr Ser Tyr Pro Arg			
[1506]		85	90	95
[1507]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
[1508]		100	105	110
[1509]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
[1510]		115	120	125
[1511]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			

[1512]	130	135	140	
[1513]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
[1514]	145	150	155	160
[1515]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[1516]		165	170	175
[1517]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[1518]		180	185	190
[1519]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[1520]	195	200	205	
[1521]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[1522]	210			
[1523]	<210> 71			
[1524]	<211> 642			
[1525]	<212> DNA			
[1526]	<213> Artificial Sequence			
[1527]	<220>			
[1528]	<223> synthetic polynucleotide			
[1529]	<400> 71			
[1530]	gacatccaga tgacacagtc ccctagctct ctgtccgcca gcgtgggaga tagggtgaca 60			
[1531]	atcacttgta gggccagcca agagattagg ggctatctga tctggctgca gcagaaacce 120			
[1532]	ggcaaggcca tcaagaggt gatctacgcc gccagcactc tggagagcgg agtcccaagc 180			
[1533]	agattttccg gcagccgctc cggcagcgat tacacttca caatcagctc tctgcagcca 240			
[1534]	gaggacttcg ccaactacta ctgtctgcag tacacaagct acccaaggac attcggccaa 300			
[1535]	ggcactaagg tggagatcaa aagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat ctccctccc 360			
[1536]	tccgacgagc agctgaagag cggaacagcc tctgtcgtgt gcctctgaa caatttctac 420			
[1537]	ccccgggagg ccaaggtcca gtggaagtg gacaacgctc tgcagagcgg caactctcag 480			
[1538]	gagagcgtga cagagcagga ctccaaggac tccacctact ccctgtcttc caccctgacc 540			
[1539]	ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac acaccagga 600			
[1540]	ctgtctcttc cagtgaccaa gtccttcaac cgcggcgagt gt 642			
[1541]	<210> 72			
[1542]	<211> 119			
[1543]	<212> PRT			
[1544]	<213> Artificial Sequence			
[1545]	<220>			
[1546]	<223> synthetic polypeptide			
[1547]	<400> 72			
[1548]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[1549]	1	5	10	15
[1550]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr			
[1551]		20	25	30
[1552]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[1553]		35	40	45

[1554] Ser Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Met Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
 [1555] 50 55 60
 [1556] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 [1557] 65 70 75 80
 [1558] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1559] 85 90 95
 [1560] Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 [1561] 100 105 110
 [1562] Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser
 [1563] 115
 [1564] <210> 73
 [1565] <211> 357
 [1566] <212> DNA
 [1567] <213> Artificial Sequence
 [1568] <220>
 [1569] <223> synthetic polynucleotide
 [1570] <400> 73
 [1571] gaggtgcagc tggaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgagactg 60
 [1572] agctgcgccg ccagcggctt cacctcagc gactacggca tgcactgggt gagacagcc 120
 [1573] cccgcaagg gcttgagtg ggtgagetac atcagcagcg gcagcagcat catgtactac 180
 [1574] gccgacaccg tgaagggcag attcaccatc agcagagaca acgccaagaa cagcctgtac 240
 [1575] ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagacctg 300
 [1576] tactacgacc acgtgctgga ctactggggc cagggcacc tgctgaccgt gacgagc 357
 [1577] <210> 74
 [1578] <211> 107
 [1579] <212> PRT
 [1580] <213> Artificial Sequence
 [1581] <220>
 [1582] <223> synthetic polypeptide
 [1583] <400> 74
 [1584] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1585] 1 5 10 15
 [1586] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Arg Gly Tyr
 [1587] 20 25 30
 [1588] Leu Ile Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Ile Lys Arg Leu Ile
 [1589] 35 40 45
 [1590] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1591] 50 55 60
 [1592] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1593] 65 70 75 80
 [1594] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Thr Ser Tyr Pro Arg
 [1595] 85 90 95

[1596]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1597]	100 105
[1598]	<210> 75
[1599]	<211> 321
[1600]	<212> DNA
[1601]	<213> Artificial Sequence
[1602]	<220>
[1603]	<223> synthetic polynucleotide
[1604]	<400> 75
[1605]	gacatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60
[1606]	atcacctgca gagccagcca ggagatcaga ggctacctga tctggctgca gcagaagccc 120
[1607]	ggcggcgcca tcaagagact gatctacgcc gccagcacc tggagagcgg cgtgcccagc 180
[1608]	agattcagcg gcagcagaag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcagccc 240
[1609]	gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacaccagct accccagaac cttcggcggc 300
[1610]	ggtaccaagg tggagatcaa g 321
[1611]	<210> 76
[1612]	<211> 445
[1613]	<212> PRT
[1614]	<213> Artificial Sequence
[1615]	<220>
[1616]	<223> synthetic polypeptide
[1617]	<400> 76
[1618]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1619]	1 5 10 15
[1620]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
[1621]	20 25 30
[1622]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1623]	35 40 45
[1624]	Ser Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Ile Met Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
[1625]	50 55 60
[1626]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[1627]	65 70 75 80
[1628]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1629]	85 90 95
[1630]	Ala Arg Asp Leu Tyr Tyr Asp His Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1631]	100 105 110
[1632]	Thr Leu Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[1633]	115 120 125
[1634]	Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
[1635]	130 135 140
[1636]	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[1637]	145 150 155 160

[1638]	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[1639]	165 170 175
[1640]	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[1641]	180 185 190
[1642]	Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
[1643]	195 200 205
[1644]	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
[1645]	210 215 220
[1646]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
[1647]	225 230 235 240
[1648]	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[1649]	245 250 255
[1650]	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
[1651]	260 265 270
[1652]	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[1653]	275 280 285
[1654]	Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
[1655]	290 295 300
[1656]	Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
[1657]	305 310 315 320
[1658]	Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[1659]	325 330 335
[1660]	Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[1661]	340 345 350
[1662]	Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[1663]	355 360 365
[1664]	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[1665]	370 375 380
[1666]	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
[1667]	385 390 395 400
[1668]	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[1669]	405 410 415
[1670]	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[1671]	420 425 430
[1672]	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1673]	435 440 445
[1674]	<210> 77
[1675]	<211> 1335
[1676]	<212> DNA
[1677]	<213> Artificial Sequence
[1678]	<220>
[1679]	<223> synthetic polynucleotide

[1680] <400> 77
[1681] gaggtgcagc tggaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag cctgagactg 60
[1682] agctgcgccg ccagcggctt caccttcagc gactacggca tgcactgggt gagacaggcc 120
[1683] cccggcaagg gcctggagtg ggtgagctac atcagcagcg gcagcagcat catgtactac 180
[1684] gccgacaccg tgaagggcag attcaccatc agcagagaca acgccaagaa cagcctgtac 240
[1685] ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagacctg 300
[1686] tactacgacc acgtgctgga ctactggggc cagggcaccg tgctgaccgt gagcagcgt 360
[1687] agcaccaagg gaccctcgt gtttctctg gctccttget ccagatctac ctccgagtct 420
[1688] accgccgctc tgggttgtct ggtgaaggac tacttccccg agccagtgc cgtgtcttgg 480
[1689] aacagcggag ctctgacatc cggagtgcac accttccag ccgtgctgca gtcttccggc 540
[1690] ctgtattctc tgctctcgt ggtgaccgtg cttcttcca acttgggac ccagacctac 600
[1691] acttgcaacg tggaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaccgt ggagcgcgaag 660
[1692] tgttgctcg agtgccctcc ttgccagct cctccagtgg ccggacctc tgtgtttctg 720
[1693] ttcccccta agcctaagga caccctgatg atctcccga cccagaagt gacttgcgtg 780
[1694] gtggtggacg tgtctcacga ggaccccgag gtgcagttca attggtacgt ggacggcgtg 840
[1695] gaggtgcaca acgctaagac caagcccagg gaggagcagt tcaactccac cttccgggtg 900
[1696] gtgtcagtc tgacagtgg gcaccaggat tggctgaac gcaaggagta caagtgaag 960
[1697] gtgtccaaca agggcctgcc agctctatc gagaagacca tctccaagac caagggccag 1020
[1698] cccagagagc ctcaggtgta cactctcct cttcccggg aggagatgac caagaaccag 1080
[1699] gtgtccctga cttgctcgt gaagggattc taccctccg acatgcagc cgagtgggaa 1140
[1700] tccaacggcc agcccagaa caactacaag accaccctc ctatgctgga ctccgacggc 1200
[1701] tccttcttc tgtactcaa gctgaccgtg gacaagtccc gttggcagca gggcaacgtg 1260
[1702] ttctcttgca gcgtgatgca cgaggcctg cacaaccact acaccagaa gacgctgtcc 1320
[1703] ctgtctcccg gcaag 1335
[1704] <210> 78
[1705] <211> 214
[1706] <212> PRT
[1707] <213> Artificial Sequence
[1708] <220>
[1709] <223> synthetic polypeptide
[1710] <400> 78
[1711] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1712] 1 5 10 15
[1713] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Arg Gly Tyr
[1714] 20 25 30
[1715] Leu Ile Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Gly Ala Ile Lys Arg Leu Ile
[1716] 35 40 45
[1717] Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1718] 50 55 60
[1719] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1720] 65 70 75 80
[1721] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Thr Ser Tyr Pro Arg

[1722]		85	90	95
[1723]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
[1724]		100	105	110
[1725]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
[1726]		115	120	125
[1727]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
[1728]		130	135	140
[1729]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
[1730]		145	150	155
[1731]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[1732]		165	170	175
[1733]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[1734]		180	185	190
[1735]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[1736]		195	200	205
[1737]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[1738]		210		
[1739]	<210> 79			
[1740]	<211> 642			
[1741]	<212> DNA			
[1742]	<213> Artificial Sequence			
[1743]	<220>			
[1744]	<223> synthetic polynucleotide			
[1745]	<400> 79			
[1746]	gacatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60			
[1747]	atcacctgca gagccagcca ggagatcaga ggctacctga tctggctgca gcagaagccc 120			
[1748]	ggcggcgcca tcaagagact gatctacgcc gccagcacc tggagagcgg cgtgcccagc 180			
[1749]	agattcagcg gcagcagaag cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcagccc 240			
[1750]	gaggactteg ccacctacta ctgectgcag tacaccagct accccagaac cttcggcggc 300			
[1751]	ggtaccaagg tggagatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttccctccc 360			
[1752]	tccgacgagc agctgaagag cggaacagcc tctgtcgtgt gcctcctgaa caacttctac 420			
[1753]	ccccgggagg ccaaggtcca gtggaaggtg gacaacgctc tgcagagcgg caactctcag 480			
[1754]	gagagcgtga cagagcagga ctccaaggac tccacctact ccctgtcttc caccctgacc 540			
[1755]	ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgctt gcgaggtgac acaccaggga 600			
[1756]	ctgtcctctc cagtgaccaa gtccttcaac cgcggcgagt gt 642			

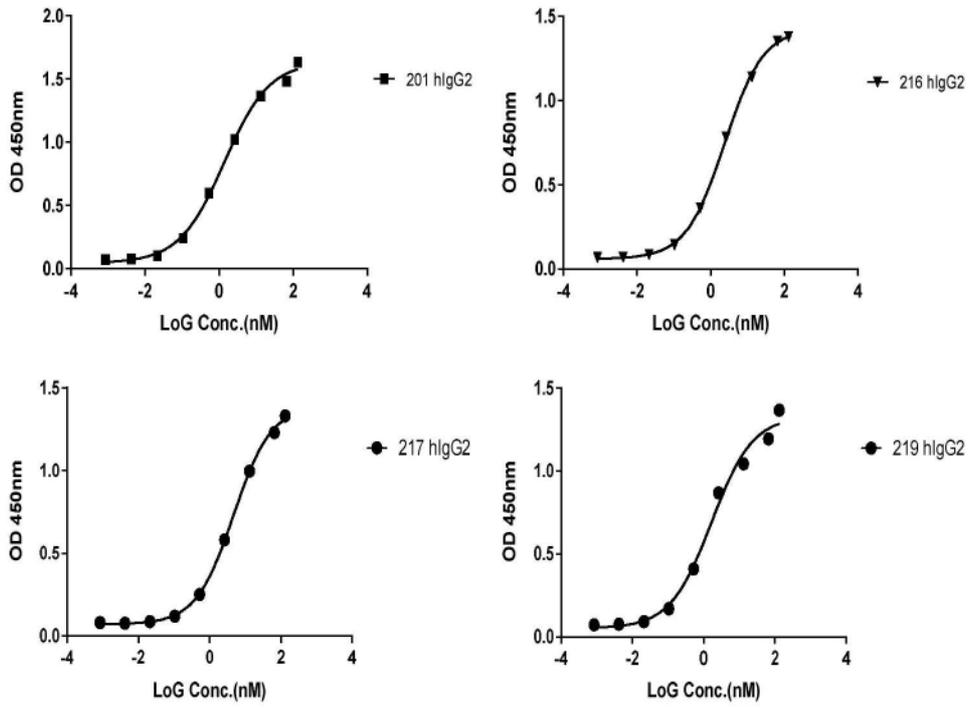


图1

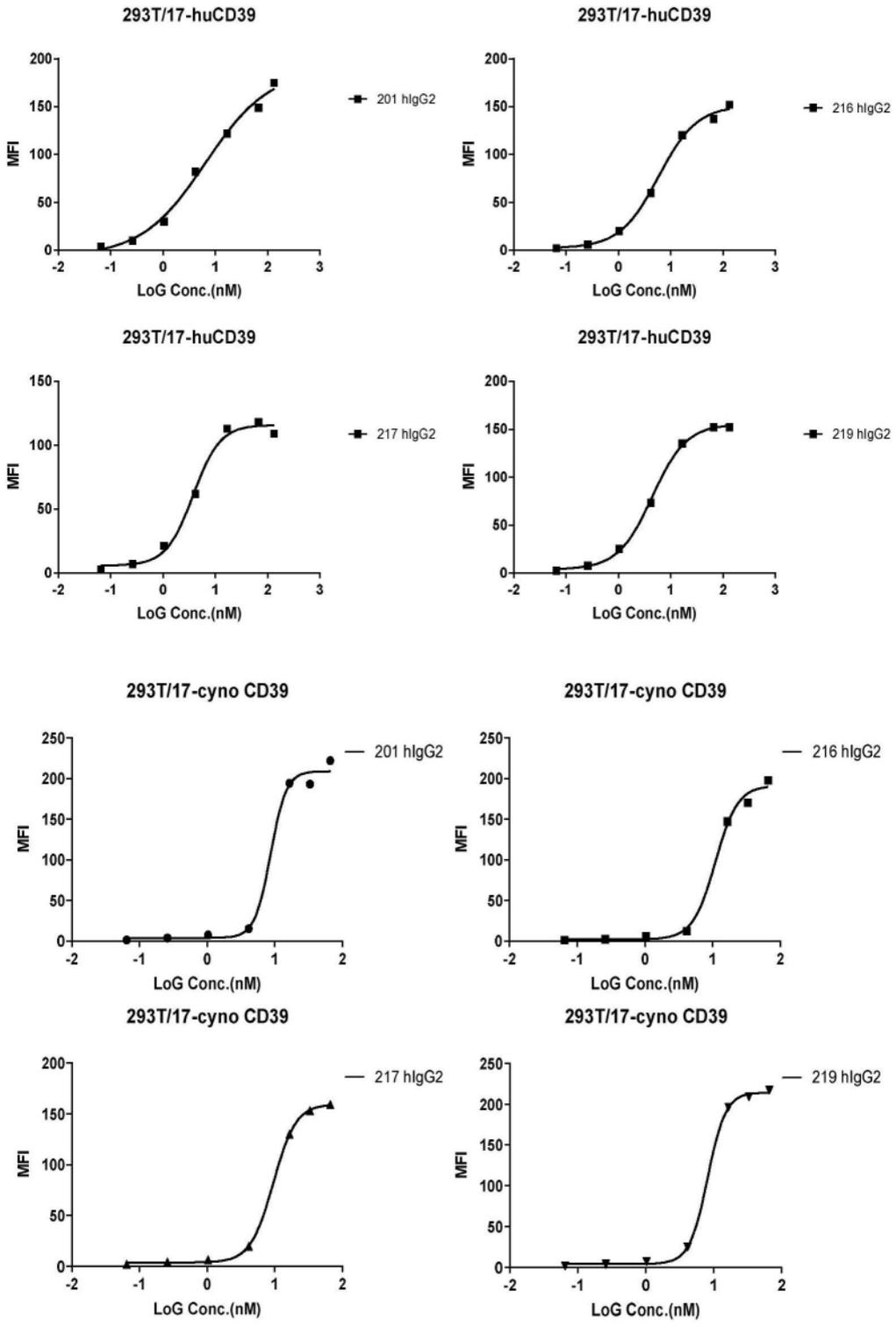


图2

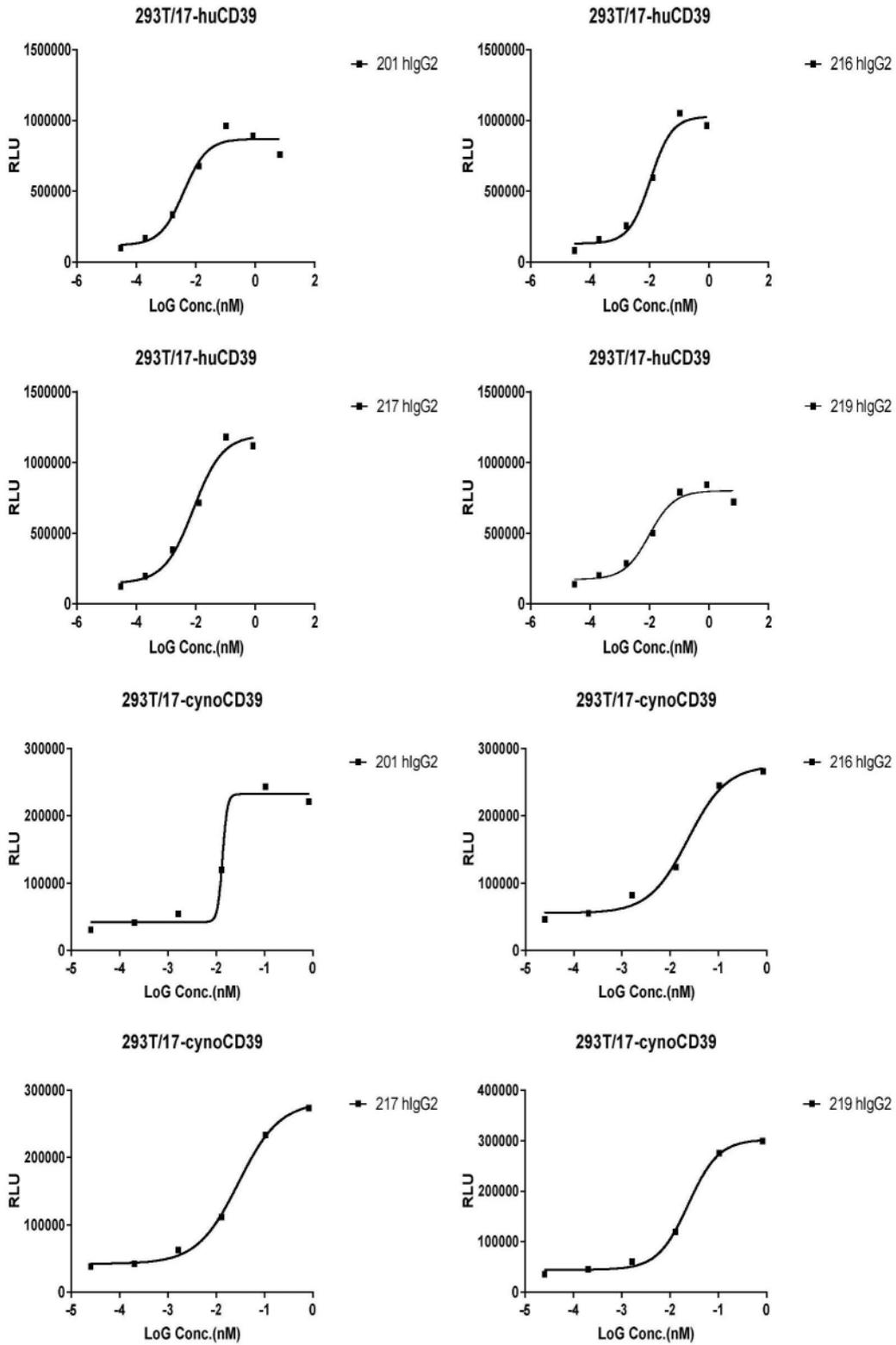


图3

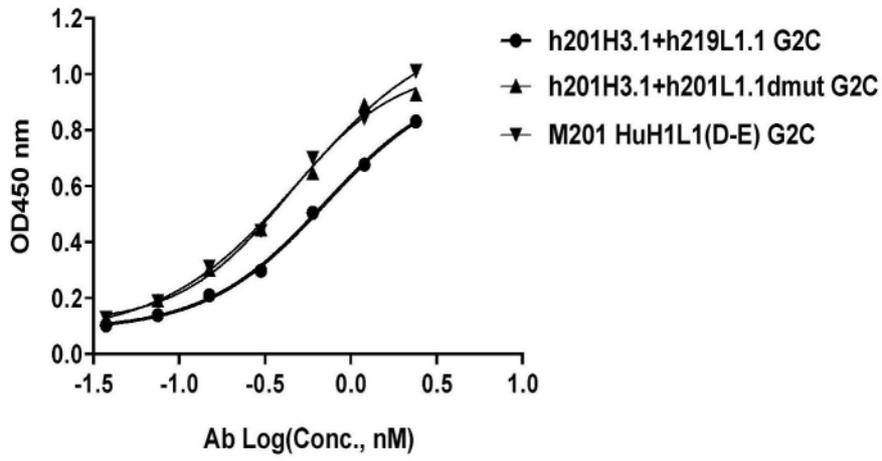


图4

293T/17-HuCD39

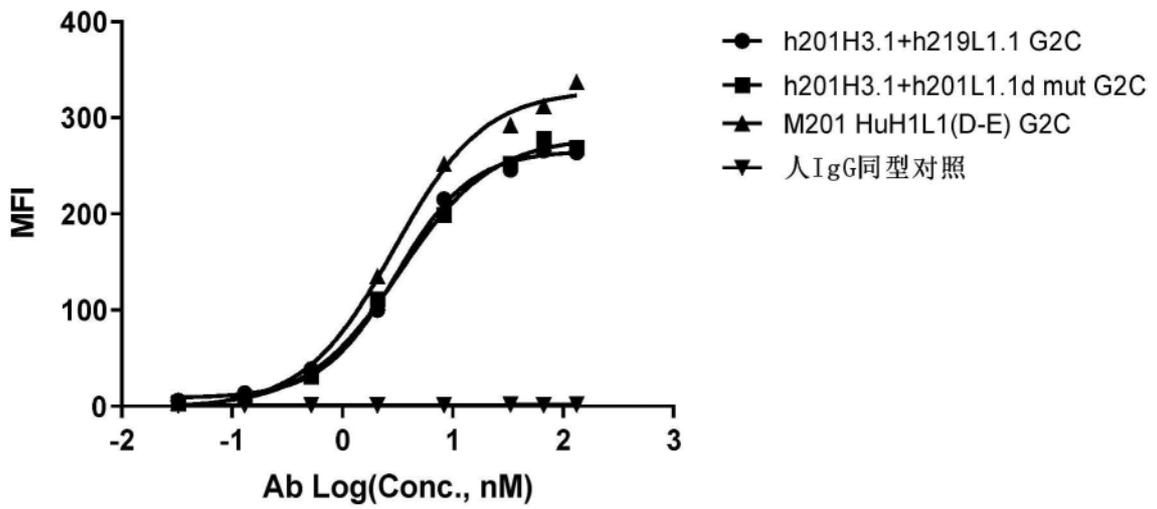


图5

293T/17-HuCD39

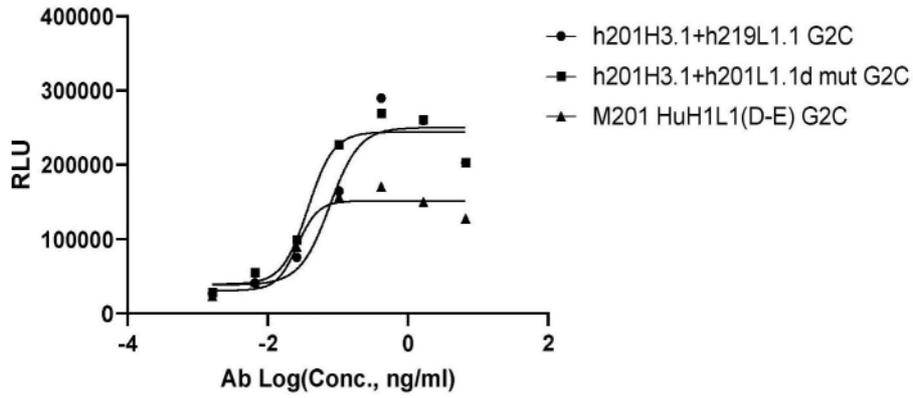


图6

CD4+T细胞增殖

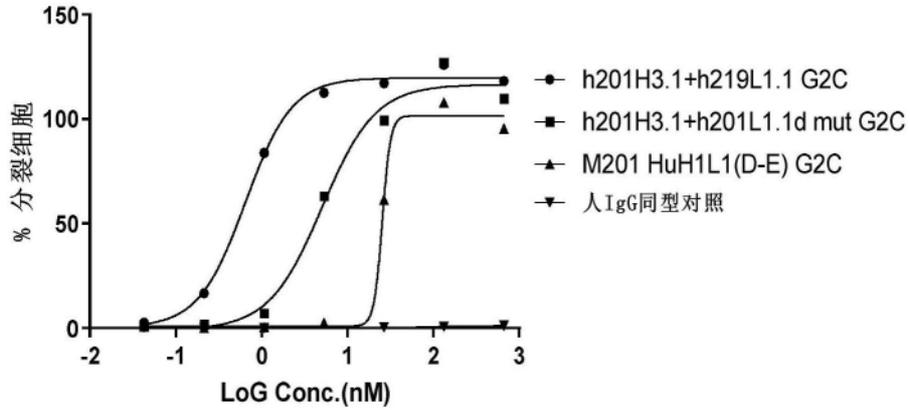


图7

CD8+T细胞增殖

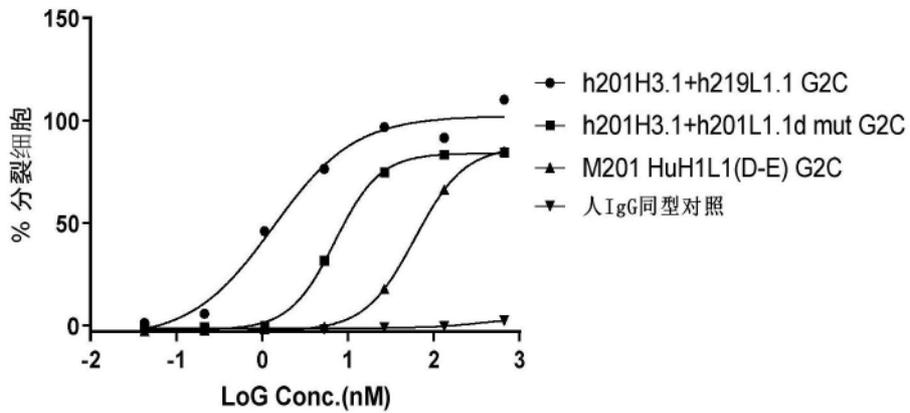


图8

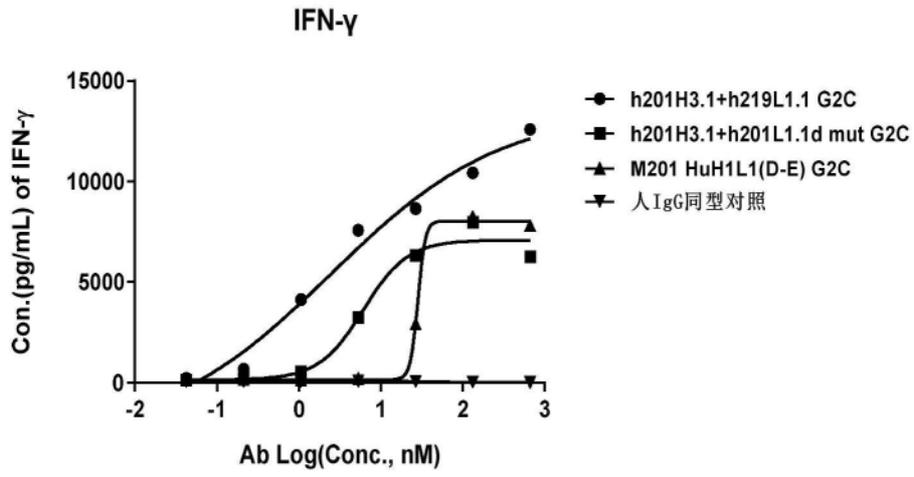


图9

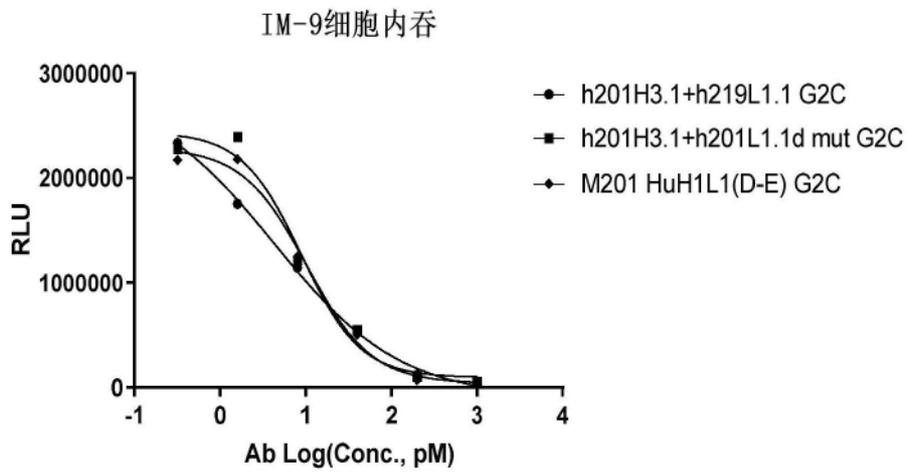


图10

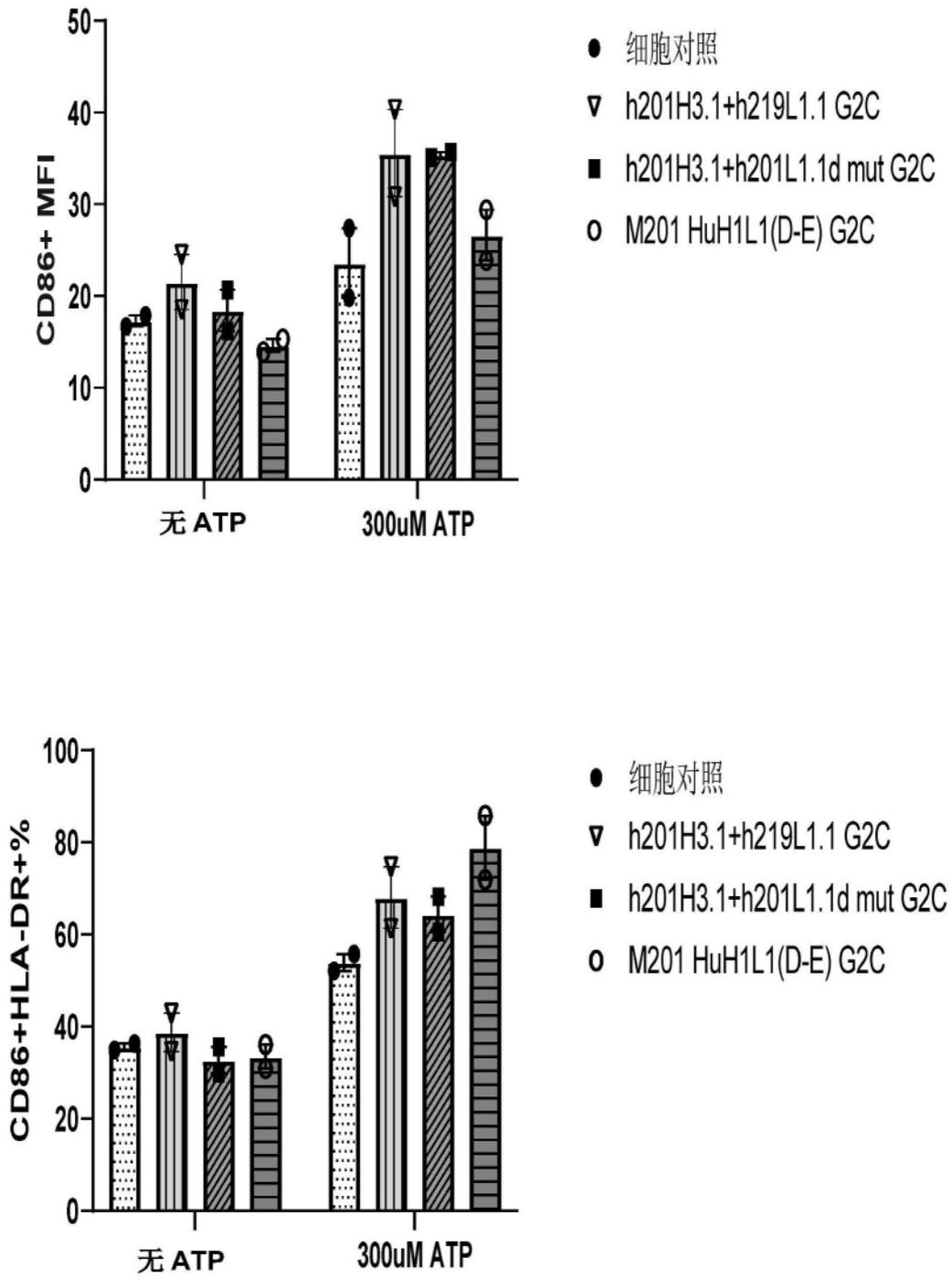


图11

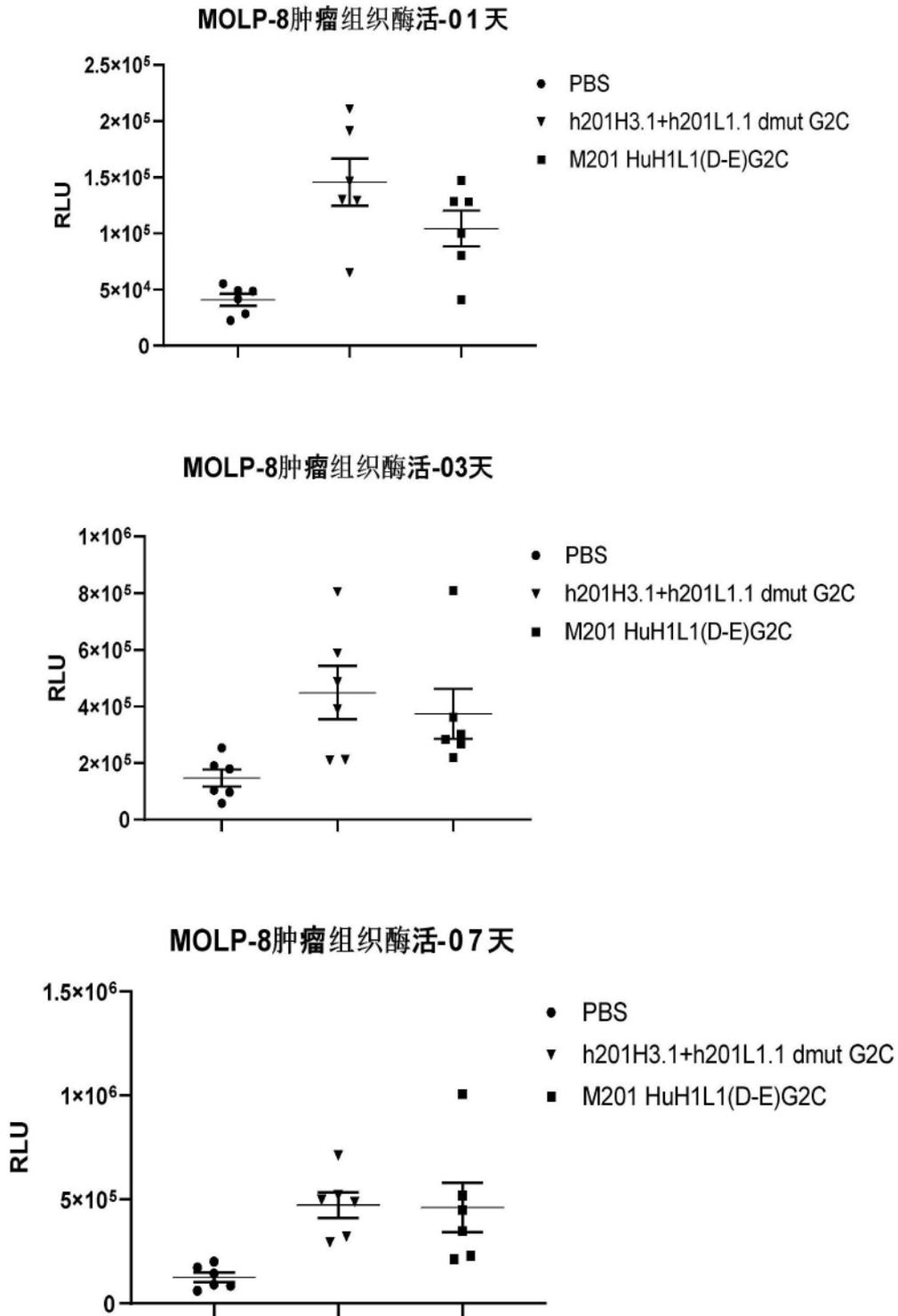


图12

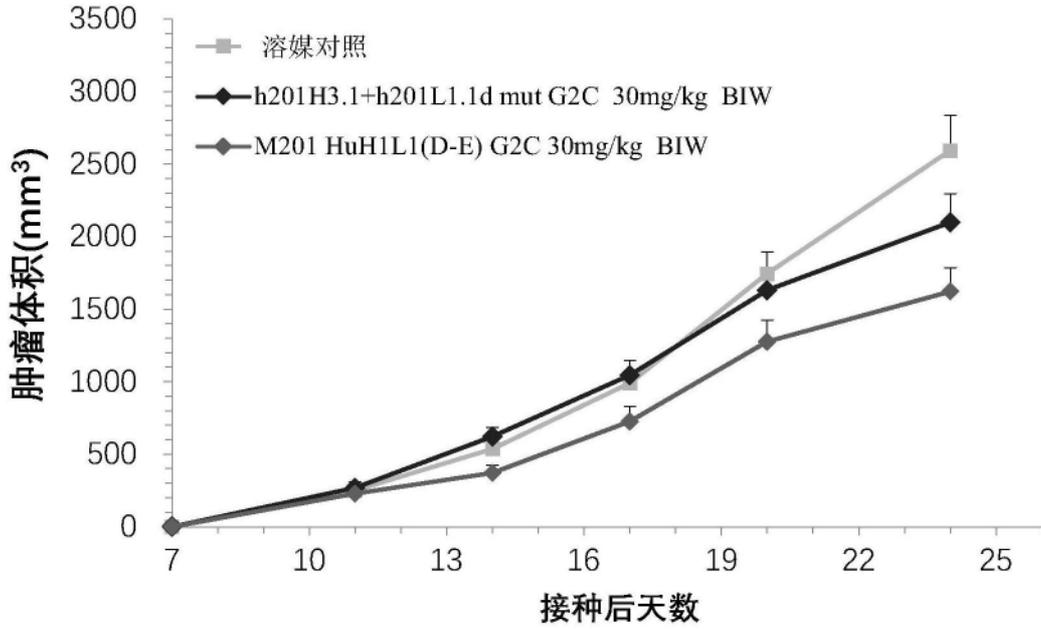


图13

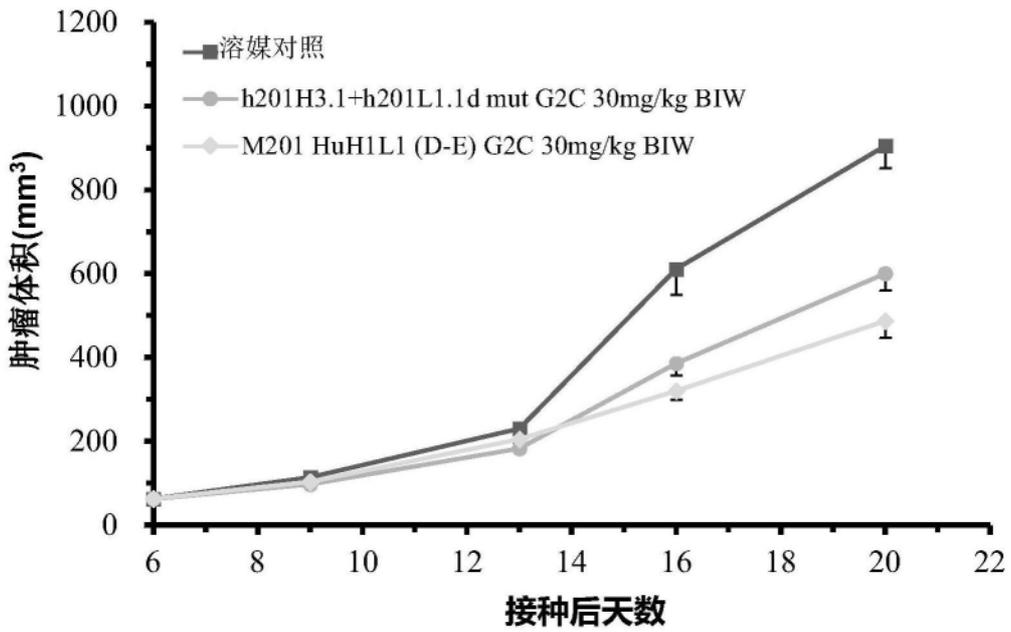


图14