



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I874345 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：109100336

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 06 日

(51)Int. Cl. : C07K14/55 (2006.01)

A61K38/20 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/01/07 美國

62/789,075

(71)申請人：美商因荷布瑞克斯生物科學公司 (美國) INHIBRX BIOSCIENCES, INC. (US)
美國(72)發明人：湯門 約翰 C TIMMER, JOHN C. (US)；艾克曼 伯瑞登 P ECKELMAN,
BRENDAN P. (US)；威爾斯 凱特琳 M WILLIS, KATELYN M. (US)；薩梅爾
佛羅里安 SULZMAIER, FLORIAN (DE)；貝克倫 布萊恩 BECKLUND, BRYAN
(US)

(74)代理人：陳長文；孫寶成；謝祥遇

(56)參考文獻：

TW 201718029A

CN 108884157A

US 7186804B2

WO 2005/086798A2

WO 2018/234862A1

審查人員：張茜毓

申請專利範圍項數：63 項 圖式數：15 共 289 頁

(54)名稱

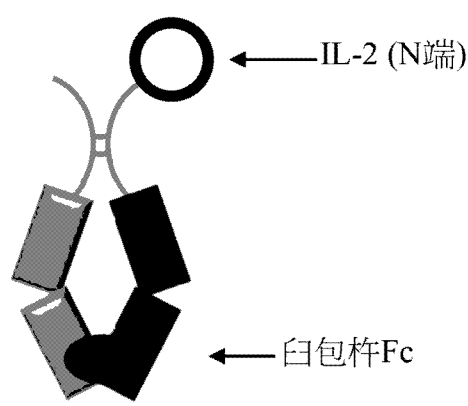
包含經修飾 IL-2 多肽之多肽及其用途

(57)摘要

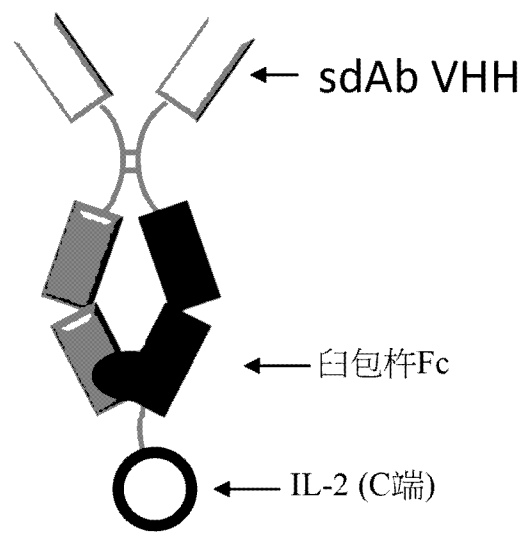
本文提供包含經修飾 IL-2 之多肽，其中該經修飾 IL-2 相對於野生型 IL-2 對 IL-2 受體之親和力降低。在一些實施例中，提供結合及促效活化 T 細胞的含經修飾 IL-2 之多肽。亦提供包含經修飾 IL-2 之多肽的用途。

Provided herein are polypeptide comprising a modified IL-2, wherein the modified IL-2 has reduced affinity for the IL-2 receptor relative to wild type IL-2. In some embodiments, polypeptides comprising a modified IL-2 that bind and agonize activated T cells are provided. Uses of the polypeptides comprising a modified IL-2 are also provided.

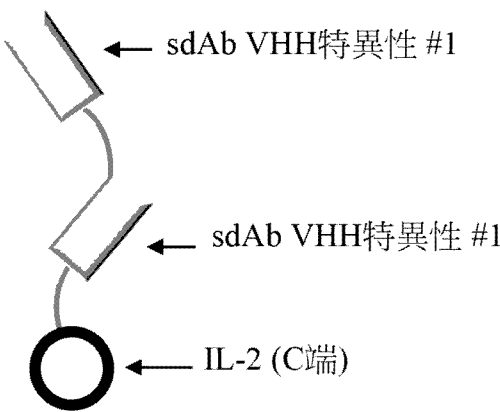
指定代表圖：



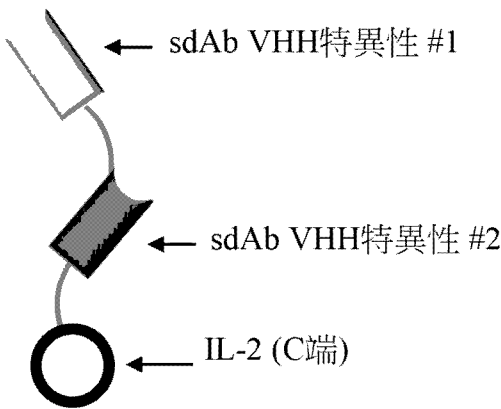
【圖1A】



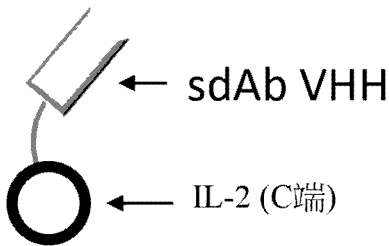
【圖1B】



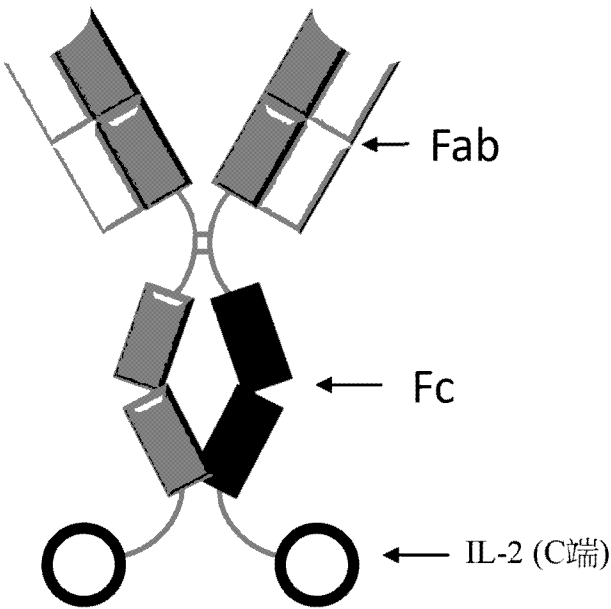
【圖1C】



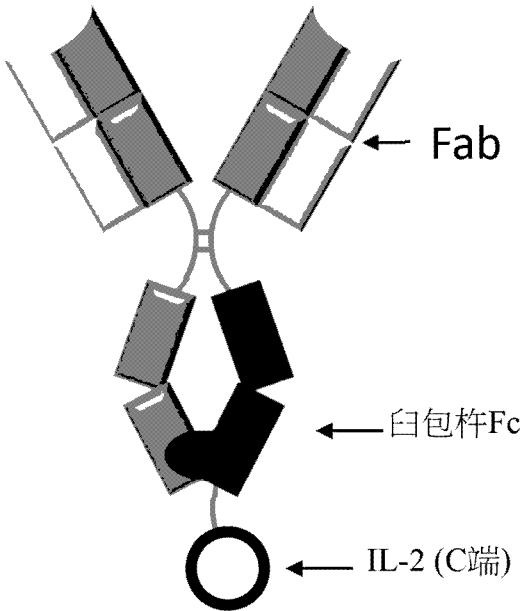
【圖1D】



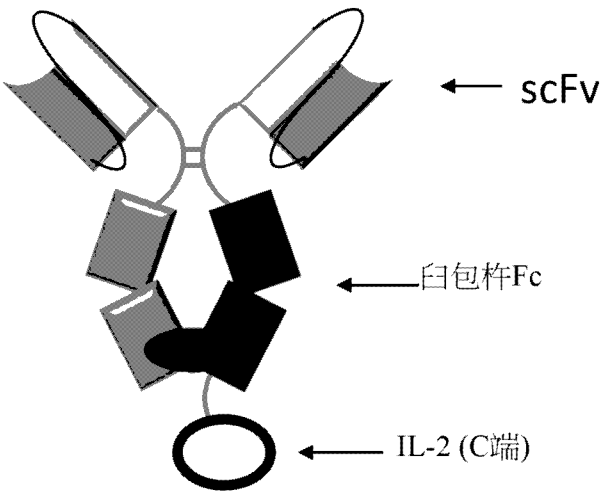
【圖1E】



【圖1F】



【圖1G】



【圖1H】



I874345

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含經修飾IL-2多肽之多肽及其用途

【英文發明名稱】

POLYPEPTIDES COMPRISING MODIFIED IL-2 POLYPEPTIDES
AND USES THEREOF

【中文】

本文提供包含經修飾IL-2之多肽，其中該經修飾IL-2相對於野生型IL-2對IL-2受體之親和力降低。在一些實施例中，提供結合及促效活化T細胞的含經修飾IL-2之多肽。亦提供包含經修飾IL-2之多肽的用途。

【英文】

Provided herein are polypeptide comprising a modified IL-2, wherein the modified IL-2 has reduced affinity for the IL-2 receptor relative to wild type IL-2. In some embodiments, polypeptides comprising a modified IL-2 that bind and agonize activated T cells are provided. Uses of the polypeptides comprising a modified IL-2 are also provided.

【指定代表圖】

圖1A至圖1H

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含經修飾IL-2多肽之多肽及其用途

【英文發明名稱】

POLYPEPTIDES COMPRISING MODIFIED IL-2 POLYPEPTIDES
AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於對CD25及CD122之親和力降低的經修飾IL-2以及與靶向部分融合的此類經修飾IL-2。本發明亦係關於使用經修飾IL-2及含經修飾IL-2之多肽的方法，包括(但不限於)治療癌症之方法。

【先前技術】

【0002】 IL-2為經由由CD25、CD122及CD132構成之雜三聚體IL-2受體(IL-2R)或僅由CD122及CD132構成之雜二聚體IL-2受體刺激T細胞及NK細胞增殖的有效細胞介素。IL-2R之兩種形式皆為T細胞存活、增殖及總體活化狀態之有效介體。IL-2一般係藉由T細胞及NK細胞在活化時產生且在局部微環境中順式及反式地介導信號傳導。IL-2R信號傳導可誘導原生T細胞分化成效應子及記憶T細胞，且亦可刺激抑制調節性T細胞。儘管IL-2R之三聚體形式對IL-2之親和力比二聚體形式高，但兩者皆具有合理的高親和力且引起受體介導之迅速內化及降解，從而導致半衰期極短。重組人類IL-2 (rhIL-2，普留淨(Proleukin))在臨床上用於治療腎細胞癌及惡性黑素瘤；然而，其與嚴重毒性相關。歸因於IL-2信號傳導對表現高親和力IL-2R之內皮細胞的作用，血管滲漏症候群為用普留淨治療之癌症患者的主要毒性問題。

【0003】 T細胞經由使其TCR與呈遞結合互補肽之MHC的相鄰細胞接合來活化，從而引起TCR複合物之聚集及經由NFAT之信號傳導。經由CD28共刺激T細胞係由增強T細胞活化之CD80及CD86驅動的。在初始活化之後，T細胞上調各種蛋白質，包括細胞介素受體以及用以調節T細胞反應之許多共刺激及檢查點受體。

【0004】 近期已報導針對檢查點受體之拮抗劑抗體(諸如CTLA-4、PD-1及PD-L1)具有持久抗腫瘤臨床反應。然而，即使在大部分反應性適應症中，反應率仍限於約30%之患者。因此，需要改良之T細胞調節治療劑。

【發明內容】

【0005】 本文提供含經修飾IL-2之多肽，該經修飾IL-2包含至少一個在至少一個胺基酸位置處之取代。在一些實施例中，經修飾IL-2相對於野生型IL-2對CD25、CD122及/或IL-2R之結合親和力降低。在一些實施例中，經修飾IL-2相對於野生型IL-2對靜息或活化T細胞之活性降低。

實施例1. 一種含經修飾IL-2之多肽，其中該經修飾IL-2包含至少一個在選自以下之至少一個胺基酸位置處的取代：P65、D84、E95、M23及H16。

實施例2. 如實施例1之多肽，其中該經修飾IL-2為經修飾人類IL-2。

實施例3. 如實施例1或實施例2之多肽，其中該等胺基酸位置對應於SEQ ID NO: 1中之胺基酸位置。

實施例4. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含在胺基酸位置P65處之取代。

實施例5. 如實施例4之多肽，其中該取代係選自P65R、P65E、

P65K、P65H、P65Y、P65Q、P65D及P65N。

實施例6. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含在胺基酸位置H16處之取代。

實施例7. 如實施例6之多肽，其中該取代係選自H16A、H16G、H16S、H16T、H16V及H16P。

實施例8. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含在胺基酸位置D84處之取代。

實施例9. 如實施例8之多肽，其中該取代係選自D84S、D84G、D84A、D84T、D84V及D84P。

實施例10. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含在胺基酸位置P65、H16及D84處之取代。

實施例11. 如實施例10之多肽，其中該經修飾IL-2包含取代P65R、H16A及D84S。

實施例12. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含在胺基酸位置M23處之取代。

實施例13. 如實施例12之多肽，其中該取代係選自M23A、M23G、M23S、M23T、M23V及M23P。

實施例14. 如實施例13之多肽，其中該經修飾IL-2包含取代P65R、H16A、D84S及M23A。

實施例15. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含在胺基酸位置E95處之取代。

實施例16. 如實施例15之多肽，其中該取代係選自E95Q、E95G、E95S、E95T、E95V、E95P、E95H及E95N。

實施例17. 如實施例16之多肽，其中該經修飾IL-2包含取代P65R、H16A、D84S及E95Q。

實施例18. 如實施例17之多肽，其中該經修飾IL-2包含取代P65R、H16A、D84S、M23A及E95Q。

實施例19. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含在胺基酸位置F42處之取代。

實施例20. 如實施例19之多肽，其中F42處之該取代係選自F42K、F42A、F42R、F42A、F42G、F42S及F42T。

實施例21. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含至少一個在選自Y45及L72之至少一個胺基酸位置處的取代。

實施例22. 如實施例21之多肽，其中該經修飾IL-2包含至少一個選自Y45A及L72G之取代。

實施例23. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含至少一個在選自T3及C125之至少一個胺基酸位置處的取代。

實施例24. 如實施例23之多肽，其中該經修飾IL-2包含至少一個選自T3A及C125A之取代。

實施例25. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含選自以下之一組取代：H16A-F42K；D84S-F42K；E15S-F42K；M23A-F42K；E95Q-F42K；P65R-H16A；P65R-D84S；P65R-E15S；P65R-M23A；P65R-E95Q；T3A-C125S；T3A-P65R-C125S；T3A-H16A-C125S；T3A-D84S-C125S；T3A-H16A-P65R-C125S；T3A-P65R-D84S-C125S；T3A-H16A-P65R-D84S-C125S；T3A-H16A-M23A-P65R-D84S-C125S；T3A-H16A-P65R-D84S-E95Q-C125S；及T3A-

H16A-M23A-P65R-D84S-E95Q-C125S。

實施例26. 如實施例25之多肽，其中該經修飾IL-2包含該組取代且不包含任何額外取代。

實施例27. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含與SEQ ID NO: 84至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列。

實施例28. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含與選自SEQ ID NO: 3至9、11至21及23至31之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

實施例29. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2包含選自SEQ ID NO: 3至9、11至21及23至31之胺基酸序列。

實施例30. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該多肽包含Fc區。

實施例31. 如實施例30之多肽，其中該經修飾IL-2與該Fc區之N端或C端融合。

實施例32. 如實施例30或實施例31之多肽，其中該Fc區包含在Kabat胺基酸位置T366處之取代。

實施例33. 如實施例32之多肽，其中該Fc區包含T366W取代。

實施例34. 如實施例31之多肽，其中該Fc區包含至少一個在選自T366、L368及Y407之至少一個Kabat胺基酸位置處的取代。

實施例35. 如實施例34之多肽，其中該Fc區包含T366S、L368A及Y407V突變。

實施例36. 如實施例30至35中任一例之多肽，其中該Fc區包含在

選自S354及Y349之Kabat位置處的取代。

實施例37. 如實施例36之多肽，其中該Fc區包含S354C或Y349C取代。

實施例38. 如實施例30至37中任一例之多肽，其中該Fc區包含在Kabat胺基酸位置H435處之取代。

實施例39. 如實施例38之多肽，其中該Fc區包含選自H435R及H435K之取代。

實施例40. 如實施例30至39中任一例之多肽，其中該Fc區包含至少一個在選自M252及M428之至少一個Kabat胺基酸位置處的取代。

實施例41. 如實施例40之多肽，其中該Fc區包含M252Y及M428V取代。

實施例42. 如實施例30至41中任一例之多肽，其中該Fc區包含Kabat胺基酸E233、L234及L235之缺失。

實施例43. 如實施例30至41中任一例之多肽，其中該Fc區包含至少一個在選自L234、L235及P329之至少一個胺基酸位置處的取代。

實施例44. 如實施例43之多肽，其中該Fc區包含L234A、L235A及P329G取代。

實施例45. 如實施例30至44中任一例之多肽，其中該Fc區包含與選自SEQ ID NO: 47至83之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

實施例46. 如實施例30至44中任一例之多肽，其中該Fc區為重鏈恆定區之部分。

實施例47. 如實施例46之多肽，其中該重鏈恆定區為IgG恆定區。

實施例48. 如實施例47之多肽，其中該重鏈恆定區為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恆定區。

實施例49. 如實施例30至48中任一例之多肽，其中該經修飾IL-2與該Fc區或重鏈恆定區之該C端融合。

實施例50. 如實施例49之多肽，其中該經修飾IL-2經由包含1至20個胺基酸之連接子與該Fc區或重鏈恆定區之該C端融合。

實施例51. 如實施例50之多肽，其中該連接子包含甘胺酸胺基酸。

實施例52. 如實施例51之多肽，其中該連接子包含甘胺酸及絲胺酸胺基酸。

實施例53. 如實施例50至52中任一例之多肽，其中該連接子中之大部分或所有該等胺基酸皆為甘胺酸及絲胺酸。

實施例54. 如實施例30至33、42及49至53中任一例之多肽，其中該多肽包含SEQ ID NO: 86、87、102、103或104之胺基酸序列。

實施例55. 如前述實施例中任一例之多肽，其中該多肽包含至少一個抗原結合域。

實施例56. 如實施例55之多肽，其中該多肽包含兩個、三個或四個抗原結合域。

實施例57. 如實施例55或實施例56之多肽，其中至少一個抗原結合域特異性結合於T細胞抗原或自然殺手細胞抗原。

實施例58. 如實施例55至57中任一例之多肽，其中至少一個抗原結合域特異性結合於CD4⁺ T細胞抗原或CD8⁺ T細胞抗原。

實施例59. 如實施例58之多肽，其中該至少一個抗原結合域特異性結合於活化CD4⁺ T細胞或活化CD8⁺ T細胞上之抗原。

實施例60. 如實施例55至59中任一例之多肽，其中至少一個抗原結合域為促效劑。

實施例61. 如實施例55至59中任一例之多肽，其中該抗原結合域為拮抗劑。

實施例62. 如實施例55至61中任一例之多肽，其中至少一個抗原結合域特異性結合於PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、4-1BB、OX40、GITR、CD8a、CD8b、CD4、NKp30、NKG2A、TIGIT、TGFβR1、TGFβR2、Fas、NKG2D、NKp46、PD-L1、CD107a、ICOS、TNFR2或CD16a。

實施例63. 如實施例55至62中任一例之多肽，其中至少一個抗原結合域特異性結合於PD-1。

實施例64. 如實施例55至63中任一例之多肽，其中至少一個抗原結合域為人類或人類化抗原結合域。

實施例65. 如實施例64之多肽，其中各抗原結合域獨立地為人類或人類化抗原結合域。

實施例66. 如實施例55至65中任一例之多肽，其中至少一個抗原結合域包含VHH域。

實施例67. 如實施例66之多肽，其中各抗原結合域包含VHH域。

實施例68. 如實施例55至65中任一例之多肽，其中至少一個抗原結合域包含VH域及VL域。

實施例69. 如實施例68之多肽，其中至少一個抗原結合域包含選自以下之抗體之VH域及VL域：派立珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、AMP-514、TSR-042、STI-A1110、伊匹單抗

(ipilimumab)、曲美單抗(tremelimumab)、烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)及德瓦魯單抗(durvalumab)。

實施例70. 如實施例68或69之多肽，其中該至少一個抗原結合域包含單鏈Fv (scFv)。

實施例71. 如實施例68或69之多肽，其中該多肽包含重鏈恆定區，其中該VH域與該重鏈恆定區融合，且其中該VL域與該VH域結合。

實施例72. 如實施例71之多肽，其中該VL域與輕鏈恆定區融合。

實施例73. 如實施例72之多肽，其中該輕鏈恆定區係選自 κ 及 λ 。

實施例74. 如實施例55至73中任一例之多肽，其中該等抗原結合域中之各者相同。

實施例75. 如實施例55至74之多肽，其中該等抗原結合域中之各者特異性結合於相同抗原。

實施例76. 如實施例55至73之多肽，其中該等抗原結合域中之各者特異性結合於與其他抗原結合域中之至少一者不同的抗原。

實施例77. 如實施例55至73中任一例之多肽，其中至少一個抗原結合域特異性結合於PD-1，且至少一個其他抗原結合域特異性結合於除PD-1以外之T細胞抗原或自然殺手細胞抗原。

實施例78. 如實施例55至77中任一例之多肽，其中至少一個抗原結合域結合於PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、4-1BB、OX40、GITR、CD8a、CD8b、CD4、NKp30、NKG2A、TIGIT、TGF β R1、TGF β R2、Fas、NKG2D、NKp46、PD-L1、CD107a、ICOS、TNFR2或CD16a。

實施例79. 如實施例31至78中任一例之多肽，其中該多肽在生理

條件下形成均二聚體。

實施例80. 如實施例1至79中任一項之多肽，其中該經修飾IL-2對人類IL-2R之結合親和力比IL-2R對人類野生型IL-2的親和力低至少2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、或至少100倍。

實施例81. 一種複合物，其包含第一多肽及第二多肽，其中該第一多肽為如實施例1至79任一例之多肽。

實施例82. 如實施例81之複合物，其中該第一多肽包含第一Fc區，且該第二多肽包含第二Fc區。

實施例83. 如實施例81或實施例82之複合物，其中各Fc區為選自人類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4之同型。

實施例84. 如實施例83之複合物，其中各Fc區為人類IgG1。

實施例85. 如實施例81至84中任一例之複合物，其中各Fc區包含胺基酸E233、L234及L235之缺失。

實施例86. 如實施例81至85中任一例之複合物，其中各Fc區包含H435R或H435K突變。

實施例87. 如實施例81至86中任一例之複合物，其中該Fc區包含突變M252Y及M428L或突變M252Y及M428V。

實施例88. 如實施例81至87中任一例之複合物，其中該第一Fc區或該第二Fc區包含T366W突變，且另一Fc區包含突變T366S、L368A及Y407V。

實施例89. 如實施例88之複合物，其中該第一Fc區或該第二Fc區包含S354C突變。

實施例90. 如實施例81至89中任一例之複合物，其中各Fc區獨立地包含與選自SEQ ID NO: 47至83之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

實施例91. 如實施例81至90中任一例之複合物，其中該第二多肽不包含經修飾IL2。

實施例92. 如實施例81至91中任一例之複合物，其中該第一多肽包含至少一個抗原結合域。

實施例93. 如實施例81至92中任一例之複合物，其中該第二多肽包含至少一個抗原結合域。

實施例94. 如實施例81至93中任一例之複合物，其中該第一多肽包含第一抗原結合域、Fc區及經修飾IL-2。

實施例95. 如實施例94之複合物，其中該第一抗原結合域與該Fc區之N端融合，且該經修飾IL-2與該Fc區之C端融合。

實施例96. 如實施例94或實施例95之複合物，其中該第二多肽包含第二抗原結合域及Fc區。

實施例97. 如實施例96之複合物，其中該第一抗原結合域及該第二抗原結合域相同或不同。

實施例98. 如實施例97之複合物，其中：

- a)該第一抗原結合域及該第二抗原結合域兩者結合PD-1；
- b)該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合LAG3；
- c)該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合CTLA-4；
- d)該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合4-1BB；
- e)該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合OX40；

- f) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合GITR；
- g) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合CD8a；
- h) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合CD8b；
- i) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合CD4；
- j) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合NKp30；
- k) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合NKG2A；
- l) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合TIGIT；
- m) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合NKG2D；
- n) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合TGFB2；
- o) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合Fas；
- p) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合CD107a；
- q) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合NKp46；
- r) 該第一抗原結合域結合CD8a，且該第二抗原結合域結合TGFR β 2；
- s) 該第一抗原結合域結合CD8a，且該第二抗原結合域結合Fas；
- t) 該第一抗原結合域結合NKG2D，且該第二抗原結合域結合TGFR β 2；
- u) 該第一抗原結合域結合NKG2D，且該第二抗原結合域結合Fas；
- v) 該第一抗原結合域結合NKG2A，且該第二抗原結合域結合TGFR β 2；
- w) 該第一抗原結合域結合NKG2A，且該第二抗原結合域結合

Fas ；

x)該第一抗原結合域結合NKp46，且該第二抗原結合域結合TGFR β R2；

y)該第一抗原結合域結合NKp46，且該第二抗原結合域結合Fas；

z)該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合LAG3；

aa) 該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合Tim3；

bb) 該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合OX40；

cc) 該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合GITR；

dd) 該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合CD107a；

ee) 該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合NKp46；或

ff) 該第一抗原結合域結合ICOS，且該第二抗原結合域結合TNFR2。

實施例99. 如實施例81至98中任一例之複合物，其中該經修飾IL-2對人類IL-2R之結合親和力比IL-2R對人類野生型IL-2的親和力低至少2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、或至少100倍。

實施例100. 一種醫藥組合物，其包含如實施例1至80中任一例之多

肽或如實施例81至99中任一例之複合物及醫藥學上可接受之載劑。

實施例101. 一種經分離核酸，其編碼如實施例1至80中任一例之多肽或如實施例81至99中任一例之複合物。

實施例102. 一種表現載體，其包含如實施例101之核酸。

實施例103. 一種經分離宿主細胞，其包含如實施例101之核酸或如實施例102之表現載體。

實施例104. 一種經分離宿主細胞，其表現如實施例1至80中任一例之多肽或如實施例81至99中任一例之複合體。

實施例105. 一種產生如實施例1至80中任一例之多肽或如實施例81至99中任一例之複合物的方法，其包含在適合於表現該多肽或複合物之條件下培育如實施例103或實施例104之宿主細胞。

實施例106. 如實施例105之方法，其進一步包含分離該多肽或複合物。

實施例107. 一種增加CD4+及/或CD8+ T細胞增殖的方法，其包含使T細胞與如實施例1至80中任一例之多肽或如實施例81至99中任一例之複合物接觸。

實施例108. 如實施例107之方法，其中該等CD4+及/或CD8+ T細胞係在活體外。

實施例109. 如實施例107之方法，其中該等CD4+及/或CD8+ T細胞係在活體內。

實施例110. 如實施例107至109中任一例之方法，其中該增加為至少1.5倍、至少2倍、至少3倍或至少5倍。

實施例111. 一種增加NK細胞增殖的方法，其包含使NK細胞與如實

施例1至80中任一例之多肽或如實施例81至99中任一例之複合物接觸。

實施例112. 如實施例111之方法，其中該增加為至少1.5倍、至少2倍、至少3倍或至少5倍。

實施例113. 一種治療癌症之方法，其包含向患有癌症之受試者投與醫藥學上有效量的如實施例1至80中任一例之多肽或如實施例81至99中任一例之複合物或如實施例100之醫藥組合物。

實施例114. 如實施例113之方法，其中該癌症係選自基底細胞癌、膽道癌、膀胱癌、骨癌、大腦及中樞神經系統癌、乳癌、腹膜癌、子宮頸癌、絨毛膜癌、結腸直腸癌、結締組織癌、消化系統癌、子宮內膜癌、食道癌、眼癌、頭頸癌、胃癌、胃腸癌、神經膠母細胞瘤、肝癌瘤、肝腫瘤、上皮內贅瘤、腎臟癌或腎癌、喉癌、肝癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌(squamous carcinoma of the lung)、黑色素瘤、骨髓瘤、神經母細胞瘤、口腔癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、直腸癌、呼吸系統癌、唾液腺癌、肉瘤、皮膚癌、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮或子宮內膜癌、泌尿系統癌、外陰癌、淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、低惡性度(low grade)/濾泡型非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、小淋巴球性(SL) NHL、中惡性度/濾泡型NHL、中惡性度彌漫性NHL、高惡性度免疫母細胞NHL、高惡性度淋巴母細胞NHL、高惡性度小型無裂隙細胞NHL、腫塊性病變NHL (bulky disease NHL)、套細胞淋巴瘤、AIDS相關淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、毛細胞白血病及慢性骨髓母細胞白血病。

實施例115. 如實施例113或114之方法，其進一步包含投與額外治療劑。

實施例116. 如實施例115之方法，其中該額外治療劑為抗癌劑。

實施例117. 如實施例116之方法，其中該抗癌劑係選自化學治療劑、抗癌生物製劑、放射線療法、CAR-T療法及溶瘤病毒。

實施例118. 如實施例116或實施例117之方法，其中該額外治療劑為抗癌生物製劑。

實施例119. 如實施例118之方法，其中該抗癌生物製劑為抑制PD-1及/或PD-L1之藥劑。

實施例120. 如實施例118之方法，其中該抗癌生物製劑為抑制VISTA、gpNMB、B7H3、B7H4、HHLA2、CTLA4或TIGIT之藥劑。

實施例121. 如實施例116至120中任一例之方法，其中該抗癌劑為抗體。

實施例122. 如實施例118之方法，其中該抗癌生物製劑為細胞介素。

實施例123. 如實施例116之方法，其中該抗癌劑為CAR-T療法。

實施例124. 如實施例116之方法，其中該抗癌劑為溶瘤病毒。

實施例125. 如實施例113至124中任一例之方法，其進一步包含腫瘤切除及/或放射線療法。

【圖式簡單說明】

【0006】 圖1A至圖1H展示各種IL-2融合蛋白型式之示意圖。圖1A展示連接至雜二聚體白包杵IgG1 Fc之N端的IL-2。圖1B展示連接至單域抗體之雜二聚體IgG1 Fc之C端的IL-2。圖1C至圖1E展示連接至一個VHH

(圖1E)、兩個相同VHH (圖1C)或兩個不同VHH (圖1D)的IL-2。圖1F展示連接至習知抗體之均二聚體重鏈恆定區之C端的IL-2。圖1G展示連接至習知抗體之雜二聚體重鏈恆定區之C端的IL-2。圖1H展示與雜二聚體scFv抗體之C端融合的IL-2。

【0007】 圖2A至圖2C展示包含野生型IL-2 (圖2A)或如圖1A中所示與雜二聚體Fc之N端融合的經修飾IL-2 (圖2A至圖2C)的IL-2融合蛋白與經IL-2受體(CD25、CD122及CD132)之各種組合短暫轉染的293F細胞的結合，如藉由流動式細胞測量術所量測。「UT 293F」指示未經轉染之293F細胞。

【0008】 圖3A至圖3B展示包含野生型IL-2或如圖1A中所示與雜二聚體Fc之N端融合之經修飾IL-2的融合蛋白與經CD25及CD122短暫轉染的293F細胞的結合，如藉由流動式細胞測量術所量測。

【0009】 圖4A至圖4B展示包含野生型IL-2或如圖1A中所示與雜二聚體Fc之N端融合之經修飾IL-2的融合蛋白與經CD122及CD132或者CD25、CD122及CD132短暫轉染的293F細胞之結合，如藉由流動式細胞測量術所量測。

【0010】 圖5A至圖5B展示包含如圖1B中所示與連接至雜二聚體Fc之非靶向VHH之C端融合的野生型IL-2或經修飾IL-2的融合蛋白與靜息及活化CD4⁺ T細胞之結合，如藉由流動式細胞測量術所量測。「同型對照」指示不包含IL-2之對照蛋白。

【0011】 圖6A至圖6B展示包含如圖1B中所示與連接至雜二聚體Fc之非靶向VHH之C端融合的野生型IL-2或經修飾IL-2的融合蛋白與經增濃調節性T細胞(Treg，圖6A)、經誘導調節性T細胞(經誘導Treg，圖6B)及

經增濃反應CD4+ T細胞(Tresp，圖6C)的結合，如藉由流動式細胞測量術所量測。

【0012】圖7A至圖7D展示包含如圖1B中所示與連接至雜二聚體Fc之非靶向VHH之C端融合的野生型IL-2或經修飾IL-2的融合蛋白在靜息CD4+及CD8+ T細胞上之活性。量測增殖(圖7A及圖7C)及CD71含量(圖7B及圖7D)。圖7E至圖7F展示圖1B中所示與連接至雜二聚體Fc之非靶向VHH之C端融合的野生型IL-2或如經修飾IL-2在靜息CD4+及CD8+ T細胞上之活性，如藉由細胞內磷酸化STAT5含量之流動式細胞測量術偵測所量測。「同型」指示不包含IL-2之對照蛋白。

【0013】圖8A至圖8B展示作為在用包含如圖1B中所示與連接至雜二聚體Fc之非靶向VHH之C端融合之野生型IL-2或經修飾IL-2的融合蛋白處理7天後，經增濃Treg之活化之標記物的增殖及CD25含量。

【0014】圖9A至圖9D展示派立珠單抗、派立珠單抗類似物連同如圖1F中所示與重鏈C端融合之IL-2-RAS及單獨的IL-2-RAS (圖9C及圖9D)在CD8+及CD4+ T細胞上之活性及結合。藉由CellTrace™ Violet之流動式細胞測量術偵測量測在CD8+ (圖9A)及CD4+ (圖9B) T細胞上之活性。藉由流動式細胞測量術量測與CD8+ T細胞(圖9C)及CD4+ T細胞(圖9D)之結合程度。

【0015】圖10A至圖10D展示CD8+及CD4+ T細胞增殖之誘導對IL-2之依賴性。展示在未經預阻斷(圖10A及圖10B)或用飽和濃度之派立珠單抗(圖10C及圖10D)預阻斷的情況下，派立珠單抗、非靶向IL-2-RAS及派立珠單抗類似物連同如圖1F中所示與重鏈C端融合之IL-2-RAS對於CD8+ (圖10A及圖10C)或CD4+ (圖10B及圖10D) T細胞增殖的作用。

【0016】 圖11展示藉由派立珠單抗類似物連同如圖1F中所示與重鏈C端融合之IL-2-RAS，以及如圖1B中所示與非靶向VHH之C端融合之IL-2-RAS及如圖1B中所示與非靶向VHH之C端融合之野生型IL-2對CD4+ T反應(Tresp)細胞增生的恢復。藉由CD3接合(Tresp+珠粒)誘導Tresp增殖，隨後使用自體調節性T細胞(Treg)抑制。「Tresp+珠粒」線展示在無Treg細胞存在下使用CD3接合的基線Tresp細胞增生。「無Ab」線展示在Treg細胞存在下使用CD3接合的基線Tresp細胞增生。

【0017】 圖12A至圖12B展示藉由如圖1B中所示與非靶向VHH之C端融合的培養盤結合之非靶向野生型IL-2 (「IL-2 WT」)或IL-2-RAS對T細胞之轉錄活化(transactivation)。藉由細胞內磷酸化STAT5含量之流動式細胞測量術偵測量測T細胞活化。展示CD8+ T細胞(圖12A)及CD4+ T細胞(圖12B)反應。

【0018】 圖13A至圖13I展示如圖1H中所示與靶向NKp46之雜二聚體scFv抗體之C端融合的IL-2-RAS、單獨的靶向NKp46之雜二聚體scFv抗體以及包含如圖1B中所示與連接至雜二聚體Fc之非靶向VHH之C端融合的野生型IL-2或IL-2-RAS的融合蛋白對NK細胞、CD8+ T細胞及CD4+ T細胞之活性及結合。藉由流動式細胞測量術量測NK細胞(圖13A)、CD8+ T細胞(圖13B)及CD4+ T細胞(圖13C)之增殖以及NK細胞(圖13D)、CD8+ T細胞(圖13E)及CD4+ T細胞(圖13F)之pSTAT含量。亦藉由流動式細胞測量術量測所指示多肽與NK細胞(圖13G)、CD8+ T細胞(圖13H)及CD4+ T細胞(圖13I)之結合。

【0019】 圖14A至圖14H展示如圖1G中所示與抗LAG3雜二聚體習知抗體(MAb)之C端融合的IL-2-RAS、如圖1B中所示與具有雜二聚體Fc

之抗LAG3 VHH之C端融合的IL-2-RAS、如圖1B中所示與非靶向VHH之C端融合的IL-2-RAS、與如圖1B中所示之非靶向雜二聚體Fc之C端融合的野生型IL-2或不具有IL-2之LAG3靶向MAb或LAG3靶向VHH-Fc分子在CD8+或CD4+ T細胞上的活性及結合。藉由流動式細胞測量術量測CD8+ T細胞(圖14A)及CD4+ T細胞(圖14B)之增殖以及活化標記物CD25 (圖14C及圖14D)及CD71 (圖14E及圖14F)於CD8+ T細胞(圖14C及圖14E)及CD4+ T細胞(圖14D及圖14F)上之表現。圖14G及圖14H展示與經預活化之CD8+ T細胞(圖14G)及CD4+ T細胞(圖14H)之結合。

【0020】 圖15展示包含如圖1B中所示與具有雜二聚體Fc之VHH的C端融合之所指示經修飾IL-2的融合蛋白在HEK-Blue IL-2報導細胞上之活性，該等HEK-Blue IL-2報導細胞不表現VHH之目標抗原且因此僅依賴於經修飾IL-2與經過度表現IL-2受體之結合以誘導報導基因。量測報導細胞中回應於IL-2受體介導之pSTAT5信號傳導誘導而表現的分泌性胚胎鹼性磷酸酶之活性。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0021】 本申請案主張2019年1月7日申請之美國臨時申請案第62/789,075號的優先權權益，該申請案以全文引用之方式併入本文中以用於任何用途。

【0022】 本文所提供之實施例係關於含經修飾IL-2之多肽及其在治療癌症之各種方法中的用途，該經修飾IL-2調節T細胞之活性。

定義及各種實施例

【0023】 本文所用之章節標題僅出於組織目的且不應被視為限制所

描述之主題。

【0024】 本文所引用之所有參考文獻(包括專利申請案、專利公開案及Genbank寄存編號)均以引用之方式併入本文中，如同各個別參考文獻特定地且單獨地指出以全文引用之方式併入本文中一般。

【0025】 本文中描述或參考之該等技術及程序一般為熟習此項技術者充分理解且通常使用習知方法而採用，諸如以下中所描述之廣泛利用之方法：Sambrook等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual第3版(2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY (F. M. Ausubel等人編，(2003))；METHODS IN ENZYMOLOGY系列(Academic Press, Inc.): PCR 2: A PRACTICAL APPROACH (M. J. MacPherson、B. D. Hames 及 G. R. Taylor 編 (1995))、Harlow 及 Lane 編 (1988) ANTIBODIES、A LABORATORY MANUAL 及 ANIMAL CELL CULTURE (R. I. Freshney編(1987))；Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait 編，1984)；Methods in Molecular Biology, Humana Press；Cell Biology: A Laboratory Notebook (J. E. Cellis 編，1998) Academic Press；Animal Cell Culture (R. I. Freshney)編，1987)；Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather 及 P. E. Roberts, 1998) Plenum Press；Cell and Tissue Culture Laboratory Procedures (A. Doyle、J. B. Griffiths 及 D. G. Newell 編，1993-8) J. Wiley and Sons；Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir 及 C. C. Blackwell 編)；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller 及 M. P. Calos 編，1987)；PCR: The Polymerase Chain Reaction, (Mullis 等人編，1994)；

Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan 等人編, 1991) ; Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999) ; Immunobiology (C. A. Janeway 及 P. Travers, 1997) ; Antibodies (P. Finch, 1997) ; Antibodies: A Practical Approach (D. Catty. 編, IRL Press, 1988-1989) ; Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd 及 C. Dean 編, Oxford University Press, 2000) ; Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow 及 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999) ; The Antibodies (M. Zanetti 及 J. D. Capra 編, Harwood Academic Publishers, 1995) ; 及 Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita 等人編, J.B. Lippincott Company, 1993) ; 以及其更新版本。

【0026】 除非另有定義，否則結合本發明使用之科學與技術術語將具有一般熟習此項技術者通常理解之含義。此外，除非上下文另有需要或另外明確地指出，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。關於各種來源或參考文獻之間在定義方面的任何衝突，將以本文所提供之定義為準。

【0027】 一般而言，免疫球蛋白重鏈中之殘基編號係如Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1991)中之EU索引之編號。「Kabat中之EU索引」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。

【0028】 應理解，本文所描述之本發明實施例包括「由實施例組成」及/或「基本上由實施例組成」。除非另有指示，否則如本文所用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個提及物。術語「或」在本文中之

使用不意圖暗示替代方案係互相排斥的。

【0029】 在本申請案中，除非明確地陳述或熟習此項技術者所理解，否則「或」之使用意謂「及/或」。在多個附屬項的情形下，「或」之使用重新提及超過一個前述獨立項或附屬項。

【0030】 片語「參考樣本」、「參考細胞」或「參考組織」表示可用作與具有至少一種未知特徵之樣本進行比較的具有至少一種已知特徵之樣本。在一些實施例中，參考樣本可用作陽性或陰性指示物。參考樣本可用於確定例如在健康組織中存在之蛋白質及/或mRNA之含量，與在具有未知特徵之樣本中存在之蛋白質及/或mRNA之含量形成對比。在一些實施例中，參考樣本來自同一受試者，但來自所測試受試者之不同部位。在一些實施例中，參考樣本來自癌周圍或鄰近癌之組織區域。在一些實施例中，參考樣本不來自所測試之受試者，而是為來自己知患有或未患有所討論之病症(例如，特定癌症或T細胞相關病症)的受試者之樣本。在一些實施例中，參考樣本係來自同一受試者，但來自在受試者罹患癌症前之時間點。在一些實施例中，參考樣本係來自相同或不同受試者之良性癌樣本。在使用陰性參考樣本進行比較時，陰性參考樣本中所討論的分子之表現量或量將指示出熟習此項技術者將瞭解之含量，假定本發明中無分子及/或具有低含量之分子。在使用陽性參考樣本進行比較時，陽性參考樣本中所討論的分子之表現量或量將指示出熟習此項技術者將瞭解之含量，假定本發明中存在一定含量之分子。

【0031】 如本文在受益於治療劑投與或對治療劑投與有反應之上下文中所用之術語「益處」、「臨床益處」、「反應」及「治療反應」可藉由評定各種評估指標來量測，例如在一定程度上抑制疾病進展，包括減緩及完

全遏止；減少疾病發作及/或症狀之數量；減小病變大小；抑制(即，減少、減緩或完全停止)疾病細胞浸潤至鄰近周邊器官及/或組織；抑制(即，減少、減緩或完全停止)疾病擴散；在一定程度上減輕與該病症相關之一或多種症狀；增加在治療後呈現無病(例如，無進展存活期)之時長；增加總體存活率；反應率更高；及/或減小在治療後給定時間點之死亡率。「無反應」或「無法反應」之受試者或癌症係無法滿足關於「反應」之上述限制條件之受試者或癌症。

【0032】 術語「核酸分子」、「核酸」及「聚核苷酸」可互換使用，且係指核苷酸聚合物。此類核苷酸聚合物可含有天然及/或非天然核苷酸且包括(但不限於) DNA、RNA及PNA。「核酸序列」係指包含於核酸分子或聚核苷酸中之核苷酸線性序列。

【0033】 術語「多肽」與「蛋白質」可互換使用以指代胺基酸殘基之聚合物，且不限於最小長度。此類胺基酸殘基之聚合物可含有天然或非天然胺基酸殘基，且包括(但不限於)肽、寡肽、胺基酸殘基之二聚體、三聚體及多聚體。全長蛋白質及其片段皆由該定義涵蓋。該等術語亦包括多肽之表現後修飾，例如糖基化、唾液酸化、乙醯化、磷酸化及其類似修飾。此外，出於本發明之目的，「多肽」係指一種蛋白質，其包括對原生序列之修飾，諸如缺失、添加及取代(實際上通常係保守的)，只要該蛋白質保持所需活性即可。此等修飾可為有意的，如經由定點突變誘發進行；或可為偶然的，諸如經由產生蛋白質之宿主的突變或由於PCR擴增所引起之錯誤引起。「胺基酸序列」係指多肽或蛋白質中所包含的胺基酸之線性序列。

【0034】 如本文所用之「IL-2」或「介白素-2」係指由在細胞中加

工IL-2前驅體產生之任何原生成熟IL-2。除非另有指示，否則該術語包括來自任何脊椎動物來源之IL-2，包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如，人類及食蟹獼猴或恆河猴)及嚙齒動物(例如，小鼠及大鼠)。該術語亦包括IL-2之天然產生之變異體，諸如剪接變異體或對偶基因變異體。非限制性例示性人類IL-2胺基酸序列展示於例如GenBank寄存編號NP_000577.2中。參見SEQ ID NO. 1 (成熟形式)。

【0035】 如本文所用之「經修飾IL-2」係指因至少一個胺基酸位置處之取代而不同於野生型IL-2胺基酸序列的多肽。

【0036】 術語「特異性結合」至抗原或抗原決定基為此項技術中充分理解之術語，且用於測定此特異性結合之方法亦為此項技術中所熟知。若分子與特定細胞或物質之反應或連接比其與替代性細胞或物質更頻繁、更快速、持續時間更長及/或親和力更大，則稱其展現「特異性結合」或「優先結合」。若抗原結合域與抗原之結合相比與其他物質之結合的親和力更大、親合力更大、更容易及/或持續時間更長，則該抗原結合域「特異性結合」或「優先結合」至該抗原。舉例而言，特異性或優先結合於抗原決定基之sdAb或含VHH多肽為與此抗原決定基之結合相比與同一目標抗原上之其他抗原決定基或其他目標抗原上之抗原決定基之結合的親和力更大、親合力更大、更容易及/或持續時間更長的sdAb或含VHH多肽。藉由閱讀此定義亦應理解，例如特異性或優先結合於第一抗原的抗原結合域可或可不特異性或優先結合於第二抗原。由此，「特異性結合」或「優先結合」未必需要(儘管其可包括)獨佔式結合。一般而言，但不一定，提及結合意調優先結合。「特異性」係指結合蛋白選擇性地結合抗原之能力。

【0037】 如本文所用，關於IL-2之活性的術語「調節」係指IL-2之

活性的改變。在一些實施例中，「調節」係指IL-2活性之增加。

【0038】如本文所用，術語「抗原決定基」係指抗原結合分子(例如，含抗原結合域之多肽)在目標分子(例如，抗原，諸如蛋白質、核酸、碳水化合物或脂質)上結合之位點。抗原決定基常常包括一組表面具有化學活性之分子，諸如胺基酸、多肽或糖側鏈，且具有特定三維結構特徵以及荷質比特徵。抗原決定基可由目標分子之相鄰及/或併接非相鄰殘基(例如，胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)形成。由相鄰殘基(例如，胺基酸、核苷酸、糖、脂質部分)形成之抗原決定基通常在暴露於變性溶劑時得以保留，而藉由三級摺疊形成之抗原決定基通常在經變性溶劑處理時丟失。抗原決定基可包括(但不限於)至少3個、至少5個或8至10個殘基(例如，胺基酸或核苷酸)。在一些實施例中，抗原決定基之長度小於20個殘基(例如，胺基酸或核苷酸)、小於15個殘基或小於12個殘基。若兩個抗體對一抗原展現競爭性結合，則其可結合該抗原內之同一個抗原決定基。在一些實施例中，可藉由距抗原結合分子上之CDR殘基之某一最小距離鑑別抗原決定基。在一些實施例中，抗原決定基可藉由以上距離鑑別，且進一步受限於抗原結合分子之殘基與抗原殘基之間的一鍵(例如，氫鍵)所涉及之彼等殘基。抗原決定基亦可藉由各種掃描來鑑別，例如丙胺酸或精胺酸掃描可指示抗原結合分子可進行相互作用之一或多個殘基。除非明確表示，否則作為抗原決定基之一組殘基不排除其他殘基作為特定抗原結合域或分子之抗原決定基的部分。實際上，該組之存在表示最小的一系列抗原決定基(或一組物質)。因此，在一些實施例中，鑑別為抗原決定基之一組殘基表示該抗原之最小相關抗原決定基，而非抗原上之抗原決定基的獨佔性殘基清單。

【0039】「非線性抗原決定基」或「構形抗原決定基」包含抗原蛋白質內之非相鄰多肽、胺基酸及/或糖，其與對該抗原決定基具特異性之抗原結合分子(例如，含抗原結合域之多肽)結合。在一些實施例中，至少一個殘基將與抗原決定基之其他所指出之殘基不相鄰；然而，一或多個殘基亦可與其他殘基相鄰。

【0040】「線性抗原決定基」包含抗原蛋白質內之相鄰多肽、胺基酸及/或糖，其與對抗原決定基具特異性之抗原結合分子(例如，含抗原結合域之多肽)結合。應注意，在一些實施例中，並非線性抗原決定基內之每一個殘基均需要與抗原結合分子直接結合(或與鍵相關)。在一些實施例中，線性抗原決定基可來自有效地由線性抗原決定基之序列組成之肽免疫或來自與蛋白質之其餘部分相對分離的蛋白質之結構部分(使得抗原結合分子可至少首先僅與彼序列部分相互作用)。

【0041】術語「抗體」及「抗原結合分子」就最廣義而言可互換使用，且涵蓋包含抗原結合域之各種多肽，包括(但不限於)習知抗體(通常包含至少一個重鏈及至少一個輕鏈)、單域抗體(sdAb，其僅包含一個通常類似於重鏈之鏈)、含VHH多肽(包含至少一個重鏈、僅包含抗體可變域或VHH之多肽)及前述任一者之片段，只要其展現所需抗原結合活性即可。在一些實施例中，抗體包含二聚域。此等二聚域包括(但不限於)重鏈恆定域(包含CH1、鉸鏈、CH2及CH3，其中CH1通常與輕鏈恆定域CL配對，而鉸鏈介導二聚化)及Fc區(包含鉸鏈、CH2及CH3，其中鉸鏈介導二聚化)。術語抗體亦包括(但不限於)嵌合抗體、人類化抗體及諸如駱駝(包括駱馬)、鯊魚、小鼠、人類、食蟹獼猴等各種物種之抗體。

【0042】術語「單域抗體」及「sdAb」在本文中可互換使用以指代

具有單一單體域(通常為重鏈(或VHH)而無輕鏈)的抗體。

【0043】 如本文所用之術語「VHH」或「VHH域」或「VHH抗原結合域」係指諸如駱駝抗體或鯊魚抗體之單域抗體之抗原結合部分。在一些實施例中，VHH包含三個CDR及四個構架區，稱為FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。在一些實施例中，VHH可在N端或C端截短，使得其僅包含部分FR1及/或FR4，或缺乏彼等構架區中之一者或兩者，只要VHH實質上維持抗原結合及特異性即可。

【0044】 術語「含VHH多肽」係指包含至少一個VHH域之多肽。在一些實施例中，VHH多肽包含兩個、三個或四個或更多個VHH域，其中每個VHH域可相同或不同。在一些實施例中，含VHH多肽包含Fc區。在一些此類實施例中，VHH多肽可形成二聚體。含VHH多肽之非限制性結構包括VHH₁-Fc、VHH₁-VHH₂-Fc及VHH₁-VHH₂-VHH₃-Fc，其中VHH₁、VHH₂及VHH₃可相同或不同。在此類結構之一些實施例中，一個VHH可藉由連接子連接至另一VHH，或一個VHH可藉由連接子連接至Fc。在一些此類實施例中，連接子包含1-20個胺基酸，較佳為1-20個主要包含甘胺酸且視情況包含絲胺酸之胺基酸。在一些實施例中，當含VHH多肽包含Fc時，其形成二聚體。因此，若結構VHH₁-VHH₂-Fc形成二聚體，則認為其為四價的(亦即，二聚體具有四個VHH域)。類似地，若結構VHH₁-VHH₂-VHH₃-Fc形成二聚體，則認為其為六價的(亦即，二聚體具有六個VHH域)。

【0045】 術語「單株抗體」係指大體上同質之抗體群的抗體(包括sdAb或含VHH多肽)，即，包含此群體之個別抗體除可能存在少量天然產生之突變以外均相同。單株抗體針對單一抗原位點具高度特異性。此外，

與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)之不同抗體的多株抗體製劑相反，各單株抗體針對抗原上之單個決定子。因此，單株抗體之樣本可結合於抗原上之同一抗原決定基。修飾語「單株」指示抗體之性質係自實質上同質之抗體群獲得，且不應理解為需要藉由任何特殊方法來產生該抗體。舉例而言，單株抗體可藉由Kohler及Milstein, 1975, Nature 256:495首次描述之融合瘤方法製造，或可藉由諸如美國專利第4,816,567號中所描述之重組DNA方法製造。舉例而言，單株抗體亦可自使用McCafferty等人，1990, Nature 348:552-554中所描述之技術產生的噬菌體庫中分離。

【0046】術語「CDR」表示互補決定區，如由熟習此項技術者藉由至少一種鑑別方式所定義。在一些實施例中，CDR可根據Chothia編號方案、Kabat編號方案、Kabat與Chothia之組合、AbM定義及/或接觸定義中之任一者來定義。VHH包含三個CDR，稱為CDR1、CDR2及CDR3。

【0047】如本文所用之術語「重鏈恆定區」係指包含至少三個重鏈恆定域 C_H1 、鉸鏈、 C_H2 及 C_H3 的區域。當然，除非另外指出，否則該等域內不改變功能之缺失及變化涵蓋在術語「重鏈恆定區」之範疇內。非限制性例示性重鏈恆定區包括 γ 、 δ 及 α 。非限制性例示性重鏈恆定區亦包括 ϵ 及 μ 。每個重鏈恆定區對應於一種抗體同型。舉例而言，包含 γ 恆定區之抗體為IgG抗體，包含 δ 恆定區之抗體為IgD抗體，且包含 α 恆定區之抗體為IgA抗體。此外，包含 μ 恆定區之抗體為IgM抗體，且包含 ϵ 恆定區之抗體為IgE抗體。某些同型可進一步細分為子類。舉例而言，IgG抗體包括(但不限於)IgG1 (包含 γ_1 恆定區)、IgG2 (包含 γ_2 恆定區)、IgG3 (包含 γ_3 恆定區)及IgG4 (包含 γ_4 恆定區)抗體；IgA抗體包括(但不限於)IgA1 (包含 α_1 恆定區)及IgA2 (包含 α_2 恆定區)抗體；且IgM抗體包括(但不限於)IgM1及

IgM2。

【0048】如本文所用之「Fc區」係指包含CH2及CH3之重鏈恆定區之部分。在一些實施例中，Fc區包含鉸鏈、CH2及CH3。在各種實施例中，當Fc區包含鉸鏈時，鉸鏈介導兩個含Fc之多肽之間的二聚化。Fc區可為本文所論述之任何抗體重鏈恆定區同型。在一些實施例中，Fc區為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

【0049】如本文所論述，如本文所用之「受體人類構架」為包含源自人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之重鏈可變域(V_H)構架之胺基酸序列的構架。源自人類免疫球蛋白構架或人類共同構架之接受體人類構架可包含與其相同的胺基酸序列，或其可含有胺基酸序列改變。在一些實施例中，跨單一抗原結合域(諸如VHH)中之所有人類構架，胺基酸改變之數目少於10，或少於9，或少於8，或少於7，或少於6，或少於5，或少於4，或少於3。

【0050】「親和力」係指分子(例如，抗體或含VHH多肽)之單一結合位點與其結合搭配物(例如，抗原)之間的非共價相互作用之總和的強度。分子X對其搭配物Y之親和力或表觀親和力一般可分別由解離常數(K_D)或K_{D-表觀}來表示。親和力可藉由此項技術中已知之常用方法(諸如ELISA K_D、KinExA、流動式細胞測量術及/或表面電漿子共振裝置)，包括本文所描述之彼等方法來量測。此類方法包括(但不限於)涉及BIAcore®、Octet®或流動式細胞測量術之方法。

【0051】如本文所用之術語「K_D」係指抗原結合分子/抗原相互作用之平衡解離常數。當本文使用術語「K_D」時，其包括K_D及K_{D-表觀}。

【0052】在一些實施例中，抗原結合分子之K_D係使用表現抗原之細

胞株且將在每個抗體濃度下量測之平均螢光與非線性單點結合方程式擬合(Prism Software graphpad)藉由流動式細胞測量術來量測。在一些此類實施例中， K_D 為 $K_{D-表觀}$ 。

【0053】 術語「生物活性」係指分子之任一或多種生物特性(無論係在活體內發現為天然存在的，還是藉由重組方式提供或實現的)。生物特性包括(但不限於)結合配體、誘導或增加細胞增殖(諸如T細胞增殖)及誘導或增加細胞介素之表現。

【0054】 如本文所用之術語「IL-2活性」或IL-2之「生物活性」包括任一生物作用或IL-2之生物學相關功能中之至少一者。在一些實施例中，IL-2活性包括IL-2誘導T細胞增殖及/或活化自然殺手(NK)細胞之能力。非限制性例示性IL-2活性包括增加pSTAT5表現、增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞之增殖、增加CD71在T細胞上之表現、及減少Treg細胞對CD4⁺及CD8⁺ T細胞活化及增殖之抑制活性。

【0055】 「促效劑」或「活化」抗體(諸如sdAb或含VHH多肽)為增加及/或活化目標抗原之生物活性之抗體。在一些實施例中，促效劑抗體係結合於抗原，且使其生物學活性增加至少約20%、40%、60%、80%、85%或更多。

【0056】 「拮抗劑」、「阻斷」或「中和」抗體為使目標抗原之生物活性降低及/或失活的抗體。在一些實施例中，中和抗體係結合於抗原，且使其生物學活性降低至少約20%、40%、60%、80%、85%、90%、95%、99%或更多。

【0057】 「親和力成熟」之含VHH多肽係指相較於沒有改變之親本含VHH多肽，該含VHH多肽在一或多個CDR中具有一或多個改變，此等

改變造成改良該含VHH多肽對抗原之親和力。

【0058】如本文所用之「人類化VHH」係指其中一或多個構架區已實質上被人類構架區置換之VHH。在一些情況下，人類免疫球蛋白之某些構架區(FR)殘基被對應之非人類殘基置換。此外，人類化VHH可包含不存在於原始VHH或人類構架序列中，但卻可包括在其中以進一步改進及優化VHH或含VHH多肽之效能的殘基。在一些實施例中，人類化含VHH多肽包含人類Fc區。咸瞭解，人類化序列可藉由其一級序列鑑別，且不一定代表產生抗體之過程。

【0059】「功能性Fc區」具有原生序列Fc區之「效應功能」。例示性「效應功能」包括Fc受體結合性；C1q結合性、及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合性；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；噬菌作用；對細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調；及B細胞活化，等等。此類效應功能一般需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合且可使用各種分析法來分析。

【0060】「原生序列Fc區」包含與自然界中發現之Fc區之胺基酸序列一致的胺基酸序列。原生序列人類Fc區包括原生序列人類IgG1 Fc區(非A及A異型)；原生序列人類IgG2 Fc區；原生序列人類IgG3 Fc區；及原生序列人類IgG4 Fc區以及其天然產生之變異體。

【0061】「變異Fc區」包含與原生序列Fc區之胺基酸序列相差至少一個胺基酸修飾的胺基酸序列。在一些實施例中，「變異Fc區」包含與原生序列Fc區之胺基酸序列相差至少一個胺基酸修飾，但保留原生序列Fc區之至少一種效應功能的胺基酸序列。在一些實施例中，變異Fc區相較於原生序列Fc區或相較於親本多肽之Fc區具有至少一個胺基酸取代，例如

在原生序列Fc區中或在親本多肽之Fc區中約一個至約十個胺基酸取代，且較佳約一個至約五個胺基酸取代。在一些實施例中，本文中之變異Fc區與原生序列Fc區及/或與親本多肽之Fc區具有至少約80%序列一致性、至少約90%序列一致性、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%序列一致性。

【0062】「Fc受體」或「FcR」描述與抗體之Fc區結合之受體。在一些實施例中，Fc γ R為原生人類FcR。在一些實施例中，FcR為結合IgG抗體之FcR (γ 受體)且包括Fc γ RI、Fc γ RII及Fc γ RIII子類之受體，包括該等受體之對偶基因變異體及交替剪接形式。Fc γ RII受體包括Fc γ RIIA (「活化受體」)及Fc γ RIIB (「抑制受體」)，兩者具有主要在其細胞質域方面不同的類似胺基酸序列。活化受體Fc γ RIIA在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之活化基元(ITAM)。抑制受體Fc γ RIIB在其細胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITIM)。(參見例如Daeron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。FcR綜述於例如Ravetch及Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991)；Capel等人, *Immunomethods* 4:25-34 (1994)；及de Haas等人, *J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)中。包括將來鑑別之FcR的其他FcR由本文中之術語「FcR」涵蓋。舉例而言，術語「Fc受體」或「FcR」亦包括新生兒受體FcRn，其負責將母體IgG轉移至胎兒(Guyer等人, *J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人, *J. Immunol.* 24:249 (1994))且調節免疫球蛋白之恆定。與FcRn之結合之量測方法為已知的(參見例如Ghetie及Ward, *Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997)；Ghetie等人, *Nature Biotechnology*, 15(7):637-640 (1997)；Hinton等人, *J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004)；WO 2004/92219 (Hinton等

人))。

【0063】如本文所用之術語「實質上類似」或「實質上相同」表示兩個或更多個數值之間的相似度足夠高，以使得在藉由該值量測生物特徵之情況下，熟習此項技術者將認為該兩個或更多個值之間的差異具有極小或不具有生物及/或統計顯著性。在一些實施例中，兩個或更多個實質上類似的值相差大致不超過以下中之任一者：5%、10%、15%、20%、25%或50%。

【0064】多肽「變異體」意謂在比對序列且必要時引入空位以達到最大序列一致性百分比且不考慮任何保守取代為序列一致性之一部分之後，與原生序列多肽具有至少約80%胺基酸序列一致性的生物活性多肽。此類變異體包括例如在多肽之N端或C端添加或缺失一或多個胺基酸殘基之多肽。在一些實施例中，變異體將具有至少約80%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，變異體將具有至少約90%胺基酸序列一致性。在一些實施例中，變異體與原生序列多肽將具有至少約95%胺基酸序列一致性。

【0065】如本文所用，關於肽、多肽或抗體序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」及「同源性」定義為在比對序列且必要時引入空位以達成最大序列一致性百分比且不考慮任何保守取代為序列一致性之一部分之後，候選序列中與特定肽或多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基的百分比。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可以在此項技術之技能範圍內的各種方式達成，例如使用公開可用之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MEGALIGN™ (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可測定用於量測比對之適當參數，包括用於達成所比較序列之全長內之最大比對所需的任何演算法。

【0066】 胺基酸取代可包括(但不限於)將多肽中之一個胺基酸置換為另一胺基酸。例示性取代展示於表1中。胺基酸取代可引入至所關注之抗體中，且針對例如抗原或受體結合保留/改良、抗原或受體結合降低、免疫原性降低或ADCC或CDC改良之所需活性來篩選產物。

表1

原始殘基	例示性取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn; Glu
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正白胺酸
Leu (L)	正白胺酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Val; Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正白胺酸

【0067】 胺基酸可根據共同的側鏈特性分組：

- (1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2)中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3)酸性：Asp、Glu；
- (4)鹼性：His、Lys、Arg；
- (5)影響鏈定向之殘基：Gly、Pro；
- (6)芳族：Trp、Tyr、Phe。

【0068】 非保守性取代將必然伴有將此等類別中之一者之成員換成

另一類別。

【0069】術語「載體」用於描述可經工程改造為含有可在宿主細胞中繁殖之一或多個經選殖之聚核苷酸的聚核苷酸。載體可包括以下元件中之一或多個：複製起點、一或多個調控所關注多肽之表現的調控序列(諸如啟動子及/或強化子)及/或一或多個可選標記基因(諸如抗生素抗性基因及可用於比色檢定中之基因，例如 β -半乳糖苷酶)。術語「表現載體」係指用於在宿主細胞中表現所關注多肽之載體。

【0070】「宿主細胞」係指可為或已為載體或經分離聚核苷酸之接受者的細胞。宿主細胞可為原核細胞或真核細胞。例示性真核細胞包括哺乳動物細胞，諸如靈長類動物或非靈長類動物細胞；真菌細胞，諸如酵母；植物細胞；以及昆蟲細胞。非限制性例示性哺乳動物細胞包括(但不限於) NSO細胞、PER.C6®細胞(Crucell)以及293F及CHO細胞，以及其衍生物，諸如293-6E、CHO-DG44、CHO-K1、CHO-S及CHO-DS細胞。宿主細胞包括單個宿主細胞之後代，且後代可能由於自然、偶然或有意突變而不一定與原始親本細胞完全一致(在形態或基因組DNA補體方面)。宿主細胞包括在活體內經本文所提供之聚核苷酸轉染之細胞。

【0071】如本文所用之術語「經分離」係指已與自然界中通常一起發現或產生的至少一些組分分離的分子。舉例而言，當多肽與產生多肽之細胞的至少一些組分分離時，該多肽稱為「經分離」。若多肽在表現後由細胞分泌，則使含有多肽之清液層與產生其之細胞在實體上分離視為「分離」多肽。類似地，當聚核苷酸不為自然界中通常發現其之較大聚核苷酸(諸如在DNA聚核苷酸之情況下為基因組DNA或粒線體DNA)之部分，或與產生其之細胞之至少一些組分分離(例如在RNA聚核苷酸之情況下)時，

該聚核苷酸稱為「經分離」。因此，宿主細胞內部之載體中所含的DNA聚核苷酸可稱為「經分離」。

【0072】 術語「個體(individual)」與「受試者(subject)」在本文中可互換使用以指代動物；例如哺乳動物。在一些實施例中，提供治療哺乳動物之方法，該等哺乳動物包括(但不限於)人類、嚙齒動物、猿猴、貓科動物、犬科動物、馬科動物、牛科動物、豬科動物、綿羊、山羊、哺乳類實驗室動物、哺乳類農畜、哺乳類運動動物及哺乳類寵物。在一些實例中，「個體」或「受試者」係指需要治療疾病或病症之個體或受試者。在一些具體例中，接受治療之受試者可為患者，表明以下事實：該受試者已鑑別為患有與該治療有關聯之病症，或有極大的風險感染該病症。

【0073】 如本文所用之「疾病」或「病症」係指需要及/或期望治療之病況。

【0074】 除非另有指示，否則術語「腫瘤細胞」、「癌細胞」、「癌症」、「腫瘤」及/或「贅瘤」在本文中可互換使用，且係指展現生長不受控及/或細胞存活率異常增加及/或抑制細胞凋亡之細胞，其干擾身體器官及系統之正常功能。此定義中包括良性及惡性癌症、息肉、增生以及潛伏性腫瘤或微小轉移灶。

【0075】 術語「癌症」及「腫瘤」涵蓋實體癌症及血液/淋巴癌，且亦涵蓋惡性、癌前及良性生長，諸如發育異常。此定義中亦包括具有免疫系統無法阻止(例如免疫逃避及免疫逃脫機制)之異常增殖的細胞(例如病毒感染細胞)。示例性癌症包括(但不限於)：基底細胞癌、膽道癌；膀胱癌；骨癌；大腦及中樞神經系統癌；乳癌；腹膜癌；子宮頸癌；絨毛膜癌；結腸直腸癌；結締組織癌；消化系統癌；子宮內膜癌；食道癌；眼

癌；頭頸癌；胃癌(包括胃腸癌)；神經膠母細胞瘤；肝癌瘤；肝腫瘤；上皮內贅瘤；腎臟癌或腎癌；喉癌；白血病；肝癌；肺癌(例如小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及鱗狀細胞肺癌)；黑素瘤；骨髓瘤；神經母細胞瘤；口腔癌(唇癌、舌癌、口癌及咽癌)；卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；直腸癌；呼吸系統癌；唾液腺癌；肉瘤；皮膚癌；鱗狀細胞癌；胃癌；睪丸癌；甲狀腺癌；子宮或子宮內膜癌；泌尿系統癌；外陰癌；淋巴瘤，包括霍奇金氏淋巴瘤及非霍奇金氏淋巴瘤，以及B細胞淋巴瘤(包括低惡性度/濾泡型非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)；小淋巴球性(SL) NHL；中惡性度/濾泡型NHL；中惡性度彌漫性NHL；高惡性度免疫母細胞NHL；高惡性度淋巴母細胞NHL；高惡性度小型無裂隙細胞NHL；腫塊性病變NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；以及華氏巨球蛋白血症；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞白血病；以及其他癌瘤及肉瘤；及移植後淋巴增生性病變(PTLD)，以及與母斑病、水腫(諸如與腦瘤相關)及梅格斯氏症候群(Meigs' syndrome)相關之異常血管增生。

【0076】如本文所用之術語「非腫瘤細胞」係指正常細胞或組織。例示性非腫瘤細胞包括(但不限於)：T細胞、B細胞、自然殺手(NK)細胞、自然殺手T (NKT)細胞、樹突狀細胞、單核球、巨噬細胞、上皮細胞、纖維母細胞、肝細胞、間質性腎細胞、纖維母細胞樣滑膜細胞、骨母細胞以及位於乳房、骨骼肌、胰臟、胃、卵巢、小腸、胎盤、子宮、睪丸、腎臟、肺、心臟、大腦、肝、前列腺、結腸、淋巴器官、骨及骨來源間葉幹細胞中之細胞。如本文所用之術語「位於周邊之細胞或組織」係指並非位於腫瘤細胞附近及/或腫瘤微環境內部之非腫瘤細胞。

【0077】如本文所用之術語「腫瘤微環境內之細胞或組織」係指圍繞及/或喂飼腫瘤細胞之細胞、分子、細胞外基質及/或血管。腫瘤微環境內之例示性細胞或組織包括(但不限於)：腫瘤脈管；腫瘤浸潤淋巴球；纖維母細胞網狀細胞；內皮先驅細胞(EPC)；癌症相關纖維母細胞；外被細胞；其他基質細胞；細胞外基質(ECM)之組分；樹突狀細胞；抗原呈遞細胞；T細胞；調控性T細胞(Treg細胞)；巨噬細胞；嗜中性球；骨髓來源之抑制細胞(MDSC)及位於靠近腫瘤處之其他免疫細胞。如下文中所描述，此項技術中熟知用於鑑別腫瘤細胞及/或位於腫瘤微環境內之細胞/組織的方法。

【0078】在一些實施例中，「增加」或「減少」分別係指統計學上顯著之增加或減少。如熟習此項技術者將顯而易見，「調節」亦可包括相較於相同條件但不存在測試劑之情形，對目標或抗原之配體、結合搭配物、搭配物中之一或多者結合為均多聚體或雜多聚體形式或受質之親和力、親合力、特異性及/或選擇性實現改變(可為增加或減少)；對目標或抗原對該目標或抗原所存在之介質或環境中之一或多種條件(諸如pH、離子強度、輔因子之存在等)的敏感度實現改變(可為增加或減少)；及/或細胞增殖或細胞介素產生。視所涉及之目標而定，此可藉由任何合適方式及/或使用本身已知或本文所描述之任何合適分析來確定。

【0079】如本文所用，「免疫反應」意謂涵蓋足以抑制或阻止疾病發作或改善疾病症狀(例如癌症或癌轉移)之細胞及/或體液免疫反應。「免疫反應」可包含先天性及後天性免疫系統兩者之態樣。

【0080】如本文所用，「治療」為用於獲得有利的或所期望的臨床結果之途徑。如本文所用之「治療」覆蓋針對疾病對包括人類之哺乳動物

進行的任何治療劑之投與或施用。出於本發明之目的，有益或所期望的臨床結果包括(但不限於)以下中之任一種或多種：緩解一或多種症狀、減弱疾病程度、預防或延遲疾病擴散(例如轉移，例如轉移至肺或淋巴結)、預防或延遲疾病復發、延遲或減緩疾病進展、改善疾病狀態、抑制疾病或疾病進展、抑制或減緩疾病或其進展、遏制其發展及緩解(無論部分抑或完全)。「治療」亦涵蓋增生性疾病之病理結果之減輕。本文所提供之方法涵蓋此等治療態樣中之任何一或多者。按照以上內容，術語治療不需要百分之一百移除病症之所有態樣。

【0081】 「緩解」意謂相較於未投與治療劑，一或多種症狀得以減輕或改善。「緩解」亦包括症狀之持續時間縮短或減少。

【0082】 術語「抗癌劑」在本文中以其最廣含義用於係指用於治療一或多種癌症之藥劑。例示性種類之此等藥劑包括(但不限於)化學治療劑、抗癌生物製劑(諸如細胞介素、受體細胞外域-Fc融合體及抗體)、放射線療法、CAR-T療法、治療性寡核苷酸(諸如反義寡核苷酸及siRNA)及溶瘤病毒。

【0083】 術語「生物樣本」意謂一定量的來自活物或先前為活物之物質。此類物質包括(但不限於)血液(例如全血)、血漿、血清、尿液、羊水、滑液、內皮細胞、白血球、單核球、其他細胞、器官、組織、骨髓、淋巴結及脾臟。

【0084】 術語「對照」或「參考」係指已知不含分析物之組合物(「陰性對照」)或已知含有分析物之組合物(「陽性對照」)。陽性對照可包含已知濃度之分析物。

【0085】 術語「抑制(inhibition或inhibit)」係指任何表現型特徵減

少或停止，或彼特徵之發生率、程度或可能性降低或停止。「降低」或「抑制」係使活性、功能及/或量相較於參考減少、降低或停滯。在一些實施例中，「降低」或「抑制」意調整體減少10%或更多之能力。在一些實施例中，「降低」或「抑制」意調整體減少50%或更多之能力。在一些實施例中，「降低」或「抑制」意調整體減少75%、85%、90%、95%或更多之能力。在一些實施例中，一段時間內上文所提及之量相對於同一段時間內之對照而言受到抑制或減少。

【0086】 如本文所用，「延遲疾病發展」意謂推遲、阻礙、減緩、扼止、穩定、抑制及/或延緩疾病(諸如癌症)之發展。視疾病病史及/或所治療之個體而定，此延遲可具有不同時間長度。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋預防，使得該個體不罹患疾病。舉例而言，可延遲晚期癌症，諸如轉移之發展。

【0087】 如本文所用之「預防」包括在一疾病在個體中之出現或復發方面提供預防作用，該個體可能易患該疾病但尚未診斷患有該疾病。除非另有規定，否則術語「降低」、「抑制」或「預防」不表示或不要求一直完全預防，而僅在所量測之時間段內。

【0088】 物質/分子(促效劑或拮抗劑)之「治療有效量」可根據以下因素改變：諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重及物質/分子(促效劑或拮抗劑)在個體體內引發所需反應之能力。治療有效量亦為治療學有益作用超過物質/分子(促效劑或拮抗劑)之任何有毒或有害作用的量。治療有效量可按一或多次投與遞送。治療有效量係指可在所需的劑量及時間段有效達成所需治療及/或預防結果之量。

【0089】 術語「醫藥調配物」及「醫藥組合物」係指所呈形式允許

活性成分之生物活性有效，且不含對調配物將投與之受試者具有不可接受毒性之額外組分的製劑。此類調配物可為無菌的。

【0090】「醫藥學上可接受之載劑」係指此項技術中習知的無毒固體、半固體或液體填補劑、稀釋劑、囊封材料、調配助劑或載劑，其與治療劑一起使用，一起構成「醫藥組合物」以供投與受試者。醫藥學上可接受之載劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒且與調配物之其他成分相容。醫藥學上可接受之載劑適於所用之調配物。

【0091】與一或多種其他治療劑「組合」投與包括同時(並行)及以任何次序依序投與。

【0092】術語「併行」在本文中用以指代投與兩種或更多種治療劑，其中投與之至少部分在時間上重疊，或其中一個治療劑之投與落入針對另一治療劑之投與的一較短時間段內，或其中兩種藥劑之治療效果重疊至少一個時間段。

【0093】術語「依序」在本文中用以指代兩種或更多種治療劑之投與在時間上不重疊，或其中該等藥劑之治療作用不重疊。

【0094】如本文所使用，「結合」係指除一種治療形式以外亦投與另一種治療形式。因此，「結合」係指在向個體投與一種治療形式之前、期間或之後投與另一種治療形式。

【0095】術語「藥品說明書」用以指代通常包括於治療性產品之商業包裝中的說明，其含有關於與使用此類治療性產品有關之適應症、用法、劑量、投與、組合療法、禁忌及/或警告的資訊。

【0096】「製品」係包含至少一種試劑，例如用於治療疾病或病症(例如，癌症)之藥物或用於特異性偵測本文所描述之生物標記之探針的任

何製品(例如，包裝或容器)或套組。在一些實施例中，製品或套組係以用於執行本文所描述之方法之單元形式推銷、分銷或出售。

【0097】 術語「標記」及「可偵測標記」意謂例如附著至抗體或抗原以使得特異性結合對之成員之間的反應(例如，結合)可偵測之部分。特異性結合對之經標記成員稱為「可偵測地標記」。因此，術語「經標記之結合蛋白」係指併入有標記以便鑑別結合蛋白之蛋白質。在一些實施例中，標記為可產生可藉由目視或儀器方式偵測的信號之可偵測標記物，例如併入經放射性標記之胺基酸或連接至可藉由經標記之抗生物素蛋白(例如含有可藉由光學或比色方法偵測之螢光標記物或酶促活性的抗生蛋白鏈菌素)偵測之生物素基部分的多肽。用於多肽之標記的實例包括(但不限於)以下：放射性同位素或放射性核素(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{166}Ho 或 ^{153}Sm)；色素原、螢光標記(例如FITC、若丹明(rhodamine)、鐳系磷光體(lanthanide phosphor))、酶標記(例如辣根過氧化酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)；化學發光標記物；生物素基；由二級報導子識別之預定多肽抗原決定基(例如白胺酸拉鏈對序列、二級抗體之結合位點、金屬結合域、抗原決定基標籤)；及磁化劑，諸如釷螯合物。常用於免疫分析之標記之代表性實例包括產生光之部分，例如吡啶化合物，及產生螢光之部分，例如螢光素。就此而言，該部分自身可能並未經可偵測標記，但可在與又一部分反應之後變為可偵測的。

例示性含經修飾IL-2之多肽

【0098】 本文提供含經修飾IL-2之多肽。在一些實施例中，經修飾IL-2相較於野生型IL-2包含至少一個降低經修飾IL-2對IL-2受體之親和力的胺基酸取代。在各種實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽為

IL-2R之促效劑。在一些實施例中，經修飾IL-2為經修飾人類IL-2，且IL-2R為人類IL-2R。在一些實施例中，經修飾IL-2對人類IL-2R之結合親和力比IL-2R對人類野生型IL-2的親和力低至少2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、或至少100 倍。

【0099】 在各種實施例中，含經修飾IL-2之多肽包含至少一個結合T細胞或自然殺手(NK)細胞抗原的抗原結合域。在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽包含一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個或八個抗原結合域，其中之至少一個或全部結合T細胞或自然殺手細胞抗原。在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽包含一個、二個、三個或四個抗原結合域，其中之至少一個或全部結合T細胞或自然殺手細胞抗原。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽在無抗原結合域存在下不結合或活化IL-2R。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽僅在該多肽包含結合於與IL-2R相同之細胞上的抗原的抗原結合域時結合及/或活化細胞上之IL-2R。

【0100】 在各種實施例中經修飾IL-2包含至少一個在選自P65、D84、E95、M23及H16之至少一個胺基酸位置處的取代。在一些實施例中，經修飾IL-2包含胺基酸位置P65、H16及D84處之取代。在一些實施例中，經修飾IL-2包含胺基酸位置P65、H16、D84及M23處之取代。在一些實施例中，經修飾IL-2包含胺基酸位置P65、H16、D84及E95處之取代。在一些實施例中，經修飾IL-2包含胺基酸位置P65、H16、D84、M23及E95處之取代。

【0101】 在一些實施例中，在胺基酸位置P65處之取代係選自P65R、P65E、P65K、P65H、P65Y、P65Q、P65D及P65N。在一些實施

例中，在胺基酸位置H16處之取代係選自H16A、H16G、H16S、H16T、H16V及H16P。在一些實施例中，在胺基酸位置D84處之取代係選自D84S、D84G、D84A、D84T、D84V及D84P。在一些實施例中，在胺基酸位置M23處之取代係選自M23A、M23G、M23S、M23T、M23V及M23P。在一些實施例中，在胺基酸位置E95處之取代係選自E95Q、E95G、E95S、E95T、E95V、E95P、E95H及E95N。

【0102】 在一些實施例中，經修飾IL-2進一步包含在胺基酸位置F42處之取代。在一些此等實施例中，F42處之取代係選自F42K、F42A、F42R、F42A、F42G、F42S及F42T。

【0103】 在一些實施例中，經修飾IL-2進一步包含至少一個在選自Y45及L72之至少一個胺基酸位置處的取代。在一些此等實施例中，經修飾IL-2包含至少一個選自Y45A及L72G之取代。

【0104】 在一些實施例中，經修飾IL-2進一步包含至少一個在選自T3及C125之至少一個胺基酸位置處的取代。在一些此等實施例中，經修飾IL-2包含至少一個選自T3A及C125A之取代。

【0105】 在一些實施例中，經修飾IL-2包含取代P65R、H16A及D84S。在一些實施例中，經修飾IL-2包含取代P65R、H16A、D84S及M23A。在一些實施例中，經修飾IL-2包含取代P65R、H16A、D84S及E95Q。在一些實施例中，經修飾IL-2包含取代P65R、H16A、D84S、M23A及E95Q。在一些實施例中，經修飾IL-2包含選自以下之取代：H16A-F42K；D84S-F42K；E15S-F42K；M23A-F42K；E95Q-F42K；P65R-H16A；P65R-D84S；P65R-E15S；P65R-M23A；P65R-E95Q；T3A-C125S；T3A-P65R-C125S；T3A-H16A-C125S；T3A-D84S-

C125S ; T3A-H16A-P65R-C125S ; T3A-P65R-D84S-C125S ; T3A-H16A-P65R-D84S-C125S ; T3A-H16A-M23A-P65R-D84S-C125S ; T3A-H16A-P65R-D84S-E95Q-C125S ; 及 T3A-H16A-M23A-P65R-D84S-E95Q-C125S 。

【0106】 在本文中描述之任一實施例中，經修飾IL-2可為經修飾人類IL-2。在各種實施例中，該等取代之胺基酸位置對應於SEQ ID NO: 1中之該等胺基酸位置。

【0107】 在一些實施例中，經修飾IL-2包含與SEQ ID NO: 84至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致且包括本文所論述之取代中之一或多者的胺基酸序列。在一些實施例中，經修飾IL-2包含與選自SEQ ID NO: 3至9、11至21及23至31之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致且包括本文所論述之取代中之一或多者的胺基酸序列。在一些實施例中，經修飾IL-2包含選自SEQ ID NO: 3至9、11至21及23至31之胺基酸序列。在一些實施例中，經修飾IL-2包含選自SEQ ID NO: 3、5至9、12至21及23至31之胺基酸序列。

【0108】 在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽包含至少一個結合T細胞或自然殺手細胞抗原之抗原結合域及一Fc區。在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽包含一個、二個、三個或四個抗原結合域及一Fc區。在一些實施例中，Fc區介導含經修飾IL-2之多肽在生理學條件下之二聚化以使得形成抗原結合位點之數目加倍之二聚體。舉例而言，包含三個抗原結合域及一Fc區的含經修飾IL-2之多肽作為單體係三價的，但在生理學條件下，Fc區可介導二聚化，使得含經修飾IL-2之多肽在此類條

件下以六價二聚體形式存在。

【0109】 在各種實施例中，含經修飾IL-2之多肽包含選自SEQ ID NO: 3至9、11至21及23至31之序列。在各種實施例中，含經修飾IL-2之多肽包含選自SEQ ID NO: 3、5至9及12至21以及23至31之序列。在各種實施例中，含經修飾IL-2之多肽包含SEQ ID NO: 21。在一些實施例中，多肽進一步包含抗原結合域。在一些實施例中，抗原結合域經人類化。

【0110】 在一些實施例中，至少一個抗原結合域為天然或原生同源結合搭配物、抗運載蛋白(Anticalin) (經工程改造脂質運載蛋白)、錨蛋白重複蛋白(Darpin)、菲諾體(Fynomer)、生替林(Centyrin) (經工程改造纖維結合蛋白III域)、胱胺酸結域、阿菲林(Affilin)、親和抗體(Affibody)或經工程改造CH3域。在一些實施例中，天然同源結合搭配物包含腫瘤相關抗原(TAA)之原生同源結合搭配物之配體或細胞外域或其結合片段，或其展現與TAA之結合活性的變異體。

【0111】 在一些實施例中，包含經修飾IL-2及至少一個抗原結合域之多肽增強抗腫瘤T細胞反應或自然殺手細胞反應，同時避開Treg、周邊T細胞及內皮細胞。在一些此等實施例中，至少一個抗原結合域使經修飾IL-2靶向活化T細胞。在一些實施例中，經修飾IL-2僅在IL-2R處於與結合至少一個抗原結合域之抗原相同的細胞上時結合及調節IL-2R。在一些實施例中，當IL-2R處於與表現結合至少一個抗原結合域之抗原的細胞不同之細胞上時，經修飾IL-2不結合或活化IL-2R。

【0112】 在各種實施例中，抗原結合域結合於選自以下之蛋白質：PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、4-1BB、OX40、GITR、CD8a、CD8b、CD4、NKp30、NKG2A、TIGIT、TGFβR1、TGFβR2、Fas、

NKG2D、NKp46、PD-L1、CD107a、ICOS、TNFR2或CD16a。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽包含以下之抗原結合域：納武單抗(BMS；PD-1)；派立珠單抗(Merck；PD-1)；AMP-514 (Amplimmune；PD-1)；TSR-042 (Tesar/AnaptysBio，ANB-011；PD-1)；STI-A1110 (Sorrento Therapeutics；PD-1)、伊匹單抗(BMS；CTLA-4)；曲美單抗(AstraZeneca，CTLA-4)；烏瑞魯單抗(BMS，4-1BB)；烏圖木單抗(Pfizer，4-1BB)；阿特珠單抗(Roche，PD-L1)、德瓦魯單抗(AstraZeneca，PD-L1)；莫納珠單抗(monalizumab)(NKG2A，Innate Pharma and AstraZeneca)；BMS-986016 (Bristol-Meyers Squibb，LAG-3)。

【0113】 在一些實施例中，多肽包含至少一個特異性結合於PD-1之抗原結合域。在一些實施例中，多肽包含至少一個特異性結合於LAG3之抗原結合域。在一些實施例中，多肽包含至少一個特異性結合於NKp46之抗原結合域。在一些實施例中，多肽包含至少一個特異性結合於NKG2D之抗原結合域。在一些實施例中，多肽包含至少一個特異性結合於CD8a之抗原結合域。

【0114】 在一些實施例中，抗原結合域可經人類化。包含人類化抗原結合域之多肽(諸如含VHH多肽)適用作治療性分子，因為人類化抗原結合域及人類化抗體降低或消除對非人類抗體之人類免疫反應，該人類免疫反應會導致對抗體治療劑之免疫反應且降低治療劑之有效性。一般而言，人類化抗原結合域或人類化抗體包含一或多個可變域，其中CDR (或其部分)來源於非人類抗體，且FR (或其部分)來源於人類抗體序列。人類化抗原結合域或人類化抗體視情況亦將包含人類恆定區之至少一部分。在一些

實施例中，人類化抗原結合域或人類化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如，CDR殘基所來源之抗體)的對應殘基取代，例如以恢復或改良抗體特異性或親和力。

【0115】 人類化抗體及其製備方法綜述於例如Almagro及Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13:1619-1633中，且進一步描述於例如Riechmann等人, (1988) *Nature* 332:323-329；Queen等人, (1989) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86: 10029-10033；美國專利第5, 821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri等人, (2005) *Methods* 36:25-34；Padlan, (1991) *Mol. Immunol.* 28:489-498 (描述「表面重塑」)；Dall'Acqua等人, (2005) *Methods* 36:43-60 (描述「FR改組」)；及Osbourn等人, (2005) *Methods* 36:61-68；及Klimka等人, (2000) *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (描述FR改組之「導引選擇」方法)。

【0116】 可用於人類化之人類構架區包括(但不限於)：使用「最佳擬合(best-fit)」法選擇之構架區(參見例如Sims等人 (1993) *J. Immunol.* 151 :2296)；來源於具有重鏈可變區之特定子組之人類抗體的共同序列之構架區(參見例如Carter等人 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285；及Presta等人 (1993) *J. Immunol.* 151:2623)；人類成熟(體細胞突變)構架區或人類生殖系構架區(參見例如Almagro及Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13:1619-1633)；及來源於篩選FR文庫之構架區(參見例如Baca等人, (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684及Rosok等人, (1996) *J. Biol. Chem.* 271 :22611-22618)。通常，VHH之FR區經人類FR區置換以製備人類化VHH。在一些實施例中，人類FR之某些FR殘基經置換以便改良人類化VHH之一或多個特性。具有此等經置換殘基之VHH域在本文

中仍稱為「人類化」。

【0117】 在各種實施例中，包括於含經修飾IL-2之多肽中的Fc區為人類Fc區，或來源於人類Fc區。

【0118】 在一些實施例中，包括於含經修飾IL-2之多肽中的Fc區來源於人類Fc區，且包含在低級鉸鏈中對應於IgG1 E233、L234及L235之三個胺基酸缺失，本文中稱作「Fc xELL」。Fc xELL多肽不接合FcγR，且因此稱為「效應子靜默」或「效應子空缺」，然而在一些實施例中，xELL Fc區結合FcRn且因此具有延長之半衰期及與FcRn介導之再循環相關之胞吞轉送。

【0119】 在一些實施例中，包括於含經修飾IL-2之多肽中的Fc區來源於人類Fc區且包含突變M252Y及M428V，本文中稱作「Fc-YV」。在一些實施例中，包括於含經修飾IL-2之多肽中的Fc區來源於人類Fc區且包含突變M252Y及M428L，本文中稱作「Fc-YL」。在一些實施例中，此等突變在核內體之酸性pH（接近6.5）下增強與FcRn之結合，而在中性pH（約7.2）下失去可偵測之結合，使得FcRn介導之再循環增強且半衰期延長。

【0120】 在一些實施例中，包括於本文中含經修飾IL-2之多肽中的Fc區來源於人類Fc區且包含經設計以用於雜二聚化之突變，本文中稱作「杵」及「臼」。在一些實施例中，「杵」Fc區包含突變T366W。在一些實施例中，「臼」Fc區包含突變T366S、L368A及Y407V。在一些實施例中，用於雜二聚化之Fc區包含額外突變，諸如位於形成不對稱二硫鍵之雜二聚體Fc對之第一成員上之突變S354C及位於雜二聚體Fc對之第二成員上之對應突變Y349C。在一些實施例，雜二聚體Fc對之一個成員包含修飾H435R或H435K以阻止蛋白質A結合，同時維持FcRn結合。在一些實施

例中，雜二聚體Fc對之一個成員包含修飾H435R或H435K，而雜二聚體Fc對之第二成員在H435處不經修飾。在各種實施例中，白Fc區包含修飾H435R或H435K（在一些情況下當修飾為H435R時稱作「白-R」），而杵Fc區不包含該修飾。在一些情況下，相對於可能存在之均二聚體白Fc區，白-R突變改良雜二聚體之純化。

【0121】 可用於含經修飾IL-2之多肽中的非限制性例示性Fc區包括包含SEQ ID NO: 47至83之胺基酸序列的Fc區。

【0122】 在一些實施例中，包含至少一個抗原結合域及一Fc區的含經修飾IL-2之多肽包含選自SEQ ID NO: 3至9、11至21及23至31之胺基酸序列及與彼胺基酸序列之C端融合的Fc區。在一些實施例中，包含至少一個抗原結合域及一Fc區的含經修飾IL-2之多肽包含選自SEQ ID NO: 3、5至9、12至21及23至31之胺基酸序列及與彼胺基酸序列之C端融合的Fc區。在一些實施例中，包含至少一個抗原結合域及一Fc區的含經修飾IL-2之多肽包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列及與彼胺基酸序列之C端融合的Fc區。在一些實施例中，包含至少一個抗原結合域及一Fc區的含經修飾IL-2之多肽包含選自SEQ ID NO: 3至9、11至21及23至31之胺基酸序列及與彼胺基酸序列之N端融合的Fc區。在一些實施例中，包含至少一個抗原結合域及一Fc區的含經修飾IL-2之多肽包含選自SEQ ID NO: 3、5至9、12至21及23至31之胺基酸序列及與彼胺基酸序列之N端融合的Fc區。在一些實施例中，包含至少一個抗原結合域及一Fc區的含經修飾IL-2之多肽包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列及與彼胺基酸序列之N端融合的Fc區。在一些實施例中，包含至少一個抗原結合域及一Fc區的含經修飾IL-2之多肽包含選自SEQ ID NO: 34至43及46之胺基酸序列。在一些實施例中，多肽

包含SEQ ID NO: 43及結合表現於T細胞或自然殺手細胞上之抗原的抗原結合域。在一些實施例中，多肽包含SEQ ID NO: 46及結合表現於T細胞或自然殺手細胞上之抗原的抗原結合域。

含經修飾IL-2之多肽之例示性活性

【0123】 在各種實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽為IL-2R活性之促效劑。在一些實施例中，促效活性可使用本文實例中提供的方法，諸如使用293F細胞或類似細胞測定。在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽在靶向T細胞時為IL-2R活性之促效劑，但在無靶向存在下顯示極少或不顯示促效活性。在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽在靶向NK細胞及/或T細胞時為IL-2R活性之促效劑，但在無靶向存在下顯示極少或不顯示促效活性。在一些實施例中，靶向T細胞或NK細胞的含經修飾IL-2之多肽包含至少一個特異性結合於表現在T細胞或NK細胞上之抗原的抗原結合域。

【0124】 在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽在活體外及/或活體內增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞之增殖。在一些實施例中，多肽在Treg細胞存在下增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞增殖。在一些此等實施例中，CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞為活化CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞。在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽在活體外增加活化CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞增殖。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽使活化CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞增殖相對於在無多肽存在下之CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞增殖增加至少1.5倍、至少2倍、至少3倍或至少5倍。在一些實施例中，多肽使活化CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞之增殖相對於在無多肽存在下觀測到之增殖增加至少1.5倍、至少2倍、至少3倍或至少5倍且實質上不增加靜息CD4⁺及/

或CD8⁺ T細胞之增殖。

【0125】 在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽在活體外及/或活體內增加NK細胞之增殖。在一些此等實施例中，NK細胞為活化NK細胞。在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽在活體外增加活化NK細胞增殖。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽使活化NK細胞增殖相對於在無多肽存在下之NK細胞增殖增加至少1.5倍、至少2倍、至少3倍或至少5倍。在一些實施例中，多肽使活化NK細胞之增殖相對於在無多肽存在下觀測到之增殖增加至少1.5倍、至少2倍、至少3倍或至少5倍且實質上不增加靜息NK細胞之增殖。

【0126】 活化CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞之增殖的增加可藉由此項技術中之任何方法，諸如本文實例中提供的方法測定。一種非限制性例示性分析如下。可自一或多個健康人類供體分離CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞。將T細胞用CellTrace Violet (CTV)染色且用抗CD3抗體活化，與含經修飾IL-2之多肽接觸，且隨後藉由FACS分析。CTV染色損失指示增殖。在一些實施例中，諸如藉由量測自不同健康人類供體分離之CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞之增殖，以一組實驗或合併T細胞之平均值形式測定CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞增殖之增加。在一些實施例中，以使用來自至少五個或至少十個不同健康供體之T細胞進行的實驗的平均值或來自至少五個或至少十個不同健康供體之T細胞池的平均值形式測定CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞增殖之增加。在一些實施例中，本發明所提供之含經修飾IL-2之多肽即使在Treg細胞存在下仍增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞之增殖。

【0127】 在一些實施例中，本發明所提供之含經修飾IL-2之多肽活體外及/或活體內增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之CD71表現。CD71表現

指示T細胞活化。在一些實施例中，本發明所提供之含經修飾IL-2之多肽活體外增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之CD71表現。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽使CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之CD71表現相對於在無多肽存在下之CD71表現增加至少1.5倍、至少2倍、至少3倍或至少5倍。在一些實施例中，該多肽使活化CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之CD71表現相對於在無多肽存在下觀測到之CD71表現增加至少1.5倍、至少2倍、至少3倍或至少5倍，且實質上不增加靜息CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之CD71表現。在一些實施例中，該多肽在Treg細胞存在下增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之CD71表現。

【0128】 CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之CD71表現之增加可藉由此項技術中之任何方法，諸如本文實例中提供之方法來測定。一種非限制性例示性分析如下。可將CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞自一或多個健康人類供體分離且用抗CD3抗體刺激，與含經修飾IL-2之多肽接觸，且隨後藉由FACS分析CD71表現。在一些實施例中，CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之CD71表現之增加諸如藉由量測自不同健康人類供體分離之CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之CD71表現以一組實驗或合併T細胞之平均值形式測定。在一些實施例中，以使用來自至少五個或至少十個不同健康供體之T細胞進行的實驗的平均值或來自至少五個或至少十個不同健康供體之T細胞池的平均值形式測定CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之CD71表現之增加。在一些實施例中，本發明所提供之含經修飾IL-2之多肽即使在Treg細胞存在下仍增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之CD71表現。

【0129】 在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽在活體外及/或活體內增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞中之pSTAT5表現。pSTAT5

表現指示T細胞活化。在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽在活體外增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞中之pSTAT5表現。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽使CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之pSTAT5表現相對於在無多肽存在下之pSTAT5表現增加至少1.5倍、至少2倍、至少3倍或至少5倍。在一些實施例中，該多肽在Treg細胞存在下增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之pSTAT5表現。CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞中之pSTAT5表現之增加可藉由此項技術中之任何方法，諸如本文實例中所提供之方法測定。在一些實施例中，本發明所提供之含經修飾IL-2之多肽即使在Treg細胞存在下仍增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞中之pSTAT5表現。

【0130】 在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽在活體外及/或活體內增加NK細胞中之pSTAT5表現。pSTAT5表現指示NK細胞活化。在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽在活體外增加NK細胞中之pSTAT5表現。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽使NK細胞上之pSTAT5表現相對於在無多肽存在下之pSTAT5表現增加至少1.5倍、至少2倍、至少3倍或至少5倍。在一些實施例中，該多肽在Treg細胞存在下增加NK細胞中之pSTAT5表現。NK細胞中之pSTAT5表現之增加可藉由此項技術中之任何方法，諸如本文實例中所提供之方法測定。

【0131】 在一些實施例中，本發明所提供之含經修飾IL-2之多肽降低或減弱調控性T細胞(Treg)之抑制活性。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽將CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之Treg抑制活性降低至少10%、至少20%、至少30%或至少50%。習知CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞上之Treg抑制活性之降低可藉由此項技術中之任何方法，諸如本文實例中所提供之方法來測定。一種非限制性例示性分析如下。在將Treg及CD4⁺ T細胞自健康人

類供體PBMC分離後，用螢光增殖性細胞染料進行差異性標記。將CD4⁺ T細胞用抗CD3抗體刺激，同時在本發明所提供之含經修飾IL-2之多肽存在下培育Treg細胞。將兩個T細胞群體共培養3天，且藉由流動式細胞測量術監測CD4⁺ T細胞之增殖及活化。在一些實施例中，例如相較於在Treg細胞存在下而在無本文所提供之含經修飾IL-2之多肽存在下之CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞活化及增殖，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽增加在Treg細胞存在下之CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞活化及增殖。

多肽表現及產生

【0132】 提供包含編碼含經修飾IL-2之結合多肽之聚核苷酸的核酸分子。因此，在各種實施例中，提供編碼含經修飾IL-2之多肽的核酸分子。在一些實施例中，核酸分子編碼經修飾IL-2及至少一個抗原結合域。在各種實施例中，核酸分子編碼經修飾IL-2及Fc區以及視情況存在之至少一個抗原結合域。在一些實施例中，Fc區包含經設計用於雜二聚化的突變，諸如「杵」或「臼」突變。在一些實施例中，提供一種編碼含經修飾IL-2之多肽的核酸分子，該含經修飾IL-2之多肽包含經修飾IL-2、至少一個抗原結合域及Fc區，其中Fc區與至少一個抗原結合域之C端融合，且經修飾IL-2與Fc區之C端融合。在前述實施例中之任一者中，核酸分子亦可編碼前導序列，該前導序列導引含經修飾IL-2之多肽之分泌，該前導序列通常裂解使得其不存在於所分泌多肽中。前導序列可為原生重鏈(或VHH)前導序列，或可為另一種異源前導序列。

【0133】 核酸分子可使用此項技術中習知之重組DNA技術構築。在一些實施例中，核酸分子為適於在所選宿主細胞中表現的表現載體。

【0134】 提供包含編碼本文所描述之含經修飾IL-2之多肽之核酸的

載體。此等載體包括(但不限於)DNA載體、噬菌體載體、病毒載體、反轉錄病毒載體等。在一些實施例中，選擇經最佳化以在所需之細胞類型(諸如293F、CHO或CHO來源細胞)中或在NSO細胞中表現多肽的載體。例示性此類載體描述於例如Running Deer等人, *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004)中。

【0135】 在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽可表現於原核細胞，諸如細菌細胞中；或真核細胞，諸如真菌細胞(諸如酵母)、植物細胞、昆蟲細胞及哺乳動物細胞中。此表現可例如根據此項技術中已知之程序來進行。可用於表現多肽之例示性真核細胞包括(但不限於) COS細胞，包括COS 7細胞；293細胞，包括293F細胞；CHO細胞，包括CHO-S、DG44、Lec13 CHO細胞及FUT8 CHO細胞；PER.C6[®]細胞(Crucell)；及NSO細胞。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽可表現於酵母中。參見例如美國公開案第US 2006/0270045 A1號。在一些實施例中，特定的真核宿主細胞係基於其對多肽產生所需轉譯後修飾的能力來選擇。舉例而言，在一些實施例中，CHO細胞產生多肽，該等多肽之唾液酸化水準高於293F細胞中所產生之相同多肽。

【0136】 向所需宿主細胞中引入一或多種核酸(諸如載體)可藉由任何方法來實現，包括(但不限於)磷酸鈣轉染、DEAE-聚葡萄糖介導之轉染、陽離子脂質介導之轉染、電穿孔、轉導、感染等。非限制性例示性方法描述於例如Sambrook等人, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 第3版, Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001)中。核酸可根據任何適合方法短暫或穩定轉染於所需宿主細胞中。

【0137】 亦提供包含本文所描述之任何核酸或載體之宿主細胞。在

一些實施例中，提供一種表現本文所描述之含經修飾IL-2之多肽的宿主細胞。可藉由任何適合方法純化表現於宿主細胞中之含經修飾IL-2之多肽。此類方法包括(但不限於)使用親和基質或疏水相互作用層析。適合之親和配體包括ROR1 ECD及結合Fc區之藥劑。舉例而言，蛋白質A、蛋白質G、蛋白質A/G或抗體親和管柱可用於結合Fc區及純化包含Fc區的含經修飾IL-2之多肽。疏水相互作用層析(例如丁基或苯基管柱)亦可適用於純化一些多肽，諸如抗體。離子交換層析(例如陰離子交換層析及/或陽離子交換層析)亦可適合於純化一些多肽，諸如抗體。混合模式層析(例如逆相/陰離子交換、逆相/陽離子交換、親水相互作用/陰離子交換、親水相互作用/陽離子交換等)亦可適合於純化一些多肽，諸如抗體。此項技術中已知許多用於純化多肽之方法。

【0138】 在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽係在無細胞系統中產生。非限制性例示性無細胞系統描述於例如Sitaraman等人, *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009)；Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004)；Endo等人, *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003)中。

【0139】 在一些實施例中，提供藉由上文所描述之方法製備之含經修飾IL-2之多肽。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽係在宿主細胞中製備。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽係在無細胞系統中製備。在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽經純化。在一些實施例中，提供一種包含含經修飾IL-2之多肽之細胞培養基。

【0140】 在一些實施例中，提供包含藉由上文所描述之方法製備之抗體的組合物。在一些實施例中，該組合物包含在宿主細胞中製備之含經修飾IL-2之多肽。在一些實施例中，該組合物包含在無細胞系統中製備之

含經修飾IL-2之多肽。在一些實施例中，該組合物包含經純化之含經修飾IL-2之多肽。

使用含經修飾IL-2之多肽治療疾病之例示性方法

【0141】 在一些實施例中，提供治療個體之疾病之方法，其包含投與含經修飾IL-2之多肽。此類疾病包括將得益於增加CD4⁺及/或CD8⁺ T細胞之增殖及活化之任何疾病。在一些實施例中，提供用於治療個體之癌症的方法。該方法包含向個體投與有效量的本文所提供之含經修飾IL-2之多肽。此類治療方法可係針對人類或動物。在一些實施例中，提供治療人類之方法。可用本文所提供之含經修飾IL-2之多肽治療的非限制性例示性癌症包括基底細胞癌、膽道癌、膀胱癌、骨癌、大腦及中樞神經系統癌、乳癌、腹膜癌、子宮頸癌、絨毛膜癌、結腸直腸癌、結締組織癌、消化系統癌、子宮內膜癌、食道癌、眼癌、頭頸癌、胃癌、胃腸癌、神經膠母細胞瘤、肝癌瘤、肝腫瘤、上皮內贅瘤、腎臟癌或腎癌、喉癌、肝癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、黑素瘤、骨髓瘤、神經母細胞瘤、口腔癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、直腸癌、呼吸系統癌、唾液腺癌、肉瘤、皮膚癌、鱗狀細胞癌、胃癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮或子宮內膜癌、泌尿系統癌、及外陰癌、淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、低惡性度/濾泡型非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、小淋巴球性(SL) NHL、中惡性度/濾泡型NHL、中惡性度彌漫性NHL、高惡性度免疫母細胞NHL、高惡性度淋巴母細胞NHL、高惡性度小型無裂隙細胞NHL、腫塊性病變NHL、套細胞淋巴瘤、AIDS相關淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、毛細胞白血病及慢性骨髓母

細胞白血病。

【0142】 含經修飾IL-2之多肽可按需要投與至受試者。可由熟習此項技術者，諸如主治醫師，基於考慮所治療病況、所治療受試者之年齡、所治療病況之嚴重度、所治療受試者之一般健康狀況及其類似因素來決定投與頻率。在一些實施例中，一次或多次向受試者投與有效劑量之含經修飾IL-2之多肽。在一些實施例中，每天、每半週、每週、每兩週、每月一次等向受試者投與有效劑量之含經修飾IL-2之多肽。至少一次向受試者投與有效劑量之含經修飾IL-2之多肽。在一些實施例中，可多次投與有效劑量之含經修飾IL-2之多肽，包括在至少一個月、至少六個月或至少一年之時程內投與多次。

【0143】 在一些實施例中，以對治療(包括預防)癌症及/或增加T細胞增殖有效之量投與包含含經修飾IL-2之多肽之醫藥組合物。治療有效量通常取決於所治療受試者之體重、其生理或健康狀況、所治療病況之延伸或所治療受試者之年齡。一般而言，可按在每劑約0.05毫克/公斤體重至約100毫克/公斤體重之範圍內的量投與多肽。在一些實施例中，可按每劑約10微克/公斤體重至約100毫克/公斤體重之範圍內的量投與多肽。在一些實施例中，可按每劑約50微克/公斤體重至約5毫克/公斤體重之範圍內的量投與多肽。在一些實施例中，可按每劑約100微克/公斤體重至約10毫克/公斤體重之範圍內的量投與多肽。在一些實施例中，可按每劑約100微克/公斤體重至約20毫克/公斤體重之範圍內的量投與多肽。在一些實施例中，可按每劑約0.5毫克/公斤體重至約20毫克/公斤體重之範圍內的量投與多肽。在一些實施例中，可按每劑約0.5毫克/公斤體重至約10毫克/公斤體重之範圍內的量投與多肽。在一些實施例中，可按每劑約0.05毫克/公斤

體重至約20毫克/公斤體重之範圍內的量投與多肽。在一些實施例中，可按每劑約0.05毫克/公斤體重至約10毫克/公斤體重之範圍內的量投與多肽。在一些實施例中，可按約5毫克/公斤體重或更低，例如低於4、低於3、低於2或低於1毫克/公斤之抗體範圍內之量投與多肽。

【0144】 在一些實施例中，含經修飾IL-2之多肽可在活體內藉由各種途徑投與，該等途徑包括(但不限於)靜脈內、動脈內、非經腸、腹膜內或皮下。適當調配物及投與途徑可根據預期應用選擇。

【0145】 在一些實施例中，使用含經修飾IL-2之多肽之治療性治療係藉由增加T細胞增殖及/或活化來達成的。在一些實施例中，增加T細胞增殖及/或活化抑制癌之生長。

醫藥組合物

【0146】 在一些實施例中，以含各種醫藥學上可接受之載劑之調配物形式提供包含含經修飾IL-2之多肽之組合物(參見例如 Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 第20版 (2003) ; Ansel 等人, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版, Lippencott Williams and Wilkins (2004) ; Kibbe 等人, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第3版, Pharmaceutical Press (2000))。可採用各種醫藥學上可接受之載劑，包括媒劑、佐劑及稀釋劑。此外，亦可採用各種醫藥學上可接受之輔助物質，諸如pH調整及緩衝劑、張力調整劑、穩定劑、潤濕劑及其類似者。非限制性例示性載劑包括生理鹽水、緩衝生理鹽水、右旋糖、水、甘油、乙醇及其組合。

【0147】 在一些實施例中，醫藥組合物包含濃度為至少10

mg/mL、20 mg/mL、30 mg/mL、40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL、100 mg/mL、125 mg/mL、150 mg/mL、175 mg/mL、200 mg/mL、225 mg/mL或250 mg/mL的含經修飾IL-2之多肽。

組合療法

【0148】 含經修飾IL-2之多肽可單獨或與其他治療模式(諸如，其他抗癌劑)組合投與。其等可在其他治療模式之前、實質上同時或之後(亦即，並行或依序)提供。在一些實施例中，本文所描述之治療方法可進一步包括投與：放射線療法、化學療法、疫苗接種、靶向腫瘤療法、CAR-T療法、溶瘤病毒療法、癌症免疫療法、細胞介素療法、手術切除、染色體修飾、消融、冷凍療法、針對腫瘤目標的反義藥劑、針對腫瘤目標的siRNA藥劑、針對腫瘤目標的微小RNA藥劑、或抗癌/腫瘤藥劑，或生物製劑，諸如抗體、細胞介素或受體細胞外域-Fc融合體。

【0149】 在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽與第二治療劑(例如PD-1抗體)併行投藥。PD-1抗體之實例包括納武單抗(BMS)；派立珠單抗(Merck)；AMP-514 (Amplimmune)；TSR-042 (Tesaro/AnaptysBio，ANB-011)；STI-A1110 (Sorrento Therapeutics)；及針對程式化死亡-1 (PD-1)之其他藥劑。

【0150】 在一些實施例中，本文所提供之含經修飾IL-2之多肽係與第二治療劑(例如PD-L1療法)併行投藥。PD-L1療法之實例包括皮立珠單抗 (pidilizumab)(CureTech，CT-011)；德瓦魯單抗 (Medimmune/AstraZeneca)；阿特珠單抗(Genentech/Roche)；阿維魯單抗 (Pfizer)；AMP-224 (Amplimmune)；BMS-936559 (Bristol-Myers

Squibb)；STI-A1010 (Sorrento Therapeutics)；及針對程式化死亡-1配體 (PD-L1)之其他藥劑。

【0151】 在一些實施例中，本發明所提供之含經修飾IL-2之多肽與CAR-T (嵌合抗原受體T細胞)療法、溶瘤病毒療法、細胞介素療法及/或靶向其他檢查點分子之藥劑(諸如VISTA、gpNMB、B7H3、B7H4、HHLA2、CD73、CTLA4、TIGIT等)併行投藥。

非限制性例示性診斷及治療方法

【0152】 在一些實施例中，本文所描述之方法適用於評估受試者及/或來自受試者(例如，癌症患者)之試樣。在一些實施例中，評估係診斷、預後及/或對治療之反應中之一或多者。

【0153】 在一些實施例中，本文所描述之方法包含評估蛋白質之存在、不存在或含量。在一些實施例中，本文所描述之方法包含評估核酸之存在、不存在或表現量。本文所描述之組合物可用於該等量測。舉例而言，在一些實施例中，本文所描述之方法包含使腫瘤或由腫瘤培養之細胞試樣與如本文所描述之治療劑接觸。

【0154】 在一些實施例中，評估可導引治療(包括用本文所描述之多肽進行治療)。在一些實施例中，評估可導引輔助療法在切除之後的使用或保留。輔助療法(亦稱作輔助護理)為除初級、主要或初步治療以外給與之治療。藉助於非限制性實例，輔助療法可為通常在手術後當所有可偵測疾病已移除，但由於隱性疾病而仍存在統計學復發風險時所給與之額外治療。在一些實施例中，多肽用作癌症治療中之輔助療法。在一些實施例中，抗體用作癌症治療中唯一之輔助療法。在一些實施例中，本文所描述之抗體被拒絕作為癌症治療中之輔助療法。舉例而言，若患者不大可能對

本文所描述之抗體起反應或將具有最低反應，則為生活品質起見及為避免來自無效化學療法之不必要毒性，可不投與治療。在此等情況下，可使用姑息性照護。

【0155】 在一些實施例中，投與多肽作為切除前之新輔助療法。在一些實施例中，新輔助療法係指在任何手術之前使腫瘤縮小及/或降等之療法。在一些實施例中，新輔助療法意謂在手術之前向癌症患者投與之化學療法。在一些實施例中，新輔助療法意謂在手術之前向癌症患者投與之多肽。通常考慮新輔助化學療法之癌症類型包括例如乳腺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、子宮頸癌、膀胱癌及肺癌。在一些實施例中，抗體用作癌症治療中之新輔助療法。在一些實施例中，在切除之前使用。

【0156】 在一些實施例中，本文所描述之方法中涵蓋之腫瘤微環境為以下中之一或多者：腫瘤脈管；腫瘤浸潤淋巴球；纖維母細胞網狀細胞；內皮先驅細胞(EPC)；癌症相關纖維母細胞；外被細胞；其他基質細胞；細胞外基質(ECM)之組分；樹突狀細胞；抗原呈遞細胞；T細胞；調控性T細胞；巨噬細胞；嗜中性球；及位於靠近腫瘤處之其他免疫細胞。

套組

【0157】 亦提供製品及套組，其包括如本文所描述之含經修飾IL-2之多肽中之任一者及適合之包裝。在一些實施例中，本發明包括一種套組，其具有(i)含經修飾IL-2之多肽，及(ii)關於使用向個體投與含經修飾IL-2之多肽之套組的說明書。

【0158】 適用於本文所描述之組合物的包裝為此項技術中已知，且包括例如小瓶(例如，密封小瓶)、容器、安瓿、瓶子、罐、可撓性包裝(例如，密封聚酯薄膜(Mylar)或塑料袋)及其類似物。該等製品可進一步經

滅菌及/或密封。亦提供包含本文所描述之組合物之單位劑型。該等單位劑型可按單個或多個單位劑量儲存於適合包裝中且亦可經進一步滅菌及密封。本發明之套組中供應之說明為通常在標籤或藥品說明書(例如，套組中包括之紙張)上之書面說明，但機器可讀說明(例如，磁性或光學儲存磁碟上載有的說明)亦為可接受的。與使用抗體相關之說明一般包括關於用於預期治療或工業用途之劑量、給藥時程及投與途徑之資訊。套組可進一步包含關於選擇適合之個體或治療的描述。

【0159】 容器可為單位劑量、散裝(例如，多劑量包裝)或次單位劑量。舉例而言，亦可提供含有足夠劑量之本文所揭示分子以對個體提供延長週期之有效治療的套組，該延長週期諸如約1週、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月或更多個月中之任一者。套組亦可包括多個單位劑量之分子及使用說明且以對於在藥房(例如醫院藥房及配藥房)中儲存及使用而言足夠之量進行包裝。在一些實施例中，套組包括乾燥(例如，凍乾)組合物，其可經復原、再懸浮或復水以形成一般穩定之多肽水性懸浮液。

實例

【0160】 下文所論述之實例僅意欲例示本發明，且不應視為以任何方式限制本發明。該等實例不意欲表示以下實驗為所進行之所有實驗或唯一實驗。已努力確保關於所使用之數量(例如量、溫度等)的準確性，但應當考量存在一些實驗性誤差及偏差。除非另有指示，否則份數為重量份，分子量為平均分子量，溫度係以攝氏度計，且壓力為大氣壓或接近大氣壓。

實例1：IL-2之基本上消除CD25結合之P65R突變

【0161】 IL-2突變體經設計以經由空間阻塞破壞CD25界面(P65R及P65E)，且測試與經IL-2受體之一或多種組分(CD25、CD122及/或CD132)短暫轉染之293F細胞的結合。將突變體與IL-2-F42K (一種據報導與CD25之親和力降低的突變體)進行比較。將增加濃度的包含與「杵」Fc之N端融合且與「臼」Fc (SEQ ID NO: 44)複合的野生型人類IL-2 (SEQ ID NO: 32)、IL-2-F42K (SEQ ID NO: 33)、IL-2-P65R (SEQ ID NO: 35)或IL-2-P65E (SEQ ID NO: 34)的融合蛋白添加至經轉染293F細胞並在4℃下培育45分鐘。

【0162】 藉由流動式細胞測量術分析結合，大體上如下。將細胞在200 µL FACS緩衝液(PBS、2% FBS、0.05%疊氮化鈉)中洗滌一次，且將細胞集結粒再懸浮於100 µl表面標記物染色溶液(含有1: 300稀釋於FACS緩衝液中之A647結合抗人類Fcγ二級抗體)中。將細胞在4℃下培育45分鐘，之後進行最終洗滌，且在流式細胞儀上分析。藉由FSC/SSC尺寸排阻排除細胞碎屑，且基於其陽性碘化丙錠信號排除死亡細胞。使用FSC-A/FSC-H雙聯體及聚集排除來選擇單個細胞。經短暫轉染細胞亦表現細胞質EGFP，且分析為FL1陽性之細胞。抗人類二級抗體之MFI含量增加指示IL-2結合。將FlowJo軟體用於分析細胞群體。隨後使用Excel及GraphPad PRISM導出及分析每個標記物之原始平均螢光強度(「MFI」)。用圖表示值，且使用非線性回歸單點-全曲線擬合(One-site--Total curve fit)擬合滴定曲線以評定劑量-反應關係。

【0163】 如圖2A至圖2C中所示，包含IL-2-P65E變異體之融合蛋白相對於包含野生型IL-2之融合蛋白展現對IL-2R之親和力略微降低。包含IL-2 F42K之融合蛋白展現比包含IL-2-P65E之融合蛋白低的親和力，而

包含IL-2-P65R之融合蛋白展現對雜三聚體IL-2R之最低親和力(圖2A)。此外，包含IL-2-P65R之融合蛋白未展現與CD25/CD132之可偵測結合且僅微弱結合CD25/CD122 (圖2C)，而包含IL-2-F42K之融合蛋白保留對CD25/CD132之一些親和力(圖2B)且以比包含IL-2-P65R之融合蛋白大的親和力結合CD25/CD122(圖2B及圖2C)。因此，P65R處突變之IL-2顯著降低與含有IL-2受體之CD25的結合。

實例2：降低對CD122之親和力的IL-2修飾

【0164】如實例1中所指出，P65R IL-2突變經設計以經由空間阻塞破壞CD25界面。另外，IL-2突變經設計以經由消除某些接觸殘基相互作用來降低對CD122界面之親和力(例如D84S、E95Q、M23A、H16A及E15S)。單或雙重突變體與雜二聚體Fc之「杵」半部之N端融合(包含「臼」Fc SEQ ID NO: 44之二硫鍵穩定化臼包杵)，以供單價IL-2結合於IL-2R。藉由用CD25及CD122短暫轉染293F細胞來評定相對結合親和力(與CD132共轉染顯示類似結果，但額外結合親合力降低觀測到之親和力差異)。用螢光抗人類二級抗體偵測結合之IL-2-Fc融合蛋白，且大體上如實例1中所描述藉由流動式細胞測量術分析。

【0165】如圖3A至圖3B中所示，包含併入在CD122界面中具有突變之F42K的雙重IL-2突變體(SEQ ID NO: 36至39)之所有融合蛋白相對於包含單突變IL-2-F42K (SEQ ID NO: 33)之彼等融合蛋白顯示對CD25/CD122之結合親和力降低，IL-2-F42K-E15S (SEQ ID NO: 85)除外。

實例3：IL-2-RAS (P65R、H16A及D84S)在IL-2R之三聚體及二聚體形式之情形下對CD122之親和力降低

【0166】 將實例2中所描述之降低CD122親和力之突變與P65R突變組合以構築IL-2雙重及三重突變體。IL-2突變體與雜二聚體Fc之「杵」半部之N端融合且與包含SEQ ID NO: 44之「臼」Fc配對，以供單價IL-2結合於IL-2受體(IL-2R)。針對經IL-2R次單元短暫轉染之293F細胞評定所得融合蛋白之相對結合親和力，大體上如實例1中所描述。

【0167】 相對於包含野生型IL-2 (SEQ ID NO: 32)之融合蛋白，包含IL-2-P65R-H16A (SEQ ID NO: 41)之融合蛋白及包含IL-2-P65R-D84S (SEQ ID NO: 42)之融合蛋白對CD122/CD132 (雜二聚體IL-2R) (圖4A)及雜三聚體IL-2R (圖4B)兩者之親和力降低，而包含三重突變體IL-2 P65R-H16A-D84S (「IL-2-RAS」, SEQ ID NO: 43)之融合蛋白之親和力減弱得更多(圖4A至圖4B)。針對此等IL-2突變體在最大結合及EC₅₀兩方面觀測到之結合偏移表明，此等突變降低結合速率(EC₅₀之右移)及解離速率(最大結合降低)。

實例4. IL-2-RAS對靜息T細胞及預活化T細胞之親和力降低

【0168】 為了分離T細胞，在室溫下用針對CD14、CD16、CD19、CD20、CD36、CD56、CD123、TCR γ/δ (BioLegend)之經生物素標記抗系標記物抗體標記非T細胞群體20分鐘。隨後藉由在室溫下以磁性抗生蛋白鏈菌素粒子(每100 $\times 10^6$ 中500 μ l珠粒漿料加500 μ l細胞懸浮液，在磁體上培育2 $\times$ 8分鐘)培育20分鐘來耗盡非T細胞群體。未結合之細胞上清液含有分離之T細胞。

【0169】 將一些經分離T細胞(5.5 $\times 10^6$ 於3 mL中)藉由在用1 μ g /ml抗CD3 OKT3抗體(BD Biosciences)預塗之6孔培養盤中培育來活化2天，隨後用PBS/2% FBS洗滌，且在2 $\times 10^6$ /mL於RPMI+10% FBS中擱置1天。

將靜息或預活化T細胞直接用於結合分析。除使用以下二級抗體以外，大體上如實例1中所描述藉由流動式細胞測量術量測非靶向VHH-Fc同型對照及包含與連接至雜二聚體Fc之非靶向VHH之C端融合之IL-2-RAS或野生型IL-2的融合蛋白與靜息或預活化T細胞之結合：AF647抗人類Fc (1: 1000)、PI (1: 2000)、BV785-CD4 (1: 300)、APC/Fire-CD8 (1: 500)及PE/Cy7-CD25 (1: 100)。

【0170】相較於包含非靶向VHH域及野生型IL-2之融合蛋白(包含SEQ ID NO: 45)，非靶向IL-2-RAS融合蛋白(包含SEQ ID NO: 46)以降低之親和力結合靜息(圖5A)及預活化(圖5B) T細胞。不包含IL-2之同型對照不結合靜息或預活化T細胞，如圖5A及圖5B中所示。

實例5：IL-2-RAS對Treg之親和力降低

【0171】調控性T細胞(「Treg」)具有CD25以及CD122及CD132之高內源性表現，且對野生型IL-2具高度反應性。量測包含與非靶向VHH之雜二聚體Fc (二硫鍵穩定化白包杵)之「杵」半部之C端融合的野生型IL-2 (包含SEQ ID NO: 45)或IL-2-RAS三重突變體(包含SEQ ID NO: 46)的融合蛋白與Treg之結合。

【0172】使Treg及CD4⁺ T反應細胞(Tresp)富集且藉由遵循製造商的說明使用EasySep人類CD4⁺CD127^{low}CD25⁺調控性T細胞分離套組(Stemcell)自新鮮健康供體PBMC分離。經由於補充有rhTGF-B1、全反式視黃酸、CD3/CD28 T細胞活化劑及IL-2之ImmunoCult-XF T細胞擴增培養基中培養7天來自原生CD4⁺ T細胞產生Treg。

【0173】為區分兩種細胞群體，將富集之Treg及CD4⁺反應T細胞分別在37°C下用增殖性染料CellTrace Violet (CTV)及CFSE標記10分鐘。洗

滌後，將Treg及CD4⁺ T細胞在補充有10% FBS及1X抗生素/抗黴劑之RPMI中再懸浮至每毫升 1.5×10^6 個細胞。將Treg接種於50 μ l體積中，在96孔圓底培養盤中產生每孔75,000個Treg。如實例1中所描述藉由流動式細胞測量術，將Treg在37°C下在10 nM之IL-2-RAS存在下培育過夜。

【0174】 如圖6中所示，與包含野生型IL-2之融合蛋白形成對比，包含IL-2-RAS之融合蛋白未顯示與自PBMC富集之Treg(圖6A)、經誘導Treg (圖6B)或CD4⁺ T responder (圖6C)之可觀測結合。

實例6：IL-2-RAS在靜息T細胞上之活性降低

【0175】 大體上如實例4中所描述藉由磁珠分離分離T細胞，用CellTrace Violet (CTV)標記，且用包含與連接至雜二聚體Fc之非靶向VHH之C端融合的野生型IL-2 (包含SEQ ID NO: 45)或IL-2-RAS (包含SEQ ID NO: 46)的融合蛋白處理。藉由流動式細胞測量術量測CD4、CD8、CD71及CTV之含量。增殖T細胞使CTV含量降低。

【0176】 如圖7A及圖7C中所示，誘導靜息CD4⁺及CD8⁺ T細胞增殖所需之包含IL-2-RAS之融合蛋白的濃度比達成增殖之相同誘導所需的包含野生型IL-2之融合蛋白之濃度或包含IL-2v-類似物之融合蛋白之濃度大超過100倍。

【0177】 如圖7B及圖7D中所示，誘導CD8⁺及CD4⁺ T細胞上之CD71表現(T細胞活化之標誌)所需的包含IL-2-RAS之融合蛋白的濃度比達成活化之相同誘導所需的包含野生型IL-2或IL-2v-類似物之融合蛋白的濃度大至少100倍。

【0178】 亦可藉由活化T細胞中增加之磷酸化STAT5含量來量測T細胞活化。藉由磁珠分離來分離T細胞，且用包含與包含雜二聚體Fc之非靶

向VHH之C端融合之野生型IL-2 (包含SEQ ID NO: 45)的融合蛋白或包含與包含雜二聚體Fc之非靶向VHH之C端融合之IL-2-RAS (包含SEQ ID NO: 46)的融合蛋白處理15分鐘。將細胞用BD Cytofix/Cytoperm™ (BD Biosciences)固定，在90%冰冷甲醇中滲透，且用抗pSTAT5-PE抗體(1:70)使用流動式細胞測量術量測CD4+及CD8+ T細胞上磷酸化STAT5 (「pSTAT5」)之含量。將細胞用以下抗體共染色：抗CD3-FITC (1:200)、CD56-BV421 (1:100)、CD4-BV785 (1:200)、CD8-APC-Fire (1:300)。

【0179】如圖7E及圖7F中所示，非靶向IL-2-RAS融合蛋白即使在所測試之最高濃度下亦達成靜息CD4+及CD8+ T細胞中之STAT5之最少磷酸化，而非靶向IL-2-野生型融合蛋白在比所測試之最高濃度小超過1000倍之濃度下誘導STAT5磷酸化。

實例7：IL-2突變體在Treg上之活性降低

【0180】使用EasySep™人類CD4+CD127lowCD25+調控性T細胞分離套組(Stemcell)自PBMC分離Treg。將Treg用CellTrace Violet標記，且於100 μ l之RPMI/10% FBS中以每孔 0.15×10^6 個細胞(96孔，U形底)平板接種。將細胞與100 μ l融合蛋白滴定物組合，以100nM起始，1:4滴定。將細胞培育7天。在第7天，除使用以下抗體以外，大體上如實例1中所描述藉由流動式細胞測量術(Novocyte)量測增殖及活化標記物CD25：BV785-CD4 (1:300)、APC/Fire-CD8 (1:500)、PE/Cy7-CD25 (1:100)、PI (1:2000)。

【0181】如圖8A及圖8B中所示，包含與連接至雜二聚體Fc之非靶向VHH之C端融合的野生型IL-2 (包含SEQ ID NO: 45)的融合蛋白誘導

Treg增殖及活化標記物CD25之表現，但包含IL-2-RAS而非野生型IL-2 (包含SEQ ID NO: 46)之融合蛋白不誘導。

實例8：表現PD-1之活化T細胞受PD-1靶向IL-2-RAS刺激

【0182】 使用派立珠單抗(一種習知抗PD-1抗體)及包含連接至重鏈之C端的派立珠單抗類似物及IL-2-RAS之融合蛋白(參見圖1F)測試結合及刺激表現PD-1之T細胞的能力。

【0183】 大體上如實例4中所描述，活化來自健康供體之富集T細胞。在4°C下用1 µg /ml OKT3抗體塗佈6孔培養盤過夜。次日，將培養盤洗滌兩次以移除未結合OKT3抗體。使用CTL培養基將富集之T細胞解凍，且於全RPMI中再懸浮至 5.5×10^6 個細胞/毫升，並在經塗佈培養盤中以每孔3 mL接種。兩天後，收集活化T細胞，且洗滌一次，之後平板接種於無OKT3抗體之培養基中24小時以靜置。將細胞用增殖性染料CellTrace™ Violet (CTV)標記。對T細胞計數，隨後再懸浮至 2×10^6 個細胞/毫升。於96孔圓底培養盤中每孔接種100 µL經再懸浮細胞。添加派立珠單抗或派立珠單抗類似物-IL-2-RAS融合體，以100 nM之最終濃度起始，且1:5滴定。在第三天，在室溫下用活力標記物PI及以下經螢光標記之抗體將T細胞染色20 min：CD4-BV785、CD8-APC/Fire、CD25-PE/Cy7、CD71-FITC及CD69-APC。大體上如實例7中所描述於Novocyte流式細胞儀上讀取培養盤以量測增殖及如在實例1中量測結合，且將數據導出至Excel中以供進一步分析。

【0184】 如圖9中所示，派立珠單抗類似物-IL-2-RAS融合蛋白刺激CD8+ T細胞增殖(圖9A)及CD4+ T細胞增殖(圖9B)，而單獨的派立珠單抗不會。在不意欲受任何特定理論束縛之情況下，觀測之增殖之雙相性質可

表明，低濃度下之活性係歸因於PD-1靶向活性，且較高濃度下之活性增加係歸因於非靶向活性。如圖9C及圖9D中所示，派立珠單抗及派立珠單抗類似IL-2-RAS兩者以類似親和力結合活化CD8+及CD4+ T細胞，例外之處在於對於包含IL-2-RAS之融合蛋白，在超過10nM之稀釋範圍之上端觀測到額外結合，其可由結合IL-2R之IL-2-RAS介導。

實例9：預阻斷活化T細胞上之PD-1防止藉由PD-1靶向IL-2-RAS的信號傳導

【0185】大體上如實例4中所描述藉由磁珠分離自健康供體分離及富集T細胞，且在塗佈有OKT3抗體之培養盤上培育以使其活化。用CTV標記細胞。用派立珠單抗(一種抗PD-1抗體)培育預活化T細胞以阻斷PD-1結合位點，或用作為對照之非靶向抗體培育。隨後用包含與派立珠單抗類似物融合之IL-2-RAS的融合蛋白或包含與非靶向抗體融合之IL-2-RAS的融合蛋白作為對照培育細胞3天。大體上如實例7中所描述藉由用流動式細胞測量術量測CD4+及CD8+ T細胞增殖評估IL-2信號傳導之程度。

【0186】如圖10A至圖10D中所示，野生型IL-2誘導CD8+及CD4+ T細胞兩者之穩固增殖，而用派立珠單抗或包含IL-2-RAS及非靶向抗體之融合蛋白處理的CD4+ T細胞及CD8+ T細胞展現不受PD-1之預阻斷影響的低水準之增殖。相比之下，用包含IL-2-RAS及派立珠單抗類似物之融合蛋白處理的CD4+ T細胞(圖10B及圖10D)及CD8+ T細胞(圖10A及圖10C)兩者展現顯著PD-1依賴性增殖(圖10A及圖10B)，其藉由用抗PD-1抗體預培育阻斷(圖10C及圖10D)。因此，僅當PD-1表現於T細胞上且可獲得時，包含IL-2-RAS及抗PD-1抗體之融合蛋白活化T細胞。

實例10：PD-1靶向IL-2-RAS克服Treg抑制

【0187】 如實例5中所描述分離CD4⁺ T反應細胞及Treg。將CD4⁺反應細胞用CTV標記，以2:1之比率與經分離Treg混合，且用抗CD3珠粒(每2個T細胞1個珠粒)活化。將所得混合物用如圖1B中所示與非靶向VHH之C端融合的野生型IL-2、包含如圖1B中所示與非靶向VHH之C端融合的IL-2-RAS的融合蛋白或包含與抗PD-1抗體(派立珠單抗類似物-IL-2-RAS)融合之IL-2-RAS的融合蛋白之稀釋系列處理7天。大體上如實例7中所描述藉由流動式細胞測量術量測增殖。

【0188】 如圖11中所示，Tresponder細胞受Treg抑制，但即使存在Treg，非靶向野生型IL-2及包含IL-2-RAS及抗PD-1抗體之融合蛋白(派立珠單抗類似物-IL-2-RAS)亦誘導CD4⁺ T反應細胞增殖。用包含IL-2-RAS及非靶向抗體之融合蛋白處理細胞並不會在類似程度上防止增殖損失。非靶向IL-2-RAS僅能夠在比PD-1靶向IL-2-RAS融合蛋白高得多之濃度下對抗Treg對Tresponder之抑制作用。因此，PD-1靶向IL-2-RAS克服Treg之抑制作用，且此活性視表現於T細胞上之結合PD-1而定。

實例11：靶向PD-1之IL-2-RAS不反式地傳導信號

【0189】 根據製造商推薦之塗佈程序用每 4×10^8 個珠粒200 μ g PD-1抗原塗佈珠粒。簡言之，將珠粒在緩衝液1 (0.1 M磷酸鈉緩衝液，pH 7.4至8.0)中洗滌一次，且隨後在室溫下於含有PD-1抗原之緩衝液1中在試管旋轉機中培育18小時。隨後將珠粒以緩衝劑2 (PBS、0.1% BSA、2 mM EDTA pH 7.4)洗滌4次。藉由將珠粒在37°C下在緩衝劑3 (0.2 M Tris、0.1% BSA，pH 8.5)中培育4小時使游離甲苯磺醯基失活。隨後將珠粒在緩衝劑2中洗滌一次且再懸浮至每毫升 400×10^6 個珠粒之濃度。

【0190】 將經塗佈珠粒用包含野生型IL-2或與抗PD-1抗體融合之

IL-2-RAS的融合蛋白培育並洗滌。隨後用經分離靜息T細胞培育珠粒。藉由經由流動式細胞測量術量測pSTAT5含量評估IL-2信號傳導。

【0191】 結合至珠粒的包含野生型IL-2之融合蛋白穩固地活化CD8+ T細胞及CD4+ T細胞，而結合至珠粒的包含IL-2-RAS之融合蛋白在CD4+或CD8+ T細胞上不具有達至所測試之最高濃度的活性。因此，IL-2信號傳導需要IL-2-RAS之T細胞靶向，且靶向IL-2-RAS之信號傳導不會反式地發生。

實例12：IL-2-RAS不反式地傳導信號

【0192】 在分析盤上塗佈非靶向野生型IL-2及非靶向IL-2-RAS之稀釋系列(以1000 nM起始且1:4稀釋)，培育過夜且洗滌。添加T細胞且在37℃下培育30分鐘。大體上如實例6中所描述藉由偵測磷酸化STAT5含量來量測CD8+及CD4+ T細胞之活化。

【0193】 如圖12A及圖12B中所示，藉由野生型IL-2反式活化CD8+及CD4+ T細胞，如藉由pSTAT5誘導所量測；然而，非靶向IL-2-RAS不能反式活化。在不意欲受任何特定理論束縛之情況下，IL-2-RAS對CD25及CD122之親和力降低可避免IL-2R之有效結合及聚集以誘導下游信號傳導。因此，僅靶向IL-2-RAS融合蛋白驅動pSTAT5信號傳導。

實例13：NKp46靶向IL-2-RAS特異性驅動NK細胞增殖

【0194】 確定包含如圖1H中所示與靶向NKp46之雜二聚體scFv抗體之C端融合的IL-2-RAS之融合蛋白、包含野生型IL-2或如圖1B中所示與連接至雜二聚體Fc之非靶向VHH之C端融合的IL-2-RAS之融合蛋白以及單獨的靶向NKp46之雜二聚體scFv抗體對NK細胞、CD4+ T細胞及CD8+ T細胞之作用。

【0195】將來自健康供體之新鮮PBMC用CellTrace™ Violet標記，且在96孔圓底培養盤中以200,000個細胞/孔平板接種。將融合蛋白及NKp46 scFv-Fc對照之稀釋液添加至經平板接種細胞且在37°C下培育7天。第7天，除使用以下抗體以外，大體上如實例7中所描述量測細胞增殖：抗CD3-BV785 (1:200)、抗CD56-APC (1:100)、抗CD4-PE (1:200)、抗CD8-APC-Fire (1:300)及PI (1:2000)。

【0196】另外，將來自健康供體之新鮮PBMC用相同融合蛋白或NKp46 scFv-Fc對照處理，且在37°C下培育15分鐘。大體上如實例6中所描述藉由偵測磷酸化STAT5含量來量測CD8+ T細胞、CD4+ T細胞及NK細胞(CD3-，CD56+)中之pSTAT5含量。

【0197】除使用以下抗體以外，大體上如實例1中所描述量測融合蛋白及NKp46 scFv-Fc對照與來自健康供體之新鮮PBMC之結合：抗CD3-FITC (1:100)、抗CD56-BV421 (1:100)、抗CD4-BV785 (1:200)、抗CD8-APC-Fire (1:300)、抗人類IgG-Alexa Fluor 647 (1:500)及PI (1:2000)。

【0198】如圖13A至圖13I中所示，NKp46靶向IL-2-RAS有力地活化NK細胞增殖及活化，而不影響CD4+或CD8+ T細胞。相比之下，非靶向野生型IL-2驅動所有所測試淋巴球(NK、CD4+及CD8+ T細胞)之增殖及活化。NKp46 scFv-Fc (無IL-2-RAS)之結合並不驅動NK增殖或pSTAT5誘導。因此，NKp46靶向IL-2-RAS驅動IL-2在NK細胞上之順式信號傳導，但並不反式活化CD4+或CD8+ T細胞。

實例14：LAG3靶向IL-2-RAS刺激預活化LAG3+ T細胞

【0199】分析包含如圖1G中所示與抗LAG3雜二聚體習知抗體

(Mab)之C端融合、如圖1B中所示與具有雜二聚體Fc之抗LAG3 VHH融合、如圖1B中所示與非靶向VHH融合的IL-2-RAS的融合蛋白或包含如圖1B中所示與非靶向雜二聚體Fc之C端融合的野生型IL-2的融合蛋白，或LAG3靶向Mab (對照)或LAG3靶向VHH-Fc (對照)對CD4+ T細胞及CD8+ T細胞之作用。

【0200】 用1 µg/mL經塗佈抗CD3 (OKT3)及10 µg/mL可溶性抗CD28刺激來自健康供體之富集T細胞48小時，隨後使其靜置24小時。將預活化細胞用CellTrace™ Violet標記且以200,000個細胞/孔接種。添加融合蛋白及對照蛋白之稀釋液且培育3天。大體上如實例7但使用以下此等額外抗體量測活化標記物CD25及CD71之增殖及表現：抗CD25-FITC (1:100)及抗CD71-PE/Cy7。

【0201】 經刺激CD8+ T細胞將LAG3上調至45%之CD8+ T細胞，而CD4+ T細胞將LAG3上調至22%之CD4+ T細胞。相比之下，未經刺激T細胞對於CD8+或CD4+ T細胞上之LAG3表現而言接近0%陽性。

【0202】 如圖14A至圖14D中所示，抗LAG3 Mab-IL-2-RAS及抗LAG3 VHH-IL-2-RAS增加CD8+及CD4+增殖(圖14A及圖14B)以及如由CD25 (圖14C及圖14D)及CD71 (圖14E及圖14F)表現量指示之活化非靶向野生型IL-2為CD8+及CD4+ T細胞增殖及活化之強力誘導劑，且以較高親和力及飽和結合經刺激T細胞。

實例15：IL-2之組合突變體進一步降低非靶向活性

【0203】 使用HEK-Blue IL-2報導細胞(InvivoGen)量測非靶向IL-2突變體之相對活性。將報導細胞用與非靶向VHH之C端融合的IL-2突變體之稀釋液處理且培育20小時，之後進行Quanti-Blue分析。

【0204】 如圖15中所示，IL-2突變體顯示一定範圍之活性。上文所描述之實驗顯示IL-2-RAS (P65R、H16A及D84S)相較於野生型IL-2大大降低與IL-2R之結合(參見圖4至圖6)，且相較於野生型IL-2降低活性(參見圖7A至圖7E)。具有額外M23A突變之IL-2-RAS及具有額外E95Q突變之IL-2-RAS兩者相較於IL-2-RAS顯示降低的活性，且具有M23A及E95Q兩者之IL-2-RAS之組合更進一步減弱活性。在關於表現PD-1之報導細胞之實驗中，此等親和力降低之IL-2突變體均顯示相當之PD-1靶向活性(資料未顯示)，表明與PD-1之高親和力順式結合可補償IL-2突變體與IL-2R之親和力降低。雖然HEK-Blue IL-2報導子系統適用於相對活性量測，但報導子系統中針對IL-2突變體觀測到之EC₅₀相較於初級淋巴球顯著向左移位，此很可能歸因於相較於初級細胞上之較低IL-2R含量，IL-2R組分在報導細胞中過度表現。

【0205】 在不偏離本發明之精神或基本特徵之情況下，本發明可以其他特定形式體現。因此，前述實施例應在所有方面中視為說明而不限制本發明。因此，本發明之範疇由隨附申請專利範圍而非前述描述指示，且因此本文意欲涵蓋申請專利範圍等效性之含義及範圍內出現之所有變化。

某些序列之表格

SEQ ID NO	描述	序列
1	野生型人類IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
2	IL-2v	AP[<u>A</u>]SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLT[<u>A</u>]KF[<u>A</u>]MPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLN[<u>G</u>]AQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITF[<u>A</u>]QSIISTLT
3	IL-2-P65R	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELK[<u>R</u>]LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
4	IL-2-H16A	APTSSSTKKTQLQLE[<u>A</u>]LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
5	IL-2-D84S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC

		LEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR[5]LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
6	IL-2-E15S	APTSSSTKKTQLQL[5]HLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
7	IL-2-M23A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ[5]I L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
8	IL-2-E95Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL[5]LKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
9	IL-2-P65E	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELK[5]LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
10	IL-2-F42K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T [5]K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
11	IL-2- H16A- F42K	APTSSSTKKTQLQLE[5]ALLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T [5]K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
12	IL-2-D84S- F42K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T [5]K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR[5]LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
13	IL-2-E15S- F42K	APTSSSTKKTQLQL[5]HLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T [5]K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
14	IL-2- M23A- F42K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ[5]I L N G I N N Y K N P K L T R M L T [5]K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
15	IL-2- E95Q- F42K	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T [5]K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL[5]LKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
16	IL-2-P65R- H16A	APTSSSTKKTQLQLE[5]ALLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELK[5]LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
17	IL-2-P65R- D84S	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELK[5]LEEVLNLAQSKNFHLRPR[5]LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
18	IL-2-P65R- E15S	APTSSSTKKTQLQL[5]HLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELK[5]LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
19	IL-2-P65R- M23A	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ[5]I L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELK[5]LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
20	IL-2-P65R- E95Q	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELK[5]LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL[5]LKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
21	IL-2-P65R- H16A- D84S (IL- 2-RAS)	APTSSSTKKTQLQLE[5]ALLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELK[5]LEEVLNLAQSKNFHLRPR[5]LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLT
22	IL-2-T3A- C125S	AP[5]SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITF[5]QSIISTLT
23	IL-2-T3A- P65R- C125S	AP[5]SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C LEEEELK[5]LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITF[5]QSIISTLT

24	IL-2-T3A-H16A-C125S	AP[A]SSSTKKTQLQLE[A]LLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F [S]Q S I I S T L T
25	IL-2-T3A-D84S-C125S	AP[A]SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R [S]L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F [S]Q S I I S T L T
26	IL-2-T3A-H16A-P65R-C125S	AP[A]SSSTKKTQLQLE[A]LLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K [R]L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F [S]Q S I I S T L T
27	IL-2-T3A-P65R-D84S-C125S	AP[A]SSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K [R]L E E V L N L A Q S K N F H L R P R [S]L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F [S]Q S I I S T L T
28	IL-2-T3A-H16A-P65R-D84S-C125S	AP[A]SSSTKKTQLQLE[A]LLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K [R]L E E V L N L A Q S K N F H L R P R [S]L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F [S]Q S I I S T L T
29	IL-2-no9-H16A-P65R-C125S	TQLQLE[A]LLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K [R]L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F [S]Q S I I S T L T
30	IL-2-no9-P65R-D84S-C125S	TQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K [R]L E E V L N L A Q S K N F H L R P R [S]L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F [S]Q S I I S T L T
31	IL-2-no9-H16A-P65R-D84S-C125S	TQLQLE[A]LLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K [R]L E E V L N L A Q S K N F H L R P R [S]L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F [S]Q S I I S T L T
32	野生型 IL-2-xELL「杵」Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F C Q S I I S T L T P G G G G D K T H T C P P C P A P G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P C R D E L T K N Q V S L W C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
33	IL-2-F42K-xELL「杵」Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T K K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F C Q S I I S T L T P G G G G D K T H T C P P C P A P G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P C R D E L T K N Q V S L W C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
34	IL-2-P65E-xELL「杵」Fc	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K E L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F C Q S I I S T L T P G G G G D K T H T C P P C P A P G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P C R D E L T K N Q V S L W C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

[illegible]

		NHYTQKSLSLSPGK
43	IL-2-RAS- xELL 「杵」Fc	APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQC LEELKRLEEVNLNAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVE FLNRWITFCQSIISTLTTPGGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
44	連 接 子 - EVN xELL 「臼」Fc	KPGGGDKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWKYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
45	xELL 「杵」Fc- IL-2-T3G- C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSAPGS SSTKKTQLQLEHLLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEE LKPLEEVNLNAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFSQSIISTLT
46	xELL 「杵」Fc- IL-2-RAS- T3G- C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSAPGS SSTKKTQLQLEALLLDLQMI LNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEE LKRLEEVNLNAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFSQSIISTLT
47	Fc 區 1 (人 類 野 生 型 IgG1)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
48	Fc 區 2 (人 類 IgG1 xELL 「杵」)	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
49	Fc 區 3 (人 類 IgG1 EVN xELL 「 臼 」 I253R)	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMRSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
50	Fc區	DKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
51	Fc區xELL	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
52	Fc 區 xELL H435R	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNRYTQK SLSLSPGK
53	Fc 區 xELL M252Y 及 M428V	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ

	(YV)	GNVFSCSVVH EALHNHYTQK SLSLSPGK
54	Fc 區 xELL M252Y 及 M428L (YL)	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDEL T KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVLH EALHNHYTQK SLSLSPGK
55	Fc 區 xELL M252Y, M428L, H435R (YLR)	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDEL T KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVLH EALHNRYTQK SLSLSPGK
56	Fc 區 xELL M252Y, M428V, H435R (YVR)	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDEL T KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVVH EALHNRYTQK SLSLSPGK
57	Fc 區 xELL S354C T366W杵	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCRDEL T KNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
58	Fc 區 xELL H435R S354C T366W杵	DKTHTC PPCPAPGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCRDEL T KNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNRYTQK SLSLSPGK
59	Fc 區 xELL M252Y 及 M428V (YV) S354C T366W杵	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNHYTQKSLSLSPGK
60	Fc 區 xELL M252Y 及 M428L (YL) S354C T366W杵	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLSPGK
61	Fc 區 xELL M252Y, M428L, H435R (YLR) S354C T366W杵	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNRYTQKSLSLSPGK
62	Fc 區 xELL M252Y, M428V, H435R (YVR) S354C	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNRYTQKSLSLSPGK

	T366W杵	
63	Fc 區 xELL T366S, L368A, Y407V白	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
64	Fc 區 xELL H435R, T366S, L368A, Y407V白	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK
65	Fc 區 xELL M252Y 及 M428V (YV) T366S, L368A, Y407V白	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNHYTQKSLSLSPGK
66	Fc 區 xELL M252Y 及 M428L (YL) T366S, L368A, Y407V白	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLSPGK
67	Fc 區 xELL M252Y, M428L, H435R (YLR) T366S, L368A, Y407V白	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNRYTQKSLSLSPGK
68	Fc 區 xELL M252Y, M428V, H435R (YVR) T366S, L368A, Y407V白	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNRYTQKSLSLSPGK
69	Fc 區 H435R	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNRYTQK SLSLSPGK
70	Fc 區 及 M252Y 及 M428V (YV)	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVVH EALHNHYTQK SLSLSPGK

71	Fc 區 M252Y 及 M428L (YL)	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDEL TKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVLH EALHNHYTQK SLSLSPGK
72	Fc 區 M252Y, M428L, H435R (YLR)	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDEL TKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVLH EALHNRYTQK SLSLSPGK
73	Fc 區 M252Y, M428V, H435R (YVR)	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLYISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDEL TKNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVVH EALHNRYTQK SLSLSPGK
74	Fc區S354C T366W杵	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCRDEL TKNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
75	Fc 區 H435R S354C T366W杵	DKTHTCPPCP APELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCRDEL TKNQVSLWCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNRYTQK SLSLSPGK
76	Fc 區 M252Y 及 M428L (YL) S354C T366W杵	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLSPGK
77	Fc 區 M252Y, M428L, H435R (YLR) S354C T366W杵	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNRYTQKSLSLSPGK
78	Fc 區 M252Y, M428V, H435R (YVR) S354C T366W杵	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNRYTQKSLSLSPGK
79	Fc 區 T366S, L368A, Y407V白	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT SKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
80	Fc 區 H435R,	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT

	T366S, L368A, Y407V白	SKAKGQPREPQVCTLPSPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSPGK
81	Fc 區 M252Y 及 M428V (YV) T366S, L368A, Y407V白	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPSPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNHYTQKSLSLSPGK
82	Fc 區 M252Y 及 M428L (YL) T366S, L368A, Y407V白	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPSPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLSPGK
83	Fc 區 M252Y, M428L, H435R (YLR) T366S, L368A, Y407V白	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVCTLPSPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHNRYTQKSLSLSPGK
84	截短人類 野生型IL- 2	QLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F C Q S I I
86	xELL- 杵 Fc-IL2- T3A, C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK KGQPREPQVYTLPP[Q]RDELTKNQVSL[Q]CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSAP[AS] SSTKKTQLQLEHLLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K P L E E V L N L A Q S K N F H L R P R D L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F [S] Q S I I S T L T
87	xELL- 杵 Fc-IL2- RAS-T3A, C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK KGQPREPQVYTLPP[Q]RDELTKNQVSL[Q]CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSAP[AS] SSTKKTQLQLE[Q]LLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K [R] L E E V L N L A Q S K N F H L R P R [S] L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F [S] Q S I I S T L T
88	派立珠單 抗類似物 杵 Fc-IL2- RAS-T3A, C125S	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGT NFNEKFKNRVTLTTSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF AVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPC PAPGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPP[Q]RDELTKNQVSL[Q]CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY[DT]TPVLDSDG YS[DL]TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN[R]YTQKSLSLSP[GGSGGS]AP[AS]SSTKKTQL QLE[Q]LLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K [R] L E E V L N L A Q S K N F H L R P R [S] L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F [S] Q S I I S T L T

89	派立珠單 抗類似物 Fc	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPNSGGT NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQV CTLPPSRD KL TKNQVSL SCA AVKGFYPSPDIAVEW K SNGQPENNYKTTPPVLDS K GSFF L V SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
90	派立珠單 抗輕鏈類 似物	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYL ESGVPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKEIKRTVAA PSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
91	派立珠單 抗類似物 IL2-RAS- T3G, C125S	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPNSGGT NFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSL GGSGGS AP GS SSSTKKTQLQ LE A ALLLDLQMI LINGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELK R LEEVLN LAQSKNFHLRPR S LISNINIVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITF S QSI I STLT
92	NKp46- scFv xELL- 杵 Fc-IL2- RAS-T3A, C125S	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYVINWGKQRSQGQLEWIGEIYPGSGTN YYNEKFKAKATLTADKSSNIAYMQLSLSTSEDSAVYFCARRGRYGLYAMDYWGQGTSV TVSS VEGGSGGSGGSGGSGGV DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWY QQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTINNLEQEDIATYFCQQGNTR PWTFGGGTKLEIKP GGG DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSINKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPP C RDELTKNQVSL L CLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNY D TPPVLDSGGSFFLYS D LTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN R YT QKSLSLSP GGSGGS AP AS SSSTKKTQLQLE A ALLLDLQMI LINGINNYKNPKLTRMLTFKF YMPKKATELKHLCLEELK R LEEVLNLAQSKNFHLRPR S LISNINIVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITF S QSI I STLT
93	NKp46- scFv xELL- Fc	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYVINWGKQRSQGQLEWIGEIYPGSGTN YYNEKFKAKATLTADKSSNIAYMQLSLSTSEDSAVYFCARRGRYGLYAMDYWGQGTSV TVSS VEGGSGGSGGSGGSGGV DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWY QQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTINNLEQEDIATYFCQQGNTR PWTFGGGTKLEIKP GGG DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSINKALPAPI EKTISKAKGQPREPQV CT LPPSRD KL TKNQVSL SCA AVKGFYPSPDIA VEW K SNGQPENNYKTTPPVLDS K GSFFL V SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPGK
94	NKp46- scFv xELL-Fc	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTDYVINWGKQRSQGQLEWIGEIYPGSGTN YYNEKFKAKATLTADKSSNIAYMQLSLSTSEDSAVYFCARRGRYGLYAMDYWGQGTSV TVSSVEGGSGGSGGSGGSGGVDDIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWY QQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTINNLEQEDIATYFCQQGNTR PWTFGGGTKLEIKPGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSPGK
95	LAG3- MAb xELL- 杵 Fc-IL2- RAS- TGCS	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWRQAPGQGLEWMGWINANSGGT NYAQKFQGRVTMTTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARDIYDSSDQLNVWGQGTMV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPRE PQVYTLPP C RDELTKNQVSL L CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSP GGSGGS AP GS SSSTKKT

		QLQLEA[ALLLDLQMI L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K R L E E V L N L A Q S K N F H L R P R S L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T
96	LAG3-MAb xELL- ϵ 3Fc	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV S C K A S G Y T F T G Y Y M H W V R Q A P G Q G L E W M G W I N A N S G G T N Y A Q K F Q G R V T M T R D T S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R D I Y D S S D Q L N V W G Q G T M V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P G G P S V F L F P P K P K D T L M R S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V C T L P P S R D E L T K N Q V S L S C A V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L V S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
97	LAG3-MAb輕鏈	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGI PARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQASIWPLTFGGG G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
98	LAG3-MAb IgG1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV S C K A S G Y T F T G Y Y M H W V R Q A P G Q G L E W M G W I N A N S G G T N Y A Q K F Q G R V T M T R D T S I S T A Y M E L S R L R S D D T A V Y Y C A R D I Y D S S D Q L N V W G Q G T M V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
99	LAG3-VHH xELL- 杵 Fc-IL2-RAS-TGCS	EVQLVESGGGWQPGGSLRLS C A A S G R T F S D Y V M G W F R Q A P G K E R E F V A A I S E S G G R T H Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R P E D T A L Y Y C A T T L L W W T S E Y A P I K A N D Y D Y W G Q G T L V T V K P G G G G D K T H T C P P C P A P G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P C R D E L T K N Q V S L W C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G G S G G S A P G S S T K K T Q L Q L E A A L L L D L Q M I L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K R L E E V L N L A Q S K N F H L R P R S L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T
100	LAG3-VHH xELL- 臼 _H435 R Fc	EVQLVESGGGWQPGGSLRLS C A A S G R T F S D Y V M G W F R Q A P G K E R E F V A A I S E S G G R T H Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R P E D T A L Y Y C A T T L L W W T S E Y A P I K A N D Y D Y W G Q G T L V T V K P G G G G D K T H T C P P C P A P G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V C T L P P S R D E L T K N Q V S L S C A V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L V S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N R Y T Q K S L S L S P G K
101	LAG3-VHH xELL-杵Fc	EVQLVESGGGWQPGGSLRLS C A A S G R T F S D Y V M G W F R Q A P G K E R E F V A A I S E S G G R T H Y A D S V K G R F T I S R D N S K N T L Y L Q M N S L R P E D T A L Y Y C A T T L L W W T S E Y A P I K A N D Y D Y W G Q G T L V T V K P G G G G D K T H T C P P C P A P G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P C R D E L T K N Q V S L W C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
102	xELL- 杵 Fc-IL2-RAS-M23A-T3A, C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNHYTQKSLSLSP[GGSGGS]AP[AS S S T K K T Q L Q L E A A L L L D L Q A I L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K R L E E V L N L A Q S K N F H L R P R S L I S N I N V I V L E L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T
103	xELL- 杵 Fc-IL2-RAS-E95Q-T3A, C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVVHEALHNHYTQKSLSLSP[GGSGGS]AP[AS S S T K K T Q L Q L E A A L L L D L Q M I L N G I N N Y K N P K L T R M L T F K F Y M P K K A T E L K H L Q C L E E E L K R L E E V L N L A Q S K N F H L R P R S L I S N I N V I V L Q L K G S E T T F M C E Y A D E T A T I V E F L N R W I T F S Q S I I S T L T

104	xELL- 杵 Fc-IL2- RAS- M23A- E95Q- T3A, C125S	DKTHTCPPCPAPGGPSVFLFPPKPKDTLYISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSVVHEALHNHYTQKSLSLSPGGSGGSAPAS SSTKKTQLQLEALLLDLQAILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEE LKRLEEVLNLAQSKNFHLRPRSLISNINVIVLQKLGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFSQSIISTLT
-----	---	--

【0206】 在含有方框或加底線之序列中，個別字母周圍的方框指示相對於對應野生型或親本序列之胺基酸取代；字母組周圍之方框指示連接子序列。加底線字母為連接子序列。

【序列表】

<110> 美商因荷布瑞克斯生物科學公司(INHIBRX BIOSCIENCES, INC.)

<120> 包含經修飾IL-2多肽之多肽及其用途

<150> US 62/789,075

<151> 2019-01-07

<160> 104

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 133

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> misc_feature

<223> 野生型人類IL-2

<400> 1

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 2
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2v

<400> 2

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Ala Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Gly Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ala Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 3
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-P65R

<400> 3

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 4
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-H16A

<400> 4

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

I874345

<210> 5
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-D84S

<400> 5

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 6
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-E15S

<400> 6

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Ser His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 7
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-M23A

I874345

<400> 7

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 8

<211> 133

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：IL-2-E95Q

<400> 8

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 9
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-P65E

<400> 9

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Glu Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 10
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-F42K

<400> 10

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 11
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-H16A-F42K

<400> 11

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 12
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-D84S-F42K

<400> 12

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 13
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-E15S-F42K

<400> 13

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Ser His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 14
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-M23A-F42K

<400> 14

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 15
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-E95Q-F42K

<400> 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 16
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-P65R-H16A

<400> 16

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 17
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-P65R-D84S

<400> 17

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 18
<211> 133

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-P65R-E15S

<400> 18

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Ser His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 19
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：IL-2-P65R-M23A

<400> 19

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 20
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-P65R-E95Q

<400> 20

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Gln Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 21
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-P65R-H16A-D84S (IL-2-RAS)

<400> 21

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 22
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-T3A-C125S

<400> 22

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 23
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-T3A-P65R-C125S

<400> 23

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 24
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-T3A-H16A-C125S

<400> 24

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 25
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-T3A-D84S-C125S

<400> 25

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 26
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-T3A-H16A-P65R-C125S

<400> 26

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 27
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-T3A-D84S-C125S

<400> 27

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 28
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-T3A-P65R-D84S-C125S

<400> 28

Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 29
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-no9-H16A-P65R-C125S

<400> 29

Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
1 5 10 15

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
20 25 30

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
35 40 45

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
50 55 60

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
65 70 75 80

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
85 90 95

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
100 105 110

Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120

<210> 30
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：IL-2-no9-P65R-D84S-C125S

<400> 30

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
1 5 10 15

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
20 25 30

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
35 40 45

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
50 55 60

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile
65 70 75 80

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
85 90 95

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
100 105 110

Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120

<210> 31

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：IL-2-no9-H16A-P65R-D84S-C125S

<400> 31

Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
1 5 10 15

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
20 25 30

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
35 40 45

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
50 55 60

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile
65 70 75 80

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
85 90 95

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
100 105 110

Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
115 120

<210> 32
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：野生型IL-2-xELL杵Fc

<400> 32

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 33
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-F42K-xELL杵Fc

<400> 33

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 34
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-P65E-xELL杵Fc

<400> 34

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Glu Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 35
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-P65R-xELL杵Fc

<400> 35

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys	
20						25						30				
Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys	
35						40						45				
Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys	
50						55						60				
Arg	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu	
65						70						75			80	
Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile	Val	Leu	Glu	Leu	
			85						90						95	
Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Ala	
			100						105						110	
Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe	Cys	Gln	Ser	Ile	
115						120						125				
Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	
130						135						140				
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
145						150						155			160	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
			165						170						175	
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
			180						185						190	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
195						200						205				
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
210						215						220				

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

- <210> 36
- <211> 362
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-F42K-D84S-xELL杵Fc

<400> 36

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 37
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-F42K-E95Q-xELL杵Fc

<400> 37

Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	His
1			5					10					15		
Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys
		20					25					30			
Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Lys	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys
	35					40					45				
Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys
50					55				60						
Pro	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu
65				70					75						80
Arg	Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile	Val	Leu	Gln	Leu
			85					90						95	
Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala	Asp	Glu	Thr	Ala
		100					105					110			
Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe	Cys	Gln	Ser	Ile
	115					120					125				
Ile	Ser	Thr	Leu	Thr	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys
130					135					140					
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
145				150					155					160	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
			165					170					175		
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
		180					185					190			
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
	195						200					205			

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 38
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-F42K-M23A-xELL杵Fc

<400> 38

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

- <210> 39
- <211> 362
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>

<223> 合成：IL-2-H16A-F42K- xELL杵Fc

<400> 39

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

- <210> 40
- <211> 362
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成IL-2-H16A-xELL杵Fc

<400> 40

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 41
<211> 362

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-P65R-H16A-xELL杵Fc

<400> 41

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 42
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-P65R-D84S-xELL杵Fc

<400> 42

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 43
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-RAS-xELL杵Fc

<400> 43

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 44
<211> 230
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：連接子-EVN xELL臼Fc

<400> 44

Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
20 25 30

Thr Leu Met Arg Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
35 40 45

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
50 55 60

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
65 70 75 80

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
85 90 95

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
100 105 110

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
115 120 125

Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
130 135 140

Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
145					150					155					160
Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
				165				170						175	
Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys
			180					185					190		
Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys
		195					200					205			
Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu
	210					215					220				
Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
225					230										
<210> 45															
<211> 361															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 合成：xELL杵Fc-IL-2-T3G-C125S															
<400> 45															
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Gly	Gly	Pro	Ser
1				5				10					15		
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
			20					25					30		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
		35					40					45			
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
	50					55				60					

Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
65					70					75					80
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
				85					90					95	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
			100					105					110		
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
		115					120					125			
Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys
	130					135					140				
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
145					150					155					160
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
				165					170					175	
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
			180						185				190		
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
		195					200					205			
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly
	210					215					220				
Ser	Gly	Gly	Ser	Ala	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu
225					230					235					240
Gln	Leu	Glu	His	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile
				245					250					255	
Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe
			260						265					270	

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
275 280 285

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
290 295 300

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
305 310 315 320

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
325 330 335

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 46
<211> 361
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：xELL杵Fc-IL-2-RAS-T3G-C125S

<400> 46

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
225 230 235 240

Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
245 250 255

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
260 265 270

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
275 280 285

Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
290 295 300

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
305 310 315 320

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
325 330 335

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 47
<211> 227
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<223> Fc區1 (人類野生型IgG1)

<400> 47

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 48
<211> 224
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<223> Fc區2 (人類IgG1 xELL「杵」)

<400> 48

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 49
<211> 224
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<223> Fc區3 (人類IgG1 EVN xELL「白」I253R)

<400> 49

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Arg Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 50
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區

<400> 50

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 51
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL

<400> 51

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 52
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL H435R

<400> 52

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 53
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL M252Y及M428V (YV)

<400> 53

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205

Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys														
210						215					220																		
<210>	54																												
<211>	224																												
<212>	PRT																												
<213>	人工序列																												
<220>																													
<223>	合成：Fc區xELL M252Y及M428L (YL)																												
<400>	54																												
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Gly	Gly	Pro	Ser														
1			5					10					15																
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Ser	Arg														
		20						25					30																
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro														
		35						40					45																
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala														
	50					55					60																		
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val														
65				70					75					80															
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr														
			85						90					95															
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr														
			100					105					110																
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu														
		115					120					125																	
Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys														
	130					135					140																		

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 55
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL M252Y, M428L, H435R (YLR)

<400> 55

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 56
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL M252Y, M428V, H435R (YVR)

<400> 56

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Ser	Arg
20				25				30							
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
35				40				45							
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
50				55				60							
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
65				70				75				80			
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
85				90				95							
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
100				105				110							
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
115				120				125							
Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
130				135				140							
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
145				150				155				160			
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
165				170				175							
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
180				185				190							
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Ala
195				200				205							
Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys
210				215				220							

<210> 57
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL S354C T366W杵

<400> 57

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 58
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL H435R S354C T366W杆

<400> 58

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 59
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL M252Y及M428V (YV) S354C T366W杵

<400> 59

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 60
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL M252Y及M428L (YL) S354C T366W杵

<400> 60

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
165					170					175					
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
180					185					190					
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Ala
195					200					205					
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys
210					215					220					
<210> 61															
<211> 224															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 合成：Fc區xELL M252Y, M428L, H435R (YLR) S354C T366W杆															
<400> 61															
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Gly	Gly	Pro	Ser
1	5				10				15						
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg															
20				25				30							
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro															
35				40				45							
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala															
50				55				60							
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val															
65				70				75				80			
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr															
85				90				95							

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 62
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL M252Y, M428V, H435R (YVR) S354C T366W杆

<400> 62

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 63
<211> 224

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL T366S, L368A, Y407V白

<400> 63

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 64
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL H435R, T366S, L368A, Y407V白

<400> 64

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 65
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL M252Y及M428V (YV) T366S, L368A, Y407V白

<400> 65

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 66
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：Fc區xELL M252Y及M428L (YL) T366S, L368A, Y407V白

<400> 66

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 67
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL M252Y, M428L, H435R (YLR) T366S, L368A, Y407V白

<400> 67

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 68
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區xELL M252Y, M428V, H435R (YVR) T366S, L368A, Y407V白

<400> 68

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
130 135 140

Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 69
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：Fc區H435R

<400> 69

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 70
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區M252Y及M428V (YV)

<400> 70

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 71
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區M252Y及M428L (YL)

<400> 71

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 72
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區M252Y, M428L, H435R (YLR)

<400> 72

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 73
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區M252Y, M428V, H435R (YVR)

<400> 73

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
65					70					75					80
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				85						90				95	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			100					105					110		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		115						120				125			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
	130					135					140				
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
145					150					155					160
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
			165						170					175	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
		180						185					190		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Val
	195						200					205			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
	210					215					220				
Pro	Gly	Lys													
225															

<210> 74
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：Fc區S354C T366W杵

<400> 74

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 75
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區H435R S354C T366W杵

<400> 75

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 76
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區M252Y及M428L (YL) S354C T366W杵

<400> 76

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 77
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區M252Y, M428L, H435R (YLR) S354C T366W杵

<400> 77

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 78
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區M252Y, M428V, H435R (YVR) S354C T366W杵

<400> 78

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
65					70					75					80
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				85					90					95	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			100					105					110		
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		115					120				125				
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
	130					135					140				
Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
145					150					155					160
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
			165					170						175	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
		180						185					190		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Val
		195					200					205			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
	210					215					220				
Pro	Gly	Lys													
225															

<210> 79
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：Fc區T366S, L368A, Y407V白

<400> 79

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 80
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區H435R, T366S, L368A, Y407V白

<400> 80

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 81
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區M252Y及M428V (YV) T366S, L368A, Y407V白

<400> 81

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 82
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區M252Y及M428L (YL) T366S, L368A, Y407V白

<400> 82

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 83
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：Fc區M252Y, M428L, H435R (YLR) T366S, L368A, Y407V白

<400> 83

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
65					70					75					80
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
				85						90				95	
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
			100					105						110	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
		115						120				125			
Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
		130				135					140				
Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
145					150					155					160
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
			165						170					175	
Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
		180						185					190		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Leu
		195					200					205			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
		210				215					220				
Pro	Gly	Lys													
225															

<210> 84
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_feature
<223> 截短野生型人類IL-2

<400> 84

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
1 5 10 15

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
20 25 30

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
35 40 45

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
50 55 60

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
65 70 75 80

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
85 90 95

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
100 105 110

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile
115

<210> 85
<211> 362
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：IL-2-F42K-E15S-xELL杵Fc

<400> 85

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Ser His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Lys Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
130 135 140

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
145 150 155 160

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
165 170 175

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
180 185 190

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
195 200 205

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
210 215 220

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
225 230 235 240

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
245 250 255

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu
260 265 270

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
275 280 285

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
290 295 300

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
305 310 315 320

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
325 330 335

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
340 345 350

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
355 360

<210> 86
<211> 361
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：xELL-杵Fc-IL2-T3A, C125S

<400> 86

Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Gly	Gly	Pro	Ser
1				5					10					15	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
			20					25					30		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
			35					40					45		
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
			50				55				60				
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
65					70					75					80
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
				85					90					95	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
				100					105					110	
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
				115				120					125		
Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys
							135					140			
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
145						150				155					160
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
				165					170					175	
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
				180					185					190	
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
				195				200				205			

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
225 230 235 240

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
245 250 255

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
260 265 270

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
275 280 285

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
290 295 300

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
305 310 315 320

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
325 330 335

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 87
<211> 361
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：xELL-杵Fc-IL2-RAS-T3A, C125S

<400> 87

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
225 230 235 240

Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
245 250 255

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
260 265 270

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
275 280 285

Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
290 295 300

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
305 310 315 320

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
325 330 335

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 88
<211> 584
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：派立珠單抗類似物杵Fc-IL2-RAS-T3A, C125S

<400> 88

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser
435 440 445

Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
450 455 460

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
465 470 475 480

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
485 490 495

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
500 505 510

Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
515 520 525

Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
530 535 540

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
545 550 555 560

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
565 570 575

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
580

<210> 89
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：派立珠單抗類似物白Fc

<400> 89

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Lys Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Lys Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Lys Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 90
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：派立珠單抗輕鏈類似物

<400> 90

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 91
<211> 584
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：：派立珠單抗類似物IL2-RAS-T3G, C125S

<400> 91

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Val	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
1			5					10						15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	
		20						25					30			
Tyr	Met	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
		35					40					45				
Gly	Gly	Ile	Asn	Pro	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Asn	Glu	Lys	Phe	
	50					55					60					
Lys	Asn	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Lys	Ser	Leu	Gln	Phe	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
Ala	Arg	Arg	Asp	Tyr	Arg	Phe	Asp	Met	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
		100						105						110		
Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	
		115					120					125				
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	
		130				135					140					
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	
145					150					155					160	
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	
			165					170						175		
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	
		180						185					190			
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	
		195					200					205				

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Ser
435 440 445

Gly Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
450 455 460

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
465 470 475 480

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
485 490 495

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
500 505 510

Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
515 520 525

Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
530 535 540

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
545 550 555 560

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser
565 570 575

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
580

<210> 92
<211> 611

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：NKp46-scFv xELL-杵Fc-IL2-RAS-T3A, C125S

<400> 92

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Asn Trp Gly Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Ile Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Arg Tyr Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140

Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu
180 185 190

His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
210 215 220

Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Arg Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Ile Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365

Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu
370					375					380					
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
385				390					395						400
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			405					410						415	
Asn	Tyr	Asp	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		420						425					430		
Leu	Tyr	Ser	Asp	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	435					440						445			
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	Arg	Tyr	Thr
	450					455					460				
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Ala	Pro
465				470					475						480
Ala	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu
			485					490						495	
Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro
		500						505					510		
Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala
	515						520					525			
Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys	Arg	Leu
	530					535					540				
Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro
545				550						555					560
Arg	Ser	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile	Val	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly
			565					570						575	

Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile
580 585 590

Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser
595 600 605

Thr Leu Thr
610

<210> 93
<211> 474
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：NKp46-scFv xELL- μ Fc

<400> 93

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Asn Trp Gly Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Ile Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Arg Tyr Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140

Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu
180 185 190

His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
210 215 220

Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Arg Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Ile Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
260 265 270

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
275 280 285

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
290 295 300

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
305 310 315 320

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
325 330 335

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
340 345 350

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
355 360 365

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Lys
370 375 380

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
385 390 395 400

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Lys Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
405 410 415

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Lys Gly Ser Phe Phe
420 425 430

Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
435 440 445

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
450 455 460

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 94
<211> 477
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：NKp46-scFv xELL-Fc

<400> 94

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Ile Asn Trp Gly Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Thr Asn Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Ile Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Arg Tyr Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Met Thr Gln
130 135 140

Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu
180 185 190

His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
195 200 205

Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr
210 215 220

Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Arg Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr
225 230 235 240

Lys Leu Glu Ile Lys Pro Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
245 250 255

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
260 265 270

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
325 330 335

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
340 345 350

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
355 360 365

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
370 375 380

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
385 390 395 400

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
405 410 415

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
420 425 430

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
450 455 460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 95
<211> 587
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LAG3-MAb xELL-杵Fc-IL2-RAS-TGCS

<400> 95

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90						95	
Ala	Arg	Asp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Asp	Gln	Leu	Asn	Val	Trp	Gly	Gln	
				100					105						110	
Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	
			115						120						125	
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	
							135								140	
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	
145							150								160	
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	
										170					175	
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	
															190	
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	
															205	
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	
															220	
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	
225															240	
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	
															255	
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	
															270	

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
450 455 460

Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
465 470 475 480

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
485 490 495

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
500 505 510

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
515 520 525

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn
530 535 540

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
545 550 555 560

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
565 570 575

Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
580 585

<210> 96
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LAG3-MAb xELL- α Fc

<400> 96

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ile Tyr Asp Ser Ser Asp Gln Leu Asn Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Arg Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 97
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LAG3-MAb輕鏈

<400> 97

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ile Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 98
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LAG3-MAb IgG1

<400> 98

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Arg	Asp	Ile	Tyr	Asp	Ser	Ser	Asp	Gln	Leu	Asn	Val	Trp	Gly	Gln
100				105				110							
Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
115				120				125							
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
130				135				140							
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145				150				155				160			
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
165				170				175							
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
180				185				190							
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
195				200				205							
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
210				215				220							
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
225				230				235				240			
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
245				250				255							
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
260				265				270							
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
275				280				285							

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 99
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：LAG3-VHH xELL-杵Fc-IL2-RAS-TGCS

<400> 99

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Gln Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr Val
20 25 30

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
35 40 45

Ala Ile Ser Glu Ser Gly Gly Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Thr Leu Leu Trp Trp Thr Ser Glu Tyr Ala Pro Ile Lys Ala Asn
100 105 110

Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
145 150 155 160

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
165 170 175

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
180 185 190

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
195 200 205

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
210 215 220

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
225 230 235 240

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
245 250 255

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
260 265 270

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
275 280 285

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
290 295 300

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
305 310 315 320

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
325 330 335

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
340 345 350

Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ala Pro Gly Ser Ser Ser Thr Lys Lys
355 360 365

Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
370 375 380

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
385 390 395 400

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
405 410 415

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
420 425 430

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile
435 440 445

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
450 455 460

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
465 470 475 480

Ile Thr Phe Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
485 490

<210> 100
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LAG3-VHH xELL-白_H435 R Fc

<400> 100

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Gln Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr Val
20 25 30

Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala
35 40 45

Ala Ile Ser Glu Ser Gly Gly Arg Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Thr Thr Leu Leu Trp Trp Thr Ser Glu Tyr Ala Pro Ile Lys Ala Asn
100 105 110

Asp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Lys Pro Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly
130 135 140

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
145 150 155 160

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
165 170 175

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
180 185 190

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
195 200 205

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
210 215 220

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
225 230 235 240

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
245 250 255

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
260 265 270

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
275 280 285

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
290 295 300

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
305 310 315 320

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
325 330 335

His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
340 345 350

Pro Gly Lys
355

<210> 101
<211> 355
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成：LAG3-VHH xELL-杵Fc

<400> 101

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Gln Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asp Tyr Val
20 25 30

Met	Gly	Trp	Phe	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Glu	Arg	Glu	Phe	Val	Ala
35					40					45					
Ala	Ile	Ser	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Thr	His	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
50					55					60					
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys	Ala
85					90					95					
Thr	Thr	Leu	Leu	Trp	Trp	Thr	Ser	Glu	Tyr	Ala	Pro	Ile	Lys	Ala	Asn
100					105					110					
Asp	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Lys	Pro	Gly
115					120					125					
Gly	Gly	Gly	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Gly
130					135					140					
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
145					150					155					160
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
165					170					175					
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
180					185					190					
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
195					200					205					
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
210					215					220					
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
225					230					235					240

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
245 250 255

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
260 265 270

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
275 280 285

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
290 295 300

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
305 310 315 320

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
325 330 335

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
340 345 350

Pro Gly Lys
355

- <210> 102
- <211> 361
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成：xELL-杵Fc-IL2-RAS-M23A-T3A, C125S

<400> 102

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
225 230 235 240

Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Ala Ile Leu Asn Gly Ile
245 250 255

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
260 265 270

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
275 280 285

Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
290 295 300

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
305 310 315 320

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
325 330 335

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

- <210> 103
- <211> 361
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成：xELL-杵Fc-IL2-RAS-E95Q-T3A, C125S

<400> 103

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Ser	Arg	
		20						25					30			
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
		35						40				45				
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
		50					55				60					
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
65					70					75					80	
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
				85					90					95		
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	
			100						105					110		
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	
		115					120					125				
Pro	Pro	Cys	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	
		130					135				140					
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	
145					150					155					160	
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	
			165						170					175		
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	
			180						185					190		
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Ala	
		195					200					205				
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly	
		210					215					220				

Ser Gly Gly Ser Ala Pro Ala Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
225 230 235 240

Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
245 250 255

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
260 265 270

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
275 280 285

Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
290 295 300

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Ser Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
305 310 315 320

Val Leu Gln Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
325 330 335

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
340 345 350

Ser Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

- <210> 104
- <211> 361
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成：xELL-杵Fc-IL2-RAS-M23A-E95Q-T3A, C125S

<400> 104

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Gly Gly Pro Ser
1 5 10 15

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Ser Arg
20 25 30

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
35 40 45

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
50 55 60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65 70 75 80

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
85 90 95

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
100 105 110

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
115 120 125

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
145 150 155 160

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
165 170 175

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
180 185 190

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Val His Glu Ala
195 200 205

Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Gly
210						215					220				
Ser	Gly	Gly	Ser	Ala	Pro	Ala	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu
225					230					235					240
Gln	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Ala	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile
				245					250					255	
Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn	Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe
		260						265					270		
Tyr	Met	Pro	Lys	Lys	Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu
	275						280					285			
Glu	Glu	Leu	Lys	Arg	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys
290						295					300				
Asn	Phe	His	Leu	Arg	Pro	Arg	Ser	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile
305					310					315					320
Val	Leu	Gln	Leu	Lys	Gly	Ser	Glu	Thr	Thr	Phe	Met	Cys	Glu	Tyr	Ala
				325					330					335	
Asp	Glu	Thr	Ala	Thr	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Asn	Arg	Trp	Ile	Thr	Phe
		340						345					350		
Ser	Gln	Ser	Ile	Ile	Ser	Thr	Leu	Thr							
	355						360								

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種包含經修飾IL-2之多肽，其中該經修飾IL-2包含P65R取代、H16A取代及在胺基酸位置D84處的取代，其中該胺基酸位置係對應於SEQ ID NO: 1中之胺基酸位置。

【請求項2】

如請求項1之多肽，其中該經修飾IL-2為經修飾人類IL-2。

【請求項3】

如請求項1或2之多肽，其中該在胺基酸位置D84處之取代係選自D84S、D84G、D84A、D84T、D84V及D84P。

【請求項4】

如請求項1或2之多肽，其中該經修飾IL-2包含在胺基酸位置M23處之取代，其中該取代係選自M23A、M23G、M23S、M23T、M23V及M23P。

【請求項5】

如請求項1或2之多肽，其中該經修飾IL-2包含在胺基酸位置E95處之取代，其中該取代係選自E95Q、E95G、E95S、E95T、E95V、E95P、E95H及E95N。

【請求項6】

如請求項1或2之多肽，其中該經修飾IL-2包含在胺基酸位置F42處之取代，其中該取代係選自F42K、F42A、F42R、F42G、F42S及F42T。

【請求項7】

如請求項1或2之多肽，其中該經修飾IL-2包含至少一個在選自Y45及

L72之至少一個胺基酸位置處的取代，其中該經修飾IL-2包含至少一個選自Y45A及L72G之取代。

【請求項8】

如請求項1或2之多肽，其中該經修飾IL-2包含P65R、H16A及D84S；P65R、H16A、D84S及M23A之取代；P65R、H16A、D84S及E95Q之取代；或P65R、H16A、D84S、M23A及E95Q之取代。

【請求項9】

如請求項1或2之多肽，其中該經修飾IL-2包含至少一個在選自T3及C125之至少一個胺基酸位置處的取代，其中該經修飾IL-2包含至少一個選自T3A及C125A之取代。

【請求項10】

如請求項1或2之多肽，其中該經修飾IL-2包含選自以下之一組取代：T3A-H16A-P65R-D84S-C125S；T3A-H16A-M23A-P65R-D84S-C125S；T3A-H16A-P65R-D84S-E95Q-C125S；及T3A-H16A-M23A-P65R-D84S-E95Q-C125S。

【請求項11】

如請求項10之多肽，其中該經修飾IL-2包含該組取代，且不包含任何額外取代。

【請求項12】

如請求項1或2之多肽，其中該經修飾IL-2包含與SEQ ID NO: 84至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列；或其中該經修飾IL-2包含與選自SEQ ID NO: 3至9、11至21及23至31之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列；或其中該經修飾IL-2包含選自SEQ ID NO: 3至9、11至21及23至31之胺基酸序列，以及其中該多肽包含P65R取代、H16A取代及在胺基酸位置D84處的取代。

【請求項13】

如請求項1之多肽，其中該多肽包含Fc區，其中該經修飾IL-2與該Fc區之N端或C端融合。

【請求項14】

如請求項13之多肽，其中該Fc區包含在Kabat胺基酸位置T366處之取代，或其中該Fc區包含至少一個在選自T366W、T366S、L368A及Y407V之至少一個Kabat胺基酸位置處的取代。

【請求項15】

如請求項13或14之多肽，其中該Fc區包含在選自S354C或Y349C之Kabat位置處的取代。

【請求項16】

如請求項13或14之多肽，其中該Fc區包含在Kabat胺基酸位置H435處之取代，其中該Fc區包含選自H435R及H435K之取代。

【請求項17】

如請求項13或14之多肽，其中該Fc區包含至少一個在選自M252Y及M428V之至少一個Kabat胺基酸位置處的取代。

【請求項18】

如請求項13或14之多肽，其中該Fc區包含Kabat胺基酸E233、L234及L235之缺失；或其中該Fc區包含至少一個在選自L234A、L235A及P329G之至少一個胺基酸位置處的取代。

【請求項19】

如請求項13或14之多肽，其中該Fc區包含與選自SEQ ID NO: 47至83之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項20】

如請求項13或14之多肽，其中該Fc區為重鏈恆定區之一部分，其中該重鏈恆定區為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恆定區。

【請求項21】

如請求項13或14之多肽，其中該經修飾IL-2經由包含1至20個胺基酸之連接子與該Fc區或重鏈恆定區之C端融合。

【請求項22】

如請求項21之多肽，其中該連接子包含甘胺酸胺基酸或甘胺酸及絲胺酸胺基酸。

【請求項23】

如請求項13或14之多肽，其中該多肽包含SEQ ID NO: 86、87、102、103或104之胺基酸序列，以及其中該多肽包含P65R取代、H16A取代及在胺基酸位置D84處的取代。

【請求項24】

如請求項1、2、13及14中任一項之多肽，其中該多肽包含至少一個抗原結合域，或其中該多肽包含兩個、三個或四個抗原結合域。

【請求項25】

如請求項24之多肽，其中至少一個抗原結合域特異性結合於T細胞抗原或自然殺手細胞抗原。

【請求項26】

如請求項24之多肽，其中至少一個抗原結合域特異性結合於CD4⁺ T細胞抗原或CD8⁺ T細胞抗原。

【請求項27】

如請求項26之多肽，其中該至少一個抗原結合域特異性結合於經活化CD4⁺ T細胞或經活化CD8⁺ T細胞上之抗原。

【請求項28】

如請求項24之多肽，其中至少一個抗原結合域特異性結合於PD-1、CTLA-4、LAG3、TIM3、4-1BB、OX40、GITR、CD8a、CD8b、CD4、NKp30、NKG2A、TIGIT、TGFβR1、TGFβR2、Fas、NKG2D、NKp46、PD-L1、CD107a、ICOS、TNFR2或CD16a。

【請求項29】

如請求項24之多肽，其中至少一個或各抗原結合域為人類或人類化抗原結合域。

【請求項30】

如請求項24之多肽，其中至少一個或各抗原結合域包含VHH域。

【請求項31】

如請求項24之多肽，其中至少一個抗原結合域包含VH域及VL域。

【請求項32】

如請求項31之多肽，其中至少一個抗原結合域包含選自以下之抗體之VH域及VL域：派立珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、AMP-514、TSR-042、STI-A1110、伊匹單抗(ipilimumab)、曲美單抗(tremelimumab)、烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab)、阿

特殊單抗(atezolizumab)及德瓦魯單抗(durvalumab)。

【請求項33】

如請求項31之多肽，其中該至少一個抗原結合域包含單鏈Fv(scFv)。

【請求項34】

如請求項31之多肽，其中該多肽包含重鏈恆定區，其中該VH域與該重鏈恆定區融合，且其中該VL域與該VH域結合，其中該VL域與輕鏈恆定區融合，其中該輕鏈恆定區係選自 κ 及 λ 。

【請求項35】

如請求項24之多肽，其中各抗原結合域係相同，及/或其中各抗原結合域係特異性結合於相同抗原。

【請求項36】

如請求項24之多肽，其中至少一個抗原結合域特異性結合於PD-1，且至少一個其他抗原結合域特異性結合於除PD-1以外之T細胞抗原或自然殺手細胞抗原。

【請求項37】

如請求項13或14之多肽，其中該多肽在生理條件下形成均二聚體。

【請求項38】

如請求項1、2、13及14中任一項之多肽，其中該經修飾IL-2對人類IL-2R之親和力比人類野生型IL-2對IL-2R的親和力低至少2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、或至少100倍。

【請求項39】

一種複合物，其包含第一多肽及第二多肽，其中該第一多肽為如請求項1至38中任一項之多肽。

【請求項40】

如請求項39之複合物，其中該第一多肽包含第一Fc區，且該第二多肽包含第二Fc區，其中各Fc區為選自人類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4之同型。

【請求項41】

如請求項39或40之複合物，其中各Fc區包含胺基酸E233、L234及L235之缺失；及/或其中各Fc區包含H435R或H435K之突變；及/或其中各Fc區包含M252Y及M428L之突變或M252Y及M428V之突變；及/或其中該第一Fc區或該第二Fc區包含T366W突變，且其他Fc區包含T366S、L368A及Y407V之突變；及/或其中該第一Fc區或該第二Fc區包含S354C之突變。

【請求項42】

如請求項39或40之複合物，其中各Fc區獨立地包含與選自SEQ ID NO: 47至83之胺基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的胺基酸序列。

【請求項43】

如請求項39或40之複合物，其中該第二多肽不包含經修飾IL2。

【請求項44】

如請求項39或40之複合物，其中該第一多肽包含第一抗原結合域、Fc區及經修飾IL-2，且該第一抗原結合域與該Fc區之N端融合，且該經修飾IL-2與該Fc區之C端融合，且該第二多肽包含第二抗原結合域及Fc區。

【請求項45】

如請求項44之複合物，其中：

- a) 該第一抗原結合域及該第二抗原結合域兩者均結合PD-1；
- b) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合LAG3；
- c) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合CTLA-4；
- d) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合4-1BB；
- e) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合OX40；
- f) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合GITR；
- g) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合CD8a；
- h) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合CD8b；
- i) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合CD4；
- j) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合NKp30；
- k) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合NKG2A；
- l) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合TIGIT；
- m) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合NKG2D；
- n) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合TGFB2；
- o) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合Fas；
- p) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合CD107a；
- q) 該第一抗原結合域結合PD-1，且該第二抗原結合域結合NKp46；
- r) 該第一抗原結合域結合CD8a，且該第二抗原結合域結合TGFR β R2；

- s) 該第一抗原結合域結合CD8a，且該第二抗原結合域結合Fas；
- t) 該第一抗原結合域結合NKG2D，且該第二抗原結合域結合TGFR β R2；
- u) 該第一抗原結合域結合NKG2D，且該第二抗原結合域結合Fas；
- v) 該第一抗原結合域結合NKG2A，且該第二抗原結合域結合TGFR β R2；
- w) 該第一抗原結合域結合NKG2A，且該第二抗原結合域結合Fas；
- x) 該第一抗原結合域結合NKp46，且該第二抗原結合域結合TGFR β R2；
- y) 該第一抗原結合域結合NKp46，且該第二抗原結合域結合Fas；
- z) 該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合LAG3；
- aa) 該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合Tim3；
- bb) 該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合OX40；
- cc) 該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合GITR；
- dd) 該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合CD107a；
- ee) 該第一抗原結合域結合CTLA-4，且該第二抗原結合域結合NKp46；或

ff) 該第一抗原結合域結合ICOS，且該第二抗原結合域結合TNFR2。

【請求項46】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至38中任一項之多肽或如請求項39至45中任一項之複合物及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項47】

一種經分離核酸，其編碼如請求項1至38中任一項之多肽或如請求項39至45中任一項之複合物。

【請求項48】

一種表現載體，其包含如請求項47之核酸。

【請求項49】

一種經分離宿主細胞，其包含如請求項47之核酸或如請求項48之表現載體。

【請求項50】

一種經分離宿主細胞，其表現如請求項1至38中任一項之多肽或如請求項39至45中任一項之複合物。

【請求項51】

一種產生如請求項1至38中任一項之多肽或如請求項39至45中任一項之複合物的方法，其包括在適合表現該多肽或複合物之條件下培育如請求項49或請求項50之宿主細胞，以及分離該多肽或複合物。

【請求項52】

一種如請求項1至38中任一項之多肽或如請求項39至45中任一項之複合物之用途，其係用以製備用於增加CD4+及/或CD8+ T細胞增殖的醫藥

品。

【請求項53】

一種如請求項1至38中任一項之多肽或如請求項39至45中任一項之複合物之用途，其係用以製備用於增加NK細胞增殖的醫藥品。

【請求項54】

一種如請求項1至38中任一項之多肽或如請求項39至45中任一項之複合物或如請求項46之醫藥組合物之用途，其係用以製備用於治療癌症之醫藥品。

【請求項55】

如請求項54之用途，其中該癌症係選自基底細胞癌、膽道癌、膀胱癌、骨癌、大腦及中樞神經系統癌、乳癌、腹膜癌、子宮頸癌、絨毛膜癌、結腸直腸癌、結締組織癌、消化系統癌、子宮內膜癌、食道癌、眼癌、頭頸癌、胃癌、胃腸癌、神經膠母細胞瘤、肝癌瘤、肝腫瘤、上皮內贅瘤、腎臟癌或腎癌、喉癌、肝癌、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌(squamous carcinoma of the lung)、黑素瘤、骨髓瘤、神經母細胞瘤、口腔癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、直腸癌、呼吸系統癌、唾液腺癌、肉瘤、皮膚癌、鱗狀細胞癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、泌尿系統癌、外陰癌、淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、低惡性度(low grade)/濾泡型非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、小淋巴球性(SL) NHL、中惡性度/濾泡型NHL、中惡性度彌漫性NHL、高惡性度免疫母細胞NHL、高惡性度淋巴母細胞NHL、高惡性度小型無裂隙細胞NHL、腫塊性病變NHL (bulky disease NHL)、套細胞淋巴瘤、AIDS相關

淋巴瘤、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、毛細胞白血病及慢性骨髓母細胞白血病。

【請求項56】

如請求項54或55之用途，其中該醫藥品進一步包含額外治療劑或係用於與額外治療劑併用。

【請求項57】

如請求項56之用途，其中該額外治療劑為抗癌劑。

【請求項58】

如請求項57之用途，其中該抗癌劑係選自化學治療劑、抗癌生物製劑、放射線療法、CAR-T療法及溶瘤病毒。

【請求項59】

如請求項58之用途，其中該抗癌生物製劑為抗體或細胞介素。

【請求項60】

如請求項56之用途，其中該額外治療劑為抑制PD-1及/或PD-L1或抑制VISTA、gpNMB、B7H3、B7H4、HHLA2、CTLA4或TIGIT之抗癌生物製劑。

【請求項61】

如請求項54或55之用途，其中該治療進一步包含腫瘤切除及/或放射線療法。

【請求項62】

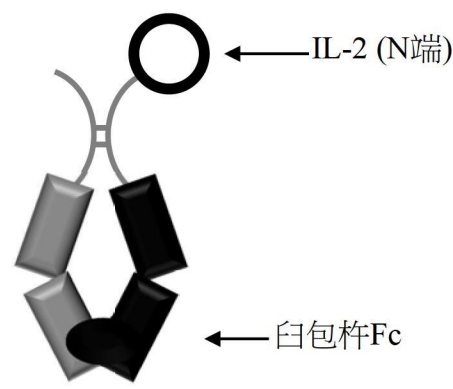
一種增加CD4+及/或CD8+ T細胞增殖的體外方法，其包括使T細胞與如請求項1至38中任一項之多肽或如請求項39至45中任一項之複合物接

觸。

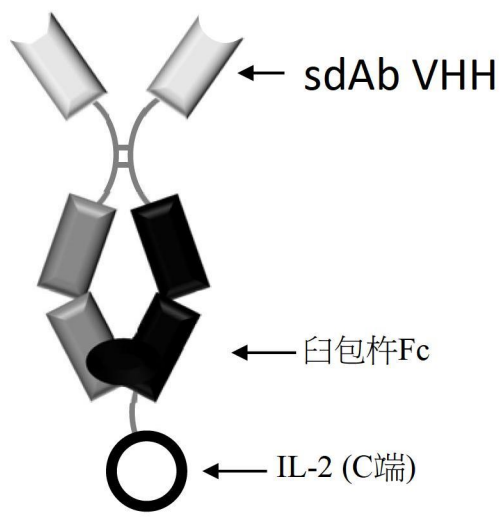
【請求項63】

一種增加NK細胞增殖的體外方法，其包括使NK細胞與如請求項1至38中任一項之多肽或如請求項39至45中任一項之複合物接觸。

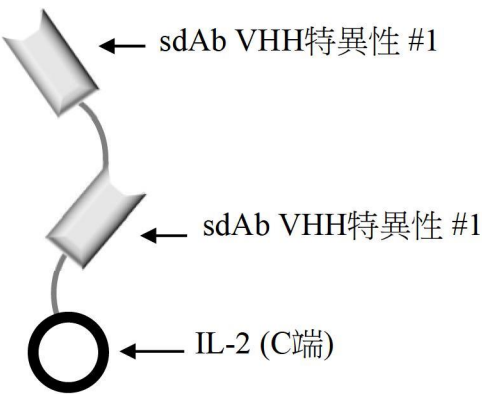
【發明圖式】



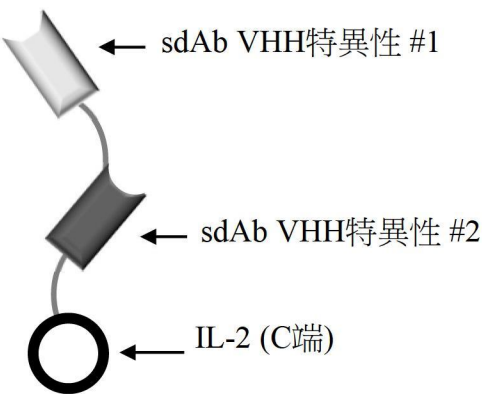
【圖1A】



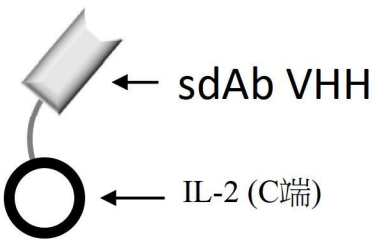
【圖1B】



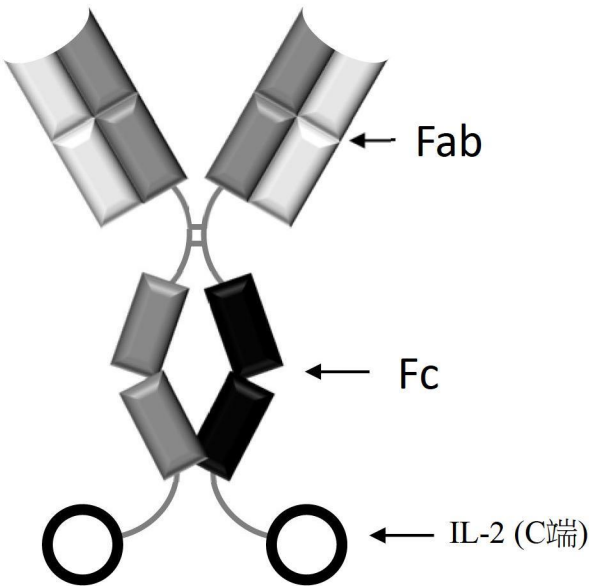
【圖1C】



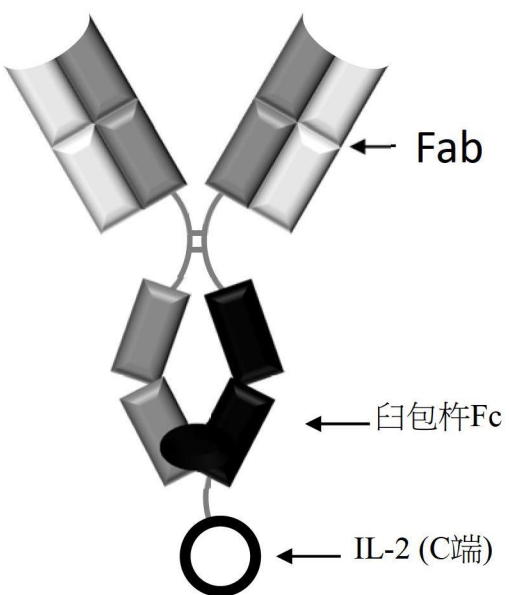
【圖1D】



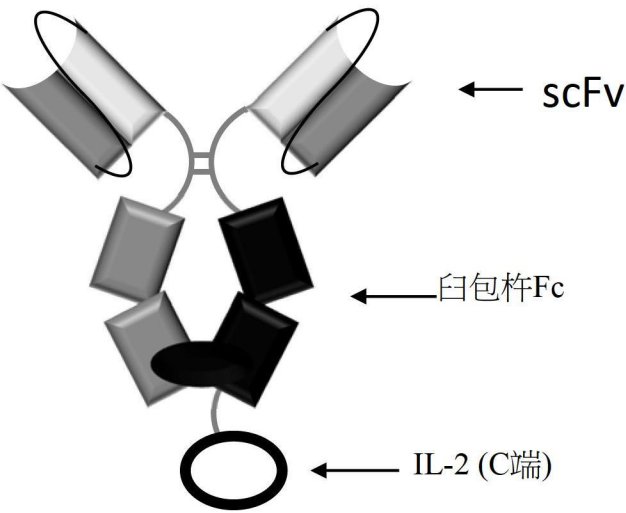
【圖1E】



【圖1F】

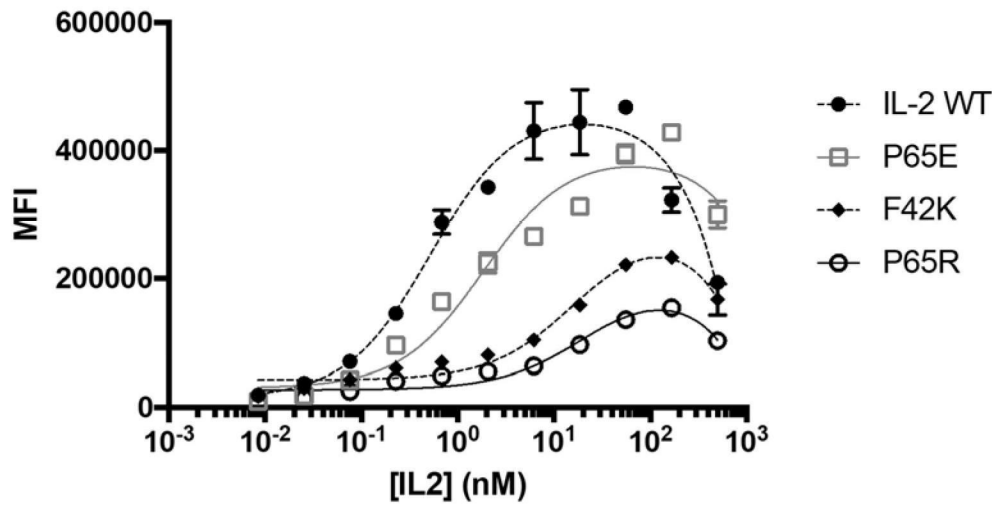


【圖1G】



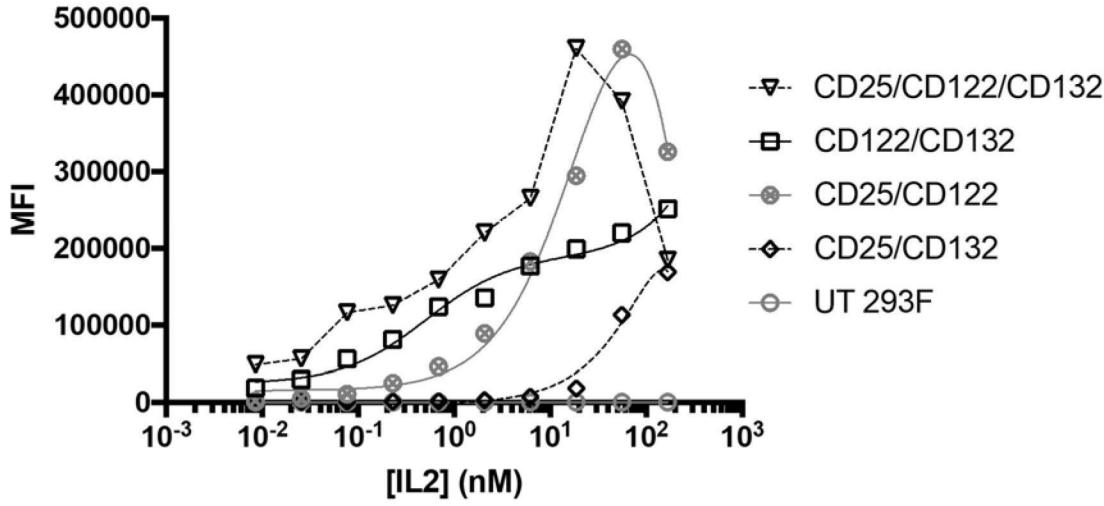
【圖1H】

與CD25、CD122、CD132之結合

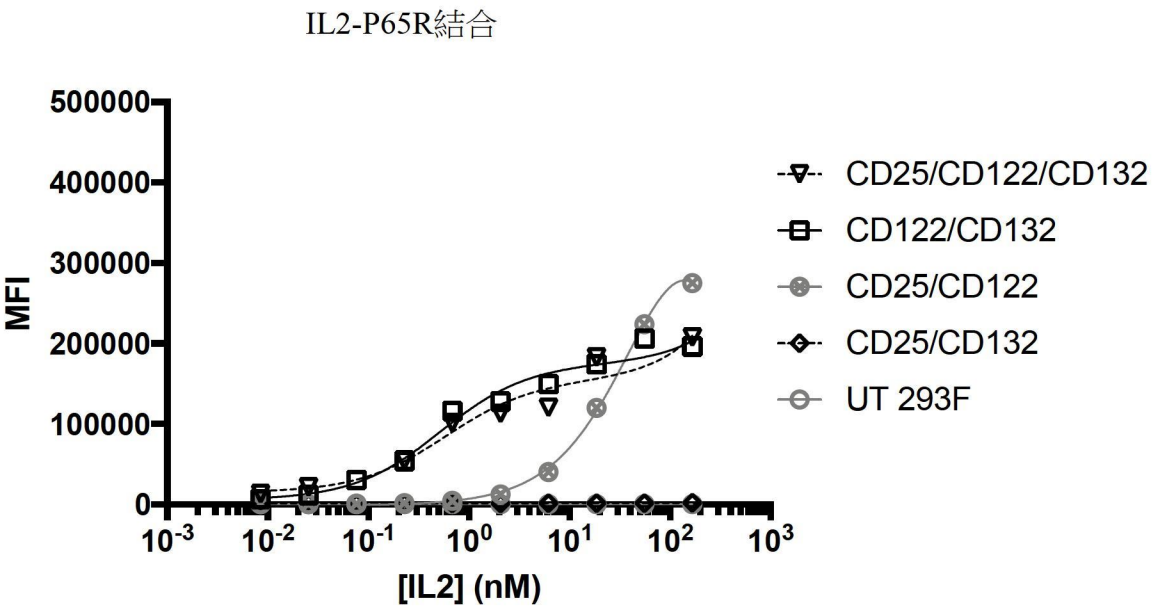


【圖2A】

IL2-F42K結合

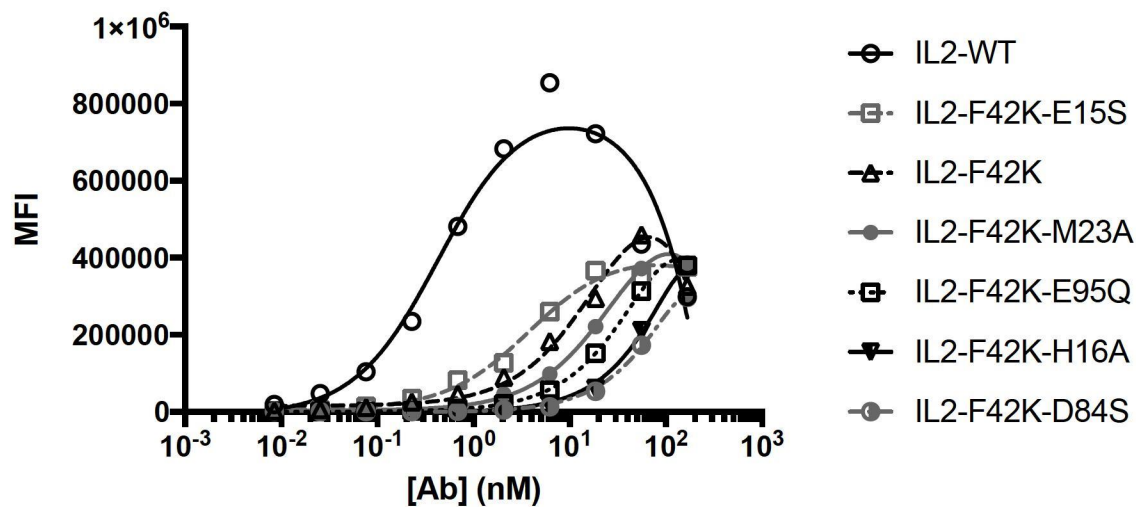


【圖2B】



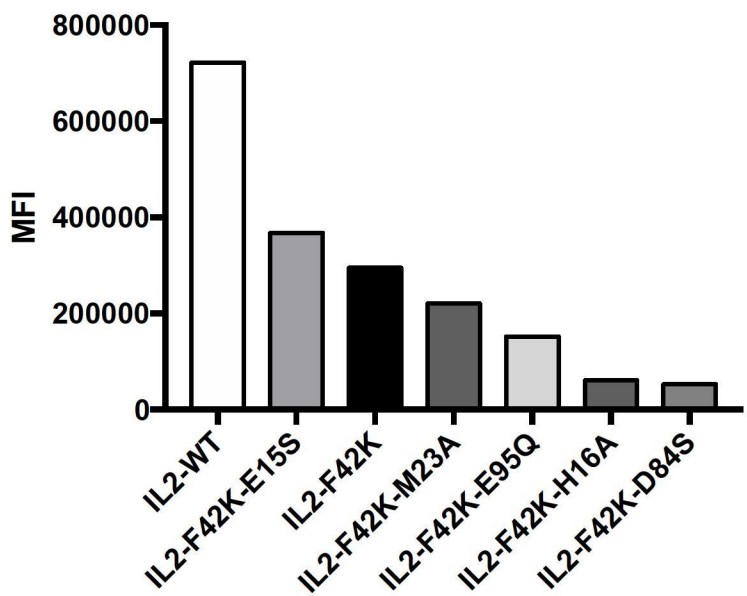
【圖2C】

與CD25、CD122結合



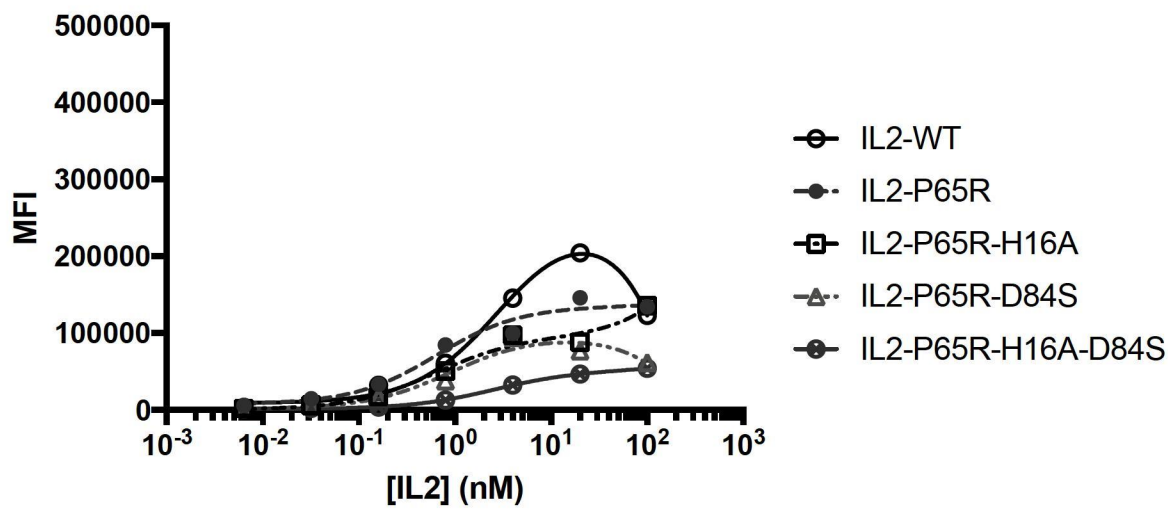
【圖3A】

18nM下之IL2變異體與CD25、CD122之結合



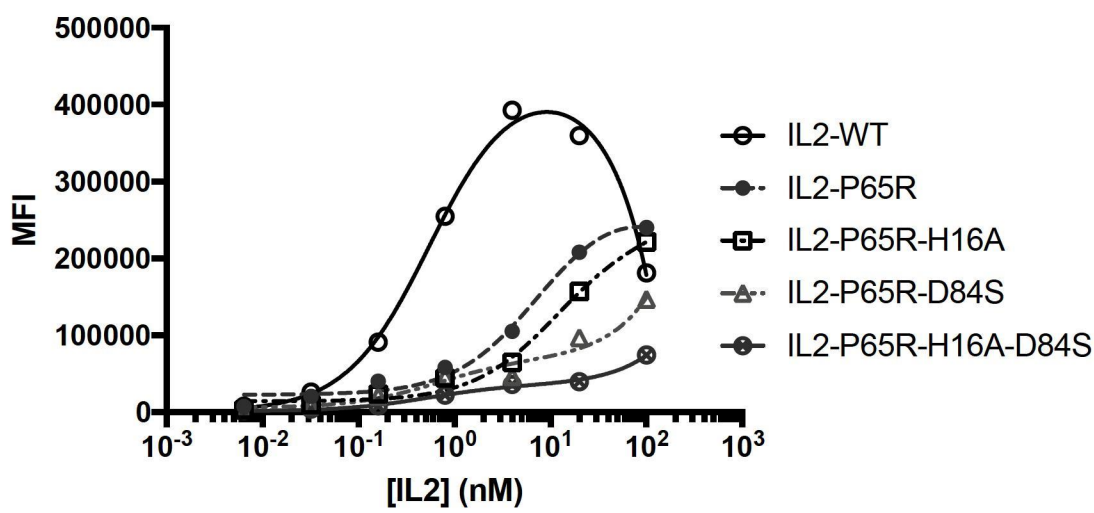
【圖3B】

與CD122、CD132之結合

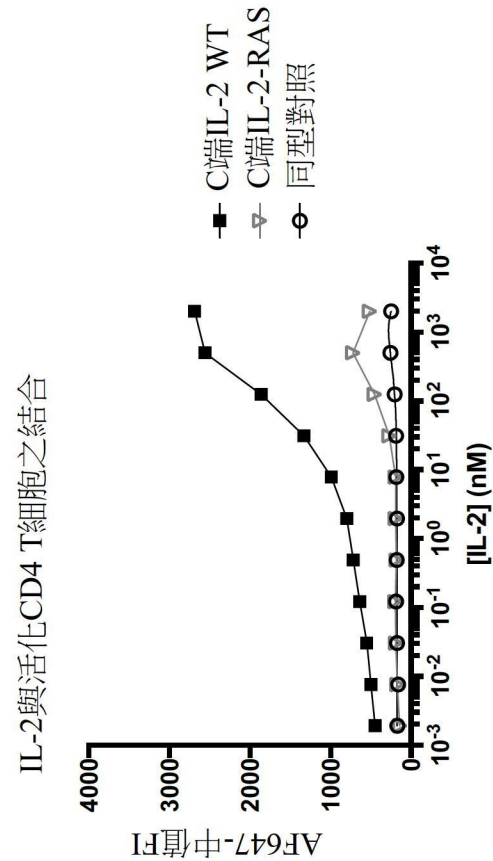


【圖4A】

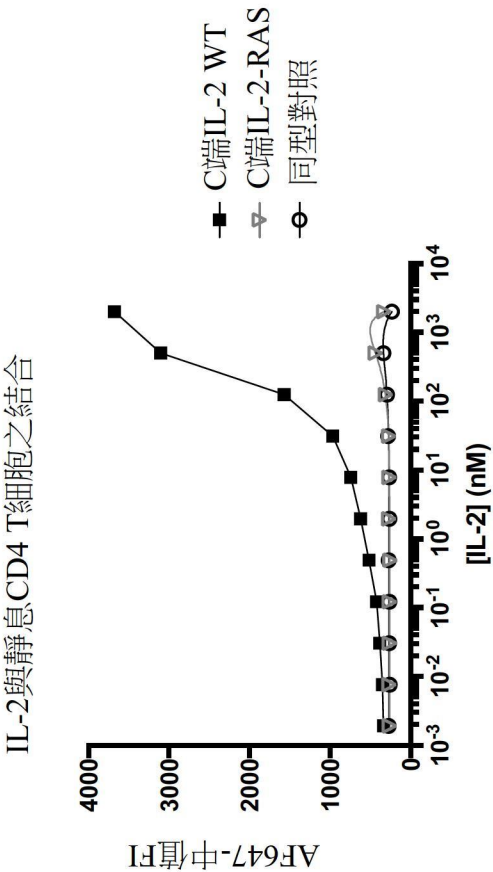
與CD25、CD122、CD132之結合



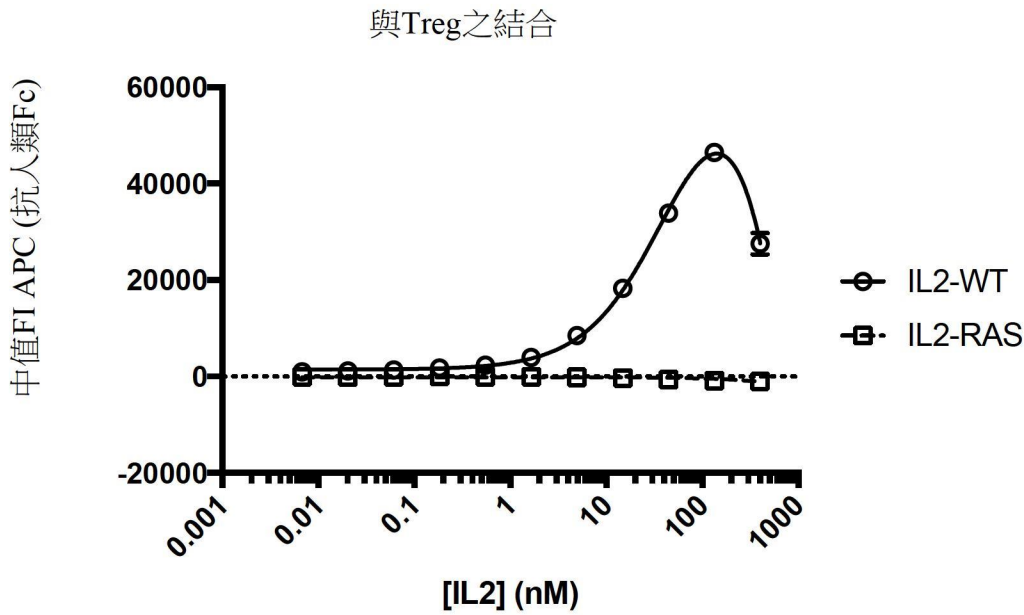
【圖4B】



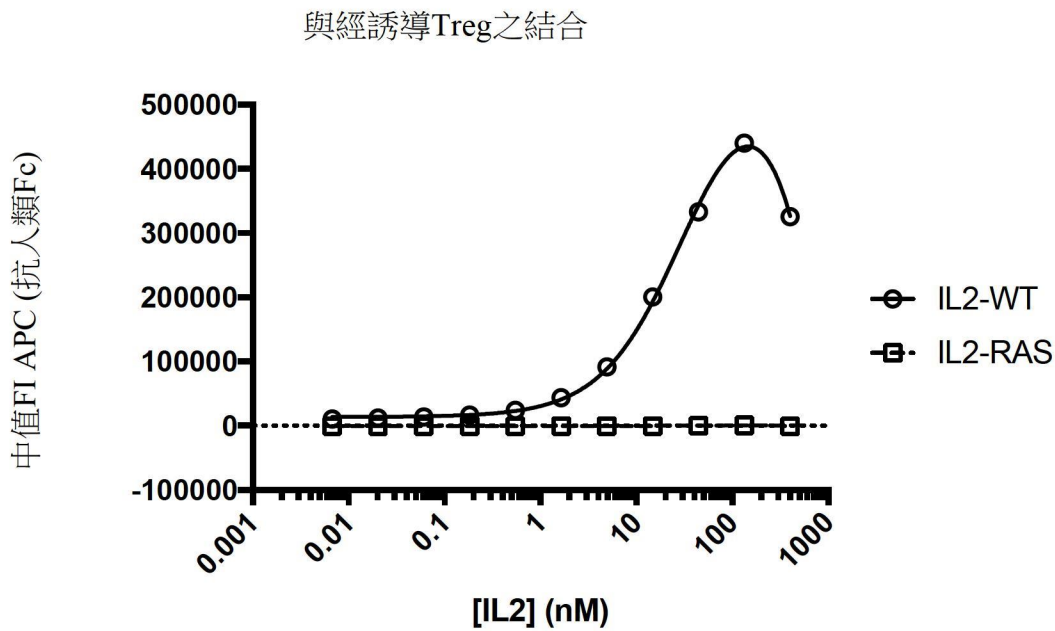
【圖5B】



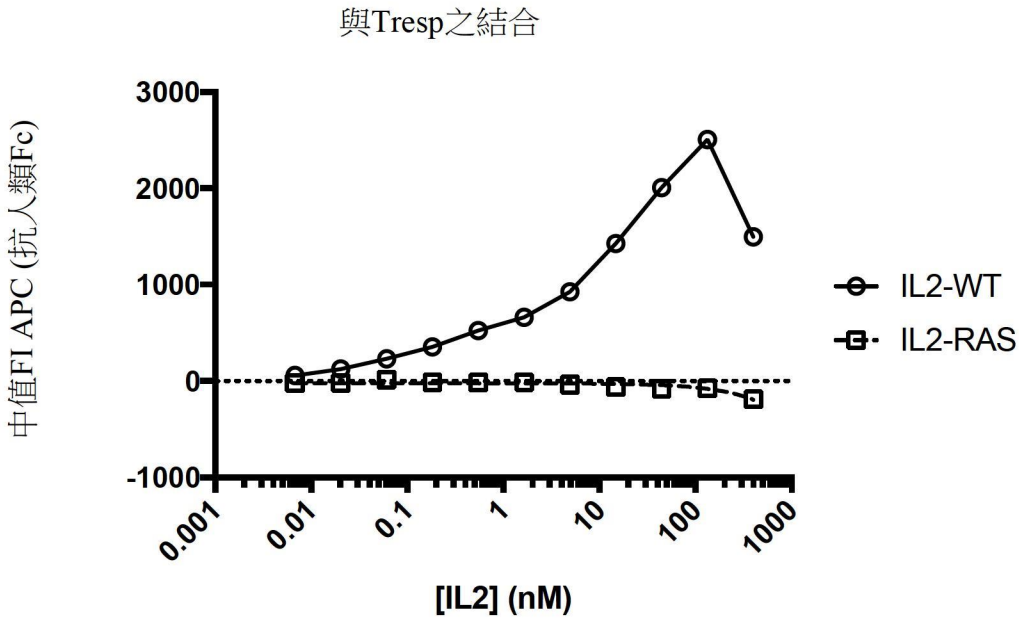
【圖5A】



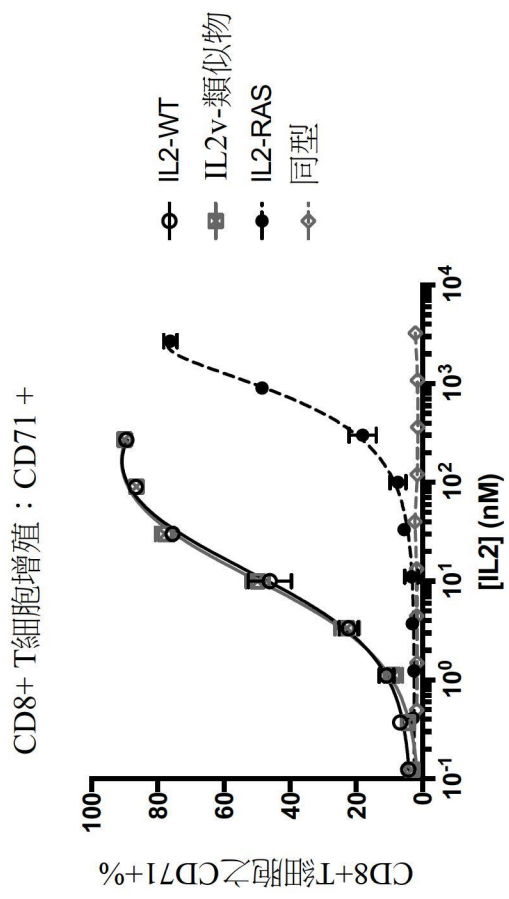
【圖6A】



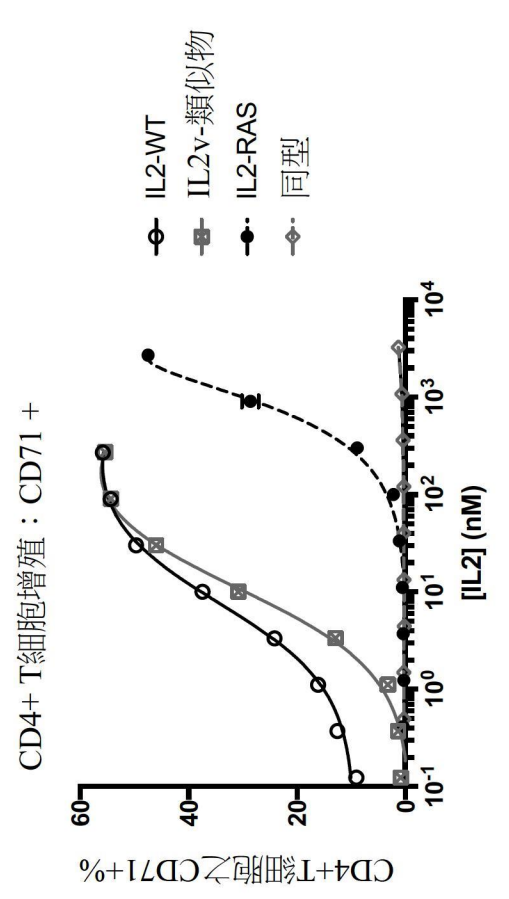
【圖6B】



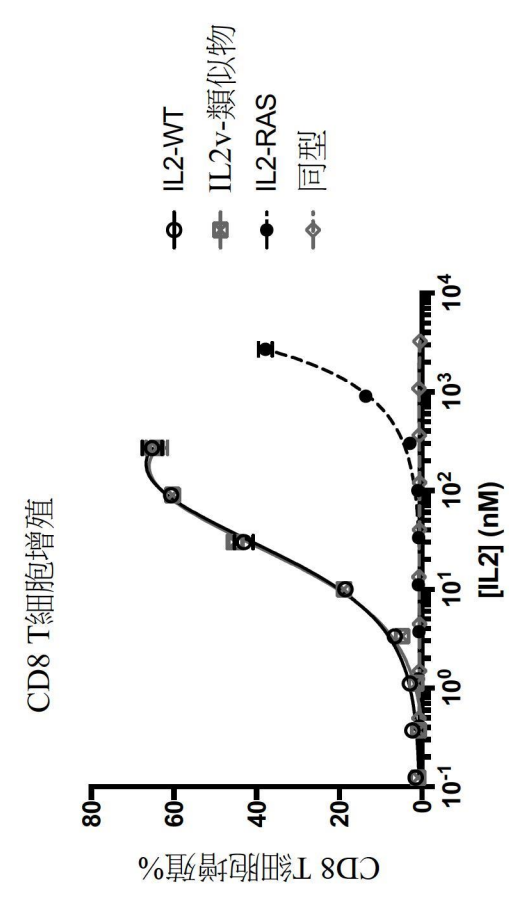
【圖6C】



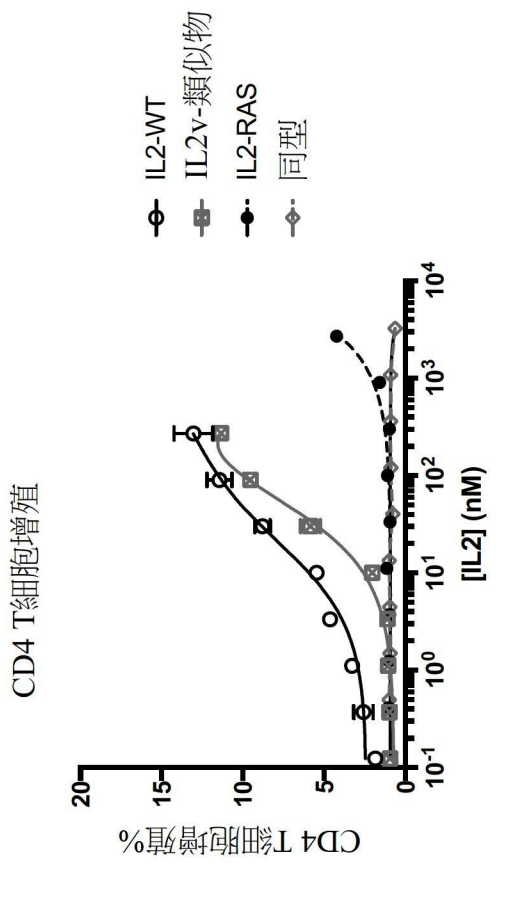
【圖7B】



【圖7D】

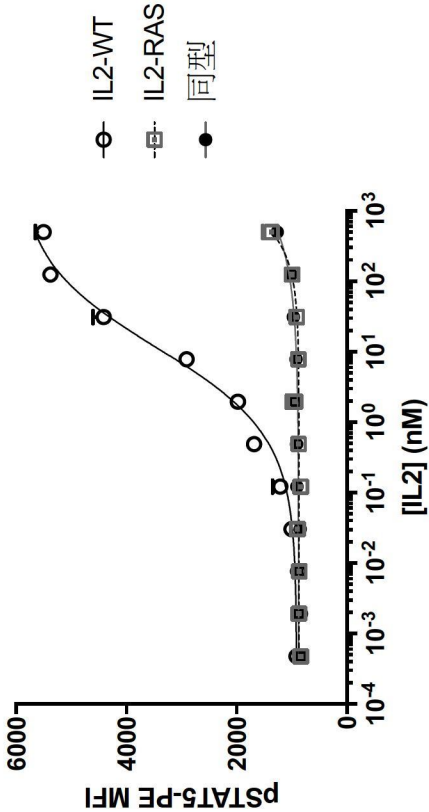


【圖7A】



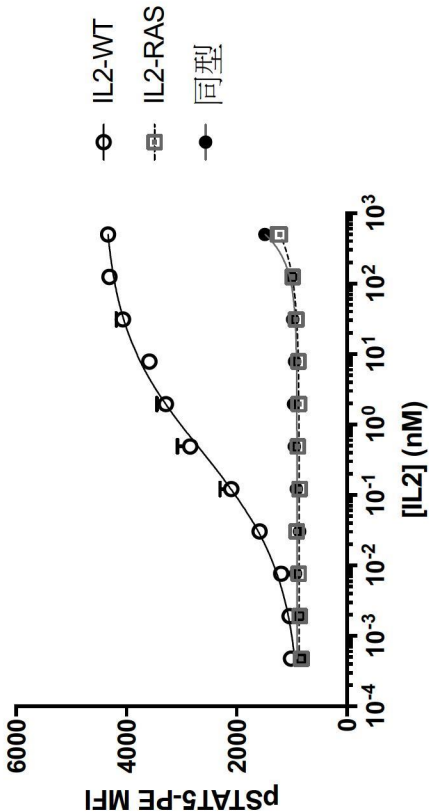
【圖7C】

用IL2之CD8 T細胞活化

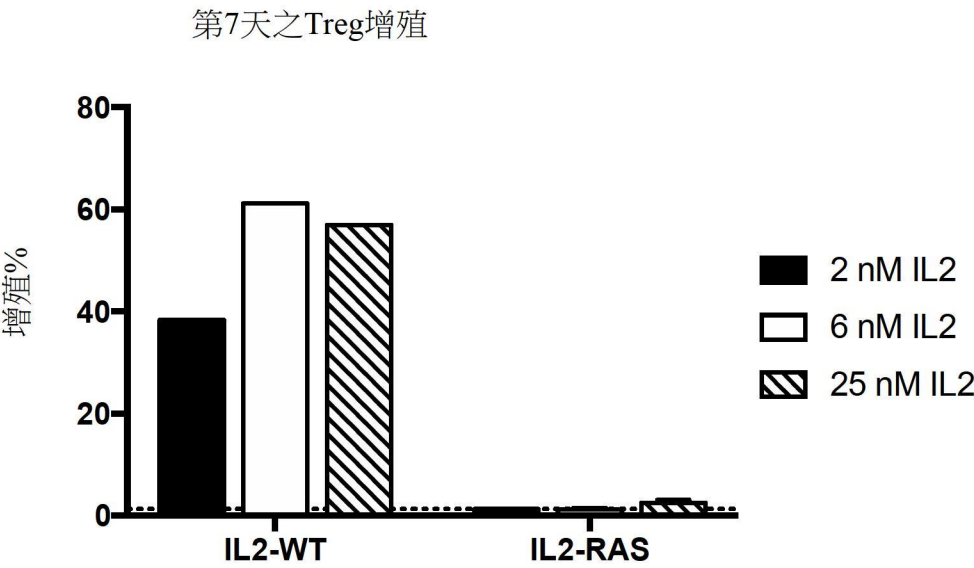


【圖7F】

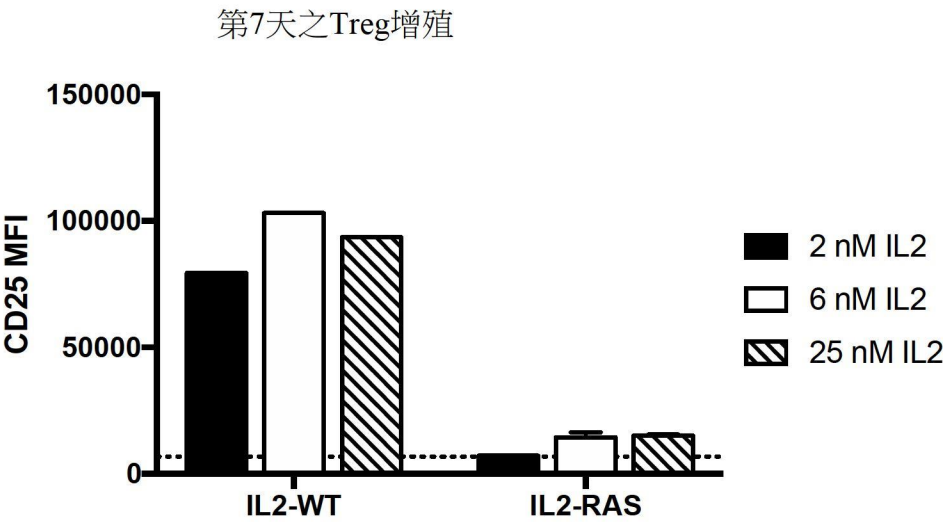
用IL2之CD4 T細胞活化



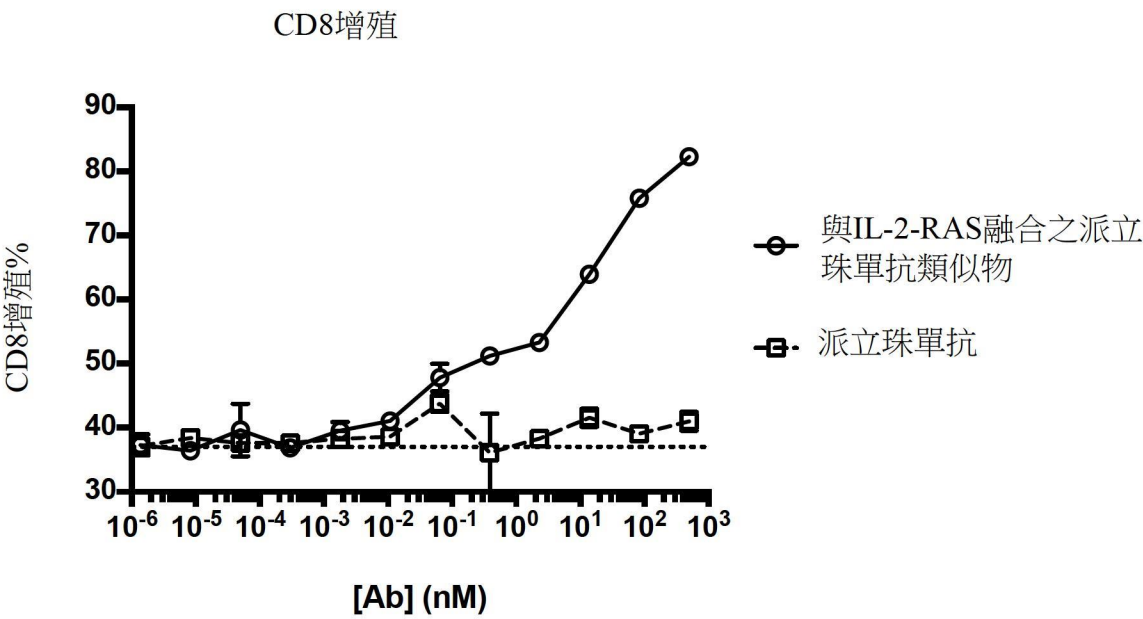
【圖7E】



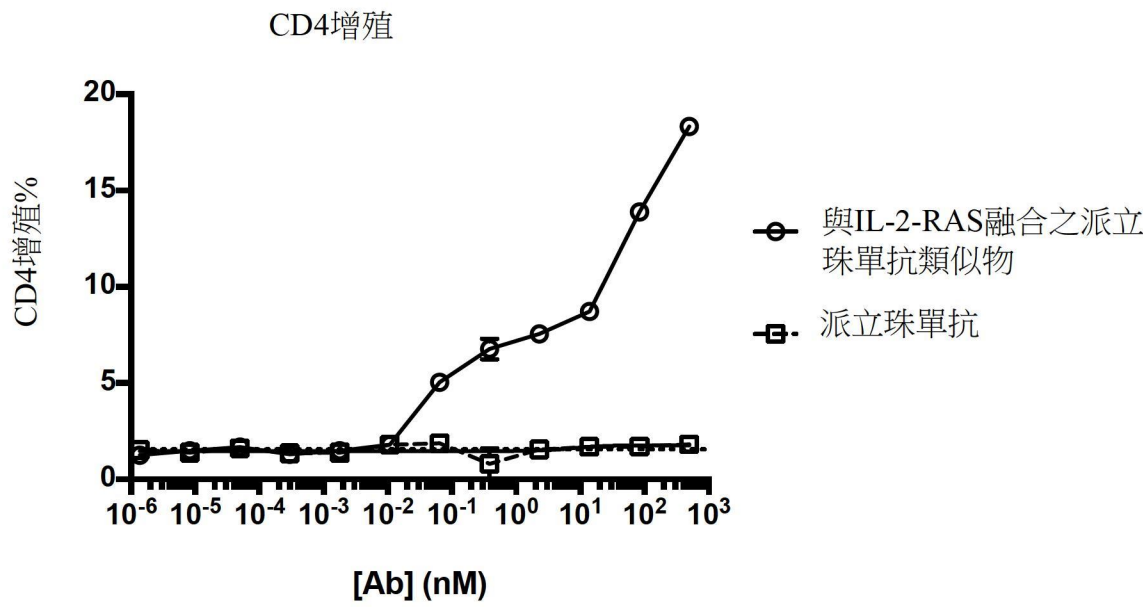
【圖8A】



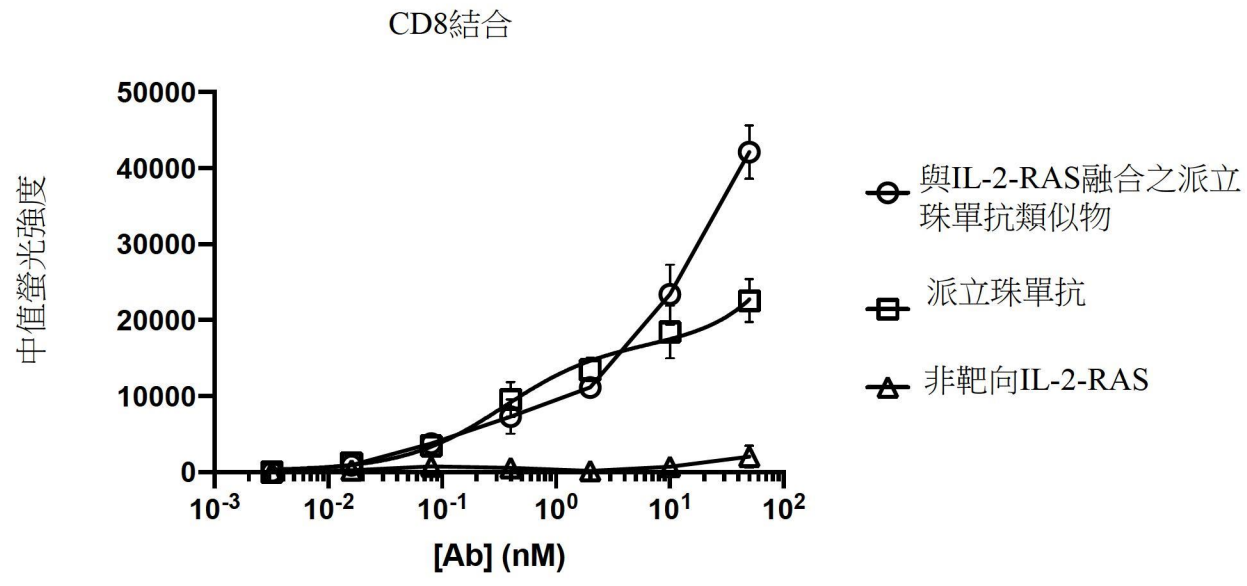
【圖8B】



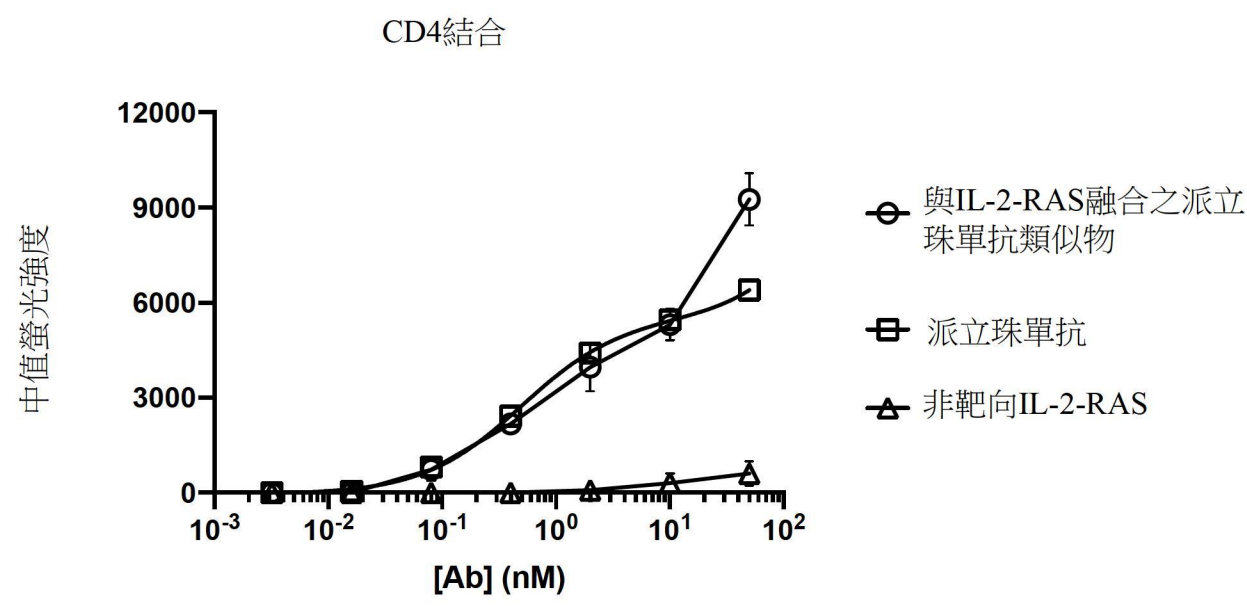
【圖9A】



【圖9B】

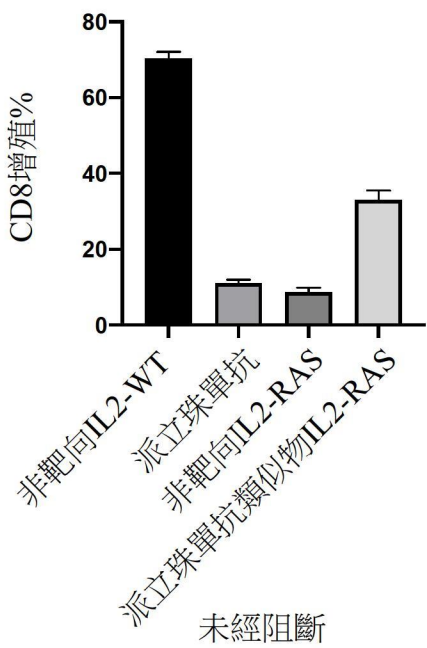


【圖9C】



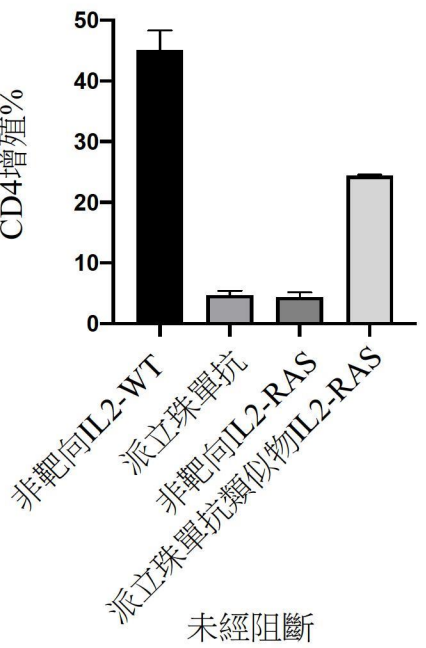
【圖9D】

CD8+增殖：0.4 nM測試樣品



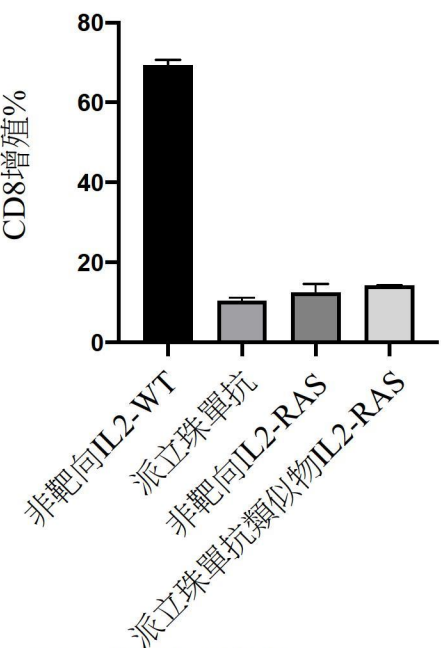
【圖10A】

CD4+增殖：0.4 nM測試樣品



【圖10B】

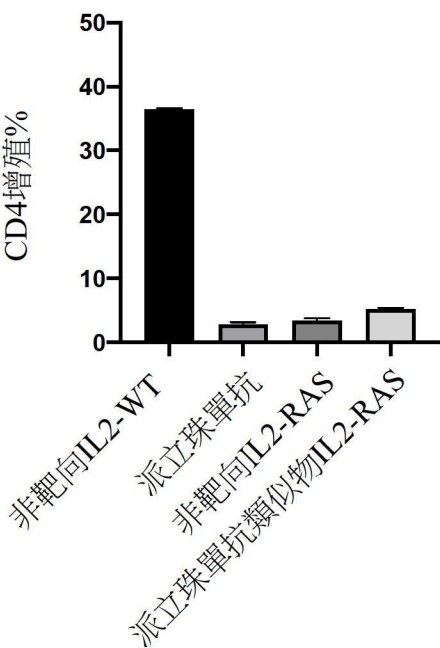
CD8+增殖：0.4 nM測試樣品



用派立珠單抗預阻斷

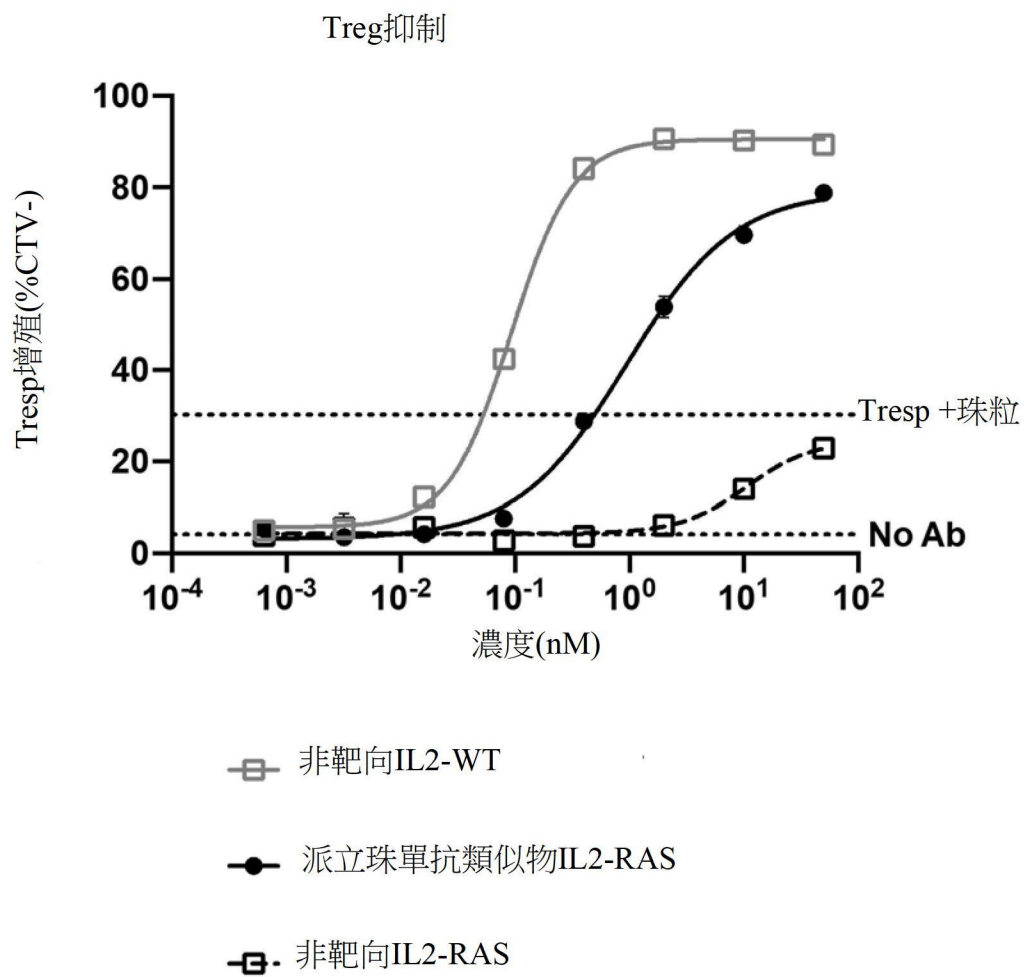
【圖10C】

CD4+增殖：0.4 nM測試樣品



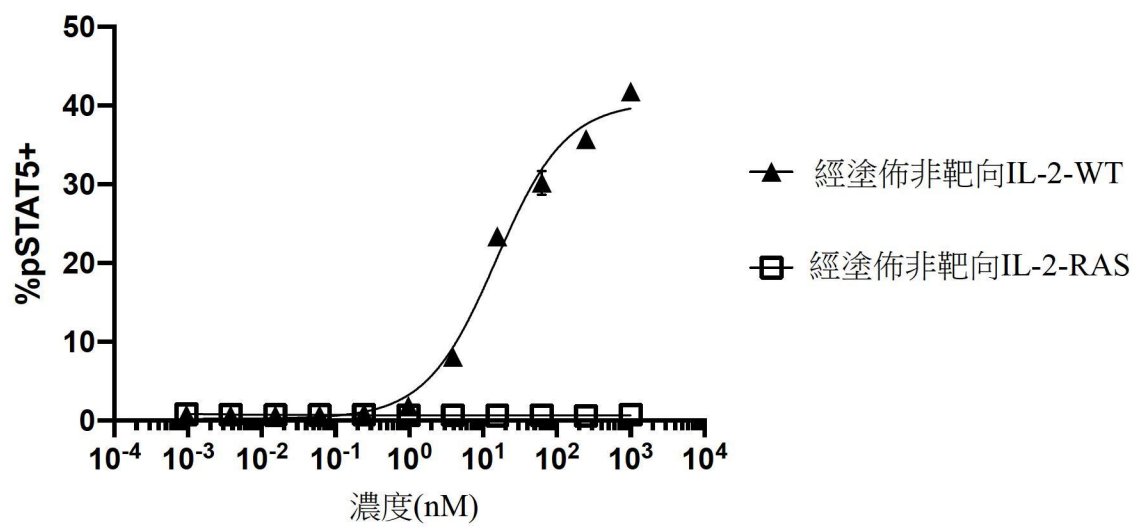
用派立珠單抗預阻斷

【圖10D】



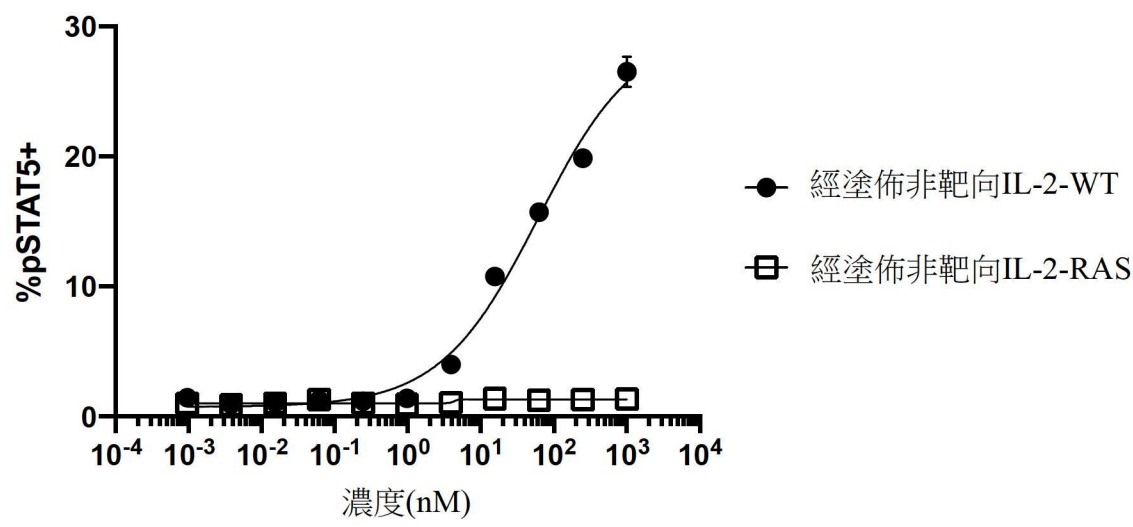
【圖11】

IL2對CD8 T細胞之轉錄活化

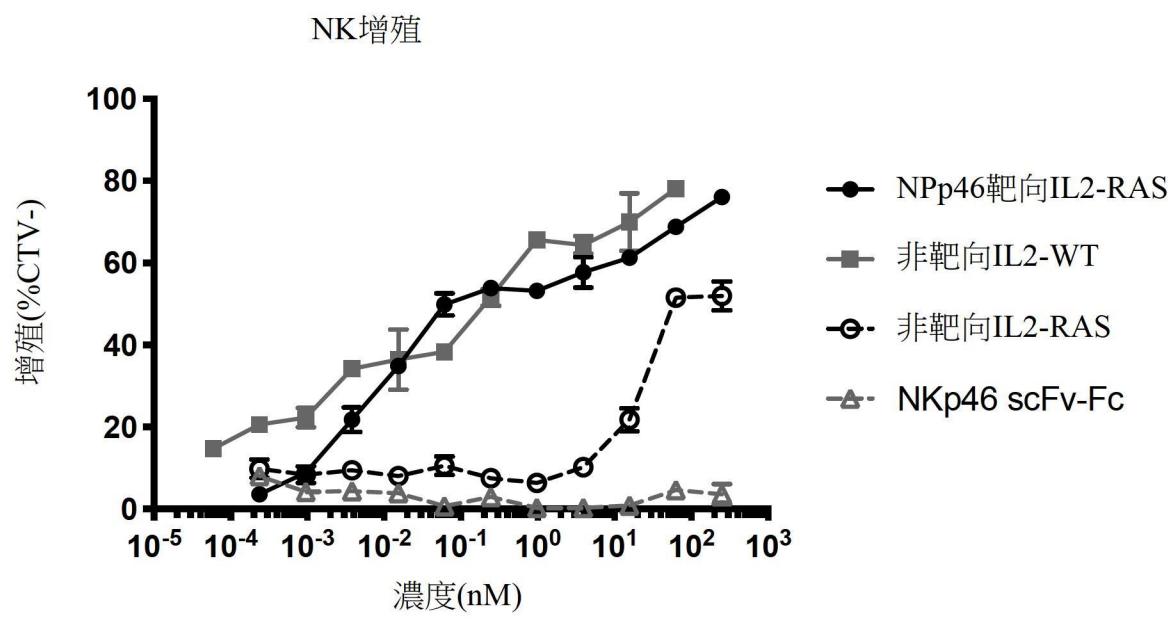


【圖12A】

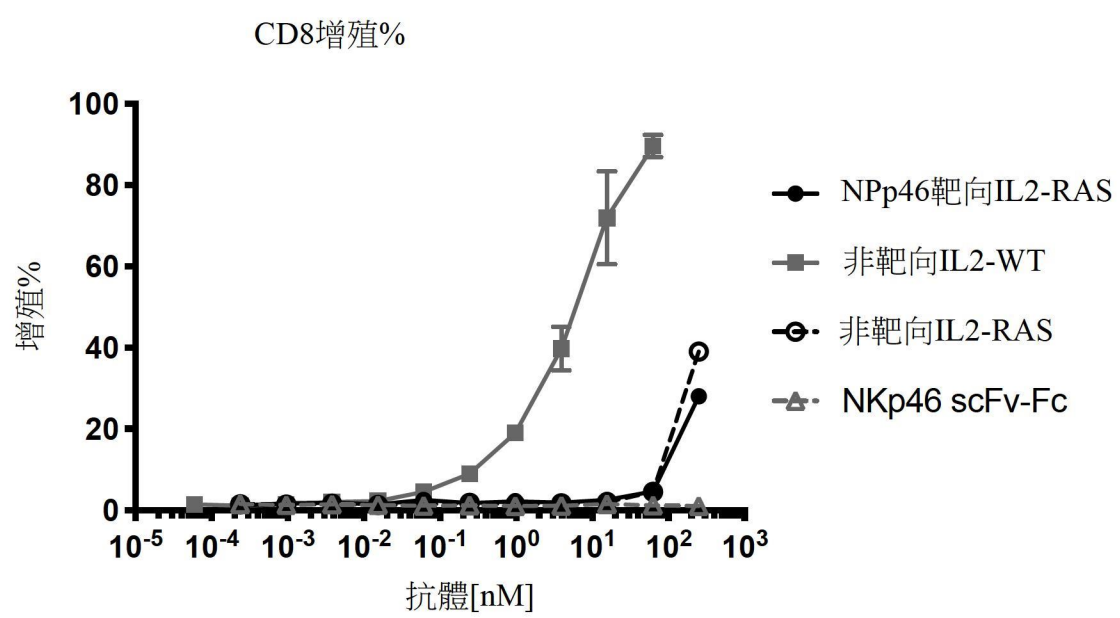
IL2對CD4 T細胞之轉錄活化



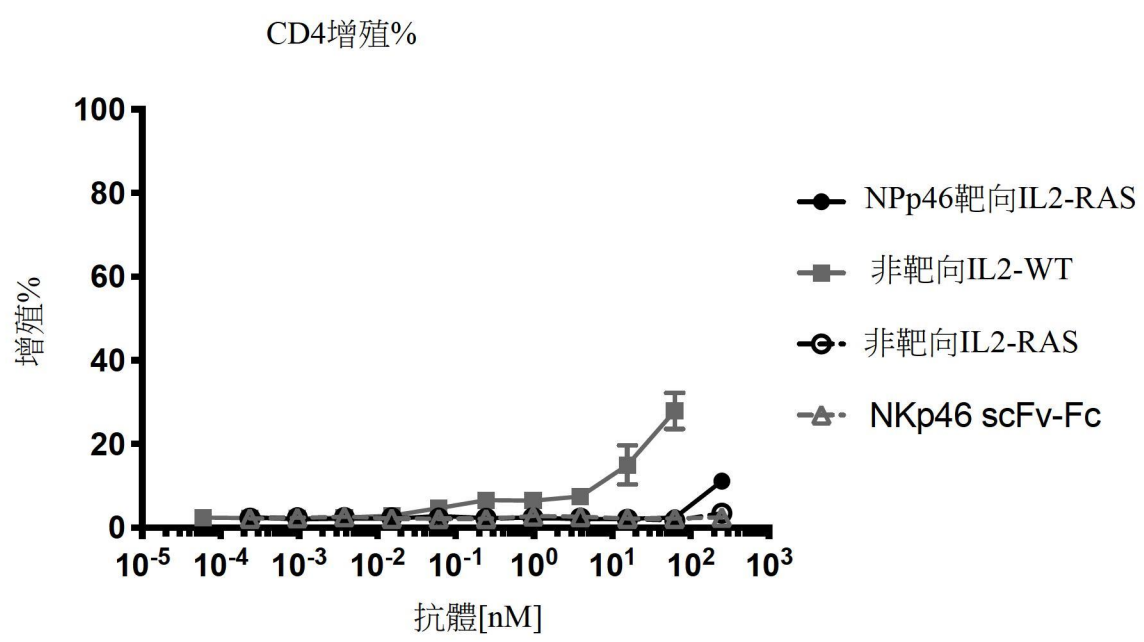
【圖12B】



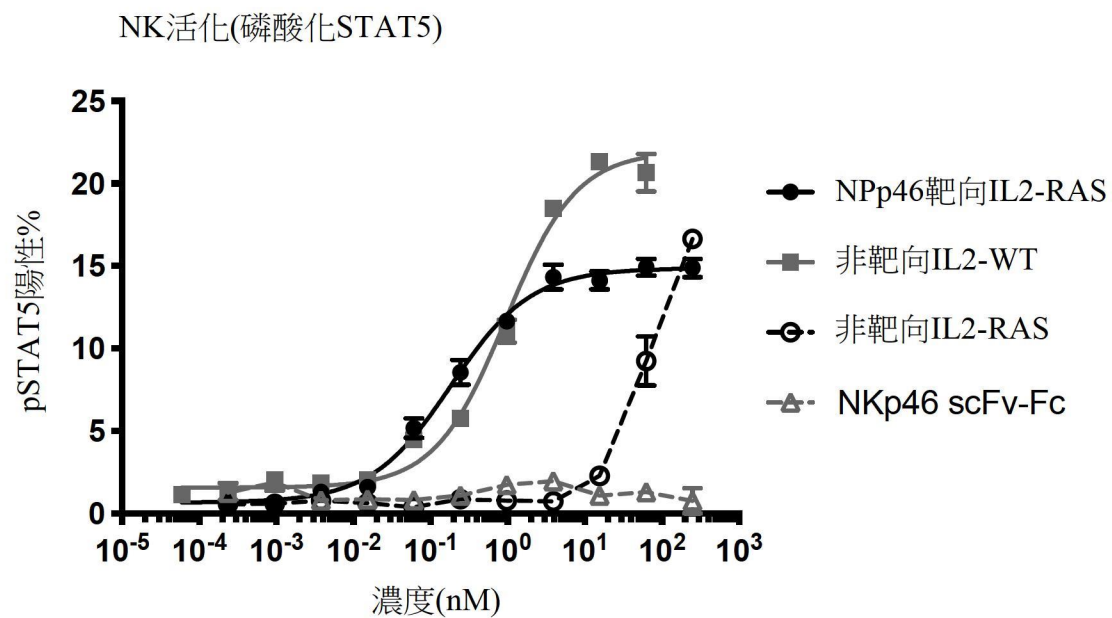
【圖13A】



【圖13B】

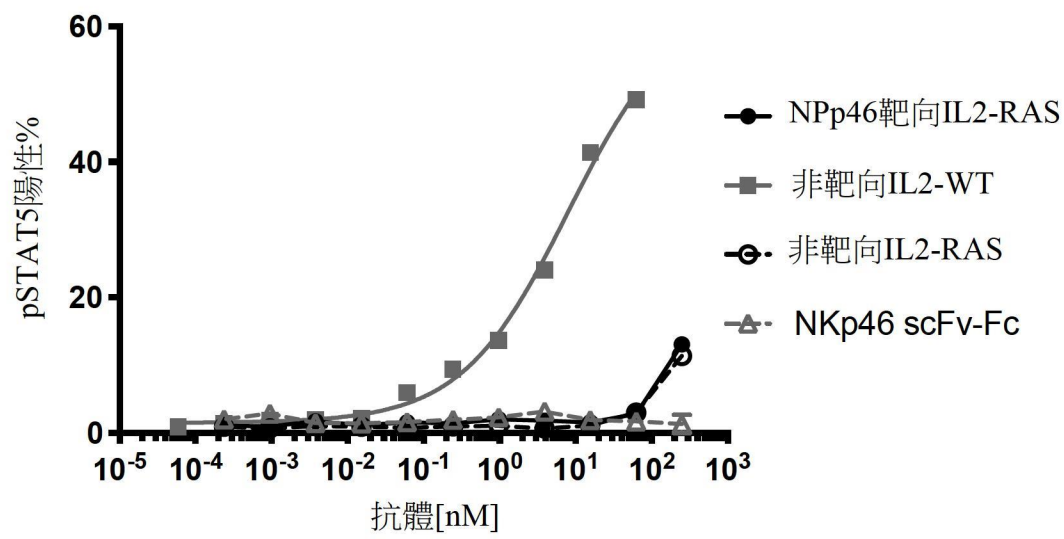


【圖13C】



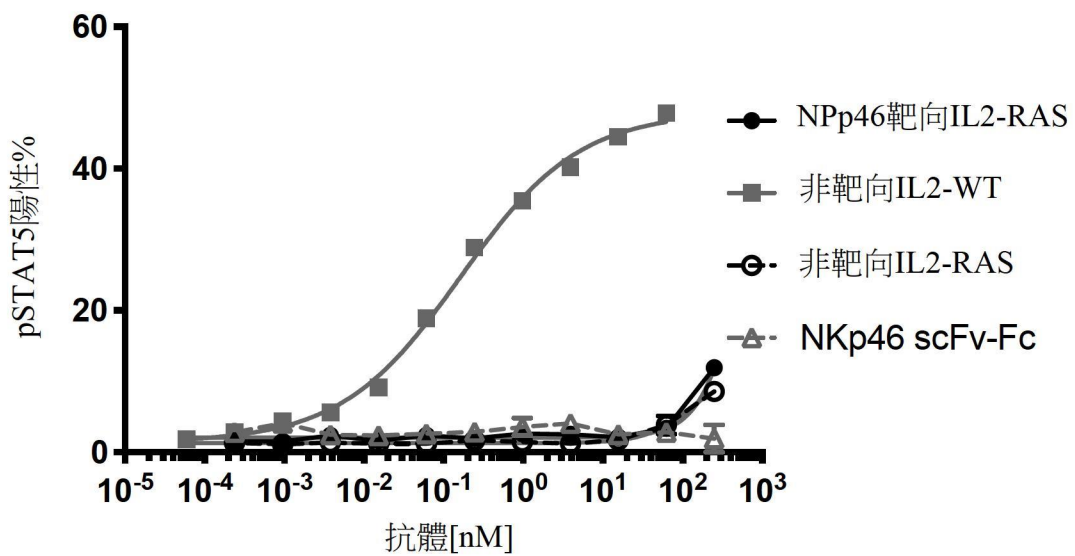
【圖13D】

CD8 T細胞活化(磷酸化STAT5)

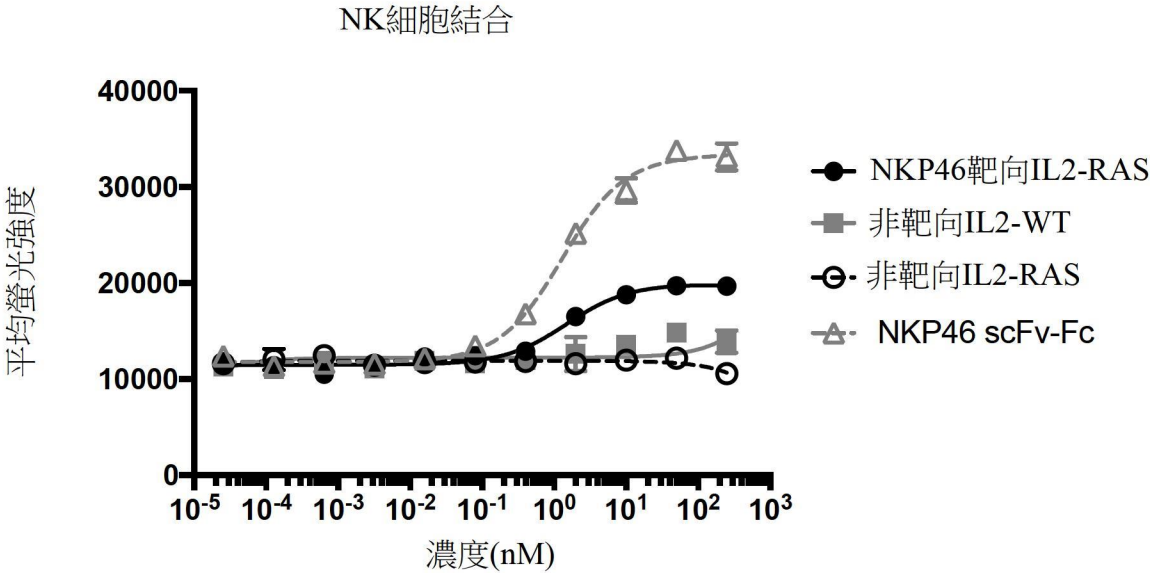


【圖13E】

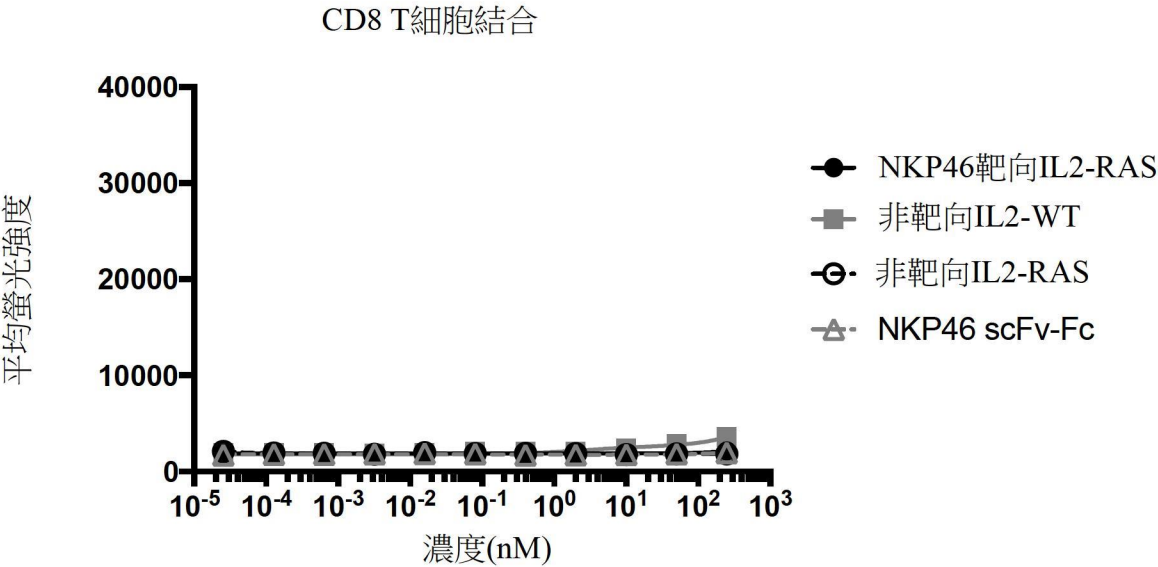
CD4 T細胞活化(磷酸化STAT5)



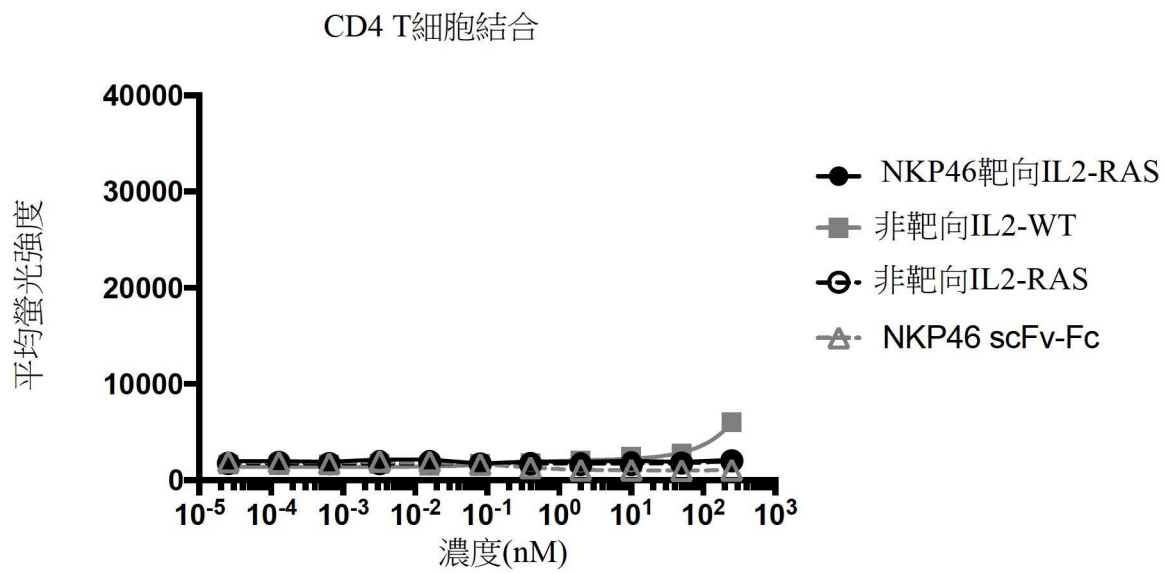
【圖13F】



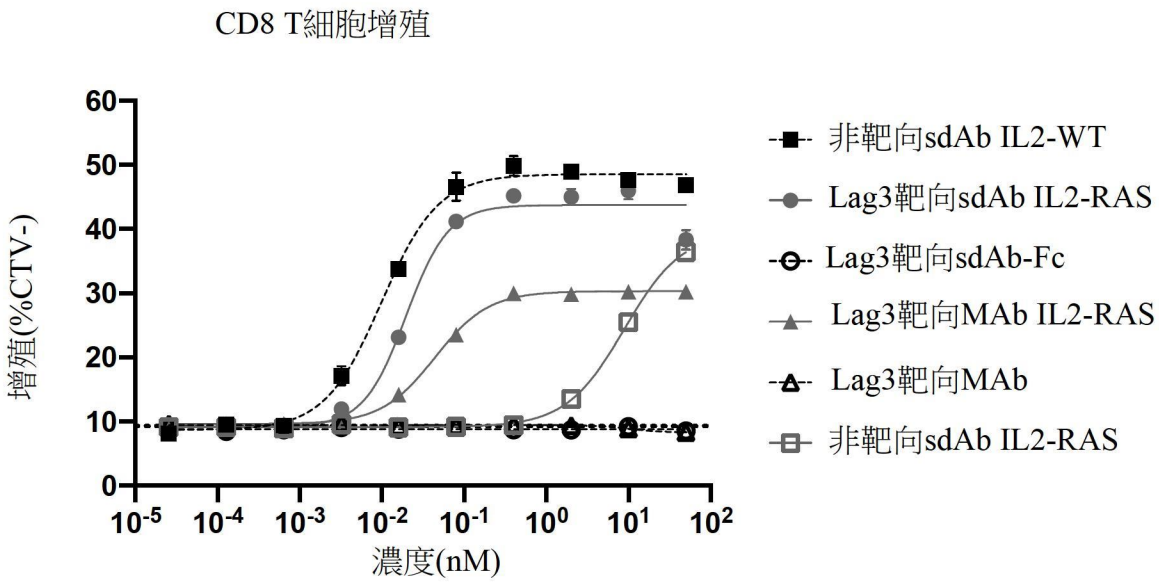
【圖13G】



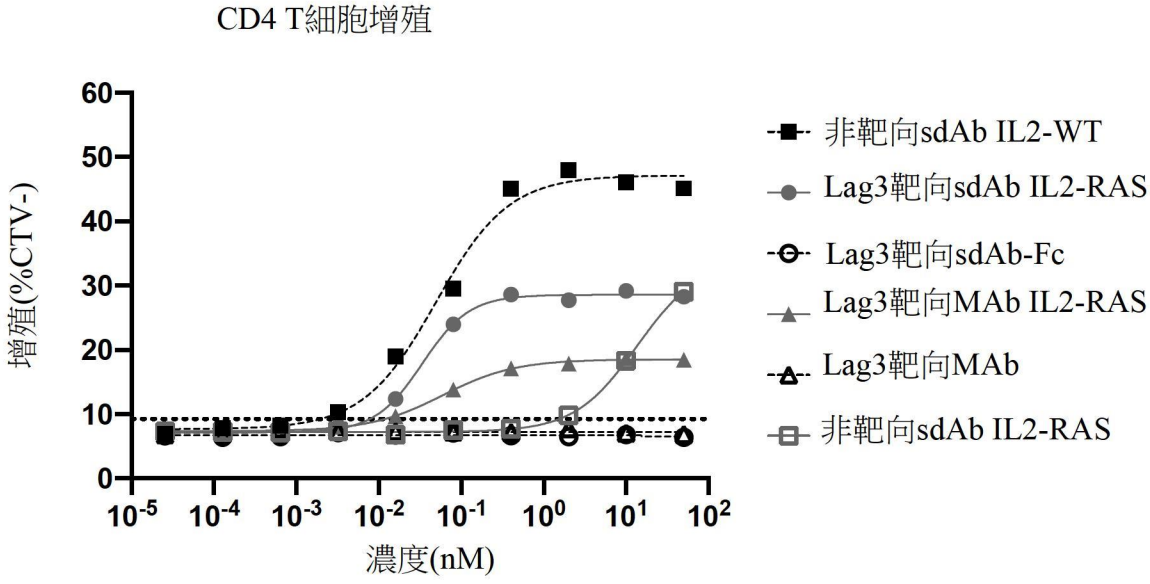
【圖13H】



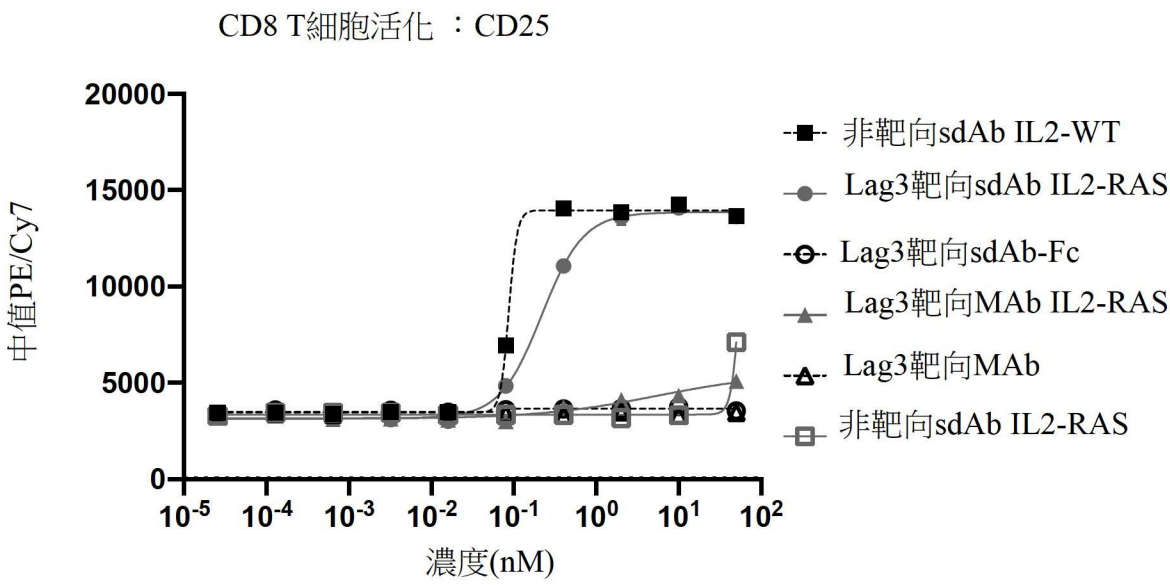
【圖13I】



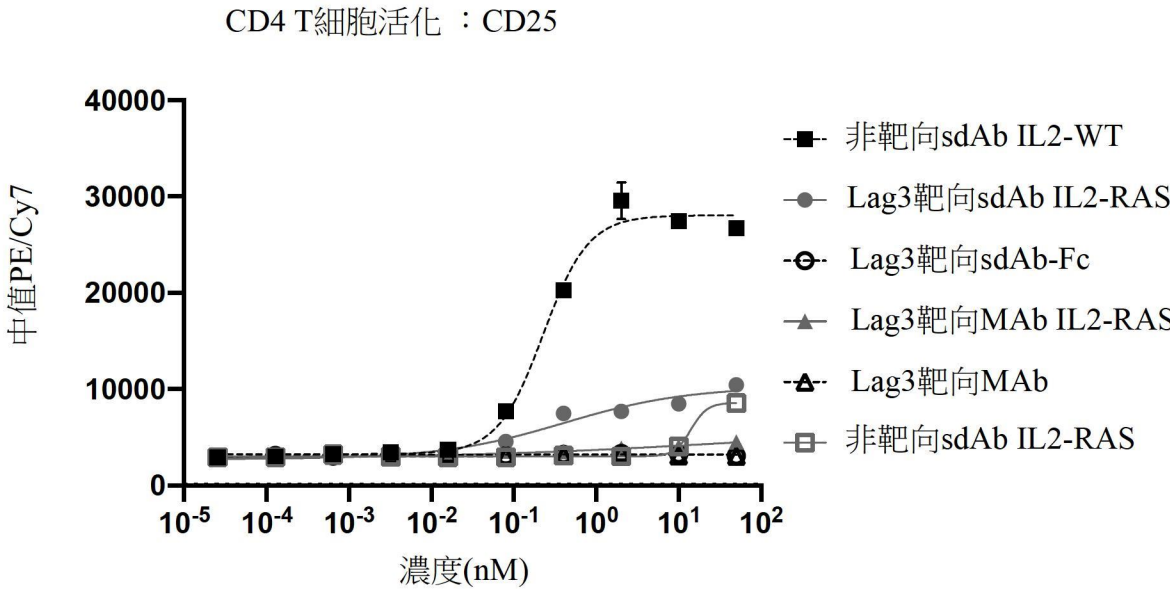
【圖14A】



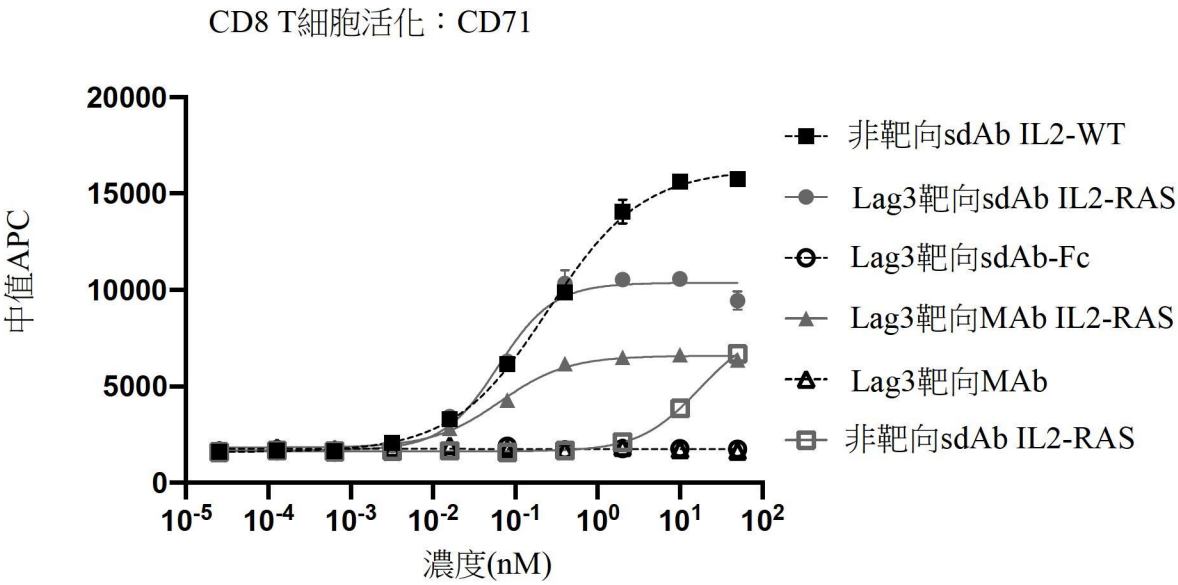
【圖14B】



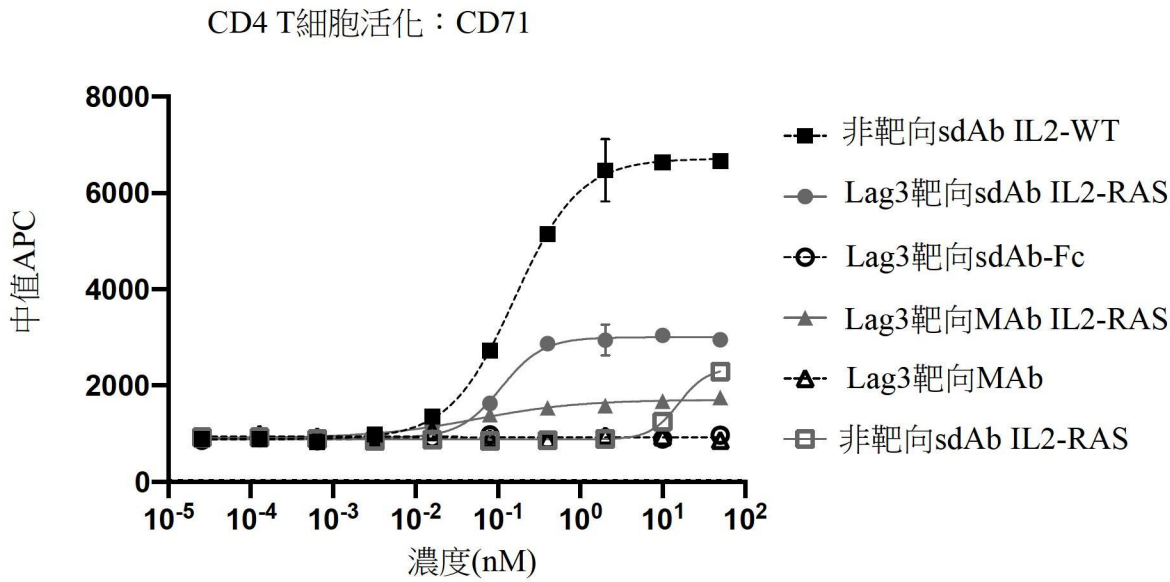
【圖14C】



【圖14D】

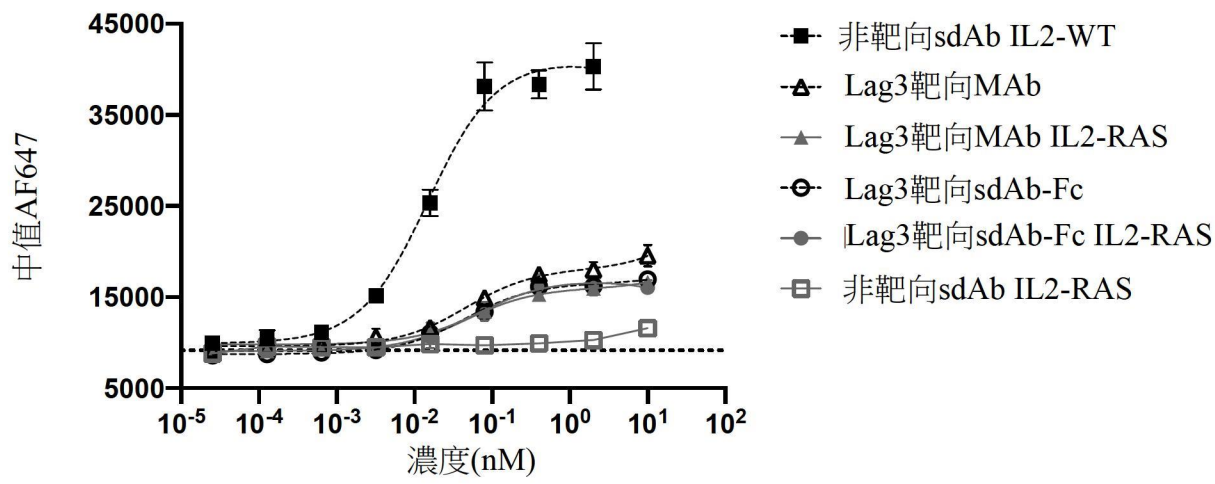


【圖14E】



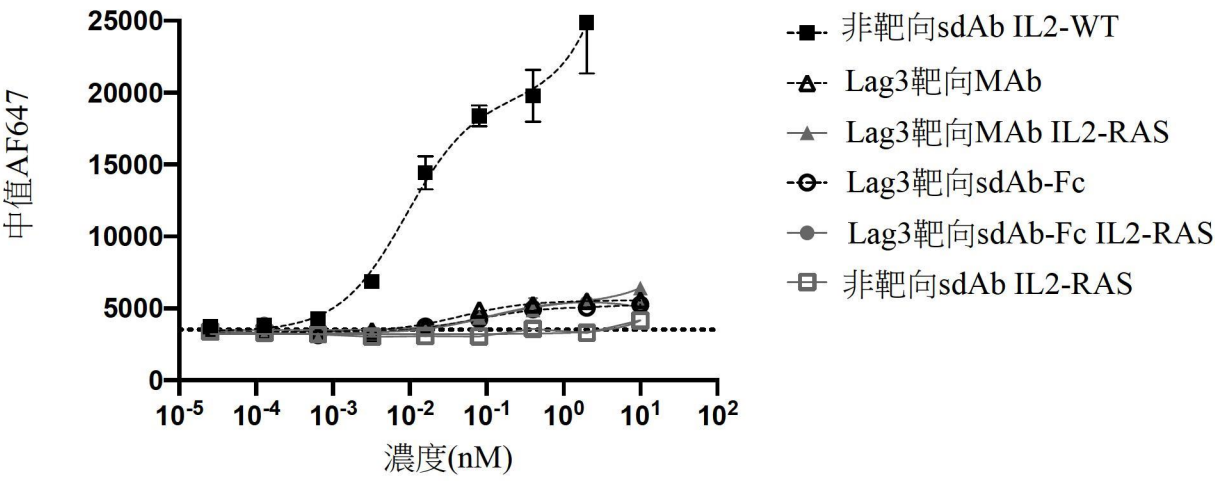
【圖14F】

與活化CD8 T細胞之結合

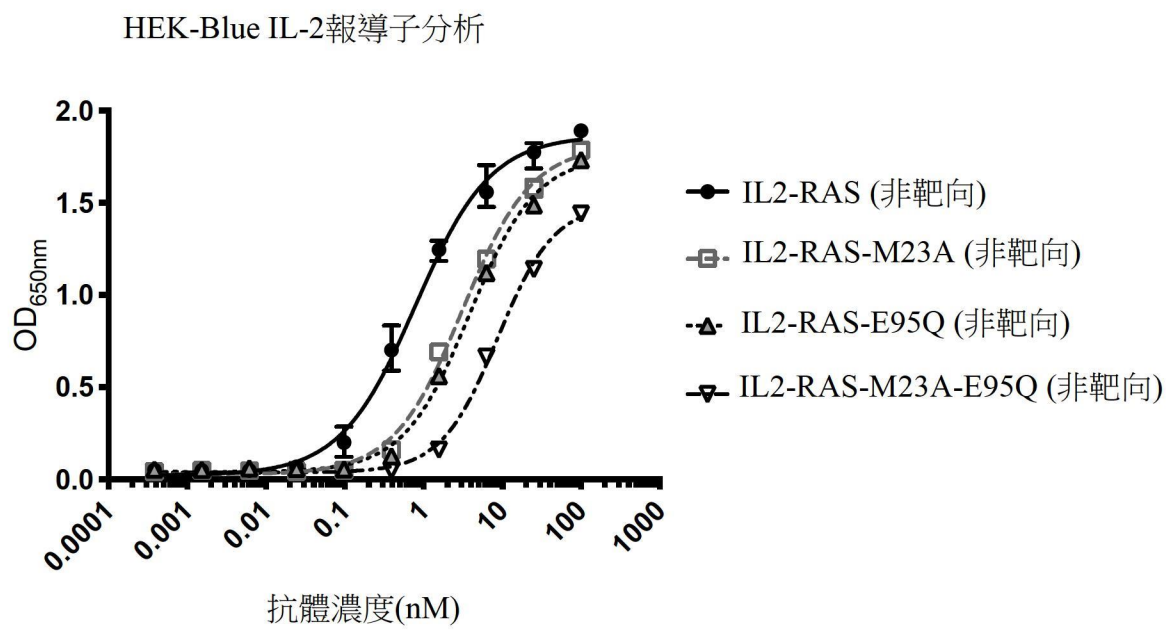


【圖14G】

與活化CD4 T細胞之結合



【圖14H】



【圖15】