(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114181309 B
(45)授权公告日 2024.07.30

(21)申请号 202111495490.3
(22)申请日 2016.05.20
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114181309 A
(43)申请公布日 2022.03.15
(30)优先权数据
1508729.9 2015.05.21 GB
1514994.1 2015.08.24 GB
1605450.4 2016.03.31 GB
(62)分案原申请数据
201680028916.5 2016.05.20
(73)专利权人 鳄鱼生物科学公司
地址 瑞典,隆德
(72)发明人 P·埃尔马克 C·费罗瑞因
P·诺伦 E·达伦 S·弗里策尔
L·冯尚茨 N·韦通迈基
(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314
专利代理师 程伟 韩文华
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 47/68(2017.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
(56)对比文件
CN 1756768 A,2006.04.05
CN 1867585 A,2006.11.22
审查员 刘珊

权利要求书1页 说明书113页
序列表121页 附图32页

(54)发明名称

新型多肽

(57)摘要

本发明涉及新型多肽。具体地,本发明提供了双特异性多肽,如双特异性抗体,所述双特异性多肽包含能够特异性结合第一T细胞靶标的第一结合域和能够特异性结合第二T细胞靶标的第二结合域,其中所述第一T细胞靶标和所述第二T细胞靶标是不同的靶标。本发明还提供了所述双特异性多肽的组合物以及其方法和用途。所述第一T细胞靶标和/或所述第二T细胞靶标可以选自由以下各项组成的组:OX40、CTLA-4、CD137、CD27、GITR以及CD28。

CN 114181309 B

1.一种CD137特异性抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(i)重链可变区,其包含以下互补决定区(CDR):

(a)SEQ ID NO:209的CDRH1;

(b)SEQ ID NO:214的CDRH2;和

(c)SEQ ID NO:219的CDRH3,和

(ii)轻链可变区,其包含以下CDR:

(d)SEQ ID NO:80的CDRL1;

(e)SEQ ID NO:81的CDRL2;和

(f)SEQ ID NO:224的CDRL3。

2.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:185,并且其中所述轻链可变区包含SEQ ID NO:187。

3.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段选自:Fv片段、单链Fv片段、二硫键键合的Fv片段、Fab片段、Fab'片段和$F(ab')_2$片段。

4.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其包含人Fc区。

5.根据权利要求4所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述人Fc区是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区。

6.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其以小于10×10^{-9}M的K_D结合人CD137。

7.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其诱导CD8+T细胞活性的增加。

8.根据权利要求7所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述CD8+T细胞活性的增加是CD8+T细胞的增殖、IFN-γ产生和/或IL-2产生的增加。

9.一种组合物,其包含如权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段和至少一种药学上可接受的载体。

10.根据权利要求1-8中任一项所述的抗体或其抗原结合片段或根据权利要求9所述的组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

11.根据权利要求10所述的抗体或其抗原结合片段的用途,其中所述癌症选自前列腺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、白血病、黑色素瘤、膀胱癌、胃癌、头颈部癌、肝癌、皮肤癌、淋巴瘤和成胶质细胞瘤。

12.根据权利要求11所述的抗体或其抗原结合片段的用途,其中所述白血病是急性成淋巴细胞白血病。

新型多肽

[0001] 本申请是申请号为201680028916.5,申请日为2016年5月20日,发明名称为“新型多肽”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及特异性结合两种不同的T细胞靶标的双特异性多肽。示例性T细胞靶标包括OX40、CTLA-4以及CD137,特别是人类OX40、人类CTLA-4以及人类CD137。

背景技术

[0003] 癌症是发达国家的过早死亡的主要原因。癌症的免疫治疗旨在发动对抗肿瘤细胞的有效免疫应答。这可以通过例如破坏对肿瘤抗原的耐受性、增强抗肿瘤免疫应答、以及刺激肿瘤部位处的局部细胞因子应答来实现。持久的抗肿瘤免疫应答的关键效应细胞是激活的肿瘤特异性效应T细胞。激活的效应T细胞的有效扩增可以使免疫应答朝向肿瘤重定向。在这种背景下,调节性T细胞(Treg)在抑制抗肿瘤免疫中起作用。消耗Treg、抑制Treg、逆转Treg或使Treg失活因此可以提供抗肿瘤作用并且逆转在肿瘤微环境中的免疫抑制。此外,例如树突状细胞对效应T细胞的不完全激活可以引起T细胞无能,这导致低效的抗肿瘤应答,而树突状细胞的充分诱导可以产生激活的效应T细胞的有效扩增,从而使免疫应答朝向肿瘤重定向。此外,自然杀伤(NK)细胞通过攻击具有下调的人类白细胞抗原(HLA)表达的肿瘤细胞以及通过诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)而在肿瘤免疫学中起重要作用。刺激NK细胞因此也可以减少肿瘤生长。

[0004] OX40(另外被称为CD134或TNFRSF4)是主要在激活的T细胞(主要是CD4+效应T细胞,而且还有CD8+效应T细胞和调节性T细胞(Treg))上表达的TNFR家族的成员。在小鼠中,所述表达在Treg上是组成型的,但是在人类中不是这样。OX40表达通常在激活(T细胞受体接合)的24小时内发生并且在48小时-72小时后达到峰值。OX40刺激对于激活的T细胞的存活和增殖来说是重要的。OX40的唯一已知的配体是OX40L,它主要在抗原提呈细胞,如树突状细胞和B细胞上表达,通常是在它们激活后表达。OX40介导的T细胞激活的最终结果是诱导TH1效应T细胞激活谱和例如经由ADCC或ADCP降低Treg细胞的活性和/或数目。总体而言,这些作用可以促进抗肿瘤免疫。OX40在许多实体肿瘤,如黑色素瘤、肺癌以及肾癌中在调节性T细胞上过表达。

[0005] 小鼠肿瘤模型的OX40激动剂处理已经被证实会产生抗肿瘤作用并且治愈几种不同的癌症形式,包括黑色素瘤、神经胶质瘤、肉瘤、前列腺癌、结肠癌以及肾癌。所述数据与肿瘤特异性T细胞应答相一致,所述应答涉及CD4+T细胞和CD8+T细胞这两者,类似于在CD40激动剂处理的情况下所看到的作用。添加IL-12和其它细胞因子以及与其它免疫调节剂和化学治疗/放射治疗的组合已经被证实提高了OX40激动剂治疗的治疗作用。来自临床前模型的证据表明抗OX40抗体的作用依赖于激活FcγR。在所有其它治疗均无效的晚期患者中测试小鼠抗人类OX40克隆9B12的I期临床研究已经在普罗维登斯癌症中心(Providence Cancer Centre)进行。所述抗体是被良好耐受的。观测到肿瘤缩小以及CD4+T细胞和CD8+T

细胞增殖的增加。低毒性可能是由短半衰期和抗药物抗体(所述抗体是小鼠抗体)引起的,而且也可能由非激活的T细胞上OX40的相对低的表达水平所引起。这种抗体的抗肿瘤作用是不太大的。

[0006] CD137(4-1BB、TNFRSF9)也是TNFR家族的成员。CD137的激活依赖于受体低聚化。CD137在激活的CD4+T细胞和CD8+T细胞、Treg、DC、单核白细胞、肥大细胞以及嗜酸性粒细胞上表达。CD137激活在CD8+T细胞激活和存活中起重要作用。它维持和增强而不是引发效应功能并且优先地支持TH1细胞因子产生。在CD4+T细胞中,CD137刺激最初引起激活并且随后引起激活诱导的细胞死亡,这可能解释了为何CD137激动性抗体已经在肿瘤免疫中以及在自身免疫中显示出治疗作用。CD137还抑制Treg功能。在由细胞因子或CD16激活的NK细胞上CD137上调。NK细胞上CD137的激活已经被证实提高了NK细胞在鼠类细胞和人类细胞这两者中的ADCC活性。此外,CD137在诸如树突状细胞和巨噬细胞的抗原提呈细胞上表达,并且这些细胞类型上的CD137的刺激可以诱导免疫激活,所述免疫激活可以引起肿瘤定向免疫。CD137激动性抗体还已经被证实在肿瘤环境中激活内皮细胞,从而引起ICAM-1和VCAM-1的上调和提高的T细胞募集。几项研究已经证实通过用激动性CD137抗体治疗来诱导肿瘤免疫。

[0007] 两种CD137抗体处在临床开发中。优卢单抗(urelumab)(BMS-66513)是由百时美施贵宝公司(Bristol-Myers Squibb)开发的一种完全人类IgG4抗体。各种适应症的几项I期和II期研究目前正在进行。使用优卢单抗作为转移性黑色素瘤的第二线治疗的II期研究由于致命性肝毒性而在2009年终止。处在临床开发中的另一种CD137 mAb是PF-05082566,它是由辉瑞公司(Pfizer)开发的一种完全人类IgG2抗体。它目前处在淋巴瘤和各种实体癌症的I期开发中,并且初步数据表明它是被良好耐受的,但是仅具有不太大的抗肿瘤作用。

[0008] 靶向CD137或OX40的现有抗体一般依赖于经由例如其它细胞上的Fcγ受体的交联以诱导向表达对应受体的细胞中的强信号转导。因此,当没有提供这样的交联时,它们不会有效地进行信号转导。此外,经由TNF受体家族成员的长期和连续的激活可能导致免疫耗竭。

[0009] T细胞受体CTLA-4用作T细胞激活的负调节因子,并且在初始激活后在T细胞表面上被上调。CTLA-4受体的配体是B7蛋白,它们由抗原提呈细胞表达。引起T细胞激活上调的相应配体受体对是CD28-B7。经由CD28的信号转导构成了共刺激通路,并且跟随经由识别由MHC复合物所提呈的抗原肽的T细胞受体的T细胞激活。通过阻断CTLA-4与B7-1配体和/或B7-2配体的相互作用,免疫应答的正常检查点之一可以被去除。最终结果是可以促进抗肿瘤免疫的效应T细胞的活性增强。如同OX40一样,这可能是因为效应T细胞的直接激活,但也可能是因为Treg细胞的活性和/或数目降低,例如经由ADCC或ADCP。临床研究已经证实,阻断CTLA-4产生抗肿瘤作用,但是施用抗CTLA-4抗体已经与毒副作用相关。CTLA-4在许多实体肿瘤,如黑色素瘤、肺癌以及肾癌中在调节性T细胞上过表达。

[0010] 需要仅靶向一种T细胞靶标,如OX40或CD137或CTLA-4的现有单特异性药物的替代物。

发明内容

[0011] 本发明的第一个方面提供了一种双特异性多肽,所述双特异性多肽包含第一结合

域,所述第一结合域被命名为B1,能够特异性结合第一T细胞靶标;以及第二结合域,所述第二结合域被命名为B2,能够特异性结合第二T细胞靶标,其中所述第一T细胞靶标和所述第二T细胞靶标是不同的靶标。

[0012] 靶向两种不同的T细胞靶标,如CTLA-4、CD137以及OX40的双特异性抗体具有在这两种靶标均过表达的部位处特异性激活免疫系统的潜能。举例来说,CTLA-4和OX40在肿瘤微环境中在调节性T细胞(Treg)上过表达,而它们在效应T细胞上的表达是较低的。因此,本发明的双特异性抗体具有在肿瘤微环境中选择性靶向调节性T细胞的潜能。

[0013] 用本发明的双特异性抗体靶向肿瘤微环境中的Treg细胞还具有消耗或逆转Treg的免疫抑制功能的潜能。该作用可能是通过本发明的双特异性抗体的Fc部分诱导ADCC或ADCP(例如参见Furness等,2014Trends Immunol35(7):290-8;其公开内容以引用的方式并入本文)或通过经由OX40和/或CTLA-4诱导的信号转导和/或通过阻断CTLA-4信号转导通路(例如参见Walker,2014,Nature Reviews 11(12):852-63;其公开内容以引用的方式并入本文)来介导的。在另一方面,在效应T细胞上,本发明的双特异性抗体具有经由OX40刺激和经由CTLA-4检查点阻断来诱导激活和增强的功能的潜能。

[0014] 靶向两种T细胞受体的双特异性抗体的净效应因此是:

[0015] 1.与单特异性抗体相比,更高程度的免疫激活。所述免疫激活高于单特异性抗体的组合。

[0016] 2.与单特异性结合剂的组合相比,更高程度的ADCC诱导。

[0017] 3.更定向/局限的免疫激活。免疫激活仅在含有高CTLA-4表达和OX40表达这两者的环境中发生。肿瘤微环境是这样的环境。这具有增强作用并且还使毒副作用减到最低限度的潜能。因此,治疗窗将增加。

[0018] 在示例性实施方案中,所述双特异性多肽能够特异性结合:

[0019] (a)OX40和CTLA-4;

[0020] (b)OX40和CD137;或

[0021] (c)CD137和CTLA-4。

[0022] “多肽”在本文以它的最广泛的意义用于指的是两个或更多个亚基氨基酸、氨基酸类似物、或其它拟肽的化合物。术语“多肽”因此包括短肽序列以及更长的多肽和蛋白质。如本文所用的术语“氨基酸”指的是天然和/或非天然或合成氨基酸,包括D型光学异构体或L型光学异构体、以及氨基酸类似物和拟肽。

[0023] 如本文所用的术语“双特异性”意指多肽能够特异性结合至少两种靶实体。

[0024] 在一个实施方案中,所述第一结合域和/或所述第二结合域可以选自由以下各项组成的组:抗体或其抗原结合片段。

[0025] 举例来说,本发明的双特异性多肽可以包含:

[0026] (i)包含抗体可变域或其部分或由抗体可变域或其部分组成的第一结合域和包含抗体可变域或其部分或由抗体可变域或其部分组成的第二结合域;或

[0027] (ii)包含抗体可变域或其部分或由抗体可变域或其部分组成的第一结合域和不是抗体可变域或其部分的第二结合域。

[0028] 因此,在一个实施方案中,所述多肽是双特异性抗体。

[0029] 如本文所用的术语“抗体(antibody)”或“抗体(antibodies)”指的是含有抗原结

合位点的分子,例如含有抗原结合位点的免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性片段。免疫球蛋白分子可以是任何类型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA以及IgY)、类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1以及IgA2)或亚类的免疫球蛋白分子。抗体包括但不限于合成抗体、单克隆抗体、单域抗体、单链抗体、重组产生的抗体、多特异性抗体(包括双特异性抗体)、人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体、胞内抗体、scFv(例如包括单特异性和双特异性等)、Fab片段、F(ab')片段、二硫键连接的Fv(sdFv)、抗独特型(抗Id)抗体、以及上述物质中的任一种的表位结合片段。

[0030] 术语"针对(directed to)……"或"针对(directed against)……"的抗体在本文可互换使用并且指的是如下抗体,所述抗体被构建成使它针对特定的靶标/标志物/表位/抗原具有一种或多种结合特异性,即免疫特异性结合靶标/标志物/表位/抗原的抗体。同样,可以使用对特定的靶标/标志物/表位"具有选择性"的表达抗体,这与"针对(directed to)"或"针对(directed against)"具有相同的定义。针对两种不同的靶标/标志物/表位/抗原(对其具有选择性)的双特异性抗体免疫特异性结合这两种靶标/标志物/表位/抗原。如果抗体针对特定靶抗原,如CD137,那么因此假定所述抗体可以针对所述靶抗原结构上存在的任何合适的表位。

[0031] 如本文所用的术语"抗体片段"是抗体的一部分,如$F(ab')_2$、$F(ab)_2$、Fab'、Fab、Fv、scFv等。不论结构如何,抗体片段与由完整抗体识别的相同抗原结合。举例来说,抗OX4抗体片段结合OX40。术语"抗体片段"还包括由可变区组成的分离的片段,如由重链和轻链的可变区组成的"Fv"片段以及其中轻链可变区和重链可变区由肽接头连接的重组单链多肽分子("scFv蛋白")。如本文所用的术语"抗体片段"不包括抗体的不具有抗原结合活性的部分,如Fc片段或单个氨基酸残基。

[0032] ScFv对于包括在本发明的双特异性抗体中来说是特别优选的。

[0033] 因此,在本发明的双特异性抗体的示例性实施方案中:

[0034] (a)结合域B1和/或结合域B2是完整IgG抗体(或共同形成完整IgG抗体);

[0035] (b)结合域B1和/或结合域B2是Fv片段(例如scFv);

[0036] (c)结合域B1和/或结合域B2是Fab片段;和/或

[0037] (d)结合域B1和/或结合域B2是单域抗体(例如结构域抗体和纳米抗体)。

[0038] 本领域技术人员应当了解的是,本发明的双特异性多肽可以具有几种不同的结构形式(例如参见Chan和Carter,2016,Nature Reviews Immunology 10,301-316,其公开内容以引用的方式并入本文)。

[0039] 在示例性实施方案中,所述双特异性抗体选自由以下各项组成的组:

[0040] (a)二价双特异性抗体,如IgG-scFv双特异性抗体(例如其中B1是完整IgG并且B2是在IgG的轻链的N末端处和/或在IgG的轻链的C末端处和/或在IgG的重链的N末端处和/或在IgG的重链的C末端处与B1连接的scFv,或反之亦然);

[0041] (b)一价双特异性抗体,如*DuoBody*®(丹麦哥本哈根的Genmab公司(Genmab AS, Copenhagen,Denmark))或'杵入臼(knob-in-hole)'双特异性抗体(例如scFv-KIH、scFv-KIH^r、BiTE-KIH或BiTE-KIH^r(参见Xu等,2015,mAbs 7(1):231-242));

[0042] (c)$scFv_2$-Fc双特异性抗体(如来自Emergent Biosolutions公司的ADAPTIR™双特异性抗体);

[0043] (d)BiTE/scFv$_2$双特异性抗体；

[0044] (e)DVD-Ig双特异性抗体；

[0045] (f)基于DART的双特异性抗体(例如DART$_2$-Fc、DART$_2$-Fc或DART)；

[0046] (g)DNL-Fab$_3$双特异性抗体;以及

[0047] (h)scFv-HSA-scFv双特异性抗体。

[0048] 举例来说,所述双特异性抗体可以是IgG-scFv抗体。所述IgG-scFv抗体可以呈VH-VL或VL-VH取向。在一个实施方案中,所述scFv可以通过VH与VL之间的S-S桥来稳定化。

[0049] 在一个实施方案中,结合域B1和结合域B2是彼此直接融合的。

[0050] 在一个替代性实施方案中,结合域B1和结合域B2经由多肽接头连接。举例来说,多肽接头可以是约10个至约25个氨基酸的短接头肽。所述接头通常富含用于柔性的甘氨酸以及用于溶解性的丝氨酸或苏氨酸,并且可以使VH的N末端与VL的C末端连接,或反之亦然。示例性接头包括如SEQ ID NO:47至50或144中的任一个所示的氨基酸序列的肽。序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:144)的肽是特别优选的。可以使用相同的接头来使本发明的双特异性抗体的抗OX40部分与抗CD137部分连接。

[0051] 本发明的双特异性多肽可以通过本领域所用的任何已知的合适的方法来制备。制备本发明的双特异性抗体的方法包括BiTE(Micromet公司)、DART(MacroGenics公司)、Fcab和Mab^2(F-star公司)、Fc工程IgG1(Xencor公司)或DuoBody(基于Fab臂交换,Genmab公司)。可用于制备双特异性抗体的其它平台的实例包括但不限于WO 2008/119353(Genmab公司)、WO 2011/131746(Genmab公司)中所述以及由van der Neut-Kolfschoten等(2007,Science 317(5844):1554-7)所报道的那些。还可以使用传统方法,如杂合杂交瘤和化学缀合方法(Marvin和Zhu(2005)Acta Pharmacol Sin 26:649)。除了所期望的双特异性抗体之外,由不同的重链和轻链组成的两种抗体在宿主细胞中的共表达还会产生可能的抗体产物的混合物,然后可以通过例如亲和色谱或类似方法将所述产物分离。

[0052] 本领域技术人员应当了解的是,所述双特异性抗体可以包含人类Fc区、或所述区域的变体,其中所述区域是IgG1区、IgG2区、IgG3区或IgG4区,优选地是IgG1区或IgG4区。

[0053] 所述抗体的恒定(Fc)区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)和经典补体系统的第一组分(C1q)。所述Fc区优选地是人类Fc区、或所述区域的变体。所述Fc区可以是IgG1区、IgG2区、IgG3区或IgG4区,优选地是IgG1区或IgG4区。Fc区的变体通常以改变的亲和力结合Fc受体,如FcγR和/或新生儿Fc受体(FcRn),从而提供所述多肽的改进的功能和/或半衰期。相对于包含天然Fc区的多肽的半衰期,生物功能和/或半衰期可以增加或减少。可以通过变体Fc区的存在来调节的这样的生物功能的实例包括抗体依赖性细胞毒性(ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)、补体依赖性细胞毒性(CDC)、和/或细胞凋亡。

[0054] 可以与本文所公开的任何VH区序列组合(以形成完整重链)的示例性重链恒定区氨基酸序列是在此再现的IgG1重链恒定区序列：

[0055] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD

KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:135)。

[0056] 其它重链恒定区序列是本领域已知的并且也可以与本文所公开的任何VH区组合。举例来说,优选的恒定区是修饰的IgG4恒定区,如在此所再现:

[0057] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNRYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:137)。

[0058] 相对于野生型IgG4,该修饰的IgG4序列表现出降低的FcRn结合并且因此使得血清半衰期缩短。此外,它表现出IgG4的核心铰链的稳定化,从而使得IgG4更稳定,进而防止Fab臂交换。

[0059] 另一个优选的恒定区是修饰的IgG4恒定区,如在此所再现的:

[0060] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:139)。

[0061] 该修饰的IgG4序列引起IgG4的核心铰链的稳定化,从而使得IgG4更稳定,进而防止Fab臂交换。

[0062] 还优选的是野生型IgG4恒定区,如在此所再现的:

[0063] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:138)。

[0064] 可以与本文所公开的任何VL区序列组合(以形成完整轻链)的示例性轻链恒定区氨基酸序列是在此所再现的κ链恒定区序列:

[0065] RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:136)。

[0066] 其它轻链恒定区序列是本领域已知的并且也可以与本文所公开的任何VL区组合。

[0067] 所述抗体、或其抗原结合片段具有某些优选的结合特征和功能作用,这在下文更详细地解释。所述抗体、或其抗原结合片段在作为本发明的双特异性多肽的一部分被并入时优选地保留这些结合特征和功能作用。

[0068] 在一个实施方案中,所述抗原结合片段可以选自由以下各项组成的组:Fv片段(如单链Fv片段、或二硫键键合的Fv片段)、Fab样片段(如Fab片段;Fab'片段或$F(ab)_2$片段)以及结构域抗体。

[0069] 在一个实施方案中,所述双特异性多肽可以是具有与κ链的C末端部分融合的非免疫球蛋白多肽(如CTLA-4结合域,例如CD86或其突变形式,如SEQ ID NO:17;参见下文)的IgG1抗体。

[0070] 在一个实施方案中,所述双特异性多肽可以是具有与重γ1链的C末端融合的scFv片段的IgG1抗体。

[0071] 在一个实施方案中,所述双特异性多肽可以含有结合两种不同的靶标的2个-4个scFv。

[0072] 通过“T细胞靶标”,我们包括以激活或非活性状态位于CD3+T细胞的细胞膜中的多肽受体。这样的膜结合型受体可以在细胞外暴露以使得它们在施用后由本发明的双特异性多肽接近。

[0073] 本领域技术人员应当了解的是,T细胞靶标可以被定位在细胞的表面上。“定位在细胞的表面上”意指T细胞靶标与细胞缔合以使得T细胞靶标的一个或多个区域存在于细胞表面的外面上。举例来说,T细胞靶标可以插入细胞质膜中(即作为跨膜蛋白取向),其中一个或多个区域存在于细胞外表面上。这可以在细胞表达T细胞靶标的过程中发生。因此,在一个实施方案中,“定位在细胞的表面上”可以意指“在细胞表面上表达”。或者,T细胞靶标可以在细胞外部,其中共价相互作用和/或离子相互作用使它定位到细胞表面的一个或多个特定的区域。

[0074] 在一个实施方案中,所述第一T细胞靶标和/或所述第二T细胞靶标可以是检查点分子。举例来说,在一个实施方案中,所述第一T细胞靶标和/或所述第二T细胞靶标是共刺激分子或共抑制分子。

[0075] 通过“共刺激”,我们包括能够促进T细胞激活的共信号转导分子。通过“共抑制”,我们包括能够抑制T细胞激活的共信号转导分子。

[0076] 因此,在一个实施方案中,所述T细胞靶标中的至少一种可以是刺激性检查点分子(如CD137、GITR、CD27、CD28、ICOS、以及OX40)。有利的是,本发明的双特异性多肽是刺激性检查点分子的激动剂。

[0077] 作为另外一种选择或除此之外,所述T细胞靶标中的至少一种可以是抑制性检查点分子(如CTLA-4、PD-1、Tim3、Lag3、Tigit或VISTA)。有利的是,本发明的双特异性多肽是抑制性检查点分子的拮抗剂。

[0078] 在一个实施方案中,所述T细胞靶标中的至少一种是TNFR(肿瘤坏死因子受体)超家族成员。通过TNFR超家族成员,我们包括细胞因子受体,其特征在于经由细胞外富含半胱氨酸的结构域结合肿瘤坏死因子(TNF)的能力。TNFR的实例包括OX40和CD137。

[0079] 在一个实施方案中,所述第一T细胞靶标和/或所述第二T细胞靶标可以选自由以下各项组成的组:OX40、CTLA-4、CD137、CD40以及CD28。举例来说,所述第一T细胞靶标和/或所述第二T细胞靶标可以选自由以下各项组成的组:OX40、CTLA-4以及CD137。

[0080] 本领域技术人员应当了解的是,本发明的双特异性抗体可能能够诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)、补体依赖性细胞毒性(CDC)、和/或细胞凋亡。

[0081] 在另一个实施方案中,所述多肽能够诱导肿瘤免疫。这可以在体外在T细胞激活测定中测试,例如通过测量IL-2和IFNγ的产生。效应T细胞的激活将意味着可以在体内实现肿瘤特异性T细胞应答。此外,在体内模型,如小鼠模型中的抗肿瘤反应将意味着已经实现成功的对肿瘤的免疫应答。

[0082] 所述抗体可以调节表达所述T细胞靶标的细胞的活性,其中所述调节是所述细胞

的活性增加或降低。所述细胞通常是T细胞。所述抗体可以提高CD4+效应细胞或CD8+效应细胞的活性,或可以降低调节性T细胞(Treg)的活性。在任一种情况下,所述抗体的净效应将是效应T细胞,特别是CD4+效应T细胞的活性增加。用于确定效应T细胞的活性变化的方法是公知的并且包括例如相对于在对照存在下T细胞IL-2的产生水平和/或T细胞增殖,测量在所述抗体存在下T细胞IL-2产生水平的增加或T细胞增殖的增加。用于细胞增殖和/或IL-2产生的测定是公知的并且在实施例中举例说明。

[0083] 评价配体对靶标的结合能力的标准测定是本领域公知的,包括例如ELISA、蛋白质印迹、RIA、以及流式细胞术分析。所述多肽的结合动力学(例如结合亲和力)也可以通过本领域已知的标准测定,如通过表面等离子体共振分析(SPR)来评估。

[0084] 术语“结合活性”和“结合亲和力”意图指的是多肽分子与靶标结合或不与靶标结合的倾向。结合亲和力可以通过测定多肽和它的靶标的解离常数(Kd)来定量。更低的Kd表示对靶标的亲和力更高。类似地,多肽与它的靶标的结合特异性可以根据与关于所述多肽和另外的非靶分子的解离常数相比,所述多肽对它的靶标的比较解离常数(Kd)来定义。

[0085] 该解离常数的值可以通过公知方法直接测定,并且即使是对于复杂混合物,也可以通过诸如例如Caceci等(Byte 9:340-362,1984;其公开内容以引用的方式并入本文)中所述的那些方法的方法来计算。举例来说,Kd可以使用双过滤硝酸纤维素滤膜结合测定来确定,所述测定如由Wong和Lohman(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90,5428-5432,1993)所公开。评价配体,如抗体对靶标的结合能力的其它标准测定是本领域已知的,包括例如ELISA、蛋白质印迹、RIA、以及流式细胞术分析。所述抗体的结合动力学(例如结合亲和力)也可以通过本领域已知的标准测定,如通过Biacore™系统分析来评估。

[0086] 可以进行竞争结合测定,其中将抗体与靶标的结合与该靶标的另一已知配体,如另一抗体与所述靶标的结合相比较。发生50%抑制的浓度被称为Ki。在理想条件下,Ki等于Kd。Ki值将决不会小于Kd,因此可以方便地用Ki的测量值来代替以提供Kd的上限。

[0087] 结合亲和力的替代量度包括EC50或IC50。在这种背景下,EC50表示多肽实现它与固定量的靶标的最大结合的50%的浓度。IC50表示多肽抑制固定量的竞争剂与固定量的靶标的最大结合的50%的浓度。在这两种情况下,更低水平的EC50或IC50表示对靶标的亲和力更高。配体对它的靶标的EC50值和IC50值这两者均可以通过公知的方法,例如ELISA来测定。评估多肽的EC50和IC50的合适的测定阐述于实施例中。

[0088] 本发明的多肽优选地能够以如下的亲和力结合它的靶标,所述亲和力是它与另一非靶分子结合的亲和力的至少2倍、10倍、50倍、100倍或更大。

[0089] 本发明的多肽可以通过任何合适的手段产生。举例来说,所述多肽的全部或部分可以由包含编码所述多肽的核苷酸的细胞表达为融合蛋白。

[0090] 或者,部分B1和部分B2可以单独产生,然后连接在一起。连接可以通过任何合适的手段,例如使用上文所述的化学缀合方法和接头来实现。部分B1和部分B2的单独产生可以通过任何合适的手段来实现。例如通过任选地在单独的细胞中从单独的核苷酸表达,如下文更详细地解释的那样。

[0091] 变体

[0092] 本文所述的双特异性多肽或其组成结合域(如OX40、CD137以及CTLA-4结合域)可以包含本文所述的特定氨基酸序列中的任一个的变体或片段,前提条件是所述多肽或结合

域保持与它的靶标的结合。在一个实施方案中，抗体或抗原结合片段的变体可以保留本文所述的序列的CDR序列。举例来说，抗OX40抗体或抗CD137抗体可以包含表B和表H中所述的特定氨基酸序列中的任一个的变体或片段，前提条件是所述抗体保持与它的靶标的结合。这样的变体或片段通常可以保留表B或表H的所述序列的CDR序列。CTLA-4结合域可以包含表C的序列中的任一个的变体，前体条件是所述结合域保持与它的靶标的结合。

[0093] 本文所述的重链氨基酸序列或轻链氨基酸序列中的任一个的片段可以包含来自所述氨基酸序列的至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少15个、至少18个、至少20个、至少25个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少90个或至少100个连续氨基酸。

[0094] 本文所述的重链氨基酸序列或轻链氨基酸序列中的任一个的变体可以是所述序列的取代变体、缺失变体或添加变体。变体相对于所述序列可以包含1个、2个、3个、4个、5个、最多10个、最多20个、最多30个或更多个氨基酸取代和/或缺失。“缺失”变体可以包含单个氨基酸的缺失、诸如2个、3个、4个或5个氨基酸的小组氨基酸的缺失、或更大的氨基酸区域的缺失，如特定氨基酸结构域或其它特征的缺失。“取代”变体优选地涉及一个或多个氨基酸被相同数目的氨基酸置换以及进行保守氨基酸取代。举例来说，氨基酸可以被具有类似特性的替代氨基酸取代，例如另外的碱性氨基酸、另外的酸性氨基酸、另外的中性氨基酸、另外的带电荷的氨基酸、另外的亲水性氨基酸、另外的疏水性氨基酸、另外的极性氨基酸、另外的芳族氨基酸或另外的脂族氨基酸。可以用于选择合适的取代基的20种主要的氨基酸的一些特性如下：

[0095]

Ala，A	脂族、疏水性、中性	Met，M	疏水性、中性
Cys，C	极性、疏水性、中性	Asn，N	极性、亲水性、中性
Asp，D	极性、亲水性、带电荷（-）	Pro，P	疏水性、中性
Glu，E	极性、亲水性、带电荷（-）	Gln，Q	极性、亲水性、中性
Phe，F	芳族、疏水性、中性	Arg，R	极性、亲水性、带电荷（+）
Gly，G	脂族、中性	Ser，S	极性、亲水性、中性
His，H	芳族、极性、亲水性、带电荷（+）	Thr，T	极性、亲水性、中性
Ile，I	脂族、疏水性、中性	Val，V	脂族、疏水性、中性
Lys，K	极性、亲水性、带电荷（+）	Trp，W	芳族、疏水性、中性
Leu，L	脂族、疏水性、中性	Tyr，Y	芳族、极性、疏水性

[0096] 本文的氨基酸可以用全名、三字母代码或单字母代码来指代。

[0097] 优选的“衍生物”或“变体”包括那些，其中出现在该序列中的氨基酸不是天然存在的氨基酸而是其结构类似物。用于所述序列中的氨基酸也可以被衍生或修饰，例如标记，前提条件是抗体的功能没有受到显著的不利影响。

[0098] 如上文所述的衍生物和变体可以在抗体的合成期间或通过产生后修饰，或在抗体呈重组形式时使用定点诱变、随机诱变、或核酸的酶促切割和/或连接的已知技术来制备。

[0099] 优选的是，变体具有与如本文所公开的序列所示的序列具有大于60％、或大于70％，例如75％或80％，优选地大于85％，例如大于90％或95％的氨基酸同一性的氨基酸序列。该水平的氨基酸同一性可以是在相关SEQ ID NO序列的全长上或在所述序列的一部分上，如在20个、30个、50个、75个、100个、150个、200个或更多个氨基酸上所观测到的，这取决

于全长多肽的尺寸。

[0100] 关于氨基酸序列,“序列同一性”指的是在使用ClustalW(Thompson等,1994,Nucleic Acids Res.22(22):4673-80;其公开内容以引用的方式并入本文)用以下参数评估时具有指定值的序列:

[0101] 成对比对参数:方法:准确,矩阵:PAM,空位开放罚分:10.00,空位延伸罚分:0.10;

[0102] 多重比对参数:矩阵:PAM,空位开放罚分:10.00,延迟同一性%:30,处罚末端空位:开,空位间距:0,负矩阵:无,空位延伸罚分:0.20,残基特异性空位罚分:开,亲水空位罚分:开,亲水残基:GPSNDQEKR。具体残基处的序列同一性意图包括已经被简单衍生的相同残基。

[0103] 多核苷酸、载体以及细胞

[0104] 本发明还涉及编码本发明的多肽的全部或部分的多核苷酸。因此,本发明的多核苷酸可以编码如本文所述的任何多肽、或B1的全部或部分或B2的全部或部分。术语“核酸分子”和“多核苷酸”在本文可互换使用并且指的是任何长度的核苷酸(脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸)的聚合形式、或其类似物。多核苷酸的非限制性实例包括基因、基因片段、信使RNA(mRNA)、cDNA、重组多核苷酸、质粒、载体、任何序列的分离的DNA、任何序列的分离的RNA、核酸探针、以及引物。本发明的多核苷酸可以分离的形式或基本上分离的形式提供。基本上分离意指多肽可以基本上,但并非完全与任何周围介质分离。多核苷酸可以与不会干扰它们的预期用途的载体或稀释剂混合并且仍被认为是基本上分离的。

[0105] “编码”所选多肽的核酸序列是核酸分子,所述核酸分子在被置于适当的调节序列的控制下时在体内被转录(在DNA的情况下)和翻译(在mRNA的情况下)成多肽。编码序列的边界是由5’(氨基)末端处的起始密码子和3’(羧基)末端处的翻译终止密码子确定的。出于本发明的目的,这样的核酸序列可以包括但不限于来自病毒、原核生物或真核生物mRNA的cDNA、来自病毒或原核生物DNA或RNA的基因组序列、以及甚至合成DNA序列。转录终止序列可以位于编码序列的3’端。

[0106] 编码抗体的重链氨基酸序列或轻链氨基酸序列的实例的代表性多核苷酸可以包含本文所公开的核苷酸序列中的任一个或由本文所公开的核苷酸序列中的任一个组成,例如表B或表H中所示的序列。编码表D、表G或表H中所示的多肽的代表性多核苷酸可以包含也示于表D、表G或表H中的相应核苷酸序列或由所述相应核苷酸序列组成(内含子序列以小写字母示出)。编码CTLA-4结合域的实例的代表性多核苷酸可以包含如表E中所示的SEQ ID NO:25至43中的任一个或由其组成。

[0107] 合适的多核苷酸序列可以替代地是这些特定多核苷酸序列之一的变体。举例来说,变体可以是上述核酸序列中的任一个的取代变体、缺失变体或添加变体。变体多核苷酸相对于序列表中所给出的序列可以包含1个、2个、3个、4个、5个、最多10个、最多20个、最多30个、最多40个、最多50个、最多75个或更多个核酸取代和/或缺失。

[0108] 合适的变体可以与本文所公开的核酸序列中的任一个的多核苷酸至少70%同源,优选地与其至少80%或90%同源并且更优选地至少95%、97%或99%同源。优选的是,至少相对于多核苷酸的编码区,存在这些水平的同源性和同一性。测量同源性的方法是本领域公知的并且本领域技术人员将了解的是,在本发明的背景下,同源性是基于核酸同一性计算的。这样的同源性可以在至少15个,优选地至少30个,例如至少40个、60个、100个、200个

或更多个连续核苷酸的区域上存在。这样的同源性可以在未修饰的多核苷酸序列的全长上存在。

[0109] 测量多核苷酸同源性或同一性的方法是本领域已知的。举例来说,UWGCG软件包提供了BESTFIT程序,该程序可以用于计算同源性(例如在它的默认设置上使用)(Devereux等,1984,Nucleic Acids Research 12:387-395;其公开内容以引用的方式并入本文)。

[0110] PILEUP算法和BLAST算法也可以用于计算同源性或比对序列(通常在它们的默认设置上),例如Altschul,1993,J Mol Evol 36:290-300;Altschul等,1990,J Mol Biol 215:403-10(其公开内容以引用的方式并入本文)中所述。

[0111] 用于进行BLAST分析的软件是可经由国家生物技术信息中心(National Centre for Biotechnology Information)(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)公开获得的。这种算法包括首先通过鉴定查询序列中具有长度W的短字来鉴定高得分序列对(HSP),所述短字在与数据库序列中具有相同长度的字比对时匹配或满足一定的正值阈值分数T。T被称为相邻字分数阈值(Altschul等(同上))。这些初始相邻字命中用作种子以启动搜索,以寻找含有它们的HSP。所述字命中沿着每个序列在两个方向上延伸,只要可以增加累积比对分数即可。在每个方向上字命中的延伸在下列情况时停止:累积比对分数由于一个或多个负得分残基比对的累加而变为0或低于0;或到达任何一个序列的末端。BLAST算法参数W、T以及X决定了比对的灵敏度和速度。BLAST程序使用以下各项作为默认值:字长(W):11;BLOSUM62得分矩阵(参见Henikoff和Henikoff,1992,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:10915-10919;其公开内容以引用的方式并入本文);比对(B):50;期望值(E):10;M＝5;N＝4;以及两条链的比较。

[0112] BLAST算法执行两个序列之间的相似性的统计分析;参见例如Karlin和Altschul,1993,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:5873-5787(其公开内容以引用的方式并入本文)。由BLAST算法提供的一种相似性量度是最小概率总和(P(N)),它提供了有关两个核苷酸序列或氨基酸序列之间的匹配偶然发生的概率的指示。举例来说,如果第一序列与第二序列比较的最小概率总和小于约1,优选地小于约0.1,更优选地小于约0.01,并且最优选地小于约0.001,那么所述序列被认为与另一序列相似。

[0113] 同源物与相关多核苷酸中的序列的不同之处可以在于有少于3个、5个、10个、15个、20个或更多个突变(它们中的每一个可以是取代、缺失或插入)。这些突变可以是在所述同源物的至少30个,例如至少40个、60个或100个或更多个连续核苷酸的区域上测量的。

[0114] 在一个实施方案中,变体序列可以由于遗传密码的冗余而不同于序列表

[0115] 中所给出的特定序列。DNA密码具有4种主要的核酸残基(A、T、C以及

[0116] G)并且使用这些来“拼出”三字母密码子,这些密码子代表生物体的基因中所编码的蛋白质的氨基酸。密码子沿DNA分子的线性序列被翻译成由那些基因编码的一种或多种蛋白质中的氨基酸的线性序列。所述密码是高度简并的,61个密码子编码20种天然氨基酸并且3个密码子代表“终止”信号。因此,大部分的氨基酸是由多于一个密码子编码的,实际上,几个是由四个或更多个不同的密码子编码的。本发明的变体多核苷酸因此可以与本发明的另一多核苷酸编码相同的多肽序列,但是可能由于使用不同的密码子来编码相同的氨基酸而具有不同的核酸序列。

[0117] 本发明的多肽因此可以由编码并且能够表达它的多核苷酸产生或以所述多核苷

酸的形式递送。

[0118] 本发明的多核苷酸可以根据本领域公知的方法,如例如Green和Sambrook(2012,《分子克隆:实验室手册(Molecular Cloning-a laboratory manual)》,第4版;冷泉港出版社(Cold Spring Harbor Press);其公开内容以引用的方式并入本文)中所述来合成。

[0119] 本发明的核酸分子可以表达盒的形式提供,所述表达盒包括与插入序列可操作地连接,从而允许本发明的多肽在体内表达的控制序列。这些表达盒进而通常提供于载体(例如质粒或重组病毒载体)内。这样的表达盒可以向宿主受试者直接施用。或者,可以向宿主受试者施用包含本发明的多核苷酸的载体。优选的是,使用遗传载体制备和/或施用所述多核苷酸。合适的载体可以是能够携带足够量的遗传信息并且允许本发明的多肽表达的任何载体。

[0120] 本发明因此包括包含这样的多核苷酸序列的表达载体。这样的表达载体在分子生物学领域中是常规构建的并且可以例如涉及使用质粒DNA和适当的起始子、启动子、增强子以及其它元件,例如像多聚腺苷酸化信号,所述多聚腺苷酸化信号可能是必要的,并且以正确的取向被定位,以允许本发明的肽的表达。其它合适的载体对本领域技术人员来说将是显而易见的(参见Green和Sambrook(同上))。

[0121] 本发明还包括已经被修饰以表达本发明的多肽的细胞。这样的细胞包括瞬时的、或优选地稳定的高等真核细胞系,如哺乳动物细胞或昆虫细胞;低等真核细胞,如酵母或原核细胞,如细菌细胞。可以通过插入编码本发明的多肽的载体或表达盒来修饰的细胞的具体实例包括哺乳动物HEK293T、CHO、HeLa、NS0以及COS细胞。优选的是,所选的细胞系将是不仅稳定,而且还允许多肽的成熟糖基化和细胞表面表达的细胞系。

[0122] 本发明的这些细胞系可以使用常规方法培养以产生本发明的多肽,或可以治疗性或预防性用于向受试者递送本发明的抗体。或者,可以向来自受试者的细胞离体施用本发明的多核苷酸、表达盒或载体,然后使所述细胞回到受试者体内。

[0123] 药物制剂、治疗用途和患者组

[0124] 在另一个方面,本发明提供了组合物,所述组合物包含本发明的分子,如本文所述的抗体、双特异性多肽、多核苷酸、载体以及细胞。举例来说,本发明提供了一种组合物,所述组合物包含本发明的一种或多种分子,如本发明的一种或多种抗体和/或双特异性多肽、以及至少一种药学上可接受的载体。

[0125] 如本文所用的“药学上可接受的载体”包括生理学上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。优选的是,所述载体适用于肠胃外,例如静脉内、肌内或皮下施用(例如通过注射或输注)。根据施用途径,所述多肽可以被包被在材料中以保护所述多肽防止酸和可能使所述多肽失活或变性的其它自然条件的作用。

[0126] 优选的药学上可接受的载体包括水性载体或稀释剂。可以用于本发明的组合物中的合适的水性载体的实例包括水、缓冲水以及盐水。其它载体的实例包括乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)和其合适的混合物、植物油(如橄榄油)、以及可注射的有机酯,如油酸乙酯。可以例如通过使用诸如卵磷脂的包衣材料、在分散液的情况下通过维持所需的粒度、以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。在很多情况下,将优选的是,在组合物中包括等渗剂,例如糖、多元醇,如甘露糖醇、山梨糖醇、或氯化钠。

[0127] 本发明的组合物还可以包括药学上可接受的抗氧化剂。这些组合物还可以含有佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂、以及分散剂。可以通过上述灭菌程序以及通过包括各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等来确保对微生物的存在的预防。还可能期望将等渗剂,如糖、氯化钠等包括到组合物中。此外,可以通过包括诸如单硬脂酸铝和明胶的延迟吸收剂来使可注射的药物形式的吸收延长。

[0128] 治疗组合物通常在制造和储存条件下必须是无菌的和稳定的。所述组合物可以被配制成溶液、微乳液、脂质体或适合于高药物浓度的其它有序结构。

[0129] 可以通过将所需量的活性剂(例如多肽),根据需要连同上文所列举的成分中的一种或组合一起并入到适当的溶剂中,继而灭菌微滤来制备无菌可注射溶液。一般来说,通过将活性剂并入到含有基本分散介质和来自上文所列举的那些成分的所需的其它成分的无菌媒介物中来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥(冻干),这些技术产生活性剂加上来自其先前无菌过滤的溶液的任何另外的所期望的成分的粉末。

[0130] 特别优选的组合物被配制用于全身施用或局部施用。局部施用可以是在肿瘤部位处或向肿瘤引流淋巴结中。所述组合物可以优选地被配制用于在一段时间内持续释放。因此,所述组合物可以在有助于持续释放的基质中提供或作为所述基质的一部分提供。优选的持续释放基质可以包括montanide(佐剂)或γ-聚谷氨酸(PGA)纳米颗粒。本发明的多肽的局部释放,任选地在一段持续的时间内的局部释放可以减少与施用CTLA-4拮抗剂相关的潜在的自身免疫副作用。

[0131] 本发明的组合物可以包含另外的活性成分以及本发明的多肽。如上所述,本发明的组合物可以包含本发明的一种或多种多肽。它们还可以包含另外的治疗剂或预防剂。

[0132] 包括本发明的多肽或其它组合物和使用说明书的试剂盒也在本发明的范围内。所述试剂盒还可以含有一种或多种另外的试剂,如上文所述的另外的治疗剂或预防剂。

[0133] 根据本发明的多肽可以用于治疗或预防。在治疗应用中,向已经患有病症或病况的受试者施用足以治愈、缓解或部分阻止所述病况或它的一个或多个症状的量的多肽或组合物。这样的治疗性治疗可以使得疾病症状的严重程度降低、或无症状期的频率或持续时间增加。足以实现这一目的的量被定义为“治疗有效量”。在预防应用中,向尚未表现出病症或病况的症状的受试者施用足以预防或延缓症状产生的量的多肽或组合物。这样的量被定义为“预防有效量”。所述受试者可以通过任何合适的手段而已经被鉴定为有患所述疾病或病况的风险。

[0134] 具体来说,本发明的抗体和双特异性多肽可以用于治疗或预防癌症。因此,本发明提供了用于治疗或预防癌症的本发明的抗体或双特异性多肽。本发明还提供了一种治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向个体施用本发明的多肽。本发明还提供了用于制造用于治疗或预防癌症的药物的本发明的抗体或双特异性多肽。

[0135] 所述癌症可以是前列腺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、白血病、急性成淋巴细胞性白血病、黑色素瘤、膀胱癌、胃癌、头颈部癌、肝癌、皮肤癌、淋巴瘤或成胶质细胞瘤。

[0136] 本发明的抗体或双特异性多肽、或包含所述抗体或所述多肽的组合物可以经由一种或多种施用途径,使用本领域已知的多种方法中的一种或多种来施用。如将由本领域技

术人员所了解的那样,施用途径和/或施用方式将根据所期望的结果而变化。全身施用或局部施用是优选的。局部施用可以是在肿瘤部位处或向肿瘤引流淋巴结中。用于本发明的多肽或组合物的优选的施用方式包括静脉内、肌内、真皮内、腹膜内、皮下、脊髓或其它肠胃外施用方式,例如通过注射或输注。如本文所用的短语“肠胃外施用”意指除肠内施用和局部施用以外的施用方式,通常是通过注射。或者,本发明的多肽或组合物可以经由非肠胃外方式,如局部、表皮或粘膜施用方式来施用。

[0137] 本发明的抗体或多肽的合适的剂量可以由熟练的执业医师来确定。本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化以获得对于具体患者、组合物、以及施用方式来说有效实现所期望的治疗反应而对患者无毒的活性成分的量。所选择的剂量水平将取决于多种药物代谢动力学因素,包括所用的具体多肽的活性、施用途径、施用时间、多肽的排泄速率、治疗持续时间、与所用的具体组合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料、所治疗的患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康情况以及先前病史、以及医学领域公知的类似因素。

[0138] 本发明的抗体或多肽的合适的剂量可以例如在每公斤所治疗的患者的体重约0.1μg至约100mg的范围。举例来说,合适的剂量可以是每天每公斤体重约1μg至每天每公斤体重约10mg或每天每公斤体重约10g至每天每公斤体重约5mg。

[0139] 可以调整给药方案以提供最佳的所期望的反应(例如治疗反应)。举例来说,可以施用单次推注,可以随时间推移施用几次分次剂量或剂量可以按比例降低或增加,如由治疗情形的紧急程度所指示。特别有利的是,将肠胃外组合物配制成剂量单位形式以易于施用和保持剂量均匀。如本文所用的剂量单位形式指的是适合作为单位剂量用于待治疗的受试者的物理上离散的单位;每一个单位含有被计算以产生所期望的治疗作用的预定量的活性化合物联同所需的药物载体。

[0140] 抗体或多肽可以单次剂量或多次剂量施用。所述多次剂量可以经由相同的或不同的途径施用并且施用到相同的或不同的部位。或者,抗体或多肽可以作为如上文所述的持续释放制剂施用,在这种情况下,需要不太频繁的施用。剂量和频率可以根据多肽在患者体内的半衰期和所期望的治疗持续时间而变化。施用的剂量和频率也可以根据治疗是预防性的还是治疗性的而变化。在预防应用中,可以在一段较长的时间内以相对不频繁的时间间隔施用相对低的剂量。在治疗应用中,可以施用相对高的剂量,例如直到患者显示出疾病症状的部分或完全改善为止。

[0141] 两种或更多种药剂的联合施用可以通过许多不同的方式来实现。在一个实施方案中,所述抗体或多肽和其它药剂可以在单一组合物中共同施用。在另一个实施方案中,所述抗体或多肽和其它药剂可以在单独的组合物中作为联合治疗的一部分施用。举例来说,可以在其它药剂之前、之后或同时施用调节剂。

[0142] 本发明的抗体、多肽或组合物还可以用于增加表达所述第一T细胞靶标和所述第二T细胞靶标的细胞群体的激活的方法中,所述方法包括在适于容许所述细胞与本发明的多肽之间的相互作用的条件下向所述细胞群体施用本发明的多肽或组合物。所述细胞群体通常包含表达第一T细胞靶标的至少一些细胞,通常是T细胞;以及表达第二T细胞靶标的至少一些细胞。所述方法通常是离体进行的。

[0143] 举例来说,本发明的抗体、多肽或组合物还可以用于增加表达人类OX40和人类

CTLA-4的细胞群体的激活的方法中,所述方法如上文所述。

[0144] 或者,本发明的抗体、多肽或组合物还可以用于增加表达人类OX40和人类CD137的细胞群体的激活的方法中,所述方法如上文所述。

[0145] 或者,本发明的抗体、多肽或组合物还可以用于增加表达人类CTLA-4和人类CD137的细胞群体的激活的方法中,所述方法如上文所述。

[0146] CD137的结合域

[0147] 本发明的双特异性多肽可以包含对CD137具有特异性的结合域。

[0148] 特异性结合CD137的抗体、或其抗原结合片段具有某些优选的结合特征和功能作用,这在下文更详细地解释。所述抗体、或其抗原结合片段在作为本发明的双特异性抗体的一部分被并入时优选地保留这些结合特征和功能作用。本发明还提供了所述抗体作为呈分离形式的抗体或其抗原结合片段,即独立于本发明的双特异性抗体。

[0149] 抗CD137抗体优选地特异性结合CD137,即它结合CD137,但是不结合,或以较低的亲和力结合其它分子。如本文所用的术语CD137通常指的是人类CD137。人类CD137的序列如SEQ ID NO:148(对应于基因库:AAH06196.1)所示。所述抗体对来自其它哺乳动物的CD137,如来自非人类灵长类动物,例如食蟹猴(Macaca fascicularis/cynomolgus monkey)的CD137可以具有一定的结合亲和力。所述抗体优选地不结合鼠类CD137和/或不结合其它人类TNFR超家族成员,例如人类OX40或CD40。

[0150] 所述抗体具有结合天然状态的CD137的能力,特别是结合定位在细胞表面上的CD137的能力。优选的是,所述抗体将特异性结合CD137。也就是说,本发明的抗体与CD137结合的结合亲和力将优选地大于它与另一分子结合的结合亲和力。

[0151] “定位在细胞表面上”如先前所定义。

[0152] 所述抗体可以调节表达CD137的细胞的活性,其中所述调节是所述细胞的活性增加或降低。所述细胞通常是T细胞。所述抗体可以提高CD4+效应细胞或CD8+效应细胞的活性,或可以降低调节性T细胞(Treg)的活性、或消耗调节性T细胞。在任一种情况下,所述抗体的净效应将是效应T细胞,特别是CD4+、CD8+或NK效应T细胞的活性增加。用于测定效应T细胞活性变化的方法是公知的并且如先前所述的那样。

[0153] 所述抗体优选地在体外引起CD8+T细胞的活性增加,任选地其中所述活性的增加是T细胞的增殖、IFN-γ产生和/或IL-2产生的增加。所述增加优选地是在相同的测定中所测量的由同种型对照抗体所引起的活性变化的至少2倍,更优选地至少10倍并且甚至更优选地至少25倍。

[0154] 所述抗体优选地以小于10×10^{-9}M或小于7×10^{-9}M,更优选地小于4×10^{-9}M、或2×10^{-9}M,最优选地小于1.2×10^{-9}M的Kd值结合人类CD137。

[0155] 举例来说,所述抗体优选地不结合鼠类CD137或任何其它TNFR超家族成员,如OX40或CD40。因此,通常,所述抗体对人类CD137的Kd将是对其它非靶分子,如鼠类CD137、其它TNFR超家族成员、或环境中的任何其它无关材料或伴随材料的Kd的1/2,优选地1/5,更优选地1/10。更优选的是,Kd将是1/50,甚至更优选地1/100,并且还更优选地1/200。

[0156] 该解离常数的值可以通过公知的方法直接测定,如先前所述的那样。也可以进行竞争结合测定,如先前所述的那样。

[0157] 本发明的抗体优选地能够以如下的亲和力结合它的靶标,所述亲和力是它与另一

非靶分子结合的亲和力的至少2倍、10倍、50倍、100倍或更大。

[0158] 因此综上所述,抗CD137抗体优选地表现出以下功能特征中的至少一个:

[0159] I.以小于10×10^{-9}M,更优选地小于1.2×10^{-9}M的K_D值结合人类CD137;以及

[0160] II.能够在体外引起CD8+T细胞的活性增加,任选地其中所述活性的增加是T细胞的增殖、IFN-γ产生和/或IL-2产生的增加。所述增加优选地是在相同的测定中所测量的由同种型对照抗体所引起的活性变化的至少2倍,更优选地至少10倍并且甚至更优选地至少25倍。

[0161] 所述抗体对CD137(通常是人类CD137)具有特异性并且可以包含表I(1)和表I(2)中行的任何相应对的示例性CDR序列中的任一个、两个、三个、四个、五个或所有六个。

[0162] 举例来说,所述抗体可以包含表I(1)和表I(2)的第一行的示例性CDR序列(SEQ ID NO:207、212、217、80、81、222)中的任一个、两个、三个、四个、五个或所有六个。

[0163] 或者,所述抗体可以包含表I(1)和表I(2)的第二行、第三行、第四行或第五行的示例性CDR序列中的任一个、两个、三个、四个、五个或所有六个。

[0164] 优选的抗CD137抗体可以至少包含如表I(1)的任何单个行中所限定的重链CDR3和/或如表I(2)的任何单个行中所限定的轻链CDR3。所述抗体可以包含表I(1)的单个行中所示的所有三个重链CDR序列(即给定“VH编号”的所有三个重链CDR)和/或表I(2)的单个行中所示的所有三个轻链CDR序列(即给定“VL编号”的所有三个轻链CDR)。

[0165] 抗CD137抗体的完整重链可变区氨基酸序列和轻链可变区氨基酸序列的实例示于表H中。还示出了编码每一个氨基酸序列的示例性核酸序列。SEQ ID NO:177至196指的是抗CD137抗体的相关氨基酸序列和核苷酸序列。表H中所述VH区和VL区的编号对应于如表I(1)和表I(2)中所用的编号系统。因此,举例来说,“1205轻链VL”的氨基酸序列是包含表I(2)中所示的VL编号1205的所有三个CDR的完整VL区序列的实例,并且“1204重链VH”的氨基酸序列是包含表I(1)中所示的VH编号1204的所有三个CDR的完整VH区序列的实例。

[0166] 本发明的优选的抗CD137抗体包括包含特定VH编号的所有三个CDR的VH区和包含特定VL编号的所有三个CDR的VL区。举例来说,抗体可以包含VH编号1204的所有三个CDR和VL编号1205的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1204/1205。这样的抗体可以优选地包含如表H中所示的1204和1205的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:179和177)。

[0167] 抗体可以替代地包含VH编号1214的所有三个CDR和VL编号1215的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1214/1215。这样的抗体可以优选地包含如表H中所示的1214和1215的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:181和183)。

[0168] 抗体可以替代地包含VH编号1618的所有三个CDR和VL编号1619的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1618/1619。这样的抗体可以优选地包含如表H中所示的1618和1619的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:185和187)。

[0169] 抗体可以替代地包含VH编号1620的所有三个CDR和VL编号1621的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1620/1621。这样的抗体可以优选地包含如表H中所示的1620和1621的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:189和191)。

[0170] 抗体可以替代地包含VH编号1626的所有三个CDR和VL编号1627的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1626/1627。这样的抗体可以优选地包含如表H中所示的1626和1627的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:193和195)。

[0171] 抗CD137抗体可以与本文所述的特异性抗CD137抗体中的任一种结合相同的表位。优选的是,它与被命名为1204/1205、1214/1215、1618/1619、1620/1621、以及1626/1627的抗体中的任一种结合相同的表位。

[0172] CTLA-4的结合域

[0173] 本发明的双特异性多肽可以包含对CTLA-4具有特异性的结合域。

[0174] CD86和CD80在本文可以被称为B7蛋白(分别是B7-2和B7-1)。这些蛋白质在抗原提呈细胞的表面上表达并且与T细胞受体CD28和CTLA-4相互作用。B7分子与CD28的结合促进了T细胞激活,而B7分子与CTLA-4的结合切断了T细胞的激活。B7蛋白与CD28和/或CTLA-4之间的相互作用构成了共刺激信号转导通路,该通路在免疫激活和调节中起重要作用。因此,B7分子是通路的一部分,适于操作以解除免疫抑制,从而增强患者的免疫力。

[0175] CD86蛋白是单体并且由两个细胞外免疫球蛋白超家族结构域组成。CD86的受体结合域具有典型的IgV组结构,而膜近端结构域具有C1组样结构。CD80和CD86的结构已经被单独确定或在与CTLA-4的复合物中确定。CD80分子和CD86分子上的接触残基处于可溶性细胞外域中,并且主要位于β折叠中并且不位于(CDR样)环中。

[0176] SEQ ID NO:3是人类野生型CD86的单体可溶性细胞外域的氨基酸序列。该野生型序列可以任选地缺少N末端,即位置24和25处的丙氨酸和脯氨酸。这些氨基酸在本文可以被分别称为A24和P25。

[0177] 本发明的双特异性多肽可以包含对CTLA-4具有特异性的结构域“CTLA-4结合域”作为多肽结合域。这样的结合域的合适的实例公开于WO2014/207063中,其内容以引用的方式并入本文。对CTLA-4具有特异性的结合域也可能结合CD28。如本文所用的术语CTLA-4通常指的是人类CTLA-4并且如本文所用的术语CD28通常指的是人类CD28。人类CTLA-4和人类CD28的序列分别如SEQ ID NO:1和2所示。本发明的多肽的CTLA-4结合域可以对来自其它哺乳动物的CTLA-4或CD28,例如灵长类动物或鼠类CTLA-4或CD28具有一定的结合亲和力。

[0178] CTLA-4结合域具有结合天然状态的CTLA-4的能力,特别是结合定位在细胞表面上的CTLA-4的能力。

[0179] “定位在细胞表面上”如上文所定义。

[0180] 本发明的多肽的CTLA-4结合域部分可以包含以下各项或由以下各项组成:

[0181] (i)SEQ ID NO:3的氨基酸序列;或

[0182] (ii)其中在与SEQ ID NO:3的氨基酸序列相比时至少一个氨基酸被改变的氨基酸序列,前提条件是所述结合域以比野生型人类CD86更高的亲和力结合人类CTLA-4。

[0183] 换句话说,CTLA-4结合域是对人类CTLA-4具有特异性的多肽结合域,所述多肽结合域包含以下各项或由以下各项组成:(i)人类野生型CD86的单体可溶性细胞外域;或(ii)所述可溶性细胞外域的多肽变体,前提条件是所述多肽变体以比野生型人类CD86更高的亲和力结合人类CTLA-4。

[0184] 因此,本发明的多肽的CTLA-4结合域可以与人类野生型CD86具有相同的靶标结合特性,或与人类野生型CD86的靶标结合特性相比,可以具有不同的靶标结合特性。出于比较这样的特性的目的,“人类野生型CD86”通常指的是如前述部分中所述的人类野生型CD86的单体可溶性细胞外域。

[0185] 人类野生型CD86特异性结合两种靶标,即CTLA-4和CD28。因此,本发明的多肽的

CTLA-4结合域的结合特性可以被表示为多肽结合这些靶标中的每一种的能力的单独量度。举例来说,人类野生型CD86的单体细胞外域的多肽变体优选地以比野生型人类CD86对CTLA-4的结合亲和力更高的结合亲和力结合CTLA-4。这样的多肽也可以任选地以比野生型人类CD86对CD28的结合亲和力更低的结合亲和力结合CD28。

[0186] 本发明的多肽的CTLA-4结合域是对CTLA-4具有特异性的多肽结合域。这意味着它优选地以比它结合另一分子的结合亲和力更大的结合亲和力结合CTLA-4。与野生型人类CD86对CTLA-4的亲和力相比,所述CTLA-4结合域优选地以相同的亲和力或更高的亲和力结合CTLA-4。

[0187] 优选的是,本发明的多肽的CTLA-4结合域对人类CTLA-4的Kd将是野生型人类CD86对人类CTLA-4的Kd的至多1/2、至多2/5、至多1/3、至多2/7、至多1/4、至多2/9、至多1/5、至多2/11、至多1/8或至多1/10。最优选的是,CTLA-4结合域对人类CTLA-4的Kd将是野生型人类CD86对人类CTLA-4的Kd的至多1/5或至多1/10。用于确定多肽对CTLA-4的Kd的优选方法是SPR分析,例如使用Biacore™系统。用于多肽的SPR分析的合适的方案阐述于实施例中。

[0188] 优选的是,本发明的多肽的CTLA-4结合域对人类CTLA-4的EC50将是在相同的条件下野生型人类CD86对人类CTLA-4的EC50的至多2/3、至多1/2、至多1/3、至多1/5、至多1/10、至多1/12、至多1/14、至多1/15、至多1/17、至多1/20、至多1/25或至多1/50。最优选的是,CTLA-4结合域对人类CTLA-4的EC50将是在相同的条件下野生型人类CD86对人类CTLA-4的EC50的至多1/10或至多1/25。用于确定多肽对CTLA-4的EC50的优选方法是经由ELISA。用于评估多肽的EC50的合适的ELISA测定阐述于实施例中。

[0189] 优选的是,在与野生型人类CD86竞争结合人类CTLA-4时本发明的多肽的CTLA-4结合域的IC50将是在相同的条件下野生型人类CD86的IC50的至多1/2、至多1/3、至多1/4、至多1/5、至多1/10、至多1/13、至多1/15、至多1/50、至多1/100、或至多1/300。最优选的是,CTLA-4结合域的IC50将是在相同的条件下野生型人类CD86的IC50的至多1/10或至多1/300。用于确定本发明的多肽的IC50的优选方法是经由ELISA。用于评估本发明的多肽的IC50的合适的ELISA测定阐述于实施例中。

[0190] 本发明的多肽的CTLA-4结合域也可以特异性结合CD28。也就是说,CTLA-4结合域可以比它结合除CTLA-4外的另一分子的结合亲和力更大的结合亲和力结合CD28。CTLA-4结合域可以比野生型人类CD86对人类CD28的亲和力更低的亲和力结合人类CD28。优选的是,CTLA-4结合域对人类CD28的Kd将是野生型人类CD86对人类CD28的Kd的至少2倍,优选地至少5倍,更优选地至少10倍。

[0191] 本发明的多肽的CTLA-4结合域的结合特性也可以被表示为多肽结合两种靶标CTLA-4和CD28的能力的相对量度。也就是说,CTLA-4结合域的结合特性可以被表示为多肽结合CTLA-4的能力相对于它结合CD28的能力的相对量度。优选的是,当与人类野生型CD86结合CTLA-4相对于结合CD28的相应相对能力相比时,CTLA-4结合域具有增加的结合CTLA-4相对于结合CD28的相对能力。

[0192] 当使用相同的参数(例如Kd、EC50)评估多肽对CTLA-4和CD28这两者的结合亲和力时,则所述多肽对每一种靶标的相对结合能力可以被表示为对每一种靶标的参数值的简单比率。该比率可以被称为多肽的结合比或结合强度比。对于用于评估结合亲和力的许多参数(例如Kd、EC50),更低的值表示更高的亲和力。当在这种情况下时,对CTLA-4相对于对

CD28的结合亲和力的比率优选地被表示为根据下式计算的单一数值：

[0193] 结合比＝[对CD28的结合亲和力]÷[对CTLA-4的结合亲和力]

[0194] 或者，如果使用更高的值表示更高的亲和力的参数来评估结合亲和力，那么上式的倒数是优选的。在任一种背景下，本发明的多肽的CTLA-4结合域优选地具有比人类野生型CD86更高的结合比。应当了解的是，直接比较给定多肽的结合比与另一多肽的结合比通常需要使用相同的参数来评估结合亲和力以及计算这两种多肽的结合比。

[0195] 优选的是，多肽的结合比是通过测定所述多肽对每一种靶标的Kd，然后根据式[对CD28的Kd]÷[对CTLA-4的Kd]计算比率来计算的。该比率可以被称为多肽的Kd结合比。用于确定多肽对靶标的Kd的优选方法是SPR分析，例如使用Biacore™系统。用于本发明的多肽的SPR分析的合适的方案阐述于实施例中。根据该方法计算的本发明的多肽的CTLA-4结合域的结合比优选地是根据相同的方法计算的野生型人类CD86的结合比的至少2倍或至少4倍。

[0196] 或者，多肽的结合比可以通过测定多肽对每一种靶标的EC50，然后根据式[对CD28的EC50]÷[对CTLA-4的EC50]计算比率来计算。该比率可以被称为多肽的EC50结合比。用于确定多肽对靶标的EC50的优选方法是经由ELISA。用于评估本发明的多肽的EC50的合适的ELISA测定阐述于实施例中。根据该方法计算的本发明的多肽的CTLA-4结合域的结合比是根据相同的方法计算的野生型人类CD86的结合比的至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍或至少10倍。

[0197] 本发明的多肽的CTLA-4结合域可以具有与另一多肽交叉竞争结合CTLA-4的能力。举例来说，CTLA-4结合域可以与具有SEQ ID NO:6至24中的任一个的氨基酸序列的多肽交叉竞争结合CTLA-4。这样的交叉竞争多肽可以在标准结合测定中被鉴定。举例来说，可以使用SPR分析(例如使用Biacore™系统)、ELISA测定或流式细胞术来证实交叉竞争。

[0198] 除了上述功能特征之外，本发明的多肽的CTLA-4结合域还具有某些优选的结构特征。CTLA-4结合域包含以下各项或由以下各项组成：(i)人类野生型CD86的单体可溶性细胞外域；或(ii)所述可溶性细胞外域的多肽变体，前提条件是所述多肽变体以比野生型人类CD86更高的亲和力结合人类CTLA-4。

[0199] 人类野生型CD86的单体可溶性细胞外域的多肽变体包含以下氨基酸序列或由以下氨基酸序列组成，所述氨基酸序列衍生自人类野生型CD86的氨基酸序列，特别是人类野生型CD86的可溶性细胞外域的氨基酸序列(SEQ ID NO:3)，任选地缺少A24和P25。具体来说，变体包含其中当与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比时至少一个氨基酸被改变的氨基酸序列。“改变”意指与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比，至少一个氨基酸被缺失、插入或取代。“缺失”意指SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)中存在的至少一个氨基酸被去除，以使得所述氨基酸序列缩短一个氨基酸。“插入”意指至少一个另外的氨基酸被引入到SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)中，以使得所述氨基酸序列延长一个氨基酸。“取代”意指SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)中的至少一个氨基酸被替代氨基酸置换。

[0200] 通常，当与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比时，至少1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个或9个氨基酸被改变。通常，当与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比时，不多于10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、2个或

1个氨基酸被改变。应当了解的是,这些下限中的任一个可以与这些上限中的任一个组合以限定与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比容许的改变数量的范围。因此,例如,本发明的多肽可以包含如下的氨基酸序列,其中与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比容许的氨基酸改变的数量在2个至3个、2个至4个、2个至5个、2个至6个、2个至7个、2个至8个、2个至9个、2个至10个、3个至4个、3个至5个、3个至6个等范围。

[0201] 特别优选的是,当与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比时,至少2个氨基酸被改变。优选的是,与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比容许的氨基酸改变的数量在2个至9个、2个至8个或2个至7个的范围。

[0202] 上述数量和范围可以用与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比的缺失、插入或取代的任何组合来实现。举例来说,与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比,可以仅存在缺失、仅存在插入、或仅存在取代,或存在缺失、插入或取代的任何混合物。优选的是,所述变体包含其中与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比所有改变均是取代的氨基酸序列。即其中与SEQ ID NO:3的序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比没有氨基酸被缺失或插入的序列。在优选变体的氨基酸序列中,当与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比时,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、或8个氨基酸被取代,并且与SEQ ID NO:3的序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比,没有氨基酸被缺失或插入。

[0203] 优选的是,与SEQ ID NO:3的序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比的改变在SEQ ID NO:3的FG环区域(位置114至121)和/或β折叠区域中。β折叠区域的链在SEQ ID NO:3中具有以下位置:A:27-31、B:36-37、C:54-58、C':64-69、C″:72-74、D:86-88、E:95-97、F:107-113、G:122-133。

[0204] 最优选的是,与SEQ ID NO:3的序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比的改变在选自以下各项的位置中的一个或多个处:32、48、49、54、74、77、79、103、107、111、118、120、121、122、125、127或134。本文的氨基酸位置的所有编号均是基于从N末端开始对SEQ ID NO:4中的氨基酸进行计数。因此,SEQ ID NO:3的N末端处的第一个位置被编号为24(参见图4中的示意图)。

[0205] 特别优选的插入包括在位置116与117之间插入的单个另外的氨基酸和/或在位置118与119之间插入的单个另外的氨基酸。插入的氨基酸优选地是酪氨酸(Y)、丝氨酸(S)、甘氨酸(G)、亮氨酸(L)或天冬氨酸(D)。

[0206] 特别优选的取代处在位置122处,它是精氨酸(R)。本发明的多肽优选地包括其中与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比至少位置122被取代的氨基酸序列。位置122处最优选的取代是用赖氨酸(K)或天冬酰胺(N)置换精氨酸(R),这是按优先顺序排列的。该取代可以被称为R122K/N。

[0207] 其它优选的取代处在位置107、121、以及125处,它们分别是亮氨酸(L)、异亮氨酸(I)以及谷氨酸(Q)。除了位置122处的取代之外,本发明的多肽优选地包括如下的氨基酸序列,其中与SEQ ID NO:3的氨基酸序列(或缺少A24和P25的所述序列)相比,位置107、121以及125处的氨基酸中的至少一个也被取代。本发明的多肽的氨基酸序列也可以在位置32、48、49、54、64、74、77、79、103、111、118、120、127以及134中的一个或多个处被取代。

[0208] 位置107处最优选的取代是用异亮氨酸(I)、苯丙氨酸(F)或精氨酸(R)置换亮氨酸(L),这是按优先顺序排列的。该取代可以被称为L107I/F/R。类似的符号用于本文所述的其它取代。位置121处最优选的取代是用缬氨酸(V)置换异亮氨酸(I)。该取代可以被称为I121V。

[0209] 位置125处最优选的取代是用谷氨酸(E)置换谷氨酰胺(Q)。该取代可以被称为Q125E。

[0210] 在本发明的多肽的氨基酸序列中可能优选的其它取代包括:F32I、Q48L、S49T、V54I、V64I、K74I/R、S77A、H79D/S/A、K103E、I111V、T118S、M120L、N127S/D以及A134T。

[0211] 人类野生型CD86的所述可溶性细胞外域的特别优选的变体包含如表C中所示的SEQ ID NO:6至24的氨基酸序列中的任一个或由其组成。

[0212] SEQ ID NO:6至14所示的氨基酸序列可以任选地在N末端处包括另外的残基AP。SEQ ID NO:15至24所示的氨基酸序列可以任选地缺少N末端处的残基AP。在任一种情况下,这些残基对应于SEQ ID NO:3的A24和P25。

[0213] 本发明的多肽的CTLA-4结合域可以包含人类野生型CD86的所述可溶性细胞外域的上述变体中的任一种或由其组成。也就是说,本发明的多肽的CTLA-4结合域可以包含如表C中所示的SEQ ID NO:6至24中的任一个的氨基酸序列或由其组成。

[0214] 所述结合域可以调节来自CTLA-4的信号转导,例如在向表达CTLA-4的细胞,如T细胞施用时。优选的是,所述结合域减少,即抑制或阻断所述信号转导并且从而增加所述细胞的激活。由于施用测试剂(如所述结合域)所引起的CTLA-4信号转导和细胞激活的变化可以通过任何合适的方法来测定。合适的方法包括当在测试剂存在下或在合适的对照存在下时测定膜结合型CD86(例如在Raji细胞上)结合T细胞表面上表达的CTLA-4并且经由所述CTLA-4进行信号转导的能力。相对于在对照存在下T细胞IL-2产生水平和/或T细胞增殖,在测试剂存在下T细胞IL-2产生水平的增加或T细胞增殖的增加则表示经由CTLA-4的信号转导减少和细胞激活增加。该类型的典型测定公开于US20080233122的实施例9中。

[0215] <u>OX40的结合域</u>

[0216] 本发明的双特异性结合分子可以包含任何OX40结合域,例如抗OX40抗体作为结合域(例如作为B1)。

[0217] 特异性结合OX40的抗体、或其抗原结合片段具有某些优选的结合特征和功能作用,这在下文更详细地解释。所述抗体、或其抗原结合片段在作为本发明的双特异性抗体的一部分被并入时优选地保留这些结合特征和功能作用。该结合域也可以独立于本发明的双特异性分子提供。

[0218] 所述抗体优选地特异性结合OX40,即它结合OX40,但是不结合,或以较低的亲和力结合其它分子。如本文所用的术语OX40通常指的是人类OX40。人类OX40的序列如SEQ ID NO:51(对应于基因库:NP_003318.1)所示。所述抗体对来自其它哺乳动物的OX40,如来自非人类灵长类动物(例如食蟹猴(Macaca fascicularis/cynomolgus monkey)、恒河猴(Macaca mulatta))的OX40可以具有一定的结合亲和力。所述抗体优选地不结合鼠类OX40和/或不结合其它人类TNFR超家族成员,例如人类CD137或CD40。

[0219] 所述抗体具有结合天然状态的OX40的能力,特别是结合定位在细胞表面上的OX40的能力。优选的是,所述抗体将特异性结合OX40。也就是说,本发明的抗体与OX40结合的结

合亲和力将优选地大于它与另一分子结合的结合亲和力。

[0220] “定位在细胞表面上”如上文所定义。

[0221] 所述抗体可以调节表达OX40的细胞的活性,其中所述调节是所述细胞的活性增加或降低,如上文所定义。所述细胞通常是T细胞。所述抗体可以提高CD4+效应细胞或CD8+效应细胞的活性,或可以降低调节性T细胞(Treg)的活性,如上文所述。

[0222] 在任一种情况下,所述抗体的净效应将是效应T细胞,特别是CD4+效应T细胞的活性增加。用于测定效应T细胞活性变化的方法是公知的并且如上文所述。

[0223] 所述抗体优选地以小于50×10^{-10}M或小于25×10^{-10}M,更优选地小于10×10^{-10}M、9×10^{-10}M、8×10^{-10}M、7×10^{-10}M、或6×10^{-10}M,最优选地小于5×10^{-10}M的Kd值结合人类OX40。

[0224] 举例来说,所述抗体优选地不结合鼠类OX40或任何其它TNFR超家族成员,如CD137或CD40。因此,通常,所述抗体对人类OX40的Kd将是对其它非靶分子,如鼠类OX40、其它TNFR超家族成员、或环境中的任何其它无关材料或伴随材料的Kd的1/2,优选地1/5,更优选地1/10。更优选的是,Kd将是1/50,甚至更优选地1/100,并且还更优选地1/200。

[0225] 该解离常数的值可以通过公知的方法直接测定,如上文所述。

[0226] 本发明的抗体优选地能够以如下的亲和力结合它的靶标,所述亲和力是它与另一非靶分子结合的亲和力的至少2倍、10倍、50倍、100倍或更大。

[0227] 因此综上所述,所述抗体优选地表现出以下功能特征中的至少一个:

[0228] I.以小于10×10^{-10}M的K_D值结合人类OX40;

[0229] II.不结合鼠类OX40;

[0230] III.不结合其它人类TNFR超家族成员,例如人类CD137或CD40。

[0231] 所述抗体对OX40(通常是人类OX40)具有特异性并且可以包含以下各项中的任一个、两个、三个、四个、五个或所有六个:

[0232] (a)重链CDR1序列,所述序列具有8个氨基酸的长度并且包含共有序列:“G、F、T、F、G/Y/S、G/Y/S、Y/S、Y/S/A”;

[0233] (b)重链CDR2序列,所述序列具有8个氨基酸的长度并且包含共有序列:“I、G/Y/S/T、G/S/Y、S/Y、G/S/Y、G/S/Y、G/S/Y、T”;

[0234] (c)重链CDR3序列,所述序列具有9个至17个氨基酸的长度并且包含共有序列:“A、R、G/Y/S/H、G/Y/F/V/D、G/Y/P/F、-/H/S、-/N/D/H、-/Y/G、-/Y、-/Y、-/W/A/V、-/A/Y、-/D/A/Y/G/H/N、Y/S/W/A/T、L/M/I/F、D、Y”。该定义内优选的重链CDR3序列包括具有10个氨基酸的长度并且包含共有序列“A、R、Y/H、D、Y、A/Y/G、S/W/A、M/L、D、Y”的CDR3序列;或具有11个氨基酸的长度并且包含共有序列“A、R、G/Y、V/F/Y、P、H、G/Y/H、Y、F/I、D、Y”的CDR3序列;

[0235] (d)轻链CDR1序列,所述序列由序列:“Q、S、I、S、S、Y”组成;

[0236] (e)轻链CDR2序列,所述序列由序列:“A、A、S”组成;

[0237] (f)轻链CDR3序列,所述序列具有8个至10个氨基酸的长度并且包含共有序列:“Q、Q、S/Y/G、-/Y/H/G、-/S/Y/G/D、S/Y/G/D、S/Y/G/T、P/L、Y/S/H/L/F、T”。该定义内轻链CDR3序列的优选实例由序列“Q、Q、S、Y、S、T、P、Y、T”组成。

[0238] 所述抗体可以至少包含如(c)中所定义的重链CDR3和/或如(f)中所定义的轻链CDR3。所述抗体可以包含(a)、(b)以及(c)的所有三个重链CDR序列和/或(d)、(e)以及(f)的所有三个轻链CDR序列。

[0239] 示例性CDR序列示于表A(1)和表A(2)中,即SEQ ID NO:52至88。

[0240] 优选的抗OX40抗体可以至少包含如表A(1)的任何单个行中所限定的重链CDR3和/或如表A(2)的任何单个行中所限定的轻链CDR3。所述抗体可以包含表A(1)的单个行中所示的所有三个重链CDR序列(即给定“VH编号”的所有三个重链CDR)和/或表A(2)的单个行中所示的所有三个轻链CDR序列(即给定“VL编号”的所有三个轻链CDR)。

[0241] 完整重链可变区氨基酸序列和轻链可变区氨基酸序列的实例示于表B中。还示出了编码每一个氨基酸序列的示例性核酸序列。表B中所述VH区和VL区的编号对应于如表A(1)和表A(2)中所用的编号系统。因此,例如,“1167轻链VL”的氨基酸序列是包含表A(2)中所示的VL编号1167的所有三个CDR的完整VL区序列的实例,并且“1166重链VH”的氨基酸序列是包含表A(1)中所示的VH编号1166的所有三个CDR的完整VH区序列的实例。

[0242] 本发明的优选的抗OX40抗体包括包含特定VH编号的所有三个CDR的VH区和包含特定VL编号的所有三个CDR的VL区。举例来说:

[0243] -抗体可以包含VH编号1166的所有三个CDR和VL编号1167的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1166/1167。这样的抗体可以优选地包含如表B中所示的1166和1167的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:91和89)。

[0244] -抗体可以包含VH编号1170的所有三个CDR和VL编号1171的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1170/1171。这样的抗体可以优选地包含如表B中所示的1170和1171的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:95和93)。

[0245] -抗体可以包含VH编号1164的所有三个CDR和VL编号1135的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1164/1135。这样的抗体可以优选地包含如表B中所示的1164和1135的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:99和97)。

[0246] -抗体可以包含VH编号1168的所有三个CDR和VL编号1135的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1168/1135。这样的抗体可以优选地包含如表B中所示的1168和1135的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:101和97)。

[0247] -抗体可以包含VH编号1482的所有三个CDR和VL编号1483的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1482/1483。这样的抗体可以优选地包含如表B中所示的1482和1483的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:105和103)。

[0248] -抗体可以包含VH编号1490的所有三个CDR和VL编号1135的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1490/1135。这样的抗体可以优选地包含如表B中所示的1490和1135的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:107和97)。

[0249] -抗体可以包含VH编号1514的所有三个CDR和VL编号1515的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1514/1515。这样的抗体可以优选地包含如表B中所示的1514和1515的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:111和109)。

[0250] -抗体可以包含VH编号1520的所有三个CDR和VL编号1135的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1520/1135。这样的抗体可以优选地包含如表B中所示的1520和1135的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:113和97)。

[0251] -抗体可以包含VH编号1524的所有三个CDR和VL编号1525的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1524/1525。这样的抗体可以优选地包含如表B中所示的1524和1525的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:117和115)。

[0252] -抗体可以包含VH编号1526的所有三个CDR和VL编号1527的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1526/1527。这样的抗体可以优选地包含如表B中所示的1526和1527的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:121和119)。

[0253] -抗体可以包含VH编号1542的所有三个CDR和VL编号1135的所有三个CDR。这样的抗体可以被称为1542/1135。这样的抗体可以优选地包含如表B中所示的1542和1135的相应完整VH序列和VL序列(SEQ ID NO:123和97)。

[0254] 所述抗体可以包含表B中所述的特定氨基酸序列中的任一个的变体或片段,前提条件是所述抗体结合人类OX40并且表现出功能特征I至III中的至少一个。这样的变体或片段通常可以保留表B的所述序列的CDR序列。

[0255] 表B中所示的重链氨基酸序列或轻链氨基酸序列中的任一个的片段可以包含来自所述氨基酸序列的至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少12个、至少15个、至少18个、至少20个、至少25个、至少50个、至少60个、至少70个、至少80个、至少90个或至少100个连续氨基酸。

[0256] 表B中所示的重链氨基酸序列或轻链氨基酸序列中的任一个的变体可以是所述序列的取代变体、缺失变体或添加变体,如上文所定义。

[0257] 所述抗体可以与本文所述的特异性抗体中的任一种结合相同的表位。优选的是,它与被命名为以下各项的抗体中的任一种结合相同的表位:1166/1167、1170/1171、1164/1135、1168/1135、1482/1483、1490/1135、1514/1515、1520/1135、1524/1525、1526/1527以及1542/1135。

[0258] 可以与本文所公开的任何VH区序列组合(以形成完整重链)的示例性重链恒定区氨基酸序列,如IgG1重链恒定区序列描述于上文中。

[0259] 可以与本文所公开的任何VL区序列组合(以形成完整轻链)的示例性轻链恒定区氨基酸序列,如κ链恒定区序列描述于上文中。

[0260] 本发明的实施方案:对CTLA-4和CD137具有特异性的双特异性多肽

[0261] 在本发明的第一个方面的一个实施方案中,所述双特异性多肽具有对CD137和CTLA-4具有特异性的结合域,例如B1对CD137具有特异性并且B2对CTLA-4具有特异性。

[0262] 这些结合域如上文所定义。

[0263] 实施方案的双特异性多肽:部分B1——对CD137具有特异性的结合域对CD137具有特异性的结合域如上文所定义。

[0264] 实施方案的双特异性多肽:部分B2——对CTLA-4具有特异性的结合域对CTLA-4具有特异性的结合域如上文所定义。

[0265] 实施方案的双特异性多肽

[0266] 本发明的双特异性多肽能够特异性结合人类CD137和人类CTLA-4这两者。“能够特异性结合CD137和CTLA-4这两者”意指根据上文对于每一个部分所提供的定义,抗CTLA-4部分特异性结合CTLA-4并且抗CD137部分特异性结合CD137。所述双特异性多肽可以包含与如本文所述的任何CTLA-4结合域连接的如本文所述的任何CD137结合域。优选的是,不同部分对它们对应的靶标的结合特征在它们作为本发明的双特异性抗体的一部分存在时,在与在作为单独实体存在时单个部分的所述特征相比时没有变化或基本上没有变化。

[0267] 通常,这意味着所述双特异性分子将具有优选地与在单独存在时CTLA-4结合域对

CTLA-4的Kd值基本上相同的对CTLA-4的Kd。或者,如果所述双特异性分子具有相对于在单独存在时CTLA-4结合域对CTLA-4的Kd增加的对CTLA-4的Kd,则所述增加是增加到不多于10倍,优选地不多于9倍、8倍、7倍、6倍、5倍、4倍、3倍或2倍。此外,所述双特异性分子将独立地具有优选地与在单独存在时CD137结合域对C137的Kd值基本上相同的对CD137的Kd。或者,如果所述双特异性分子具有相对于在单独存在时抗CD137抗体对CD137的Kd增加的对CD137的Kd,则所述增加是增加到不多于10倍,优选地不多于9倍、8倍、7倍、6倍、5倍、4倍、3倍或2倍。单个结合域的优选的Kd值如上文所述。

[0268] 应当了解的是,CTLA-4结合的任何倍数变化可以独立地与CD137结合的任何所述的倍数变化组合以描述给定双特异性分子的结合特征。

[0269] 本发明的任何双特异性多肽对CD137或CTLA-4的结合特征可以通过任何合适的测定来评估。具体来说,上文对于每一个单独的部分所述的测定也可以应用于双特异性抗体或可以使用组合测定来评估与这两种靶标的同时结合。用于评估本发明的双特异性多肽的结合特征的合适的测定也阐述于实施例中。

[0270] 实施方案的双特异性多肽能够比单独的CD137或CTLA-4的单独激动剂或这样的单独激动剂的组合在更大程度上调节免疫系统的细胞的活性。具体来说,双特异性多肽的施用产生更高水平的T细胞活性,特别是效应T细胞活性,例如CD4+效应T细胞活性。效应T细胞活性的增加也比由单独施用单独的CD137激动剂或CTLA-4激动剂(或其组合)所引起的增加更局限,这是因为所述双特异性多肽仅在其中CTLA-4和CD137这两者均高表达的微环境中发挥最大的作用。肿瘤是这样的微环境。CD137以高水平在CD8 T细胞上表达并且因此可以特别激活它们。CD8 T细胞是有效肿瘤应答的主要效应组分之一。

[0271] 效应T细胞活性的增加可以直接由经由激活CD137通路或经由阻断CTLA-4抑制通路来刺激效应T细胞所引起,或可以间接地由Treg的消耗或下调,从而降低它们的免疫抑制作用所引起。Treg的消耗/下调可以由抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)或抗体依赖性细胞毒性(ADCC)机制所介导。总体来说,结果将是非常强效的、局限的免疫激活以用于立即产生杀肿瘤活性。

[0272] CTLA-4和CD137的细胞表面表达谱是部分重叠的,因此,本发明的双特异性抗体可以顺式和反式结合这两种靶标。这可以引起以非FcγR交联依赖性方式经由CD137和CTLA-4的刺激,这是通过在相同细胞上顺式增加受体聚集的水平、或通过在两个细胞之间反式形成人工免疫突触来实现的,后者进而可以使得这两个细胞中受体聚集增强和信号转导增加。总体来说,结果将是非常强效的、肿瘤定向免疫激活以用于产生杀肿瘤活性。

[0273] 本发明的双特异性多肽对免疫系统的细胞的作用的测量可以使用任何合适的测定来实现。举例来说,效应T细胞的增加的活性可以通过如上文关于双特异性多肽的单个组分B1和B2所述的测定来测量,并且包括相对于对照测量在双特异性多肽存在下CD4+T细胞和/或CD8+T细胞的增殖或IL-2产生。相对于对照,增殖或IL-2产生的增加表示细胞激活增加。该类型的典型测定公开于US20080233122的实施例9中。用于细胞增殖和/或IL-2产生的测定是公知的并且也在实施例中举例说明。当在相同的测定中评估时,双特异性分子通常将诱导效应T细胞的活性增加,所述增加是由结合相同靶标的单特异性药剂的组合所诱导的效应T细胞活性的增加的至少1.5倍或至少2倍,更优选地3倍,最优选地5倍。

[0274] 当在其中CD137和CTLA-4这两者均高表达的微环境中时,所述双特异性分子强效

地激活免疫系统。通常,所述双特异性分子将增加CD4+效应细胞或CD8+效应细胞的活性,或可以降低调节性T细胞(Treg)的活性。在任一种情况下,所述抗体的净效应将是效应T细胞,特别是CD4+效应T细胞的活性增加。当在相同的测定中评估时,双特异性分子通常将诱导效应T细胞的活性增加,所述增加是由结合相同靶标的单特异性药剂的组合所诱导的效应T细胞活性的增加的至少1.5倍或至少1.7倍,更优选地4.5倍,最优选地7倍。

[0275] 用于测定效应T细胞活性变化的方法是公知的并且如先前所述的那样。用于细胞增殖和/或IL-2产生的测定是公知的并且在实施例中举例说明。

[0276] 举例来说,所述多肽可能能够特异性结合CTLA-4和CD137这两者,并且B1可以是对CD137具有特异性的抗体、或其抗原结合片段;并且B2可以是对CTLA-4具有特异性的多肽结合域,所述多肽结合域包含以下各项或由以下各项组成:

[0277] i)SEQ ID NO:3的氨基酸序列;或

[0278] ii)其中在与SEQ ID NO:3的氨基酸序列相比时至少一个氨基酸被改变的氨基酸序列,前提条件是所述结合域以比野生型人类CD86更高的亲和力结合人类CTLA-4。

[0279] 由所述多肽特异性结合的CTLA-4可以是灵长类动物或鼠类,优选地人类CTLA-4,和/或由所述多肽特异性结合的CD137可以是灵长类动物,优选地人类CD137。

[0280] 本发明的多肽的部分B1是抗体、或其抗原结合片段,它通常包含至少一条重链(H)和/或至少一条轻链(L)。本发明的多肽的部分B2可以与B1的任何部分连接,但是通常可以与所述至少一条重链(H)或至少一条轻链(L)连接,优选地在N末端或C末端处连接。本发明的多肽的部分B2可以如此经由任何合适的连接分子(接头)直接或间接连接。

[0281] 部分B1优选地包含至少一条重链(H)和至少一条轻链(L)并且部分B2优选地与所述重链(H)或所述轻链(L)的N末端或C末端连接。B1的示例性抗体由两条相同的重链(H)和两条相同的轻链(L)组成。这样的抗体通常排列成两个臂,它们中的每一个具有被连接成异二聚体的一个H和一个L,并且这两个臂由H链之间的二硫键连接。因此,所述抗体实际上是由两个H-L异二聚体形成的同二聚体。本发明的多肽的部分B2可以与这样的抗体的这两条H链或这两条L链连接、或仅与一条H链连接、或仅与一条L链连接。

[0282] 本发明的多肽因此可以替代地被描述为与对CTLA-4具有特异性的至少一个多肽结合域连接的抗CD137抗体、或其抗原结合片段,所述多肽结合域包含人类野生型CD86的单体可溶性细胞外域或其变体或由人类野生型CD86的单体可溶性细胞外域或其变体组成。B1和B2的结合域可以是本发明的多肽中仅有的结合域。

[0283] 本发明的多肽可以包含根据下式中的任一个排列(按方向N-C书写)的多肽:

[0284] (A)L-(X)n-B2;

[0285] (B)B2-(X)n-L;

[0286] (C)B2-(X)n-H;

[0287] (D)H-(X)n-B2;

[0288] 其中H是抗体(即B1)的重链,L是抗体(即B1)的轻链,X是接头并且n是0或1。在接头(X)是肽的情况下,它通常具有氨基酸序列SGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:47)、SGGGGSGGGGSAP(SEQ ID NO:48)、NFSQP(SEQ ID NO:49)、KRTVA(SEQ ID NO:50)或(SG)m,其中m=1至7。式(A)至(D)的示意图示于图1中。

[0289] 本发明还提供了一种多肽,所述多肽由根据式(A)至(D)中的任一个排列的多肽组

成。所述多肽可以作为单体提供或可以作为多聚蛋白,如抗体的组分存在。所述多肽可以是分离的。这样的多肽的氨基酸序列的实例示于表H中。还示出了编码每一个氨基酸序列的示例性核酸序列。示例性氨基酸序列和核苷酸序列如SEQ ID NO:197-206所示。

[0290] 部分B2可以通过任何合适的手段与本发明的多肽的任何部分、或接头连接。举例来说,多肽的各个部分可以通过化学缀合,如以肽键连接。因此,本发明的多肽可以包含融合蛋白或由融合蛋白组成,所述融合蛋白包含B1(或其组成部分)和B2,它们任选地由肽接头连接。在这样的融合蛋白中,B1的一个或多个CD137结合域和B2的一个或多个CTLA-4结合域可以是仅有的结合域。

[0291] 用于使分子与多肽缀合的其它方法是本领域已知的。举例来说,可以使用碳二亚胺缀合(参见Bauminger和Wilchek,1980,Methods Enzymol.70:151-159;其公开内容以引用的方式并入本文)来使多种药剂(包括多柔比星(doxorubicin))与抗体或肽缀合。水溶性碳二亚胺1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)对于使功能部分与结合部分缀合是特别有用的。作为另一个实例,缀合可以通过适当反应物的高碘酸钠氧化,继而还原性烷基化;或通过戊二醛交联来实现。然而,应当认识到的是,不论选择哪种方法,应当优选地确定部分B1和部分B2在作为本发明的多肽的部分存在时保留或基本上保留它们的靶标结合特性。

[0292] 可以使用相同的技术使本发明的多肽与另一分子(直接或间接)连接。所述另一分子可以是治疗剂或可检测的标记。合适的治疗剂包括细胞毒性部分或药物。

[0293] 本发明的多肽可以分离的形式或基本上分离的形式提供。基本上分离意指多肽可以基本上,但并非完全与任何周围介质分离。多肽可以与不会干扰它们的预期用途的载体或稀释剂混合并且仍被认为是基本上分离的。

[0294] 本发明的示例性多肽可以包含表H中所示的氨基酸序列中的任一个或由其组成。

[0295] 编码抗体的重链氨基酸序列或轻链氨基酸序列的实例的代表性多核苷酸可以包含表H中示为SEQ ID NO:178、180、182、184、186、188、190、192、194或196的核苷酸序列中的任一个或由其组成。编码表H中所示的多肽的代表性多核苷酸可以包含也示于表H中的相应核苷酸序列或由其组成(内含子序列以小写字母示出)(例如SEQ ID NO:197、199、201、203以及205)。编码部分B2的实例的代表性多核苷酸可以包含如表E中所示的SEQ ID NO:25至43中的任一个或由其组成。

[0296] <u>本发明的实施方案:对OX40和CTLA-4具有特异性的双特异性多肽</u>

[0297] 在本发明的第一个方面的一个替代性实施方案中,所述多肽具有对OX40和CTLA-4具有特异性的结合域,例如B1对OX40具有特异性并且B2对CTLA-4具有特异性。

[0298] 这些结合域如上文所定义。

[0299] 实施方案的双特异性多肽:部分B1——对OX40具有特异性的抗体

[0300] 对OX40具有特异性的结合域如上文所定义。

[0301] 实施方案的双特异性多肽:部分B2——对CTLA-4具有特异性的结合域

[0302] 本发明的多肽的部分B2是对CTLA-4具有特异性的多肽结合域,如上文所述。

[0303] 实施方案的双特异性多肽

[0304] 实施方案的双特异性多肽能够比单独的OX40或CTLA-4的单独激动剂或这样的单独激动剂的组合在更大程度上调节免疫系统的细胞的活性。具体来说,双特异性多肽的施

用产生更高水平的效应T细胞活性,特别是CD4+效应T细胞活性。效应T细胞活性的增加也比由单独施用单独的OX40激动剂或CTLA-4激动剂(或其组合)所引起的增加更局限,这是因为所述双特异性多肽仅在其中CTLA-4和OX40这两者均高表达的微环境中发挥最大的作用。肿瘤是这样的微环境。肿瘤浸润性调节性T细胞(Treg)表达高水平的CTLA-4和OX40,并且高于效应T细胞(CD4和CD8这两者)。

[0305] 效应T细胞活性的增加可以直接由经由激活OX40通路或经由阻断CTLA-4抑制通路来刺激效应T细胞所引起,或可以间接地由Treg的消耗或下调,从而降低它们的免疫抑制作用所引起。Treg的消耗/下调可以由抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)或抗体依赖性细胞毒性(ADCC)机制所介导。与效应T细胞相比Treg上CTLA-4和OX40这两者的高表达可以诱导与单特异性抗体相比对Treg的显著更高的杀伤。具有更低的CTLA-4和OX40表达的效应T细胞将不会由该机制所消耗。总体来说,结果将是非常强效的、局限的免疫激活以用于立即产生杀肿瘤活性。

[0306] 本发明的双特异性多肽对免疫系统的细胞的作用的测量可以使用任何合适的测定来实现。举例来说,效应T细胞的增加的活性可以通过如上文关于双特异性多肽的单个组分B1和B2所述的测定来测量,并且包括相对于对照测量在双特异性多肽存在下CD4+T细胞和/或CD8+T细胞的增殖或IL-2产生。

[0307] 本发明的双特异性多肽能够特异性结合人类CTLA-4和人类OX40这两者,并且包含如上文所定义的B1和B2。

[0308] “能够特异性结合CTLA-4和OX40这两者”意指根据上文对于每一个部分所提供的定义,部分B1特异性结合OX40并且部分B2特异性结合CTLA-4。优选的是,部分B1和部分B2对它们对应的靶标的结合特征在它们作为本发明的多肽的一部分存在时,在与在作为单独实体存在时部分B1和部分B2的所述特征相比时没有变化或基本上没有变化。

[0309] 通常,这意味着所述双特异性分子将具有优选地与在单独存在时B1对OX40的Kd值基本上相同的对OX40的Kd。或者,如果所述双特异性分子具有相对于在单独存在时B1对OX40的Kd增加的对OX40的Kd,则所述增加是增加到不多于10倍,优选地不多于9倍、8倍、7倍、6倍、5倍、4倍、3倍或2倍。所述双特异性分子优选地以小于50×10^{-10}M,更优选地小于25×10^{-10}M,最优选地小于20×10^{-10}M的Kd值结合人类OX40。此外,所述双特异性分子将独立地具有优选地与在单独存在时B2对CTLA4的Kd值基本上相同的对CTLA-4的Kd。或者,如果所述双特异性分子具有相对于在单独存在时B2对CTLA-4的Kd增加的对CTLA-4的Kd,则所述增加是增加到不多于3倍,优选地不多于2倍。所述双特异性分子优选地以小于60×10^{-9}M,更优选地小于25×10^{-9}M,最优选地小于10×10^{-9}M的Kd值结合人类CTLA-4。

[0310] 换句话说,所述双特异性分子可以具有小于50×10^{-10}M、25×10^{-10}M、或20×10^{-10}M的对OX40的Kd,并且独立地具有小于60×10^{-9}M、25×10^{-9}M、或10×10^{-9}M的对CTLA-4的Kd。应当了解的是,对于OX40所述的Kd值中的任一个可以独立地与对于CTLA-4所述的Kd值中的任一个组合以描述给定双特异性分子的结合特征。类似地,OX40结合的任何所述倍数变化可以独立地与CTLA-4结合的任何所述倍数变化组合以描述给定双特异性分子的结合特征。

[0311] 在作为本发明的多肽的部分存在时部分B1和部分B2的结合特征可以通过任何合适的测定来评估。具体来说,上文对于每一个单独的部分所述的测定在B1和B2作为本发明的多肽的部分存在时也可以应用于它们。用于评估本发明的双特异性多肽的结合特征的合

适的测定也阐述于实施例中。

[0312] 当在其中OX40和CTLA-4这两者均高表达的微环境中时,所述双特异性分子强效地激活免疫系统。通常,所述双特异性分子将增加CD4+效应细胞或CD8+效应细胞的活性,或可以降低调节性T细胞(Treg)的活性。在任一种情况下,所述抗体的净效应将是效应T细胞,特别是CD4+效应T细胞的活性增加。当在相同的测定中评估时,双特异性分子通常将诱导效应T细胞的活性增加,所述增加是由结合相同靶标的单特异性药剂的组合所诱导的效应T细胞活性的增加的至少1.5倍或至少1.7倍,更优选地4.5倍,最优选地7倍。

[0313] 用于测定效应T细胞活性变化的方法是公知的并且如先前所述的那样。用于细胞增殖和/或IL-2产生的测定是公知的并且在实施例中举例说明。

[0314] 举例来说,所述多肽可能能够特异性结合CTLA-4和OX40这两者,并且B1可以是对OX40具有特异性的抗体、或其抗原结合片段;并且B2可以是对CTLA-4具有特异性的多肽结合域,所述多肽结合域包含以下各项或由以下各项组成:

[0315] i)SEQ ID NO:3的氨基酸序列;或

[0316] ii)其中在与SEQ ID NO:3的氨基酸序列相比时至少一个氨基酸被改变的氨基酸序列,前提条件是所述结合域以比野生型人类CD86更高的亲和力结合人类CTLA-4。

[0317] 由所述多肽特异性结合的CTLA-4可以是灵长类动物或鼠类,优选地人类CTLA-4,和/或由所述多肽特异性结合的OX40可以是灵长类动物,优选地人类OX40。

[0318] 本发明的多肽的部分B1是抗体、或其抗原结合片段,它通常包含至少一条重链(H)和/或至少一条轻链(L)。本发明的多肽的部分B2可以与B1的任何部分连接,但是通常可以与所述至少一条重链(H)或至少一条轻链(L)连接,优选地在N末端或C末端处连接。本发明的多肽的部分B2可以如此经由任何合适的连接分子(接头)直接或间接连接。

[0319] 部分B1优选地包含至少一条重链(H)和至少一条轻链(L)并且部分B2优选地与所述重链(H)或所述轻链(L)的N末端或C末端连接。B1的示例性抗体由两条相同的重链(H)和两条相同的轻链(L)组成。这样的抗体通常排列成两个臂,它们中的每一个具有被连接成异二聚体的一个H和一个L,并且这两个臂由H链之间的二硫键连接。因此,所述抗体实际上是由两个H-L异二聚体形成的同二聚体。本发明的多肽的部分B2可以与这样的抗体的这两条H链或这两条L链连接、或仅与一条H链连接、或仅与一条L链连接。

[0320] 本发明的多肽因此可以替代地被描述为与对CTLA-4具有特异性的至少一个多肽结合域连接的抗OX40抗体、或其抗原结合片段,所述多肽结合域包含人类野生型CD86的单体可溶性细胞外域或其变体或由人类野生型CD86的单体可溶性细胞外域或其变体组成。B1和B2的结合域可以是本发明的多肽中仅有的结合域。

[0321] 本发明的多肽可以包含根据下式中的任一个排列(按方向N-C书写)的多肽:

[0322] (A)L-(X)n-B2;

[0323] (B)B2-(X)n-L;

[0324] (C)B2-(X)n-H;以及

[0325] (D)H-(X)n-B2;

[0326] 其中H是抗体(即B1)的重链,L是抗体(即B1)的轻链,X是接头并且n是0或1。在接头(X)是肽的情况下,它通常具有氨基酸序列SGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:47)、SGGGGSGGGGSAP(SEQ ID NO:48)、NFSQP(SEQ ID NO:49)、KRTVA(SEQ ID NO:50)或(SG)m,其中m＝1至7。式

(A)至(D)的示意图示于图1中。

[0327] 本发明还提供了一种多肽,所述多肽由根据式(A)至(D)中的任一个排列的多肽组成。所述多肽可以作为单体提供或可以作为多聚蛋白,如抗体的组分存在。所述多肽可以是分离的。这样的多肽的氨基酸序列的实例示于表D中。还示出了编码每一个氨基酸序列的示例性核酸序列。

[0328] 部分B2可以通过任何合适的手段与本发明的多肽的任何部分、或接头连接。举例来说,多肽的各个部分可以通过化学缀合,如以肽键连接。因此,本发明的多肽可以包含融合蛋白或由融合蛋白组成,所述融合蛋白包含B1(或其组成部分)和B2,它们任选地由肽接头连接。在这样的融合蛋白中,B1的一个或多个OX40结合域和B2的一个或多个CTLA-4结合域可以是仅有的结合域。

[0329] 用于使分子与多肽缀合的其它方法是本领域已知的。举例来说,可以使用碳二亚胺缀合(参见Bauminger和Wilchek,1980,Methods Enzymol.70:151-159;其公开内容以引用的方式并入本文)来使多种药剂(包括多柔比星)与抗体或肽缀合。水溶性碳二亚胺1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)对于使功能部分与结合部分缀合是特别有用的。作为另一个实例,缀合可以通过适当反应物的高碘酸钠氧化,继而还原性烷基化;或通过戊二醛交联来实现。然而,应当认识到的是,不论选择哪种方法,应当优选地确定部分B1和部分B2在作为本发明的多肽的部分存在时保留或基本上保留它们的靶标结合特性。

[0330] 可以使用相同的技术使本发明的多肽与另一分子(直接或间接)连接。所述另一分子可以是治疗剂或可检测的标记。合适的治疗剂包括细胞毒性部分或药物。

[0331] 本发明的多肽可以分离的形式或基本上分离的形式提供。基本上分离意指多肽可以基本上,但并非完全与任何周围介质分离。所述多肽可以与不会干扰它们的预期用途的载体或稀释剂混合并且仍被认为是基本上分离的。

[0332] 本发明的示例性多肽可以包含表D中所示的氨基酸序列中的任一个或由其组成。在一个实施方案中,所述多肽包含选自组SEQ ID NO:125至134内的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成,任选地其中所述多肽是作为抗体的组成部分提供的。

[0333] 编码抗体的重链氨基酸序列或轻链氨基酸序列的实例的代表性多核苷酸可以包含表B中所示的核苷酸序列中的任一个或由其组成。编码表D中所示的多肽的代表性多核苷酸可以包含也示于表D中的相应核苷酸序列或由其组成(内含子序列以小写字母示出)。编码部分B2的实例的代表性多核苷酸可以包含如表E中所示的SEQ ID NO:25至43中的任一个或由其组成。

[0334] 本发明的实施方案:针对OX40和CD137的双特异性多肽

[0335] 在本发明的第一个方面的一个替代性实施方案中,所述多肽具有对OX40和CD137具有特异性的结合域。

[0336] 这些结合域如上文所述。

[0337] 实施方案的双特异性多肽:对OX40具有特异性的结合域

[0338] 对OX40具有特异性的结合域如上文所定义。

[0339] 实施方案的双特异性多肽:对CD137具有特异性的结合域

[0340] 对CD137具有特异性的结合域如上文所定义,具有先前所述的功能和结构特征。

[0341] 优选的是,所述抗体是1204/1205,如先前所定义,参考表H和表I的序列。抗CD137

抗体可以与本文所述的特异性抗CD137抗体中的任一种结合相同的表位。优选的是,它与被命名为1204/1205的抗体结合相同的表位。

[0342] 实施方案的双特异性多肽

[0343] 本发明的双特异性抗体能够特异性结合人类CD137和人类OX40这两者。“能够特异性结合CD137和OX40这两者”意指根据上文对于每一个部分所提供的定义,抗OX40部分特异性结合OX40并且抗CD137部分特异性结合CD137。所述双特异性抗体可以包含与如本文所述的任何抗OX40抗体连接的如本文所述的任何抗CD137抗体。优选的是,不同部分对它们对应的靶标的结合特征在它们作为本发明的双特异性抗体的一部分存在时,在与在作为单独实体存在时单个部分的所述特征相比时没有变化或基本上没有变化。

[0344] 通常,这意味着所述双特异性分子将具有优选地与在单独存在时抗OX40抗体对OX40的Kd值基本上相同的对OX40的Kd。或者,如果所述双特异性分子具有相对于在单独存在时抗OX40抗体对OX40的Kd增加的对OX40的Kd,则所述增加是增加到不多于10倍,优选地不多于9倍、8倍、7倍、6倍、5倍、4倍、3倍或2倍。此外,所述双特异性分子将独立地具有优选地与在单独存在时抗CD137抗体对C137的Kd值基本上相同的对CD137的Kd。或者,如果所述双特异性分子具有相对于在单独存在时抗CD137抗体对CD137的Kd增加的对CD137的Kd,则所述增加是增加到不多于10倍,优选地不多于9倍、8倍、7倍、6倍、5倍、4倍、3倍或2倍。

[0345] 应当了解的是,OX40结合的任何倍数变化可以独立地与CD137结合的任何所述的倍数变化组合以描述给定双特异性分子的结合特征。

[0346] 本发明的任何双特异性抗体对CD137或OX40的结合特征可以通过任何合适的测定来评估。具体来说,上文对于每一个单独的部分所述的测定也可以应用于双特异性抗体或可以使用组合测定来评估与这两种靶标的同时结合。用于评估本发明的双特异性多肽的结合特征的合适的测定也阐述于实施例中。

[0347] 本发明的双特异性抗体能够比单独的OX40或CD137的单独激动剂或这样的单独激动剂的组合在更大程度上调节免疫系统的细胞的活性。具体来说,双特异性抗体的施用产生更高水平的T细胞活性。效应T细胞活性的增加也比由单独施用单独的OX40激动剂或CD137激动剂(或其组合)所引起的增加更局限,这是因为所述双特异性多肽仅在其中CD137和OX40这两者均高表达的微环境中发挥最大的作用。肿瘤是这样的微环境。

[0348] OX40和CD137的细胞表面表达谱是部分重叠的,因此,本发明的双特异性抗体可以顺式和反式结合这两种靶标。这可以引起以非FcγR交联依赖性方式经由CD137和OX40的刺激,这是通过在相同细胞上顺式增加受体聚集的水平、或通过在两个细胞之间反式形成人工免疫突触来实现的,后者进而可以使得这两个细胞中受体聚集增强和信号转导增加。总体来说,结果将是非常强效的、肿瘤定向免疫激活以用于产生杀肿瘤活性。

[0349] 本发明的双特异性抗体对免疫系统的细胞的作用的测量可以使用任何合适的测定来实现。举例来说,效应T细胞的增加的活性可以通过如上文关于双特异性抗体的单特异性组分所述的测定来测量,并且包括相对于对照测量在双特异性抗体存在下CD4+T细胞和/或CD8+T细胞的增殖或IL-2产生。相对于对照,增殖或IL-2产生的增加表示细胞激活增加。该类型的典型测定公开于US20080233122的实施例9中。用于细胞增殖和/或IL-2产生的测定是公知的并且也在实施例中举例说明。当在相同的测定中评估时,双特异性分子通常将诱导效应T细胞的活性增加,所述增加是由结合相同靶标的单特异性药剂的组合所诱导的

效应T细胞活性的增加的至少1.5倍或至少2倍,更优选地3倍,最优选地5倍。

[0350] 本发明提供了一种双特异性抗体,所述双特异性抗体包含特异性结合OX40的抗体(抗OX40抗体)和特异性结合CD137的抗体(抗CD137抗体),它们彼此直接或间接连接。“间接连接”意指另一部分(接头)使抗OX40抗体与抗CD137抗体连接。示例性接头包括如SEQ ID NO:47至50或144中的任一个所示的氨基酸序列的肽。序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:144)的肽是特别优选的。

[0351] 抗OX40抗体可以通过任何合适的手段与抗CD137抗体的任何部分、或接头连接。举例来说,多肽的各个部分可以通过化学缀合,如以肽键连接。因此,本发明的多肽可以包含融合蛋白或由融合蛋白组成,所述融合蛋白包含抗OX40抗体(或其抗原结合片段)和抗CD137抗体(或其抗原结合片段),它们任选地由肽接头连接。在这样的融合蛋白中,一个或多个CD137结合域和一个或多个OX40结合域可以是所存在的仅有的结合域。

[0352] 用于使分子与多肽缀合的其它方法是本领域已知的。举例来说,可以使用碳二亚胺缀合(参见Bauminger和Wilchek,1980,Methods Enzymol.70:151-159;其公开内容以引用的方式并入本文)来使多种药剂(包括多柔比星)与抗体或肽缀合。水溶性碳二亚胺1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)对于使功能部分与结合部分缀合是特别有用的。作为另一个实例,缀合可以通过适当反应物的高碘酸钠氧化,继而还原性烷基化;或通过戊二醛交联来实现。然而,应当认识到的是,不论选择哪种方法,应当优选地确定双特异性抗体的抗OX40部分和抗CD137部分在作为本发明的双特异性抗体的部分存在时保留或基本上保留它们的靶标结合特性。

[0353] 可以使用相同的技术使本发明的任何抗体与另一分子(直接或间接)连接。所述另一分子可以是治疗剂或可检测的标记。合适的治疗剂包括细胞毒性部分或药物。

[0354] 本发明的双特异性抗体可以包含以任何合适的形式排列在一起的抗OX40抗体(或其抗原结合片段)和抗CD137抗体(或其抗原结合片段)。应当了解的是,在任何给定的双特异性形式中,抗OX40抗体和抗CD137抗体可以各自独立地是全抗体或其抗原结合部分。不论所用的具体双特异性形式如何,本文所述的双特异性抗体通常可以通过基于OX40结合域(其可以被称为结合域1)的组成和CD137结合域(其可以被称为结合域2)的组成的编号方案来参考。所述编号方案因此通常呈以下形式:OX40结合域(结合域1)的VH1/VL1和CD137结合域(结合域2)的VH2/VL2,在一起写成VH1/VL1-VH2/VL2。因此,例如,被称为1164/1135-1204/1205的双特异性抗体包含由VH序列1164和VL序列1135组成的至少一个OX40结合域(即1164/1135＝VH1/VL1);以及由VH序列1204和VL序列1205组成的至少一个CD137结合域(即1204/1205＝VH2/VL2)。应当了解的是,该编号方案并不反映所述双特异性抗体中存在的结合域的总数,也不反映所述双特异性抗体中任何恒定区的存在或不存在,这两方面都是由所使用的双特异性抗体的具体形式决定的。结合域的总数和恒定区的存在或不存在可以根据本领域已知的任何合适的双特异性抗体形式。

[0355] 双特异性抗体的许多合适的形式是本领域已知的并且本发明的双特异性抗体可以呈这些形式中的任一种。合适的形式包括图1和图19中所述的那些(还参见Kontermann和Brinkmann,2015,Drug Discov Today.838-847;其公开内容以引用的方式并入本文)。

[0356] 在图19中,恒定区是以填充的淡灰色示出的;可变重链区VH1是以方格黑白色示出的;可变轻链区VL1是以填充的白色示出的;可变重链区VH2是以填充的黑色示出的;并且可

变轻链区VL2是以带有对角线的白色示出的。因此,OX40结合域(被称为结合域1)通常被表示为一对方格黑白色结构域和填充的白色结构域;CD137结合域(被称为结合域2)通常被表示为一对填充的黑色结构域和带有对角线的白色结构域。然而,在所示的所有形式中,应当了解的是,结合域1和结合域2可以交换。也就是说,OX40结合域可以存在于图19中对于CD137结构域所示的任何位置处,反之亦然。

[0357] 双特异性抗体的优选形式是kih或“杵入臼”排列,它是图19的第二行中所示的第一个。在该排列中,每一种抗体的重链的CH3结构域被突变成允许来自抗OX40抗体的重链与来自抗CD137抗体的重链之间的异二聚化。每一条重链与它相应的轻链缔合以形成一个完整的OX40结合域和一个完整的CD137结合域。可以对重链CH1区进行修饰以促进与正确轻链的缔合。Kih形式的双特异性抗体是本领域公知的。参见例如Ridgway等,1996;Protein Eng 9:617-621,该文献的公开内容以引用的方式并入本文。

[0358] 本发明的双特异性抗体的另一种优选的形式是$scFv_2$-Fc形式,它是图19的第二行中所示的第二个。在该排列中,对每一种靶标具有特异性的一个scFv与恒定免疫球蛋白结构域融合。单链可以与重链的Fc区融合,一条与Fc区的N末端特异性融合并且另一条与Fc区的C末端特异性融合(Park等,2000,Mol Immunol 37(18):1123-30;其公开内容以引用的方式并入本文)。

[0359] 本发明的双特异性抗体的另一种优选形式是BITE/$scFv_2$形式,它是图19的第二行中所示的第三种形式。在这种排列中,两个scFv(一个对OX40具有特异性并且另一个对CD137具有特异性)与接头融合在一起(Brischwein等,2007,J Immunother 30(8):798-807;其公开内容以引用的方式并入本文)。所述接头可以任选地包括增加溶解度和血清半衰期的蛋白质,如人血清白蛋白(HSA),从而形成scFv-HSA-scFv双特异性抗体,如图19的第四行中所示。

[0360] 本发明的双特异性抗体的另一种优选形式是双可变域(DVD)免疫球蛋白,它是图19的第二行中所示的第四种形式。在这种排列中,第二可变域(VL2)与第一可变轻链(VL1)融合,并且第二可变重链(VH2)与IgG分子的第一可变重链(VH1)融合。VH1和VL1形成结合位点1并且VH2和VL2形成结合位点2,从而形成双特异性抗体(Wu,2007,Nat Biotechnol25(11):1290-7;其公开内容以引用的方式并入本文)。

[0361] 本发明的双特异性抗体的另一种优选形式是双亲和重靶向(DART)形式,其中用短的肽接头使VH1与VL2融合并且使VH2与VL1融合,从而迫使它们形成VH1/VL1和VH2/VL2结合位点。这种构建体可以通过在结合位点之间形成二硫桥来稳定化。DART形式可以与IgG Fc结构域融合,从而形成一价双特异性抗体(DART-Fc)或二价双特异性抗体($DART_2$-Fc)(Moore等,2011,Blood 117(17):4542-51)。DART形式、DART-Fc形式以及$DART_2$-Fc形式示于图19的第三行中。

[0362] 本发明的双特异性抗体的另一种优选形式是由对接和锁定技术(dock and lock technology,DNL)产生的双特异性抗体。cAMP依赖性蛋白激酶A和A激酶锚定蛋白可以与针对每一种靶标的抗体、Fab片段或scFv融合,从而产生多价双特异性抗体,例如DNL-Fab_3(Chang等,2007,Clin Cancer Res13(18Pt 2):5586s-5591s,如图19的第四行中所示;其公开内容以引用的方式并入本文)。

[0363] 本发明的双特异性抗体的特别优选的形式是scFv-IgG形式。该形式的四种不同的

可能排列示于图19的顶行中。如图19中所示,在scFv-IgG形式中,抗OX40抗体是全IgG分子并且抗CD137抗体是在四个一般位置(重链恒定区;轻链恒定区;重链可变区;轻链可变区)中的任一个处与抗OX40抗体连接的scFv抗体。在每种情况下,还设想了相反的排列。也就是说,抗CD137抗体是全IgG并且抗OX40抗体是在四个一般位置中的任一个处与抗CD137抗体连接的scFv。在scFv-IgG形式中,全IgG分子可以与scFv直接连接或可以经由接头间接连接。示例性接头包括如SEQ ID NO:47至50或144中的任一个所示的氨基酸序列的肽,序列GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:144)的肽是特别优选的。

[0364] 在图19中所示的第一个scFv-IgG排列(图的顶部左侧)中,双特异性抗体包含多肽链的两个拷贝,所述多肽链包含重链可变序列VH1(方格黑白色),所述VH1与重链恒定序列(Hc;填充的灰色)连接,所述重链恒定序列与scFv序列连接(任选地经由接头),所述scFv序列由重链可变序列VH2(填充的黑色)和轻链可变序列VL2(带有对角线的白色)组成。该链可以被称为VH1-Hc-VH2/VL2(按N末端-C末端的顺序)。所述双特异性抗体还包含更小链的两个拷贝,该链包含轻链可变序列VL1(填充的白色),所述VL1与轻链恒定序列(Lc;填充的灰色)连接,可以被称为VL1-Lc(按N末端-C末端的顺序)。图19中所示的替代scFv-IgG排列也包含各自两个拷贝的两条不同的链,它们可以类似方式描述。因此,在图22的顶行中从左向右阅读,第二个排列包含两条VH1-Hc链和两条VL1-Lc-VH2/VL2链。第三个排列包含两条VH1/VH2-VH1-Hc链和两条VL1-Lc链。第四个排列包含两条VH1-Hc链和两条VH1/VH2-VL1-Lc链。

[0365] 本发明的双特异性抗体的最优选的scFv-IgG形式是图19中所示的第一个scFv-IgG排列(图的顶部左侧)。来自该scFv-IgG排列的类型VH1-Hc-VH2/VL2的多肽链的示例性氨基酸序列示于表F中并且用于实施例的双特异性分子中。在每种情况下,对于氨基酸序列,加下划线/粗体序列是VH1,斜体序列是重链恒定序列Hc(通常是所示序列中的IgG1恒定域,但是这可以被任何合适的IgG恒定域,如本文公开的那些置换),加下划线序列是任选的接头,粗体序列是VH2并且粗斜体序列是VL2。编码所述多肽链的相应示例性核苷酸序列也示于表F中。所述核苷酸序列包括内含子。来自该scFv-IgG排列的类型VL1-Lc的多肽链的示例性氨基酸序列示于表G中并且用于实施例的双特异性分子中。在每种情况下,对于氨基酸序列,加下划线/粗体序列是VL1并且斜体序列是轻链恒定序列Lc(通常是κ,但是可以被任何合适的轻链恒定区置换)。编码所述多肽链的相应示例性核苷酸序列也示于表G中。

[0366] 本发明提供了一种单独的或优选地作为单特异性抗体或双特异性抗体的一部分的多肽,所述多肽包含表F和表G中所示的氨基酸序列中的任一个或由其组成。在表F和表G中所示的所有序列中,对应于重链恒定区或轻链恒定区的序列是示例性的并且可以被任何其它合适的重链恒定区序列或轻链恒定区序列置换。优选的重链恒定区序列和轻链恒定区序列是SEQ ID NO:135、136、137、138以及139的那些。

[0367] 本发明的双特异性抗体或单特异性抗体可以分离的形式或基本上分离的形式提供。基本上分离意指多肽可以基本上,但并非完全与任何周围介质分离。所述多肽可以与不会干扰它们的预期用途的载体或稀释剂混合并且仍被认为是基本上分离的。

[0368] 本发明的抗体可以通过任何合适的手段产生。举例来说,所述抗体的全部或部分可以由包含编码所述多肽的核苷酸的细胞表达为融合蛋白。

[0369] 或者,单个部分可以单独产生,然后连接在一起。连接可以通过任何合适的手段,

例如使用上文所述的化学缀合方法和接头来实现。单个部分的单独产生可以通过任何合适的手段来实现。例如通过任选地在单独的细胞中从单独的核苷酸表达,如下文更详细地解释的那样。

[0370] 编码本发明的抗体的全部或部分的代表性多核苷酸可以包含表B、表F、表G以及表H中所示的核苷酸序列中的任一个或由其组成。合适的多核苷酸可以替代地是这些序列中的任一个的变体,如上文所定义。

[0371] 本发明的另外的方面

[0372] 本发明的第二个方面包括根据本发明的第一个方面的双特异性多肽,所述双特异性多肽用于在个体中治疗或预防疾病或病况的方法中,如上文所述。

[0373] 本发明的第三个方面是一种在个体中治疗或预防疾病或病况的方法,所述方法包括向个体施用根据本发明的第一个方面或第二个方面的双特异性多肽,如上文所述。

[0374] 本发明的一个实施方案是根据本发明的第二个方面的双特异性多肽或根据本发明的第三个方面的方法,其中所述疾病或病况是癌症并且任选地其中所述个体是人类。

[0375] 在另一个实施方案中,所述方法包括全身或局部,如在肿瘤部位处或向肿瘤引流淋巴结中施用所述双特异性抗体,如上文所述。

[0376] 所述癌症可以是前列腺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、白血病、急性成淋巴细胞性白血病、黑色素瘤、膀胱癌、胃癌、头颈部癌、肝癌、皮肤癌、淋巴瘤或成胶质细胞瘤。

[0377] 本发明的第四个方面是编码根据本发明的第一个方面或第二个方面的双特异性多肽的至少一条多肽链的多核苷酸,如上文所述。

[0378] 本发明的第五个方面是一种组合物,所述组合物包含根据本发明的第一个方面或第二个方面的双特异性多肽和至少一种药学上可接受的稀释剂或载体。

[0379] 在本发明的一个实施方案中,根据实施方案的第一个方面或第二个方面的多肽与另外的治疗部分缀合。

[0380] 本发明的第六个方面是对CD137具有特异性的抗体,所述抗体如先前所定义。

[0381] 本发明的实施方案

[0382] 本发明的实施方案在以下段落中描述:

[0383] 1.一种能够特异性结合CTLA-4和OX40这两者的多肽,所述多肽包含B1和B2,其中:

[0384] B1是对OX40具有特异性的抗体、或其抗原结合片段;并且

[0385] B2是对CTLA-4具有特异性的多肽结合域,所述多肽结合域包含以下各项或由以下各项组成:

[0386] i)SEQ ID NO:3的氨基酸序列;或

[0387] ii)其中在与SEQ ID NO:3的氨基酸序列相比时至少一个氨基酸被改变的氨基酸序列,前提条件是所述结合域以比野生型人类CD86更高的亲和力结合人类CTLA-4。

[0388] 2.根据段落1的多肽,其中所述由所述多肽特异性结合的CTLA-4是灵长类动物或鼠类,优选地人类CTLA-4,和/或其中所述由所述多肽特异性结合的OX40是灵长类动物,优选地人类OX40。

[0389] 3.根据段落1或段落2的多肽,其中B1包含至少一条重链(H)和/或至少一条轻链(L)并且B2与所述至少一条重链(H)或至少一条轻链(L)连接。

[0390] 4.根据段落3的多肽,其中B1包含:

[0391] -至少一条重链(H)和至少一条轻链(L)并且B2与所述重链或所述轻链连接;或

[0392] -两条相同的重链(H)和两条相同的轻链(L)并且B2与这两条重链或这两条轻链连接。

[0393] 5.根据前述段落中的任一个的多肽,所述多肽包含根据下式中的任一个排列的多肽链或由所述多肽链组成,所述式是按方向N-C书写的:

[0394] (A)L-(X)n-B2;

[0395] (B)B2-(X)n-L;

[0396] (C)B2-(X)n-H;

[0397] (D)H-(X)n-B2;

[0398] 其中X是接头并且n是0或1。

[0399] 6.根据段落5的多肽,其中X是具有氨基酸序列SGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:47)、SGGGGSGGGGSAP(SEQ ID NO:48)、NFSQP(SEQ ID NO:49)、KRTVA(SEQ ID NO:50)或(SG)m的肽,其中m=1至7。

[0400] 7.根据前述段落中的任一个的多肽,所述多肽以小于50×10^{-10}M、25×10^{-10}M、或20×10^{-10}M的Kd结合人类OX40和/或以小于60×10^{-9}M、25×10^{-9}M、或10×10^{-9}M的Kd值结合人类CTLA-4。

[0401] 8.根据前述段落中的任一个的多肽,所述多肽诱导效应T细胞,优选地CD4+效应T细胞的活性增加,任选地其中所述增加是由作为单独的分子向T细胞施用的B1和B2的组合所诱导的效应T细胞活性增加的至少1.5倍、4.5倍或7倍。

[0402] 9.根据段落8的多肽,其中T细胞活性的所述增加是T细胞的增殖和/或IL-2产生的增加。

[0403] 10.根据前述段落中的任一个的多肽,其中当与SEQ ID NO:3的氨基酸序列相比时,所述B2(ii)的氨基酸序列中的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个氨基酸被取代;任选地其中与SEQ ID NO:3的氨基酸序列相比,不存在插入或缺失。

[0404] 11.根据段落10的多肽,其中所述第一结合域的所述氨基酸序列中的所述氨基酸取代中的至少一个处于位置122处,并且任选地其中所述氨基酸序列还在位置107、121以及125中的至少一个处被取代。

[0405] 12.根据前述段落中的任一个的多肽,其中所述B2的氨基酸序列包含选自SEQ ID NO:8、6、7以及9至24中的任一个的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成。

[0406] 13.根据前述段落中的任一个的多肽,其中B1在独立于B2存在时表现出以下功能特征中的至少一个:

[0407] I.以小于10×10^{-10}M,更优选地小于5×10^{-10}M的K_D值结合人类OX40;

[0408] II.不结合鼠类OX40;以及

[0409] III.不结合其它人类TNFR超家族成员,例如人类CD137或CD40。

[0410] 14.根据前述段落中的任一个的多肽,其中B1包含独立地选自以下各项的任一个、两个、三个、四个、五个或所有六个特征:

[0411] (a)重链CDR1序列,所述序列具有8个氨基酸的长度并且包含共有序列:“G、F、T、F、G/Y/S、G/Y/S、Y/S、Y/S/A”;

[0412] (b)重链CDR2序列,所述序列具有8个氨基酸的长度并且包含共有序列:“I、G/Y/S/T、G/S/Y、S/Y、G/S/Y、G/S/Y、G/S/Y、T”;

[0413] (c)重链CDR3序列,所述序列具有9个至17个氨基酸的长度并且包含共有序列:“A、R、G/Y/S/H、G/Y/F/V/D、G/Y/P/F、-/H/S、-/N/D/H、-/Y/G、-/Y、-/Y、-/W/A/V、-/A/Y、-/D/A/Y/G/H/N、Y/S/W/A/T、L/M/I/F、D、Y”;

[0414] (d)轻链CDR1序列,所述序列由序列:“Q、S、I、S、S、Y”组成;

[0415] (e)轻链CDR2序列,所述序列由序列:“A、A、S”组成;

[0416] (f)轻链CDR3序列,所述序列具有8个至10个氨基酸的长度并且包含共有序列:“Q、Q、S/Y/G、-/Y/H/G、-/S/Y/G/D、S/Y/G/D、S/Y/G/T、P/L、Y/S/H/L/F、T”;

[0417] 其中(c)的重链CDR3序列优选地是具有10个氨基酸的长度并且包含共有序列“A、R、Y/H、D、Y、A/Y/G、S/W/A、M/L、D、Y”的序列或具有11个氨基酸的长度并且包含共有序列“A、R、G/Y、V/F/Y、P、H、G/Y/H、Y、F/I、D、Y”的CDR3序列;并且

[0418] (f)的轻链CDR3序列优选地由序列“Q、Q、S、Y、S、T、P、Y、T”组成。

[0419] 15.根据前述段落中的任一个的多肽,其中B1包含如表A(1)中所示的VH序列的所有三个重链CDR序列和/或如表A(2)中所示的VL序列的所有三个轻链CDR序列,或其中B1包含如表B中所示的重链VH序列和/或轻链VL序列。

[0420] 16.根据前述段落中的任一个的多肽,其中B1包含具有11个氨基酸的长度并且包含共有序列“A、R、G/Y、V/F/Y、P、H、G/Y/H、Y、F/I、D、Y”的重链CDR3序列;以及SEQ ID NO:97(如表B中所示的1135)的轻链VL序列,任选地其中所述SEQ ID NO:97的轻链VL序列作为SEQ ID NO:129(如表D中所示的1141)的更长序列的一部分存在。

[0421] 17.根据前述段落中的任一个的多肽,其中B1包含人类Fc区或所述区域的变体,其中所述区域是IgG1区、IgG2区、IgG3区或IgG4区,优选地IgG1区或IgG4区。

[0422] 18.根据前述段落中的任一个的多肽,所述多肽包含SEQ ID NO:125至134中的任一个的氨基酸序列或由所述氨基酸序列组成,任选地其中所述多肽是作为抗体的组成部分提供的。

[0423] 19.根据前述段落中的任一个的多肽,所述多肽用于在个体中治疗或预防疾病或病况的方法中。

[0424] 20.一种在个体中治疗或预防疾病或病况的方法,所述方法包括向个体施用根据前述段落中的任一个的多肽。

[0425] 21.根据段落19的多肽或根据段落20的方法,其中所述疾病或病况是癌症并且任选地其中所述个体是人类。

[0426] 22.根据段落21的多肽或方法,其中所述方法包括全身或局部,如在肿瘤部位处或向肿瘤引流淋巴结中施用所述多肽。

[0427] 23.根据段落21或段落22的多肽或方法,其中所述癌症是前列腺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、白血病、急性成淋巴细胞性白血病、黑色素瘤、膀胱癌、胃癌、头颈部癌、肝癌、皮肤癌、淋巴瘤或成胶质细胞瘤。

[0428] 24.一种多核苷酸,所述多核苷酸编码根据段落1至18中的任一个的多肽。

[0429] 25.根据段落1至18中的任一个的多肽,所述多肽与另外的治疗部分缀合。

[0430] 26.一种组合物,所述组合物包含根据段落1至18中的任一个的多肽以及至少一种药学上可接受的稀释剂或载体。

[0431] 另外的不同实施方案在以下段落中描述:

[0432] 1.一种双特异性抗体,所述双特异性抗体包含特异性结合OX40的抗体(抗OX40抗体)和特异性结合CD137的抗体(抗CD137抗体),它们彼此直接或间接连接。

[0433] 2.根据段落1的双特异性抗体,其中所述特异性结合的CD137是灵长类动物或鼠类,优选地人类CD137,和/或其中所述特异性结合的OX40是灵长类动物,优选地人类OX40。

[0434] 3.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,所述双特异性抗体以小于50×10^{-10}M、25×10^{-10}M、或20×10^{-10}M的Kd结合人类OX40和/或以小于10×10^{-9}M、4×10^{-9}M、或1.2×10^{-9}M的Kd值结合人类CD137。

[0435] 4.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,所述双特异性抗体诱导效应T细胞的活性增加,任选地其中所述增加是由作为单独的分子向T细胞施用的相应单特异性抗体的组合所诱导的效应T细胞的活性增加的至少1.5倍、2倍、3倍或5倍。

[0436] 5.根据段落4的双特异性抗体,其中T细胞活性的所述增加是T细胞的增殖和/或IL-2产生和/或IFN-γ产生的增加,任选地其中所述T细胞是CD4+T细胞或CD8+T细胞。

[0437] 6.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,其中所述抗OX40抗体和所述抗CD137抗体彼此经由接头间接连接,所述接头是以下氨基酸序列的肽:GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:144)、SGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:47)、SGGGGSGGGGSAP(SEQ ID NO:48)、NFSQP(SEQ ID NO:49)、KRTVA(SEQ ID NO:50)或(SG)m,其中m＝1至7。

[0438] 7.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,所述双特异性抗体是scFv-IgG形式的双特异性抗体。

[0439] 8.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,其中所述抗OX40抗体在独立于所述抗CD137抗体存在时表现出以下功能特征中的至少一个:

[0440] I.以小于10×10^{-10}M,更优选地小于5×10^{-10}M的K_D值结合人类OX40;

[0441] II.不结合鼠类OX40;以及

[0442] III.不结合其它人类TNFR超家族成员,例如人类CD137或CD40。

[0443] 9.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,其中所述抗OX40抗体包含独立地选自以下各项的任一个、两个、三个、四个、五个或所有六个特征:

[0444] (a)重链CDR1序列,所述序列具有8个氨基酸的长度并且包含共有序列:“G、F、T、F、G/Y/S、G/Y/S、Y/S、Y/S/A”;

[0445] (b)重链CDR2序列,所述序列具有8个氨基酸的长度并且包含共有序列:“I、G/Y/S/T、G/S/Y、S/Y、G/S/Y、G/S/Y、G/S/Y、T”;

[0446] (c)重链CDR3序列,所述序列具有9个至17个氨基酸的长度并且包含共有序列:“A、R、G/Y/S/H、G/Y/F/V/D、G/Y/P/F、-/H/S、-/N/D/H、-/Y/G、-/Y、-/Y、-/W/A/V、-/A/Y、-/D/A/Y/G/H/N、Y/S/W/A/T、L/M/I/F、D、Y”;

[0447] (d)轻链CDR1序列,所述序列由序列:“Q、S、I、S、S、Y”组成;

[0448] (e)轻链CDR2序列,所述序列由序列:“A、A、S”组成;

[0449] (f)轻链CDR3序列,所述序列具有8个至10个氨基酸的长度并且包含共有序列:“Q、Q、S/Y/G、-/Y/H/G、-/S/Y/G/D、S/Y/G/D、S/Y/G/T、P/L、Y/S/H/L/F、T”;

[0450] 其中(c)的重链CDR3序列优选地是具有10个氨基酸的长度并且包含共有序列“A、R、Y/H、D、Y、A/Y/G、S/W/A、M/L、D、Y”的序列或具有11个氨基酸的长度并且包含共有序列“A、R、G/Y、V/F/Y、P、H、G/Y/H、Y、F/I、D、Y”的CDR3序列;并且

[0451] (f)的轻链CDR3序列优选地由序列“Q、Q、S、Y、S、T、P、Y、T”组成。

[0452] 10.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,其中所述抗OX40抗体包含如表A(1)中所示的VH序列的所有三个重链CDR序列和/或如表A(2)中所示的VL序列的所有三个轻链CDR序列,或其中所述抗OX40抗体包含如表B中所示的重链VH序列和/或轻链VL序列。

[0453] 11.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,其中所述抗OX40抗体包含具有11个氨基酸的长度并且包含共有序列“A、R、G/Y、V/F/Y、P、H、G/Y/H、Y、F/I、D、Y”的重链CDR3序列;以及SEQ ID NO:97(如表B中所示的1135)的轻链VL序列,任选地其中所述SEQ ID NO:97的轻链VL序列作为SEQ ID NO:129(如表D中所示的1141)的更长序列的一部分存在。

[0454] 12.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,其中所述抗OX40抗体在独立于所述抗CD137抗体存在时与如段落8至11中的任一个中所限定的抗OX40抗体竞争结合OX40。

[0455] 13.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,其中所述抗CD137抗体在独立于所述抗OX40抗体存在时表现出以下功能特征中的至少一个:

[0456] I.以小于2×10^{-9}M,更优选地小于1.2×10^{-9}M的K_D值结合人类CD137;以及

[0457] II.在体外引起CD8+T细胞活性增加的能力,任选地其中所述活性增加是所述T细胞的增殖和/或IL-2产生和/或IFN-γ产生的增加。

[0458] 14.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,其中所述抗CD137抗体包含如表I(1)的第一行中所示的VH序列的所有三个重链CDR序列和/或如表I(2)的第一行中所示的VL序列的所有三个轻链CDR序列,或其中所述抗CD137抗体包含如表H的SEQ ID NO:177-180所示的重链VH序列和/或轻链VL序列。

[0459] 15.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,其中所述抗CD137抗体在独立于所述抗OX40抗体存在时与如段落14中所限定的抗CD137抗体竞争结合CD137。

[0460] 16.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,其中所述抗OX40抗体和/或所述抗CD137抗体包含人类Fc区或所述区域的变体,其中所述区域是IgG1区、IgG2区、IgG3区或IgG4区,优选地IgG1区或IgG4区。

[0461] 17.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,所述双特异性抗体包含SEQ ID NO:149、151、153、155、157、159、161或163中的任一个的氨基酸序列。

[0462] 18.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,所述双特异性抗体包含SEQ ID No:165、167、169、171或173中的任一个的氨基酸序列。

[0463] 19.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,所述双特异性抗体包含以下氨基酸序列:

[0464] -SEQ ID NO:165以及SEQ ID NO:149、153、159和163中的任一个;或

[0465] -SEQ ID NO:167和SEQ ID NO:151;或

[0466] -SEQ ID NO:169和SEQ ID NO:155;或

[0467] -SEQ ID NO:171和SEQ ID NO:157;或

[0468] -SEQ ID NO:173和SEQ ID NO:161。

[0469] 20.根据前述段落中的任一个的双特异性抗体,所述双特异性抗体用于在个体中

治疗或预防疾病或病况的方法中。

[0470] 21.一种在个体中治疗或预防疾病或病况的方法,所述方法包括向个体施用根据前述段落中的任一个的双特异性抗体。

[0471] 22.根据段落20的双特异性抗体或根据段落21的方法,其中所述疾病或病况是癌症并且任选地其中所述个体是人类。

[0472] 23.根据段落22的双特异性抗体或方法,其中所述方法包括全身或局部,如在肿瘤部位处或向肿瘤引流淋巴结中施用所述双特异性抗体。

[0473] 24.根据段落22或段落23的双特异性抗体或方法,其中所述癌症是前列腺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、宫颈癌、横纹肌肉瘤、成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、白血病、急性成淋巴细胞性白血病、黑色素瘤、膀胱癌、胃癌、头颈部癌、肝癌、皮肤癌、淋巴瘤或成胶质细胞瘤。

[0474] 25.一种多核苷酸,所述多核苷酸编码根据段落1至20中的任一个的双特异性抗体的至少一条多肽链。

[0475] 26.一种组合物,所述组合物包含根据段落1至20中的任一个的双特异性抗体以及至少一种药学上可接受的稀释剂或载体。

[0476] 27.一种对CD137具有特异性的抗体,所述抗体如段落13至15中的任一个中所限定。

附图说明

[0477] 现在将参考以下附图描述体现本发明的某些方面的优选的非限制性实施例:

[0478] 图1示出了本发明的双特异性多肽的示例性排列的结构的示意图。抗OX40抗体可变域以黑色填充;恒定域以白色填充。CTLA-A结合域以对角线加阴影。

[0479] 图2示出了如通过ELISA结合测定所测定的本发明的多肽的CTLA-4结合域的CTLA-4结合特性。

[0480] 图3示出了如通过ELISA抑制测定所测定的本发明的多肽的CTLA-4结合域的CTLA-4结合特性。

[0481] 图4提供了本文所公开的人类野生型CD86氨基酸序列的示意图。(A)是没有N末端信号序列的人类CD86的单体可溶性细胞外域的氨基酸序列(SEQ ID NO:3);(B)是包括N末端信号序列的人类野生型CD86的单体细胞外和跨膜结构域的氨基酸序列(SEQ ID NO:4);(C)是人类CD86的全长氨基酸序列(基因库ABK41931.1;SEQ ID NO:44)。A中的序列可以任选地缺少N末端处,即位置24和25处的丙氨酸和脯氨酸(以粗体示出)。B和C中的信号序列加下划线。氨基酸位置的编号是基于SEQ ID NO:4和44,从N末端开始。

[0482] 图5示出了抑制ELISA的结果,所述结果表明本发明的多肽的CTLA-4结合域对人类CTLA-4和鼠类CTLA-4这两者均具有类似量值的结合亲和力。

[0483] 图6是如通过表面等离子体共振所测定的示例性抗OX40抗体的解离速率常数与缔合速率常数的关系图。

[0484] 图7示出了通过流式细胞术测量的示例性抗OX40抗体与在CHO细胞上过表达的人类OX40的结合。

[0485] 图8示出了当在体外与不同的示例性抗OX40抗体一起孵育时T细胞的IL-2产生的

水平。y轴是测试抗体的IL-2产生的最高值/参考抗体的最高值的比率。示出了来自至少4个供体的平均值和SEM值。

[0486] 图9示出了示例性双特异性分子与单独的靶标OX40和CTLA4的结合的ELISA测定的结果。

[0487] 图10示出了示例性双特异性分子与OX40和CTLA4这两者的结合的表面等离子体共振分析的结果。使不同的双特异性抗体在传感器上通过(开始由I指示)。在表面接近饱和时,施加缓冲液(II),并且随后使CTLA-4(III)在传感器表面上通过,从而产生第二缔合阶段,由全线表示。在三分钟之后,施加缓冲液(IV),并且随后的解离阶段反映了CTLA-4和OX40Ab这两者的解离。作为对照,仅添加缓冲液,而不添加CTLA-4,由虚线表示。

[0488] 图11示出了ELISA测定的结果,所述结果显示示例性双特异性分子同时与OX40和CTLA-4这两者的结合。

[0489] 图12示出了当在体外与滴定系列中不同的示例性双特异性分子一起孵育时T细胞的IL-2产生的水平:A)1164/1141和1166/1141;B)1168/1141和1170/1263;C)1514/1581和1520/1141;D)1526/1585和1542/1141;或针对每一种靶标的两种相应的单特异性抗体(单克隆OX40抗体或与同种型IgG抗体偶联的CTLA-4结合域:1756/1757)的组合。在包被有CD3(UCHT1)和CTLA-4(Orencia)的U形非组织培养处理的96孔板中进行所述测定。呈现了来自4个供体的平均值。

[0490] 图13示出了当在体外与1.49nM的不同示例性双特异性分子或针对每一种靶标的相应单特异性抗体(抗OX40 mAb或与同种型抗体偶联的CTLA-4结构域:1756/1757)的组合一起孵育时T细胞的IL-2产生的水平。在存在或不存在CTLA-4(Orencia)的情况下(用+或-指示),在包被有抗CD3(UCHT1)的U形非组织培养处理的96孔板中进行所述测定。呈现了来自4个供体的平均值和SD。

[0491] 图14示出了通过流式细胞术测量的示例性抗CD137抗体1204/1205与在CHO细胞上过表达的人类CD137和食蟹猴CD137的结合。

[0492] 图15示出了在CD8 T细胞激动剂测定中与参考抗体111/112相比示例性抗CD137抗体1204/1205的IFNγ产生的归一化的刺激指数。

[0493] 图16示出了当在体外与滴定系列中不同的示例性双特异性分子一起孵育时T细胞的IL-2产生的水平:A)1164/1135-1204/1205;B)1166/1167-1204/1205;C)1168/1135-1204/1205;D)1170/1171-1204/1205;E)1482/1483-1204/1205;F)1520/1135-1204/1205;G)1526/1527-1204/1205;H)1542/1135-1204/1205;或针对每一种靶标的两种相应的单特异性抗体的组合。在所有实验中使用同种型对照1188/1187(IgG1)作为阴性对照。在包被有抗CD3抗体(UCHT1)的U形非组织培养处理的96孔板中将细胞培养72小时。呈现了2个供体的平均IL-2水平。

[0494] 图17示出了与针对每一种靶标的相应单特异性抗体:抗OX40 mAb1164/1135或mAb抗CD137 1204/1205或同种型对照1188/1187(IgG1)相比,当在体外与1nM的示例性双特异性分子1164/1135-1204/1205一起孵育时外周血单核细胞的IL-2产生的水平。在包被有抗CD3抗体(UCHT1)的U形非组织培养处理的96孔板中将细胞培养48小时。呈现了2个供体的平均IL-2水平。

[0495] 图18示出了ELISA测定的结果,所述结果显示示例性双特异性分子同时与OX40和

CD137这两者的结合。

[0496] 图19示出了本发明的双特异性抗体的示例性形式的结构的示意图。在每一种形式中,恒定区是以填充的淡灰色示出的;可变重链区VH1是以方格黑白色示出的;可变轻链区VL1是以填充的白色示出的;可变重链区VH2是以填充的黑色示出的;并且可变轻链区VL2是以带有对角线的白色示出的。OX40结合域(结合域1)通常被表示为一对方格黑白色结构域和填充的白色结构域(VH1/VL1);CD137结合域(结合域2)通常被表示为一对填充的黑色结构域和带有对角线的白色结构域(VH2/VL2)。然而,在所示的所有形式中,应当了解的是,结合域1和结合域2可以交换。也就是说,OX40结合域可以存在于该图中对于CD137结构域所示的位置处,反之亦然。此外,结合域2可以按不同的可变重链和轻链顺序,即按VH2/VL2或VL2/VH2顺序存在。

[0497] 图20示出了不同的CD137抗体与在细胞上表达的人类CD137和食蟹猴CD137的结合并且这是通过流式细胞术测量的。

[0498] 图21示出了人类/小鼠CD137嵌合体的概述(小鼠序列＝黑线,人类序列＝白线)。

[0499] 图22示出了来自其中评价阻断CD137L结合的能力的实施例的结果。100％结合反映了没有阻断。低于100％的信号反映了结合的阻断(从左向右,抗体浓度是0.25μg/ml、2.5μg/ml以及25μg/ml)。

[0500] 图23示出了如通过IFNγ释放所测量的单特异性CD137抗体刺激CD8 T细胞的能力。

[0501] 图24示出了来自双重ELISA的结果。将CD137包被到ELISA孔中并且添加不同浓度的双特异性抗体。使用生物素化的CTLA-4检测结合。

[0502] 图25示出了从用1.5nM的CD137-CTLA4双特异性抗体或仅具有CTLA-4结合的同种型对照刺激的人类CD8阳性T细胞测量的上清液中的IFNγ水平。在存在或不存在CTLA-4的情况下,在包被有CD3的板上进行所述测定。

[0503] 图26示出了从用CD137-CTLA4双特异性抗体(以不同的浓度)或仅具有CTLA-4结合的同种型对照刺激的人类CD8阳性T细胞测量的上清液中IFNγ水平的完全稀释曲线。在CTLA-4存在下,在包被有CD3的板上进行所述测定。

[0504] 图27示出了与由靶向CTLA-4和OX40的示例性双特异性抗体诱导的ADCC相比,单独和组合的单特异性CTLA-4结合分子(具有CTLA-4结合部分,即结构域的对照IgG)和OX40结合分子(1166/1167)在不同的浓度下对ADCC的诱导。

[0505] 图28:将表达CTLA-4和OX40这两者的CHO细胞用递减浓度的1166/1261、或两种单特异性结合剂1166/1167(OX40特异性单克隆抗体)和具有CTLA-4结合部分的对照IgG(单特异性CTLA4结合IgG融合蛋白)(200nM-0.0034nM)染色,继而用PE缀合的抗人类IgG染色。使用流式细胞术检测荧光。'Ctr IgG'是阴性同种型对照。

[0506] 图29:将HEK-CTLA4和CHO-OX40分别用PKH26和PKH67染色并且与1166/1261或两种单特异性OX40结合分子和CTLA-4结合分子(1166/1167和具有CTLA-4结合部分的对照IgG)的组合一起孵育。使用流式细胞术定量双阳性/聚集细胞的百分比(代表性实验)。

[0507] 图30:在施用后的不同时间点测量的双特异性OX40-CTLA-4抗体1166/1261和单特异性OX40抗体1166/1167的血浆水平。使用两种不同的ELISA方法,即ELISA-1,其中将OX40包被到孔上并且使用抗Fc检测结合;以及ELISA-2,其中将OX40包被到孔上并且使用生物素化的CTLA-4进行检测。

[0508] 图31:在第0天将HT-29结肠癌细胞(4×10^6个)皮下接种到右后侧腹/背部。在同一天腹膜内施用人类PBMC细胞(7×10^6个)。通过在第6天、第13天以及第20天进行腹膜内注射(667nmol/剂)进行处理。N(小鼠)=5只/供体,n(供体=4),来自HT29反应者的汇集数据。

具体实施方式

[0509] 序列说明

[0510] SEQ ID NO:1是人类CTLA-4的氨基酸序列(对应于基因库:AAD00698.1)。

[0511] SEQ ID NO:2是人类CD28的氨基酸序列(对应于基因库:AAA51944.1)。

[0512] SEQ ID NO:3是不包括来自N末端的具有23个氨基酸的信号序列的人类野生型CD86的单体细胞外域的氨基酸序列。

[0513] SEQ ID NO:4是包括N末端信号序列的人类野生型CD86的单体细胞外和跨膜结构域的氨基酸序列(参见图4)。本文的氨基酸位置的所有编号均是基于从N末端开始的SEQ ID NO:4中的位置。因此,SEQ ID NO:3的N末端处的丙氨酸被编号为24。

[0514] SEQ ID NO:5是Peach等(Journal of Biological Chemistry 1995,第270(36)卷,21181-21187)中所公开的人类CD86的细胞外域的突变形式的氨基酸序列。野生型序列的位置79处的H在SEQ ID NO:5的序列的相应位置处被A取代。该改变在本文被称为H79A。在全文对于本文所提到的其它氨基酸取代使用等同的命名法。位置的编号是基于如上文所概述的SEQ ID NO:4。

[0515] SEQ ID NO:6至24是本发明的特定蛋白质的氨基酸序列。

[0516] SEQ ID NO:25至43分别是编码SEQ ID NO:6至24中的每一个的氨基酸序列的核苷酸序列。

[0517] SEQ ID NO:44是人类CD86的全长氨基酸序列(对应于基因库:ABK41931.1)。

[0518] SEQ ID NO:45是鼠类CTLA-4的氨基酸序列(对应于UniProtKB/Swiss-Prot:P09793.1)。

[0519] SEQ ID NO:46是鼠类CD28的氨基酸序列(对应于基因库:AAA37395.1)。

[0520] SEQ ID NO:47至50是可以用于本发明的双特异性多肽中的各种接头。

[0521] SEQ ID NO:51是人类OX40的氨基酸序列(对应于基因库:NP_003318.1)。

[0522] SEQ ID NO:52至88是本文公开的抗OX40抗体的示例性CDR序列。

[0523] SEQ ID NO:89至124是本文所公开的抗体的重链可变区和轻链可变区的示例性氨基酸序列和核苷酸序列。

[0524] SEQ ID NO:125至134是本文所公开的双特异性多肽的示例性氨基酸序列和核苷酸序列。

[0525] SEQ ID NO:135是示例性重链恒定区氨基酸序列。

[0526] SEQ ID NO:136是示例性轻链恒定区氨基酸序列。

[0527] SEQ ID NO:137是具有铰链区(位置108)中从Ser向Pro的突变和CH3区(位置315)中从His向Arg的突变的示例性修饰的人类重链IgG4恒定区序列。突变引起血清半衰期缩短和IgG4的核心铰链的稳定化,从而使得IgG4更稳定,进而防止Fab臂交换。

[0528] SEQ ID NO:138是示例性野生型人类重链IgG4恒定区序列。那是缺少SEQ ID NO:137的突变的序列。

[0529] SEQ ID NO:139是在铰链区(位置108)中具有从Ser向Pro的单一突变的示例性修饰的人类重链IgG4恒定区序列。突变引起IgG4的核心铰链的稳定化,从而使得IgG4更稳定,进而防止Fab臂交换。

[0530] SEQ ID NO:140是编码SEQ ID NO:137的IgG4恒定区的示例性cDNA序列(即缺少内含子)。

[0531] SEQ ID NO:141是编码SEQ ID NO:137的IgG4恒定区的示例性基因组DNA序列(即包括内含子)。

[0532] SEQ ID NO:142是编码SEQ ID NO:138的IgG4恒定区的示例性cDNA序列(即缺少内含子)。

[0533] SEQ ID NO:143是编码SEQ ID NO:138的IgG4恒定区的示例性基因组DNA序列(即包括内含子)。

[0534] SEQ ID NO:144是可以用于本发明的双特异性多肽中的接头。

[0535] SEQ ID NO:145和146分别是编码SEQ ID NO:135的IgG1恒定区的示例性cDNA序列和基因组DNA序列。

[0536] SEQ ID NO:147是编码SEQ ID NO:136的轻链κ区的示例性DNA序列。

[0537] SEQ ID NO:148是人类CD137的氨基酸序列(对应于基因库:AAH06196.1)。

[0538] SEQ ID NO:149至174是本文所公开的示例性双特异性抗体的氨基酸序列和核苷酸序列。

[0539] SEQ ID NO:175是编码SEQ ID NO:139的IgG4区的示例性cDNA序列(即缺少内含子)。

[0540] SEQ ID NO:176是编码SEQ ID NO:139的IgG4区的示例性基因组DNA序列(即包括内含子)。

[0541] SEQ ID NO:177至196是本文所公开的抗CD137抗体的重链可变区和轻链可变区的示例性氨基酸序列和核苷酸序列。

[0542] SEQ ID NO:197至206是本发明的示例性双特异性多肽。

[0543] SEQ ID NO:207至226对应于CD137结合域的示例性CDR序列(如SEQ ID NO:80和81所示)。

[0544] 表(序列)

[0545] 表A(1):示例性重链CDR序列(OX40抗体)

[0546]

VH编号	SEQ	H CDR1	SEQ	H CDR2	SEQ	H CDR3
1166	52	GFTFGGYY	60	ISGSGGST	69	ARYDYASMDY
1170		同1166	61	IPGSGGST	70	ARYDYYWMDY
1164	53	GFTFYGSS	62	IYSSGGYT	71	ARGVPHGYFDY
1168	54	GFTFSGSS	63	ISYYGGYT	72	ARYFPHYYFDY
1482	55	GFTFSSYA	64	ISYYSGYT	73	ARGYGYLDY
1490		同1482		同1168	74	ARYYPHHYIDY
1514	56	GFTFGYYY	65	ISSYGSYT	75	ARSGYSNWANSFDY
1520		同1482		同1166	76	ARYYYSHGYYVYGTLDY
1524	57	GFTFGSYY	66	IGSYYGYT	77	ARHDYGALDY

1526	58	GFTFSGYS	67	IGYSGYGT	78	ARYYFHDYAAYSLDY
1542	59	GFTFGSSS	68	IGYYSYSTS	79	ARGYPHHYFDY

[0547] 表A(2):示例性轻链CDR序列(OX40抗体)

[0548]

VL 编号	SEQ	L CDR1	SEQ	L CDR2	SEQ	L CDR3
1167	80	QSISSY	81	AAS	82	QQYYWYGLST
1171		同 1167		同 1167	83	QQGHGSYPHT
1135		同 1167		同 1167	84	QQSYSTPYT
1483		同 1167		同 1167	85	QQYGSLLT
1515		同 1167		同 1167	86	QQGDYTLFT

[0549]

1525		同 1167		同 1167	87	QQYGPSGLFT
1527		同 1167		同 1167	88	QQYGSDSLLT

[0550] 表B:示例性序列(OX40抗体)

[0551]

SEQ ID NO.	链编号	类型	序列
89	1167，轻链 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYYWYGLSTFGQGTKLEI K
90	1167，轻链 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC AGTACTACTGGTACGGTCTGTCCACTTTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
91	1166，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYYMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDYAS MDYWGQGTLVTVSS
92	1166，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTCACCTTTGGTGGTTACTACAT GTCTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGG TAGCACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAG GACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTACGACT ACGCTTCTATGGACTATTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCCTCA
93	1171，轻链 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGHGSYPHTFGQGTKLEIK
94	1171，轻链 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC AGGGTCATGGTTCTTACCCGCACACTTTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
95	1170，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYYMS WVRQAPGKGLEWVSYIPGSGGSTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDYY WMDYWGQGTLVTVSS
96	1170，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTCACCTTTGGTGGTTACTACAT GTCTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT

[0552]

			GGAGTGGGTCTCATACATTCCTGGTTCTGGTGGT TCTACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGG ACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTACGACTA CTACTGGATGGACTATTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCA
97	1135，轻链 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIK
98	1135，轻链 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC AGAGTTACAGTACCCCTTATACTTTTGGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAA
99	1164，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYGSSMY WVRQAPGKGLEWVSGIYSSGGYTSYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVPHG YFDYWGQGTLVTVSS
100	1164，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTCACCTTTTACGGTTCTTCTAT GTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTTACTCTTCTGGTGGT TACACATCTTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGG ACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGGTGTTCC TCATGGTTACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCA
101	1168，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGSSMS WVRQAPGKGLEWVSSISYYGGYTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYFPHY YFDYWGQGTLVTVSS
102	1168，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTCACCTTTAGTGGTTCTTCTAT GTCTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCTATTTCTTACTACGGTGGT TACACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGG ACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTACTTCCC GCATTACTACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCA
103	1483，轻链 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYGSLLTFGQGTKLEIK
104	1483，轻链 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA

[0553]

			ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC AGTACGGTTCTCTGCTCACTTTTGGCCAGGGGAC CAAGCTGGAGATCAAA
105	1482，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSYISYYSGYTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGYL DYWGQGTLVTVSS
106	1482，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATACATTTCTTACTACTCTGGT TACACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGG ACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGGTTACGG TTACTTGGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCA
107	1490，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSGISYYGGYTYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYPH HYIDYWGQGTLVTVSS
108	1490，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTTCTTACTACGGTGGT TACACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGG ACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTACTACCC GCATCATTACATTGACTATTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCA
109	1515，轻链 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGDYTLFTFGQGTKLEIK
110	1515，轻链 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC AGGGTGATTACACTCTGTTCACTTTTGGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAA
111	1514，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGYYYMS WVRQAPGKGLEWVSGISSYGSYTYYADSVKGRFT

[0554]

			ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGYSN WANSFDYWGQGTLVTVSS
112	1514，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTCACCTTTGGTTACTACTACAT GTCTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTTCTTCTTACGGTAGT TACACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGG ACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTCTGGTTA CTCTAACTGGGCTAACTCTTTTGACTATTGGGGC CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
113	1520，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMS WVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYYSH GYYVYGTLDYWGQGTLVTVSS
114	1520，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCAT GAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGG TAGCACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAG GACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTACTACT ACTCTCATGGTTACTACGTTTACGGTACTTTGGA CTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA
115	1525，轻链 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYGPSGLFTFGQGTKLEIK
116	1525，轻链 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC AGTACGGTCCGTCTGGTCTGTTCACTTTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
117	1524，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYYMG WVRQAPGKGLEWVSSIGSYYGYTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHDYGA LDYWGQGTLVTVSS
118	1524，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTCACCTTTGGTTCTTACTACAT GGGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCTATTGGTTCTTACTACGGT TACACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG

[0555]

			TTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGG ACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCCATGACTA CGGTGCTTTGGACTATTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCA
119	1527，轻链 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYGSDSLLTFGQGTKLEIK
120	1527，轻链 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC AGTACGGTTCTGATTCTCTGCTCACTTTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
121	1526，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYSMY WVRQAPGKGLEWVSGIGYSGYGTYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYFH DYAAYSLDYWGQGTLVTVSS
122	1526，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTCACCTTTTCTGGTTACTCTAT GTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTACTCTGGTTAC GGTACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGG TTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGG ACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTACTACTT CCATGACTACGCTGCTTACTCTTTGGACTATTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
123	1542，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSSSMY WVRQAPGKGLEWVSGIGYYSYSTSYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYPHH YFDYWGQGTLVTVSS
124	1542，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTG GTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTG CAGCCAGCGGATTCACCTTTGGTTCTTCTTCTAT GTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTACTACTCTTAC TCTACATCTTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGT TCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGA CACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGGTTACCCG CATCATTACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCCTCA

[0556] 表C:人类CD86的结构域的示例性变体

[0557]

SEQ ID NO.	命名	序列
6	900	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKE KFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCVIHHKKPSGLV KIHEMNSELSVLA
7	901	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNLTLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKE KFDSVHSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCVIHHKKPTGMI KIHEMNSELSVLT
8	904	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELIVFWQDQENLVLNEVYLGKE RFDAVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKPSGMV KIHQMDSELSVLA
9	906	LKIQAYINETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKE RFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGFYQCIIHHKKPTGLV KIHEMNSELSVLA
10	907	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKE KFDSVHSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMI KIHEMNSELSVLA
11	908	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKE KFDSVHSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKPTGMV KIHEMNSELSVLA
12	910	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKE KFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKPTGMV KIHEMNSELSVLA
13	915	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLILNEVYLGKE KFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGFYQCIIHHKKPSGLIK IHQMDSELSVLA
14	938	LKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLILNEVYLGKE KFDSVHSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKPTGMV KIHQMNSELSVLA
15	1038	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLG KEKFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKPTG MVKIHEMNSELSVLA
16	1039	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLG KEKFDSVSSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKPSGM VKIHQMDSELSVLA
17	1040	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLG KERFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRYQCIIHHKKPTG MINIHQMNSELSVLA
18	1041	APLKIQAYLNETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLG KEKFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKPTGL VKIHEMNSELSVLA
19	1042	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLG KEIFDSVSSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKPSGM VKIHQMDSELSVLA
20	1043	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLG KEKFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKPTG MIKIHEMNSELSVLA
21	1044	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNLTLSELVVFWQDQENLVLNEVYLG KEKFDSVSSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKPTGM IKIHEMSSELSVLA
22	1045	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNLTLSELVVFWQDQENLVLNEVYLG KEKFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTG LVKIHEMNSELSVLA
23	1046	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLG KEKFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIEDKGIYQCIIHHKKPSGM VKIHQMDSELSVLA
24	1047	APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLG

[0558]

		KEKFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGIYQCIIHHKKPTGL VKIHEMNSELSVLA

[0559] 表D:针对OX40和CTLA-4的示例性多肽

SEQ ID NO.	命名	类型	序列
125	1261= 1167 轻链 VL， 具有恒定 κ 序 列、接头（加下 划线）以及 CD86 突变体 1040	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYYWYGLSTFGQGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECSGGGGSGGGGSAPLKIQAYFNETADLPCQFAN SQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKERFDSV DSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRYQCIIH HKKPTGMINIHQMNSELSVLA 轻链优选地与包含 1166 VH 序列的重链一起组装 因此，完整分子可以被命名为 1166/1261
126	1261=1267 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头以及 CD86 突变体 1040	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC AGTACTACTGGTACGGTCTGTCCACTTTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAACgtgagtcgtacgctag caagcttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggatgacgtggccattcttt gcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaa tggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaataggggg aagctaggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttg ctataattatctgggataagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgatt atccgcaaacaacacacccaagggcagaactttgttacttaaacaccatcctgttt gcttctttcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCA AAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCG GAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGCC CCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACT GCAGACTTACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGA ATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCA GGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAG CAAGTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGA CAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATC AAAGATAAGGGTAGGTACCAGTGCATTATCCAC CATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATATTCAC

[0560]

[0561]

			CAAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
127	1263=1171 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头（加下划线）以及 CD86 突变体 1040	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGHGSYPHTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECSGGGGSGGGGSAPLKIQAYFNETADLPCQFAN SQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKERFDSV DSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRYQCIIH HKKPTGMINIHQMNSELSVLA 轻链优选地与包含 1170 VH 序列的重链一起组装 因此，完整分子可以被命名为 1170/1263
128	1263=1171 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头以及 CD86 突变体 1040	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC AGGGTCATGGTTCTTACCCGCACACTTTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAACgtgagtcgtacgctag caagcttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggatgacgtggccattcttt gcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaa tggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaataggggg aagctaggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttg ctataattatctgggataagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgatt atccgcaaacaacacacccaagggcagaactttgttacttaaacaccatcctgttt gcttctttcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCA AAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCG GAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGCC CCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACT GCAGACTTACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGA ATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCA GGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAG CAAGTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGA CAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATC AAAGATAAGGGTAGGTACCAGTGCATTATCCAC CATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATATTCAC CAAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
129	1141=1135 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头（加下划线）以及 CD86 突变体 1040	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECSGGGGSGGGGSAPLKIQAYFNETADLPCQFANS

[0562]

			QNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKERFDSVD SKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRYQCIIHH KKPTGMINIHQMNSELSVLA 轻链优选地与包含 1164、1168、1520、或 1542 VH 序列中的任一个的重链一起组装 因此，完整分子可以被命名为 1164/1141、1168/1141、1520/1141 或 1542/1141
130	1141=1135 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头以及 CD86 突变体 1040	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC AGAGTTACAGTACCCCTTATACTTTTGGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAACgtgagtcgtacgctagcaagc ttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggatgacgtggccattctttgccta aagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaatggct gcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaataggggaagct aggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttgctataa ttatctgggataagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccg caaacaacacacccaagggcagaactttgttacttaaacaccatcctgtttgcttc tttcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAG TGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCGGAG GAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCC CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCA GACTTACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATC TGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGG ATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATC TGGGCAAAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAGCA AGTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACA GCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATCA AAGATAAGGGTAGGTACCAGTGCATTATCCACC ATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATATTCACC AAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
131	1581=1515 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头（加下划线）以及 CD86 突变体 1040	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQGDYTLFTFGQGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECSGGGGSGGGGSAPLKIQAYFNETADLPCQFANS QNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKERFDSVD SKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRYQCIIHH KKPTGMINIHQMNSELSVLA 轻链优选地与包含 1514 VH 序列的重链一起组装 因此，完整分子可以被命名为 1514/1581

[0563]

132	1581=1515 轻链 VL，具有恒定κ序列、接头以及 CD86 突变体 1040	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC AGGGTGATTACACTCTGTTCACTTTTGGCCAGGG GACCAAGCTGGAGATCAAACgtgagtcgtacgctagcaagc ttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggatgacgtggccattctttgccta aagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaatggct gcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagggggaagct aggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttgctataa ttatctgggataagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccg caaacaacacacccaagggcagaactttgttacttaaacaccatcctgtttgcttc tttcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGA TAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAG TGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCGGAG GAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCC CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCA GACTTACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATC TGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCAGG ATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATC TGGGCAAAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAGCA AGTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACA GCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATCA AAGATAAGGGTAGGTACCAGTGCATTATCCACC ATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATATTCACC AAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
133	1585=1527 轻链 VL，具有恒定κ序列、接头（加下划线）以及 CD86 突变体 1040	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYGSDSLLTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GECSGGGGSGGGGSAPLKIQAYFNETADLPCQFAN SQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKERFDSV DSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRYQCIIH HKKPTGMINIHQMNSELSVLA 轻链优选地与包含 1526 VH 序列的重链一起组装 因此，完整分子可以被命名为 1526/1585
134	1585=1527 轻链 VL，具有恒定κ序列、接头以及 CD86 突变体 1040	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGA GCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAA ATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTA AGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG CAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAAC

[0564]

			AGTACGGTTCTGATTCTCTGCTCACTTTTGGCCA GGGGACCAAGCTGGAGATCAAACgtgagtcgtacgctag caagcttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggatgacgtggccattcttt gcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaa tggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagggg aagctaggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttg ctataattatctgggataagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgatt atccgcaaacaacacacccaagggcagaactttgttacttaaacaccatcctgttt gcttctttcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCA AAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCG GAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGCC CCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACT GCAGACTTACCGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGA ATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTGGCA GGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAG CAAGTATATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGA CAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATC AAAGATAAGGGTAGGTACCAGTGCATTATCCAC CATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATATTCAC CAAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG

[0565] 表E:编码B2-CTLA-4的示例性多核苷酸

[0566]

SEQ ID		
25	900	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTC AGTTTGCCAATTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTC TGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCA AAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCGCACCAG CTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATCA AAGATAAGGGTATCTACCAGTGCGTGATCCACCATAAGAAGCCGAG CGGTCTGGTGAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGG CG
26	901	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTC AGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGACCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTC TGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCA AAGAGAAATTCGACAGCGTGCATAGCAAGTATATGGGCCGCACCAG CTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATCA AAGATAAGGGTATCTACCAGTGCGTGATCCACCATAAGAAGCCGAC GGGTATGATTAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGA CC
27	904	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTC AGTTTGCCAATTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGATCGTTTTC TGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCA AAGAGCGGTTCGACGCCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCGCACCAG CTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATCA AAGATAAGGGTATCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAGCCGAG CGGTATGGTGAAGATTCACCAAATGGACTCCGAGTTGTCTGTCCTGG CG

[0567]

28	906	CTCAAAATCCAAGCGTACATCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTC AGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTC TGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCA AAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCGCACCAG CTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATCA AAGATAAGGGTTTCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAGCCGAC GGGTCTGGTGAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGG CG
29	907	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTC AGTTTGCCAATTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTC TGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCA AAGAGAAATTCGACAGCGTGCATAGCAAGTATATGGGCCGCACCAG CTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATCA AAGATAAGGGTCTGTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAGCCGAC GGGTATGATTAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGG CG
30	908	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTC AGTTTGCCAATTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTC TGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCA AAGAGAAATTCGACAGCGTGCATAGCAAGTATATGGGCCGCACCAG CTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATCA AAGATAAGGGTATCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAGCCGAC GGGTATGGTGAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTG GCG
31	910	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTC AGTTTGCCAATTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTC TGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTGGGCA AAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCGCACCAG CTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATCA AAGATAAGGGTATCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAGCCGAC GGGTATGGTGAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTG GCG
32	915	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTC AGTTTGCCAATTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTC TGGCAGGATCAGGAGAACCTGATCCTGAACGAAGTCTATCTGGGCA AAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCGCACCAG CTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATCA AAGATAAGGGTTTCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAGCCGAG CGGTCTGATTAAGATTCACCAAATGGACTCCGAGTTGTCTGTCCTGG CG
33	938	CTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTC AGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTC TGGCAGGATCAGGAGAACCTGATCCTGAACGAAGTCTATCTGGGCA AAGAGCGGTTCGACAGCGTGCATAGCAAGTATATGGGCCGCACCAG CTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCAAATCA AAGATAAGGGTCTGTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAGCCGAG CGGTATGGTGAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGG CG
34	1038	GCCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTAC CGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCT GGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCG CACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGC AAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAA GCCGACGGGTATGGTGAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCT GTCCTGGCG
35	1039	GCCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTAC CGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCT

		GGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGAGTAGCAAGTATATGGGCCGC ACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCA AATCAAAGATAAGGGTATCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAG CCGAGCGGTATGGTGAAGATTCACCAAATGGACTCCGAGTTGTCTG TCCTGGCG
36	1040	GCCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTAC CGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCT GGGCAAAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCGC ACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCA AATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAG CCGACGGGTATGATTAATATTCACCAAATGAACTCCGAGTTGTCTGT CCTGGCG
37	1041	GCCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACCTCAACGAAACTGCAGACTTAC CGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCT GGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCG CACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGC AAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAA GCCGACGGGTCTGGTGAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCT GTCCTGGCG
38	1042	GCCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTAC CGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCT GGGCAAAGAGATTTTCGACAGCGTGAGTAGCAAGTATATGGGCCGC ACCAGCTTTGATAGTGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCA AATCAAAGATAAGGGTATCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAG CCGAGCGGTATGGTGAAGATTCACCAAATGGACTCCGAGTTGTCTG TCCTGGCG
39	1043	GCCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTAC CGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCT GGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGGATAGCAAGTATATGGGCCGC ACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCA AATCAAAGATAAGGGTATCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAG CCGACGGGTATGATTAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCTGT CCTGGCG
40	1044	GCCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTAC CGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGACCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCT GGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGTCTAGCAAGTATATGGGCCGC ACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGCA AATCAAAGATAAGGGTATCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAAG CCGACGGGTATGATTAAGATTCACGAGATGAGCTCCGAGTTGTCTGT CCTGGCG
41	1045	GCCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTAC CGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGACCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCT GGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCG CACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGC AAATCAAAGATAAGGGTCTGTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAA GCCGACGGGTCTGGTGAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCT GTCCTGGCG
42	1046	GCCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTAC CGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCAAAGCCTGAGCGAACTGGT GGTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATC TGGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCG CACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGC AAATCGAAGATAAGGGTATCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAA

[0568]

		GCCGAGCGGTATGGTGAAGATTCACCAAATGGACTCCGAGTTGTCT GTCCTGGCG
43	1047	GCCCCCCTCAAAATCCAAGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTAC CGTGTCAGTTTGCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTG GTTTTCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCT GGGCAAAGAGAAATTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATGGGCCG CACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTCTGCACAATCTGC AAATCAAAGATAAGGGTATCTACCAGTGCATTATCCACCATAAGAA GCCGACGGGTCTGGTGAAGATTCACGAGATGAACTCCGAGTTGTCT GTCCTGGCG

[0569]

[0570] 表F:示例性序列

SEQ ID NO.	命名	序列
149	以下各项的融合体：**VH1**：1164（粗体加下划线）IgG1 恒定域（斜体）接头（加下划线）**VH2**：1204（粗体）**VL2**：1205（粗体、斜体）	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYGSSMYWV RQAPGKGLEWVSGIYSSGGYTSYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVPHGYFDYWGQG TLVTVSS***ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**GGGGS GGGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSYYGYTGYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYYDY NYYYAYFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS*DIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSVPHYPFTFGQGTKLEIKR*** 该序列通常连同包含与 κ 序列（SEQ ID NO: 136）融合的 VL1 1135（SEQ ID NO: 97）的轻链序列一起表达以组装 1164/1135-1204/1205 双特异性抗体。
150	编码 SEQ ID NO: 149 的核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGG ATTCACCTTTTACGGTTCTTCTATGTACTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTTA CTCTTCTGGTGGTTACACATCTTATGCAGACTCCGTGAA GGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACA CGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGGTGTTCCTCATGGTT ACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCAGGTGAGTTaaCgtacgctagcaagctttctggggcaggccaggcctga ccttggctttggggcagggagggggctaaggtgaggcaggtggcgccagccaggtgcac acccaatgcccatgagcccagacactggacgctgaacctcgcggacagttaagaacccag gggcctctgcgccctgggcccagctctgtcccacaccgcggtcacatggcaccacctctctt gcagCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACT

[0571]

[0572]

		CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGgtgagaggccagcac agggagggagggtgtctgctggaagccaggctcagcgctcctgcctggacgcatcccggc tatgcagccccagtccagggcagcaaggcaggccccgtctgcctcttcacccggaggcctc tgcccgccccactcatgctcagggagagggtcttctggctttttccccaggctctgggcaggc acaggctaggtgcccctaacccaggccctgcacacaaaggggcaggtgctgggctcagac ctgccaagagccatatccgggaggaccctgcccctgacctaagcccaccccaaaggccaa actctccactccctcagctcggacaccttctctcctcccagattccagtaactcccaatcttctct ctgcagAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCA CCGTGCCCAGgtaagccagcccaggcctcgccctccagctcaaggcgggacagg tgccctagagtagcctgcatccagggacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctcc atctcttcctcagCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGC CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggaccc gtggggtgcgagggccacatggacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagagt gaccgctgtaccaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAA GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGAGGAG GAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAG CGAGGTGCAGCTGCTCGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCG GATTCACCTTTTCTTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTG GTTCTTACTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGA CACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGACTA CAACTACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGG CGGAGGTGGATCCGGCGGTGGCGGATCGGACATCCAGA TGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAG ACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATT AGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCA AAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGC ACTACCCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAG ATCAAACGC
151	以下各项的融合体： **VH1：**1166（粗体加下划线） IgG1 恒定域（斜体）	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYYMSWV RQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDYASMDYWGQGT LVTVSS***ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE*

[0573]

	接头（加下划线） **VH2**：1204（粗体） **VL2**：1205（粗体、斜体）	*VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*GGGGSG GGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSYYGYTGYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYYDY NYYYAYFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS***DIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSVPHYPFTFGQGTKLEIKR* 该序列通常连同包含与κ序列（SEQ ID NO: 136）融合的VL1 1167（SEQ ID NO: 89）的轻链序列一起表达以组装1166/1167-1204/1205双特异性抗体。
152	编码 SEQ ID NO: 151 的核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGG ATTCACCTTTGGTGGTTACTACATGTCTTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTA GTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAA CACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGG ACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTACGACTACGCTT CTATGGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCAGGTGAGTTaaCgtacgctagcaagctttctggggcaggccaggcctga ccttggctttggggcagggagggggctaaggtgaggcaggtggcgccagccaggtgcac acccaatgcccatgagcccagacactggacgctgaacctcgcggacagttaagaacccag ggcctctgcgccctgggcccagctctgtcccacaccgcggtcacatggcaccacctctctt gcagCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACT CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGtgagaggccagcac agggagggagggtgtctgctggaagccaggctcagcgctcctgcctggacgcatcccggc tatgcagccccagtccagggcagcaaggcaggccccgtctgcctcttcacccggaggcctc tgcccgccccactcatgctcagggagagggtcttctggctttttccccaggctctgggcaggc acaggctaggtgcccctaacccaggccctgcacacaaaggggcaggtgctgggctcagac ctgccaagagccatatccgggaggaccctgcccctgacctaagcccaccccaaaggccaa actctccactccctcagctcggacaccttctctcctcccagattccagtaactcccaatcttctct ctgcagAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCA CCGTGCCCAGgtaagccagcccaggcctcgccctccagctcaaggcgggacagg tgccctagagtagcctgcatccagggacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctcc atctcttcctcagCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGC CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggaccc gtggggtgcgagggccacatggacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagagt gaccgctgtaccaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAA GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA

[0574]

		TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGAGGAG GAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAG CGAGGTGCAGCTGCTCGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCG GATTCACCTTTTCTTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTG GTTCTTACTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGA CACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGACTA CAACTACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGG CGGAGGTGGATCCGGCGGTGGCGGATCGGACATCCAGA TGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAG ACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATT AGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCA AAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGC ACTACCCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAG ATCAAACGC
153	以下各项的融合体： **VH1：**1168（粗体加下划线） IgG1 恒定域（斜体） 接头（加下划线） **VH2：**1204（粗体）	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGSSMSWVRQAPGKGLEWVSSISYYGGYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYFPHYYFDYWGQGTLVTVSS***ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*GGGGSGGGGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSYYGYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYYDYNYYYAYFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS*DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVPHYPFTFGQGTKLEIKR*** 该序列通常连同包含与 κ 序列（SEQ ID NO: 136）融合的 VL1 1135（SEQ ID NO: 97）的轻链序列一起表达以组装 1168/1135-1204/1205 双特异性抗体。
154	编码 SEQ ID NO: 153 的核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGG ATTCACCTTTAGTGGTTCTTCTATGTCTTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTTCT TACTACGGTGGTTACACATACTATGCAGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC GGCTGTATATTATTGTGCGCGCTACTTCCCGCATTACTA CTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC

[0575]			CTCAGGTGAGTTaaCgtacgctagcaagctttctggggcaggccaggcctgacc ttggctttggggcagggagggggctaaggtgaggcaggtggcgccagccaggtgcacac ccaatgcccatgagcccagacactggacgctgaacctcgcggacagttaagaacccaggg gcctctgcgccctgggcccagctctgtcccacaccgcggtcacatggcaccacctctcttgc agCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAG CAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGgtgagaggccagcacagg gagggagggtgtctgctggaagccaggctcagcgctcctgcctggacgcatcccggctatg cagccccagtccagggcagcaaggcaggccccgtctgcctcttcacccggaggcctctgc ccgccccactcatgctcagggagagggtcttctggctttttccccaggctctgggcaggcac aggctaggtgcccctaacccaggccctgcacacaaaggggcaggtgctgggctcagacct gccaagagccatatccgggaggaccctgcccctgacctaagcccaccccaaaggccaaac tctccactccctcagctcggacaccttctctcctcccagattccagtaactcccaatcttctctct gcagAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGgtaagccagcccaggcctcgccctccagctcaaggcgggacaggtg ccctagagtagcctgcatccagggacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctccat ctcttcctcagCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC CTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggacccgt ggggtgcgagggccacatggacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagagtga ccgctgtaccaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAGGT GTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGA ACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGT GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGAGGAGGA GGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCG AGGTGCAGCTGCTCGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGA TTCACCTTTTCTTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGG CTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGT TCTTACTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACG CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACAC GGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGACTACAA CTACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGG AGGTGGATCCGGCGGTGGCGGATCGGACATCCAGATGA CCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAGACC GCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGC AGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGC CCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAG TGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAG ATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGCACT

		ACCCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATC AAACGC
155	以下各项的融合体： **VH1：**1170（粗体加下划线） IgG1 恒定域（斜体） 接头（加下划线） **VH2：**1204（粗体） **VL2：**1205（粗体、斜体）	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYYMSWV RQAPGKGLEWVSYIPGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDYYWMDYWGQG TLVTVSS***ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*GGGGS GGGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSYYGYTGYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYYDY NYYYAYFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS***DIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSVPHYPFTFGQGTKLEIKR*** 该序列通常连同包含与 κ 序列（SEQ ID NO: 136）融合的 VL1 1171（SEQ ID NO: 93）的轻链序列一起表达以组装 1170/1171-1204/1205 双特异性抗体。
156	编码 SEQ ID NO: 155 的核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGG ATTCACCTTTGGTGGTTACTACATGTCTTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATACATTC CTGGTTCTGGTGGTTCTACATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGA CACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTACGACTACTACTG GATGGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCAGGTGAGTTaaCgtacgctagcaagctttctggggcaggccaggcctga ccttggctttggggcagggagggggctaaggtgaggcaggtggcgccagccaggtgcac acccaatgcccatgagcccagacactggacgctgaacctcgcggacagttaagaacccag gggcctctgcgccctgggcccagctctgtcccacaccgcggtcacatggcaccacctctctt gcagCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACT CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGgtgagaggccagcac agggagggagggtgtctgctggaagccaggctcagcgctcctgcctggacgcatcccggc tatgcagccccagtccagggcagcaaggcaggccccgtctgcctcttcacccggaggcctc tgcccgccccactcatgctcagggagagggtcttctggctttttccccaggctctgggcaggc acaggctaggtgcccctaacccaggccctgcacacaaaggggcaggtgctgggctcagac ctgccaagagccatatccgggaggaccctgcccctgacctaagcccaccccaaaggccaa actctccactccctcagctcggacaccttctctcctcccagattccagtaactcccaatcttctct ctgcagAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCA CCGTGCCCAGgtaagccagcccaggcctcgccctccagctcaaggcgggacagg tgccctagagtagcctgcatccagggacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctcc atctcttcctcagCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA

[0576]

[0577]

		GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGC CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggaccc gtggggtgcgagggccacatggacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagagt gaccgctgtaccaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAA GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGAGGAG GAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAG CGAGGTGCAGCTGCTCGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCG GATTCACCTTTTCTTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTG GTTCTTACTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGA CACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGACTA CAACTACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGG CGGAGGTGGATCCGGCGGTGGCGGATCGGACATCCAGA TGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAG ACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATT AGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCA AAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGC ACTACCCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAG ATCAAACGC
157	以下各项的融合体： **VH1：**1482（粗体加下划线） IgG1 恒定域（斜体） 接头（加下划线） **VH2：**1204（粗体） **VL2：**1205（粗体、斜体）	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSYISYYSGYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGYLDYWGQGTLVTVSS***ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*GGGGSGGGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSYYGYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYYDYNYYYAYFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS*DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVPHYPFTFGQGTKLEIKR*** 该序列通常连同包含与 κ 序列（SEQ ID NO: 136）融合的 VL1 1483（SEQ ID NO: 103）的轻链序列一起表达以组装 1482/1483-1204/1205 双特异性抗体。

[0578]

158	编码 SEQ ID NO: 157 的核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGG ATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATACATTT CTTACTACTCTGGTTACACATACTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGA CACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGGTTACGGTTACTT GGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AGGTGAGTTaaCgtacgctagcaagctttctggggcaggccaggcctgaccttggc tttggggcagggagggggctaaggtgaggcaggtggcgccagccaggtgcacacccaat gcccatgagcccagacactggacgctgaacctcgcggacagttaagaacccaggggcctc tgcgccctgggcccagctctgtcccacaccgcggtcacatggcaccacctctcttgcagCC TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT TCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGgtgagaggccagcacagggagg gagggtgtctgctggaagccaggctcagcgctcctgcctggacgcatcccggctatgcagc cccagtccagggcagcaaggcaggccccgtctgcctcttcacccggaggcctctgcccgc cccactcatgctcagggagagggtcttctggctttttccccaggctctgggcaggcacaggct aggtgcccctaacccaggccctgcacacaaaggggcaggtgctgggctcagacctgccaa gagccatatccgggaggaccctgcccctgacctaagcccaccccaaaggccaaactctcca ctccctcagctcggacaccttctctcctcccagattccagtaactcccaatcttctctctgcagA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTG CCCAGgtaagccagcccaggcctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgccctag agtagcctgcatccagggacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctcttcc tcagCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT CCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggacccgtggggtg cgagggccacatggacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagagtgaccgctgt accaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAG CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGAGGAGGAGGA AGCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGAGG TGCAGCTGCTCGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTC ACCTTTTCTTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTC TTACTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGG CTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGACTACAACT

[0579]

		ACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGA GGTGGATCCGGCGGTGGCGGATCGGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAGACCG CGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCA GCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGCACTAC CCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA ACGC
159	以下各项的融合体： **VH1：**1520（粗体加下划线） IgG1 恒定域（斜体） 接头（加下划线） **VH2：**1204（粗体） **VL2：**1205（粗体、斜体）	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYYSHGYYVYGTLDYWGQGTLVTVSS***ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK***GGGGSGGGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSYYGYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYYDYNYYYAYFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS*DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVPHYPFTFGQGTKLEIKR*** 该序列通常连同包含与 κ 序列（SEQ ID NO: 136）融合的 VL1 1135（SEQ ID NO: 97）的轻链序列一起表达以组装 1520/1135-1204/1205 双特异性抗体。
160	编码 SEQ ID NO: 159 的核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGG ATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTA GTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAA CACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGG ACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTACTACTACTCTC ATGGTTACTACGTTTACGGTACTTTGGACTATTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGAGTTaaCgtac gctagcaagctttctggggcaggccaggcctgaccttggctttggggcagggagggggcta aggtgaggcaggtggcgccagccaggtgcacacccaatgcccatgagcccagacactgg acgctgaacctcgcggacagttaagaacccaggggcctctgcgccctgggcccagctctgt cccacaccgcggtcacatggcaccacctctcttgcagCCTCCACCAAGGGCC CATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGC GCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTA CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA GAAAGTTGgtgagaggccagcacagggagggagggtgtctgctggaagccaggc tcagcgctcctgcctggacgcatcccggctatgcagccccagtccagggcagcaaggcag gccccgtctgcctcttcacccggaggcctctgcccgccccactcatgctcagggagagggt

[0580]

		cttctggctttttccccaggctctgggcaggcacaggctaggtgcccctaacccaggccctgc acacaaaggggcaggtgctgggctcagacctgccaagagccatatccgggaggaccctgc ccctgacctaagcccaccccaaaggccaaactctccactccctcagctcggacaccttctctc ctcccagattccagtaactcccaatcttctctctgcagAGCCCAAATCTTGTGA CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGgtaagccagcccag gcctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgccctagagtagcctgcatccagggacag gccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctcttcctcagCACCTGAACTC CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA GCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACC AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAT CTCCAAAGCCAAAGgtgggacccgtggggtgcgagggccacatggacagag gccggctcggcccaccctctgccctgagagtgaccgctgtaccaacctctgtccctacagG GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT CCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAAGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAG GAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGAGGTGCAGCTGCTCGA GAGCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGC GCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTCACCTTTTCTTCTTA CTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTCTTACTACGGTTACA CAGGTTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCT CCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATG AACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATTGT GCGCGCGCTTACTACGACTACAACTACTACTACGCTTAC TTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGATCCGGCGG TGGCGGATCGGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTC CCTGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGT ATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATC TATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGT TTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAACAGTCTGTTCCGCACTACCCGTTCACTTTTGGC CAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGC
161	以下各项的融合体： **VH1：**1526（粗体加下划线） IgG1 恒定域（斜体） 接头（加下划线） **VH2：**1204（粗体） **VL2：**1205（粗体、斜体）	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYSMYWV RQAPGKGLEWVSGIGYSGYGTYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYFHDYAAYSLDYW GQGTLVTVSS***ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK GGGGSGGGGSGGGGS*EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSYYGYTGY**

[0581]

		ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR AYYDYNYYYAYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGS***DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSVPHYPFTFGQGTKLEIKR*** 该序列通常连同包含与κ序列（SEQ ID NO: 136）融合的VL1 1527（SEQ ID NO: 119）的轻链序列一起表达以组装1526/1527-1204/1205双特异性抗体。
162	编码 SEQ ID NO: 161 的核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGG ATTCACCTTTTCTGGTTACTCTATGTACTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGG TTACTCTGGTTACGGTACATACTATGCAGACTCCGTGAA GGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACA CGGCTGTATATTATTGTGCGCGCTACTACTTCCATGACT ACGCTGCTTACTCTTTGGACTATTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCCTCA GGTGAGTTaaCgtacgctagcaagctttctggggcaggccaggcctgaccttggctt tggggcagggagggggctaaggtgaggcaggtggcgccagccaggtgcacacccaatg cccatgagcccagacactggacgctgaacctcgcggacagttaagaacccaggggcctct gcgccctgggcccagctctgtcccacaccgcggtcacatggcaccacctctcttgcagCC TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT TCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA CACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGgtgagaggccagcacagggagg gagggtgtctgctggaagccaggctcagcgctcctgcctggacgcatcccggctatgcagc cccagtccagggcagcaaggcaggccccgtctgcctcttcacccggaggcctctgcccgc cccactcatgctcagggagagggtcttctggctttttccccaggctctgggcaggcacaggct aggtgcccctaacccaggccctgcacacaaaggggcaggtgctgggctcagacctgccaa gagccatatccgggaggaccctgcccctgacctaagcccaccccaaaggccaaactctcca ctccctcagctcggacaccttctctcctcccagattccagtaactcccaatcttctctctgcagA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTG CCCAGgtaagccagcccaggcctcgccctccagctcaaggcgggacaggtgccctag agtagcctgcatccagggacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctccatctcttcc tcagCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT CCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggacccgtggggtg cgagggccacatggacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagagtgaccgctgt accaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAG CGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA

		AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGAGGAGGAGGA AGCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGAGG TGCAGCTGCTCGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTC ACCTTTTCTTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTC TTACTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGAAGGG CCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGG CTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGACTACAACT ACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGA GGTGGATCCGGCGGTGGCGGATCGGACATCCAGATGAC CCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAGACCG CGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCA GCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCC CCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGT GGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGA TTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGCACTAC CCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA ACGC
163	以下各项的融合体： **VH1：**1542（粗体加下划线） IgG1 恒定域（斜体） 接头（加下划线） **VH2：**1204（粗体） **VL2：**1205（粗体、斜体）	**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSSSMYWVRQAPGKGLEWVSGIGYYSYSTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYPHHYFDYWGQGTLVTVSS***ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK***GGGGSGGGGSGGGGS**EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSYYGYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYYDYNYYYAYFDYWGQGTLVTVSS**GGGGSGGGGSGGGGS*DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVPHYPFTFGQGTKLEIKR*** 该序列通常连同包含与 κ 序列（SEQ ID NO: 136）融合的 VL1 1135（SEQ ID NO: 97）的轻链序列一起表达以组装 1542/1135-1204/1205 双特异性抗体。
164	编码 SEQ ID NO: 163 的核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACA GCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGG ATTCACCTTTGGTTCTTCTTCTATGTACTGGGTCCGCCAG GCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGG TTACTACTCTTACTCTACATCTTATGCAGACTCCGTGAA GGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACA CGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGGTTACCCGCATCATT ACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCAGGTGAGTTaaCgtacgctagcaagctttctggggcaggccaggcctga ccttggctttggggcagggagggggctaaggtgaggcaggtggcgccagccaggtgcac acccaatgcccatgagcccagacactggacgctgaacctcgcggacagttaagaacccag gggcctctgcgccctgggcccagctctgtcccacaccgcggtcacatggcaccacctctctt gcagCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC

[0582]

[0583]

		CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACT CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGgtgagaggccagcac agggagggagggtgtctgctggaagccaggctcagcgctcctgcctggacgcatcccggc tatgcagccccagtccagggcagcaaggcaggccccgtctgcctcttcacccggaggcctc tgcccgccccactcatgctcagggagagggtcttctggctttttccccaggctctgggcaggc acaggctaggtgcccctaacccaggccctgcacacaaaggggcaggtgctgggctcagac ctgccaagagccatatccgggaggaccctgcccctgacctaagcccaccccaaaggccaa actctccactccctcagctcggacaccttctctcctcccagattccagtaactcccaatcttctct ctgcagAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCA CCGTGCCCAGgtaagccagcccaggcctcgccctccagctcaaggcgggacagg tgccctagagtagcctgcatccagggacaggccccagccgggtgctgacacgtccacctcc atctcttcctcagCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTT CCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG GGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGC CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGgtgggaccc gtggggtgcgagggccacatggacagaggccggctcggcccaccctctgccctgagagt gaccgctgtaccaacctctgtccctacagGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAA GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTA TCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGAGGAG GAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGAAG CGAGGTGCAGCTGCTCGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCG GATTCACCTTTTCTTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCA GGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTG GTTCTTACTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGA CACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGACTA CAACTACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGG CGGAGGTGGATCCGGCGGTGGCGGATCGGACATCCAGA TGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAG ACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATT AGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAA AGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCA AAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCG GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGC ACTACCCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAG ATCAAACGC

[0584] 表G:示例性序列

SEQ ID NO.	命名	序列
165	以下各项的融合体： **VL1：**1135（粗体加下划线） κ恒定域（斜体） （即 SEQ ID NO: 97 和 136 的融合体）	**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKLEIK***RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* 可以与 SEQ ID NO: 149、153、159 或 163 中的任一个组装以形成 1164/1135-1204/1205、1168/1135-1204/1205、1520/1135-1204/1205 或 1542/1135-1204/1205 双特异性抗体。
166	编码 SEQ ID NO: 165 的核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTTATACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACgtgagtcgtacgctagcaagcttgatatcgaattctaaactctgaggggtcggatgacgtggccattctttgcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaatggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaataggggaagctaggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttgctataattatctgggataagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaaacaacacacccaagggcagaactttgttacttaaacaccatcctgtttgcttctttcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
167	以下各项的融合体： **VL1：**1167（粗体加下划线） κ恒定域（斜体） （即 SEQ ID NO: 89 和 136 的融合体）	**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYWYGLSTFGQGTKLEIK***RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC* 可以与 SEQ ID NO: 151 组装以形成 1166/1167-1204/1205 双特异性抗体。
168	编码 SEQ ID NO: 167 的核苷酸	*GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC*AGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTACTACTGGTACGGTCTGTCCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTGAGTCgtacgctagcaagcttgatatcgaattctaaactctgaggggtcggat

[0585]

[0586]

		gacgtggccattctttgcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagcc ctcagaatggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagggggaa gctaggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttgctataattatct gggataagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaaacaacacacc caagggcagaactttgttacttaaacaccatcctgtttgcttctttcctcagGAACTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAG CAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAA GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA GTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGG GCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGA GAGTGT
169	以下各项的融合体： **VL1：**1171（粗体加下划线） κ恒定域（斜体） （即 SEQ ID NO: 93 和 136 的融合体）	**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQGHGSYPHTFGQGTKLEIK***RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC* 可以与 SEQ ID NO: 155 组装以形成 1170/1171-1204/1205 双特异性抗体
170	编码 SEQ ID NO: 169 的核苷酸	*GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATC TGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAG AGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGG AAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA AGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGA CAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATT TTGCAACTTATTACTGTCAACAGGGTCATGGTTCTTACCCGC ACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTGAG TCgtacgctagcaagcttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggatgacgtggcc attctttgcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaa tggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagggggaagcta ggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttgctataattatctg gataagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaaacaacacac caagggcagaactttgttacttaaacaccatcctgtttgcttctttcctcagGAACTGT GGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT*
171	以下各项的融合体： **VL1：**1483（粗体加下划线） κ恒定域（斜体） （即 SEQ ID NO: 103 和 136 的融合体）	**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQYGSLLTFGQGTKLEIK***RTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC* 可以与 SEQ ID NO: 157 组装以形成 1482/1483-1204/1205 双特异性抗体
172	编码 SEQ ID NO: 171 的核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCA TCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGT CAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAA

		ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATC CAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAG TGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTA CGGTTCTCTGCTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGA GATCAAACGTGAGTCgtacgctagcaagcttgatatcgaattctaaactctgag ggggtcggatgacgtggccattctttgcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagc atgcaaagccctcagaatggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaagga atagggggaagctaggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttg ctataattatctgggataagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaa acaacacacccaagggcagaactttgttacttaaacaccatcctgtttgcttctttcctcagGA ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTG ATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCC TGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCA GGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACA GGGGAGAGTGT
173	以下各项的融合体： **VL1：**1527（粗体加下划线） κ恒定域（斜体） （即 SEQ ID NO: 119 和 136 的融合体）	**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQYGSDSLLTFGQGTKLEIK***RTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC* 可以与 SEQ ID NO: 161 组装以形成 1526/1527-1204/1205 双特异性抗体
174	编码 SEQ ID NO: 173 的核苷酸	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCA TCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGT CAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAA ACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATC CAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAG TGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT GCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTA CGGTTCTGATTCTCTGCTCACTTTTGGCCAGGGGACCAA GCTGGAGATCAAACGTGAGTCgtacgctagcaagcttgatatcgaattct aaactctgagggggtcggatgacgtggccattctttgcctaaagcattgagtttactgcaaggt cagaaaagcatgcaaagccctcagaatggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaact ttattaaggaataggggggaagctaggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttctt ggtctccttgctataattatctgggataagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtga ttatccgcaaacaacacacccaagggcagaactttgttacttaaacaccatcctgtttgcttcttt cctcagGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGC CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTG TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAG TACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAG CAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTC ACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTT CAACAGGGGAGAGTGT

[0587]

[0588] 表H:示例性CD137结合域和针对CD137和CTLA-4的双特异性多肽

[0589]

SEQ ID NO.	链编号	类型	序列
177	1205，轻链 VL	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVPHYPFTFGQGTKLEIK
178	1205，轻链 VL	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGCACTACCCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
179	1204，重链 VH	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMGWVRQAPGKGLEWVSGIGSYYGYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAYYDYNYYYAYFDYWGQGTLVTVSS
180	1204，重链 VH	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTCACCTTTTCTTCTTACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTCTTACTACGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGACTACAACTACTACTACGCTTACTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
181	1214（VH）	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIGSGGGYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVGHPFDYWGQGTLVTVSS
182	1214（VH）	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTGGTTCTGGTGGTGGTTACACAGGTTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTATATTATTGTGCGCGCGTTGGTCATCCGTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
183	1215（VL）	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDAYPHTFGQGTKLEIK
184	1215（VL）	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGACGCTTACCCGCACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
185	1618（VH）	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGSMYWVRQAPGKGLEWVSSISSGSGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSSYYGSYYSIDYWGQGTLVTVSS
186	1618（VH）	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTCACCTTTTCTTACGGTTCTATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTTCTTCTGGTTCTGGTTCTACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT

[0590]

[0591]

			CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTA TATTATTGTGCGCGCTCTTCTTACTACGGTTCTTACTACTC TATTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA
187	1619（VL）	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYYDNLPTFGQGTKLEIK
188	1619（VL）	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCAT CTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCA GAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTACTACGACA ACCTGCCCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA A
189	1620（VH）	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYYMYWVRQAP GKGLEWVSGISSSGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARSVGPYFDYWGQGTLVTVSS
190	1620（VH）	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGAT TCACCTTTTCTGGTTACTACATGTACTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTTCTTCTT CTGGTTCTTACACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTA TATTATTGTGCGCGCTCTGTTGGTCCGTACTTTGACTATTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
191	1621（VL）	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGVGPYTFGQGTKLEIK
192	1621（VL）	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCAT CTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCA GAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGGTGTTGGTC CGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
193	1626（VH）	aa	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGGYSMYWVRQAP GKGLEWVSSIGGYYYSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARSYYGSIDYWGQGTLVTVSS
194	1626（VH）	nt	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACAG CCTGGGGGGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGAT TCACCTTTGGTGGTTACTCTATGTACTGGGTCCGCCAGGCT CCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCTATTGGTGGTT ACTACTACTCTACATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTA TATTATTGTGCGCGCTCTTACTACGGTTCTATTGACTATTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
195	1627（VL）	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGTGYGPLTFGQGTKLEIK
196	1627（VL）	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCAT CTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCA GAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA

[0592]

			GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGGTACTGGTT ACGGTCCGCTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGAT CAAA
197	1761 =1205 轻链 VL， 具有恒定 κ 序 列、接头以及 CD86 突变体 1040，包括内含 子序列在内	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCAT CTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCA GAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCGC ACTACCCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGAT CAAACGTgagtcgtacgctagcaagcttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggat gacgtggccattctttgcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccct cagaatggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagggggaagct aggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttgctataattatctgggat aagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaaacaacacacccaaggg cagaactttgttacttaaacaccatcctgtttgcttctttcctcagGAACTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGT CACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCGGAGGAGG AGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCCCTCAAAATCCA AGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTCAGTTT GCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTT TCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAGCAAGTA TATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTAGGTAC CAGTGCATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTA ATATTCACCAAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
198	1761=1205 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头（加 下划线）以及 CD86 突变体 1040	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSVPHYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGECSGGGGSGGGGSAPLKIQAYFNETADLPCQFANSQNLS LSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKERFDSVDSKYMGRTSFDS DSWTLRLHNLQIKDKGRYQCIIHHKKPTGMINIHQMNSELSV LA 轻链优选地与包含 1204 VH 序列的重链一起组装 因此，完整分子可以被命名为 1204/1761
199	1763=1215 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头以及 CD86 突变体 1040	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCAT CTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCA GAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGACGCTTACC CGCACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC GTgagtcgtacgctagcaagcttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggatgacgtgg

[0593]

			ccattctttgcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaatgg ctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagggggaagctaggaagaa actcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttgctataattatctgggataagcatgct gttttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaaacaacacacccaagggcagaactttg ttacttaaacaccatcctgtttgcttctttcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCC TGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCGGAGGAGGAGGA AGCGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCCCTCAAAATCCAAGCG TACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTCAGTTTGCCA ATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTG GCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTG GGCAAAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATG GGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTC TGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAGT GCATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATAT TCACCAAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
200	1763=1215 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头（加下划线）以及 CD86 突变体 1040	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQDAYPHTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECSGGGGSGGGGSAPLKIQ AYFNETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYL GKERFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRYQCII HHKKPTGMINIHQMNSELSVLA 轻链优选地与包含 1214 VH 序列的重链一起组装 因此，完整分子可以被命名为 1214/1763
201	1765=1619 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头以及 CD86 突变体 1040	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCAT CTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCA GAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTACTACGACA ACCTGCCCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA ACGTgagtcgtacgctagcaagcttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggatgacgt ggccattctttgcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaat ggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagggggaagctaggaag aaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttgctataattatctgggataagcatg ctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaaacaacacacccaagggcagaactt tgttacttaaacaccatcctgtttgcttctttcctcagGAACTGTGGCTGCACCATC TGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCC TGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCGGAGGAGGAGGA AGCGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCCCTCAAAATCCAAGCG TACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTCAGTTTGCCA

[0594]

			ATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTG GCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTG GGCAAAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATG GGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTC TGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAGT GCATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATAT TCACCAAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
202	1765=1619 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头（加下划线）以及 CD86 突变体 1040	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQYYDNLPTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECSGGGGSGGGGSAPLKIQ AYFNETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYL GKERFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRYQCII HHKKPTGMINIHQMNSELSVLA 轻链优选地与包含 1618 VH 序列的重链一起组装 因此，完整分子可以被命名为 1618/1765
203	1767=1621 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头以及 CD86 突变体 1040	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCAT CTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCA GAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGGTGTTGGTC CGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAC GTgagtcgtacgctagcaagcttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggatgacgtgg ccattctttgcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccctcagaatgg ctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaataggggaagctaggaagaa actcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttgctataattatctgggataagcatgct gttttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaaacaacacacccaagggcagaactttg ttacttaaacaccatcctgtttgcttctttcctcagGAACTGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCC TGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCGGAGGAGGAGGA AGCGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCCCTCAAAATCCAAGCG TACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTCAGTTTGCCA ATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTTTCTG GCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTATCTG GGCAAAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAGCAAGTATATG GGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTGCGTC TGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTAGGTACCAGT GCATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTAATAT TCACCAAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
204	1767=1621 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头（加下划线）以及 CD86 突变体 1040	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGVGPYTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECSGGGGSGGGGSAPLKIQ AYFNETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYL GKERFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRYQCII

[0595]

			HHKKPTGMINIHQMNSELSVLA 轻链优选地与包含 1620 VH 序列的重链一起组装 因此，完整分子可以被命名为 1620/1767
205	1769=1627 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头（加下划线）以及 CD86 突变体 1040	nt	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCAT CTGTAGGAGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCA GAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTT TGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGTGGCAGTGGAAG CGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT GAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGGGTACTGGTT ACGGTCCGCTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGAT CAAACGTgagtcgtacgctagcaagcttgatatcgaattctaaactctgagggggtcggat gacgtggccattctttgcctaaagcattgagtttactgcaaggtcagaaaagcatgcaaagccct cagaatggctgcaaagagctccaacaaaacaatttagaactttattaaggaatagggggaagct aggaagaaactcaaaacatcaagattttaaatacgcttcttggtctccttgctataattatctgggat aagcatgctgttttctgtctgtccctaacatgccctgtgattatccgcaaacaacacacccaaggg cagaactttgttacttaaacaccatcctgtttgcttctttcctcagGAACTGTGGCTGCA CCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCC TGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGT CACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGCGGAGGAGG AGGAAGCGGAGGAGGAGGAAGCGCCCCCCTCAAAATCCA AGCGTACTTCAACGAAACTGCAGACTTACCGTGTCAGTTT GCCAATTCGCAGAATCTGAGCCTGAGCGAACTGGTGGTTT TCTGGCAGGATCAGGAGAACCTGGTTCTGAACGAAGTCTA TCTGGGCAAAGAGCGGTTCGACAGCGTGGACAGCAAGTA TATGGGCCGCACCAGCTTTGATAGCGACAGCTGGACCCTG CGTCTGCACAATCTGCAAATCAAAGATAAGGGTAGGTAC CAGTGCATTATCCACCATAAGAAGCCGACGGGTATGATTA ATATTCACCAAATGAACTCCGAGTTGTCTGTCCTGGCG
206	1769=1627 轻链 VL，具有恒定 κ 序列、接头（加下划线）以及 CD86 突变体 1040	aa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGTGYGPLTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECSGGGGSGGGGSAPLKIQ AYFNETADLPCQFANSQNLSLSELVVFWQDQENLVLNEVYL GKERFDSVDSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGRYQCII HHKKPTGMINIHQMNSELSVLA 轻链优选地与包含 1626 VH 序列的重链一起组装 因此，完整分子可以被命名为 1626/1769

[0596] 表I(1):示例性CD137 CDR序列

[0597]

抗体	CDRH1	CDRH2	CDRH3
1204/1205	GFTFSSYY（SEQ ID NO: 207）	IGSYYGYT（SEQ ID NO: 212）	ARAYYDYNYYYAYFDY（SEQ ID NO: 217）
1214/1215	GFTFSSYA（SEQ ID	IGSGGGYT（SEQ ID	ARVGHPFDY（SEQ ID

[0598]

	NO: 208)	NO: 213)	NO: 218)
1618/1619	GFTFSYGS（SEQ ID NO: 209）	ISSGSGST（SEQ ID NO: 214）	ARSSYYGSYYSIDY（SEQ ID NO: 219）
1620/1621	GFTFSGYY（SEQ ID NO: 210）	ISSSGSYT（SEQ ID NO: 215）	ARSVGPYFDY（SEQ ID NO: 220）
1626/1627	GFTFGGYS（SEQ ID NO: 211）	IGGYYYST（SEQ ID NO: 216）	ARSYYGSIDY（SEQ ID NO: 221）

[0599] 表I(2):示例性CD137 CDR序列

[0600]

抗体	CDRL1	CDRL2	CDRL3
1204/1205	QSISSY（SEQ ID NO: 80）	AAS（SEQ ID NO: 81）	QQSVPHYPFT（SEQ ID NO: 222）
1214/1215	QSISSY（SEQ ID NO: 80）	AAS（SEQ ID NO: 81）	QQDAYPHT（SEQ ID NO: 223）
1618/1619	QSISSY（SEQ ID NO: 80）	AAS（SEQ ID NO: 81）	QQYYDNLPT（SEQ ID NO: 224）
1620/1621	QSISSY（SEQ ID NO: 80）	AAS（SEQ ID NO: 81）	QQGVGPYT（SEQ ID NO: 225）
1626/1627	QSISSY（SEQ ID NO: 80）	AAS（SEQ ID NO: 81）	QQGTGYGPLT（SEQ ID NO: 226）

[0601] 其它序列

[0602] SEQ ID NO:1(人类CTLA-4)

[0603] MHVAQPAVVLASSRGIASFVCEYASPGKATEVRVTVLRQADSQVTEVCAATYMMGNELTFLDDSICTGTSSGNQVNLTIQGLRAMDTGLYICKVELMYPPPYYLGIGNGTQIYVIAKEKKPSYNRGLCENAPNRARM

[0604] SEQ ID NO:2(人类CD28)

[0605] MLRLLLALNLFPSIQVTGNKILVKQSPMLVAYDNAVNLSCKYSYNLFSREFRASLHKGLDSAVEVCVVYGNYSQQLQVYSKTGFNCDGKLGNESVTFYLQNLYVNQTDIYFCKIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPGPSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS

[0606] SEQ ID NO:3

[0607] APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLA

[0608] SEQ ID NO:4

[0609] MDPQCTMGLSNILFVMAFLLSGAAPLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIP

[0610] SEQ ID NO:5

[0611] APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVASKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLA

[0612] SEQ ID NO:44(人类CD86)

[0613] MDPQCTMGLSNILFVMAFLLSGAAPLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYMGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYDGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETD

KTRLLSSPFSIELEDPQPPPDHIPWITAVLPTVIICVMVFCLILWKWKKKKRPRNSYKCGTNTMEREESEQTKKREK IHIPERSDEAQRVFKSSKTSSCDKSDTCF

[0614] SEQ ID NO:45(鼠类CTLA-4)

[0615] MACLGLRRYKAQLQLPSRTWPFVALLTLLFIPVFSEAIQVTQPSVVLASSHGVASFPCEYSPSHNTDEV RVTVLRQTNDQMTEVCATTFTEKNTVGFLDYPFCSGTFNESRVNLTIQGLRAVDTGLYLCKVELMYPPPYFVGMGNG TQIYVIDPEPCPDSDFLLWILVAVSLGLFFYSFLVSAVSLSKMLKKRSPLTTGVYVKMPPTEPECEKQFQPYFIPIN

[0616] SEQ ID NO:46(鼠类CD28)

[0617] MTLRLLFLALNFFSVQVTENKILVKQSPLLVVDSNEVSLSCRYSYNLLAKEFRASLYKGVNSDVEVCVG NGNFTYQPQFRSNAEFNCDGDFDNETVTFRLWNLHVNHTDIYFCKIEFMYPPPYLDNERSNGTIIHIKEKHLCHTQS SPKLFWALVVVAGVLFCYGLLVTVALCVIWTNSRRNRLLQVTTMNMTPRRPGLTRKPYQPYAPARDFAAYRP

[0618] SEQ ID NO:51(人类OX40)

[0619] MCVGARRLGRGPCAALLLLGLGLSTVTGLHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGP GFYNDVVSSKPCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTN CTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGL VLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI

[0620] SEQ ID NO:140

[0621] gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc aaatatggtc ccccatgccc accttgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accgctacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa a

[0622] SEQ ID NO:141

[0623] agctttctgg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaaggtgac gcaggtggcg ccagccaggt gcacacccaa tgcccatgag cccagacact ggaccctgca tggaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggcctctgcg ccctgggccc agctctgtcc cacaccgcgg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc

cagcaacacc aaggtggaca agagagttgg tgagaggcca gcacagggag ggagggtgtc tgctggaagc caggctcagc cctcctgcct ggacgcaccc cggctgtgca gccccagccc agggcagcaa ggcatgcccc atctgtctcc tcacccggag gcctctgacc accccactca tgctcaggga gagggtcttc tggatttttc caccaggctc ccggcaccac aggctggatg cccctacccc aggccctgcg catacagggc aggtgctgcg ctcagacctg ccaagagcca tatccgggag gaccctgccc ctgacctaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc tcagctcaga caccttctct cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga gtccaaatat ggtcccccat gcccaccttg cccaggtaag ccaacccagg cctcgccctc cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt agcctgcatc cagggacagg ccccagccgg gtgctgacgc atccacctcc atctcttcct cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag tcttcctgtt ccccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtacgtgg atggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aaggtgggac ccacggggtg cgagggccac acggacagag gccagctcgg cccaccctct gccctgggag tgaccgctgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccg agagccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaggctaa ccgtggacaa gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccgctacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa tgagtgccag ggccggcaag cccccgctcc ccgggctctc ggggtcgcgc gaggatgctt ggcacgtacc ccgtctacat acttcccagg cacccagcat ggaaataaag cacccaccac tgccctgggc ccctgtgaga ctgtgatggt tctttccacg ggtcaggccg agtctgaggc ctgagtgaca tgagggaggc agagcgggtc ccactgtccc cacactgg

[0624] SEQ ID NO:142

[0625] gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc aaatatggtc ccccatgccc atcatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa a

[0626] SEQ ID NO:143

[0627] agctttctgg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaaggtgac gcaggtggcg ccagccaggt gcacacccaa tgcccatgag cccagacact ggaccctgca tggaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggcctctgcg ccctgggccc agctctgtcc cacaccgcgg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttgg tgagaggcca gcacagggag ggagggtgtc tgctggaagc caggctcagc cctcctgcct ggacgcaccc cggctgtgca gccccagccc agggcagcaa ggcatgcccc atctgtctcc tcacccggag gcctctgacc accccactca tgctcaggga gagggtcttc tggatttttc caccaggctc ccggcaccac aggctggatg cccctacccc aggccctgcg catacagggc aggtgctgcg ctcagacctg ccaagagcca tatccgggag gaccctgccc ctgacctaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc tcagctcaga caccttctct cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga gtccaaatat ggtcccccat gcccatcatg cccaggtaag ccaacccagg cctcgccctc cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt agcctgcatc cagggacagg ccccagccgg gtgctgacgc atccacctcc atctcttcct cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag tcttcctgtt ccccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtacgtgg atggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aaggtgggac ccacggggtg cgagggccac acggacagag gccagctcgg cccaccctct gccctgggag tgaccgctgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccg agagccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaggctaa ccgtggacaa gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa tgagtgccag ggccggcaag cccccgctcc ccgggctctc ggggtcgcgc gaggatgctt ggcacgtacc ccgtctacat acttcccagg cacccagcat ggaaataaag cacccaccac tgccctgggc ccctgtgaga ctgtgatggt tctttccacg ggtcaggccg agtctgaggc ctgagtgaca tgagggaggc agagcgggtc ccactgtccc cacactgg

[0628] SEQ ID NO:145

[0629] gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa

[0630] SEQ ID NO:146

[0631] gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttggtgag aggccagcac agggagggag ggtgtctgct ggaagccagg ctcagcgctc ctgcctggac gcatcccggc tatgcagccc cagtccaggg cagcaaggca ggccccgtct gcctcttcac ccggaggcct ctgcccgccc cactcatgct cagggagagg gtcttctggc tttttcccca ggctctgggc aggcacaggc taggtgcccc taacccaggc cctgcacaca aaggggcagg tgctgggctc agacctgcca agagccatat ccgggaggac cctgcccctg acctaagccc accccaaagg ccaaactctc cactccctca gctcggacac cttctctcct cccagattcc agtaactccc aatcttctct ctgcagagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca ggtaagccag cccaggcctc gccctccagc tcaaggcggg acaggtgccc tagagtagcc tgcatccagg gacaggcccc agccgggtgc tgacacgtcc acctccatct cttcctcagc acctgaactc ctgggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg tgggacccgt ggggtgcgag ggccacatgg acagaggccg gctcggccca ccctctgccc tgagagtgac cgctgtacca acctctgtcc ctacagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa

[0632] SEQ ID NO:147

[0633] cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag agcttcaaca ggggagagtg t

[0634] SEQ ID NO:148(人类CD137,氨基酸序列:>gi|571321|gb|AAA53133.1|4-1BB[智

人])

[0635] MGNSCYNIVATLLLVLNFERTRSLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

[0636] SEQ ID NO:175

[0637] gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc aaatatggtc ccccatgccc accttgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc ctctccctgt ctctgggtaa a

[0638] SEQ ID NO:176

[0639] agctttctgg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaaggtgac gcaggtggcg ccagccaggt gcacacccaa tgcccatgag cccagacact ggaccctgca tggaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggcctctgcg ccctgggccc agctctgtcc cacaccgcgg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagttgg tgagaggcca gcacagggag ggagggtgtc tgctggaagc caggctcagc cctcctgcct ggacgcaccc cggctgtgca gccccagccc agggcagcaa ggcatgcccc atctgtctcc tcacccggag gcctctgacc accccactca tgctcaggga gagggtcttc tggatttttc caccaggctc ccggcaccac aggctggatg cccctacccc aggccctgcg catacagggc aggtgctgcg ctcagacctg ccaagagcca tatccgggag gaccctgccc ctgacctaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc tcagctcaga caccttctct cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga gtccaaatat ggtcccccat gcccaccttg cccaggtaag ccaacccagg cctcgccctc cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt agcctgcatc cagggacagg ccccagccgg gtgctgacgc atccacctcc atctcttcct cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag tcttcctgtt ccccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt

ccagttcaac tggtacgtgg atggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aaggtgggac ccacggggtg cgagggccac acggacagag gccagctcgg cccaccctct gccctgggag tgaccgctgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccg agagccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaggctaa ccgtggacaa gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa tgagtgccag ggccggcaag cccccgctcc ccgggctctc ggggtcgcgc gaggatgctt ggcacgtacc ccgtctacat acttcccagg cacccagcat ggaaataaag cacccaccac tgccctgggc ccctgtgaga ctgtgatggt tctttccacg ggtcaggccg agtctgaggc ctgagtgaca tgagggaggc agagcgggtc ccactgtccc cacactgg

[0640] 具体实施方式

[0641] 实施例

[0642] 进一步通过以下实施例来说明本发明,所述实施例不应当被视为构成进一步的限制。在整个本申请中所引用的所有附图和所有参考文献、专利和公开的专利申请的内容明确地以引用的方式并入本文。

[0643] 实施例1:CTLA-4结合域

[0644] 如WO 2014/207063(参见实施例)中所述选择和表达CTLA-4结合域多肽,并且通过如下文所述的ELISA和表面等离子体共振中的至少一种测定与CTLA-4的结合。

[0645] 结合ELISA

[0646] 通过在4℃孵育过夜将96孔平底高结合板(葛莱娜公司(Greiner),编号655074)用CTLA4-Fc(Fitzgerald公司,编号30R-CD152)或CD28-Fc(R&D系统公司(R&D systems),342-CD)包被。将板洗涤(洗涤缓冲液:PBS+0.05％Tween 20(PBST),Medicago公司,编号09-9410-100),然后在PBST+3％BSA(默克公司(Merck),编号1.12018.0100)中封闭。将板再次洗涤并且将样品或对照(连续稀释1/5,从200μg/ml-0.001μg/ml)添加到孔中。将样品在室温孵育1小时,然后洗涤。添加检测抗体山羊抗人类IgG Fcγ-HRP(杰克逊公司(Jackson),编号109-035-098)并且随后使用SuperSignal Pico化学发光底物(赛默科技公司(Thermo Scientific),编号37069)将板显影并且使用Envision读数器(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))检测。计算对CTLA4和CD28这两者的EC50值。计算每一种多肽的结合比(EC50结合比＝[对CD28的EC50]÷[对CTLA-4的EC50])并且示于表1.1中。

[0647] 表面等离子体共振

[0648] 使用常规的胺偶联将CTLA4-Fc(Fitzgerald公司,编号30R-CD152)或CD28-Fc(R&D系统公司,342-CD)固定到Biacore™传感器芯片CM5。在HBS-P(通用电气公司(GE),BR-1003-68)中以30μl/ml的流速分析CD86突变型分子和对照(连续稀释1/2,100nM-1.5nM)的结合。跟踪缔合3分钟并且跟踪解离10分钟。使用5mM NaOH将再生进行两次,持续30秒。使用BIAevaluation 4.1软件计算动力学参数和亲和常数(表1.3)。

[0649] 抑制ELISA

[0650] 通过在4℃孵育过夜将96孔平底板高结合板(葛莱娜公司,编号655074)用野生型CD86-Fc(R&D系统公司,编号7625-B2)包被。将板洗涤(洗涤缓冲液:PBS+0.05%Tween 20(PBST),Medicago公司,编号09-9410-100),然后在PBST+3%BSA(默克公司,编号1.12018.0100)中封闭。在室温将样品(CD86突变型或野生型蛋白;连续稀释1/4,从30000ng/ml到0.3ng/ml)与生物素化的CTLA4(Fitzgerald公司,编号30R-CD152)一起孵育1小时,然后将混合物添加到ELISA板中的封闭的孔中。使用链霉亲和素-HRP(皮尔斯公司(Pierce),编号21126)进行检测并且随后使用SuperSignal Pico化学发光底物(赛默科技公司,编号37069)将板显影,并且使用Envision读数器(珀金埃尔默公司)检测。结果示于图2中。计算IC50值并且示于下表中。所测试的所有分子均比野生型和H79A这两者显示出更好的IC50值,最好的突变型CD86分子的IC与野生型相比改进了超过100倍。示例性分子900、901、904、906、907、908、910、915以及938的结果示于表1.1中。Kd结合比＝[对CD28的Kd]÷[对CTLA-4的Kd]。示例性分子900、901、904、906、907、908、910、915以及938的全氨基酸序列分别作为SEQ ID NO:6至14提供。

[0651] 表1.1

[0652]

样品	相对于野生型的突变位置和氨基酸改变（如图 4 中编号的位置）	EC50 结合比	Kd 结合比
900	H79D、L107I、I111V、T118S、M120L、I121V、R122K、Q125E	3.5	ND*
901	Q48L、S49T、L107I、I111V、R122K、Q125E、A134T	17.2	2.7
904	V54I、K74R、S77A、H79D、L107I、T118S、I121V、R122K、N127D	12.2	6.8
906	F32I、Q48L、K74R、H79D、L107F、M120L、I121V、R122K、Q125E	16.2	0.8
907	R122K、Q125E	30.5	5.6
908	L107I、I121V、R122K、Q125E	6.2	4.7
910	H79D、L107I、I121V、R122K、Q125E	7.7	5.1
915	V64I、H79D、L107F、T118S、M120L、R122K、N127D	9.9	1.9
938	V64I、L107I、I121V、R122K	2.0	5.5
	野生型	3.4	1.6

[0653] *在BIAcore™分析和结合ELISA中均没有观测到可检测的结合。

[0654] 示例性分子1038、1039、1040、1041、1042、1043、1044、1045、1046以及1047的结果示于表1.2和表1.3、以及图2和图3中。示例性分子1038、1039、1040、1041、1042、1043、1044、1045、1046以及1047的全氨基酸序列分别作为SEQ ID NO:15至24提供。

[0655] 表1.2

[0656]

样品	EC50	样品	IC50
1038	0.14	-	-
1039	0.039	-	-
1040	0.0076	1040	0.049

1041	0.087	1041	3.1
1042	0.29	1042	4.3
1043	0.035	1043	4.0
1044	0.029	1044	1.4
1045	0.047	1045	2.6
1046	0.019	1046	1.1
1047	0.037	1047	0.98
野生型	0.51	野生型	15
现有技术	0.81	H79A	25
阴性对照	无活性	阴性对照	无活性

[0657] 表1.3

[0658]

样品	突变位置和氨基酸改变（如图4中编号的位置）	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (nM)
1038	Q48L、H79D、L107I、I121V、R122K、Q125E	1.0e6	0.012	12
1039	Q48L、H79S、L107I、T118S、I121V、R122K、N127D	1.0e6	8.5e-3	8
1040	Q48L、K74R、H79D、L107R、R122N	1.0e6	3.2e-3	3
1041	F32L、Q48L、H79D、L107I、M120L、I121V、R122K、125E	7.0e5	8.4e-3	12
1042	Q48L、K74I、H79S、L107I、T118S、I121V、R122K、N127D	4.4e5	0.011	25
1043	Q48L、H79D、L107I、R122K、Q125E	1.1e6	0.011	10
1044	Q48L、S49T、H79S、L107I、R122K、Q125E、N127S	1.1e6	9.4e-3	8
1045	Q48L、S49T、H79D、M120L、I121V、R122K、Q125E	9.4e5	8.3e-3	9
1046	H79D、K103E、L107I、T118S、I121V、R122K、N127D	1.4e6	8.0e-3	6
1047	Q48L、H79D、L107I、M120L、I121V、R122K、Q125E	8.5e5	8.4e-3	10
野生型		4.6e5	0.023	50
H79A		3.4e5	0.022	63

[0659] 实施例2:来自克隆1040的示例性多肽对鼠类CTLA-4的交叉反应性

[0660] 使用抑制ELISA结合测定来研究示例性突变型CD86分子1040对鼠类CTLA-4和人类CTLA-4的相对亲和力。将这些实验中所用的1040分子作为双特异性分子的一部分与抗CD40抗体缀合。CD86分子的CTLA-4结合特性没有受该缀合的影响(数据未示)。

[0661] 简单地说,通过在4℃孵育过夜将96孔平底板高结合板(葛莱娜公司,编号655074)用人类CTLA-4(Fitzgerald公司)包被。将板洗涤(洗涤缓冲液:PBS+0.05％Tween 20(PBST),Medicago公司,编号09-9410-100),然后在PBST+3％BSA(默克公司,编号1.12018.0100)中封闭。

[0662] 将样品(示例性CD86突变体)在室温以不同浓度(连续稀释1/4,从30000ng/ml到0.3ng/ml)与可溶性生物素化的人类CTLA4(Fitzgerald公司,编号30R-CD152)或可溶性鼠类CTLA-4(R&D系统公司)一起预孵育1小时。

[0663] 然后将混合物添加到ELISA板中的封闭的孔中。使用链霉亲和素-HRP(皮尔斯公司,编号21126)进行检测并且随后使用SuperSignal Pico化学发光底物(赛默科技公司,编号37069)将板显影,并且使用Envision读数器(珀金埃尔默公司)检测。结果示于图5中。用鼠类CTLA-4和人类CTLA-4所观测到的抑制曲线证实示例性CD86突变体(1040)与这两种形式的CTLA-4的结合亲和力具有类似的量值。还发现实施例1中所测试的其它克隆与鼠类CTLA-4结合(数据未示)。

[0664] 实施例3:OX40抗体的表征

[0665] 示例性OX40抗体的特征汇总于下表3.1中。

[0666] 表3.1

[0667]

抗体	CDR H3 长度 (IMGT)	剂量响应 ELISA (IgG)	T 细胞激动剂	恒河猴 OX40 结合	huOX40 结合 FACS (CHO)	亲水指数	等电点	解离常数 K_D (M)	缔合速率常数 ka (1/Ms)	缔合速率常数 kd (1/s)
1166/1167	10	<1 nM	是	是	是	-0.392	9.11	3.22E-10	9.01E+04	2.90E-05
1170/1171	10	<1 nM	是	是	是	-0.415	9.11	2.50E-10	1.45E+06	3.63E-04

[0668]

1164/1135	11	<1 nM	是	是	是	-0.398	9.21	3.08E-10	2.51E+05	7.73E-05
1168/1135	11	<1 nM	是	是	是	-0.404	9.19	3.27E-10	5.18E+05	1.69E-04
1482/1483	9	<1 nM	是	是	是	-0.381	9.19	7.53E-10	7.76E+05	5.84E-04
1490/1135	11	<1 nM	是	是	是	-0.407	9.18	3.07E-10	3.87E+06	1.19E-03
1514/1515	14	<1 nM	是	是	是	-0.399	9.11	6.40E-10	2.57E+05	1.64E-04
1520/1135	17	<1 nM	是	是	是	-0.394	9.18	5.55E-10	6.20E+05	3.44E-04
1524/1525	10	<1 nM	是	是	是	-0.391	9.11	8.11E-10	1.71E+06	1.39E-03
1526/1527	15	<1 nM	是	是	是	-0.388	8.99	4.30E-10	4.35E+05	1.87E-04
1542/1135	11	<1 nM	是	是	是	-0.411	9.2	4.63E-10	2.16E+05	1.00E-04

[0669] 两种抗OX40抗体仅被合成以用作参考抗体以在这些研究中实现比较的目的。它们在本文分别被命名为“72”或“72/76”和“74”或“74/78”。

[0670] 通过表面等离子体共振测量动力学常数

[0671] 使用常规的胺偶联将人类OX40(R&D系统公司,编号3358_OX)固定到Biacore™传感器芯片CM5。在HBS-P(通用电气公司,编号BR-1003-68)中以30μl/ml的流速分析所测试的抗体和对照(连续稀释1/3或1/2,100nM-2nM)的结合。跟踪缔合3分钟并且跟踪解离20分钟。使用50mM NaOH将再生进行两次,持续60秒。使用具有漂移基线的1:1朗缪尔模型(Langmuir model)计算动力学参数和亲和常数。所测试的抗体总体上在亚纳摩尔浓度-纳摩尔浓度范围内而具有不同的缔合速率和解离速率(图6和表3.1)。大部分的抗体具有亲和力<5nM。使用BIAevaluation 4.1软件计算动力学参数和亲和常数。

[0672] 通过ELISA测量与人类OX40和鼠类OX40的结合并且通过ELISA测量与CD137和CD40的结合

[0673] 将ELISA板用0.1μg/ml或0.5μg/ml的人类OX40(R&D系统公司,3388-OX)、CD40(Ancell公司)、或CD137(R&D系统公司)包被。将ELISA板用PBST洗涤,然后在室温用PBST+

2%BSA封闭1小时,然后再次用PBST洗涤。在室温将抗体以稀释系列添加到ELISA板中,持续1小时,然后用PBST洗涤。使用山羊抗人类κ轻链HRP检测结合,在室温孵育1小时。使用SuperSignal Pico Luminescent作为底物并且使用Fluostar Optima测量发光。

[0674] 所有测试的OX40抗体均与人类OX40结合并且显示低于1nM的EC50值。所述抗体不与鼠类OX40或所测试的其它TNFR超家族成员结合(数据未示)。

[0675] 测量与在CHO细胞上过表达的人类OX40的结合

[0676] 使人类OX40的细胞外部分与hCD40的跨膜和细胞内部分融合并且克隆到pcDNA3.0中。随后将载体稳定地转染到CHO细胞中。通过在4℃与商业OX40抗体(huOX40,碧迪生物科技公司(BD Biosciences))一起孵育30分钟来确认OX40的表达,然后在4℃用a-huIgG-PE(杰克逊免疫研究公司(Jackson Immunoresearch))检测30分钟。对于测定,在4℃将转染的细胞与测试抗体和对照一起孵育30分钟,然后在4℃用a-huIgG-PE(杰克逊免疫研究公司)检测30分钟。通过流式细胞术用FACS Verse(碧迪生物科技公司)分析细胞。

[0677] 所有克隆均以剂量依赖性方式与在CHO细胞上过表达的hOX40结合(图7)。

[0678] 实施例4:OX40抗体的序列分析

[0679] 分析每一种抗体的重链可变区和轻链可变区这两者的CDR序列。表4.1说明了如对于VH CDR3序列所进行的分析。表4.1中的位置是根据IMGT编号系统限定的。鉴定了以下模式。

[0680] VH区均包含:

[0681] (a)重链CDR1序列,所述序列具有8个氨基酸的长度并且包含共有序列:“G、F、T、F、G/Y/S、G/Y/S、Y/S、Y/S/A”;

[0682] (b)重链CDR2序列,所述序列具有8个氨基酸的长度并且包含共有序列:“I、G/Y/S/T、G/S/Y、S/Y、G/S/Y、G/S/Y、G/S/Y、T”;以及

[0683] (c)重链CDR3序列,所述序列具有9个至17个氨基酸的长度并且包含共有序列:“A、R、G/Y/S/H、G/Y/F/V/D、G/Y/P/F、-/H/S、-/N/D/H、-/Y/G、-/Y、-/Y、-/W/A/V、-/A/Y、-/D/A/Y/G/H/N、Y/S/W/A/T、L/M/I/F、D、Y”。

[0684] VL区均包含:

[0685] (a)轻链CDR1序列,所述序列由序列:“Q、S、I、S、S、Y”组成;

[0686] (b)轻链CDR2序列,所述序列由序列:“A、A、S”组成;

[0687] (c)轻链CDR3序列,所述序列具有8个至10个氨基酸的长度并且包含共有序列:“Q、Q、S/Y/G、-/Y/H/G、-/S/Y/G/D、S/Y/G/D、S/Y/G/T、P/L、Y/S/H/L/F、T”。

[0688] 在重链CDR3的共有序列内,鉴定出两个亚家族。第一个亚家族中的每一种抗体均包含具有10个氨基酸的长度并且包含共有序列“A、R、Y/H、D、Y、A/Y/G、S/W/A、M/L、D、Y”的VH CDR3序列。该家族中的抗体被称为家族Z并且如表4.1中所鉴定。第二个亚家族中的每一种抗体均包含具有11个氨基酸的长度并且包含共有序列“A、R、G/Y、V/F/Y、P、H、G/Y/H、Y、F/I、D、Y”的VH CDR3序列。该家族中的抗体被称为家族P并且如表4.1中所鉴定。家族Z或P的抗体是优选的。具有家族P中的VH序列的抗体通常还包括具有“Q、Q、S、Y、S、T、P、Y、T”的CDR3序列、“Q、S、I、S、S、Y”的CDR1序列以及“A、A、S”的CDR2序列的VL序列。因此,具有包含这三个CDR序列的VL区的抗体是优选的。

[0689] 表4.1

[0690]

VH	105	106	107	108	109	110	111	111.1	111.2	112.2	112.1	112	113	114	115	116	117	CDRH3长度	家族
1482	A	R	G	Y	G									Y	L	D	Y	9	
1166	A	R	Y	D	Y								A	S	M	D	Y	10	Z
1170	A	R	Y	D	Y								Y	W	M	D	Y	10	Z
1524	A	R	H	D	Y								G	A	L	D	Y	10	Z
1164	A	R	G	V	P	H							G	Y	F	D	Y	11	P
1168	A	R	Y	F	P	H							Y	Y	F	D	Y	11	P
1490	A	R	Y	Y	P	H							H	Y	I	D	Y	11	P
1542	A	R	G	Y	P	H							H	Y	F	D	Y	11	P
1514	A	R	S	G	Y	S	N				W	A	N	S	F	D	Y	14	
1526	A	R	Y	Y	F	H	D	Y			A	A	Y	S	L	D	Y	15	
1520	A	R	Y	Y	Y	S	H	G	Y	Y	V	Y	G	T	L	D	Y	17	

[0691] 实施例5:OX40抗体的结构域定位

[0692] OX40的细胞外部分由四个结构域组成,它们中的每一个可以被细分成两个模块。使用标准实验室技术合成OX40人类/小鼠嵌合体的基因。通过将人类OX40的结构域或模块与相应的小鼠OX40交换来设计不同的嵌合体。基于对人类序列和小鼠序列的评价以及对人类OX40的三维研究来设计嵌合体。为合成的基因指定项目特定的ID号(参见表5.1)。将构建体克隆到pcDNA3.1载体(英杰公司(Invitrogen))中。

[0693] 将小鼠/人类嵌合体瞬时转染到FreeStyle 293-F细胞(英杰公司)中,在37℃、8% CO_2、135rpm下在FreeStyle 293表达培养基(英杰公司)中孵育48小时。在4℃将转染的细胞与人类OX40抗体、人类OX40L(hOX40L,RnD系统公司)、小鼠OX40L(mOX40L,RnD系统公司)以及对照一起孵育30分钟,然后在4℃用a-huIgG-PE(杰克逊免疫研究公司)检测30分钟。用FACS Verse(碧迪生物科技公司)分析细胞。将与不同嵌合构建体的结合计算为与同种型对照的结合相比的相对(平均荧光强度)MFI。结果示于表5.2中。

[0694] 所测试的人类OX40抗体都不与鼠类OX40结合。因此,如果给定抗体不与特定嵌合体结合,那么这表示所述抗体对该嵌合体中已经被鼠类结构域置换的结构域之一具有特异性。

[0695] 表5.1

[0696] 嵌合构建体的特征

[0697]

构建体 ID	嵌合 DNA 构建体的编码区的说明
1544	具有小鼠结构域 1A、1B 以及 2A（aa 30-81）的人类 OX40
1545	具有小鼠结构域 1B、2A 以及 2B（aa 43-107）的人类 OX40
1546	具有小鼠结构域 2A、2B 以及模块 3（aa 66-126）的人类 OX40
1547	具有小鼠结构域 2B、模块 3 以及结构域 4A（aa 83-141）的人类 OX40
1548	具有小鼠模块 3 和结构域 4A 和 4B（aa 108-167）的人类 OX40
1549	具有小鼠结构域 1A 和 4B 以及区域非注释细胞外区（aa 30-65 和 aa 127-214）的人类 OX40
84	含有全长 OX40 序列的构建体
57	空载体（阴性对照）

[0698] 鉴定出至少四种单独的结合模式。

[0699] 模式A：

[0700] 抗体1170/1171、1524/1525、以及1526/1527显示出类似的结合模式并且依赖于相同的结构域中的残基来进行结合。对于结合来说关键的氨基酸残基可能位于结构域2中的模块B和结构域2的模块A中。具有CDRH3家族“Z”的大多数抗体根据模式A结合(1166/1167是例外),这表示具有该类型的CDRH3的抗体倾向于结合该表位。

[0701] 模式B：

[0702] 抗体1168/1135、1542/1135、1520/1135、1490/1135、1482/1483以及1164/1135显示出类似的结合模式并且主要依赖于位于结构域3中的残基进行结合。具有CDRH3家族“P”的所有抗体均以该模式结合,这证实CDRH3序列中的相似性揭示了共同结合表位。

[0703] 模式C：

[0704] 抗体1166/1167具有独特的结合模式并且可能依赖于位于结构域2中的模块A和模块B中的残基进行结合。然而,这两个模块必须被同时交换以消除结合,这表明了结构上复杂的表位。

[0705] 模式D：

[0706] 抗体1514/1515显示出独特的结合谱并且可能主要依赖于位于结构域2中的模块B中的氨基酸进行结合。

[0707] 参考抗体72根据模式B结合。人类OX40配体的结合模式类似于模式C。

[0708] 表5.2

[0709] 来自结构域定位实验的结果

[0710]

嵌合 OX40 构建体	抗体	1490/1135	1170/1171	1524/1525	1526/1527	1482/1483	1514/1515	1164/1135	1168/1135	1520/1135	1542/1135	1166/1167	多克隆抗体
1544		4.2	2.0	1.5	1.1	8.4	11.6	14.0	13.2	9.4	7.1	14.2	50.9
1545		28.9	1.0	0.9	1.3	44.4	1.2	37.3	46.6	32.6	40.2	1.0	58.6
1546		1.0	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	30.0
1547		1.1	2.3	1.0	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	0.9	1.0	15.2	43.9
1548		1.1	20.3	15.4	12.7	1.1	17.2	1.0	1.0	1.1	1.2	15.8	31.7
1549		5.9	12.1	11.2	8.5	8.7	10.6	14.1	15.1	8.5	13.0	11.3	26.3
84		14.2	33.4	31.4	21.4	24.9	25.9	27.5	29.6	25.4	29.4	27.6	53.2
57		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.0	0.9	1.0	1.1	1.0	1.2

[0711] 实施例6:与恒河猴的交叉反应性

[0712] 使来自恒河猴的OX40的细胞外部分与hCD40的跨膜和细胞内部分融合并且克隆到pcDNA3.0中。随后将载体稳定地转染到HEK细胞中(macOX40-HEK)。

[0713] 通过在4℃与商业OX40抗体(huOX40,碧迪生物科技公司)一起孵育30分钟来确认OX40的表达,然后在4℃用a-huIgG-PE(杰克逊免疫研究公司)检测30分钟。对于测定,在4℃将转染的细胞与测试抗体和对照一起孵育30分钟,然后在4℃用a-huIgG-PE(杰克逊免疫研究公司)检测30分钟。通过流式细胞术用FACS Verse(碧迪生物科技公司)分析细胞。

[0714] 如下表6.1中所示,测试抗体以与对人类OX40所实现的EC50值相当的EC50值与恒河猴OX40结合,这表明恒河猴将适用于毒理学研究中。

[0715] 恒河猴在遗传上非常类似于食蟹猴(Macaca fascicularis/cynomolgus monkey),这使得食蟹猴非常可能也是用于毒理学研究的合适的物种。

[0716] 表6.1

[0717] 与人类OX40和猴OX40的结合(95%置信区间)

[0718]

OX40 抗体	与恒河猴 OX40 的结合，EC50 (μg/ml)	与人类 OX40 的结合，EC50 (μg/ml)
1166/1167	0.1595 至 0.2425	0.1415 至 0.2834
1168/1135	0.09054 至 0.1939	0.06360 至 0.1308
1482/1483	0.1565 至 0.3120	0.08196 至 0.1822
1520/1135	0.1632 至 0.3587	0.09247 至 0.2749
1526/1527	0.2921 至 0.5888	0.1715 至 0.4292
1542/1135	0.7221 至 1.414	0.3223 至 0.5525

[0719] 实施例7:在人类T细胞测定中的激动活性

[0720] 通过来自美天旎公司(Miltenyi)的阴性T细胞选择试剂盒,从来自从血库(隆德大学医院(Lund University Hospital))获得的白细胞过滤器的PBMC获得人类T细胞。将OX40抗体包被到96孔培养板(Corning Costar U形板(编号3799))的表面并且与3μg/ml固定的抗CD3抗体(UCHT1)和5μg/ml可溶性抗CD28抗体(CD28.2)的组合一起培养。在4℃将抗CD3预先包被过夜。在第二天,在用PBS洗涤一次之后,在37℃将OX40抗体包被1小时-2小时。在37℃、5%CO_2下在保湿室中孵育72小时后,测量上清液中的IL-2水平。

[0721] 将抗体刺激人类T细胞产生IL-2的能力与参考抗体74相比较并且相对活性示于图8中。大多数抗体提供了与参考抗体相当的T细胞激活水平。许多抗体提供了更高水平的T细胞激活。

[0722] 双特异性分子

[0723] 在以下实施例中,所测试的双特异性分子是以编号,例如1164/1141指代的。这意指所述分子包含表B和表D中所示的对应的VH区和VL区的氨基酸序列。举例来说,1164/1141包含表B中所示的重链VH区序列1164(SEQ ID NO:99)和表D中所示的双特异性链编号1141(SEQ ID NO:129)。给定分子的指定VH区序列通常是以与SEQ ID NO:135的IgG1重链恒定区序列连接(作为单个连续多肽链的一部分)的形式提供的。该序列通常存在于表B的指定VH区序列的C末端处。

[0724] 实施例8:示例性双特异性分子与单一靶标结合的亲和力

[0725] 通过表面等离子体共振测量动力学常数

[0726] 使用常规的胺偶联将人类OX40(R&D系统公司,编号3358_OX)固定到Biacore™传感器芯片CM5。在HBS-P(通用电气公司,编号BR-1003-68)中以30μl/ml的流速分析所测试的抗体和对照(连续稀释1/3或1/2,100nM-2nM)的结合。跟踪缔合3分钟并且跟踪解离20分钟。使用50mM NaOH将再生进行两次,持续30秒。使用具有漂移基线的1:1朗缪尔模型计算动力学参数和亲和常数。测试分子具有不同的缔合速率和解离速率,对OX40的亲和力一般低于相应的单体抗体,但是仍在纳摩尔浓度范围内(表8.1)。

[0727] 表8.1

[0728]

BsAb	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(nM)
1164/1141	8.87E+04	1.72E-04	1.94
1168/1141	2.84E+05	3.05E-04	1.07
1166/1261	7.04E+04	1.12E-04	1.59
1170/1263	5.18E+05	6.39E-04	1.23

[0729] 通过ELISA测量

[0730] 将ELISA板用分别0.4μg/ml或0.5μg/ml的人类CTLA-4(百时美施贵宝公司(BMS),Orencia)或人类OX40(R&D系统公司,3388-OX)包被。将ELISA板用PBST洗涤,然后在室温用PBST+2%BSA封闭1小时,然后再次用PBST洗涤。将双特异性分子以稀释系列添加到板中,并且在室温孵育1小时。洗涤ELISA板,并且在室温使用山羊抗人类κ轻链HRP检测结合,持续1小时。使用SuperSignal Pico Luminescent作为底物并且使用Fluostar Optima测量发光。

[0731] 所有所测试的双特异性分子均与这两种靶标结合并且EC50值在基于它们作为单特异性抗体的亲和力所预期的范围内(图9)。

[0732] 实施例9:示例性双特异性分子与这两种靶标的双重结合

[0733] 通过表面等离子体共振测量

[0734] 使用常规的胺偶联将人类OX40(R&D系统公司,编号3358_OX)固定到Biacore™传感器芯片CM5。使所测试的双特异性分子(0.5μM或0.25μM)和对照以30μl/ml的流速在芯片上流过。跟踪缔合3分钟并且跟踪解离3分钟。然后注入CTLA4-Fc(百时美施贵宝公司,Orencia)并且跟踪缔合3分钟并且跟踪解离3分钟。作为对照,注入空白PBS代替CTLA4。

[0735] 所有所测试的双特异性分子均同时与这两种靶标结合,如图10中所示。

[0736] 通过ELISA测量

[0737] 在4℃将ELISA板用OX40-Fc(R&D系统公司,编号3358_OX)(0.4μg/ml)包被过夜。将ELISA板用PBST洗涤,然后在室温用PBST+2%BSA封闭1小时,然后再次用PBST洗涤。将双特异性分子在稀释液中添加到板中,并且在室温孵育1小时。洗涤ELISA板并且添加生物素化的CTLA-4(1μg/ml)并且在室温在板上孵育。洗涤板并且使用HRP标记的链霉亲和素来检测结合。使用SuperSignal Pico Luminescent作为底物并且使用Fluostar Optima测量发光。

[0738] 确认所有所测试的双特异性分子与这两种靶标的结合。如图11中所示,所测试的双特异性分子可以在浓度0.1nM被检测到,这对应于0.015μg/ml。测定中的相对值很好地对应于通过表面等离子体共振所测量的亲和力。

[0739] 实施例10:在人类CD4 T细胞测定中示例性双特异性分子的激动活性

[0740] 通过来自从血库(隆德大学医院)获得的白细胞过滤器的PBMC的阴性CD4 T细胞选择(美天旎公司,人类CD4+T细胞分离试剂盒130-096-533)来分离人类CD4 T细胞。在4℃将

CTLA-4(Orencia,2.5μg/ml)和抗CD3(UCHT-1,1μg/ml)包被到96孔培养板(非组织培养处理的U形96孔板(Nunc公司,VWR编号738-0147))的表面过夜。通过用CTLA-4和CD3这两者包被,所述测定提供了具有过表达的CTLA-4的肿瘤微环境的实验模型。CTLA-4从作为对照的一些孔中被省去。

[0741] 将待测试的双特异性分子在连续稀释下以可溶状态添加到孔中并且在相同的摩尔浓度与对照相比。对于所测试的每一种双特异性分子,使用两种不同的对照。第一对照是被命名为1756/1757的双特异性分子(与1040 CTLA4结合区融合的同种型对照抗体=结合CTLA4,但不结合OX40)。第二对照是双特异性1756/1757对照和单特异性OX40抗体的混合物,它对应于所测试的双特异性分子。在37℃、5%CO_2下在保湿室中孵育72小时后,测量上清液中的IL-2水平。

[0742] 如图12中所示,双特异性分子存在剂量依赖性作用,所述双特异性分子当在包被有CTLA-4的板中培养时诱导人类T细胞激活的增加(通过IL-2产生的增加所测量)。对照不是这样。图13示出了在存在或不存在CTLA-4的情况下对于双特异性抗体和对照(1.5nM)在固定浓度下进行时相同测定的结果。在不存在CTLA-4的情况下没有观测到T细胞激活的增加。与单特异性分子的相应组合相比,由每一种双特异性分子所诱导的IL-2水平的倍数变化示于表10.1中。每一种双特异性分子或对照的所产生的IL-2(pg/ml)的平均值示于表10.2中。

[0743] 由于该测定代表了具有过表达的CTLA-4的肿瘤微环境的实验模型,因此结果表明可以预期所测试的双特异性分子在这样的微环境中比单特异性抗体具有更大的作用。

[0744] 表10.1

[0745] 在1.5nM与单特异性分子的相应组合相比,由双特异性分子诱导的IL-2水平的倍数变化

[0746]

1164/1141	1166/1261	1168/1141	1170/1141	1514/1581	1520/1141
7.6	7.8	7.2	4.7	5.5	1.7

[0747] 表10.2

[0748] 1.5nM双特异性抗体或对照诱导的平均IL-2水平(pg/ml)

[0749]

	1164/1141	1166/1261	1164/1135+1756/1757	1166/1167+1756/1757	1168/1141	1170/1141	1168/1135+1756/1757	1170/1171+1756/1757	1514/1581	1520/1141
平均值	5024	4292	665	550	2681	2575	371	552	5109	1303
SD	1058	1333	273	456	954	992	162	285	2600	812
	1514/1515+1756/1757	1520/1135+1756/1757	1526/1585	1542/1141	1526/1527+1756/1757	1542/1543+1756/1757	1756/1757			

[0750]

平均值	927	774	3200	2671	746	697	1047
SD	653	451	1350	1016	346	418	601

[0751] 实施例11:示例性双特异性分子的稳定性

[0752] 通过差示扫描荧光测定法(DSF)分析抗体的熔点。将PBS中的抗体样品与稀释1000倍的SYPRO Orange混合。在实时PCR机器中进行25℃与95℃之间的热扫描,在每一度进行测量。使用参考抗体250/251进行比较并且确定相对于参考的熔融温度Tm的差异(ΔT_m)。与参考相比T_m差异大于1.1℃被认为具有统计显著性。如表11.1中所示,所有所测试的双特异性分子均显示出良好的热稳定性,具有65℃或高于65℃的值。

[0753] 表11.1

[0754]

抗体	熔融温度(℃)
1168/1141	65.6
1164/1141	65.5
1160/1259	68.5
1166/1261	67.8
1170/1263	66.4
1514/1581	65.3
1520/1141	65.0
1526/1585	67.6
1542/1141	66.3

[0755] 实施例12:CD137抗体的表征

[0756] 通过常规分析来确定示例性CD137抗体(被称为1204/1205)的一般化学特性并且示于表12.1中。

[0757] 表12.1

[0758]

抗体	pI	净电荷（在氧化条件下）		亲水性（GRAVY指数）全mAb	亲水性（GRAVY指数）根据IMGT的CDR	熔融温度（℃）
		pH 5.5	pH 7.4			Tm1
1204/1205	9.05	32.9	7.4	-0.401	-0.465	68

[0759] 通过表面等离子体共振测量动力学常数

[0760] 使用常规的胺偶联将人类CD137(R&D系统公司)固定到Biacore™传感器芯片CM5。在HBS-P(通用电气公司,编号BR-1003-68)中以30μl/ml的流速分析所测试的抗体和对照(连续稀释1/2,10nM-0.63nM)的结合。跟踪缔合5分钟并且跟踪解离15分钟。使用10mM甘氨酸(pH 1.7)将再生进行两次,持续30秒。使用1:1朗缪尔模型计算动力学参数和亲和常数。作为代表性实例,1204/1205抗CD137抗体具有低纳摩尔浓度范围内的亲和力。参见表12.2。

[0761] 表12.2

[0762]

解离常数K_D(M)	1.1E-09
缔合速率常数k_a(1/Ms)	2.5E+05
解离速率常数k_d(1/s)	2.8E-04

[0763] 通过ELISA测量与人类CD137的结合

[0764] 通过夹心ELISA测定CD137 mAb与重组人类CD137的结合。简单地说,将ELISA板(葛莱娜公司,编号655074)用0.5μg/ml或替代地0.05μg/ml的重组人类CD137-Fc(R&D公司,编号838-4B)在4℃包被过夜或在37℃包被1小时。将板用PBS+0.05%Tween 20(PBST)洗涤三次并且用PBST+1%BSA封闭。以连续稀释系列添加待测试的CD137抗体并且在室温孵育1小时,之后用PBST洗涤。使用HRP缀合的山羊抗人类κ轻链(AbD Serotec公司,编号STAR127P)检测结合,并且使用SuperSignal ELISA Pico化学发光底物(皮尔斯公司,编号37069)显影,使用Fluostar Optima测量。在2次-6次独立实验中确定各种mAb的EC50值。

[0765] 作为代表性实例,1204/1205抗CD137抗体在通过该方法评估时具有约0.3nM的

EC50值。参见表12.3。

[0766] 表12.3

[0767]

克隆名称	平均值(nM)	SD	n
1204/1205	0.34	0.058	6

[0768] n＝数据点的数目,包括独立实验和在相同实验中不同的抗体批次。

[0769] 测量与在CHO细胞上过表达的人类CD137或食蟹猴CD137的结合

[0770] 使人类CD137或食蟹猴CD137的细胞外部分与hCD40的跨膜和细胞内部分融合并且克隆到pcDNA3.0中。随后将载体稳定地转染到CHO细胞中。通过在4℃与商业CD137抗体(huCD137-PE,碧迪生物科技公司,编号555956)一起孵育30分钟来确认CD137的表达。

[0771] 对于测定,在4℃将转染的细胞与测试抗体和对照一起孵育至少1小时以使结合饱和。为了使抗体内化减到最低限度,在孵育缓冲液中使用0.05％叠氮化钠并且在冰上进行所有的工作。使用抗hIgG-PE抗体(109-115-098,杰克逊免疫研究实验室公司)在4℃孵育30分钟来实现检测。在染色后直接将细胞用多聚甲醛溶液(10×浓缩BD CellFIX,碧迪生物科技公司,编号340181)固定。通过流式细胞术使用FACSVerse(碧迪生物科技公司)分析细胞。确定每一个样品的中值荧光强度(MFI)并且使用Graph Pad Prism分析剂量响应数据。为了拟合Graph Pad中的MFI数据,将每一种抗体的MFI数据归一化,其中在每一种抗体的剂量滴定中0％被限定为最低值并且100％是最高值。

[0772] 在两次独立的实验中确认示例性抗体1204/1205与人类CD137和食蟹猴CD137的结合。在食蟹猴CD137与人类CD137之间结合亲和力是非常相似的(图14、表12.4)。

[0773] 表12.4

[0774] 作为来自两次实验的归一化的数据的平均值确定的EC50的95％置信区间。

[0775]

克隆名称	与人类CD137的结合,EC50(μg/mL)	与食蟹猴CD137的结合,EC50(μg/mL)
1204/1205	0.23-0.39	0.11-0.16

[0776] 在人类T细胞测定中CD137抗体的激动活性

[0777] 在基于原代人类$CD8^+$T细胞的T细胞测定中评价CD137 mAb的激动活性。简单地说,通过MACS分离(美天旎公司,编号130-096-495),根据制造商的方案从人类外周血单核细胞中分离$CD8^+$T细胞。将细胞在预先包被有抗CD3 mAb(克隆OKT3,Affymetrix eBioscience公司,编号16-0037)和滴定浓度的待测试的CD137 mAb的96孔微量滴定板(NuncThermo Scientific公司,编号268200)中孵育。72小时或96小时孵育之后,收集培养基并且通过ELISA(碧迪公司,编号555142)测定IFN-γ水平。在多个供体中分析每一种克隆并且与参考CD137 mAb 111/112和同种型对照(62/63)相比较。

[0778] 由于大的供体内部变异,因此确定每一个样品的刺激指数(SI,与同种型对照相比mAb的诱导倍数)并且相对于参考抗体111/112的刺激指数归一化。

[0779] 示例性1204/1205抗体诱导了与参考抗体111/112相比相当的或更好的T细胞激活。8个供体的平均归一化SI±SD呈现于图15中。表12.5示出由CD137刺激所诱导的绝对IFN-γ水平。

[0780] 表12.5

[0781] 由各种mAb诱导的IFN-γ产生水平

[0782]

Ab克隆名称	平均IFN-γ(pg/ml)	最小IFN-γ(pg/ml)	最大IFN-γ(pg/ml)	重复实验数
62/63	2502	337	8526	13
111/112	42268	2256	136802	12
1204/1205	64430	13062	153136	8

[0783] 序列信息

[0784] VH CDR1＝GFTFSSYY(SEQ ID NO:207)

[0785] VH CDR2＝IGSYYGYT(SEQ ID NO:212)

[0786] VH CDR3＝ARAYYDYNYYYAYFDY(SEQ ID NO:217)

[0787] VL CDR1＝QSISSY(SEQ ID NO:80)

[0788] VL CDR2＝AAS(SEQ ID NO:81)

[0789] VL CDR3＝QQSVPHYPFT(SEQ ID NO:222)

[0790] 表12.6

[0791]

1205，轻链 VL aa 序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYA ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSVPHYPFTFG QGTKLEIK（SEQ ID NO: 177）
1205，轻链 VL nt 序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGAGCGCATCTGTAGG AGACCGCGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGC TATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCC TGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCACGTTTC AGTGGCAGTGGAAGCGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTC TGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGTCTGTTCCG CACTACCCGTTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA （SEQ ID NO: 178）
1204，重链 VH aa 序列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMGWVRQAPGKGLEW VSGIGSYYGYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARAYYDYNYYYAYFDYWGQGTLVTVSS（SEQ ID NO: 179）
1204，重链 VH nt 序列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGAGCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGG GGTCCCTGCGCCTCTCCTGTGCAGCCAGCGGATTCACCTTTTCTTCTT ACTACATGGGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTCTCAGGTATTGGTTCTTACTACGGTTACACAGGTTATGCAGACT CCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGTGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACGGCTGTA TATTATTGTGCGCGCGCTTACTACGACTACAACTACTACTACGCTTA CTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA（SEQ ID NO: 180）

[0792] 实施例13:CD137抗体的结构域定位

[0793] CD137的细胞外部分由四个结构域组成,它们可以被进一步细分成两个模块。使用标准实验室技术合成CD137人类/小鼠嵌合体的基因。通过将人类CD137的结构域或模块与相应的小鼠CD137交换来设计不同的嵌合体。基于对人类序列和小鼠序列的评价以及对人类CD137的三维研究来设计嵌合体。为合成的基因指定项目特定的ID号(参见表13.1)。将构建体克隆到pcDNA3.1载体(英杰公司)中并且瞬时转染到FreeStyle 293-F细胞(英杰公司)中。将转染的细胞与CD137抗体和对照抗体一起孵育,继而与抗人类IgG-PE(杰克逊免疫研究公司)一起孵育以用FACS Verse(碧迪生物科技公司)检测和分析。将与不同的嵌合构建体的结合计算为与同种型对照的结合相比的相对MFI,继而相对于全长人类CD137构建体归一化以使单独抗体之间的亲和力差异的影响减到最低限度。

[0794] 示例性抗体1204/1205与不同构建体的结合的结果示于表13.2中。如由这些结果

所示,抗体1204/1205主要依赖于结构域2。此外,对于构建体1555还观测到一定的结合丧失,这表明了结构域1也有影响。

[0795] 表13.1

[0796] 用于结构域定位的CD137构建体

[0797]

序列	说明
1550 (1407)	具有小鼠结构域1、2A以及2B（aa 24-86）的人类CD137
1551 (1408)	具有小鼠结构域2A、2B以及3A（aa 47-96）的人类CD137
1552 (1409)	具有小鼠结构域2B、3A以及3B（aa 64-118）的人类CD137
1553 (1410)	具有小鼠结构域3A、3B以及4A（aa 87-133）的人类CD137
1554 (1411)	具有小鼠结构域3B、4A以及4B（aa 97-159）的人类CD137
1555 (1412)	具有小鼠结构域1和4B以及未知功能区（aa 24-46和aa 139-186）的人类CD137
1030	全长人类CD137

[0798] (其中括号中的数字标示了相同的CD137构建体,但是对应于图中所用的替代性克隆编号系统)

[0799] 表13.2

[0800] 通过流式细胞术测量的抗体1204/1205与不同的CD137构建体的结合。相对于全长人类CD137归一化的mAb样品/同种型对照的中值荧光强度(MFI)。

[0801]

序列	相对结合
1550	0.07
1551	0.11
1552	0.13
1553	0.85
1554	0.73
1555	0.28
1030	1

[0802] 双特异性抗体

[0803] 实施例14:在体外示例性双特异性分子的激动活性

[0804] 使用阴性选择(泛T细胞分离试剂盒,人类,美天旎公司,130-096-535)从Ficoll分离的PBMC(从隆德大学医院的血库的白细胞过滤器获得)中纯化人类CD3阳性T细胞。在4℃将在PBS中稀释的50μl的抗CD3(克隆:UCHT-1,碧迪公司,浓度:1μg/ml)包被到非组织培养处理的U形96孔板(Nunc公司,VWR,编号738-0147)的表面过夜。将双特异性抗OX40/抗CD137多肽在连续稀释下添加到孔中并且在相同的摩尔浓度与对照相比较。对于所测试的每一种双特异性分子,使用两种不同的对照。第一对照是对GFP具有特异性的同种型对照抗体(被命名为1188-1187)。第二对照是对应于测试的双特异性的单特异性OX40抗体和CD137抗体的混合物。在37℃、5%CO_2下在保湿室中孵育72小时后,测量上清液中的IL-2水平。

[0805] 如图16的A)-H)中所示,双特异性分子存在剂量依赖性作用,当在包被有抗CD3的

板中培养时它们诱导人类T细胞激活的增加(通过IL-2产生的增加所测量)。对照不是这样。图17示出了对于示例性双特异性抗体1164/1135-1204/1205和对照(1nM)以固定浓度进行时类似测定的结果。在该测定中,使用Ficoll密度分离法从来自隆德大学医院的血库的白细胞浓缩物中获得人类PBMC。在4℃将在PBS中稀释的50μl的抗CD3(克隆:UCHT-1,碧迪公司,浓度:1μg/ml)包被到非组织培养处理的U形96孔板(Nunc公司,VWR,编号738-0147)的表面过夜。将双特异性抗OX40/抗CD137抗体1164/1135-1204/1205以可溶状态连同PBMC一起添加到孔中并且在相同摩尔浓度(1nM)与同种型对照1188-1187或它的相应的单特异性OX40抗体和CD137抗体相比较。在37℃、5%CO_2下在保湿室中孵育48小时后,测量上清液中的IL-2水平。双特异性抗体比对照诱导显著更高的T细胞激活,即使是在不同细胞(PBMC)的混合群体中。

[0806] 由于该测定代表了其中OX40和CD137这两者相对过表达的肿瘤微环境的实验模型,因此结果表明可以预期所测试的双特异性分子在这样的微环境中比单特异性抗体具有更大的作用。

[0807] 实施例15:示例性双特异性分子与这两种靶标的双重结合

[0808] 通过ELISA测量

[0809] 在4℃将ELISA板用OX40-Fc(R&D系统公司,编号3388_OX)(0.4μg/ml,50μl/孔)包被过夜。将ELISA板用PBST洗涤,然后在室温用PBST+2%BSA封闭1小时。用PBST洗涤3次之后,添加从50nM到6.4×10^{-4}nM的不同浓度的双特异性抗体和对照并且在室温孵育1小时。洗涤ELISA板并且添加生物素化的CD137-Fc(1μg/ml)并且在室温在板上孵育1小时。用PBST将板洗涤三次并且使用HRP标记的链霉亲和素检测结合(在室温孵育1小时)。用PBST将板洗涤6次,然后使用SuperSignal Pico Luminescent作为底物并且使用Fluostar Optima,根据制造商的方案测量发光。

[0810] 确认所有所测试的双特异性分子与这两种靶标的结合,如图18中所示。双特异性抗体中的每一种在8×10^{-2}nM是可检测的。当测定反转时(包被CD137并且使用可溶性生物素化的OX40进行检测),所述双特异性抗体也与这两种靶标结合(数据未示)。

[0811] 实施例16:从Alligator GOLD™文库选择CD137抗体以及所测试的克隆的概述

[0812] 使用人类抗体(scFv)文库Alligator GOLD进行噬菌体展示选择。针对被包被到珠粒或管的表面上或在CD137转染的细胞的表面上表达的呈可溶形式的重组CD137进行选择。使用CTLA4-Fc和无关His标记的蛋白质作为在选择中过量包括的非靶标。在每一轮选择之前,将噬菌体原液针对生物素化的beriglobin、CTLA4-Fc、珠粒或CD137阴性细胞进行预选以去除非特异性结合剂。

[0813] 为了从噬菌体选择鉴定特异性结合剂,使用包被有重组靶标(CD137-Fc)或非靶标(CTLA4-Fc)蛋白质的ELISA,以噬菌体形式筛选约4500种单独的克隆,继而对于一些克隆确认作为可溶性scFv。对表现出与CD137的特异性结合的克隆进行测序并且将独特的克隆作为IgG产生以用于进一步表征。

[0814] 具有激动特性的五种人类CD137抗体已经在本文被表征和描述(汇总于表16.1中)。在功能性T细胞测定中,测试抗体与临床活性参考抗体是相当的。基于表位结构域定位研究鉴定出四种不同类别的抗体。CD137阻断抗体和CD137非阻断抗体这两者均被获得。

[0815] 表16.1

[0816] CD137抗体的汇总

[0817]

抗体	T细胞激动剂	食蟹猴CD137交叉反应性	靶标特异性	EC50细胞结合（CHO转染子）（μg/mL）	ka（1/Ms）	kd（1/s）	KD（M）	CD137L阻断	结构域结合
1204/1205	是	是	合格	0.23-0.39	3E+05	3E-04	1E-09	是	2
1214/1215	是	是	合格	0.89-1.28	5E+04	3E-05	7E-10	否	ND
1618/1619	是	是	合格	0.11-0.19	1E+06	1E-04	1E-10	否	1
1620/1621	是	是	合格	0.20-0.42	4E+05	5E-04	1E-09	是	3B-4A
1626/1627	是	是	合格	0.38-0.67	2E+05	3E-04	1E-09	否	ND

[0818] 实施例17:CD137抗体的特征——通过ELISA测量的与人类CD137的结合

[0819] 通过夹心ELISA测定CD137抗体与重组人类CD137的结合。简单地说,将包被有重组人类CD137-Fc(R&D公司,编号838-4B)的ELISA板(葛莱娜公司,编号655074)与待研究的各种CD137抗体的连续稀释液一起孵育。使用HRP缀合的山羊抗人类κ轻链(AbD Serotec公司,编号STAR127P)检测CD137抗体并且使用SuperSignal ELISA Pico化学发光底物(皮尔斯公司,编号37069)显影。在多次独立实验中确定各种抗体的EC50值。

[0820] 两种不同的参考抗体已经用于该研究中,被命名为1811/1812和1813/1814。

[0821] 参考抗体1811/1812是结合CD137的结构域1并且不阻断配体的CD137激动剂。它以高亲和力和特异性结合它的靶标。具有该序列的抗体已经在临床试验中被评价。

[0822] 参考抗体1813/1814是结合CD137上的结构域3-4的抗体。它以高亲和力和特异性结合它的靶标。具有该序列的抗体已经在临床试验中被评价。

[0823] 大多数的抗体表现出与参考抗体类似的范围的EC50值,即亚nM或低nM。数据汇总于表17.1中。

[0824] 表17.1

[0825] 通过ELISA测定的源自于Alligator-GOLD的CD137抗体对人类CD137的EC50值(nM)。

[0826]

克隆名称	平均值	SD	n
1811/1812	0.75	0.137	8
1813/1814	0.33	0.069	5
1204/1205	0.34	0.058	6
1214/1215	0.98	0.124	6
1618/1619	0.35	0.018	4
1620/1621	0.38	0.137	2
1626/1627	0.22	0.057	2

[0827] n＝数据点的数目。

[0828] 实施例18:CD137抗体的特征——通过流式细胞术测量的与人类CD137和食蟹猴

CD137的结合

[0829] 使用对用人类CD137、食蟹猴CD137或空载体转染的CHO细胞进行的流式细胞术来测定与人类CD137和食蟹猴(Macaca fascicularis)CD137的结合和EC50。使人类CD137或食蟹猴CD137的细胞外部分与人类CD40的跨膜和细胞内部分融合并且克隆到pcDNA3.0中。随后将载体稳定地转染到CHO细胞中。在4℃,通过流式细胞术,使用CD137抗体(人类CD137-PE,碧迪生物科技公司,编号555956)来确认CD137的表达,持续30分钟。在4℃将CD137转染的细胞和空载体转染的细胞与CD137抗体一起孵育至少1小时以使结合饱和。为了使抗体内化减到最低限度,在孵育缓冲液中使用0.05％叠氮化钠并且在冰上进行所有的工作。使用PE缀合的抗hIgG抗体(109-115-098,杰克逊免疫研究实验室公司)在4℃孵育30分钟来检测CD137抗体。在染色后直接将细胞用多聚甲醛溶液(10×浓缩BD CellFIX,碧迪生物科技公司,编号340181)固定。通过流式细胞术使用FACSVerse(碧迪生物科技公司)分析细胞。确定每一个样品的中值荧光强度(MFI)并且使用Graph Pad Prism分析剂量响应数据。

[0830] 将每一种抗体的MFI数据归一化,其中在每一种抗体的剂量滴定中0％被限定为最低值并且100％是最高值。使用Graph-Pad Prism,基于来自两次实验的数据计算EC50和95％置信区间(非线性回归(曲线拟合),约束值被设定为0和100)。

[0831] 在两次独立实验中确认与CHO-huCD137、CHO-cyCD137以及CHO-pcDNA的结合(图20)。所有CD137抗体均相对良好地与人类CD137结合,EC50与两种参考抗体1181/1812和1813/1814相当。所测试的所有CD137抗体均良好地与食蟹猴CD137结合,除了完全不结合的参考抗体1811/1812和微弱结合并且没有达到完全饱和的克隆1620/1621之外。也已经在受刺激的原代食蟹猴PBL上确认了结合模式。

[0832] EC50测定值是作为所测试的每一种CD137抗体的95％置信区间呈现的以包括测定间和测定内部的变异(表18.1)。

[0833] 表18.1

[0834] 作为来自两次实验的归一化的数据的平均值确定的每一种CD137抗体的EC50的95％置信区间。

[0835]

克隆名称	与人类 CD137 的结合，EC50（μg/mL）	与食蟹猴 CD137 的结合，EC50（μg/mL）	比率，食蟹猴:人类
1204/1205	0.23-0.39	0.11-0.16	0.43
1214/1215	0.89-1.28	0.41-0.80	0.54
1618/1619	0.11-0.19	0.086-0.15	0.77
1620/1621	0.20-0.42	*3-5**	*14**
1626/1627	0.38-0.67	0.16-0.27	0.41

[0836] 实施例19:CD137抗体的特征——通过Biacore测量的亲和力

[0837] 使用常规的胺偶联将人类CD137(R&D系统公司)固定到Biacore™传感器芯片CM5。在HBS-P(通用电气公司,编号BR-1003-68)中以30μl/ml的流速分析所测试的抗体和对照(连续稀释1/2,10nM-0.63nM)的结合。跟踪缔合5分钟并且跟踪解离15分钟。使用10mM甘氨酸(pH 1.7)将再生进行两次,持续30秒。使用1:1朗缪尔模型计算动力学参数和亲和常数。

[0838] 结果和结论

[0839] 使用在包被在芯片表面上的CD137上流过的二价抗体测量的抗体的亲和力在纳摩

尔浓度至亚纳摩尔浓度范围内(表19.1)。

[0840] 表19.1通过表面等离子体共振所测量的动力学参数

[0841]

样品	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
1204	2.54E+05	2.80E-04	1.10E-09
1214	4.54E+04	3.17E-05	6.99E-10
1618	1.02E+06	1.10E-04	1.07E-10
1620	3.92E+05	5.19E-04	1.32E-09
1626	2.32E+05	2.94E-04	1.27E-09

[0842] 实施例20:CD137抗体的特征——CD137抗体的靶标特异性

[0843] 评价对CD137抗体与其它TNFR超家族成员(CD40和OX40)的非特异性结合的测定以检测与非靶蛋白交叉反应的潜在倾向。

[0844] 将ELISA板(葛莱娜公司,编号655074)用在PBS中稀释到0.5μg/ml的最终浓度的50μl/孔的重组人类OX40(R&D公司,编号1493-CD)、CD40-Fc(Ancell公司,编号504-820)或CD137(R&D公司,编号838-4B)在37℃包被1小时或在4℃包被过夜。将板用PBS+0.05%TWEEN20(PBST)洗涤,继而用PBST+1%牛血清白蛋白(BSA)封闭。将抗体样品在PBST+1%BSA中制备成从10μg/ml-0.01μg/ml的系列1/10稀释液并且在室温孵育1小时,继而使用辣根过氧化物酶缀合的抗人类κ轻链抗体(AbD Serotec公司,编号STAR127P)检测并且使用SuperSignal ELISA Pico化学发光底物(皮尔斯赛默科技公司(Pierce ThermoScientific),编号37069)显影。

[0845] 结果和结论

[0846] 表20.1

[0847] 非特异性结合OX40和CD40的CD137抗体的汇总

[0848]

pAb	与OX40和CD40的结合
1204/1205	否
1214/1215	否
1618/1619	否
1620/1621	否
1626/1627	否

[0849] 没有检测到CD137抗体与OX40或CD40的结合。所分析的抗体的概述以及来自两次实验的结果示于表20.1中。

[0850] 此外,测试了与来自多个献血者的原代PBL的结合。与PBL的结合类似于参考抗体。没有检测到与非靶蛋白的相关非特异性结合。

[0851] 实施例21:CD137抗体的特征——结合CD137的抗体的结构域定位

[0852] 通过流式细胞术分析每一种抗体结合在转染的细胞表面上表达的一组人类/小鼠CD137嵌合体的能力。

[0853] 通过将人类CD137的结构域或模块与相应的小鼠结构域交换来设计嵌合体(图21)。合成CD137人类/小鼠嵌合体的基因(GenScript公司)并且将构建体克隆到pcDNA3.1载体(英杰公司)中并且瞬时转染到FreeStyle 293-F细胞(英杰公司)中。将转染的细胞与

CD137抗体和对照抗体一起孵育,继而与抗人类IgG-PE(杰克逊免疫研究公司)一起孵育以用FACS Verse(碧迪生物科技公司)检测和分析。将与不同的嵌合构建体的结合计算为与同种型对照的结合相比的相对MFI,继而相对于全长人类CD137构建体归一化以使单独抗体之间的亲和力差异的影响减到最低限度。

[0854] 结果和结论

[0855] 可以观测到6种结合模式,如下文所述。数据汇总于表21.1中。

[0856] 模式A

[0857] 抗体1618/1619依赖于结构域1。

[0858] 模式B

[0859] 抗体1204/1205主要依赖于结构域2。此外,对于构建体1555还观测到一定的结合丧失,这表明了结构域1也有影响。

[0860] 模式C

[0861] 抗体1620/1621似乎主要依赖于结构域3B-4A。然而,对于所有构建体均观测到结合的丧失,这使得该模式非常类似于模式D。

[0862] 模式D

[0863] 对于抗体1214/1215和1626/1627,没能证实对特定的CD137结构域的明确依赖性。相反,这些抗体表现出与所有嵌合体的结合的广泛丧失。

[0864] 表21.1

[0865] CD137抗体的结构域定位。该表显示了与其中人类CD137序列的一部分已经被交换成鼠类CD137序列的不同CD137构建体的相对结合。相对于全长人类CD137归一化的抗体样品/同种型对照的中值荧光强度(MFI)。

[0866]

组	A		B	C		D		
结构域	1		2	3B-4A		不明确		
克隆		1618/1619	1204/1205		1620/1621	1626/1627	1214/1215	
							实验 1	实验 2
1550 (1407)		0.11	0.07		0.17	0.10	0.06	0.14
1551 (1408)		0.67	0.11		0.33	0.11	0.07	0.15
1552 (1409)		1.20	0.13		0.18	0.11	0.32	0.13
1553 (1410)		1.24	0.85		0.17	0.14	0.41	0.15
1554 (1411)		1.01	0.73		0.17	0.12	0.26	0.15
1555 (1412)		0.12	0.28		0.32	0.29	0.30	0.45
1030*		1	1		1	1	1	1

[0867] *全长CD137

[0868] (其中括号中的数字标示了相同的CD137构建体,但是对应于图中所用的替代性克隆编号系统)

[0869] 实施例22:CD137抗体的特征——CD137配体阻断

[0870] 目的在于确定CD137抗体是否阻断CD137配体(CD137L)结合。

[0871] 在先前的结构域定位实验中,CD137抗体基于它们与CD137抗原的类似亚结构域的结合而被分成不同的组。如果CD137抗体结合接近配体结合区的表位,那么与抗原的结合可以引起配体结合的部分或完全阻断。在接近CD137配体结合表位处结合还可能由于CD137配体结合表位的空间位阻或构象变化而影响配体结合。针对固定浓度的CD137L对所有的CD137抗体进行滴定以评价配体阻断特性。

[0872] 使用用人类CD137转染的CHO细胞进行配体竞争。使人类CD137的细胞外部分与hCD40的跨膜和细胞内部分融合并且克隆到pcDNA3.0中。随后将载体稳定地转染到CHO细胞中。通过用靶向CD137的商业抗体染色来确认CD137的表达。

[0873] 在+4℃将CHO-huCD137与从预定饱和浓度向下滴定(25μg/ml、2.5μg/ml以及0.25μg/ml)的CD137单克隆抗体一起预孵育1小时,之后添加EC50浓度的CD137配体。在+4℃再共孵育30分钟后,洗涤细胞并且用抗FLAG-APC(细胞信号转导技术公司(Cell signaling technology))检测结合的CD137配体。在分析之前,用多聚甲醛(10×浓缩BD CellFIX,碧迪生物科技公司)固定细胞。用FACSverse进行分析并且用FlowJo软件计算MFI(中值荧光强度)。

[0874] 结果和结论

[0875] 将CD137L阻断实验进行两次。可以得出结论是,并不是所有所测试的CD137 mAb均阻断CD137配体结合(表22.1、图22)。结合结构域2B-4A的属于组B和组C的CD137 mAb(1204和1620)阻断CD137L。抗体1814已经被报道阻断CD137L,然而,这不能在我们的CD137L阻断测定中被验证。结合结构域1的属于组A的1812和1618不阻断CD137配体,但是相反协同地增加CD137L结合。抗体1626和1214在进行的两次实验中不阻断CD137L。

[0876] 表22.1

[0877] CD137抗体的最大CD137配体竞争,来自两次实验的平均值

[0878]

组(结构域定位)	CD137 mAb	CD137L,最大抑制
A	1618/1619	-22%
B	1204/1205	50%
C	1620/1621	56%
D	1626/1627	18%
D	1214/1215	11%

[0879] 实施例23:CD137抗体的特征——竞争ELISA

[0880] 通过使每一种CD137抗体彼此竞争,有可能基于它们的阻断模式来确定结合类似表位的抗体。通过将生物素化的CD137抗体与非生物素化的CD137抗体在与包被的CD137-Fc结合时共孵育来进行竞争ELISA。竞争被定义为来自生物素化的CD137抗体的信号损失。低竞争值可能是因为抗体之间没有竞争或抗体的结合动力学。当结合影响另一种CD137抗体的结合的抗原时,一种抗体的结合也可能引起空间位阻或构象变化。

[0881] CD137抗体是生物素化的(EZ-link NHS-LC-生物素,赛默飞世尔公司(ThermoFisher))并且用ELISA,通过在生物素化的抗CD137 mAb与非生物素化的抗CD137 mAb之间比较EC50来验证与CD137-Fc的完整结合特性。将非生物素化的抗CD137(抗CD137)以为所确定的EC50的30倍的浓度与CD137-Fc一起预孵育0.5小时。在不洗涤的情况下,添加抗CD137-生物素并且再共孵育1小时。用链霉亲和素-HRP(皮尔斯公司)检测抗CD137-生物

素的结合。通过将针对其它抗体所测量的结合除以它的最大竞争(与其自身竞争)将竞争计算为相对数。将所获得的相对值相对于最大阻断能力归一化(表23.1)。

[0882] 表23.1

[0883] 来自两次实验的CD137抗体竞争ELISA的汇总

[0884] 值是以与CD137-生物素的竞争%呈现的。

[0885]

组(竞争ELISA)	X	Y			
组(结构域定位)	A	B	C	D	
	1618/1619	1204/1205	1620/1621	1626/1627	1214/1215
1812-生物素	100	5	4	0	4
1814-生物素	21	74	61	57	99
1214-生物素	6	92	80	77	99
1618-生物素	88	3	10	16	9
1620-生物素	7	93	82	79	100
1626-生物素	24	100	97	100	99
1204-生物素	28	88	66	66	97

[0886] 结果和结论

[0887] 将竞争ELISA进行两次。在这两次实验中,CD137 mAb中的几种不完全与其自身竞争。当将每一种抗体的相对竞争值归一化时,出现竞争模式(表23.1)。属于结构域定位组A的抗体1812和1618在竞争ELISA中显示出独特的模式(组X)。所分析的其它CD137抗体具有类似的阻断模式(组Y)。结合动力学的差异可以解释在组Y的抗体之间结合模式的一些微小变化,尽管不能排除组Y内小的变化反映了表位结合的实际差异。

[0888] 实施例24:CD137抗体的特征——CD137抗体的体外功效

[0889] 目的在于鉴定具有激动活性的CD137抗体。

[0890] 在基于原代人类$CD8^+$T细胞的T细胞测定中评价CD137抗体的激动活性。简单地说,通过MACS分离(美天旎公司,编号130-096-495),根据制造商的方案从人类外周血单核细胞中分离$CD8^+$T细胞。将细胞在预先包被有抗CD3抗体(克隆OKT3,Affymetrix eBioscience公司,编号16-0037)和滴定浓度的待测试的CD137抗体的96孔微量滴定板(NuncThermo Scientific公司,编号268200)中孵育。72小时或96小时孵育之后,收集培养基并且通过ELISA(碧迪公司,编号555142)测定IFN-γ水平。

[0891] 在至少6个供体中分析每一种克隆并且与参考CD137抗体1811/1812和阴性对照抗体相比较。

[0892] 由于大的供体内部变异,因此确定每一个样品的刺激指数(SI,与阴性对照相比抗体的诱导倍数)并且相对于参考抗体1811/1812的刺激指数归一化。

[0893] 结果和结论

[0894] 鉴定出具有与参考1811/1812相当的功效的几种克隆(参见图23)。

[0895] 表24.1示出了由CD137刺激所诱导的绝对IFN-γ水平。然而,没有在所有供体中头对头地分析所有抗体,并且归一化的SI对于比较功效来说是更相关的。所述抗体是以IgG1形式被评价的,并且使用包被到孔表面的抗体测量功效,这可能会影响功效。

[0896] 表24.1

[0897] 由各种抗体诱导的IFN-γ产生水平

[0898]

克隆名称	平均 IFN-γ (pg/ml)	最小 IFN-γ (pg/ml)	最大 IFN-γ (pg/ml)	n
对照 IgG	2502	337	8526	13
1204/1205	64430	13062	153136	8
1214/1215	51836	8208	122163	8
1618/1619	33604	7380	111196	8
1620/1621	52448	7727	123127	8
1626/1627	15097	4159	32163	6

[0899] 双特异性抗体

[0900] 实施例25:靶向CD137和CTLA4的双特异性抗体——在双重ELISA中与这两种靶标的结合

[0901] 目的:为了使用ELISA评价和确认双特异性抗体结合这两种靶标的能力。

[0902] 材料和方法

[0903] 在4℃将ELISA板用rhCD137-Fc(rh4-1BB,0.5μg/ml)包被过夜。将双特异性抗体在稀释液中添加并且通过添加生物素化的CTLA-4(1μg/ml),继而添加HRP标记的链霉亲和素(0.167μg/ml)来检测。使用SuperSignal Pico Luminescent作为底物并且使用Fluostar Optima测量发光。

[0904] 结果

[0905] 双特异性抗体可以在约0.1nM被检测到,并且在该测定中显示出约0.5nM-1nM的EC50值(参见图24)。结果显示双特异性CD137-CTLA-4抗体可以同时结合这两种靶标。

[0906] 实施例26:靶向CD137和CTLA4的双特异性抗体——在表达CTLA-4的细胞的背景下的激活能力

[0907] 目的

[0908] 为了确定在表达CTLA-4的细胞的背景下激活免疫细胞的能力。目的在于在CTLA-4存在时实现更高的激活(功效和效力)。

[0909] 材料和方法

[0910] 使用来自从血库(隆德大学医院)获得的白细胞过滤器的PBMC的阴性选择(美天旎公司,人类CD8+T细胞分离试剂盒,130-096-495)获得人类CD8阳性T细胞。在4℃将CTLA-4(Orencia,2.5μg/ml)和抗CD3(OKT-3,3μg/ml)包被到96孔U形培养板(Nunc公司,VWR,编号738-0147,非组织培养处理)的表面过夜。将双特异性抗体和对照添加到孔中。在37℃、5% CO_2下在保湿室中孵育96小时后,测量上清液中的IFNγ水平。

[0911] 结果

[0912] 结果(图25、图26)显示双特异性抗体只有当在包被有CTLA-4的板上培养时才激活T细胞。所述体外测定代表了其中CTLA-4相对过表达的肿瘤微环境中的情况的实验模型。所述结果因此表明双特异性抗体在具有高水平的CTLA-4的环境中,例如在肿瘤中具有增加的作用。

[0913] 实施例27:靶向CTLA4和OX40的示例性双特异性抗体在诱导ADCC中的协同作用(与单独或组合的单特异性抗体的作用相比)

[0914] 材料和方法

[0915] 评估抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)

[0916] 使用被工程化以稳定表达FcγRIIIa受体(V158变体)和驱动萤火虫荧光素酶表达的NFAT响应元件(普洛麦格公司(Promega Corporation))的Jurkat细胞作为效应细胞以评估ADCC。在96孔不透明的发光板中的两个重复孔中滴定抗体,并且以5:1的比率添加效应细胞和表达OX40和CTLA4这两者的靶细胞。在37℃、95%O_2加湿孵育箱中孵育6小时后,将荧光素酶测定底物(普洛麦格公司)添加到包括培养基对照孔(用于空白扣除)的所有孔中,并且在FLUOstar Optima微孔板读数器(BMG LabTech公司)上检测发光。将ADCC诱导倍数计算为:(靶标裂解-空白)/(自发裂解-空白)。使用Prism 6.0(美国加利福尼亚州拉霍亚的Graphpad公司(Graphpad,La Jolla,CA,USA))基于log(激动剂)对响应(三个参数)曲线拟合来计算最高值。

[0917] 抗体

[0918] •“1166/1167”=单特异性OX40抗体

[0919] •“具有CTLA-4结合部分的对照IgG”=与IgG蛋白融合的单特异性CTLA4结合域

[0920] •“1166/1261”=靶向OX40和CTLA4的示例性双特异性抗体(与上文所述的单特异性结合剂含有相同的OX40结合部分和CTLA-4结合部分)。

[0921] •“对照IgG”=阴性同种型对照

[0922] 结果

[0923] 示例性双特异性抗体1166/1261表现出优越的对ADCC的诱导

[0924] 如图27中所示,所有所测试的组分均诱导可检测水平的ADCC。阴性同种型对照不诱导任何ADCC(数据未示)。最值得注意的是,与对照相比,双特异性1166/1261抗体诱导约123倍的ADCC。单特异性OX40抗体(1166/1167)诱导约29倍的ADCC并且单特异性CTLA-4结合域(62/376)诱导约10倍的ADCC,而两种单特异性组分的混合物(1166/1167+62/376)诱导约31倍的ADCC。

[0925] 因此,由结合OX40和CTLA-4的双特异性分子获得意外的和显著的协同作用。

[0926] 实施例28:靶向OX40和CTLA4的双特异性抗体——与表达OX40和CTLA4这两者的细胞的特异性结合

[0927] 背景

[0928] 该研究的目的在于使用流式细胞术确定1166/1261和相应单特异性结合实体对表达OX40和CTLA4这两者的细胞的结合功效和EC50。所述双特异性抗体被设计成同时结合OX40和CTLA4这两者。出于该目的,我们使用具有我们的靶标的稳定表达的转染的CHO细胞。CHO P4细胞具有OX40和CTLA4这两者的高表达水平。

[0929] 方法和结果

[0930] 最初通过FACS(Beckton Dickinson公司)将表达OX40和CTLA4这两者的双重转染的CHO细胞分选到表达高水平的这两种靶标的细胞池中(表示为CHO P4)。通过在遗传霉素(geneticine)和博莱霉素(zeocine)的选择压力下培养细胞来保持靶标表达稳定。使用未转染的CHO野生型细胞作为对照。

[0931] 将细胞用递减浓度的1166/1261(靶向OX40和CTLA4的示例性双特异性抗体)、或两种单特异性结合剂1166/1167(OX40特异性单克隆抗体)和具有CTLA-4结合部分的对照IgG(单特异性CTLA4结合IgG融合蛋白)(200nM-0.0034nM)染色,继而用PE缀合的抗人类IgG染色。使用FACSverse仪器检测荧光,并且使用FlowJo软件分析采集。确定每一种染色的中值

荧光强度(MFI)。

[0932] CHO P4的结合功效曲线呈现于图28中(来自三次实验的一次代表性实验)。1166/1261比1166/1167或具有CTLA-4结合实体的对照IgG更好地与具有高OX40和CTLA4表达的细胞结合。这很可能是1166/1261能够同时结合两种靶标的累加作用。

[0933] 实施例29:靶向OX40和CTLA4的双特异性抗体——通过流式细胞术测量的表达OX40和CTLA4的细胞的双重结合

[0934] 目的

[0935] 通过使用流式细胞术测量聚集细胞的数目来测量1166/1261与在细胞上过表达的OX40和CTLA4这两者的同时结合。

[0936] 材料和方法

[0937] 将CHO-OX40细胞和HEK-CTLA4细胞分别用荧光染料PKH-67(绿色荧光染料)和PKH-26(红色荧光染料)(西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))细胞内染色。在验证均匀染色的细胞群体后,将细胞与1166/1261(靶向OX40和CTLA4的示例性双特异性抗体)或两种单克隆抗体1166/1167(单特异性抗OX40抗体)和包含CTLA4结合域的对照IgG的组合混合和孵育。在染色后,立即将细胞固定并且使用FACS-verse(碧迪生物科技公司)定量聚集的双阳性细胞的数目。使用Graph Pad Prism v6进行数据分析和非线性回归。

[0938] 结果和结论

[0939] 示例性双特异性抗体1166/1261随着浓度增加而增加聚集细胞的数目(图29)(来自两次实验的一次代表性实验)。

[0940] 实施例30:靶向OX40和CTLA4的双特异性抗体——在小鼠中的药物代谢动力学

[0941] 材料和方法

[0942] 抗体

[0943] • 1166/1261(靶向OX40和CTLA4的示例性双特异性抗体)

[0944] • 1166/1167(靶向OX40的单特异性对照抗体)

[0945] 体内研究

[0946] 在实验中使用来自Taconic丹麦公司的雌性C57BL/6(7周-8周)小鼠。所有实验均是在马尔默/隆德(Malmö/Lund)伦理委员会批准下完成的。

[0947] 向小鼠腹膜内注射100μg的每一种抗体并且在0小时、1小时、4小时、8小时、24小时、72小时后以及在1周后经由隐静脉或在结束时经由腔静脉将血液抽取到肝素化的管中。每个时间点使用3只小鼠。将血液以2500rpm旋转30分钟并且将血浆冷冻到-80℃以用于进一步分析。

[0948] 测定血浆中的1166/1261和1166/1167水平的测定

[0949] 使用两种不同的测定。单一靶标ELISA(ELISA1)和双重ELISA(ELISA2)。简单地说,所述测定由以下步骤组成。将白色高结合平底LIA板(奥地利的葛莱娜第一生化公司(Greiner Bio-One,Austria))用0.8μg/mL人类OX40-Fc(美国明尼苏达州的RnD系统公司(RnD Systems,MN,USA))包被过夜。在用洗涤缓冲液(补充有0.05%Tween 20的磷酸酶缓冲盐水(PBST),瑞典的Medicago公司)洗涤后,在环境室温(ART)在振荡下使用含有2%牛血清白蛋白(BSA)(德国的默克公司)的PBST将孔封闭1小时,并且再次洗涤,之后添加在测定缓冲液(PBST+0.5%BSA)中1:200和1:5000稀释的血浆样品以及校准曲线样品(1166/1261,浓

度:6μg/mL-0.0012μg/mL)。在ART在振荡下孵育1小时并且随后洗涤后,添加二级试剂,该二级试剂由以下各项组成:用于单一靶标ELISA的辣根过氧化物酶(HRP)缀合的人类抗κ抗体(英国的AbD Serotec公司)或用于双重ELISA的1μg/mL生物素化的人类CTLA-4-Fc(Orencia),继而是链霉亲和素-HRP(美国明尼苏达州的赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific,MN,USA))(根据制造商的说明书)。使用HRP底物SuperSignal Pico Luminescence(赛默飞世尔科技公司)获得信号。在暗处在振荡下孵育10分钟后使用Flurostar Optima(德国的MBG Labtech公司)收集发光测量值。通过使用GraphPad Prism程序分析数据。

[0950] 结果

[0951] 仅用单一靶标ELISA或用单一靶标ELISA和双重ELISA来分析在注射1166/1261和1166/1167后的不同时间点收集的样品以分别测定1166/1261和1166/1167的血浆水平。结果显示血浆中1166/1261和1166/1167的水平在腹膜注射后的约前4小时增加,然后降低(图30上图)。在一周后在血浆中存在可检测水平的1166/1261和1166/1167这两者(图30中图和下图)。

[0952] 血浆中1166/1261的水平类似于对于单克隆抗体1166/1167所获得的水平,这表明1166/1261表现出良好的体内半衰期,与等同的单特异性抗OX40抗体的体内半衰期相当。

[0953] 参考文献

[0954] Hemerle T.,Wulhfard S.,Neri D.,(2012)《基于定量生物分布数据的双特异性抗体的肿瘤靶向特性的批判性评价(A critical evaluation of the tumor-targeting properties of bispecific antibodies based on quantitative biodistribution data)》,Protein Engineering and Design,25,第851-854页。

[0955] 实施例31:靶向OX40和CTLA4的双特异性抗体——在HT-29结肠癌模型中的体内抗肿瘤作用

[0956] 总结

[0957] 使用hPBMC人源化免疫缺陷小鼠和HT-29结肠癌的皮下肿瘤模型来研究1166/1261(靶向OX40和CTLA4的示例性双特异性抗体)的抗肿瘤作用。

[0958] 1166-1261表现出统计显著性肿瘤体积抑制。

[0959] 材料和方法

[0960] 在实验中使用来自Taconic丹麦公司的雌性SCID-Beige小鼠(6周-9周)。所有实验均是在马尔默/隆德伦理委员会批准下完成的。

[0961] 从ATCC获得HT-29结肠癌并且根据ATCC建议来培养。皮下注射在对数期生长的HT-29细胞系(于100μL-200μL中4×10^6个细胞,在第0天(D0))。在同一天腹膜内注射从白细胞浓缩物分离的人类PBMC(于200μL中7×10^6个)。在第6天、第13天、以及第20天进行腹膜内处理(667pmol)。

[0962] 白细胞浓缩物是从隆德大学医院获得的。

[0963] 使用卡尺测量肿瘤的宽度、长度以及高度,其中计算肿瘤体积(w/2×l/2×h/2×pi×(4/3))。在肿瘤体积达到$2cm^3$、破损、或影响小鼠的健康之前将动物处死。

[0964] 使用GraphPad Prism程序,通过曼-惠特尼检验(Mann-Whitney test)分析数据。反应者供体被认为是对参考抗体1874有反应的那些供体。在指数肿瘤生长期间10%平均肿

瘤抑制的最小值被认为是反应。

[0965] 结果

[0966] 来自接受反应者供体(来自两次独立实验的4个供体)移植的小鼠的汇集数据显示与媒介物组(ZZ)相比,当用1166/1261抗体处理时,在第12天-第16天呈抑制肿瘤生长形式的统计显著性抗肿瘤功效(p＝0.0469至p＝0.0074,曼-惠特尼非参数、双尾)。在第10天至第21天,1166/1261的肿瘤体积抑制百分比在22％-36％的范围(参见图31和表31.1)。

[0967] 总之,使用hPBMC人源化免疫缺陷小鼠和HT-29结肠癌的皮下肿瘤模型来研究1166/1261的抗肿瘤作用。1166/1261表现出统计显著性肿瘤体积抑制。

[0968] 表31.1

[0969] 统计分析和肿瘤抑制百分比

[0970]

肿瘤接种后的天数	与媒介物相比的肿瘤生长抑制（肿瘤体积）（%）	p值（曼-惠特尼双尾）
D10	22.8	0.1298
D12	35.4	0.0315
D14	35.9	0.0074
D16	31.5	0.0469
D19	30.8	0.1059
D21	22.1	0.1067

[0971] 实施例32:靶向OX40和CTLA4的双特异性抗体——在Raji淋巴瘤模型中的体内抗肿瘤作用

[0972] 总结

[0973] 使用hPBMC人源化免疫缺陷小鼠和Raji B细胞淋巴瘤的皮下肿瘤模型来研究1166/1261(靶向OX40和CTLA4的示例性双特异性抗体)的抗肿瘤作用。

[0974] 1166/1261表现出统计显著性肿瘤体积抑制。

[0975] 材料和方法

[0976] 在实验中使用来自Taconic丹麦公司的雌性SCID-Beige小鼠(6周-9周)。所有实验均是在马尔默/隆德伦理委员会批准下完成的。

[0977] 从ATCC获得Raji B细胞淋巴瘤并且根据ATCC建议来培养。皮下注射在对数期生长的Raji细胞系(10×10^6个细胞)以及从白细胞层分离的人类PBMC(于200μL中10×10^6个)。在第0天、第7天、以及第14天进行腹膜内处理(667pmol)。

[0978] 白细胞层是从卡尔马大学医院(Kalmar University Hospital)获得的。

[0979] 使用卡尺在宽度、长度以及高度上测量肿瘤尺寸,其中计算肿瘤体积(w/2×l/2×h/2×pi×(4/3))。在肿瘤体积达到$2cm^3$、破损、或影响小鼠的健康之前将动物处死。

[0980] 使用GraphPad Prism程序,通过曼-惠特尼检验分析数据。反应者供体被认为是对参考抗体1874有反应的那些供体。在指数肿瘤生长期间10％平均肿瘤抑制的最小值被认为是反应。

[0981] 结果和结论

[0982] 来自使用反应性供体的实验组的汇集数据,与媒介物相比,双特异性1166/1261抗体在第14天和第21天表现出统计显著性抗肿瘤功效(p＝0.0068和p＝0.0288,曼-惠特尼,双尾)(表32.1)。

[0983] 表32.1

[0984] 统计分析和肿瘤抑制百分比

[0985]

肿瘤接种后的天数	媒介物处理的动物的肿瘤体积	用 1166/1261 处理的动物的肿瘤体积	与媒介物相比的肿瘤生长抑制（肿瘤体积）（%）	p 值（曼-惠特尼双尾）
D10	14.2	13.8	6.1	0.6842
D12	35.7	21.5	39.9	0.0603
D14	61.8	33.6	45.7	0.0068
D17	105.3	76.0	27.8	0.3527
D19	205.1	133.3	35	0.0524
D21	314.8	187.0	40.6	0.0288
D24	467.5	299.9	37.2	0.054
D26	529.7	360.1	32	0.063

[0001] 序列表
[0002] <110> 鳄鱼生物科学公司
[0003] <120> 新型多肽
[0004] <130> 611585CG-671463
[0005] <150> GB1605450.4
[0006] <151> 2016-03-31
[0007] <150> GB1514994.1
[0008] <151> 2015-08-24
[0009] <150> GB1508729.9
[0010] <151> 2015-05-21
[0011] <160> 226
[0012] <170> BiSSAP 1.3.6
[0013] <210> 1
[0014] <211> 137
[0015] <212> PRT
[0016] <213> 智人
[0017] <220>
[0018] <223> CTLA-4
[0019] <400> 1
[0020] Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala Ser Ser Arg Gly Ile
[0021] 1 5 10 15
[0022] Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly Lys Ala Thr Glu Val
[0023] 20 25 30
[0024] Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln Val Thr Glu Val Cys
[0025] 35 40 45
[0026] Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr Phe Leu Asp Asp Ser
[0027] 50 55 60
[0028] Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val Asn Leu Thr Ile Gln
[0029] 65 70 75 80
[0030] Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile Cys Lys Val Glu Leu
[0031] 85 90 95
[0032] Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly Asn Gly Thr Gln Ile
[0033] 100 105 110
[0034] Tyr Val Ile Ala Lys Glu Lys Lys Pro Ser Tyr Asn Arg Gly Leu Cys
[0035] 115 120 125
[0036] Glu Asn Ala Pro Asn Arg Ala Arg Met
[0037] 130 135
[0038] <210> 2
[0039] <211> 220
[0040] <212> PRT
[0041] <213> 智人

[0042] <220>
[0043] <223> CD28
[0044] <400> 2
[0045] Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
[0046] 1 5 10 15
[0047] Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr
[0048] 20 25 30
[0049] Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser
[0050] 35 40 45
[0051] Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu
[0052] 50 55 60
[0053] Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser
[0054] 65 70 75 80
[0055] Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr
[0056] 85 90 95
[0057] Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys
[0058] 100 105 110
[0059] Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
[0060] 115 120 125
[0061] Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
[0062] 130 135 140
[0063] Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
[0064] 145 150 155 160
[0065] Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
[0066] 165 170 175
[0067] Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
[0068] 180 185 190
[0069] Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
[0070] 195 200 205
[0071] Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
[0072] 210 215 220
[0073] <210> 3
[0074] <211> 111
[0075] <212> PRT
[0076] <213> 智人
[0077] <400> 3
[0078] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
[0079] 1 5 10 15
[0080] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
[0081] 20 25 30
[0082] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[0083] 35 40 45

[0084] Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[0085] 50 55 60
[0086] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
[0087] 65 70 75 80
[0088] Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
[0089] 85 90 95
[0090] Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala
[0091] 100 105 110
[0092] <210> 4
[0093] <211> 247
[0094] <212> PRT
[0095] <213> 智人
[0096] <400> 4
[0097] Met Asp Pro Gln Cys Thr Met Gly Leu Ser Asn Ile Leu Phe Val Met
[0098] 1 5 10 15
[0099] Ala Phe Leu Leu Ser Gly Ala Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe
[0100] 20 25 30
[0101] Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln
[0102] 35 40 45
[0103] Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val
[0104] 50 55 60
[0105] Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser
[0106] 65 70 75 80
[0107] Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg
[0108] 85 90 95
[0109] Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile
[0110] 100 105 110
[0111] His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser
[0112] 115 120 125
[0113] Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile
[0114] 130 135 140
[0115] Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile
[0116] 145 150 155 160
[0117] His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys
[0118] 165 170 175
[0119] Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn
[0120] 180 185 190
[0121] Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro
[0122] 195 200 205
[0123] Asp Val Thr Ser Asn Met Thr Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys
[0124] 210 215 220
[0125] Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln

[0126] 225 230 235 240
[0127] Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
[0128] 245
[0129] <210> 5
[0130] <211> 111
[0131] <212> PRT
[0132] <213> 智人
[0133] <400> 5
[0134] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
[0135] 1 5 10 15
[0136] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
[0137] 20 25 30
[0138] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[0139] 35 40 45
[0140] Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Ala Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[0141] 50 55 60
[0142] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
[0143] 65 70 75 80
[0144] Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
[0145] 85 90 95
[0146] Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala
[0147] 100 105 110
[0148] <210> 6
[0149] <211> 109
[0150] <212> PRT
[0151] <213> 人工序列
[0152] <220>
[0153] <223> 克隆编号900的序列
[0154] <400> 6
[0155] Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln
[0156] 1 5 10 15
[0157] Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp
[0158] 20 25 30
[0159] Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu
[0160] 35 40 45
[0161] Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp
[0162] 50 55 60
[0163] Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys
[0164] 65 70 75 80
[0165] Gly Ile Tyr Gln Cys Val Ile His His Lys Lys Pro Ser Gly Leu Val
[0166] 85 90 95
[0167] Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0168] 100 105

[0169] <210> 7

[0170] <211> 109

[0171] <212> PRT

[0172] <213> 人工序列

[0173] <220>

[0174] <223> 克隆编号901的序列

[0175] <400> 7

[0176] Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

[0177] 1 5 10 15

[0178] Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Thr Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

[0179] 20 25 30

[0180] Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

[0181] 35 40 45

[0182] Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp

[0183] 50 55 60

[0184] Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

[0185] 65 70 75 80

[0186] Gly Ile Tyr Gln Cys Val Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile

[0187] 85 90 95

[0188] Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Thr

[0189] 100 105

[0190] <210> 8

[0191] <211> 109

[0192] <212> PRT

[0193] <213> 人工序列

[0194] <220>

[0195] <223> 克隆编号904的序列

[0196] <400> 8

[0197] Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

[0198] 1 5 10 15

[0199] Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Ile Val Phe Trp

[0200] 20 25 30

[0201] Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

[0202] 35 40 45

[0203] Arg Phe Asp Ala Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp

[0204] 50 55 60

[0205] Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

[0206] 65 70 75 80

[0207] Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Ser Gly Met Val

[0208] 85 90 95

[0209] Lys Ile His Gln Met Asp Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0210] 100 105

[0211] <210> 9

[0212] <211> 109

[0213] <212> PRT

[0214] <213> 人工序列

[0215] <220>

[0216] <223> 克隆编号906的序列

[0217] <400> 9

[0218] Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Ile Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

[0219] 1 5 10 15

[0220] Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

[0221] 20 25 30

[0222] Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

[0223] 35 40 45

[0224] Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp

[0225] 50 55 60

[0226] Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

[0227] 65 70 75 80

[0228] Gly Phe Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly Leu Val

[0229] 85 90 95

[0230] Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0231] 100 105

[0232] <210> 10

[0233] <211> 109

[0234] <212> PRT

[0235] <213> 人工序列

[0236] <220>

[0237] <223> 克隆编号907的序列

[0238] <400> 10

[0239] Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

[0240] 1 5 10 15

[0241] Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

[0242] 20 25 30

[0243] Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

[0244] 35 40 45

[0245] Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp

[0246] 50 55 60

[0247] Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

[0248] 65 70 75 80

[0249] Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile

[0250] 85 90 95

[0251] Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0252] 100 105

[0253] <210> 11

[0254] <211> 109

[0255] <212> PRT

[0256] <213> 人工序列

[0257] <220>

[0258] <223> 克隆编号908的序列

[0259] <400> 11

[0260] Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

[0261] 1 5 10 15

[0262] Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

[0263] 20 25 30

[0264] Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

[0265] 35 40 45

[0266] Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp

[0267] 50 55 60

[0268] Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

[0269] 65 70 75 80

[0270] Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Val

[0271] 85 90 95

[0272] Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0273] 100 105

[0274] <210> 12

[0275] <211> 109

[0276] <212> PRT

[0277] <213> 人工序列

[0278] <220>

[0279] <223> 克隆编号910的序列

[0280] <400> 12

[0281] Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

[0282] 1 5 10 15

[0283] Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

[0284] 20 25 30

[0285] Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

[0286] 35 40 45

[0287] Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp

[0288] 50 55 60

[0289] Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

[0290] 65 70 75 80

[0291] Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Val

[0292] 85 90 95

[0293] Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0294] 100 105

[0295] <210> 13

[0296] <211> 109

[0297] <212> PRT

[0298] <213> 人工序列

[0299] <220>

[0300] <223> 克隆编号915的序列

[0301] <400> 13

[0302] Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

[0303] 1 5 10 15

[0304] Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

[0305] 20 25 30

[0306] Gln Asp Gln Glu Asn Leu Ile Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

[0307] 35 40 45

[0308] Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp

[0309] 50 55 60

[0310] Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

[0311] 65 70 75 80

[0312] Gly Phe Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Ser Gly Leu Ile

[0313] 85 90 95

[0314] Lys Ile His Gln Met Asp Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0315] 100 105

[0316] <210> 14

[0317] <211> 109

[0318] <212> PRT

[0319] <213> 人工序列

[0320] <220>

[0321] <223> 克隆编号938的序列

[0322] <400> 14

[0323] Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln

[0324] 1 5 10 15

[0325] Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp

[0326] 20 25 30

[0327] Gln Asp Gln Glu Asn Leu Ile Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu

[0328] 35 40 45

[0329] Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp

[0330] 50 55 60

[0331] Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys

[0332] 65 70 75 80

[0333] Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Val

[0334] 85 90 95

[0335] Lys Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0336] 100 105

[0337] <210> 15

[0338] <211> 111

[0339] <212> PRT

[0340] <213> 人工序列

[0341] <220>

[0342] <223> 克隆编号1038的序列

[0343] <400> 15

[0344] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

[0345] 1 5 10 15

[0346] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

[0347] 20 25 30

[0348] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

[0349] 35 40 45

[0350] Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

[0351] 50 55 60

[0352] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

[0353] 65 70 75 80

[0354] Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

[0355] 85 90 95

[0356] Met Val Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0357] 100 105 110

[0358] <210> 16

[0359] <211> 111

[0360] <212> PRT

[0361] <213> 人工序列

[0362] <220>

[0363] <223> 克隆编号1039的序列

[0364] <400> 16

[0365] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

[0366] 1 5 10 15

[0367] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

[0368] 20 25 30

[0369] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

[0370] 35 40 45

[0371] Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Ser Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser

[0372] 50 55 60

[0373] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys

[0374] 65 70 75 80

[0375] Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Ser Gly

[0376] 85 90 95

[0377] Met Val Lys Ile His Gln Met Asp Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0378] 100 105 110
[0379] <210> 17
[0380] <211> 111
[0381] <212> PRT
[0382] <213> 人工序列
[0383] <220>
[0384] <223> 克隆编号1040的序列
[0385] <400> 17
[0386] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
[0387] 1 5 10 15
[0388] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
[0389] 20 25 30
[0390] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[0391] 35 40 45
[0392] Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[0393] 50 55 60
[0394] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
[0395] 65 70 75 80
[0396] Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
[0397] 85 90 95
[0398] Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala
[0399] 100 105 110
[0400] <210> 18
[0401] <211> 111
[0402] <212> PRT
[0403] <213> 人工序列
[0404] <220>
[0405] <223> 克隆编号1041的序列
[0406] <400> 18
[0407] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Leu Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
[0408] 1 5 10 15
[0409] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
[0410] 20 25 30
[0411] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[0412] 35 40 45
[0413] Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[0414] 50 55 60
[0415] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
[0416] 65 70 75 80
[0417] Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
[0418] 85 90 95
[0419] Leu Val Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0420] 100 105 110
[0421] <210> 19
[0422] <211> 111
[0423] <212> PRT
[0424] <213> 人工序列
[0425] <220>
[0426] <223> 克隆编号1042的序列
[0427] <400> 19
[0428] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
[0429] 1 5 10 15
[0430] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
[0431] 20 25 30
[0432] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[0433] 35 40 45
[0434] Lys Glu Ile Phe Asp Ser Val Ser Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[0435] 50 55 60
[0436] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
[0437] 65 70 75 80
[0438] Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Ser Gly
[0439] 85 90 95
[0440] Met Val Lys Ile His Gln Met Asp Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala
[0441] 100 105 110
[0442] <210> 20
[0443] <211> 111
[0444] <212> PRT
[0445] <213> 人工序列
[0446] <220>
[0447] <223> 克隆编号1043的序列
[0448] <400> 20
[0449] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
[0450] 1 5 10 15
[0451] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
[0452] 20 25 30
[0453] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[0454] 35 40 45
[0455] Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[0456] 50 55 60
[0457] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
[0458] 65 70 75 80
[0459] Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
[0460] 85 90 95
[0461] Met Ile Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0462] 100 105 110
[0463] <210> 21
[0464] <211> 111
[0465] <212> PRT
[0466] <213> 人工序列
[0467] <220>
[0468] <223> 克隆编号1044的序列
[0469] <400> 21
[0470] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
[0471] 1 5 10 15
[0472] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Thr Leu Ser Glu Leu Val Val
[0473] 20 25 30
[0474] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[0475] 35 40 45
[0476] Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Ser Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[0477] 50 55 60
[0478] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
[0479] 65 70 75 80
[0480] Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
[0481] 85 90 95
[0482] Met Ile Lys Ile His Glu Met Ser Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala
[0483] 100 105 110
[0484] <210> 22
[0485] <211> 111
[0486] <212> PRT
[0487] <213> 人工序列
[0488] <220>
[0489] <223> 克隆编号1045的序列
[0490] <400> 22
[0491] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
[0492] 1 5 10 15
[0493] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Thr Leu Ser Glu Leu Val Val
[0494] 20 25 30
[0495] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[0496] 35 40 45
[0497] Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[0498] 50 55 60
[0499] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
[0500] 65 70 75 80
[0501] Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
[0502] 85 90 95
[0503] Leu Val Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0504] 100 105 110
[0505] <210> 23
[0506] <211> 111
[0507] <212> PRT
[0508] <213> 人工序列
[0509] <220>
[0510] <223> 克隆编号1046的序列
[0511] <400> 23
[0512] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
[0513] 1 5 10 15
[0514] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
[0515] 20 25 30
[0516] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[0517] 35 40 45
[0518] Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[0519] 50 55 60
[0520] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Glu
[0521] 65 70 75 80
[0522] Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Ser Gly
[0523] 85 90 95
[0524] Met Val Lys Ile His Gln Met Asp Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala
[0525] 100 105 110
[0526] <210> 24
[0527] <211> 111
[0528] <212> PRT
[0529] <213> 人工序列
[0530] <220>
[0531] <223> 克隆编号1047的序列
[0532] <400> 24
[0533] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
[0534] 1 5 10 15
[0535] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
[0536] 20 25 30
[0537] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[0538] 35 40 45
[0539] Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[0540] 50 55 60
[0541] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
[0542] 65 70 75 80
[0543] Asp Lys Gly Ile Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
[0544] 85 90 95
[0545] Leu Val Lys Ile His Glu Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala

[0546] 100 105 110

[0547] <210> 25

[0548] <211> 327

[0549] <212> DNA

[0550] <213> 人工序列

[0551] <220>

[0552] <223> 克隆编号900的序列

[0553] <400> 25

[0554] ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg 60

[0555] cagaatcaaa gcctgagcga actggtggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg 120

[0556] aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgg acagcaagta tatgggccgc 180

[0557] accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag 240

[0558] ggtatctacc agtgcgtgat ccaccataag aagccgagcg gtctggtgaa gattcacgag 300

[0559] atgaactccg agttgtctgt cctggcg 327

[0560] <210> 26

[0561] <211> 327

[0562] <212> DNA

[0563] <213> 人工序列

[0564] <220>

[0565] <223> 克隆编号901的序列

[0566] <400> 26

[0567] ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg 60

[0568] cagaatctga ccctgagcga actggtggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg 120

[0569] aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgc atagcaagta tatgggccgc 180

[0570] accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag 240

[0571] ggtatctacc agtgcgtgat ccaccataag aagccgacgg gtatgattaa gattcacgag 300

[0572] atgaactccg agttgtctgt cctgacc 327

[0573] <210> 27

[0574] <211> 327

[0575] <212> DNA

[0576] <213> 人工序列

[0577] <220>

[0578] <223> 克隆编号904的序列

[0579] <400> 27

[0580] ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg 60

[0581] cagaatcaaa gcctgagcga actgatcgtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg 120

[0582] aacgaagtct atctgggcaa agagcggttc gacgccgtgg acagcaagta tatgggccgc 180

[0583] accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag 240

[0584] ggtatctacc agtgcattat ccaccataag aagccgagcg gtatggtgaa gattcaccaa 300

[0585] atggactccg agttgtctgt cctggcg 327

[0586] <210> 28

[0587] <211> 327

[0588] <212> DNA
[0589] <213> 人工序列
[0590] <220>
[0591] <223> 克隆编号906的序列
[0592] <400> 28
[0593] ctcaaaatcc aagcgtacat caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg 60
[0594] cagaatctga gcctgagcga actggtggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg 120
[0595] aacgaagtct atctgggcaa agagcggttc gacagcgtgg acagcaagta tatgggccgc 180
[0596] accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag 240
[0597] ggtttctacc agtgcattat ccaccataag aagccgacgg gtctggtgaa gattcacgag 300
[0598] atgaactccg agttgtctgt cctggcg 327
[0599] <210> 29
[0600] <211> 327
[0601] <212> DNA
[0602] <213> 人工序列
[0603] <220>
[0604] <223> 克隆编号907的序列
[0605] <400> 29
[0606] ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg 60
[0607] cagaatcaaa gcctgagcga actggtggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg 120
[0608] aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgc atagcaagta tatgggccgc 180
[0609] accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag 240
[0610] ggtctgtacc agtgcattat ccaccataag aagccgacgg gtatgattaa gattcacgag 300
[0611] atgaactccg agttgtctgt cctggcg 327
[0612] <210> 30
[0613] <211> 327
[0614] <212> DNA
[0615] <213> 人工序列
[0616] <220>
[0617] <223> 克隆编号908的序列
[0618] <400> 30
[0619] ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg 60
[0620] cagaatcaaa gcctgagcga actggtggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg 120
[0621] aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgc atagcaagta tatgggccgc 180
[0622] accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag 240
[0623] ggtatctacc agtgcattat ccaccataag aagccgacgg gtatggtgaa gattcacgag 300
[0624] atgaactccg agttgtctgt cctggcg 327
[0625] <210> 31
[0626] <211> 327
[0627] <212> DNA
[0628] <213> 人工序列
[0629] <220>

[0630] <223> 克隆编号910的序列
[0631] <400> 31
[0632] ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg 60
[0633] cagaatcaaa gcctgagcga actggtggtt ttctggcagg atcaggagaa cctggttctg 120
[0634] aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgg acagcaagta tatgggccgc 180
[0635] accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag 240
[0636] ggtatctacc agtgcattat ccaccataag aagccgacgg gtatggtgaa gattcacgag 300
[0637] atgaactccg agttgtctgt cctggcg 327
[0638] <210> 32
[0639] <211> 327
[0640] <212> DNA
[0641] <213> 人工序列
[0642] <220>
[0643] <223> 克隆编号915的序列
[0644] <400> 32
[0645] ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg 60
[0646] cagaatcaaa gcctgagcga actggtggtt ttctggcagg atcaggagaa cctgatcctg 120
[0647] aacgaagtct atctgggcaa agagaaattc gacagcgtgg acagcaagta tatgggccgc 180
[0648] accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag 240
[0649] ggtttctacc agtgcattat ccaccataag aagccgagcg gtctgattaa gattcaccaa 300
[0650] atggactccg agttgtctgt cctggcg 327
[0651] <210> 33
[0652] <211> 327
[0653] <212> DNA
[0654] <213> 人工序列
[0655] <220>
[0656] <223> 克隆编号938的序列
[0657] <400> 33
[0658] ctcaaaatcc aagcgtactt caacgaaact gcagacttac cgtgtcagtt tgccaattcg 60
[0659] cagaatctga gcctgagcga actggtggtt ttctggcagg atcaggagaa cctgatcctg 120
[0660] aacgaagtct atctgggcaa agagcggttc gacagcgtgc atagcaagta tatgggccgc 180
[0661] accagctttg atagcgacag ctggaccctg cgtctgcaca atctgcaaat caaagataag 240
[0662] ggtctgtacc agtgcattat ccaccataag aagccgagcg gtatggtgaa gattcacgag 300
[0663] atgaactccg agttgtctgt cctggcg 327
[0664] <210> 34
[0665] <211> 333
[0666] <212> DNA
[0667] <213> 人工序列
[0668] <220>
[0669] <223> 克隆编号1038的序列
[0670] <400> 34
[0671] gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc 60

[0672] aattcgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg 120
[0673] gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggacag caagtatatg 180
[0674] ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa 240
[0675] gataagggta tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtat ggtgaagatt 300
[0676] cacgagatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 333
[0677] <210> 35
[0678] <211> 333
[0679] <212> DNA
[0680] <213> 人工序列
[0681] <220>
[0682] <223> 克隆编号1039的序列
[0683] <400> 35
[0684] gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc 60
[0685] aattcgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg 120
[0686] gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtgagtag caagtatatg 180
[0687] ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa 240
[0688] gataagggta tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgagcggtat ggtgaagatt 300
[0689] caccaaatgg actccgagtt gtctgtcctg gcg 333
[0690] <210> 36
[0691] <211> 333
[0692] <212> DNA
[0693] <213> 人工序列
[0694] <220>
[0695] <223> 克隆编号1040的序列
[0696] <400> 36
[0697] gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc 60
[0698] aattcgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg 120
[0699] gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag cggttcgaca gcgtggacag caagtatatg 180
[0700] ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa 240
[0701] gataagggta ggtaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtat gattaatatt 300
[0702] caccaaatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 333
[0703] <210> 37
[0704] <211> 333
[0705] <212> DNA
[0706] <213> 人工序列
[0707] <220>
[0708] <223> 克隆编号1041的序列
[0709] <400> 37
[0710] gcccccctca aaatccaagc gtacctcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc 60
[0711] aattcgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg 120
[0712] gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggacag caagtatatg 180
[0713] ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa 240

[0714] gataagggta tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtct ggtgaagatt 300
[0715] cacgagatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 333
[0716] <210> 38
[0717] <211> 333
[0718] <212> DNA
[0719] <213> 人工序列
[0720] <220>
[0721] <223> 克隆编号1042的序列
[0722] <400> 38
[0723] gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc 60
[0724] aattcgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg 120
[0725] gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag attttcgaca gcgtgagtag caagtatatg 180
[0726] ggccgcacca gctttgatag tgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa 240
[0727] gataagggta tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgagcggtat ggtgaagatt 300
[0728] caccaaatgg actccgagtt gtctgtcctg gcg 333
[0729] <210> 39
[0730] <211> 333
[0731] <212> DNA
[0732] <213> 人工序列
[0733] <220>
[0734] <223> 克隆编号1043的序列
[0735] <400> 39
[0736] gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc 60
[0737] aattcgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg 120
[0738] gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggatag caagtatatg 180
[0739] ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa 240
[0740] gataagggta tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtat gattaagatt 300
[0741] cacgagatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 333
[0742] <210> 40
[0743] <211> 333
[0744] <212> DNA
[0745] <213> 人工序列
[0746] <220>
[0747] <223> 克隆编号1044的序列
[0748] <400> 40
[0749] gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc 60
[0750] aattcgcaga atctgaccct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg 120
[0751] gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtgtctag caagtatatg 180
[0752] ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa 240
[0753] gataagggta tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtat gattaagatt 300
[0754] cacgagatga gctccgagtt gtctgtcctg gcg 333
[0755] <210> 41

[0756] <211> 333
[0757] <212> DNA
[0758] <213> 人工序列
[0759] <220>
[0760] <223> 克隆编号1045的序列
[0761] <400> 41
[0762] gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc 60
[0763] aattcgcaga atctgaccct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg 120
[0764] gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggacag caagtatatg 180
[0765] ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa 240
[0766] gataagggtc tgtaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtct ggtgaagatt 300
[0767] cacgagatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 333
[0768] <210> 42
[0769] <211> 333
[0770] <212> DNA
[0771] <213> 人工序列
[0772] <220>
[0773] <223> 克隆编号1046的序列
[0774] <400> 42
[0775] gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc 60
[0776] aattcgcaga atcaaagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg 120
[0777] gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggacag caagtatatg 180
[0778] ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcgaa 240
[0779] gataagggta tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgagcggtat ggtgaagatt 300
[0780] caccaaatgg actccgagtt gtctgtcctg gcg 333
[0781] <210> 43
[0782] <211> 333
[0783] <212> DNA
[0784] <213> 人工序列
[0785] <220>
[0786] <223> 克隆编号1047的序列
[0787] <400> 43
[0788] gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag acttaccgtg tcagtttgcc 60
[0789] aattcgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct ggcaggatca ggagaacctg 120
[0790] gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag aaattcgaca gcgtggacag caagtatatg 180
[0791] ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc tgcacaatct gcaaatcaaa 240
[0792] gataagggta tctaccagtg cattatccac cataagaagc cgacgggtct ggtgaagatt 300
[0793] cacgagatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 333
[0794] <210> 44
[0795] <211> 329
[0796] <212> PRT
[0797] <213> 智人

[0798] <400> 44

[0799] Met Asp Pro Gln Cys Thr Met Gly Leu Ser Asn Ile Leu Phe Val Met

[0800] 1 5 10 15

[0801] Ala Phe Leu Leu Ser Gly Ala Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe

[0802] 20 25 30

[0803] Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln

[0804] 35 40 45

[0805] Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val

[0806] 50 55 60

[0807] Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser

[0808] 65 70 75 80

[0809] Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg

[0810] 85 90 95

[0811] Leu His Asn Leu Gln Ile Lys Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile

[0812] 100 105 110

[0813] His His Lys Lys Pro Thr Gly Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser

[0814] 115 120 125

[0815] Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile

[0816] 130 135 140

[0817] Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile

[0818] 145 150 155 160

[0819] His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys

[0820] 165 170 175

[0821] Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn

[0822] 180 185 190

[0823] Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro

[0824] 195 200 205

[0825] Asp Val Thr Ser Asn Met Thr Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys

[0826] 210 215 220

[0827] Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln

[0828] 225 230 235 240

[0829] Pro Pro Pro Asp His Ile Pro Trp Ile Thr Ala Val Leu Pro Thr Val

[0830] 245 250 255

[0831] Ile Ile Cys Val Met Val Phe Cys Leu Ile Leu Trp Lys Trp Lys Lys

[0832] 260 265 270

[0833] Lys Lys Arg Pro Arg Asn Ser Tyr Lys Cys Gly Thr Asn Thr Met Glu

[0834] 275 280 285

[0835] Arg Glu Glu Ser Glu Gln Thr Lys Lys Arg Glu Lys Ile His Ile Pro

[0836] 290 295 300

[0837] Glu Arg Ser Asp Glu Ala Gln Arg Val Phe Lys Ser Ser Lys Thr Ser

[0838] 305 310 315 320

[0839] Ser Cys Asp Lys Ser Asp Thr Cys Phe

[0840] 325
[0841] <210> 45
[0842] <211> 223
[0843] <212> PRT
[0844] <213> 小家鼠
[0845] <400> 45
[0846] Met Ala Cys Leu Gly Leu Arg Arg Tyr Lys Ala Gln Leu Gln Leu Pro
[0847] 1 5 10 15
[0848] Ser Arg Thr Trp Pro Phe Val Ala Leu Leu Thr Leu Leu Phe Ile Pro
[0849] 20 25 30
[0850] Val Phe Ser Glu Ala Ile Gln Val Thr Gln Pro Ser Val Val Leu Ala
[0851] 35 40 45
[0852] Ser Ser His Gly Val Ala Ser Phe Pro Cys Glu Tyr Ser Pro Ser His
[0853] 50 55 60
[0854] Asn Thr Asp Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Thr Asn Asp Gln
[0855] 65 70 75 80
[0856] Met Thr Glu Val Cys Ala Thr Thr Phe Thr Glu Lys Asn Thr Val Gly
[0857] 85 90 95
[0858] Phe Leu Asp Tyr Pro Phe Cys Ser Gly Thr Phe Asn Glu Ser Arg Val
[0859] 100 105 110
[0860] Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Val Asp Thr Gly Leu Tyr Leu
[0861] 115 120 125
[0862] Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Phe Val Gly Met Gly
[0863] 130 135 140
[0864] Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
[0865] 145 150 155 160
[0866] Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Leu Phe Phe
[0867] 165 170 175
[0868] Tyr Ser Phe Leu Val Ser Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
[0869] 180 185 190
[0870] Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
[0871] 195 200 205
[0872] Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
[0873] 210 215 220
[0874] <210> 46
[0875] <211> 218
[0876] <212> PRT
[0877] <213> 小家鼠
[0878] <400> 46
[0879] Met Thr Leu Arg Leu Leu Phe Leu Ala Leu Asn Phe Phe Ser Val Gln
[0880] 1 5 10 15
[0881] Val Thr Glu Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Leu Leu Val Val

[0882] 20 25 30
[0883] Asp Ser Asn Glu Val Ser Leu Ser Cys Arg Tyr Ser Tyr Asn Leu Leu
[0884] 35 40 45
[0885] Ala Lys Glu Phe Arg Ala Ser Leu Tyr Lys Gly Val Asn Ser Asp Val
[0886] 50 55 60
[0887] Glu Val Cys Val Gly Asn Gly Asn Phe Thr Tyr Gln Pro Gln Phe Arg
[0888] 65 70 75 80
[0889] Ser Asn Ala Glu Phe Asn Cys Asp Gly Asp Phe Asp Asn Glu Thr Val
[0890] 85 90 95
[0891] Thr Phe Arg Leu Trp Asn Leu His Val Asn His Thr Asp Ile Tyr Phe
[0892] 100 105 110
[0893] Cys Lys Ile Glu Phe Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Arg
[0894] 115 120 125
[0895] Ser Asn Gly Thr Ile Ile His Ile Lys Glu Lys His Leu Cys His Thr
[0896] 130 135 140
[0897] Gln Ser Ser Pro Lys Leu Phe Trp Ala Leu Val Val Val Ala Gly Val
[0898] 145 150 155 160
[0899] Leu Phe Cys Tyr Gly Leu Leu Val Thr Val Ala Leu Cys Val Ile Trp
[0900] 165 170 175
[0901] Thr Asn Ser Arg Arg Asn Arg Leu Leu Gln Val Thr Thr Met Asn Met
[0902] 180 185 190
[0903] Thr Pro Arg Arg Pro Gly Leu Thr Arg Lys Pro Tyr Gln Pro Tyr Ala
[0904] 195 200 205
[0905] Pro Ala Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Pro
[0906] 210 215
[0907] <210> 47
[0908] <211> 11
[0909] <212> PRT
[0910] <213> 人工序列
[0911] <220>
[0912] <223> 接头序列
[0913] <400> 47
[0914] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[0915] 1 5 10
[0916] <210> 48
[0917] <211> 13
[0918] <212> PRT
[0919] <213> 人工序列
[0920] <220>
[0921] <223> 接头序列
[0922] <400> 48
[0923] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro

[0924] 1 5 10
[0925] <210> 49
[0926] <211> 5
[0927] <212> PRT
[0928] <213> 人工序列
[0929] <220>
[0930] <223> 接头序列
[0931] <400> 49
[0932] Asn Phe Ser Gln Pro
[0933] 1 5
[0934] <210> 50
[0935] <211> 5
[0936] <212> PRT
[0937] <213> 人工序列
[0938] <220>
[0939] <223> 接头序列
[0940] <400> 50
[0941] Lys Arg Thr Val Ala
[0942] 1 5
[0943] <210> 51
[0944] <211> 277
[0945] <212> PRT
[0946] <213> 智人
[0947] <400> 51
[0948] Met Cys Val Gly Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Cys Ala Ala Leu
[0949] 1 5 10 15
[0950] Leu Leu Leu Gly Leu Gly Leu Ser Thr Val Thr Gly Leu His Cys Val
[0951] 20 25 30
[0952] Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His Glu Cys Arg Pro
[0953] 35 40 45
[0954] Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys
[0955] 50 55 60
[0956] Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro
[0957] 65 70 75 80
[0958] Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly Ser Glu Arg Lys
[0959] 85 90 95
[0960] Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly
[0961] 100 105 110
[0962] Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys
[0963] 115 120 125
[0964] Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp
[0965] 130 135 140

[0966] Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn
[0967] 145 150 155 160
[0968] Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro
[0969] 165 170 175
[0970] Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr
[0971] 180 185 190
[0972] Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu
[0973] 195 200 205
[0974] Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val
[0975] 210 215 220
[0976] Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu
[0977] 225 230 235 240
[0978] Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly
[0979] 245 250 255
[0980] Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
[0981] 260 265 270
[0982] Thr Leu Ala Lys Ile
[0983] 275
[0984] <210> 52
[0985] <211> 8
[0986] <212> PRT
[0987] <213> 智人
[0988] <400> 52
[0989] Gly Phe Thr Phe Gly Gly Tyr Tyr
[0990] 1 5
[0991] <210> 53
[0992] <211> 8
[0993] <212> PRT
[0994] <213> 智人
[0995] <400> 53
[0996] Gly Phe Thr Phe Tyr Gly Ser Ser
[0997] 1 5
[0998] <210> 54
[0999] <211> 8
[1000] <212> PRT
[1001] <213> 智人
[1002] <400> 54
[1003] Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser Ser
[1004] 1 5
[1005] <210> 55
[1006] <211> 8
[1007] <212> PRT

[1008] <213> 智人
[1009] <400> 55
[1010] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
[1011] 1 5
[1012] <210> 56
[1013] <211> 8
[1014] <212> PRT
[1015] <213> 智人
[1016] <400> 56
[1017] Gly Phe Thr Phe Gly Tyr Tyr Tyr
[1018] 1 5
[1019] <210> 57
[1020] <211> 8
[1021] <212> PRT
[1022] <213> 智人
[1023] <400> 57
[1024] Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Tyr
[1025] 1 5
[1026] <210> 58
[1027] <211> 8
[1028] <212> PRT
[1029] <213> 智人
[1030] <400> 58
[1031] Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Ser
[1032] 1 5
[1033] <210> 59
[1034] <211> 8
[1035] <212> PRT
[1036] <213> 智人
[1037] <400> 59
[1038] Gly Phe Thr Phe Gly Ser Ser Ser
[1039] 1 5
[1040] <210> 60
[1041] <211> 8
[1042] <212> PRT
[1043] <213> 智人
[1044] <400> 60
[1045] Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
[1046] 1 5
[1047] <210> 61
[1048] <211> 8
[1049] <212> PRT

[1050] <213> 智人
[1051] <400> 61
[1052] Ile Pro Gly Ser Gly Gly Ser Thr
[1053] 1 5
[1054] <210> 62
[1055] <211> 8
[1056] <212> PRT
[1057] <213> 智人
[1058] <400> 62
[1059] Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr
[1060] 1 5
[1061] <210> 63
[1062] <211> 8
[1063] <212> PRT
[1064] <213> 智人
[1065] <400> 63
[1066] Ile Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Thr
[1067] 1 5
[1068] <210> 64
[1069] <211> 8
[1070] <212> PRT
[1071] <213> 智人
[1072] <400> 64
[1073] Ile Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Thr
[1074] 1 5
[1075] <210> 65
[1076] <211> 8
[1077] <212> PRT
[1078] <213> 智人
[1079] <400> 65
[1080] Ile Ser Ser Tyr Gly Ser Tyr Thr
[1081] 1 5
[1082] <210> 66
[1083] <211> 8
[1084] <212> PRT
[1085] <213> 智人
[1086] <400> 66
[1087] Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr
[1088] 1 5
[1089] <210> 67
[1090] <211> 8
[1091] <212> PRT

[1092] <213> 智人
[1093] <400> 67
[1094] Ile Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Thr
[1095] 1 5
[1096] <210> 68
[1097] <211> 9
[1098] <212> PRT
[1099] <213> 智人
[1100] <400> 68
[1101] Ile Gly Tyr Tyr Ser Tyr Ser Thr Ser
[1102] 1 5
[1103] <210> 69
[1104] <211> 10
[1105] <212> PRT
[1106] <213> 智人
[1107] <400> 69
[1108] Ala Arg Tyr Asp Tyr Ala Ser Met Asp Tyr
[1109] 1 5 10
[1110] <210> 70
[1111] <211> 10
[1112] <212> PRT
[1113] <213> 智人
[1114] <400> 70
[1115] Ala Arg Tyr Asp Tyr Tyr Trp Met Asp Tyr
[1116] 1 5 10
[1117] <210> 71
[1118] <211> 11
[1119] <212> PRT
[1120] <213> 智人
[1121] <400> 71
[1122] Ala Arg Gly Val Pro His Gly Tyr Phe Asp Tyr
[1123] 1 5 10
[1124] <210> 72
[1125] <211> 11
[1126] <212> PRT
[1127] <213> 智人
[1128] <400> 72
[1129] Ala Arg Tyr Phe Pro His Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[1130] 1 5 10
[1131] <210> 73
[1132] <211> 9
[1133] <212> PRT

[1134] <213> 智人
[1135] <400> 73
[1136] Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Leu Asp Tyr
[1137] 1 5
[1138] <210> 74
[1139] <211> 11
[1140] <212> PRT
[1141] <213> 智人
[1142] <400> 74
[1143] Ala Arg Tyr Tyr Pro His His Tyr Ile Asp Tyr
[1144] 1 5 10
[1145] <210> 75
[1146] <211> 14
[1147] <212> PRT
[1148] <213> 智人
[1149] <400> 75
[1150] Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Asn Trp Ala Asn Ser Phe Asp Tyr
[1151] 1 5 10
[1152] <210> 76
[1153] <211> 17
[1154] <212> PRT
[1155] <213> 智人
[1156] <400> 76
[1157] Ala Arg Tyr Tyr Tyr Ser His Gly Tyr Tyr Val Tyr Gly Thr Leu Asp
[1158] 1 5 10 15
[1159] Tyr
[1160] <210> 77
[1161] <211> 10
[1162] <212> PRT
[1163] <213> 智人
[1164] <400> 77
[1165] Ala Arg His Asp Tyr Gly Ala Leu Asp Tyr
[1166] 1 5 10
[1167] <210> 78
[1168] <211> 15
[1169] <212> PRT
[1170] <213> 智人
[1171] <400> 78
[1172] Ala Arg Tyr Tyr Phe His Asp Tyr Ala Ala Tyr Ser Leu Asp Tyr
[1173] 1 5 10 15
[1174] <210> 79
[1175] <211> 11

[1176] <212> PRT
[1177] <213> 智人
[1178] <400> 79
[1179] Ala Arg Gly Tyr Pro His His Tyr Phe Asp Tyr
[1180] 1 5 10
[1181] <210> 80
[1182] <211> 6
[1183] <212> PRT
[1184] <213> 智人
[1185] <400> 80
[1186] Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1187] 1 5
[1188] <210> 81
[1189] <211> 3
[1190] <212> PRT
[1191] <213> 智人
[1192] <400> 81
[1193] Ala Ala Ser
[1194] 1
[1195] <210> 82
[1196] <211> 10
[1197] <212> PRT
[1198] <213> 智人
[1199] <400> 82
[1200] Gln Gln Tyr Tyr Trp Tyr Gly Leu Ser Thr
[1201] 1 5 10
[1202] <210> 83
[1203] <211> 10
[1204] <212> PRT
[1205] <213> 智人
[1206] <400> 83
[1207] Gln Gln Gly His Gly Ser Tyr Pro His Thr
[1208] 1 5 10
[1209] <210> 84
[1210] <211> 9
[1211] <212> PRT
[1212] <213> 智人
[1213] <400> 84
[1214] Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
[1215] 1 5
[1216] <210> 85
[1217] <211> 8

[1218] <212> PRT
[1219] <213> 智人
[1220] <400> 85
[1221] Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Leu Thr
[1222] 1 5
[1223] <210> 86
[1224] <211> 9
[1225] <212> PRT
[1226] <213> 智人
[1227] <400> 86
[1228] Gln Gln Gly Asp Tyr Thr Leu Phe Thr
[1229] 1 5
[1230] <210> 87
[1231] <211> 10
[1232] <212> PRT
[1233] <213> 智人
[1234] <400> 87
[1235] Gln Gln Tyr Gly Pro Ser Gly Leu Phe Thr
[1236] 1 5 10
[1237] <210> 88
[1238] <211> 10
[1239] <212> PRT
[1240] <213> 智人
[1241] <400> 88
[1242] Gln Gln Tyr Gly Ser Asp Ser Leu Leu Thr
[1243] 1 5 10
[1244] <210> 89
[1245] <211> 108
[1246] <212> PRT
[1247] <213> 智人
[1248] <400> 89
[1249] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1250] 1 5 10 15
[1251] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1252] 20 25 30
[1253] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1254] 35 40 45
[1255] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1256] 50 55 60
[1257] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1258] 65 70 75 80
[1259] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Trp Tyr Gly Leu

[1260] 85 90 95
[1261] Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1262] 100 105
[1263] <210> 90
[1264] <211> 324
[1265] <212> DNA
[1266] <213> 智人
[1267] <400> 90
[1268] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[1269] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[1270] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1271] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[1272] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tactactggt acggtctgtc cacttttggc 300
[1273] caggggacca agctggagat caaa 324
[1274] <210> 91
[1275] <211> 117
[1276] <212> PRT
[1277] <213> 智人
[1278] <400> 91
[1279] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1280] 1 5 10 15
[1281] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Gly Tyr
[1282] 20 25 30
[1283] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1284] 35 40 45
[1285] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1286] 50 55 60
[1287] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1288] 65 70 75 80
[1289] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1290] 85 90 95
[1291] Ala Arg Tyr Asp Tyr Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1292] 100 105 110
[1293] Val Thr Val Ser Ser
[1294] 115
[1295] <210> 92
[1296] <211> 351
[1297] <212> DNA
[1298] <213> 智人
[1299] <400> 92
[1300] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[1301] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt ggttactaca tgtcttgggt ccgccaggct 120

[1302] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactat 180
[1303] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[1304] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctacgac 300
[1305] tacgcttcta tggactattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351
[1306] <210> 93
[1307] <211> 108
[1308] <212> PRT
[1309] <213> 智人
[1310] <400> 93
[1311] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1312] 1 5 10 15
[1313] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1314] 20 25 30
[1315] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1316] 35 40 45
[1317] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1318] 50 55 60
[1319] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1320] 65 70 75 80
[1321] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Gly Ser Tyr Pro
[1322] 85 90 95
[1323] His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1324] 100 105
[1325] <210> 94
[1326] <211> 324
[1327] <212> DNA
[1328] <213> 智人
[1329] <400> 94
[1330] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[1331] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[1332] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1333] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[1334] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtcatggtt cttacccgca cacttttggc 300
[1335] caggggacca agctggagat caaa 324
[1336] <210> 95
[1337] <211> 117
[1338] <212> PRT
[1339] <213> 智人
[1340] <400> 95
[1341] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1342] 1 5 10 15
[1343] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Gly Tyr

[1344] 20 25 30
[1345] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1346] 35 40 45
[1347] Ser Tyr Ile Pro Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1348] 50 55 60
[1349] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1350] 65 70 75 80
[1351] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1352] 85 90 95
[1353] Ala Arg Tyr Asp Tyr Tyr Trp Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1354] 100 105 110
[1355] Val Thr Val Ser Ser
[1356] 115
[1357] <210> 96
[1358] <211> 351
[1359] <212> DNA
[1360] <213> 智人
[1361] <400> 96
[1362] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[1363] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt ggttactaca tgtcttgggt ccgccaggct 120
[1364] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatac attcctggtt ctggtggttc tacatactat 180
[1365] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[1366] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctacgac 300
[1367] tactactgga tggactattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351
[1368] <210> 97
[1369] <211> 107
[1370] <212> PRT
[1371] <213> 智人
[1372] <400> 97
[1373] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1374] 1 5 10 15
[1375] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1376] 20 25 30
[1377] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1378] 35 40 45
[1379] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1380] 50 55 60
[1381] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1382] 65 70 75 80
[1383] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
[1384] 85 90 95
[1385] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[1386] 100 105
[1387] <210> 98
[1388] <211> 321
[1389] <212> DNA
[1390] <213> 智人
[1391] <400> 98
[1392] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[1393] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[1394] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1395] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[1396] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag agttacagta ccccttatac ttttggccag 300
[1397] gggaccaagc tggagatcaa a 321
[1398] <210> 99
[1399] <211> 118
[1400] <212> PRT
[1401] <213> 智人
[1402] <400> 99
[1403] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1404] 1 5 10 15
[1405] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Gly Ser
[1406] 20 25 30
[1407] Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1408] 35 40 45
[1409] Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
[1410] 50 55 60
[1411] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1412] 65 70 75 80
[1413] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1414] 85 90 95
[1415] Ala Arg Gly Val Pro His Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1416] 100 105 110
[1417] Leu Val Thr Val Ser Ser
[1418] 115
[1419] <210> 100
[1420] <211> 354
[1421] <212> DNA
[1422] <213> 智人
[1423] <400> 100
[1424] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[1425] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttac ggttcttcta tgtactgggt ccgccaggct 120
[1426] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atttactctt ctggtggtta cacatcttat 180
[1427] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240

[1428] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcggtgtt 300
[1429] cctcatggtt actttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
[1430] <210> 101
[1431] <211> 118
[1432] <212> PRT
[1433] <213> 智人
[1434] <400> 101
[1435] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1436] 1 5 10 15
[1437] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser
[1438] 20 25 30
[1439] Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1440] 35 40 45
[1441] Ser Ser Ile Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1442] 50 55 60
[1443] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1444] 65 70 75 80
[1445] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1446] 85 90 95
[1447] Ala Arg Tyr Phe Pro His Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1448] 100 105 110
[1449] Leu Val Thr Val Ser Ser
[1450] 115
[1451] <210> 102
[1452] <211> 354
[1453] <212> DNA
[1454] <213> 智人
[1455] <400> 102
[1456] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[1457] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagt ggttcttcta tgtcttgggt ccgccaggct 120
[1458] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct atttcttact acggtggtta cacatactat 180
[1459] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[1460] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctacttc 300
[1461] ccgcattact actttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
[1462] <210> 103
[1463] <211> 106
[1464] <212> PRT
[1465] <213> 智人
[1466] <400> 103
[1467] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1468] 1 5 10 15
[1469] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

[1470] 20 25 30
[1471] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1472] 35 40 45
[1473] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1474] 50 55 60
[1475] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1476] 65 70 75 80
[1477] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Leu Thr
[1478] 85 90 95
[1479] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1480] 100 105
[1481] <210> 104
[1482] <211> 318
[1483] <212> DNA
[1484] <213> 智人
[1485] <400> 104
[1486] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[1487] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[1488] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1489] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[1490] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacggttctc tgctcacttt tggccagggg 300
[1491] accaagctgg agatcaaa 318
[1492] <210> 105
[1493] <211> 116
[1494] <212> PRT
[1495] <213> 智人
[1496] <400> 105
[1497] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1498] 1 5 10 15
[1499] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1500] 20 25 30
[1501] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1502] 35 40 45
[1503] Ser Tyr Ile Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1504] 50 55 60
[1505] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1506] 65 70 75 80
[1507] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1508] 85 90 95
[1509] Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[1510] 100 105 110
[1511] Thr Val Ser Ser

[1512] 115
[1513] <210> 106
[1514] <211> 348
[1515] <212> DNA
[1516] <213> 智人
[1517] <400> 106
[1518] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[1519] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
[1520] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatac atttcttact actctggtta cacatactat 180
[1521] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[1522] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcggttac 300
[1523] ggttacttgg actattgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348
[1524] <210> 107
[1525] <211> 118
[1526] <212> PRT
[1527] <213> 智人
[1528] <400> 107
[1529] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1530] 1 5 10 15
[1531] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1532] 20 25 30
[1533] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1534] 35 40 45
[1535] Ser Gly Ile Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1536] 50 55 60
[1537] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1538] 65 70 75 80
[1539] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1540] 85 90 95
[1541] Ala Arg Tyr Tyr Pro His His Tyr Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1542] 100 105 110
[1543] Leu Val Thr Val Ser Ser
[1544] 115
[1545] <210> 108
[1546] <211> 354
[1547] <212> DNA
[1548] <213> 智人
[1549] <400> 108
[1550] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[1551] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
[1552] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atttcttact acggtggtta cacatactat 180
[1553] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240

[1554] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctactac 300
[1555] ccgcatcatt acattgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
[1556] <210> 109
[1557] <211> 107
[1558] <212> PRT
[1559] <213> 智人
[1560] <400> 109
[1561] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1562] 1 5 10 15
[1563] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1564] 20 25 30
[1565] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1566] 35 40 45
[1567] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1568] 50 55 60
[1569] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1570] 65 70 75 80
[1571] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Tyr Thr Leu Phe
[1572] 85 90 95
[1573] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1574] 100 105
[1575] <210> 110
[1576] <211> 321
[1577] <212> DNA
[1578] <213> 智人
[1579] <400> 110
[1580] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[1581] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[1582] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1583] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[1584] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtgattaca ctctgttcac ttttggccag 300
[1585] gggaccaagc tggagatcaa a 321
[1586] <210> 111
[1587] <211> 121
[1588] <212> PRT
[1589] <213> 智人
[1590] <400> 111
[1591] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1592] 1 5 10 15
[1593] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Tyr Tyr
[1594] 20 25 30
[1595] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[1596] 35 40 45
[1597] Ser Gly Ile Ser Ser Tyr Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1598] 50 55 60
[1599] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1600] 65 70 75 80
[1601] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1602] 85 90 95
[1603] Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Asn Trp Ala Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly
[1604] 100 105 110
[1605] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1606] 115 120
[1607] <210> 112
[1608] <211> 363
[1609] <212> DNA
[1610] <213> 智人
[1611] <400> 112
[1612] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[1613] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt tactactaca tgtcttgggt ccgccaggct 120
[1614] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atttcttctt acggtagtta cacatactat 180
[1615] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[1616] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctctggt 300
[1617] tactctaact gggctaactc ttttgactat tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
[1618] tca 363
[1619] <210> 113
[1620] <211> 124
[1621] <212> PRT
[1622] <213> 智人
[1623] <400> 113
[1624] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1625] 1 5 10 15
[1626] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1627] 20 25 30
[1628] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1629] 35 40 45
[1630] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1631] 50 55 60
[1632] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1633] 65 70 75 80
[1634] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1635] 85 90 95
[1636] Ala Arg Tyr Tyr Tyr Ser His Gly Tyr Tyr Val Tyr Gly Thr Leu Asp
[1637] 100 105 110

[1638] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1639] 115 120
[1640] <210> 114
[1641] <211> 372
[1642] <212> DNA
[1643] <213> 智人
[1644] <400> 114
[1645] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[1646] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
[1647] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactat 180
[1648] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[1649] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctactac 300
[1650] tactctcatg gttactacgt ttacggtact ttggactatt ggggccaggg aaccctggtc 360
[1651] accgtctcct ca 372
[1652] <210> 115
[1653] <211> 108
[1654] <212> PRT
[1655] <213> 智人
[1656] <400> 115
[1657] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1658] 1 5 10 15
[1659] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1660] 20 25 30
[1661] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1662] 35 40 45
[1663] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1664] 50 55 60
[1665] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1666] 65 70 75 80
[1667] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Pro Ser Gly Leu
[1668] 85 90 95
[1669] Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1670] 100 105
[1671] <210> 116
[1672] <211> 324
[1673] <212> DNA
[1674] <213> 智人
[1675] <400> 116
[1676] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[1677] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[1678] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1679] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

[1680] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacggtccgt ctggtctgtt cacttttggc 300
[1681] caggggacca agctggagat caaa 324
[1682] <210> 117
[1683] <211> 117
[1684] <212> PRT
[1685] <213> 智人
[1686] <400> 117
[1687] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1688] 1 5 10 15
[1689] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
[1690] 20 25 30
[1691] Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1692] 35 40 45
[1693] Ser Ser Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1694] 50 55 60
[1695] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1696] 65 70 75 80
[1697] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1698] 85 90 95
[1699] Ala Arg His Asp Tyr Gly Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[1700] 100 105 110
[1701] Val Thr Val Ser Ser
[1702] 115
[1703] <210> 118
[1704] <211> 351
[1705] <212> DNA
[1706] <213> 智人
[1707] <400> 118
[1708] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[1709] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt tcttactaca tgggttgggt ccgccaggct 120
[1710] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attggttctt actacggtta cacatactat 180
[1711] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[1712] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgccatgac 300
[1713] tacggtgctt tggactattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351
[1714] <210> 119
[1715] <211> 108
[1716] <212> PRT
[1717] <213> 智人
[1718] <400> 119
[1719] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1720] 1 5 10 15
[1721] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

[1722] 20 25 30
[1723] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1724] 35 40 45
[1725] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1726] 50 55 60
[1727] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1728] 65 70 75 80
[1729] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Asp Ser Leu
[1730] 85 90 95
[1731] Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1732] 100 105
[1733] <210> 120
[1734] <211> 324
[1735] <212> DNA
[1736] <213> 智人
[1737] <400> 120
[1738] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[1739] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[1740] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1741] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[1742] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacggttctg attctctgct cacttttggc 300
[1743] caggggacca agctggagat caaa 324
[1744] <210> 121
[1745] <211> 122
[1746] <212> PRT
[1747] <213> 智人
[1748] <400> 121
[1749] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1750] 1 5 10 15
[1751] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[1752] 20 25 30
[1753] Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1754] 35 40 45
[1755] Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1756] 50 55 60
[1757] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1758] 65 70 75 80
[1759] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1760] 85 90 95
[1761] Ala Arg Tyr Tyr Phe His Asp Tyr Ala Ala Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp
[1762] 100 105 110
[1763] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1764] 115 120
[1765] <210> 122
[1766] <211> 366
[1767] <212> DNA
[1768] <213> 智人
[1769] <400> 122
[1770] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[1771] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttct ggttactcta tgtactgggt ccgccaggct 120
[1772] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attggttact ctggttacgg tacatactat 180
[1773] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[1774] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctactac 300
[1775] ttccatgact acgctgctta ctctttggac tattggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
[1776] tcctca 366
[1777] <210> 123
[1778] <211> 118
[1779] <212> PRT
[1780] <213> 智人
[1781] <400> 123
[1782] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1783] 1 5 10 15
[1784] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Ser
[1785] 20 25 30
[1786] Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1787] 35 40 45
[1788] Ser Gly Ile Gly Tyr Tyr Ser Tyr Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
[1789] 50 55 60
[1790] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1791] 65 70 75 80
[1792] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1793] 85 90 95
[1794] Ala Arg Gly Tyr Pro His His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1795] 100 105 110
[1796] Leu Val Thr Val Ser Ser
[1797] 115
[1798] <210> 124
[1799] <211> 354
[1800] <212> DNA
[1801] <213> 智人
[1802] <400> 124
[1803] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[1804] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt tcttcttcta tgtactgggt ccgccaggct 120
[1805] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attggttact actcttactc tacatcttat 180

[1806] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[1807] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcggttac 300
[1808] ccgcatcatt actttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
[1809] <210> 125
[1810] <211> 337
[1811] <212> PRT
[1812] <213> 智人
[1813] <400> 125
[1814] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1815] 1 5 10 15
[1816] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1817] 20 25 30
[1818] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1819] 35 40 45
[1820] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1821] 50 55 60
[1822] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1823] 65 70 75 80
[1824] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Trp Tyr Gly Leu
[1825] 85 90 95
[1826] Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[1827] 100 105 110
[1828] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[1829] 115 120 125
[1830] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[1831] 130 135 140
[1832] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[1833] 145 150 155 160
[1834] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[1835] 165 170 175
[1836] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[1837] 180 185 190
[1838] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[1839] 195 200 205
[1840] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[1841] 210 215 220
[1842] Gly Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp
[1843] 225 230 235 240
[1844] Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu
[1845] 245 250 255
[1846] Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr
[1847] 260 265 270

[1848] Leu Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg
[1849] 275 280 285
[1850] Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln
[1851] 290 295 300
[1852] Ile Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro
[1853] 305 310 315 320
[1854] Thr Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
[1855] 325 330 335
[1856] Ala
[1857] <210> 126
[1858] <211> 1376
[1859] <212> DNA
[1860] <213> 智人
[1861] <400> 126
[1862] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[1863] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[1864] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1865] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[1866] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tactactggt acggtctgtc cacttttggc 300
[1867] caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360
[1868] taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420
[1869] aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480
[1870] tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540
[1871] atacgcttct tggtctcctt gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600
[1872] ccctaacatg ccctgtgatt atccgcaaac aacacaccca agggcagaac tttgttactt 660
[1873] aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720
[1874] tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780
[1875] acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta 840
[1876] actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900
[1877] ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960
[1878] atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt agcggaggag 1020
[1879] gaggaagcgg aggaggagga agcgcccccc tcaaaatcca agcgtacttc aacgaaactg 1080
[1880] cagacttacc gtgtcagttt gccaattcgc agaatctgag cctgagcgaa ctggtggttt 1140
[1881] tctggcagga tcaggagaac ctggttctga acgaagtcta tctgggcaaa gagcggttcg 1200
[1882] acagcgtgga cagcaagtat atgggccgca ccagctttga tagcgacagc tggaccctgc 1260
[1883] gtctgcacaa tctgcaaatc aaagataagg gtaggtacca gtgcattatc caccataaga 1320
[1884] agccgacggg tatgattaat attcaccaaa tgaactccga gttgtctgtc ctggcg 1376
[1885] <210> 127
[1886] <211> 337
[1887] <212> PRT
[1888] <213> 智人
[1889] <400> 127

[1890] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1891] 1 5 10 15
[1892] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1893] 20 25 30
[1894] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1895] 35 40 45
[1896] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1897] 50 55 60
[1898] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1899] 65 70 75 80
[1900] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Gly Ser Tyr Pro
[1901] 85 90 95
[1902] His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[1903] 100 105 110
[1904] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[1905] 115 120 125
[1906] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[1907] 130 135 140
[1908] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[1909] 145 150 155 160
[1910] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[1911] 165 170 175
[1912] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[1913] 180 185 190
[1914] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[1915] 195 200 205
[1916] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[1917] 210 215 220
[1918] Gly Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp
[1919] 225 230 235 240
[1920] Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu
[1921] 245 250 255
[1922] Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr
[1923] 260 265 270
[1924] Leu Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg
[1925] 275 280 285
[1926] Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln
[1927] 290 295 300
[1928] Ile Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro
[1929] 305 310 315 320
[1930] Thr Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
[1931] 325 330 335

[1932] Ala
[1933] <210> 128
[1934] <211> 1376
[1935] <212> DNA
[1936] <213> 智人
[1937] <400> 128
[1938] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[1939] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[1940] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[1941] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[1942] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtcatggtt cttacccgca cacttttggc 300
[1943] caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360
[1944] taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420
[1945] aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480
[1946] tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540
[1947] atacgcttct tggtctcctt gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600
[1948] ccctaacatg ccctgtgatt atccgcaaac aacacaccca agggcagaac tttgttactt 660
[1949] aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720
[1950] tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780
[1951] acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta 840
[1952] actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900
[1953] ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960
[1954] atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt agcggaggag 1020
[1955] gaggaagcgg aggaggagga agcgcccccc tcaaaatcca agcgtacttc aacgaaactg 1080
[1956] cagacttacc gtgtcagttt gccaattcgc agaatctgag cctgagcgaa ctggtggttt 1140
[1957] tctggcagga tcaggagaac ctggttctga acgaagtcta tctgggcaaa gagcggttcg 1200
[1958] acagcgtgga cagcaagtat atgggccgca ccagctttga tagcgacagc tggaccctgc 1260
[1959] gtctgcacaa tctgcaaatc aaagataagg gtaggtacca gtgcattatc caccataaga 1320
[1960] agccgacggg tatgattaat attcaccaaa tgaactccga gttgtctgtc ctggcg 1376
[1961] <210> 129
[1962] <211> 336
[1963] <212> PRT
[1964] <213> 智人
[1965] <400> 129
[1966] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1967] 1 5 10 15
[1968] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1969] 20 25 30
[1970] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1971] 35 40 45
[1972] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1973] 50 55 60

[1974] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1975] 65 70 75 80
[1976] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
[1977] 85 90 95
[1978] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1979] 100 105 110
[1980] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1981] 115 120 125
[1982] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1983] 130 135 140
[1984] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1985] 145 150 155 160
[1986] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1987] 165 170 175
[1988] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1989] 180 185 190
[1990] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1991] 195 200 205
[1992] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[1993] 210 215 220
[1994] Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu
[1995] 225 230 235 240
[1996] Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val
[1997] 245 250 255
[1998] Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu
[1999] 260 265 270
[2000] Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr
[2001] 275 280 285
[2002] Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile
[2003] 290 295 300
[2004] Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr
[2005] 305 310 315 320
[2006] Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala
[2007] 325 330 335
[2008] <210> 130
[2009] <211> 1373
[2010] <212> DNA
[2011] <213> 智人
[2012] <400> 130
[2013] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[2014] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[2015] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

[2016] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[2017] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag agttacagta ccccttatac ttttggccag 300
[2018] gggaccaagc tggagatcaa acgtgagtcg tacgctagca agcttgatat cgaattctaa 360
[2019] actctgaggg ggtcggatga cgtggccatt ctttgcctaa agcattgagt ttactgcaag 420
[2020] gtcagaaaag catgcaaagc cctcagaatg gctgcaaaga gctccaacaa aacaatttag 480
[2021] aactttatta aggaataggg ggaagctagg aagaaactca aaacatcaag attttaaata 540
[2022] cgcttcttgg tctccttgct ataattatct gggataagca tgctgttttc tgtctgtccc 600
[2023] taacatgccc tgtgattatc cgcaaacaac acacccaagg gcagaacttt gttacttaaa 660
[2024] caccatcctg tttgcttctt tcctcaggaa ctgtggctgc accatctgtc ttcatcttcc 720
[2025] cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact 780
[2026] tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact 840
[2027] cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcaccc 900
[2028] tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa gtcacccatc 960
[2029] agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgtagc ggaggaggag 1020
[2030] gaagcggagg aggaggaagc gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag 1080
[2031] acttaccgtg tcagtttgcc aattcgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct 1140
[2032] ggcaggatca ggagaacctg gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag cggttcgaca 1200
[2033] gcgtggacag caagtatatg ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc 1260
[2034] tgcacaatct gcaaatcaaa gataagggta ggtaccagtg cattatccac cataagaagc 1320
[2035] cgacgggtat gattaatatt caccaaatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 1373
[2036] <210> 131
[2037] <211> 336
[2038] <212> PRT
[2039] <213> 智人
[2040] <400> 131
[2041] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2042] 1 5 10 15
[2043] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[2044] 20 25 30
[2045] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2046] 35 40 45
[2047] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2048] 50 55 60
[2049] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2050] 65 70 75 80
[2051] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Tyr Thr Leu Phe
[2052] 85 90 95
[2053] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2054] 100 105 110
[2055] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2056] 115 120 125
[2057] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[2058] 130 135 140
[2059] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2060] 145 150 155 160
[2061] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2062] 165 170 175
[2063] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2064] 180 185 190
[2065] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2066] 195 200 205
[2067] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[2068] 210 215 220
[2069] Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu
[2070] 225 230 235 240
[2071] Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val
[2072] 245 250 255
[2073] Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu
[2074] 260 265 270
[2075] Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr
[2076] 275 280 285
[2077] Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile
[2078] 290 295 300
[2079] Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr
[2080] 305 310 315 320
[2081] Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala
[2082] 325 330 335
[2083] <210> 132
[2084] <211> 1373
[2085] <212> DNA
[2086] <213> 智人
[2087] <400> 132
[2088] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[2089] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[2090] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[2091] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[2092] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtgattaca ctctgttcac ttttggccag 300
[2093] gggaccaagc tggagatcaa acgtgagtcg tacgctagca agcttgatat cgaattctaa 360
[2094] actctgaggg ggtcggatga cgtggccatt ctttgcctaa agcattgagt ttactgcaag 420
[2095] gtcagaaaag catgcaaagc cctcagaatg gctgcaaaga gctccaacaa aacaatttag 480
[2096] aactttatta aggaataggg ggaagctagg aagaaactca aaacatcaag attttaaata 540
[2097] cgcttcttgg tctccttgct ataattatct gggataagca tgctgttttc tgtctgtccc 600
[2098] taacatgccc tgtgattatc cgcaaacaac acacccaagg gcagaacttt gttacttaaa 660
[2099] caccatcctg tttgcttctt tcctcaggaa ctgtggctgc accatctgtc ttcatcttcc 720

[2100] cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact 780
[2101] tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact 840
[2102] cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcaccc 900
[2103] tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa gtcacccatc 960
[2104] agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgtagc ggaggaggag 1020
[2105] gaagcggagg aggaggaagc gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag 1080
[2106] acttaccgtg tcagtttgcc aattcgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct 1140
[2107] ggcaggatca ggagaacctg gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag cggttcgaca 1200
[2108] gcgtggacag caagtatatg ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc 1260
[2109] tgcacaatct gcaaatcaaa gataagggta ggtaccagtg cattatccac cataagaagc 1320
[2110] cgacgggtat gattaatatt caccaaatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 1373
[2111] <210> 133
[2112] <211> 337
[2113] <212> PRT
[2114] <213> 智人
[2115] <400> 133
[2116] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2117] 1 5 10 15
[2118] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[2119] 20 25 30
[2120] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2121] 35 40 45
[2122] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2123] 50 55 60
[2124] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2125] 65 70 75 80
[2126] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Asp Ser Leu
[2127] 85 90 95
[2128] Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[2129] 100 105 110
[2130] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[2131] 115 120 125
[2132] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[2133] 130 135 140
[2134] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[2135] 145 150 155 160
[2136] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[2137] 165 170 175
[2138] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[2139] 180 185 190
[2140] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[2141] 195 200 205

[2142] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[2143] 210 215 220
[2144] Gly Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp
[2145] 225 230 235 240
[2146] Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu
[2147] 245 250 255
[2148] Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr
[2149] 260 265 270
[2150] Leu Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg
[2151] 275 280 285
[2152] Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln
[2153] 290 295 300
[2154] Ile Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro
[2155] 305 310 315 320
[2156] Thr Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
[2157] 325 330 335
[2158] Ala
[2159] <210> 134
[2160] <211> 1376
[2161] <212> DNA
[2162] <213> 智人
[2163] <400> 134
[2164] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[2165] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[2166] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[2167] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[2168] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacggttctg attctctgct cacttttggc 300
[2169] caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360
[2170] taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420
[2171] aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480
[2172] tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540
[2173] atacgcttct tggtctcctt gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600
[2174] ccctaacatg ccctgtgatt atccgcaaac aacacaccca agggcagaac tttgttactt 660
[2175] aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720
[2176] tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780
[2177] acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta 840
[2178] actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900
[2179] ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960
[2180] atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt agcggaggag 1020
[2181] gaggaagcgg aggaggagga agcgcccccc tcaaaatcca agcgtacttc aacgaaactg 1080
[2182] cagacttacc gtgtcagttt gccaattcgc agaatctgag cctgagcgaa ctggtggttt 1140
[2183] tctggcagga tcaggagaac ctggttctga acgaagtcta tctgggcaaa gagcggttcg 1200

[2184] acagcgtgga cagcaagtat atgggccgca ccagctttga tagcgacagc tggaccctgc 1260
[2185] gtctgcacaa tctgcaaatc aaagataagg gtaggtacca gtgcattatc caccataaga 1320
[2186] agccgacggg tatgattaat attcaccaaa tgaactccga gttgtctgtc ctggcg 1376
[2187] <210> 135
[2188] <211> 330
[2189] <212> PRT
[2190] <213> 智人
[2191] <400> 135
[2192] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[2193] 1 5 10 15
[2194] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[2195] 20 25 30
[2196] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[2197] 35 40 45
[2198] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[2199] 50 55 60
[2200] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[2201] 65 70 75 80
[2202] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[2203] 85 90 95
[2204] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[2205] 100 105 110
[2206] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[2207] 115 120 125
[2208] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[2209] 130 135 140
[2210] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[2211] 145 150 155 160
[2212] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[2213] 165 170 175
[2214] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[2215] 180 185 190
[2216] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[2217] 195 200 205
[2218] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[2219] 210 215 220
[2220] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[2221] 225 230 235 240
[2222] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[2223] 245 250 255
[2224] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[2225] 260 265 270

[2226] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[2227] 275 280 285
[2228] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[2229] 290 295 300
[2230] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[2231] 305 310 315 320
[2232] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2233] 325 330
[2234] <210> 136
[2235] <211> 107
[2236] <212> PRT
[2237] <213> 智人
[2238] <400> 136
[2239] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[2240] 1 5 10 15
[2241] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[2242] 20 25 30
[2243] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[2244] 35 40 45
[2245] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[2246] 50 55 60
[2247] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[2248] 65 70 75 80
[2249] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[2250] 85 90 95
[2251] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2252] 100 105
[2253] <210> 137
[2254] <211> 327
[2255] <212> PRT
[2256] <213> 智人
[2257] <400> 137
[2258] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[2259] 1 5 10 15
[2260] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[2261] 20 25 30
[2262] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[2263] 35 40 45
[2264] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[2265] 50 55 60
[2266] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[2267] 65 70 75 80

[2268] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[2269] 85 90 95
[2270] Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[2271] 100 105 110
[2272] Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[2273] 115 120 125
[2274] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[2275] 130 135 140
[2276] Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[2277] 145 150 155 160
[2278] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[2279] 165 170 175
[2280] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[2281] 180 185 190
[2282] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[2283] 195 200 205
[2284] Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[2285] 210 215 220
[2286] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[2287] 225 230 235 240
[2288] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[2289] 245 250 255
[2290] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[2291] 260 265 270
[2292] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[2293] 275 280 285
[2294] Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[2295] 290 295 300
[2296] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser
[2297] 305 310 315 320
[2298] Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[2299] 325
[2300] <210> 138
[2301] <211> 327
[2302] <212> PRT
[2303] <213> 智人
[2304] <400> 138
[2305] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[2306] 1 5 10 15
[2307] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[2308] 20 25 30
[2309] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

[2310] 35 40 45
[2311] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[2312] 50 55 60
[2313] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[2314] 65 70 75 80
[2315] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[2316] 85 90 95
[2317] Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
[2318] 100 105 110
[2319] Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[2320] 115 120 125
[2321] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[2322] 130 135 140
[2323] Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[2324] 145 150 155 160
[2325] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[2326] 165 170 175
[2327] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[2328] 180 185 190
[2329] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[2330] 195 200 205
[2331] Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[2332] 210 215 220
[2333] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[2334] 225 230 235 240
[2335] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[2336] 245 250 255
[2337] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[2338] 260 265 270
[2339] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[2340] 275 280 285
[2341] Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[2342] 290 295 300
[2343] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[2344] 305 310 315 320
[2345] Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[2346] 325
[2347] <210> 139
[2348] <211> 327
[2349] <212> PRT
[2350] <213> 智人
[2351] <400> 139

[2352] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[2353] 1 5 10 15
[2354] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[2355] 20 25 30
[2356] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[2357] 35 40 45
[2358] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[2359] 50 55 60
[2360] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[2361] 65 70 75 80
[2362] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[2363] 85 90 95
[2364] Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[2365] 100 105 110
[2366] Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[2367] 115 120 125
[2368] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[2369] 130 135 140
[2370] Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[2371] 145 150 155 160
[2372] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[2373] 165 170 175
[2374] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[2375] 180 185 190
[2376] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[2377] 195 200 205
[2378] Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[2379] 210 215 220
[2380] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[2381] 225 230 235 240
[2382] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[2383] 245 250 255
[2384] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[2385] 260 265 270
[2386] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[2387] 275 280 285
[2388] Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[2389] 290 295 300
[2390] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[2391] 305 310 315 320
[2392] Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[2393] 325

[2394] <210> 140
[2395] <211> 981
[2396] <212> DNA
[2397] <213> 智人
[2398] <400> 140
[2399] gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
[2400] agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
[2401] tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
[2402] ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
[2403] tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
[2404] aaatatggtc ccccatgccc accttgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360
[2405] ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
[2406] tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
[2407] ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
[2408] cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
[2409] tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
[2410] gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
[2411] aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
[2412] tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
[2413] gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
[2414] aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accgctacac acagaagagc 960
[2415] ctctccctgt ctctgggtaa a 981
[2416] <210> 141
[2417] <211> 2028
[2418] <212> DNA
[2419] <213> 智人
[2420] <400> 141
[2421] agctttctgg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaaggtgac 60
[2422] gcaggtggcg ccagccaggt gcacacccaa tgcccatgag cccagacact ggaccctgca 120
[2423] tggaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggcctctgcg ccctgggccc agctctgtcc 180
[2424] cacaccgcgg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt 240
[2425] ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg gctgcctggt 300
[2426] caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg 360
[2427] cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt 420
[2428] gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc 480
[2429] cagcaacacc aaggtggaca agagagttgg tgagaggcca gcacagggag ggagggtgtc 540
[2430] tgctggaagc caggctcagc cctcctgcct ggacgcaccc cggctgtgca gccccagccc 600
[2431] agggcagcaa ggcatgcccc atctgtctcc tcacccggag gcctctgacc accccactca 660
[2432] tgctcaggga gagggtcttc tggatttttc caccaggctc ccggcaccac aggctggatg 720
[2433] cccctacccc aggccctgcg catacagggc aggtgctgcg ctcagacctg ccaagagcca 780
[2434] tatccgggag gaccctgccc ctgacctaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc 840
[2435] tcagctcaga caccttctct cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga 900

[2436] gtccaaatat ggtcccccat gcccaccttg cccaggtaag ccaacccagg cctcgccctc 960
[2437] cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt agcctgcatc cagggacagg ccccagccgg 1020
[2438] gtgctgacgc atccacctcc atctcttcct cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag 1080
[2439] tcttcctgtt ccccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc cctgaggtca 1140
[2440] cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtacgtgg 1200
[2441] atggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt 1260
[2442] accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca 1320
[2443] agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca 1380
[2444] aaggtgggac ccacggggtg cgagggccac acggacagag gccagctcgg cccaccctct 1440
[2445] gccctgggag tgaccgctgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccg agagccacag 1500
[2446] gtgtacaccc tgcccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1560
[2447] ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1620
[2448] gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1680
[2449] agcaggctaa ccgtggacaa gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgctccgtg 1740
[2450] atgcatgagg ctctgcacaa ccgctacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa 1800
[2451] tgagtgccag ggccggcaag cccccgctcc ccgggctctc ggggtcgcgc gaggatgctt 1860
[2452] ggcacgtacc ccgtctacat acttcccagg cacccagcat ggaaataaag cacccaccac 1920
[2453] tgccctgggc ccctgtgaga ctgtgatggt tctttccacg ggtcaggccg agtctgaggc 1980
[2454] ctgagtgaca tgagggaggc agagcgggtc ccactgtccc cacactgg 2028
[2455] <210> 142
[2456] <211> 981
[2457] <212> DNA
[2458] <213> 智人
[2459] <400> 142
[2460] gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
[2461] agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
[2462] tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
[2463] ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
[2464] tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
[2465] aaatatggtc ccccatgccc atcatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360
[2466] ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
[2467] tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
[2468] ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
[2469] cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
[2470] tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
[2471] gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
[2472] aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
[2473] tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
[2474] gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
[2475] aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
[2476] ctctccctgt ctctgggtaa a 981
[2477] <210> 143

[2478] <211> 2028
[2479] <212> DNA
[2480] <213> 智人
[2481] <400> 143
[2482] agctttctgg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaaggtgac 60
[2483] gcaggtggcg ccagccaggt gcacacccaa tgcccatgag cccagacact ggaccctgca 120
[2484] tggaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggcctctgcg ccctgggccc agctctgtcc 180
[2485] cacaccgcgg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt 240
[2486] ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg gctgcctggt 300
[2487] caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg 360
[2488] cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt 420
[2489] gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc 480
[2490] cagcaacacc aaggtggaca agagagttgg tgagaggcca gcacagggag ggagggtgtc 540
[2491] tgctggaagc caggctcagc cctcctgcct ggacgcaccc cggctgtgca gccccagccc 600
[2492] agggcagcaa ggcatgcccc atctgtctcc tcacccggag gcctctgacc accccactca 660
[2493] tgctcaggga gagggtcttc tggatttttc caccaggctc ccggcaccac aggctggatg 720
[2494] cccctacccc aggccctgcg catacagggc aggtgctgcg ctcagacctg ccaagagcca 780
[2495] tatccgggag gaccctgccc ctgacctaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc 840
[2496] tcagctcaga caccttctct cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga 900
[2497] gtccaaatat ggtcccccat gcccatcatg cccaggtaag ccaacccagg cctcgccctc 960
[2498] cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt agcctgcatc cagggacagg ccccagccgg 1020
[2499] gtgctgacgc atccacctcc atctcttcct cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag 1080
[2500] tcttcctgtt ccccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc cctgaggtca 1140
[2501] cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtacgtgg 1200
[2502] atggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt 1260
[2503] accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca 1320
[2504] agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca 1380
[2505] aaggtgggac ccacggggtg cgagggccac acggacagag gccagctcgg cccaccctct 1440
[2506] gccctgggag tgaccgctgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccg agagccacag 1500
[2507] gtgtacaccc tgcccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1560
[2508] ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1620
[2509] gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1680
[2510] agcaggctaa ccgtggacaa gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgctccgtg 1740
[2511] atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa 1800
[2512] tgagtgccag ggccggcaag cccccgctcc ccgggctctc ggggtcgcgc gaggatgctt 1860
[2513] ggcacgtacc ccgtctacat acttcccagg cacccagcat ggaaataaag cacccaccac 1920
[2514] tgccctgggc ccctgtgaga ctgtgatggt tctttccacg ggtcaggccg agtctgaggc 1980
[2515] ctgagtgaca tgagggaggc agagcgggtc ccactgtccc cacactgg 2028
[2516] <210> 144
[2517] <211> 15
[2518] <212> PRT
[2519] <213> 人工序列

[2520] <220>
[2521] <223> 接头序列
[2522] <400> 144
[2523] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[2524] 1 5 10 15
[2525] <210> 145
[2526] <211> 990
[2527] <212> DNA
[2528] <213> 智人
[2529] <400> 145
[2530] gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
[2531] ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
[2532] tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
[2533] ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
[2534] tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
[2535] aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
[2536] ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420
[2537] gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
[2538] tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540
[2539] agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
[2540] gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
[2541] aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720
[2542] ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
[2543] gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
[2544] ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
[2545] cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
[2546] cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990
[2547] <210> 146
[2548] <211> 1596
[2549] <212> DNA
[2550] <213> 智人
[2551] <400> 146
[2552] gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
[2553] ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
[2554] tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
[2555] ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
[2556] tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttggtgag 300
[2557] aggccagcac agggagggag ggtgtctgct ggaagccagg ctcagcgctc ctgcctggac 360
[2558] gcatcccggc tatgcagccc cagtccaggg cagcaaggca ggccccgtct gcctcttcac 420
[2559] ccggaggcct ctgcccgccc cactcatgct cagggagagg gtcttctggc tttttcccca 480
[2560] ggctctgggc aggcacaggc taggtgcccc taacccaggc cctgcacaca aaggggcagg 540
[2561] tgctgggctc agacctgcca agagccatat ccgggaggac cctgcccctg acctaagccc 600

[2562] accccaaagg ccaaactctc cactccctca gctcggacac cttctctcct cccagattcc 660
[2563] agtaactccc aatcttctct ctgcagagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc 720
[2564] accgtgccca ggtaagccag cccaggcctc gccctccagc tcaaggcggg acaggtgccc 780
[2565] tagagtagcc tgcatccagg gacaggcccc agccgggtgc tgacacgtcc acctccatct 840
[2566] cttcctcagc acctgaactc ctgggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca 900
[2567] aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc 960
[2568] acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca 1020
[2569] agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg 1080
[2570] tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc 1140
[2571] tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg tgggacccgt ggggtgcgag 1200
[2572] ggccacatgg acagaggccg gctcggccca ccctctgccc tgagagtgac cgctgtacca 1260
[2573] acctctgtcc ctacagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1320
[2574] gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1380
[2575] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1440
[2576] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1500
[2577] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1560
[2578] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1596
[2579] <210> 147
[2580] <211> 321
[2581] <212> DNA
[2582] <213> 智人
[2583] <400> 147
[2584] cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
[2585] ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
[2586] tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180
[2587] agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
[2588] aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
[2589] agcttcaaca ggggagagtg t 321
[2590] <210> 148
[2591] <211> 255
[2592] <212> PRT
[2593] <213> 智人
[2594] <400> 148
[2595] Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu
[2596] 1 5 10 15
[2597] Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro
[2598] 20 25 30
[2599] Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys
[2600] 35 40 45
[2601] Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile
[2602] 50 55 60
[2603] Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser

[2604] 65 70 75 80
[2605] Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly
[2606] 85 90 95
[2607] Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu
[2608] 100 105 110
[2609] Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln
[2610] 115 120 125
[2611] Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys
[2612] 130 135 140
[2613] Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro
[2614] 145 150 155 160
[2615] Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala
[2616] 165 170 175
[2617] Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu
[2618] 180 185 190
[2619] Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu
[2620] 195 200 205
[2621] Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
[2622] 210 215 220
[2623] Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
[2624] 225 230 235 240
[2625] Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
[2626] 245 250 255
[2627] <210> 149
[2628] <211> 710
[2629] <212> PRT
[2630] <213> 智人
[2631] <400> 149
[2632] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2633] 1 5 10 15
[2634] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Gly Ser
[2635] 20 25 30
[2636] Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2637] 35 40 45
[2638] Ser Gly Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
[2639] 50 55 60
[2640] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2641] 65 70 75 80
[2642] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2643] 85 90 95
[2644] Ala Arg Gly Val Pro His Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[2645] 100 105 110

[2646] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[2647] 115 120 125
[2648] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[2649] 130 135 140
[2650] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[2651] 145 150 155 160
[2652] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[2653] 165 170 175
[2654] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[2655] 180 185 190
[2656] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[2657] 195 200 205
[2658] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[2659] 210 215 220
[2660] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[2661] 225 230 235 240
[2662] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[2663] 245 250 255
[2664] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[2665] 260 265 270
[2666] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[2667] 275 280 285
[2668] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[2669] 290 295 300
[2670] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[2671] 305 310 315 320
[2672] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[2673] 325 330 335
[2674] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[2675] 340 345 350
[2676] Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[2677] 355 360 365
[2678] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[2679] 370 375 380
[2680] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[2681] 385 390 395 400
[2682] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[2683] 405 410 415
[2684] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[2685] 420 425 430
[2686] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2687] 435 440 445

[2688] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
[2689] 450 455 460
[2690] Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
[2691] 465 470 475 480
[2692] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr
[2693] 485 490 495
[2694] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
[2695] 500 505 510
[2696] Gly Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2697] 515 520 525
[2698] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[2699] 530 535 540
[2700] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2701] 545 550 555 560
[2702] Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp
[2703] 565 570 575
[2704] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[2705] 580 585 590
[2706] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
[2707] 595 600 605
[2708] Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
[2709] 610 615 620
[2710] Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
[2711] 625 630 635 640
[2712] Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
[2713] 645 650 655
[2714] Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
[2715] 660 665 670
[2716] Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
[2717] 675 680 685
[2718] Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr
[2719] 690 695 700
[2720] Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[2721] 705 710
[2722] <210> 150
[2723] <211> 2965
[2724] <212> DNA
[2725] <213> 智人
[2726] <400> 150
[2727] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[2728] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttac ggttcttcta tgtactgggt ccgccaggct 120
[2729] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atttactctt ctggtggtta cacatcttat 180

[2730] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[2731] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcggtgtt 300
[2732] cctcatggtt actttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgag 360
[2733] ttaacgtacg ctagcaagct ttctggggca ggccaggcct gaccttggct ttggggcagg 420
[2734] gagggggcta aggtgaggca ggtggcgcca gccaggtgca cacccaatgc ccatgagccc 480
[2735] agacactgga cgctgaacct cgcggacagt taagaaccca ggggcctctg cgccctgggc 540
[2736] ccagctctgt cccacaccgc ggtcacatgg caccacctct cttgcagcct ccaccaaggg 600
[2737] cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct 660
[2738] gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc 720
[2739] cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct 780
[2740] cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt 840
[2741] gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt ggtgagaggc cagcacaggg 900
[2742] agggagggtg tctgctggaa gccaggctca gcgctcctgc ctggacgcat cccggctatg 960
[2743] cagccccagt ccagggcagc aaggcaggcc ccgtctgcct cttcacccgg aggcctctgc 1020
[2744] ccgccccact catgctcagg gagagggtct tctggctttt tccccaggct ctgggcaggc 1080
[2745] acaggctagg tgcccctaac ccaggccctg cacacaaagg ggcaggtgct gggctcagac 1140
[2746] ctgccaagag ccatatccgg gaggaccctg cccctgacct aagcccaccc caaaggccaa 1200
[2747] actctccact ccctcagctc ggacaccttc tctcctccca gattccagta actcccaatc 1260
[2748] ttctctctgc agagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccaggta 1320
[2749] agccagccca ggcctcgccc tccagctcaa ggcgggacag gtgccctaga gtagcctgca 1380
[2750] tccagggaca ggccccagcc gggtgctgac acgtccacct ccatctcttc ctcagcacct 1440
[2751] gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 1500
[2752] atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 1560
[2753] gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1620
[2754] gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1680
[2755] tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1740
[2756] gagaaaacca tctccaaagc caaaggtggg acccgtgggg tgcgagggcc acatggacag 1800
[2757] aggccggctc ggcccaccct ctgccctgag agtgaccgct gtaccaacct ctgtccctac 1860
[2758] agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa 1920
[2759] gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga 1980
[2760] gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc 2040
[2761] cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg 2100
[2762] gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag 2160
[2763] cctctccctg tctccgggta aaggaggagg aggaagcgga ggaggaggaa gcggaggagg 2220
[2764] aggaagcgag gtgcagctgc tcgagagcgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtccct 2280
[2765] gcgcctctcc tgtgcagcca gcggattcac cttttcttct tactacatgg gttgggtccg 2340
[2766] ccaggctcca gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatt ggttcttact acggttacac 2400
[2767] aggttatgca gactccgtga agggccggtt caccatctcc cgtgacaatt ccaagaacac 2460
[2768] gctgtatctg caaatgaaca gcctgcgtgc cgaggacacg gctgtatatt attgtgcgcg 2520
[2769] cgcttactac gactacaact actactacgc ttactttgac tattggggcc agggaaccct 2580
[2770] ggtcaccgtc tcctcaggtg gaggcggttc aggcggaggt ggatccggcg gtggcggatc 2640
[2771] ggacatccag atgacccagt ctccatcctc cctgagcgca tctgtaggag accgcgtcac 2700

[2772] catcacttgc cgggcaagtc agagcattag cagctattta aattggtatc agcagaaacc 2760
[2773] agggaaagcc cctaagctcc tgatctatgc tgcatccagt ttgcaaagtg gggtcccatc 2820
[2774] acgtttcagt ggcagtggaa gcgggacaga tttcactctc accatcagca gtctgcaacc 2880
[2775] tgaagatttt gcaacttatt actgtcaaca gtctgttccg cactacccgt tcacttttgg 2940
[2776] ccaggggacc aagctggaga tcaaa 2965
[2777] <210> 151
[2778] <211> 709
[2779] <212> PRT
[2780] <213> 智人
[2781] <400> 151
[2782] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2783] 1 5 10 15
[2784] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Gly Tyr
[2785] 20 25 30
[2786] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2787] 35 40 45
[2788] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2789] 50 55 60
[2790] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2791] 65 70 75 80
[2792] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2793] 85 90 95
[2794] Ala Arg Tyr Asp Tyr Ala Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[2795] 100 105 110
[2796] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[2797] 115 120 125
[2798] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[2799] 130 135 140
[2800] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[2801] 145 150 155 160
[2802] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[2803] 165 170 175
[2804] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[2805] 180 185 190
[2806] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[2807] 195 200 205
[2808] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[2809] 210 215 220
[2810] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[2811] 225 230 235 240
[2812] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[2813] 245 250 255

[2814] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[2815] 260 265 270
[2816] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[2817] 275 280 285
[2818] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[2819] 290 295 300
[2820] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[2821] 305 310 315 320
[2822] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[2823] 325 330 335
[2824] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[2825] 340 345 350
[2826] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[2827] 355 360 365
[2828] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[2829] 370 375 380
[2830] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[2831] 385 390 395 400
[2832] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[2833] 405 410 415
[2834] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[2835] 420 425 430
[2836] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
[2837] 435 440 445
[2838] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[2839] 450 455 460
[2840] Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
[2841] 465 470 475 480
[2842] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met
[2843] 485 490 495
[2844] Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly
[2845] 500 505 510
[2846] Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[2847] 515 520 525
[2848] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[2849] 530 535 540
[2850] Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
[2851] 545 550 555 560
[2852] Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
[2853] 565 570 575
[2854] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[2855] 580 585 590

[2856] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
[2857] 595 600 605
[2858] Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
[2859] 610 615 620
[2860] Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
[2861] 625 630 635 640
[2862] Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[2863] 645 650 655
[2864] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
[2865] 660 665 670
[2866] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
[2867] 675 680 685
[2868] Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
[2869] 690 695 700
[2870] Leu Glu Ile Lys Arg
[2871] 705
[2872] <210> 152
[2873] <211> 2962
[2874] <212> DNA
[2875] <213> 智人
[2876] <400> 152
[2877] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[2878] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt ggttactaca tgtcttgggt ccgccaggct 120
[2879] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactat 180
[2880] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[2881] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctacgac 300
[2882] tacgcttcta tggactattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc aggtgagtta 360
[2883] acgtacgcta gcaagctttc tggggcaggc caggcctgac cttggctttg gggcagggag 420
[2884] ggggctaagg tgaggcaggt ggcgccagcc aggtgcacac ccaatgccca tgagcccaga 480
[2885] cactggacgc tgaacctcgc ggacagttaa gaacccaggg gcctctgcgc cctgggccca 540
[2886] gctctgtccc acaccgcggt cacatggcac cacctctctt gcagcctcca ccaagggccc 600
[2887] atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg 660
[2888] ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct 720
[2889] gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag 780
[2890] cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa 840
[2891] tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttggt gagaggccag cacagggagg 900
[2892] gagggtgtct gctggaagcc aggctcagcg ctcctgcctg gacgcatccc ggctatgcag 960
[2893] ccccagtcca gggcagcaag gcaggccccg tctgcctctt cacccggagg cctctgcccg 1020
[2894] ccccactcat gctcagggag agggtcttct ggctttttcc ccaggctctg ggcaggcaca 1080
[2895] ggctaggtgc ccctaaccca ggccctgcac acaaaggggc aggtgctggg ctcagacctg 1140
[2896] ccaagagcca tatccgggag gaccctgccc ctgacctaag cccaccccaa aggccaaact 1200
[2897] ctccactccc tcagctcgga caccttctct cctcccagat tccagtaact cccaatcttc 1260

[2898] tctctgcaga gcccaaatct tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccaggtaagc 1320
[2899] cagcccaggc ctcgccctcc agctcaaggc gggacaggtg ccctagagta gcctgcatcc 1380
[2900] agggacaggc cccagccggg tgctgacacg tccacctcca tctcttcctc agcacctgaa 1440
[2901] ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 1500
[2902] tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 1560
[2903] aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 1620
[2904] gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 1680
[2905] ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1740
[2906] aaaaccatct ccaaagccaa aggtgggacc cgtggggtgc gagggccaca tggacagagg 1800
[2907] ccggctcggc ccaccctctg ccctgagagt gaccgctgta ccaacctctg tccctacagg 1860
[2908] gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa 1920
[2909] ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg 1980
[2910] ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga 2040
[2911] cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa 2100
[2912] cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct 2160
[2913] ctccctgtct ccgggtaaag gaggaggagg aagcggagga ggaggaagcg gaggaggagg 2220
[2914] aagcgaggtg cagctgctcg agagcggggg aggcttggta cagcctgggg ggtccctgcg 2280
[2915] cctctcctgt gcagccagcg gattcacctt ttcttcttac tacatgggtt gggtccgcca 2340
[2916] ggctccaggg aaggggctgg agtgggtctc aggtattggt tcttactacg gttacacagg 2400
[2917] ttatgcagac tccgtgaagg gccggttcac catctcccgt gacaattcca agaacacgct 2460
[2918] gtatctgcaa atgaacagcc tgcgtgccga ggacacggct gtatattatt gtgcgcgcgc 2520
[2919] ttactacgac tacaactact actacgctta ctttgactat tggggccagg gaaccctggt 2580
[2920] caccgtctcc tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcgga 2640
[2921] catccagatg acccagtctc catcctccct gagcgcatct gtaggagacc gcgtcaccat 2700
[2922] cacttgccgg gcaagtcaga gcattagcag ctatttaaat tggtatcagc agaaaccagg 2760
[2923] gaaagcccct aagctcctga tctatgctgc atccagtttg caaagtgggg tcccatcacg 2820
[2924] tttcagtggc agtggaagcg ggacagattt cactctcacc atcagcagtc tgcaacctga 2880
[2925] agattttgca acttattact gtcaacagtc tgttccgcac tacccgttca cttttggcca 2940
[2926] ggggaccaag ctggagatca aa 2962
[2927] <210> 153
[2928] <211> 710
[2929] <212> PRT
[2930] <213> 智人
[2931] <400> 153
[2932] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2933] 1 5 10 15
[2934] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ser
[2935] 20 25 30
[2936] Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2937] 35 40 45
[2938] Ser Ser Ile Ser Tyr Tyr Gly Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2939] 50 55 60

[2940] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2941] 65 70 75 80
[2942] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2943] 85 90 95
[2944] Ala Arg Tyr Phe Pro His Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[2945] 100 105 110
[2946] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[2947] 115 120 125
[2948] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[2949] 130 135 140
[2950] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[2951] 145 150 155 160
[2952] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[2953] 165 170 175
[2954] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[2955] 180 185 190
[2956] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[2957] 195 200 205
[2958] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[2959] 210 215 220
[2960] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[2961] 225 230 235 240
[2962] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[2963] 245 250 255
[2964] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[2965] 260 265 270
[2966] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[2967] 275 280 285
[2968] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[2969] 290 295 300
[2970] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[2971] 305 310 315 320
[2972] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[2973] 325 330 335
[2974] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[2975] 340 345 350
[2976] Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[2977] 355 360 365
[2978] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[2979] 370 375 380
[2980] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[2981] 385 390 395 400

[2982] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[2983] 405 410 415
[2984] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[2985] 420 425 430
[2986] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2987] 435 440 445
[2988] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
[2989] 450 455 460
[2990] Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
[2991] 465 470 475 480
[2992] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr
[2993] 485 490 495
[2994] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
[2995] 500 505 510
[2996] Gly Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2997] 515 520 525
[2998] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[2999] 530 535 540
[3000] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[3001] 545 550 555 560
[3002] Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp
[3003] 565 570 575
[3004] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3005] 580 585 590
[3006] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
[3007] 595 600 605
[3008] Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
[3009] 610 615 620
[3010] Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
[3011] 625 630 635 640
[3012] Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
[3013] 645 650 655
[3014] Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
[3015] 660 665 670
[3016] Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
[3017] 675 680 685
[3018] Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr
[3019] 690 695 700
[3020] Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[3021] 705 710
[3022] <210> 154
[3023] <211> 2965

[3024] <212> DNA
[3025] <213> 智人
[3026] <400> 154
[3027] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[3028] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagt ggttcttcta tgtcttgggt ccgccaggct 120
[3029] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct atttcttact acggtggtta cacatactat 180
[3030] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[3031] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctacttc 300
[3032] ccgcattact actttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgag 360
[3033] ttaacgtacg ctagcaagct ttctggggca ggccaggcct gaccttggct ttggggcagg 420
[3034] gagggggcta aggtgaggca ggtggcgcca gccaggtgca cacccaatgc ccatgagccc 480
[3035] agacactgga cgctgaacct cgcggacagt taagaaccca ggggcctctg cgccctgggc 540
[3036] ccagctctgt cccacaccgc ggtcacatgg caccacctct cttgcagcct ccaccaaggg 600
[3037] cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct 660
[3038] gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc 720
[3039] cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct 780
[3040] cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt 840
[3041] gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt ggtgagaggc cagcacaggg 900
[3042] agggagggtg tctgctggaa gccaggctca gcgctcctgc ctggacgcat cccggctatg 960
[3043] cagccccagt ccagggcagc aaggcaggcc ccgtctgcct cttcacccgg aggcctctgc 1020
[3044] ccgccccact catgctcagg gagagggtct tctggctttt tccccaggct ctgggcaggc 1080
[3045] acaggctagg tgcccctaac ccaggccctg cacacaaagg ggcaggtgct gggctcagac 1140
[3046] ctgccaagag ccatatccgg gaggaccctg cccctgacct aagcccaccc caaaggccaa 1200
[3047] actctccact ccctcagctc ggacaccttc tctcctccca gattccagta actcccaatc 1260
[3048] ttctctctgc agagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccaggta 1320
[3049] agccagccca ggcctcgccc tccagctcaa ggcgggacag gtgccctaga gtagcctgca 1380
[3050] tccagggaca ggccccagcc gggtgctgac acgtccacct ccatctcttc ctcagcacct 1440
[3051] gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 1500
[3052] atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 1560
[3053] gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1620
[3054] gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1680
[3055] tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1740
[3056] gagaaaacca tctccaaagc caaaggtggg acccgtgggg tgcgagggcc acatggacag 1800
[3057] aggccggctc ggcccaccct ctgccctgag agtgaccgct gtaccaacct ctgtccctac 1860
[3058] agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa 1920
[3059] gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga 1980
[3060] gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc 2040
[3061] cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg 2100
[3062] gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag 2160
[3063] cctctccctg tctccgggta aaggaggagg aggaagcgga ggaggaggaa gcggaggagg 2220
[3064] aggaagcgag gtgcagctgc tcgagagcgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtccct 2280
[3065] gcgcctctcc tgtgcagcca gcggattcac cttttcttct tactacatgg gttgggtccg 2340

[3066] ccaggctcca gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatt ggttcttact acggttacac 2400
[3067] aggttatgca gactccgtga agggccggtt caccatctcc cgtgacaatt ccaagaacac 2460
[3068] gctgtatctg caaatgaaca gcctgcgtgc cgaggacacg gctgtatatt attgtgcgcg 2520
[3069] cgcttactac gactacaact actactacgc ttactttgac tattggggcc agggaaccct 2580
[3070] ggtcaccgtc tcctcaggtg gaggcggttc aggcggaggt ggatccggcg gtggcggatc 2640
[3071] ggacatccag atgacccagt ctccatcctc cctgagcgca tctgtaggag accgcgtcac 2700
[3072] catcacttgc cgggcaagtc agagcattag cagctattta aattggtatc agcagaaacc 2760
[3073] agggaaagcc cctaagctcc tgatctatgc tgcatccagt ttgcaaagtg gggtcccatc 2820
[3074] acgtttcagt ggcagtggaa gcgggacaga tttcactctc accatcagca gtctgcaacc 2880
[3075] tgaagatttt gcaacttatt actgtcaaca gtctgttccg cactacccgt tcacttttgg 2940
[3076] ccaggggacc aagctggaga tcaaa 2965
[3077] <210> 155
[3078] <211> 709
[3079] <212> PRT
[3080] <213> 智人
[3081] <400> 155
[3082] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3083] 1 5 10 15
[3084] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Gly Tyr
[3085] 20 25 30
[3086] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3087] 35 40 45
[3088] Ser Tyr Ile Pro Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3089] 50 55 60
[3090] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3091] 65 70 75 80
[3092] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3093] 85 90 95
[3094] Ala Arg Tyr Asp Tyr Tyr Trp Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[3095] 100 105 110
[3096] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[3097] 115 120 125
[3098] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[3099] 130 135 140
[3100] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[3101] 145 150 155 160
[3102] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[3103] 165 170 175
[3104] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[3105] 180 185 190
[3106] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[3107] 195 200 205

[3108] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[3109] 210 215 220
[3110] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[3111] 225 230 235 240
[3112] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[3113] 245 250 255
[3114] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[3115] 260 265 270
[3116] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[3117] 275 280 285
[3118] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[3119] 290 295 300
[3120] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[3121] 305 310 315 320
[3122] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[3123] 325 330 335
[3124] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[3125] 340 345 350
[3126] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[3127] 355 360 365
[3128] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[3129] 370 375 380
[3130] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[3131] 385 390 395 400
[3132] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[3133] 405 410 415
[3134] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[3135] 420 425 430
[3136] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly
[3137] 435 440 445
[3138] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
[3139] 450 455 460
[3140] Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
[3141] 465 470 475 480
[3142] Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met
[3143] 485 490 495
[3144] Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly
[3145] 500 505 510
[3146] Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[3147] 515 520 525
[3148] Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
[3149] 530 535 540

[3150] Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
[3151] 545 550 555 560
[3152] Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
[3153] 565 570 575
[3154] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[3155] 580 585 590
[3156] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
[3157] 595 600 605
[3158] Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
[3159] 610 615 620
[3160] Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
[3161] 625 630 635 640
[3162] Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[3163] 645 650 655
[3164] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
[3165] 660 665 670
[3166] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
[3167] 675 680 685
[3168] Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
[3169] 690 695 700
[3170] Leu Glu Ile Lys Arg
[3171] 705
[3172] <210> 156
[3173] <211> 2962
[3174] <212> DNA
[3175] <213> 智人
[3176] <400> 156
[3177] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[3178] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt ggttactaca tgtcttgggt ccgccaggct 120
[3179] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatac attcctggtt ctggtggttc tacatactat 180
[3180] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[3181] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctacgac 300
[3182] tactactgga tggactattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc aggtgagtta 360
[3183] acgtacgcta gcaagctttc tggggcaggc caggcctgac cttggctttg gggcagggag 420
[3184] ggggctaagg tgaggcaggt ggcgccagcc aggtgcacac ccaatgccca tgagcccaga 480
[3185] cactggacgc tgaacctcgc ggacagttaa gaacccaggg gcctctgcgc cctgggccca 540
[3186] gctctgtccc acaccgcggt cacatggcac cacctctctt gcagcctcca ccaagggccc 600
[3187] atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg 660
[3188] ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct 720
[3189] gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag 780
[3190] cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa 840
[3191] tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttggt gagaggccag cacagggagg 900

[3192] gagggtgtct gctggaagcc aggctcagcg ctcctgcctg gacgcatccc ggctatgcag 960
[3193] ccccagtcca gggcagcaag gcaggccccg tctgcctctt cacccggagg cctctgcccg 1020
[3194] ccccactcat gctcagggag agggtcttct ggctttttcc ccaggctctg ggcaggcaca 1080
[3195] ggctaggtgc ccctaaccca ggccctgcac acaaaggggc aggtgctggg ctcagacctg 1140
[3196] ccaagagcca tatccgggag gaccctgccc ctgacctaag cccaccccaa aggccaaact 1200
[3197] ctccactccc tcagctcgga caccttctct cctcccagat tccagtaact cccaatcttc 1260
[3198] tctctgcaga gcccaaatct tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccaggtaagc 1320
[3199] cagcccaggc ctcgccctcc agctcaaggc gggacaggtg ccctagagta gcctgcatcc 1380
[3200] agggacaggc cccagccggg tgctgacacg tccacctcca tctcttcctc agcacctgaa 1440
[3201] ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 1500
[3202] tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 1560
[3203] aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 1620
[3204] gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 1680
[3205] ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1740
[3206] aaaaccatct ccaaagccaa aggtgggacc cgtggggtgc gagggccaca tggacagagg 1800
[3207] ccggctcggc ccaccctctg ccctgagagt gaccgctgta ccaacctctg tccctacagg 1860
[3208] gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa 1920
[3209] ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg 1980
[3210] ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga 2040
[3211] cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa 2100
[3212] cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct 2160
[3213] ctccctgtct ccgggtaaag gaggaggagg aagcggagga ggaggaagcg gaggaggagg 2220
[3214] aagcgaggtg cagctgctcg agagcggggg aggcttggta cagcctgggg ggtccctgcg 2280
[3215] cctctcctgt gcagccagcg gattcacctt ttcttcttac tacatgggtt gggtccgcca 2340
[3216] ggctccaggg aaggggctgg agtgggtctc aggtattggt tcttactacg gttacacagg 2400
[3217] ttatgcagac tccgtgaagg gccggttcac catctcccgt gacaattcca agaacacgct 2460
[3218] gtatctgcaa atgaacagcc tgcgtgccga ggacacggct gtatattatt gtgcgcgcgc 2520
[3219] ttactacgac tacaactact actacgctta ctttgactat tggggccagg gaaccctggt 2580
[3220] caccgtctcc tcaggtggag gcggttcagg cggaggtgga tccggcggtg gcggatcgga 2640
[3221] catccagatg acccagtctc catcctccct gagcgcatct gtaggagacc gcgtcaccat 2700
[3222] cacttgccgg gcaagtcaga gcattagcag ctatttaaat tggtatcagc agaaaccagg 2760
[3223] gaaagcccct aagctcctga tctatgctgc atccagtttg caaagtgggg tcccatcacg 2820
[3224] tttcagtggc agtggaagcg ggacagattt cactctcacc atcagcagtc tgcaacctga 2880
[3225] agattttgca acttattact gtcaacagtc tgttccgcac tacccgttca cttttggcca 2940
[3226] ggggaccaag ctggagatca aa 2962
[3227] <210> 157
[3228] <211> 708
[3229] <212> PRT
[3230] <213> 智人
[3231] <400> 157
[3232] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3233] 1 5 10 15

[3234] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[3235] 20 25 30
[3236] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3237] 35 40 45
[3238] Ser Tyr Ile Ser Tyr Tyr Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3239] 50 55 60
[3240] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3241] 65 70 75 80
[3242] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3243] 85 90 95
[3244] Ala Arg Gly Tyr Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[3245] 100 105 110
[3246] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[3247] 115 120 125
[3248] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[3249] 130 135 140
[3250] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[3251] 145 150 155 160
[3252] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[3253] 165 170 175
[3254] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[3255] 180 185 190
[3256] Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[3257] 195 200 205
[3258] Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[3259] 210 215 220
[3260] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[3261] 225 230 235 240
[3262] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[3263] 245 250 255
[3264] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[3265] 260 265 270
[3266] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[3267] 275 280 285
[3268] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[3269] 290 295 300
[3270] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[3271] 305 310 315 320
[3272] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[3273] 325 330 335
[3274] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[3275] 340 345 350

[3276] Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[3277] 355 360 365
[3278] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[3279] 370 375 380
[3280] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[3281] 385 390 395 400
[3282] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[3283] 405 410 415
[3284] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[3285] 420 425 430
[3286] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
[3287] 435 440 445
[3288] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
[3289] 450 455 460
[3290] Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
[3291] 465 470 475 480
[3292] Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met Gly
[3293] 485 490 495
[3294] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile
[3295] 500 505 510
[3296] Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
[3297] 515 520 525
[3298] Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
[3299] 530 535 540
[3300] Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala
[3301] 545 550 555 560
[3302] Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[3303] 565 570 575
[3304] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[3305] 580 585 590
[3306] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
[3307] 595 600 605
[3308] Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
[3309] 610 615 620
[3310] Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
[3311] 625 630 635 640
[3312] Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly
[3313] 645 650 655
[3314] Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
[3315] 660 665 670
[3316] Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
[3317] 675 680 685

[3318] Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
[3319] 690 695 700
[3320] Glu Ile Lys Arg
[3321] 705
[3322] <210> 158
[3323] <211> 2959
[3324] <212> DNA
[3325] <213> 智人
[3326] <400> 158
[3327] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[3328] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
[3329] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatac atttcttact actctggtta cacatactat 180
[3330] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[3331] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcggttac 300
[3332] ggttacttgg actattgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tgagttaacg 360
[3333] tacgctagca agctttctgg ggcaggccag gcctgacctt ggctttgggg cagggagggg 420
[3334] gctaaggtga ggcaggtggc gccagccagg tgcacaccca atgcccatga gcccagacac 480
[3335] tggacgctga acctcgcgga cagttaagaa cccaggggcc tctgcgccct gggcccagct 540
[3336] ctgtcccaca ccgcggtcac atggcaccac ctctcttgca gcctccacca agggcccatc 600
[3337] ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg 660
[3338] cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac 720
[3339] cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag 780
[3340] cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca acgtgaatca 840
[3341] caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttggtgag aggccagcac agggagggag 900
[3342] ggtgtctgct ggaagccagg ctcagcgctc ctgcctggac gcatcccggc tatgcagccc 960
[3343] cagtccaggg cagcaaggca ggccccgtct gcctcttcac ccggaggcct ctgcccgccc 1020
[3344] cactcatgct cagggagagg gtcttctggc tttttcccca ggctctgggc aggcacaggc 1080
[3345] taggtgcccc taacccaggc cctgcacaca aaggggcagg tgctgggctc agacctgcca 1140
[3346] agagccatat ccgggaggac cctgcccctg acctaagccc accccaaagg ccaaactctc 1200
[3347] cactccctca gctcggacac cttctctcct cccagattcc agtaactccc aatcttctct 1260
[3348] ctgcagagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca ggtaagccag 1320
[3349] cccaggcctc gccctccagc tcaaggcggg acaggtgccc tagagtagcc tgcatccagg 1380
[3350] gacaggcccc agccgggtgc tgacacgtcc acctccatct cttcctcagc acctgaactc 1440
[3351] ctgggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 1500
[3352] cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 1560
[3353] ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 1620
[3354] cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1680
[3355] aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1740
[3356] accatctcca aagccaaagg tgggacccgt ggggtgcgag ggccacatgg acagaggccg 1800
[3357] gctcggccca ccctctgccc tgagagtgac cgctgtacca acctctgtcc ctacagggca 1860
[3358] gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gatgagctga ccaagaacca 1920
[3359] ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga 1980

[3360] gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct cccgtgctgg actccgacgg 2040
[3361] ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt 2100
[3362] cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc 2160
[3363] cctgtctccg ggtaaaggag gaggaggaag cggaggagga ggaagcggag gaggaggaag 2220
[3364] cgaggtgcag ctgctcgaga gcgggggagg cttggtacag cctgggggt ccctgcgcct 2280
[3365] ctcctgtgca gccagcggat tcaccttttc ttcttactac atgggttggg tccgccaggc 2340
[3366] tccagggaag gggctggagt gggtctcagg tattggttct tactacggtt acacaggtta 2400
[3367] tgcagactcc gtgaagggcc ggttcaccat ctcccgtgac aattccaaga acacgctgta 2460
[3368] tctgcaaatg aacagcctgc gtgccgagga cacggctgta tattattgtg cgcgcgctta 2520
[3369] ctacgactac aactactact acgcttactt tgactattgg ggccagggaa ccctggtcac 2580
[3370] cgtctcctca ggtggaggcg gttcaggcgg aggtggatcc ggcggtggcg gatcggacat 2640
[3371] ccagatgacc cagtctccat cctccctgag cgcatctgta ggagaccgcg tcaccatcac 2700
[3372] ttgccgggca agtcagagca ttagcagcta tttaaattgg tatcagcaga aaccagggaa 2760
[3373] agcccctaag ctcctgatct atgctgcatc cagtttgcaa agtggggtcc catcacgttt 2820
[3374] cagtggcagt ggaagcggga cagatttcac tctcaccatc agcagtctgc aacctgaaga 2880
[3375] ttttgcaact tattactgtc aacagtctgt tccgcactac ccgttcactt ttggccaggg 2940
[3376] gaccaagctg gagatcaaa 2959
[3377] <210> 159
[3378] <211> 716
[3379] <212> PRT
[3380] <213> 智人
[3381] <400> 159
[3382] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3383] 1 5 10 15
[3384] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[3385] 20 25 30
[3386] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3387] 35 40 45
[3388] Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3389] 50 55 60
[3390] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3391] 65 70 75 80
[3392] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3393] 85 90 95
[3394] Ala Arg Tyr Tyr Tyr Ser His Gly Tyr Tyr Val Tyr Gly Thr Leu Asp
[3395] 100 105 110
[3396] Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
[3397] 115 120 125
[3398] Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
[3399] 130 135 140
[3400] Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
[3401] 145 150 155 160

[3402] Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
[3403] 165 170 175
[3404] Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
[3405] 180 185 190
[3406] Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
[3407] 195 200 205
[3408] Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
[3409] 210 215 220
[3410] Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[3411] 225 230 235 240
[3412] Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[3413] 245 250 255
[3414] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[3415] 260 265 270
[3416] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[3417] 275 280 285
[3418] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[3419] 290 295 300
[3420] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[3421] 305 310 315 320
[3422] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[3423] 325 330 335
[3424] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[3425] 340 345 350
[3426] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
[3427] 355 360 365
[3428] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[3429] 370 375 380
[3430] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[3431] 385 390 395 400
[3432] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[3433] 405 410 415
[3434] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[3435] 420 425 430
[3436] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[3437] 435 440 445
[3438] Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[3439] 450 455 460
[3440] Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[3441] 465 470 475 480
[3442] Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[3443] 485 490 495

[3444] Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[3445] 500 505 510
[3446] Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly
[3447] 515 520 525
[3448] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
[3449] 530 535 540
[3450] Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
[3451] 545 550 555 560
[3452] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr
[3453] 565 570 575
[3454] Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3455] 580 585 590
[3456] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
[3457] 595 600 605
[3458] Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
[3459] 610 615 620
[3460] Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu
[3461] 625 630 635 640
[3462] Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[3463] 645 650 655
[3464] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[3465] 660 665 670
[3466] Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
[3467] 675 680 685
[3468] Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe
[3469] 690 695 700
[3470] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[3471] 705 710 715
[3472] <210> 160
[3473] <211> 2983
[3474] <212> DNA
[3475] <213> 智人
[3476] <400> 160
[3477] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[3478] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
[3479] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactat 180
[3480] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[3481] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctactac 300
[3482] tactctcatg gttactacgt ttacggtact ttggactatt ggggccaggg aaccctggtc 360
[3483] accgtctcct caggtgagtt aacgtacgct agcaagcttt ctggggcagg ccaggcctga 420
[3484] ccttggcttt ggggcaggga gggggctaag gtgaggcagg tggcgccagc caggtgcaca 480
[3485] cccaatgccc atgagcccag acactggacg ctgaacctcg cggacagtta agaacccagg 540

[3486] ggcctctgcg ccctgggccc agctctgtcc cacaccgcgg tcacatggca ccacctctct 600
[3487] tgcagcctcc accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc 660
[3488] tgggggcaca gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt 720
[3489] gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc 780
[3490] ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca 840
[3491] gacctacatc tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagttgg 900
[3492] tgagaggcca gcacagggag ggagggtgtc tgctggaagc caggctcagc gctcctgcct 960
[3493] ggacgcatcc cggctatgca gccccagtcc agggcagcaa ggcaggcccc gtctgcctct 1020
[3494] tcacccggag gcctctgccc gccccactca tgctcaggga gagggtcttc tggctttttc 1080
[3495] cccaggctct gggcaggcac aggctaggtg cccctaaccc aggccctgca cacaaagggg 1140
[3496] caggtgctgg gctcagacct gccaagagcc atatccggga ggaccctgcc cctgacctaa 1200
[3497] gcccacccca aaggccaaac tctccactcc ctcagctcgg acaccttctc tcctcccaga 1260
[3498] ttccagtaac tcccaatctt ctctctgcag agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat 1320
[3499] gcccaccgtg cccaggtaag ccagcccagg cctcgccctc cagctcaagg cgggacaggt 1380
[3500] gccctagagt agcctgcatc cagggacagg ccccagccgg gtgctgacac gtccacctcc 1440
[3501] atctcttcct cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 1500
[3502] cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 1560
[3503] agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 1620
[3504] gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 1680
[3505] accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1740
[3506] gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aaggtgggac ccgtggggtg 1800
[3507] cgagggccac atggacagag gccggctcgg cccaccctct gccctgagag tgaccgctgt 1860
[3508] accaacctct gtccctacag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc 1920
[3509] ccgggatgag ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc 1980
[3510] cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac 2040
[3511] gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa 2100
[3512] gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa 2160
[3513] ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa ggaggaggag gaagcggagg 2220
[3514] aggaggaagc ggaggaggag gaagcgaggt gcagctgctc gagagcgggg gaggcttggt 2280
[3515] acagcctggg gggtccctgc gcctctcctg tgcagccagc ggattcacct tttcttctta 2340
[3516] ctacatgggt tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtct caggtattgg 2400
[3517] ttcttactac ggttacacag gttatgcaga ctccgtgaag ggccggttca ccatctcccg 2460
[3518] tgacaattcc aagaacacgc tgtatctgca aatgaacagc ctgcgtgccg aggacacggc 2520
[3519] tgtatattat tgtgcgcgcg cttactacga ctacaactac tactacgctt actttgacta 2580
[3520] ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgga ggcggttcag gcggaggtgg 2640
[3521] atccggcggt ggcggatcgg acatccagat gacccagtct ccatcctccc tgagcgcatc 2700
[3522] tgtaggagac cgcgtcacca tcacttgccg ggcaagtcag agcattagca gctatttaaa 2760
[3523] ttggtatcag cagaaaccag ggaaagcccc taagctcctg atctatgctg catccagttt 2820
[3524] gcaaagtggg gtcccatcac gtttcagtgg cagtggaagc gggacagatt tcactctcac 2880
[3525] catcagcagt ctgcaacctg aagattttgc aacttattac tgtcaacagt ctgttccgca 2940
[3526] ctacccgttc acttttggcc aggggaccaa gctggagatc aaa 2983
[3527] <210> 161

[3528] <211> 714
[3529] <212> PRT
[3530] <213> 智人
[3531] <400> 161
[3532] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3533] 1 5 10 15
[3534] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[3535] 20 25 30
[3536] Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3537] 35 40 45
[3538] Ser Gly Ile Gly Tyr Ser Gly Tyr Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3539] 50 55 60
[3540] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3541] 65 70 75 80
[3542] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3543] 85 90 95
[3544] Ala Arg Tyr Tyr Phe His Asp Tyr Ala Ala Tyr Ser Leu Asp Tyr Trp
[3545] 100 105 110
[3546] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[3547] 115 120 125
[3548] Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[3549] 130 135 140
[3550] Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[3551] 145 150 155 160
[3552] Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[3553] 165 170 175
[3554] Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[3555] 180 185 190
[3556] Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[3557] 195 200 205
[3558] His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[3559] 210 215 220
[3560] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[3561] 225 230 235 240
[3562] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[3563] 245 250 255
[3564] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[3565] 260 265 270
[3566] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[3567] 275 280 285
[3568] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[3569] 290 295 300

[3570] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[3571] 305 310 315 320
[3572] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[3573] 325 330 335
[3574] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[3575] 340 345 350
[3576] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
[3577] 355 360 365
[3578] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[3579] 370 375 380
[3580] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[3581] 385 390 395 400
[3582] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[3583] 405 410 415
[3584] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[3585] 420 425 430
[3586] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[3587] 435 440 445
[3588] Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[3589] 450 455 460
[3590] Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
[3591] 465 470 475 480
[3592] Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
[3593] 485 490 495
[3594] Ser Ser Tyr Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[3595] 500 505 510
[3596] Glu Trp Val Ser Gly Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala
[3597] 515 520 525
[3598] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
[3599] 530 535 540
[3600] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
[3601] 545 550 555 560
[3602] Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr
[3603] 565 570 575
[3604] Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
[3605] 580 585 590
[3606] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
[3607] 595 600 605
[3608] Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
[3609] 610 615 620
[3610] Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp
[3611] 625 630 635 640

[3612] Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala
[3613] 645 650 655
[3614] Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[3615] 660 665 670
[3616] Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
[3617] 675 680 685
[3618] Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe
[3619] 690 695 700
[3620] Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[3621] 705 710
[3622] <210> 162
[3623] <211> 2977
[3624] <212> DNA
[3625] <213> 智人
[3626] <400> 162
[3627] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[3628] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttct ggttactcta tgtactgggt ccgccaggct 120
[3629] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attggttact ctggttacgg tacatactat 180
[3630] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[3631] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctactac 300
[3632] ttccatgact acgctgctta ctctttggac tattggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
[3633] tcctcaggtg agttaacgta cgctagcaag ctttctgggg caggccaggc ctgaccttgg 420
[3634] ctttggggca gggagggggc taaggtgagg caggtggcgc cagccaggtg cacacccaat 480
[3635] gcccatgagc ccagacactg gacgctgaac ctcgcggaca gttaagaacc caggggcctc 540
[3636] tgcgccctgg gcccagctct gtcccacacc gcggtcacat ggcaccacct ctcttgcagc 600
[3637] ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg 660
[3638] cacagcggcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg 720
[3639] gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg 780
[3640] actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta 840
[3641] catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttggtgagag 900
[3642] gccagcacag ggagggaggg tgtctgctgg aagccaggct cagcgctcct gcctggacgc 960
[3643] atcccggcta tgcagcccca gtccagggca gcaaggcagg ccccgtctgc ctcttcaccc 1020
[3644] ggaggcctct gcccgcccca ctcatgctca gggagagggt cttctggctt tttccccagg 1080
[3645] ctctgggcag gcacaggcta ggtgccccta acccaggccc tgcacacaaa ggggcaggtg 1140
[3646] ctgggctcag acctgccaag agccatatcc gggaggaccc tgcccctgac ctaagcccac 1200
[3647] cccaaaggcc aaactctcca ctccctcagc tcggacacct tctctcctcc cagattccag 1260
[3648] taactcccaa tcttctctct gcagagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac 1320
[3649] cgtgcccagg taagccagcc caggcctcgc cctccagctc aaggcgggac aggtgcccta 1380
[3650] gagtagcctg catccaggga caggccccag ccgggtgctg acacgtccac ctccatctct 1440
[3651] tcctcagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 1500
[3652] gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 1560
[3653] gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 1620

[3654] acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 1680
[3655] ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1740
[3656] ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaaggtg ggacccgtgg ggtgcgaggg 1800
[3657] ccacatggac agaggccggc tcggcccacc ctctgccctg agagtgaccg ctgtaccaac 1860
[3658] ctctgtccct acagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga 1920
[3659] tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga 1980
[3660] catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc 2040
[3661] cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag 2100
[3662] gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta 2160
[3663] cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg taaaggagga ggaggaagcg gaggaggagg 2220
[3664] aagcggagga ggaggaagcg aggtgcagct gctcgagagc gggggaggct tggtacagcc 2280
[3665] tgggggtcc ctgcgcctct cctgtgcagc cagcggattc accttttctt cttactacat 2340
[3666] gggttgggtc cgccaggctc cagggaaggg gctggagtgg gtctcaggta ttggttctta 2400
[3667] ctacggttac acaggttatg cagactccgt gaagggccgg ttcaccatct cccgtgacaa 2460
[3668] ttccaagaac acgctgtatc tgcaaatgaa cagcctgcgt gccgaggaca cggctgtata 2520
[3669] ttattgtgcg cgcgcttact acgactacaa ctactactac gcttactttg actattgggg 2580
[3670] ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg tggaggcggt tcaggcggag gtggatccgg 2640
[3671] cggtggcgga tcggacatcc agatgaccca gtctccatcc tccctgagcg catctgtagg 2700
[3672] agaccgcgtc accatcactt gccgggcaag tcagagcatt agcagctatt taaattggta 2760
[3673] tcagcagaaa ccagggaaag cccctaagct cctgatctat gctgcatcca gtttgcaaag 2820
[3674] tggggtccca tcacgtttca gtggcagtgg aagcgggaca gatttcactc tcaccatcag 2880
[3675] cagtctgcaa cctgaagatt ttgcaactta ttactgtcaa cagtctgttc cgcactaccc 2940
[3676] gttcactttt ggccagggga ccaagctgga gatcaaa 2977
[3677] <210> 163
[3678] <211> 710
[3679] <212> PRT
[3680] <213> 智人
[3681] <400> 163
[3682] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3683] 1 5 10 15
[3684] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Ser
[3685] 20 25 30
[3686] Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3687] 35 40 45
[3688] Ser Gly Ile Gly Tyr Tyr Ser Tyr Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
[3689] 50 55 60
[3690] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3691] 65 70 75 80
[3692] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3693] 85 90 95
[3694] Ala Arg Gly Tyr Pro His His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[3695] 100 105 110

[3696] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[3697] 115 120 125
[3698] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[3699] 130 135 140
[3700] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[3701] 145 150 155 160
[3702] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[3703] 165 170 175
[3704] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[3705] 180 185 190
[3706] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[3707] 195 200 205
[3708] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[3709] 210 215 220
[3710] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
[3711] 225 230 235 240
[3712] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[3713] 245 250 255
[3714] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[3715] 260 265 270
[3716] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[3717] 275 280 285
[3718] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[3719] 290 295 300
[3720] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[3721] 305 310 315 320
[3722] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[3723] 325 330 335
[3724] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[3725] 340 345 350
[3726] Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[3727] 355 360 365
[3728] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[3729] 370 375 380
[3730] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[3731] 385 390 395 400
[3732] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[3733] 405 410 415
[3734] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[3735] 420 425 430
[3736] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3737] 435 440 445

[3738] Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
[3739] 450 455 460
[3740] Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
[3741] 465 470 475 480
[3742] Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr
[3743] 485 490 495
[3744] Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
[3745] 500 505 510
[3746] Gly Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3747] 515 520 525
[3748] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[3749] 530 535 540
[3750] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[3751] 545 550 555 560
[3752] Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp
[3753] 565 570 575
[3754] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3755] 580 585 590
[3756] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
[3757] 595 600 605
[3758] Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
[3759] 610 615 620
[3760] Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
[3761] 625 630 635 640
[3762] Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
[3763] 645 650 655
[3764] Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
[3765] 660 665 670
[3766] Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
[3767] 675 680 685
[3768] Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr
[3769] 690 695 700
[3770] Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[3771] 705 710
[3772] <210> 164
[3773] <211> 2965
[3774] <212> DNA
[3775] <213> 智人
[3776] <400> 164
[3777] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[3778] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt tcttcttcta tgtactgggt ccgccaggct 120
[3779] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attggttact actcttactc tacatcttat 180

[3780] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[3781] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcggttac 300
[3782] ccgcatcatt actttgacta ttggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcaggtgag 360
[3783] ttaacgtacg ctagcaagct ttctggggca ggccaggcct gaccttggct ttggggcagg 420
[3784] gagggggcta aggtgaggca ggtggcgcca gccaggtgca cacccaatgc ccatgagccc 480
[3785] agacactgga cgctgaacct cgcggacagt taagaaccca ggggcctctg cgccctgggc 540
[3786] ccagctctgt cccacaccgc ggtcacatgg caccacctct cttgcagcct ccaccaaggg 600
[3787] cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct 660
[3788] gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc 720
[3789] cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag tcctcaggac tctactccct 780
[3790] cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc cagacctaca tctgcaacgt 840
[3791] gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt ggtgagaggc cagcacaggg 900
[3792] agggagggtg tctgctggaa gccaggctca gcgctcctgc ctggacgcat cccggctatg 960
[3793] cagccccagt ccagggcagc aaggcaggcc ccgtctgcct cttcacccgg aggcctctgc 1020
[3794] ccgccccact catgctcagg gagagggtct tctggctttt tccccaggct ctgggcaggc 1080
[3795] acaggctagg tgcccctaac ccaggccctg cacacaaagg ggcaggtgct gggctcagac 1140
[3796] ctgccaagag ccatatccgg gaggaccctg cccctgacct aagcccaccc caaaggccaa 1200
[3797] actctccact ccctcagctc ggacaccttc tctcctccca gattccagta actcccaatc 1260
[3798] ttctctctgc agagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccaggta 1320
[3799] agccagccca ggcctcgccc tccagctcaa ggcgggacag gtgccctaga gtagcctgca 1380
[3800] tccagggaca ggccccagcc gggtgctgac acgtccacct ccatctcttc ctcagcacct 1440
[3801] gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 1500
[3802] atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 1560
[3803] gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 1620
[3804] gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 1680
[3805] tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 1740
[3806] gagaaaacca tctccaaagc caaaggtggg acccgtgggg tgcgagggcc acatggacag 1800
[3807] aggccggctc ggcccaccct ctgccctgag agtgaccgct gtaccaacct ctgtccctac 1860
[3808] agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa 1920
[3809] gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga 1980
[3810] gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc 2040
[3811] cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg 2100
[3812] gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag 2160
[3813] cctctccctg tctccgggta aaggaggagg aggaagcgga ggaggaggaa gcggaggagg 2220
[3814] aggaagcgag gtgcagctgc tcgagagcgg gggaggcttg gtacagcctg gggggtccct 2280
[3815] gcgcctctcc tgtgcagcca gcggattcac cttttcttct tactacatgg gttgggtccg 2340
[3816] ccaggctcca gggaaggggc tggagtgggt ctcaggtatt ggttcttact acggttacac 2400
[3817] aggttatgca gactccgtga agggccggtt caccatctcc cgtgacaatt ccaagaacac 2460
[3818] gctgtatctg caaatgaaca gcctgcgtgc cgaggacacg gctgtatatt attgtgcgcg 2520
[3819] cgcttactac gactacaact actactacgc ttactttgac tattggggcc agggaaccct 2580
[3820] ggtcaccgtc tcctcaggtg gaggcggttc aggcggaggt ggatccggcg gtggcggatc 2640
[3821] ggacatccag atgacccagt ctccatcctc cctgagcgca tctgtaggag accgcgtcac 2700

[3822] catcacttgc cgggcaagtc agagcattag cagctattta aattggtatc agcagaaacc 2760
[3823] agggaaagcc cctaagctcc tgatctatgc tgcatccagt ttgcaaagtg gggtcccatc 2820
[3824] acgtttcagt ggcagtggaa gcgggacaga tttcactctc accatcagca gtctgcaacc 2880
[3825] tgaagatttt gcaacttatt actgtcaaca gtctgttccg cactacccgt tcacttttgg 2940
[3826] ccaggggacc aagctggaga tcaaa 2965
[3827] <210> 165
[3828] <211> 214
[3829] <212> PRT
[3830] <213> 智人
[3831] <400> 165
[3832] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3833] 1 5 10 15
[3834] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[3835] 20 25 30
[3836] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3837] 35 40 45
[3838] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3839] 50 55 60
[3840] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3841] 65 70 75 80
[3842] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
[3843] 85 90 95
[3844] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3845] 100 105 110
[3846] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3847] 115 120 125
[3848] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3849] 130 135 140
[3850] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3851] 145 150 155 160
[3852] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3853] 165 170 175
[3854] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3855] 180 185 190
[3856] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3857] 195 200 205
[3858] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3859] 210
[3860] <210> 166
[3861] <211> 1007
[3862] <212> DNA
[3863] <213> 智人

[3864] <400> 166
[3865] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[3866] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[3867] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3868] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[3869] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag agttacagta ccccttatac ttttggccag 300
[3870] gggaccaagc tggagatcaa acgtgagtcg tacgctagca agcttgatat cgaattctaa 360
[3871] actctgaggg ggtcggatga cgtggccatt ctttgcctaa agcattgagt ttactgcaag 420
[3872] gtcagaaaag catgcaaagc cctcagaatg gctgcaaaga gctccaacaa aacaatttag 480
[3873] aactttatta aggaataggg ggaagctagg aagaaactca aaacatcaag attttaaata 540
[3874] cgcttcttgg tctccttgct ataattatct gggataagca tgctgttttc tgtctgtccc 600
[3875] taacatgccc tgtgattatc cgcaaacaac acacccaagg gcagaacttt gttacttaaa 660
[3876] caccatcctg tttgcttctt tcctcaggaa ctgtggctgc accatctgtc ttcatcttcc 720
[3877] cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact 780
[3878] tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact 840
[3879] cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcaccc 900
[3880] tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa gtcacccatc 960
[3881] agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 1007
[3882] <210> 167
[3883] <211> 215
[3884] <212> PRT
[3885] <213> 智人
[3886] <400> 167
[3887] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3888] 1 5 10 15
[3889] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[3890] 20 25 30
[3891] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3892] 35 40 45
[3893] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3894] 50 55 60
[3895] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3896] 65 70 75 80
[3897] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Trp Tyr Gly Leu
[3898] 85 90 95
[3899] Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[3900] 100 105 110
[3901] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[3902] 115 120 125
[3903] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[3904] 130 135 140
[3905] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

[3906] 145 150 155 160
[3907] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[3908] 165 170 175
[3909] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[3910] 180 185 190
[3911] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[3912] 195 200 205
[3913] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3914] 210 215
[3915] <210> 168
[3916] <211> 1010
[3917] <212> DNA
[3918] <213> 智人
[3919] <400> 168
[3920] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[3921] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[3922] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3923] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[3924] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tactactggt acggtctgtc cacttttggc 300
[3925] caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360
[3926] taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420
[3927] aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480
[3928] tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540
[3929] atacgcttct tggtctcctt gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600
[3930] ccctaacatg ccctgtgatt atccgcaaac aacacaccca agggcagaac tttgttactt 660
[3931] aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720
[3932] tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780
[3933] acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta 840
[3934] actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900
[3935] ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960
[3936] atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 1010
[3937] <210> 169
[3938] <211> 215
[3939] <212> PRT
[3940] <213> 智人
[3941] <400> 169
[3942] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3943] 1 5 10 15
[3944] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[3945] 20 25 30
[3946] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3947] 35 40 45

[3948] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3949] 50 55 60
[3950] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3951] 65 70 75 80
[3952] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Gly Ser Tyr Pro
[3953] 85 90 95
[3954] His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[3955] 100 105 110
[3956] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[3957] 115 120 125
[3958] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[3959] 130 135 140
[3960] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[3961] 145 150 155 160
[3962] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[3963] 165 170 175
[3964] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[3965] 180 185 190
[3966] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[3967] 195 200 205
[3968] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3969] 210 215
[3970] <210> 170
[3971] <211> 1010
[3972] <212> DNA
[3973] <213> 智人
[3974] <400> 170
[3975] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[3976] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[3977] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3978] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[3979] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtcatggtt cttacccgca cacttttggc 300
[3980] caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360
[3981] taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420
[3982] aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480
[3983] tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540
[3984] atacgcttct tggtctcctt gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600
[3985] ccctaacatg ccctgtgatt atccgcaaac aacacaccca agggcagaac tttgttactt 660
[3986] aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720
[3987] tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780
[3988] acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta 840
[3989] actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900

[3990] ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960
[3991] atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 1010
[3992] <210> 171
[3993] <211> 213
[3994] <212> PRT
[3995] <213> 智人
[3996] <400> 171
[3997] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3998] 1 5 10 15
[3999] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4000] 20 25 30
[4001] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4002] 35 40 45
[4003] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4004] 50 55 60
[4005] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4006] 65 70 75 80
[4007] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Leu Thr
[4008] 85 90 95
[4009] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[4010] 100 105 110
[4011] Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[4012] 115 120 125
[4013] Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[4014] 130 135 140
[4015] Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[4016] 145 150 155 160
[4017] Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[4018] 165 170 175
[4019] Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[4020] 180 185 190
[4021] Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[4022] 195 200 205
[4023] Asn Arg Gly Glu Cys
[4024] 210
[4025] <210> 172
[4026] <211> 1004
[4027] <212> DNA
[4028] <213> 智人
[4029] <400> 172
[4030] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4031] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[4032] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4033] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4034] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacggttctc tgctcacttt tggccagggg 300
[4035] accaagctgg agatcaaacg tgagtcgtac gctagcaagc ttgatatcga attctaaact 360
[4036] ctgagggggt cggatgacgt ggccattctt tgcctaaagc attgagttta ctgcaaggtc 420
[4037] agaaaagcat gcaaagccct cagaatggct gcaaagagct ccaacaaaac aatttagaac 480
[4038] tttattaagg aatagggggа agctaggaag aaactcaaaa catcaagatt ttaaatacgc 540
[4039] ttcttggtct ccttgctata attatctggg ataagcatgc tgttttctgt ctgtccctaa 600
[4040] catgccctgt gattatccgc aaacaacaca cccaagggca gaactttgtt acttaaacac 660
[4041] catcctgttt gcttctttcc tcaggaactg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc 720
[4042] catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct 780
[4043] atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc 840
[4044] aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga 900
[4045] cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg 960
[4046] gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 1004
[4047] <210> 173
[4048] <211> 215
[4049] <212> PRT
[4050] <213> 智人
[4051] <400> 173
[4052] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4053] 1 5 10 15
[4054] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4055] 20 25 30
[4056] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4057] 35 40 45
[4058] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4059] 50 55 60
[4060] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4061] 65 70 75 80
[4062] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Asp Ser Leu
[4063] 85 90 95
[4064] Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[4065] 100 105 110
[4066] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[4067] 115 120 125
[4068] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[4069] 130 135 140
[4070] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[4071] 145 150 155 160
[4072] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[4073] 165 170 175

[4074] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[4075] 180 185 190
[4076] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[4077] 195 200 205
[4078] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4079] 210 215
[4080] <210> 174
[4081] <211> 1010
[4082] <212> DNA
[4083] <213> 智人
[4084] <400> 174
[4085] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4086] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[4087] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4088] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4089] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tacggttctg attctctgct cacttttggc 300
[4090] caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360
[4091] taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420
[4092] aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480
[4093] tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540
[4094] atacgcttct tggtctcctt gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600
[4095] ccctaacatg ccctgtgatt atccgcaaac aacacaccca agggcagaac tttgttactt 660
[4096] aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720
[4097] tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780
[4098] acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta 840
[4099] actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900
[4100] ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960
[4101] atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 1010
[4102] <210> 175
[4103] <211> 981
[4104] <212> DNA
[4105] <213> 智人
[4106] <400> 175
[4107] gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
[4108] agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
[4109] tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
[4110] ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
[4111] tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
[4112] aaatatggtc ccccatgccc accttgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360
[4113] ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
[4114] tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
[4115] ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540

[4116] cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
[4117] tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
[4118] gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
[4119] aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
[4120] tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
[4121] gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
[4122] aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
[4123] ctctccctgt ctctgggtaa a 981
[4124] <210> 176
[4125] <211> 2028
[4126] <212> DNA
[4127] <213> 智人
[4128] <400> 176
[4129] agctttctgg ggcaggccgg gcctgacttt ggctgggggc agggaggggg ctaaggtgac 60
[4130] gcaggtggcg ccagccaggt gcacacccaa tgcccatgag cccagacact ggaccctgca 120
[4131] tggaccatcg cggatagaca agaaccgagg ggcctctgcg ccctgggccc agctctgtcc 180
[4132] cacaccgcgg tcacatggca ccacctctct tgcagcttcc accaagggcc catccgtctt 240
[4133] ccccctggcg ccctgctcca ggagcacctc cgagagcaca gccgccctgg gctgcctggt 300
[4134] caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac tcaggcgccc tgaccagcgg 360
[4135] cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc tactccctca gcagcgtggt 420
[4136] gaccgtgccc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc tgcaacgtag atcacaagcc 480
[4137] cagcaacacc aaggtggaca agagagttgg tgagaggcca gcacagggag ggagggtgtc 540
[4138] tgctggaagc caggctcagc cctcctgcct ggacgcaccc cggctgtgca gccccagccc 600
[4139] agggcagcaa ggcatgcccc atctgtctcc tcacccggag gcctctgacc accccactca 660
[4140] tgctcaggga gagggtcttc tggatttttc caccaggctc ccggcaccac aggctggatg 720
[4141] cccctacccc aggccctgcg catacagggc aggtgctgcg ctcagacctg ccaagagcca 780
[4142] tatccgggag gaccctgccc ctgacctaag cccaccccaa aggccaaact ctccactccc 840
[4143] tcagctcaga caccttctct cctcccagat ctgagtaact cccaatcttc tctctgcaga 900
[4144] gtccaaatat ggtcccccat gcccaccttg cccaggtaag ccaacccagg cctcgccctc 960
[4145] cagctcaagg cgggacaggt gccctagagt agcctgcatc cagggacagg ccccagccgg 1020
[4146] gtgctgacgc atccacctcc atctcttcct cagcacctga gttcctgggg ggaccatcag 1080
[4147] tcttcctgtt ccccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccggacc cctgaggtca 1140
[4148] cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac tggtacgtgg 1200
[4149] atggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagttc aacagcacgt 1260
[4150] accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca 1320
[4151] agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccgt cctccatcga gaaaaccatc tccaaagcca 1380
[4152] aaggtgggac ccacggggtg cgagggccac acggacagag gccagctcgg cccaccctct 1440
[4153] gccctgggag tgaccgctgt gccaacctct gtccctacag ggcagccccg agagccacag 1500
[4154] gtgtacaccc tgcccccatc ccaggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1560
[4155] ctggtcaaag gcttctaccc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1620
[4156] gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1680
[4157] agcaggctaa ccgtggacaa gagcaggtgg caggagggga atgtcttctc atgctccgtg 1740

[4158] atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca cagaagagcc tctccctgtc tctgggtaaa 1800
[4159] tgagtgccag ggccggcaag cccccgctcc ccgggctctc ggggtcgcgc gaggatgctt 1860
[4160] ggcacgtacc ccgtctacat acttcccagg cacccagcat ggaaataaag cacccaccac 1920
[4161] tgccctgggc ccctgtgaga ctgtgatggt tctttccacg ggtcaggccg agtctgaggc 1980
[4162] ctgagtgaca tgagggaggc agagcgggtc ccactgtccc cacactgg 2028
[4163] <210> 177
[4164] <211> 108
[4165] <212> PRT
[4166] <213> 智人
[4167] <220>
[4168] <223> 1205,轻链VL
[4169] <400> 177
[4170] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4171] 1 5 10 15
[4172] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4173] 20 25 30
[4174] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4175] 35 40 45
[4176] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4177] 50 55 60
[4178] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4179] 65 70 75 80
[4180] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro
[4181] 85 90 95
[4182] Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4183] 100 105
[4184] <210> 178
[4185] <211> 324
[4186] <212> DNA
[4187] <213> 智人
[4188] <220>
[4189] <223> 1205,轻链VL
[4190] <400> 178
[4191] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4192] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[4193] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4194] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4195] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tctgttccgc actacccgtt cacttttggc 300
[4196] caggggacca agctggagat caaa 324
[4197] <210> 179
[4198] <211> 123
[4199] <212> PRT

[4200] <213> 智人
[4201] <220>
[4202] <223> 1204,重链VH
[4203] <400> 179
[4204] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4205] 1 5 10 15
[4206] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[4207] 20 25 30
[4208] Tyr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4209] 35 40 45
[4210] Ser Gly Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[4211] 50 55 60
[4212] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4213] 65 70 75 80
[4214] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4215] 85 90 95
[4216] Ala Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr
[4217] 100 105 110
[4218] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4219] 115 120
[4220] <210> 180
[4221] <211> 369
[4222] <212> DNA
[4223] <213> 智人
[4224] <220>
[4225] <223> 1204,重链VH
[4226] <400> 180
[4227] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[4228] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttct tcttactaca tgggttgggt ccgccaggct 120
[4229] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attggttctt actacggtta cacaggttat 180
[4230] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[4231] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcgcttac 300
[4232] tacgactaca actactacta cgcttacttt gactattggg gccagggaac cctggtcacc 360
[4233] gtctcctca 369
[4234] <210> 181
[4235] <211> 116
[4236] <212> PRT
[4237] <213> 智人
[4238] <220>
[4239] <223> 1214(VH)
[4240] <400> 181
[4241] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[4242] 1 5 10 15
[4243] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[4244] 20 25 30
[4245] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4246] 35 40 45
[4247] Ser Ser Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[4248] 50 55 60
[4249] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4250] 65 70 75 80
[4251] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4252] 85 90 95
[4253] Ala Arg Val Gly His Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[4254] 100 105 110
[4255] Thr Val Ser Ser
[4256] 115
[4257] <210> 182
[4258] <211> 348
[4259] <212> DNA
[4260] <213> 智人
[4261] <220>
[4262] <223> 1214(VH)
[4263] <400> 182
[4264] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[4265] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
[4266] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attggttctg gtggtggtta cacaggttat 180
[4267] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[4268] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgcgttggt 300
[4269] catccgtttg actattgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348
[4270] <210> 183
[4271] <211> 106
[4272] <212> PRT
[4273] <213> 智人
[4274] <220>
[4275] <223> 1215(VL)
[4276] <400> 183
[4277] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4278] 1 5 10 15
[4279] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4280] 20 25 30
[4281] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4282] 35 40 45
[4283] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[4284] 50 55 60
[4285] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4286] 65 70 75 80
[4287] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Tyr Pro His Thr
[4288] 85 90 95
[4289] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4290] 100 105
[4291] <210> 184
[4292] <211> 318
[4293] <212> DNA
[4294] <213> 智人
[4295] <220>
[4296] <223> 1215(VL)
[4297] <400> 184
[4298] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4299] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[4300] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4301] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4302] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag gacgcttacc cgcacacttt tggccagggg 300
[4303] accaagctgg agatcaaa 318
[4304] <210> 185
[4305] <211> 121
[4306] <212> PRT
[4307] <213> 智人
[4308] <220>
[4309] <223> 1618(VH)
[4310] <400> 185
[4311] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4312] 1 5 10 15
[4313] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Gly
[4314] 20 25 30
[4315] Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4316] 35 40 45
[4317] Ser Ser Ile Ser Ser Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[4318] 50 55 60
[4319] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4320] 65 70 75 80
[4321] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4322] 85 90 95
[4323] Ala Arg Ser Ser Tyr Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ser Ile Asp Tyr Trp Gly
[4324] 100 105 110
[4325] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[4326] 115 120
[4327] <210> 186
[4328] <211> 363
[4329] <212> DNA
[4330] <213> 智人
[4331] <220>
[4332] <223> 1618(VH)
[4333] <400> 186
[4334] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[4335] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttct tacggttcta tgtactgggt ccgccaggct 120
[4336] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct atttcttctg gttctggttc tacatactat 180
[4337] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[4338] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctcttct 300
[4339] tactacggtt cttactactc tattgactat tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
[4340] tca 363
[4341] <210> 187
[4342] <211> 107
[4343] <212> PRT
[4344] <213> 智人
[4345] <220>
[4346] <223> 1619(VL)
[4347] <400> 187
[4348] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4349] 1 5 10 15
[4350] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4351] 20 25 30
[4352] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4353] 35 40 45
[4354] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4355] 50 55 60
[4356] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4357] 65 70 75 80
[4358] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Asn Leu Pro
[4359] 85 90 95
[4360] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4361] 100 105
[4362] <210> 188
[4363] <211> 321
[4364] <212> DNA
[4365] <213> 智人
[4366] <220>
[4367] <223> 1619(VL)

[4368] <400> 188
[4369] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4370] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[4371] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4372] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4373] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tactacgaca acctgcccac ttttggccag 300
[4374] gggaccaagc tggagatcaa a 321
[4375] <210> 189
[4376] <211> 117
[4377] <212> PRT
[4378] <213> 智人
[4379] <220>
[4380] <223> 1620(VH)
[4381] <400> 189
[4382] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4383] 1 5 10 15
[4384] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[4385] 20 25 30
[4386] Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4387] 35 40 45
[4388] Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[4389] 50 55 60
[4390] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4391] 65 70 75 80
[4392] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4393] 85 90 95
[4394] Ala Arg Ser Val Gly Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[4395] 100 105 110
[4396] Val Thr Val Ser Ser
[4397] 115
[4398] <210> 190
[4399] <211> 351
[4400] <212> DNA
[4401] <213> 智人
[4402] <220>
[4403] <223> 1620(VH)
[4404] <400> 190
[4405] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[4406] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttct ggttactaca tgtactgggt ccgccaggct 120
[4407] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atttcttctt ctggttctta cacatactat 180
[4408] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[4409] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctctgtt 300

[4410] ggtccgtact ttgactattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351
[4411] <210> 191
[4412] <211> 106
[4413] <212> PRT
[4414] <213> 智人
[4415] <220>
[4416] <223> 1621(VL)
[4417] <400> 191
[4418] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4419] 1 5 10 15
[4420] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4421] 20 25 30
[4422] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4423] 35 40 45
[4424] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4425] 50 55 60
[4426] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4427] 65 70 75 80
[4428] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Gly Pro Tyr Thr
[4429] 85 90 95
[4430] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4431] 100 105
[4432] <210> 192
[4433] <211> 318
[4434] <212> DNA
[4435] <213> 智人
[4436] <220>
[4437] <223> 1621(VL)
[4438] <400> 192
[4439] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4440] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[4441] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4442] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4443] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtgttggtc cgtacacttt tggccagggg 300
[4444] accaagctgg agatcaaa 318
[4445] <210> 193
[4446] <211> 117
[4447] <212> PRT
[4448] <213> 智人
[4449] <220>
[4450] <223> 1626(VH)
[4451] <400> 193

[4452] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[4453] 1 5 10 15
[4454] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Gly Tyr
[4455] 20 25 30
[4456] Ser Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4457] 35 40 45
[4458] Ser Ser Ile Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[4459] 50 55 60
[4460] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[4461] 65 70 75 80
[4462] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4463] 85 90 95
[4464] Ala Arg Ser Tyr Tyr Gly Ser Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[4465] 100 105 110
[4466] Val Thr Val Ser Ser
[4467] 115
[4468] <210> 194
[4469] <211> 351
[4470] <212> DNA
[4471] <213> 智人
[4472] <220>
[4473] <223> 1626(VH)
[4474] <400> 194
[4475] gaggtgcagc tgttggagag cgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgcctc 60
[4476] tcctgtgcag ccagcggatt cacctttggt ggttactcta tgtactgggt ccgccaggct 120
[4477] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatct attggtggtt actactactc tacatactat 180
[4478] gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgtgaca attccaagaa cacgctgtat 240
[4479] ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac acggctgtat attattgtgc gcgctcttac 300
[4480] tacggttcta ttgactattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351
[4481] <210> 195
[4482] <211> 108
[4483] <212> PRT
[4484] <213> 智人
[4485] <220>
[4486] <223> 1627(VL)
[4487] <400> 195
[4488] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4489] 1 5 10 15
[4490] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4491] 20 25 30
[4492] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4493] 35 40 45

[4494] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4495] 50 55 60
[4496] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4497] 65 70 75 80
[4498] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Thr Gly Tyr Gly Pro
[4499] 85 90 95
[4500] Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4501] 100 105
[4502] <210> 196
[4503] <211> 324
[4504] <212> DNA
[4505] <213> 智人
[4506] <220>
[4507] <223> 1627(VL)
[4508] <400> 196
[4509] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4510] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[4511] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4512] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4513] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtactggtt acggtccgct cacttttggc 300
[4514] caggggacca agctggagat caaa 324
[4515] <210> 197
[4516] <211> 1376
[4517] <212> DNA
[4518] <213> 人工序列
[4519] <220>
[4520] <223> 1761=1205轻链VL,具有恒定κ序列、接头以及CD86突变体1040,包括内含子序列在内
[4521] <400> 197
[4522] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4523] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[4524] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4525] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4526] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tctgttccgc actacccgtt cacttttggc 300
[4527] caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360
[4528] taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420
[4529] aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480
[4530] tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540
[4531] atacgcttct tggtctcctt gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600
[4532] ccctaacatg ccctgtgatt atccgcaaac aacacaccca agggcagaac tttgttactt 660
[4533] aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720
[4534] tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780

[4535] acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta 840
[4536] actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900
[4537] ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960
[4538] atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt agcggaggag 1020
[4539] gaggaagcgg aggaggagga agcgcccccc tcaaaatcca agcgtacttc aacgaaactg 1080
[4540] cagacttacc gtgtcagttt gccaattcgc agaatctgag cctgagcgaa ctggtggttt 1140
[4541] tctggcagga tcaggagaac ctggttctga acgaagtcta tctgggcaaa gagcggttcg 1200
[4542] acagcgtgga cagcaagtat atgggccgca ccagctttga tagcgacagc tggaccctgc 1260
[4543] gtctgcacaa tctgcaaatc aaagataagg gtaggtacca gtgcattatc caccataaga 1320
[4544] agccgacggg tatgattaat attcaccaaa tgaactccga gttgtctgtc ctggcg 1376
[4545] <210> 198
[4546] <211> 337
[4547] <212> PRT
[4548] <213> 人工序列
[4549] <220>
[4550] <223> 1761=1205轻链VL,具有恒定κ序列、接头以及CD86突变体1040
[4551] <400> 198
[4552] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4553] 1 5 10 15
[4554] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4555] 20 25 30
[4556] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4557] 35 40 45
[4558] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4559] 50 55 60
[4560] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4561] 65 70 75 80
[4562] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro
[4563] 85 90 95
[4564] Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[4565] 100 105 110
[4566] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[4567] 115 120 125
[4568] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[4569] 130 135 140
[4570] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[4571] 145 150 155 160
[4572] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[4573] 165 170 175
[4574] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[4575] 180 185 190
[4576] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

[4577] 195 200 205
[4578] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[4579] 210 215 220
[4580] Gly Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp
[4581] 225 230 235 240
[4582] Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu
[4583] 245 250 255
[4584] Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr
[4585] 260 265 270
[4586] Leu Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg
[4587] 275 280 285
[4588] Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln
[4589] 290 295 300
[4590] Ile Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro
[4591] 305 310 315 320
[4592] Thr Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
[4593] 325 330 335
[4594] Ala
[4595] <210> 199
[4596] <211> 1370
[4597] <212> DNA
[4598] <213> 人工序列
[4599] <220>
[4600] <223> 1763=1215轻链VL,具有恒定κ序列、接头以及CD86突变体1040
[4601] <400> 199
[4602] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4603] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[4604] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4605] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4606] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag gacgcttacc cgcacacttt tggccagggg 300
[4607] accaagctgg agatcaaacg tgagtcgtac gctagcaagc ttgatatcga attctaaact 360
[4608] ctgagggggt cggatgacgt ggccattctt tgcctaaagc attgagttta ctgcaaggtc 420
[4609] agaaaagcat gcaaagccct cagaatggct gcaaagagct ccaacaaaac aatttagaac 480
[4610] tttattaagg aatagggggа agctaggaag aaactcaaaa catcaagatt ttaaatacgc 540
[4611] ttcttggtct ccttgctata attatctggg ataagcatgc tgttttctgt ctgtccctaa 600
[4612] catgccctgt gattatccgc aaacaacaca cccaagggca gaactttgtt acttaaacac 660
[4613] catcctgttt gcttctttcc tcaggaactg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc 720
[4614] catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct 780
[4615] atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc 840
[4616] aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga 900
[4617] cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg 960
[4618] gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgtagcgga ggaggaggaa 1020

[4619] gcggaggagg aggaagcgcc cccctcaaaa tccaagcgta cttcaacgaa actgcagact 1080
[4620] taccgtgtca gtttgccaat tcgcagaatc tgagcctgag cgaactggtg gttttctggc 1140
[4621] aggatcagga gaacctggtt ctgaacgaag tctatctggg caaagagcgg ttcgacagcg 1200
[4622] tggacagcaa gtatatgggc cgcaccagct ttgatagcga cagctggacc ctgcgtctgc 1260
[4623] acaatctgca aatcaaagat aagggtaggt accagtgcat tatccaccat aagaagccga 1320
[4624] cgggtatgat taatattcac caaatgaact ccgagttgtc tgtcctggcg 1370
[4625] <210> 200
[4626] <211> 335
[4627] <212> PRT
[4628] <213> 人工序列
[4629] <220>
[4630] <223> 1763=1215轻链VL,具有恒定κ序列、接头以及CD86突变体1040
[4631] <400> 200
[4632] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4633] 1 5 10 15
[4634] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4635] 20 25 30
[4636] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4637] 35 40 45
[4638] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4639] 50 55 60
[4640] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4641] 65 70 75 80
[4642] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Tyr Pro His Thr
[4643] 85 90 95
[4644] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[4645] 100 105 110
[4646] Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[4647] 115 120 125
[4648] Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[4649] 130 135 140
[4650] Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[4651] 145 150 155 160
[4652] Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[4653] 165 170 175
[4654] Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[4655] 180 185 190
[4656] Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[4657] 195 200 205
[4658] Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[4659] 210 215 220
[4660] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

[4661] 225 230 235 240
[4662] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
[4663] 245 250 255
[4664] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[4665] 260 265 270
[4666] Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[4667] 275 280 285
[4668] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
[4669] 290 295 300
[4670] Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
[4671] 305 310 315 320
[4672] Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala
[4673] 325 330 335
[4674] <210> 201
[4675] <211> 1373
[4676] <212> DNA
[4677] <213> 人工序列
[4678] <220>
[4679] <223> 1765=1619轻链VL,具有恒定κ序列、接头以及CD86突变体1040
[4680] <400> 201
[4681] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4682] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[4683] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4684] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4685] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tactacgaca acctgcccac ttttggccag 300
[4686] gggaccaagc tggagatcaa acgtgagtcg tacgctagca agcttgatat cgaattctaa 360
[4687] actctgaggg ggtcggatga cgtggccatt ctttgcctaa agcattgagt ttactgcaag 420
[4688] gtcagaaaag catgcaaagc cctcagaatg gctgcaaaga gctccaacaa aacaatttag 480
[4689] aactttatta aggaataggg ggaagctagg aagaaactca aaacatcaag attttaaata 540
[4690] cgcttcttgg tctccttgct ataattatct gggataagca tgctgttttc tgtctgtccc 600
[4691] taacatgccc tgtgattatc cgcaaacaac acacccaagg gcagaacttt gttacttaaa 660
[4692] caccatcctg tttgcttctt tcctcaggaa ctgtggctgc accatctgtc ttcatcttcc 720
[4693] cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaataact 780
[4694] tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa tcgggtaact 840
[4695] cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc agcagcaccc 900
[4696] tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa gtcacccatc 960
[4697] agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgtagc ggaggaggag 1020
[4698] gaagcggagg aggaggaagc gcccccctca aaatccaagc gtacttcaac gaaactgcag 1080
[4699] acttaccgtg tcagtttgcc aattcgcaga atctgagcct gagcgaactg gtggttttct 1140
[4700] ggcaggatca ggagaacctg gttctgaacg aagtctatct gggcaaagag cggttcgaca 1200
[4701] gcgtggacag caagtatatg ggccgcacca gctttgatag cgacagctgg accctgcgtc 1260
[4702] tgcacaatct gcaaatcaaa gataagggta ggtaccagtg cattatccac cataagaagc 1320

[4703] cgacgggtat gattaatatt caccaaatga actccgagtt gtctgtcctg gcg 1373
[4704] <210> 202
[4705] <211> 336
[4706] <212> PRT
[4707] <213> 人工序列
[4708] <220>
[4709] <223> 1765=1619轻链VL,具有恒定κ序列、接头以及CD86突变体1040
[4710] <400> 202
[4711] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4712] 1 5 10 15
[4713] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4714] 20 25 30
[4715] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4716] 35 40 45
[4717] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4718] 50 55 60
[4719] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4720] 65 70 75 80
[4721] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asp Asn Leu Pro
[4722] 85 90 95
[4723] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4724] 100 105 110
[4725] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[4726] 115 120 125
[4727] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4728] 130 135 140
[4729] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4730] 145 150 155 160
[4731] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4732] 165 170 175
[4733] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4734] 180 185 190
[4735] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4736] 195 200 205
[4737] Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[4738] 210 215 220
[4739] Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu
[4740] 225 230 235 240
[4741] Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val
[4742] 245 250 255
[4743] Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu
[4744] 260 265 270

[4745] Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr
[4746] 275 280 285
[4747] Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile
[4748] 290 295 300
[4749] Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr
[4750] 305 310 315 320
[4751] Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala
[4752] 325 330 335
[4753] <210> 203
[4754] <211> 1370
[4755] <212> DNA
[4756] <213> 人工序列
[4757] <220>
[4758] <223> 1767=1621轻链VL,具有恒定κ序列、接头以及CD86突变体1040
[4759] <400> 203
[4760] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4761] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[4762] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4763] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4764] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtgttggtc cgtacacttt tggccagggg 300
[4765] accaagctgg agatcaaacg tgagtcgtac gctagcaagc ttgatatcga attctaaact 360
[4766] ctgagggggt cggatgacgt ggccattctt tgcctaaagc attgagttta ctgcaaggtc 420
[4767] agaaaagcat gcaaagccct cagaatggct gcaaagagct ccaacaaaac aatttagaac 480
[4768] tttattaagg aatagggggа agctaggaag aaactcaaaa catcaagatt ttaaatacgc 540
[4769] ttcttggtct ccttgctata attatctggg ataagcatgc tgttttctgt ctgtccctaa 600
[4770] catgccctgt gattatccgc aaacaacaca cccaagggca gaactttgtt acttaaacac 660
[4771] catcctgttt gcttctttcc tcaggaactg tggctgcacc atctgtcttc atcttcccgc 720
[4772] catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg aataacttct 780
[4773] atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg ggtaactccc 840
[4774] aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc agcaccctga 900
[4775] cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc acccatcagg 960
[4776] gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgtagcgga ggaggaggaa 1020
[4777] gcggaggagg aggaagcgcc cccctcaaaa tccaagcgta cttcaacgaa actgcagact 1080
[4778] taccgtgtca gtttgccaat tcgcagaatc tgagcctgag cgaactggtg gttttctggc 1140
[4779] aggatcagga gaacctggtt ctgaacgaag tctatctggg caaagagcgg ttcgacagcg 1200
[4780] tggacagcaa gtatatgggc cgcaccagct ttgatagcga cagctggacc ctgcgtctgc 1260
[4781] acaatctgca aatcaaagat aagggtaggt accagtgcat tatccaccat aagaagccga 1320
[4782] cgggtatgat taatattcac caaatgaact ccgagttgtc tgtcctggcg 1370
[4783] <210> 204
[4784] <211> 335
[4785] <212> PRT
[4786] <213> 人工序列

[4787] <220>
[4788] <223> 1767=1621轻链VL,具有恒定κ序列、接头以及CD86突变体1040
[4789] <400> 204
[4790] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4791] 1 5 10 15
[4792] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4793] 20 25 30
[4794] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4795] 35 40 45
[4796] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4797] 50 55 60
[4798] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4799] 65 70 75 80
[4800] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Val Gly Pro Tyr Thr
[4801] 85 90 95
[4802] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[4803] 100 105 110
[4804] Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[4805] 115 120 125
[4806] Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[4807] 130 135 140
[4808] Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[4809] 145 150 155 160
[4810] Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[4811] 165 170 175
[4812] Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[4813] 180 185 190
[4814] Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[4815] 195 200 205
[4816] Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[4817] 210 215 220
[4818] Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
[4819] 225 230 235 240
[4820] Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
[4821] 245 250 255
[4822] Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
[4823] 260 265 270
[4824] Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg Thr Ser
[4825] 275 280 285
[4826] Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
[4827] 290 295 300
[4828] Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly

[4829] 305 310 315 320
[4830] Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala
[4831] 325 330 335
[4832] <210> 205
[4833] <211> 1376
[4834] <212> DNA
[4835] <213> 人工序列
[4836] <220>
[4837] <223> 1769=1627轻链VL,具有恒定κ序列、接头以及CD86突变体1040
[4838] <400> 205
[4839] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgagcgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60
[4840] atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
[4841] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[4842] cgtttcagtg gcagtggaag cgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
[4843] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ggtactggtt acggtccgct cacttttggc 300
[4844] caggggacca agctggagat caaacgtgag tcgtacgcta gcaagcttga tatcgaattc 360
[4845] taaactctga gggggtcgga tgacgtggcc attctttgcc taaagcattg agtttactgc 420
[4846] aaggtcagaa aagcatgcaa agccctcaga atggctgcaa agagctccaa caaaacaatt 480
[4847] tagaacttta ttaaggaata gggggaagct aggaagaaac tcaaaacatc aagattttaa 540
[4848] atacgcttct tggtctcctt gctataatta tctgggataa gcatgctgtt ttctgtctgt 600
[4849] ccctaacatg ccctgtgatt atccgcaaac aacacaccca agggcagaac tttgttactt 660
[4850] aaacaccatc ctgtttgctt ctttcctcag gaactgtggc tgcaccatct gtcttcatct 720
[4851] tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaata 780
[4852] acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc caatcgggta 840
[4853] actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc ctcagcagca 900
[4854] ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc gaagtcaccc 960
[4855] atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt agcggaggag 1020
[4856] gaggaagcgg aggaggagga agcgcccccc tcaaaatcca agcgtacttc aacgaaactg 1080
[4857] cagacttacc gtgtcagttt gccaattcgc agaatctgag cctgagcgaa ctggtggttt 1140
[4858] tctggcagga tcaggagaac ctggttctga acgaagtcta tctgggcaaa gagcggttcg 1200
[4859] acagcgtgga cagcaagtat atgggccgca ccagctttga tagcgacagc tggaccctgc 1260
[4860] gtctgcacaa tctgcaaatc aaagataagg gtaggtacca gtgcattatc caccataaga 1320
[4861] agccgacggg tatgattaat attcaccaaa tgaactccga gttgtctgtc ctggcg 1376
[4862] <210> 206
[4863] <211> 337
[4864] <212> PRT
[4865] <213> 人工序列
[4866] <220>
[4867] <223> 1769=1627轻链VL,具有恒定κ序列、接头以及CD86突变体1040
[4868] <400> 206
[4869] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4870] 1 5 10 15

[4871] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4872] 20 25 30
[4873] Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4874] 35 40 45
[4875] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4876] 50 55 60
[4877] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4878] 65 70 75 80
[4879] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Thr Gly Tyr Gly Pro
[4880] 85 90 95
[4881] Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[4882] 100 105 110
[4883] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[4884] 115 120 125
[4885] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[4886] 130 135 140
[4887] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[4888] 145 150 155 160
[4889] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[4890] 165 170 175
[4891] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[4892] 180 185 190
[4893] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[4894] 195 200 205
[4895] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
[4896] 210 215 220
[4897] Gly Ser Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp
[4898] 225 230 235 240
[4899] Leu Pro Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Leu Ser Leu Ser Glu Leu
[4900] 245 250 255
[4901] Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr
[4902] 260 265 270
[4903] Leu Gly Lys Glu Arg Phe Asp Ser Val Asp Ser Lys Tyr Met Gly Arg
[4904] 275 280 285
[4905] Thr Ser Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln
[4906] 290 295 300
[4907] Ile Lys Asp Lys Gly Arg Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro
[4908] 305 310 315 320
[4909] Thr Gly Met Ile Asn Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
[4910] 325 330 335
[4911] Ala
[4912] <210> 207

[4913] <211> 8
[4914] <212> PRT
[4915] <213> 智人
[4916] <400> 207
[4917] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Tyr
[4918] 1 5
[4919] <210> 208
[4920] <211> 8
[4921] <212> PRT
[4922] <213> 智人
[4923] <400> 208
[4924] Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
[4925] 1 5
[4926] <210> 209
[4927] <211> 8
[4928] <212> PRT
[4929] <213> 智人
[4930] <400> 209
[4931] Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Gly Ser
[4932] 1 5
[4933] <210> 210
[4934] <211> 8
[4935] <212> PRT
[4936] <213> 智人
[4937] <400> 210
[4938] Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Tyr
[4939] 1 5
[4940] <210> 211
[4941] <211> 8
[4942] <212> PRT
[4943] <213> 智人
[4944] <400> 211
[4945] Gly Phe Thr Phe Gly Gly Tyr Ser
[4946] 1 5
[4947] <210> 212
[4948] <211> 8
[4949] <212> PRT
[4950] <213> 智人
[4951] <400> 212
[4952] Ile Gly Ser Tyr Tyr Gly Tyr Thr
[4953] 1 5
[4954] <210> 213

[4955] <211> 8
[4956] <212> PRT
[4957] <213> 智人
[4958] <400> 213
[4959] Ile Gly Ser Gly Gly Gly Tyr Thr
[4960] 1 5
[4961] <210> 214
[4962] <211> 8
[4963] <212> PRT
[4964] <213> 智人
[4965] <400> 214
[4966] Ile Ser Ser Gly Ser Gly Ser Thr
[4967] 1 5
[4968] <210> 215
[4969] <211> 8
[4970] <212> PRT
[4971] <213> 智人
[4972] <400> 215
[4973] Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Thr
[4974] 1 5
[4975] <210> 216
[4976] <211> 8
[4977] <212> PRT
[4978] <213> 智人
[4979] <400> 216
[4980] Ile Gly Gly Tyr Tyr Tyr Ser Thr
[4981] 1 5
[4982] <210> 217
[4983] <211> 16
[4984] <212> PRT
[4985] <213> 智人
[4986] <400> 217
[4987] Ala Arg Ala Tyr Tyr Asp Tyr Asn Tyr Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Tyr
[4988] 1 5 10 15
[4989] <210> 218
[4990] <211> 9
[4991] <212> PRT
[4992] <213> 智人
[4993] <400> 218
[4994] Ala Arg Val Gly His Pro Phe Asp Tyr
[4995] 1 5
[4996] <210> 219

[4997] <211> 14
[4998] <212> PRT
[4999] <213> 智人
[5000] <400> 219
[5001] Ala Arg Ser Ser Tyr Tyr Gly Ser Tyr Tyr Ser Ile Asp Tyr
[5002] 1 5 10
[5003] <210> 220
[5004] <211> 10
[5005] <212> PRT
[5006] <213> 智人
[5007] <400> 220
[5008] Ala Arg Ser Val Gly Pro Tyr Phe Asp Tyr
[5009] 1 5 10
[5010] <210> 221
[5011] <211> 10
[5012] <212> PRT
[5013] <213> 智人
[5014] <400> 221
[5015] Ala Arg Ser Tyr Tyr Gly Ser Ile Asp Tyr
[5016] 1 5 10
[5017] <210> 222
[5018] <211> 10
[5019] <212> PRT
[5020] <213> 智人
[5021] <400> 222
[5022] Gln Gln Ser Val Pro His Tyr Pro Phe Thr
[5023] 1 5 10
[5024] <210> 223
[5025] <211> 8
[5026] <212> PRT
[5027] <213> 智人
[5028] <400> 223
[5029] Gln Gln Asp Ala Tyr Pro His Thr
[5030] 1 5
[5031] <210> 224
[5032] <211> 9
[5033] <212> PRT
[5034] <213> 智人
[5035] <400> 224
[5036] Gln Gln Tyr Tyr Asp Asn Leu Pro Thr
[5037] 1 5
[5038] <210> 225

[5039] <211> 8

[5040] <212> PRT

[5041] <213> 智人

[5042] <400> 225

[5043] Gln Gln Gly Val Gly Pro Tyr Thr

[5044] 1 5

[5045] <210> 226

[5046] <211> 10

[5047] <212> PRT

[5048] <213> 智人

[5049] <400> 226

[5050] Gln Gln Gly Thr Gly Tyr Gly Pro Leu Thr

[5051] 1 5 10

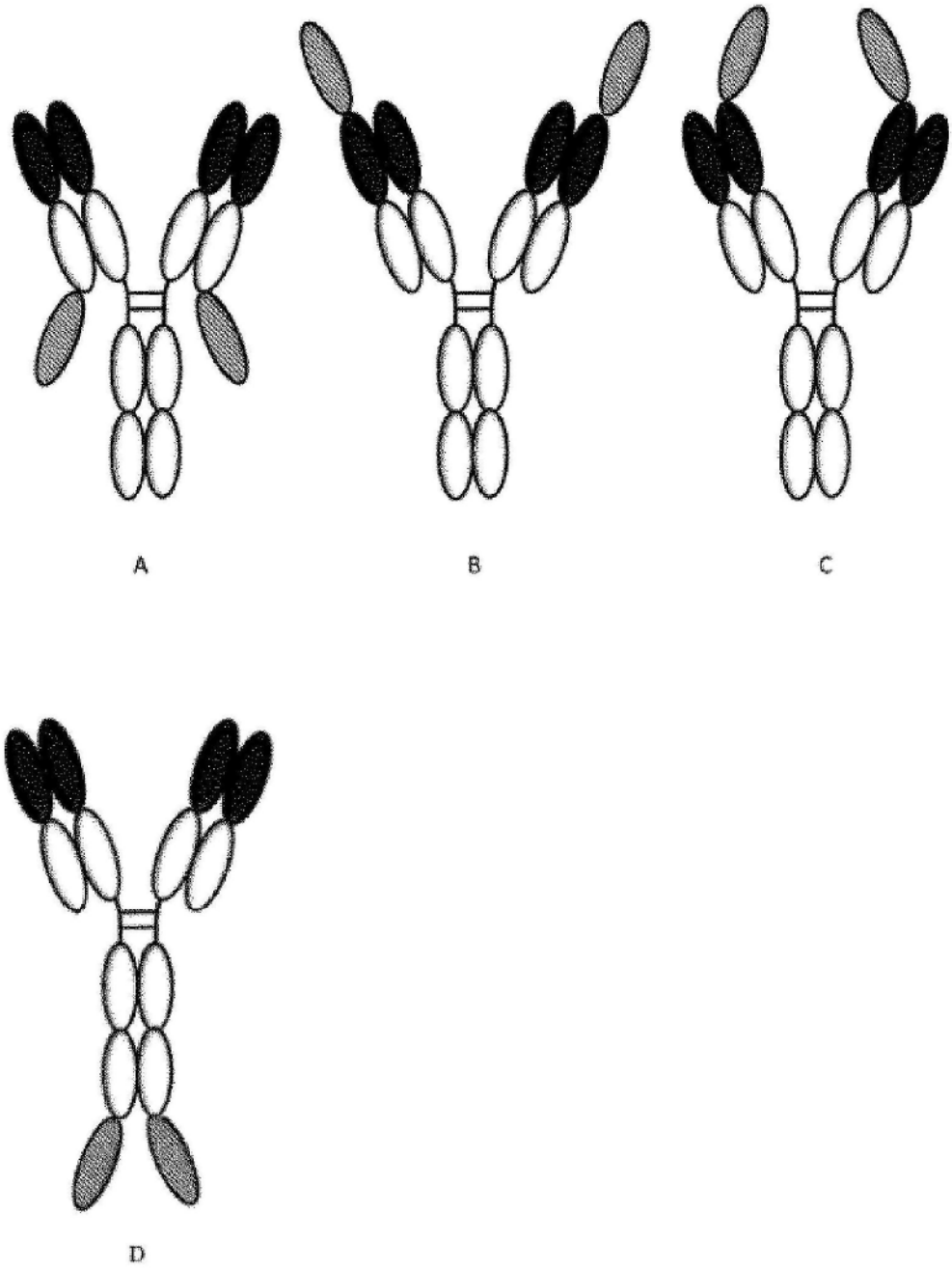
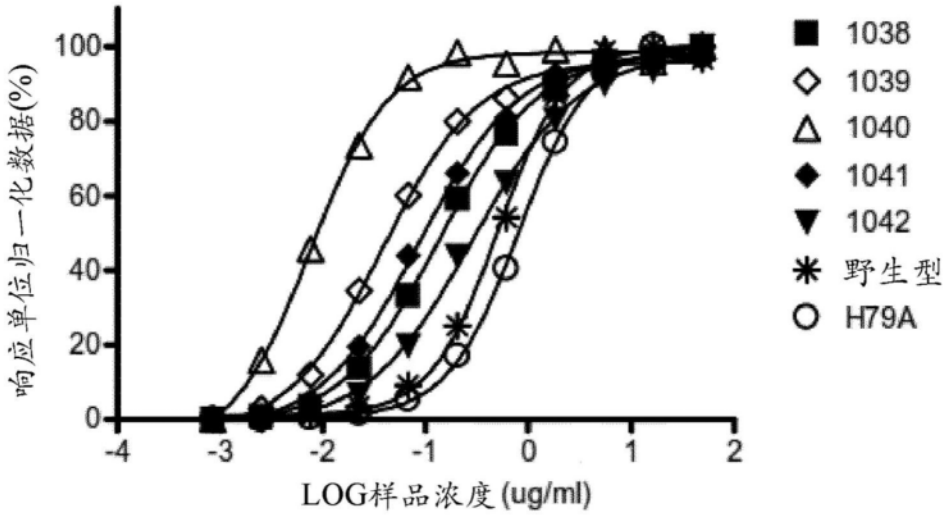


图1


响应单位归一化数据(%)
100
80
60
40
20
0
-4
-3
-2
-1
0
1
2
LOG样品浓度(ug/ml)
1038
1039
1040
1041
1042
野生型
H79A

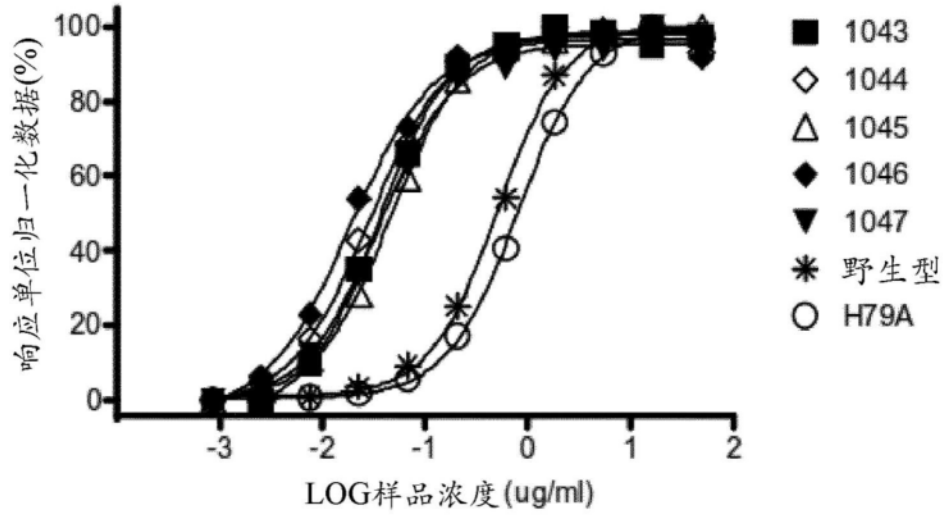
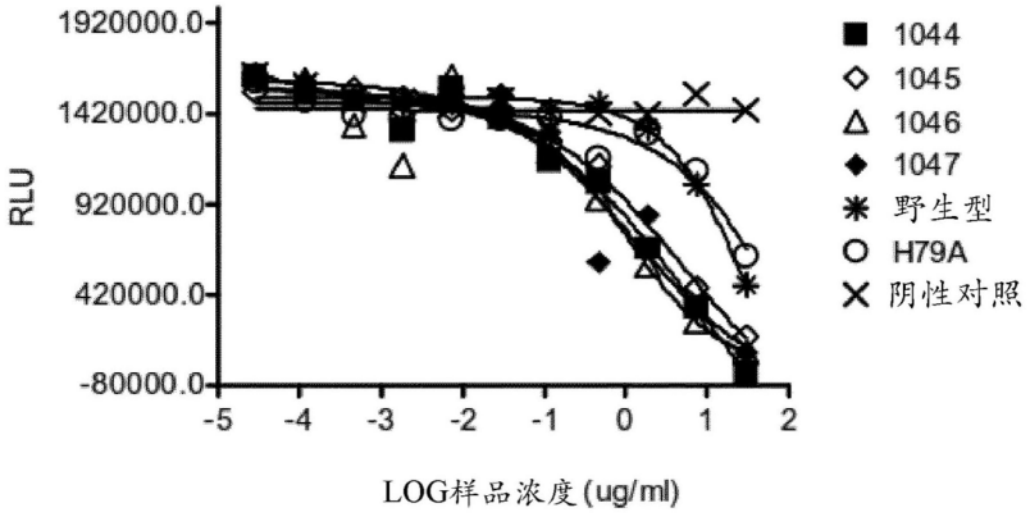

响应单位归一化数据(%)
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
LOG样品浓度(ug/ml)
1043
1044
1045
1046
1047
野生型
H79A

图2


1920000.0
1420000.0
920000.0
420000.0
-80000.0
RLU
-5
-4
-3
-2
-1
0
1
2
LOG样品浓度(ug/ml)
1044
1045
1046
1047
野生型
H79A
阴性对照

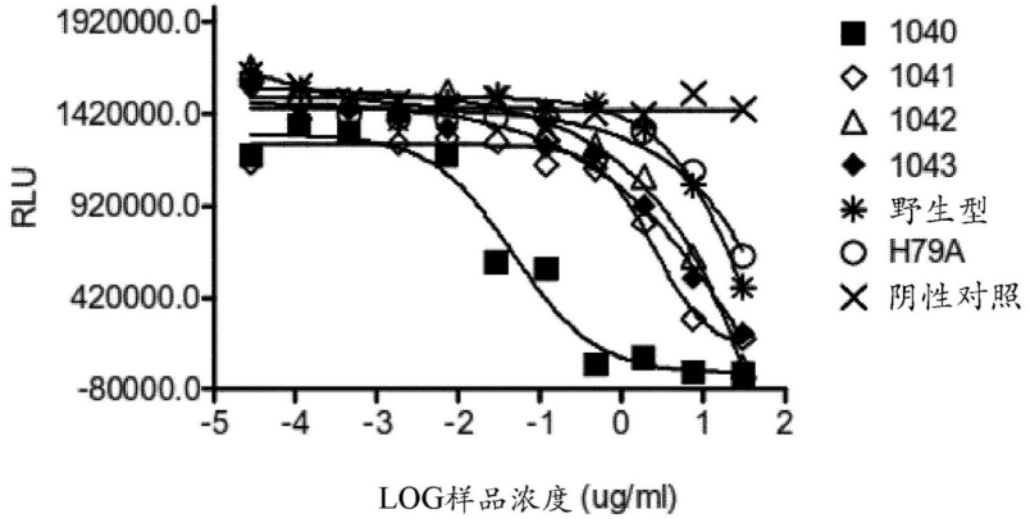

1920000.0
1420000.0
920000.0
420000.0
-80000.0
RLU
-5
-4
-3
-2
-1
0
1
2
LOG样品浓度(ug/ml)
1040
1041
1042
1043
野生型
H79A
阴性对照

图3

A SEQ ID NO:3

```
                        24
                        |
                        APLKIQA YFNETADLPC QFANSQNQSL SELVVFWQDQ      60
ENLVLNEVYL GKEKFDSVHS KYMGRTSFDS DSWTLRLHNL QIKDKGLYQC IIHHKKPTGM     120
IRIHQMNSEL SVLA                                                       134
```

B SEQ ID NO:4

```
MDPQCTMGLS NILFVMAFLL SGAAPLKIQA YFNETADLPC QFANSQNQSL SELVVFWQDQ      60
ENLVLNEVYL GKEKFDSVHS KYMGRTSFDS DSWTLRLHNL QIKDKGLYQC IIHHKKPTGM     120
IRIHQMNSEL SVLANFSQPE IVPISNITEN VYINLTCSSI HGYPEPKKMS VLLRTKNSTI     180
EYDGIMQKSQ DNVTELYDVS ISLSVSFPDV TSNMTIFCIL ETDKTRLLSS PFSIELEDPQ     240
PPPDHIP                                                               247
```

C SEQ ID NO:44

```
MDPQCTMGLS NILFVMAFLL SGAAPLKIQA YFNETADLPC QFANSQNQSL SELVVFWQDQ      60
ENLVLNEVYL GKEKFDSVHS KYMGRTSFDS DSWTLRLHNL QIKDKGLYQC IIHHKKPTGM     120
IRIHQMNSEL SVLANFSQPE IVPISNITEN VYINLTCSSI HGYPEPKKMS VLLRTKNSTI     180
EYDGIMQKSQ DNVTELYDVS ISLSVSFPDV TSNMTIFCIL ETDKTRLLSS PFSIELEDPQ     240
PPPDHIPWIT AVLPTVIICV MVFCLILWKW KKKKRPRNSY KCGTNTMERE ESEQTKKREK     300
IHIPERSDEA QRVFKSSKTS SCDKSDTCF
```

图4

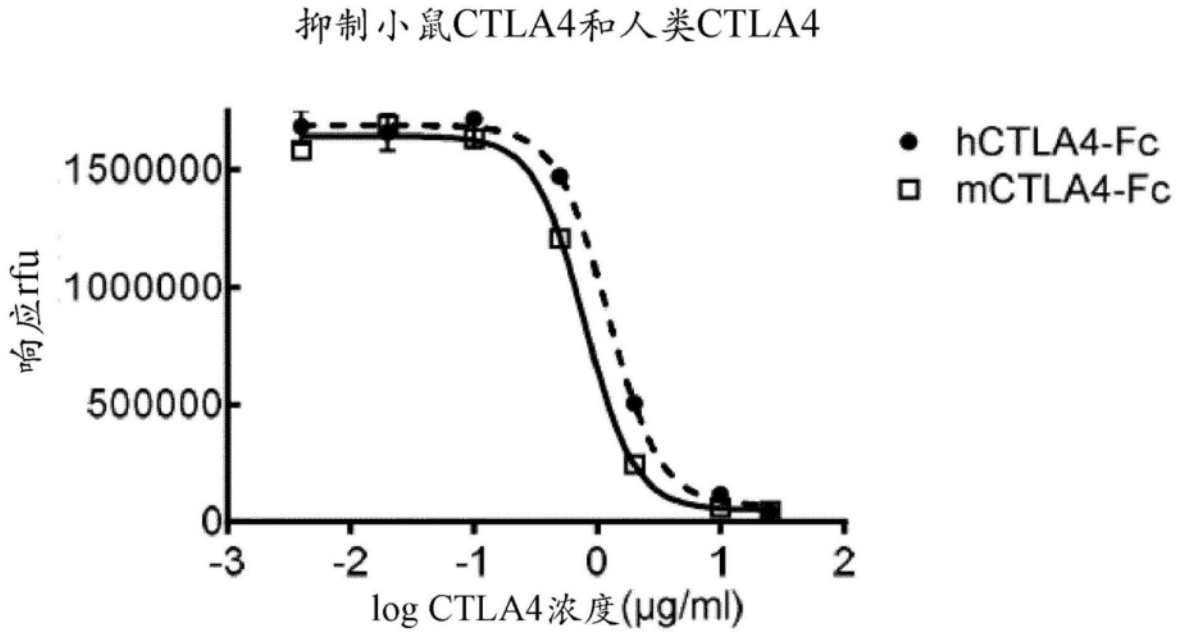

抑制小鼠CTLA4和人类CTLA4
hCTLA4-Fc
mCTLA4-Fc
响应rfu
1500000
1000000
500000
0
-3
-2
-1
0
1
2
log CTLA4浓度(μg/ml)

图5

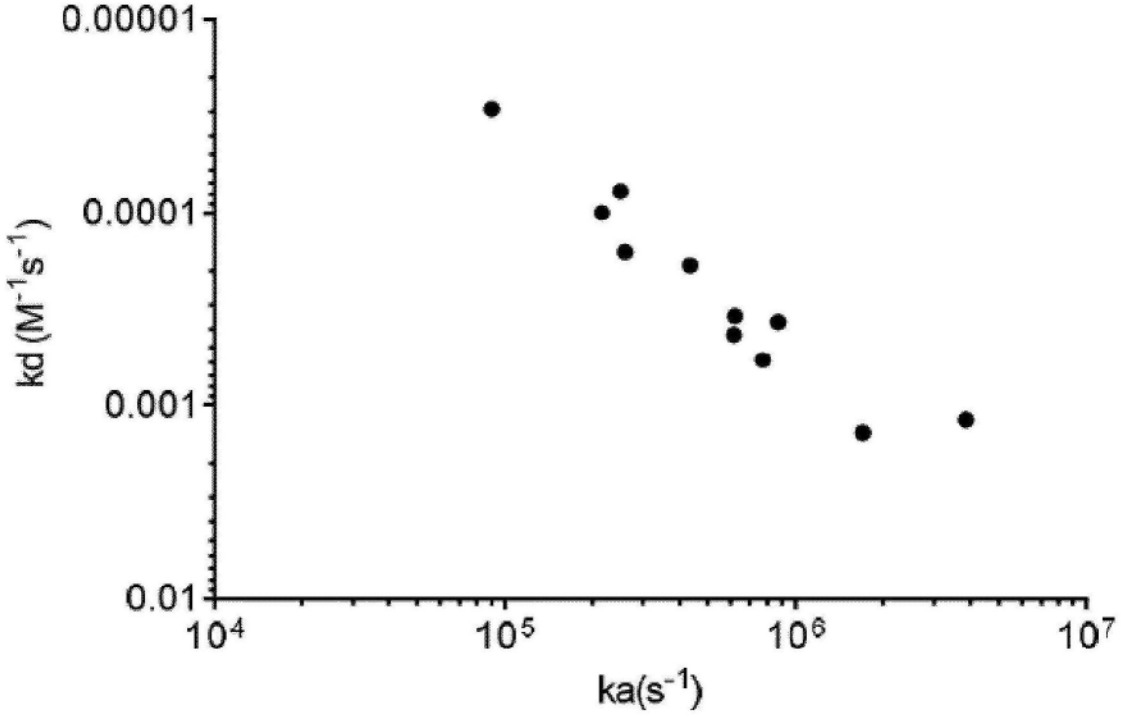

0.00001
0.0001
0.001
0.01
kd (M-1s-1)
10^4
10^5
10^6
10^7
ka(s-1)

图6

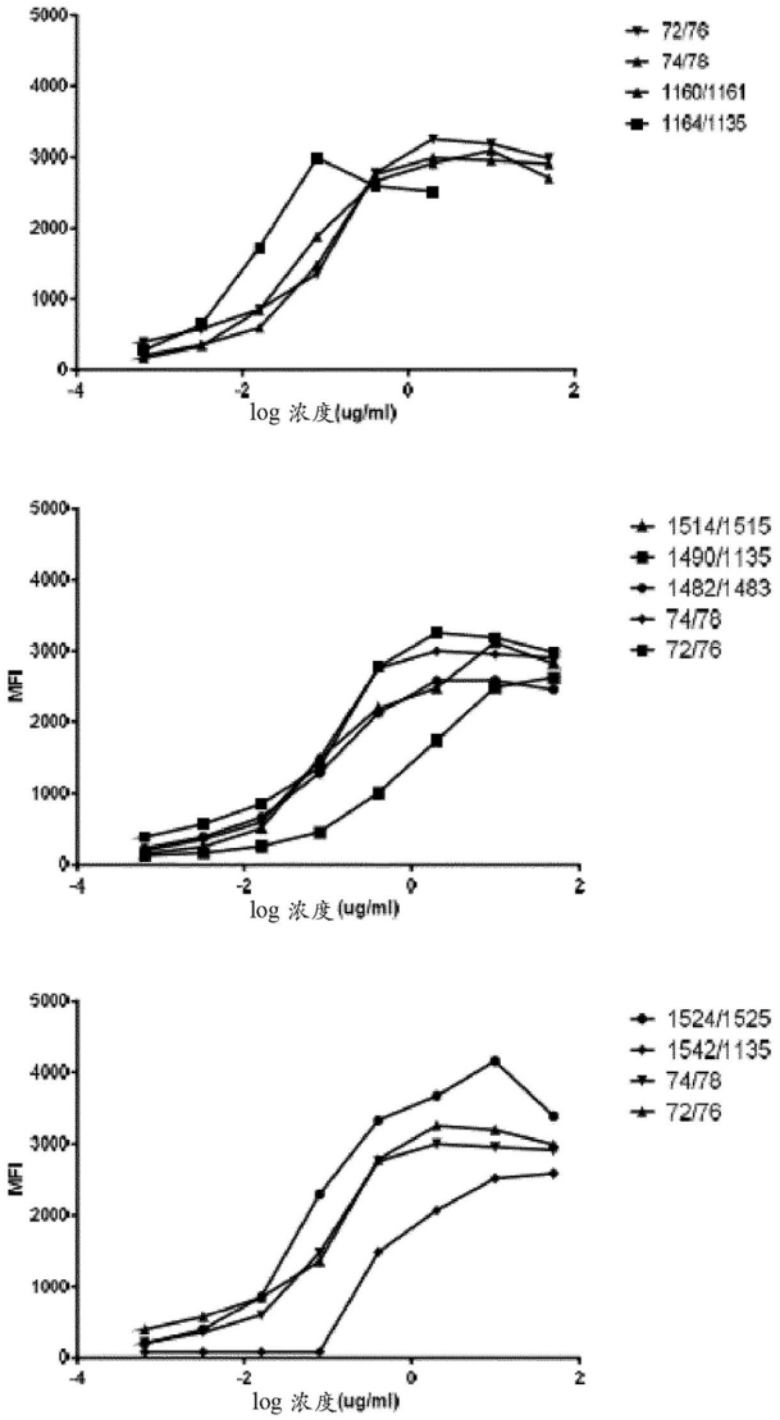

5000
4000
3000
2000
1000
0
-4
-2
0
2
log 浓度(ug/ml)
72/76
74/78
1160/1161
1164/1135
MFI
1514/1515
1490/1135
1482/1483
74/78
72/76
1524/1525
1542/1135
74/78
72/76

图7

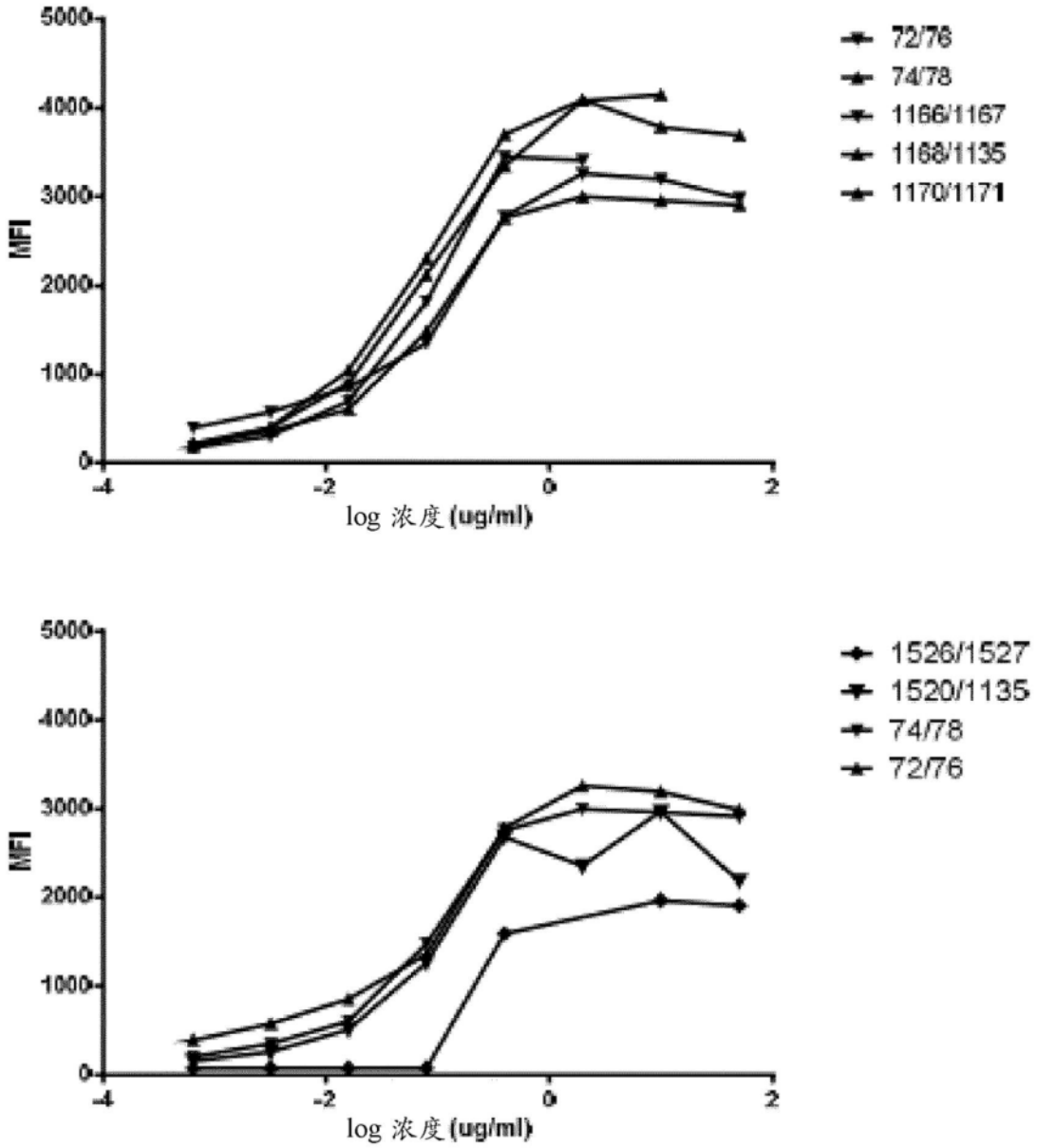

5000
4000
3000
2000
1000
0
MFI
-4
-2
0
2
log 浓度(ug/ml)
72/76
74/78
1166/1167
1168/1135
1170/1171
5000
4000
3000
2000
1000
0
MFI
-4
-2
0
2
log 浓度(ug/ml)
1526/1527
1520/1135
74/78
72/76

图7(续)

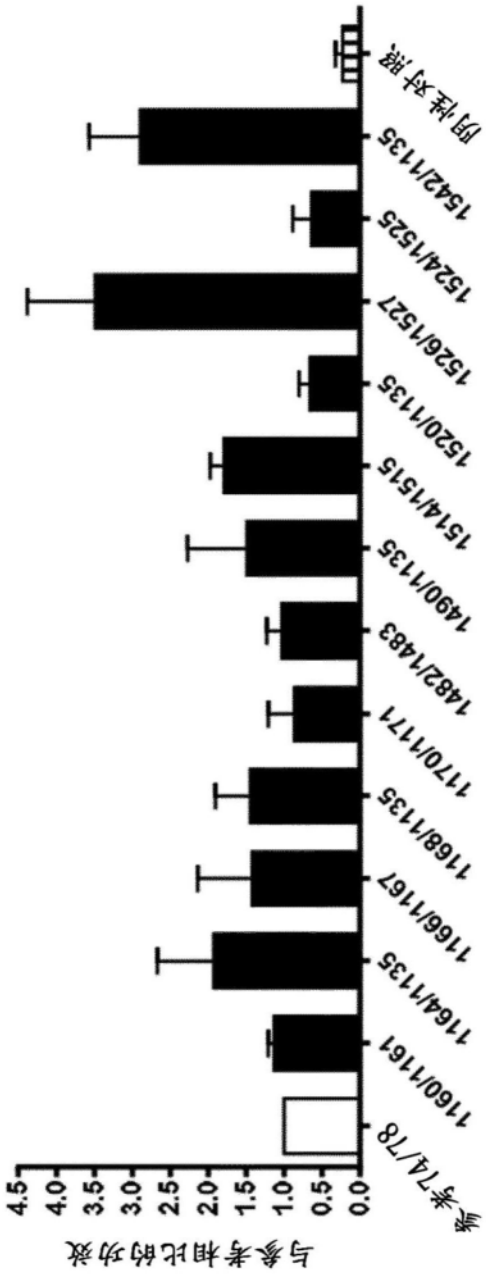

与参考相比的功效
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
编号74/78
1160/1161
1164/1135
1166/1167
1168/1135
1170/1171
1482/1483
1490/1135
1514/1515
1520/1135
1526/1527
1524/1525
1542/1135
阴性对照

图8

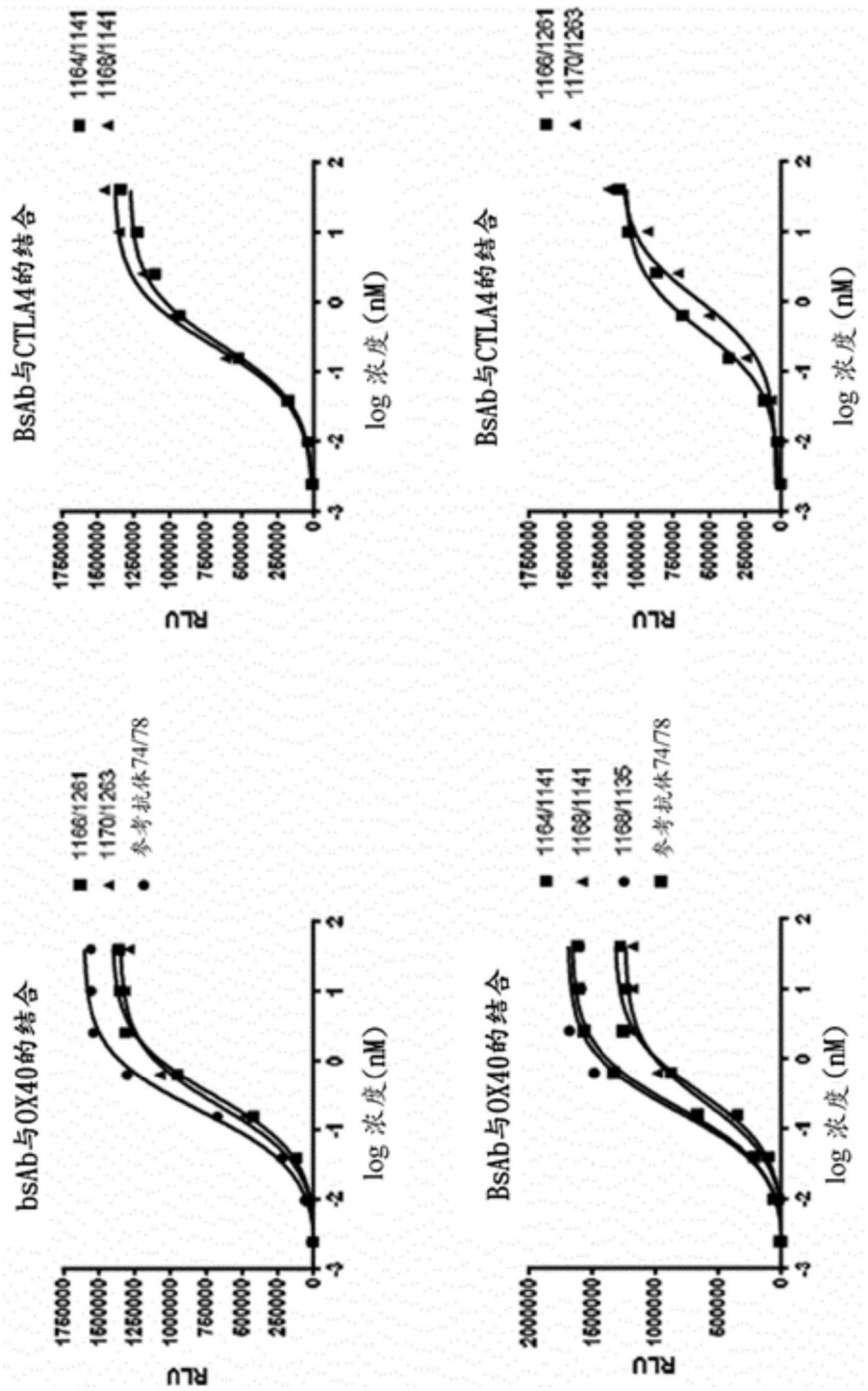

bsAb与OX40的结合
1166/1261
1170/1263
参考抗体74/78
RLU
log 浓度 (nM)
BsAb与OX40的结合
1164/1141
1168/1141
1168/1135
参考抗体74/78
RLU
log 浓度 (nM)
BsAb与CTLA4的结合
1164/1141
1168/1141
RLU
log 浓度 (nM)
BsAb与CTLA4的结合
1166/1261
1170/1263
RLU
log 浓度 (nM)

图9

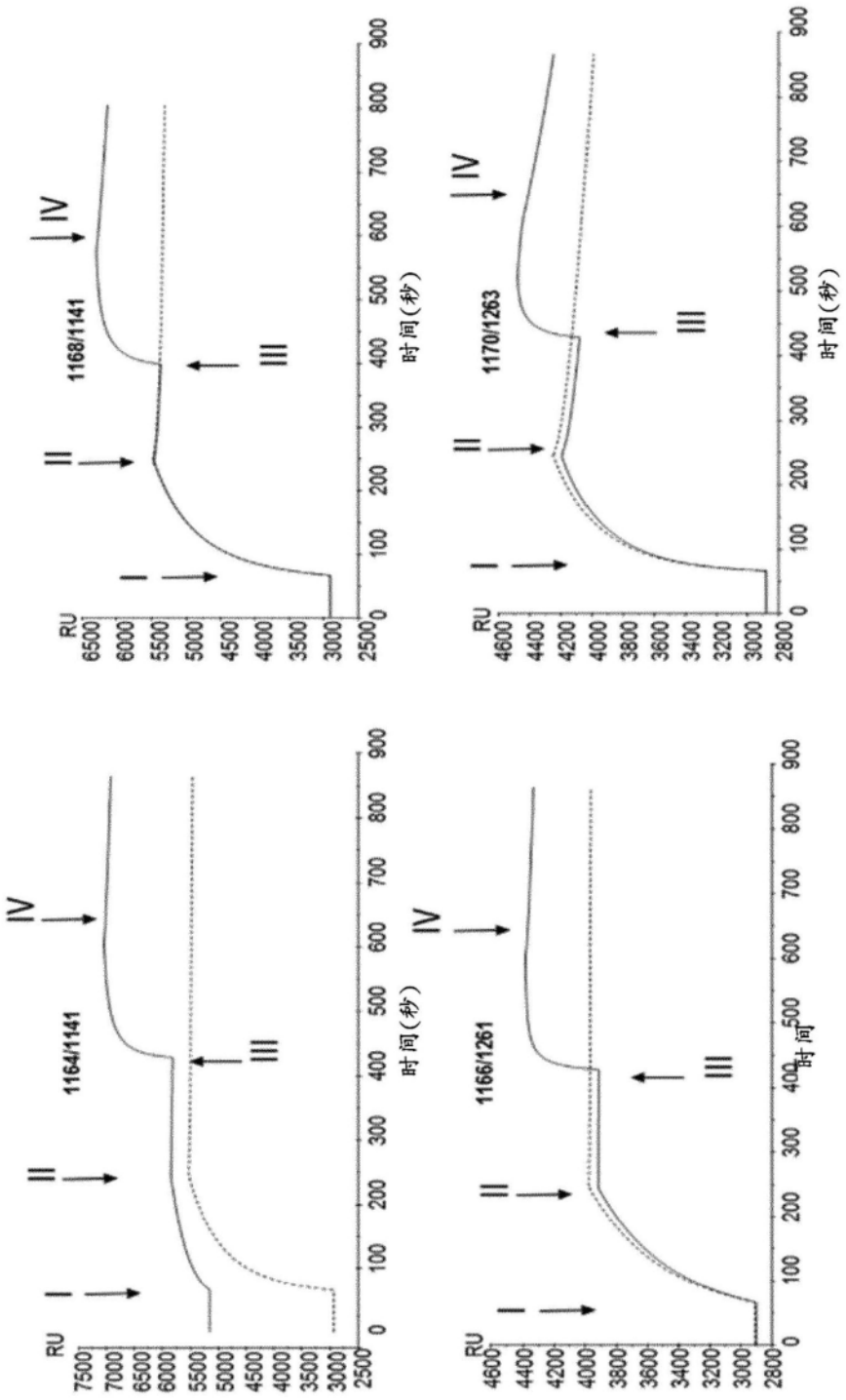


图10

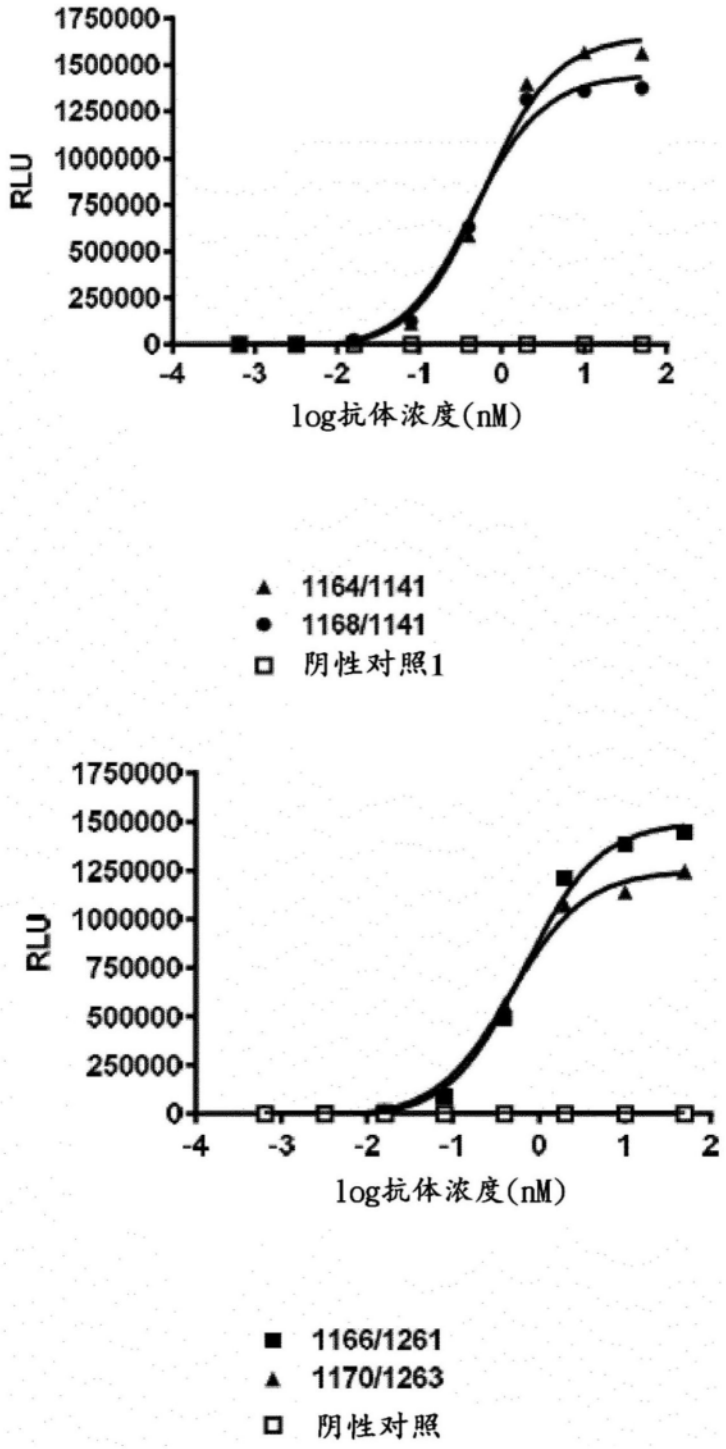

1750000
1500000
1250000
1000000
750000
500000
250000
0
RLU
-4
-3
-2
-1
0
1
2
log抗体浓度(nM)
1164/1141
1168/1141
阴性对照1
1750000
1500000
1250000
1000000
750000
500000
250000
0
RLU
-4
-3
-2
-1
0
1
2
log抗体浓度(nM)
1166/1261
1170/1263
阴性对照

图11

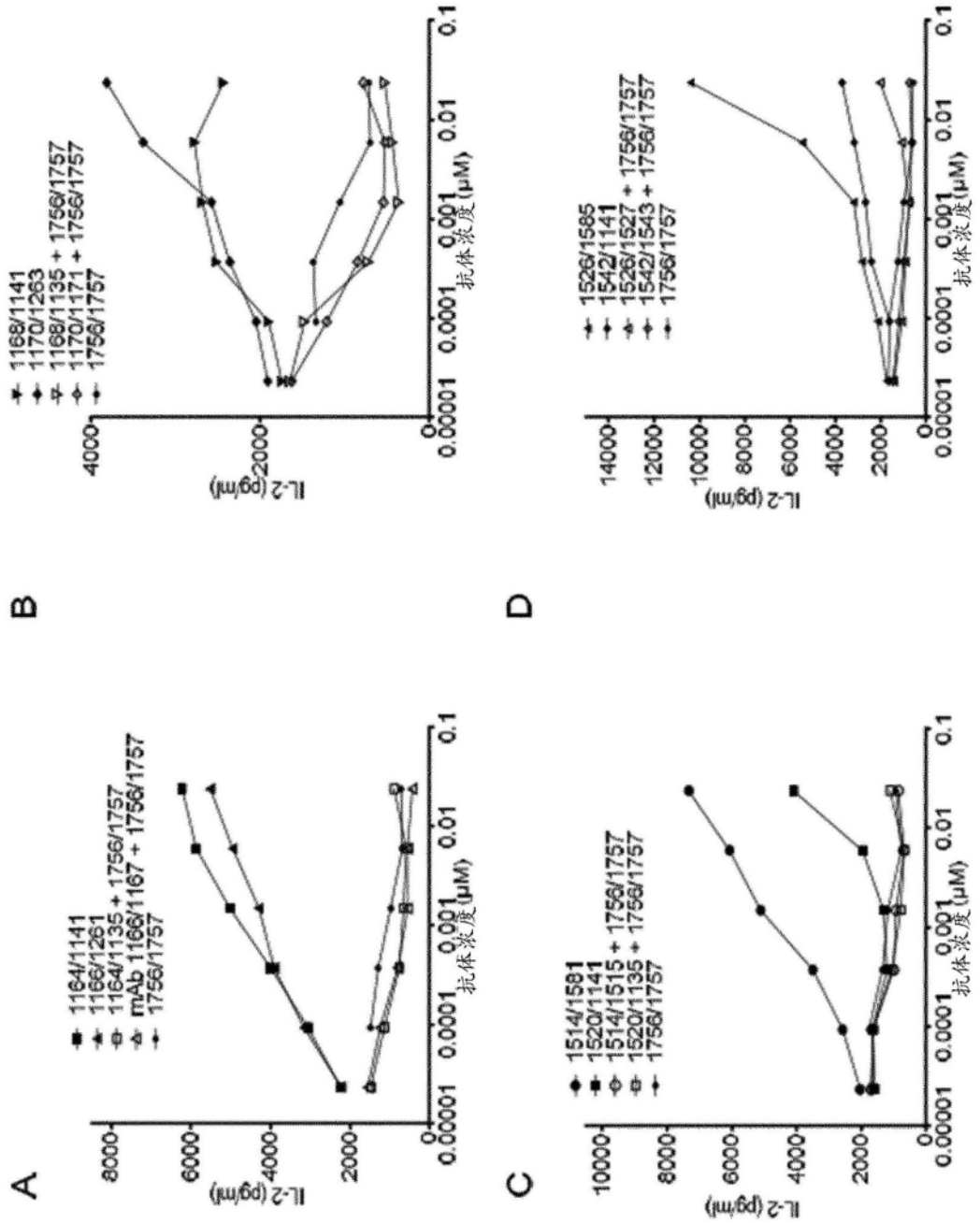

A
1164/1141
1166/1261
1164/1135 + 1756/1757
mAb 1166/1167 + 1756/1757
1756/1757
IL-2 (pg/ml)
8000
6000
4000
2000
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
抗体浓度(μM)
B
1168/1141
1170/1263
1168/1135 + 1756/1757
1170/1171 + 1756/1757
1756/1757
IL-2 (pg/ml)
4000
2000
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
抗体浓度(μM)
C
1514/1581
1520/1141
1514/1515 + 1756/1757
1520/1135 + 1756/1757
1756/1757
IL-2 (pg/ml)
10000
8000
6000
4000
2000
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
抗体浓度(μM)
D
1526/1585
1542/1141
1526/1527 + 1756/1757
1542/1543 + 1756/1757
1756/1757
IL-2 (pg/ml)
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
抗体浓度(μM)

图12

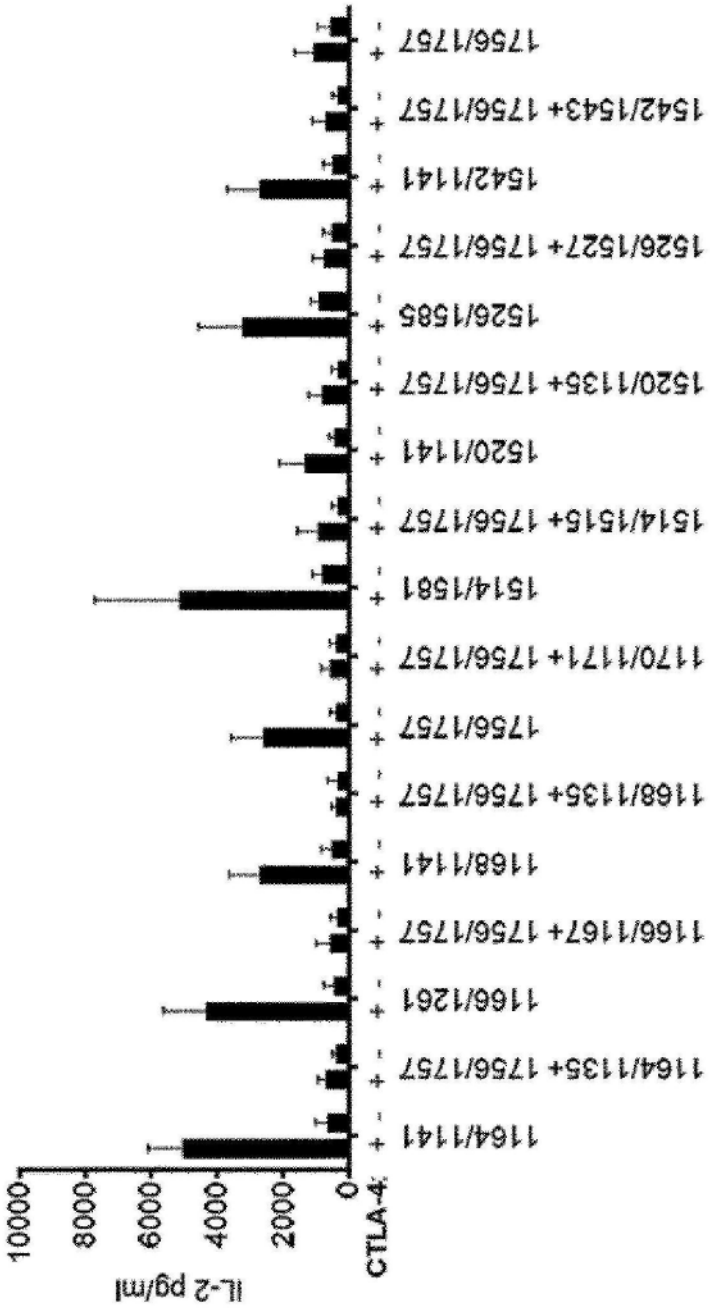

IL-2 pg/ml
10000
8000
6000
4000
2000
0
CTLA-4
1164/1141
1164/1135+ 1756/1757
1166/1261
1166/1167+ 1756/1757
1168/1141
1168/1135+ 1756/1757
1756/1757
1170/1171+ 1756/1757
1514/1581
1514/1515+ 1756/1757
1520/1141
1520/1135+ 1756/1757
1526/1585
1526/1527+ 1756/1757
1542/1141
1542/1543+ 1756/1757
1756/1757

图13

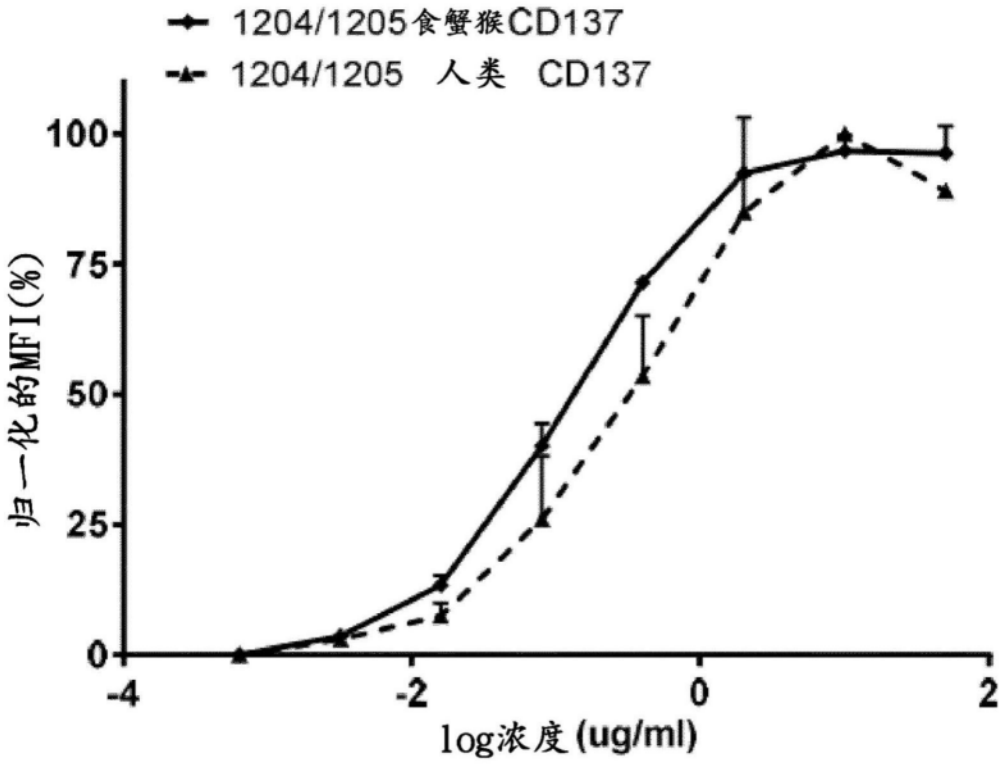

1204/1205食蟹猴CD137
1204/1205 人类 CD137
归一化的MFI(%)
100
75
50
25
0
-4
-2
0
2
log浓度(ug/ml)

图14

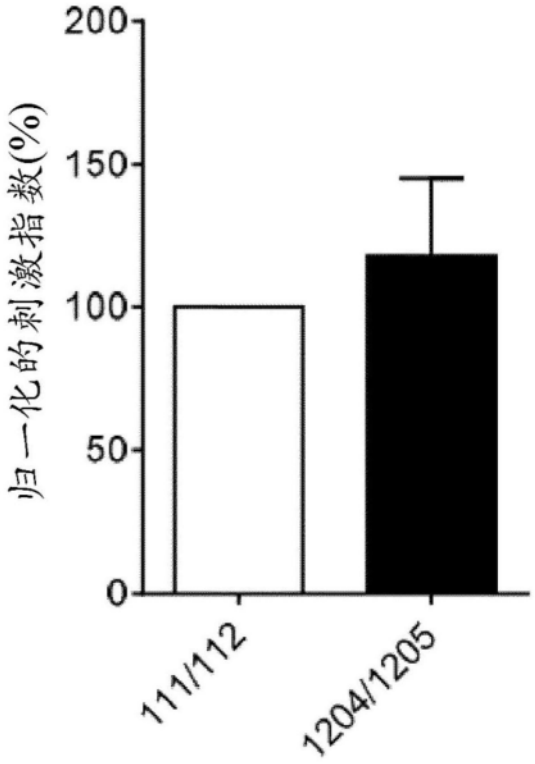
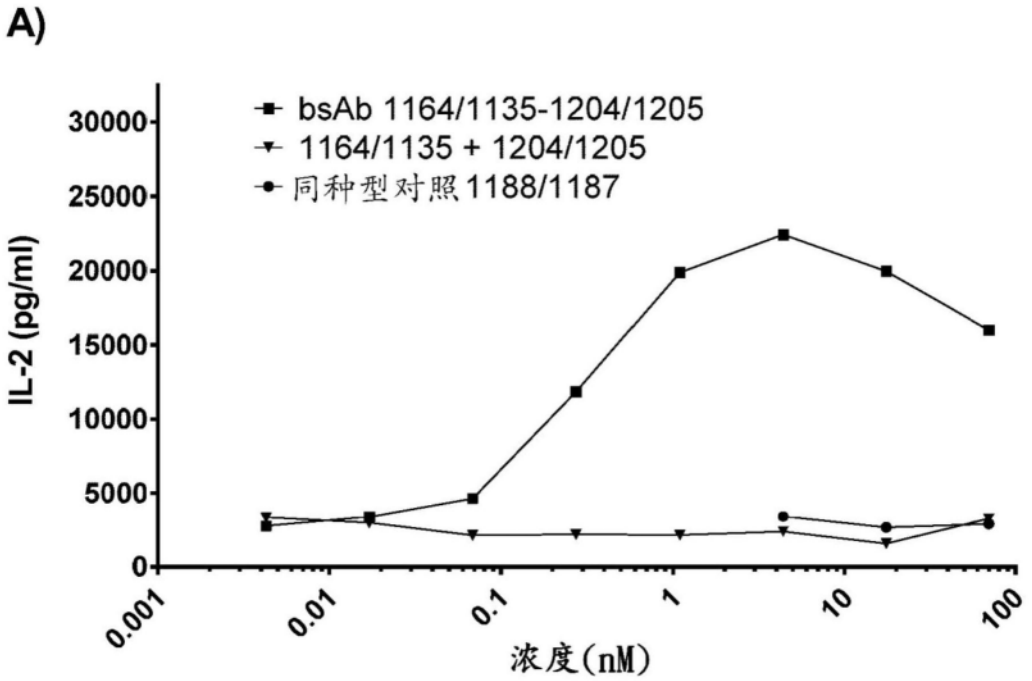

归一化的刺激指数(%)
200
150
100
50
0
111/112
1204/1205

图15


A)
bsAb 1164/1135-1204/1205
1164/1135 + 1204/1205
同种型对照1188/1187
IL-2 (pg/ml)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)

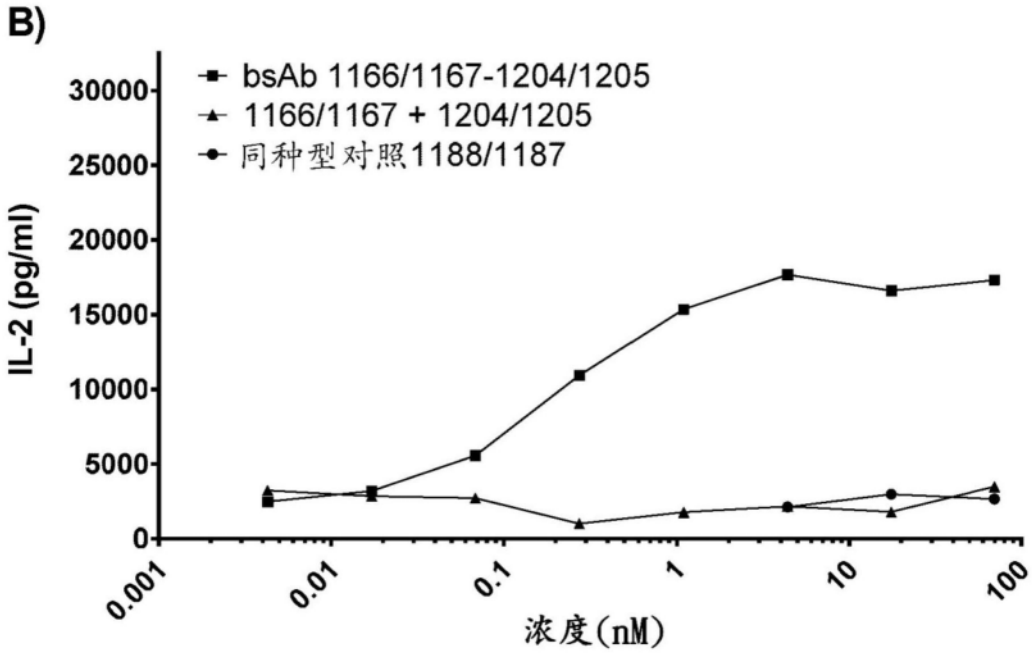
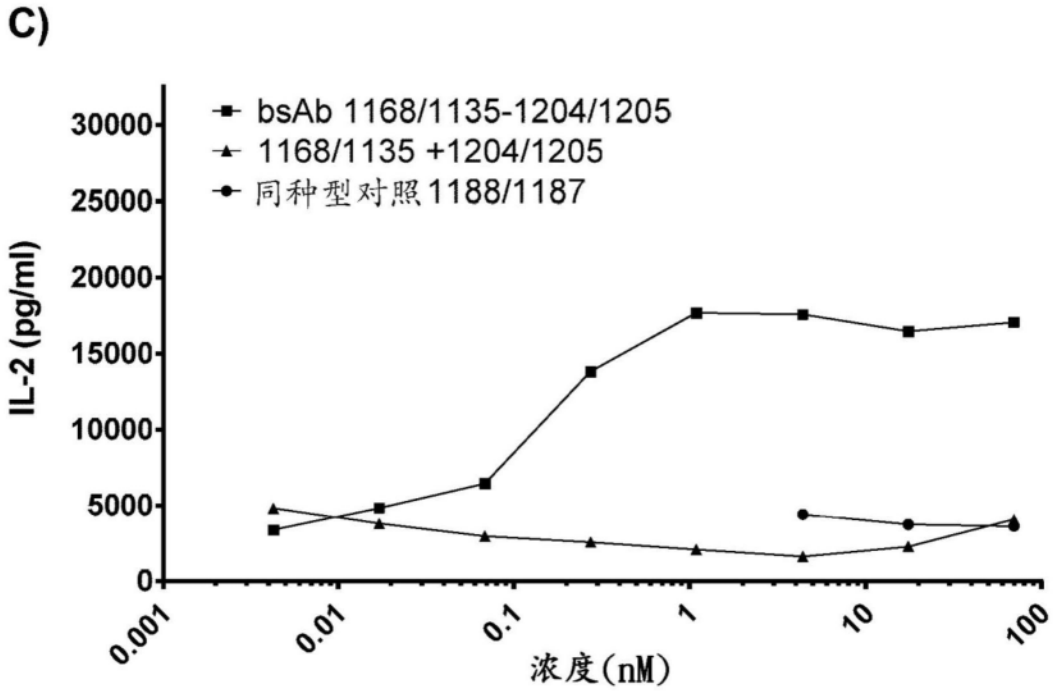

B)
bsAb 1166/1167-1204/1205
1166/1167 + 1204/1205
同种型对照1188/1187
IL-2 (pg/ml)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)

图16


C)
bsAb 1168/1135-1204/1205
1168/1135 +1204/1205
同种型对照1188/1187
IL-2 (pg/ml)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)

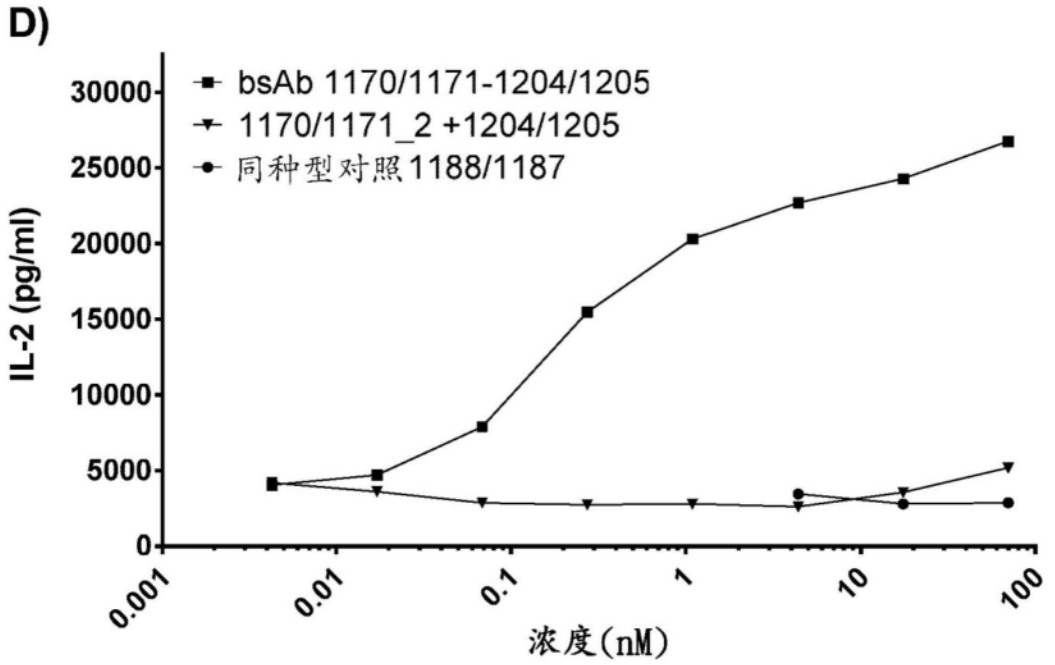
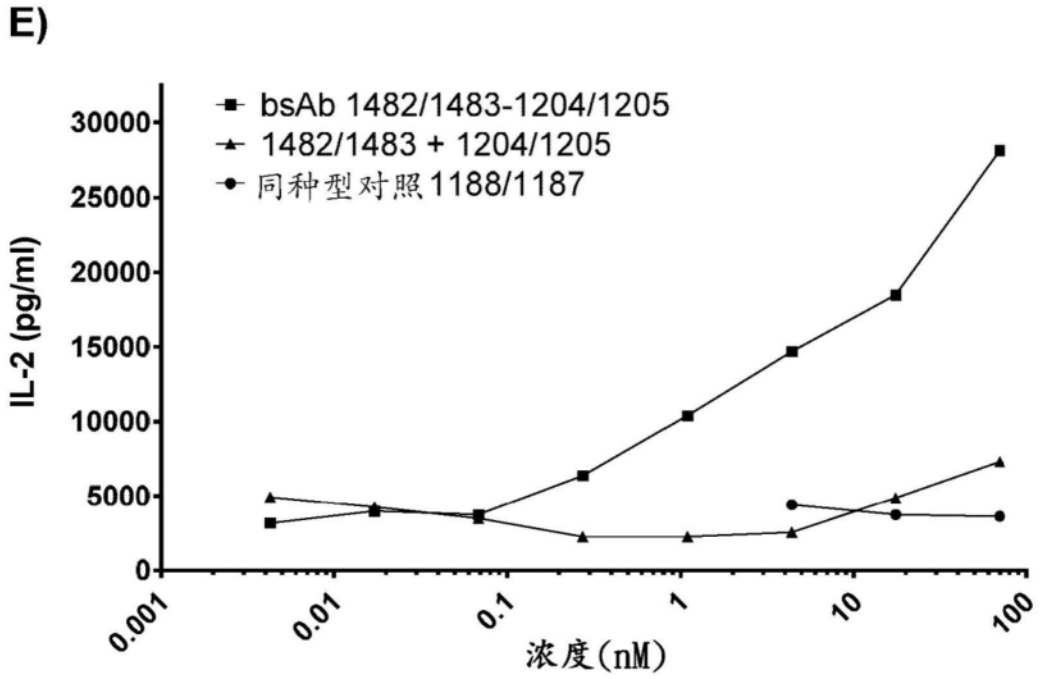

D)
bsAb 1170/1171-1204/1205
1170/1171_2 +1204/1205
同种型对照1188/1187
IL-2 (pg/ml)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)

图16(续)


E)
bsAb 1482/1483-1204/1205
1482/1483 + 1204/1205
同种型对照1188/1187
IL-2 (pg/ml)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)

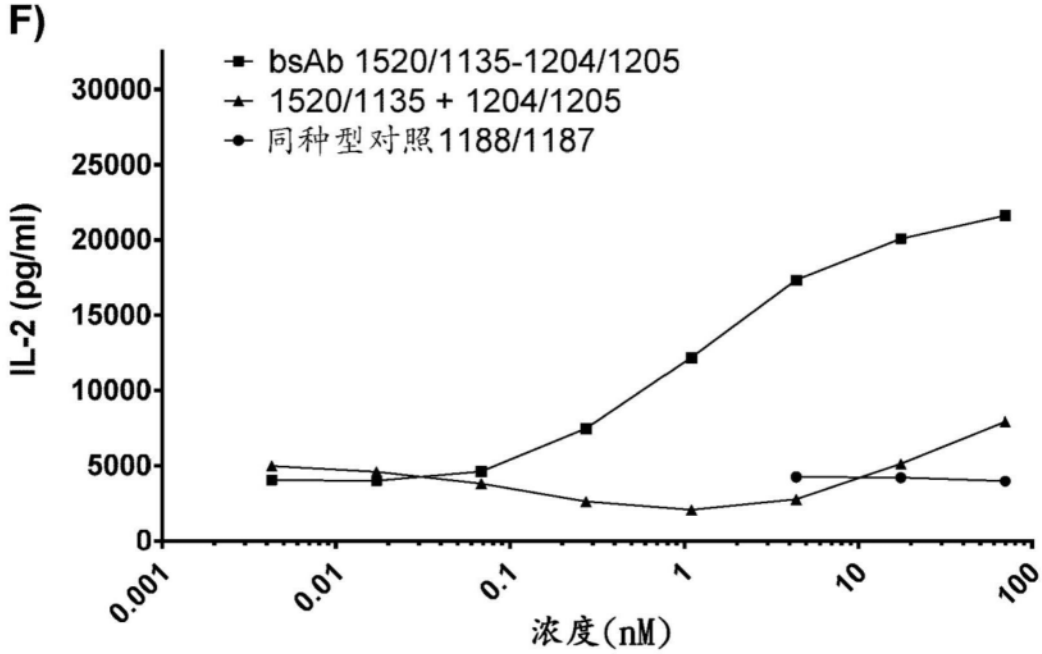
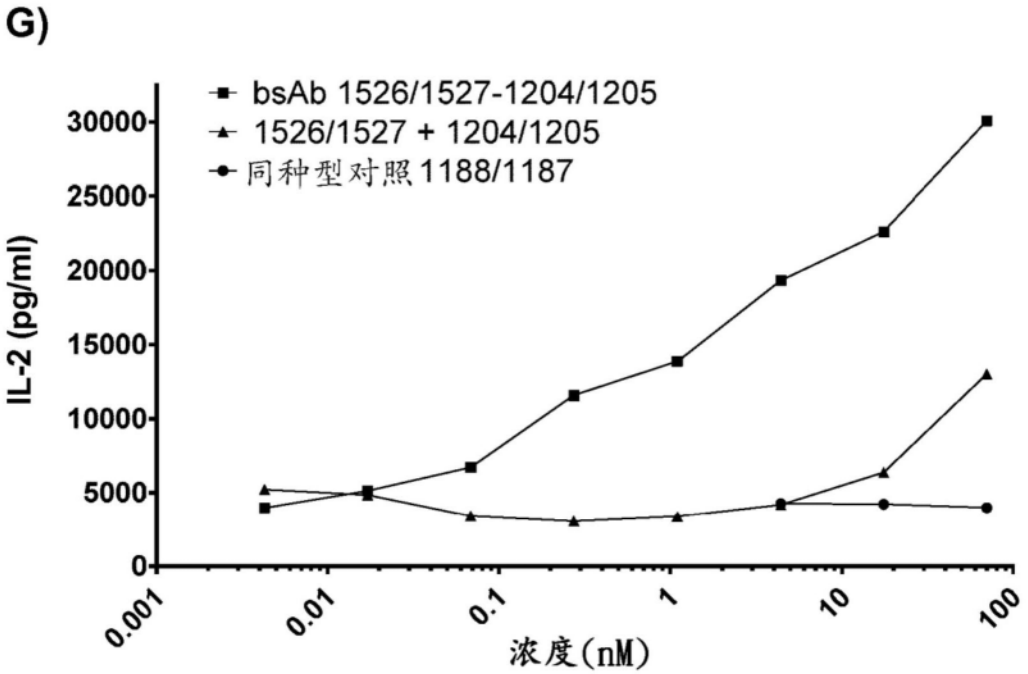

F)
bsAb 1520/1135-1204/1205
1520/1135 + 1204/1205
同种型对照1188/1187
IL-2 (pg/ml)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)

图16(续)


G)
bsAb 1526/1527-1204/1205
1526/1527 + 1204/1205
同种型对照1188/1187
IL-2 (pg/ml)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)

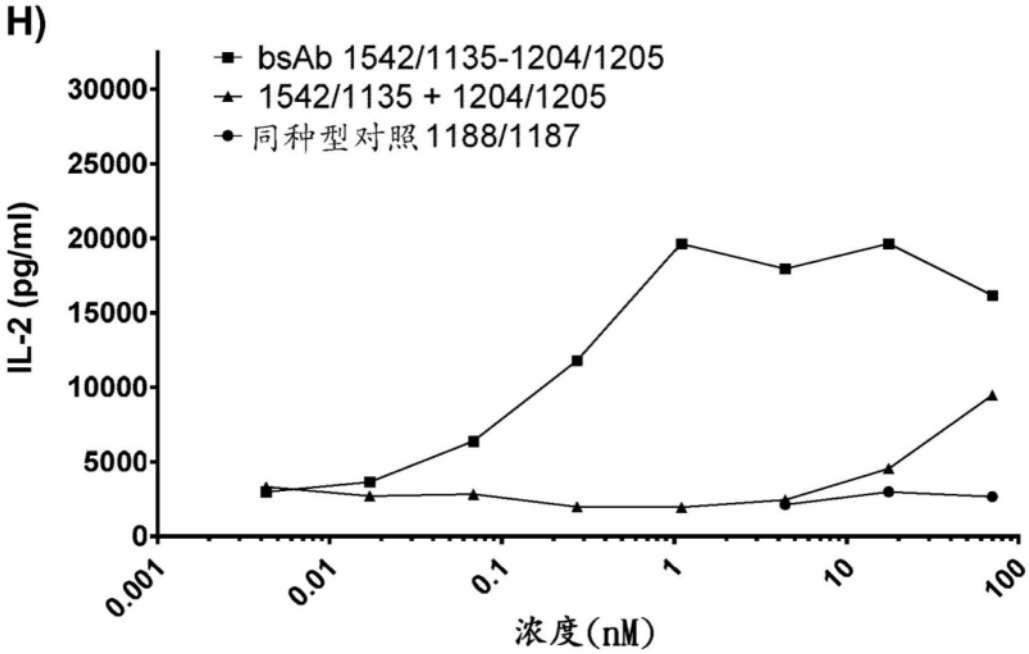
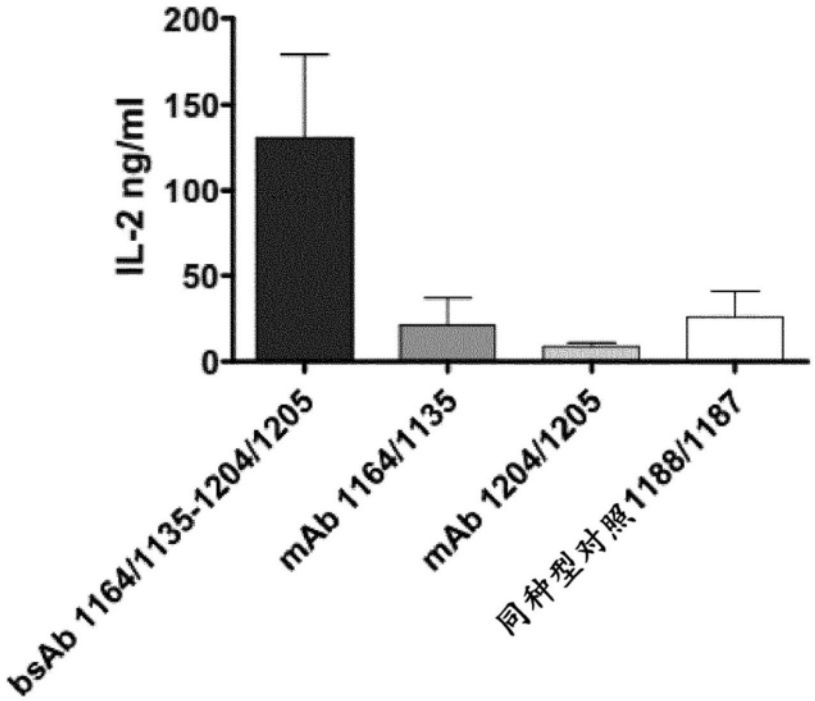

H)
bsAb 1542/1135-1204/1205
1542/1135 + 1204/1205
同种型对照1188/1187
IL-2 (pg/ml)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)

图16(续)


200
150
100
50
0
IL-2 ng/ml
bsAb 1164/1135-1204/1205
mAb 1164/1135
mAb 1204/1205
同种型对照1188/1187

浓度：1 nM

图17

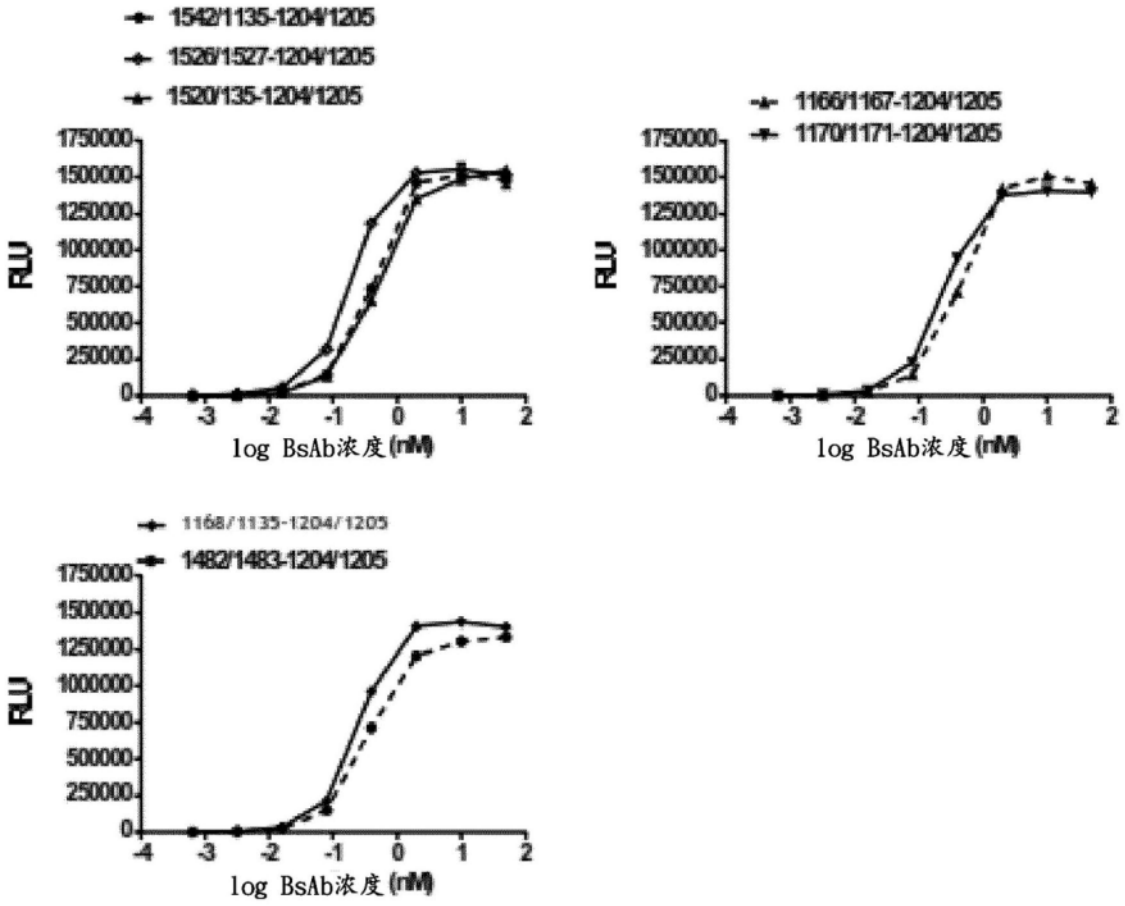

1542/1135-1204/1205
1526/1527-1204/1205
1520/135-1204/1205
RLU
1750000
1500000
1250000
1000000
750000
500000
250000
0
-4 -3 -2 -1 0 1 2
log BsAb浓度(nM)
1166/1167-1204/1205
1170/1171-1204/1205
RLU
log BsAb浓度(nM)
1168/1135-1204/1205
1482/1483-1204/1205
RLU
log BsAb浓度(nM)

图18

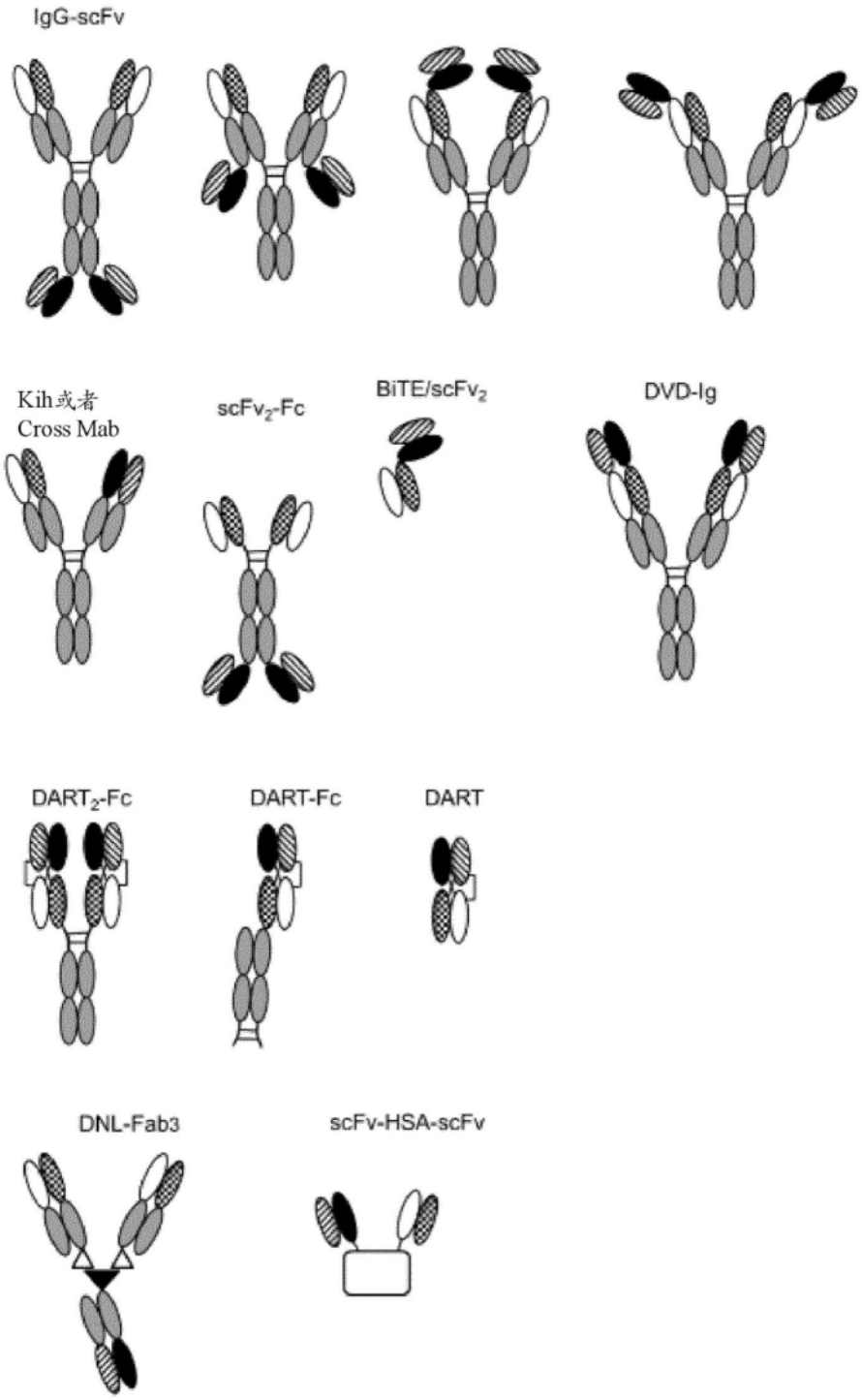

IgG-scFv
Kih或者
Cross Mab
scFv2-Fc
BiTE/scFv2
DVD-Ig
DART2-Fc
DART-Fc
DART
DNL-Fab3
scFv-HSA-scFv

图19

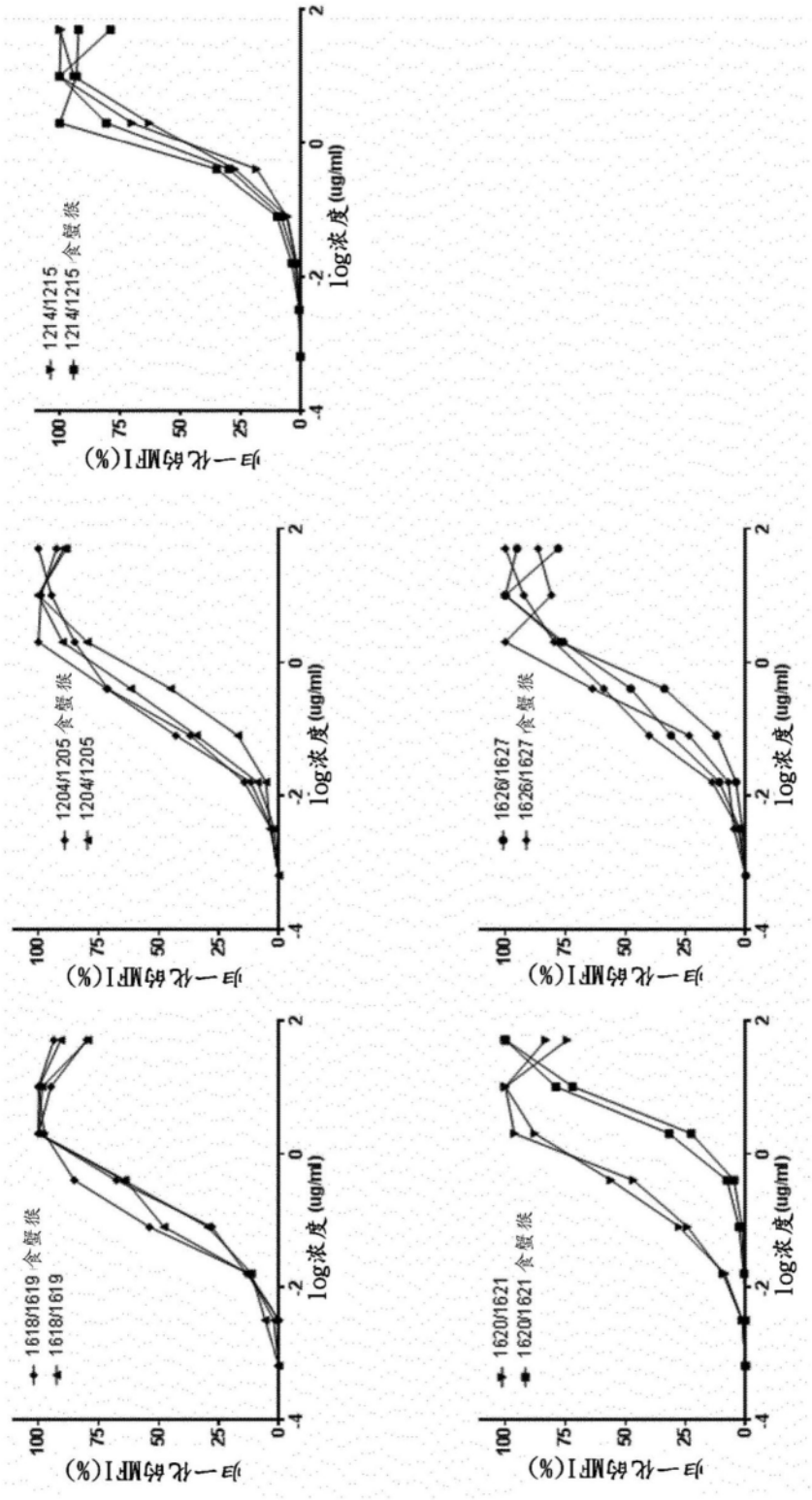

1618/1619
1618/1619 食蟹猴
1204/1205
1204/1205 食蟹猴
1214/1215
1214/1215 食蟹猴
1620/1621
1620/1621 食蟹猴
1626/1627
1626/1627 食蟹猴
归一化的MFI(%)
log浓度(ug/ml)
100
75
50
25
0
-4
-2
0
2

图20

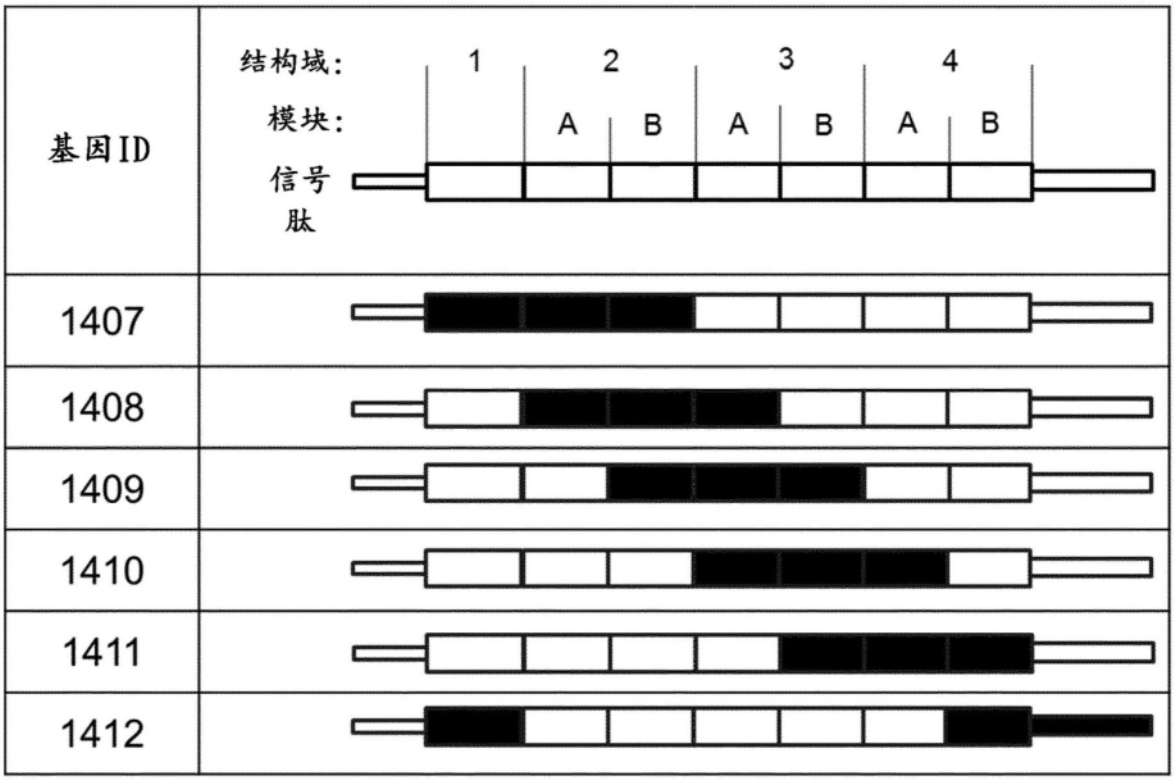


图21

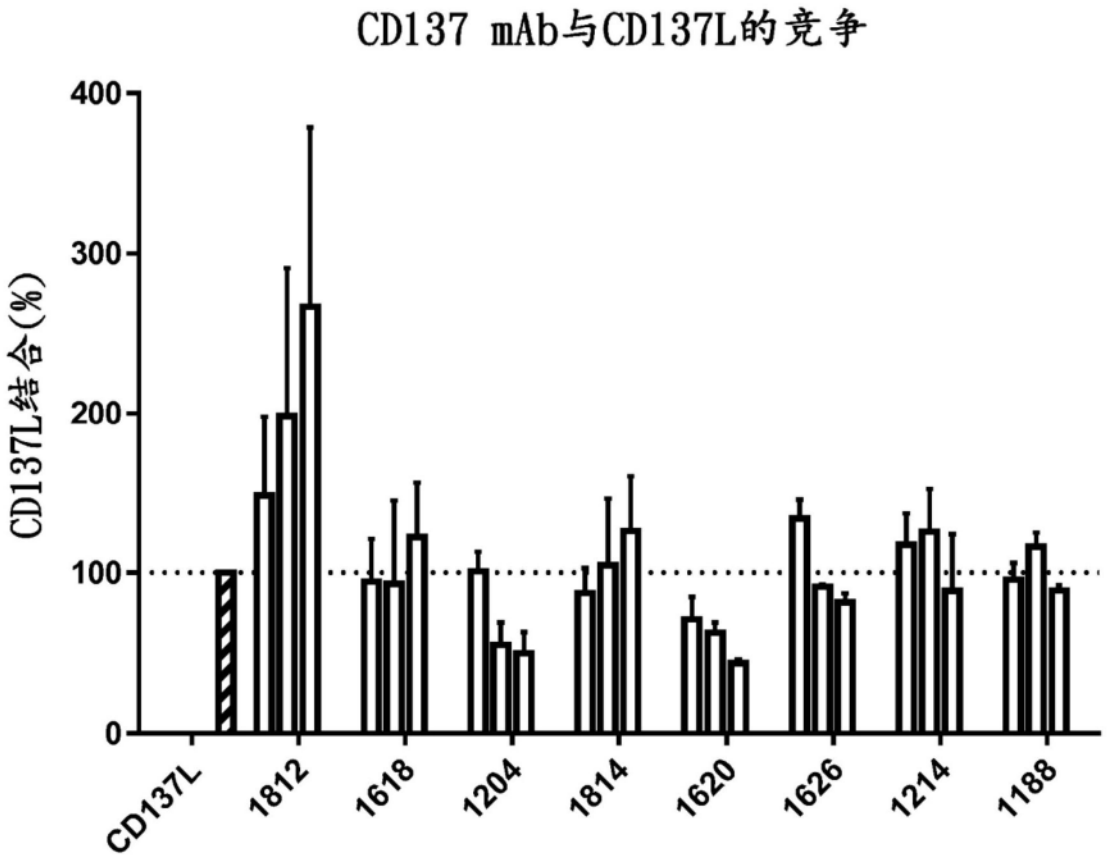

CD137 mAb与CD137L的竞争
CD137L结合(%)
400
300
200
100
0
CD137L
1812
1618
1204
1814
1620
1626
1214
1188

图22

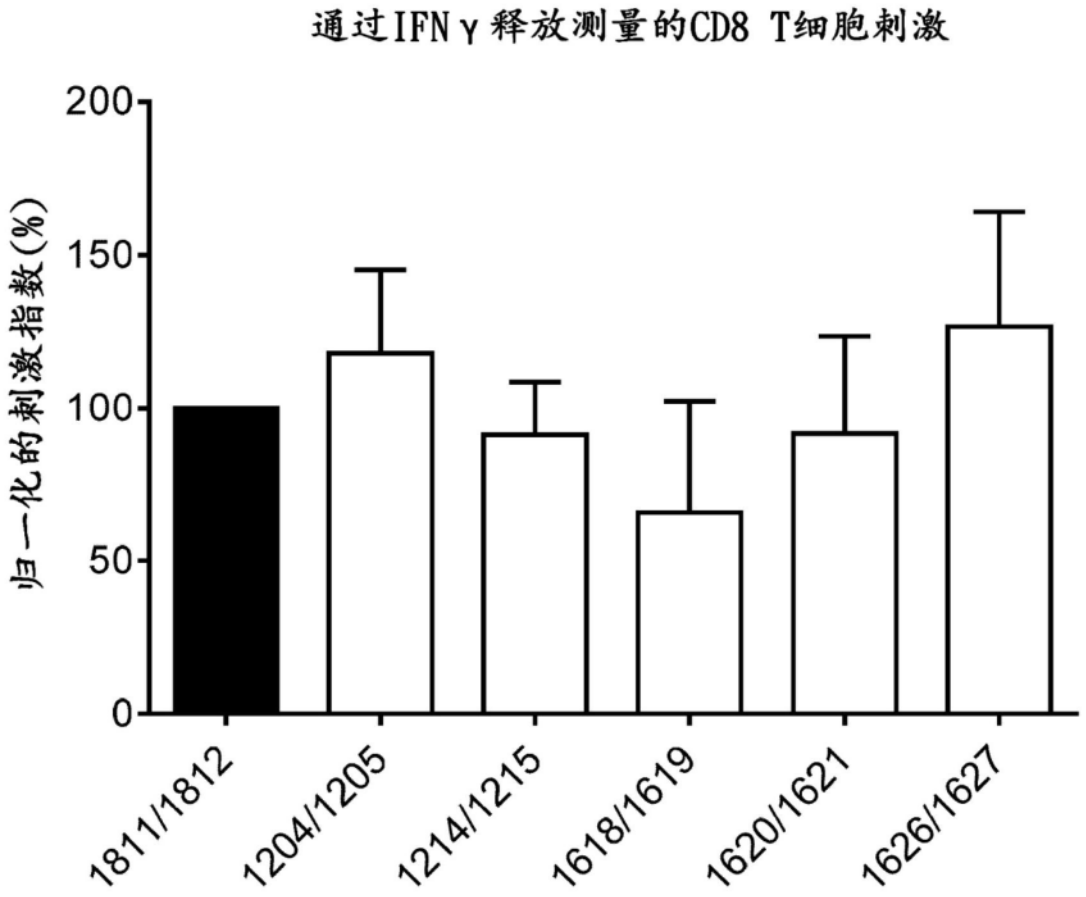

通过IFNγ释放测量的CD8 T细胞刺激
归一化的刺激指数(%)
200
150
100
50
0
1811/1812
1204/1205
1214/1215
1618/1619
1620/1621
1626/1627

图23

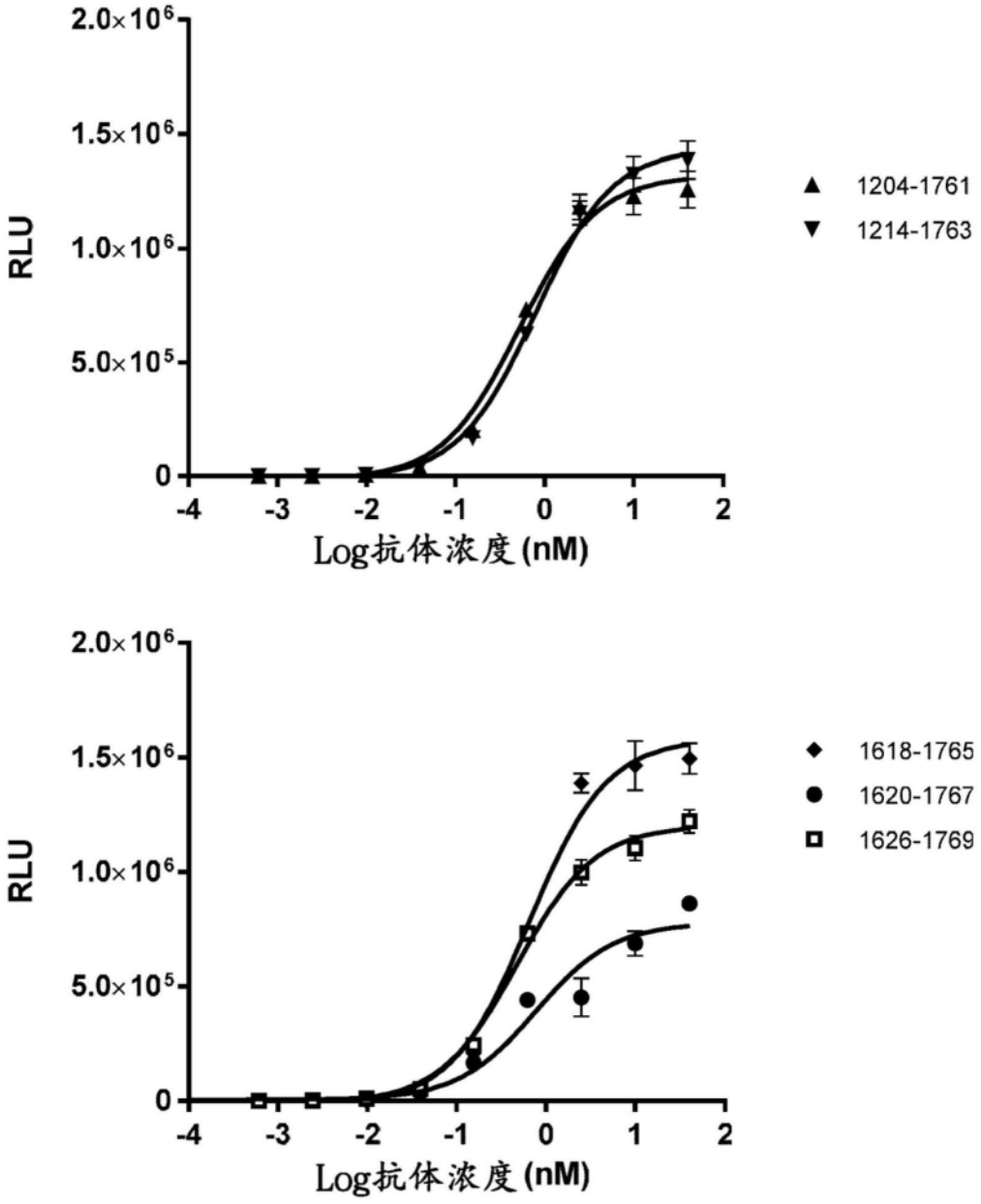

2.0×10⁶
1.5×10⁶
1.0×10⁶
5.0×10⁵
0
RLU
-4
-3
-2
-1
0
1
2
Log抗体浓度(nM)
1204-1761
1214-1763
1618-1765
1620-1767
1626-1769

图24

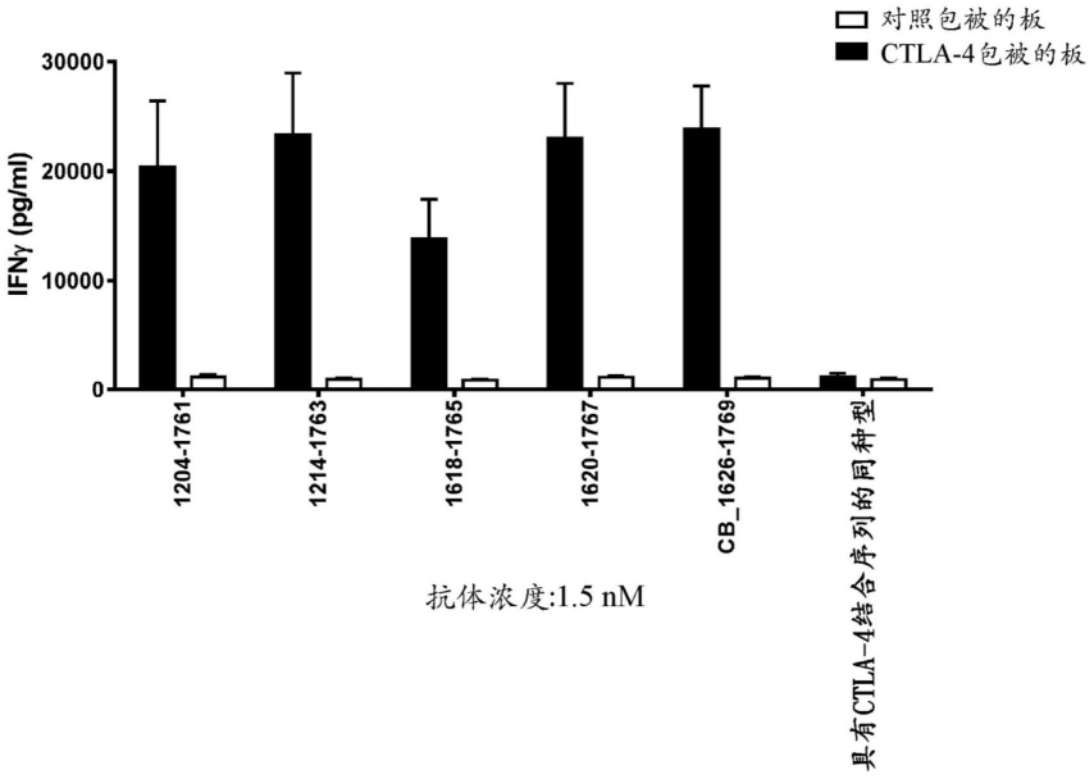

对照包被的板
CTLA-4包被的板
IFNγ (pg/ml)
30000
20000
10000
0
1204-1761
1214-1763
1618-1765
1620-1767
CB_1626-1769
具有CTLA-4结合序列的同种型
抗体浓度:1.5 nM

图25

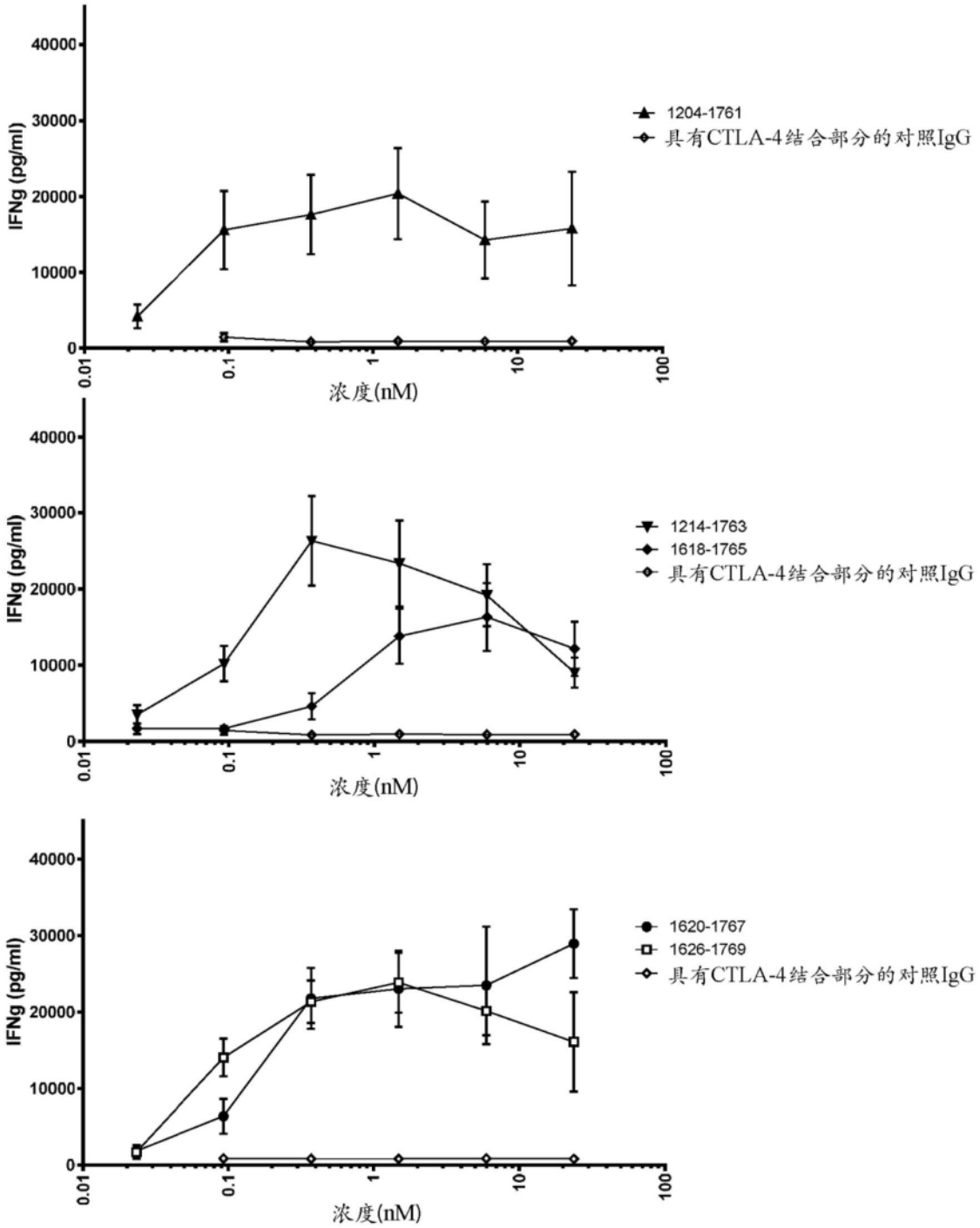

IFNg (pg/ml)
40000
30000
20000
10000
0
0.01
0.1
1
10
100
浓度(nM)
1204-1761
具有CTLA-4结合部分的对照IgG
1214-1763
1618-1765
具有CTLA-4结合部分的对照IgG
1620-1767
1626-1769
具有CTLA-4结合部分的对照IgG

图26

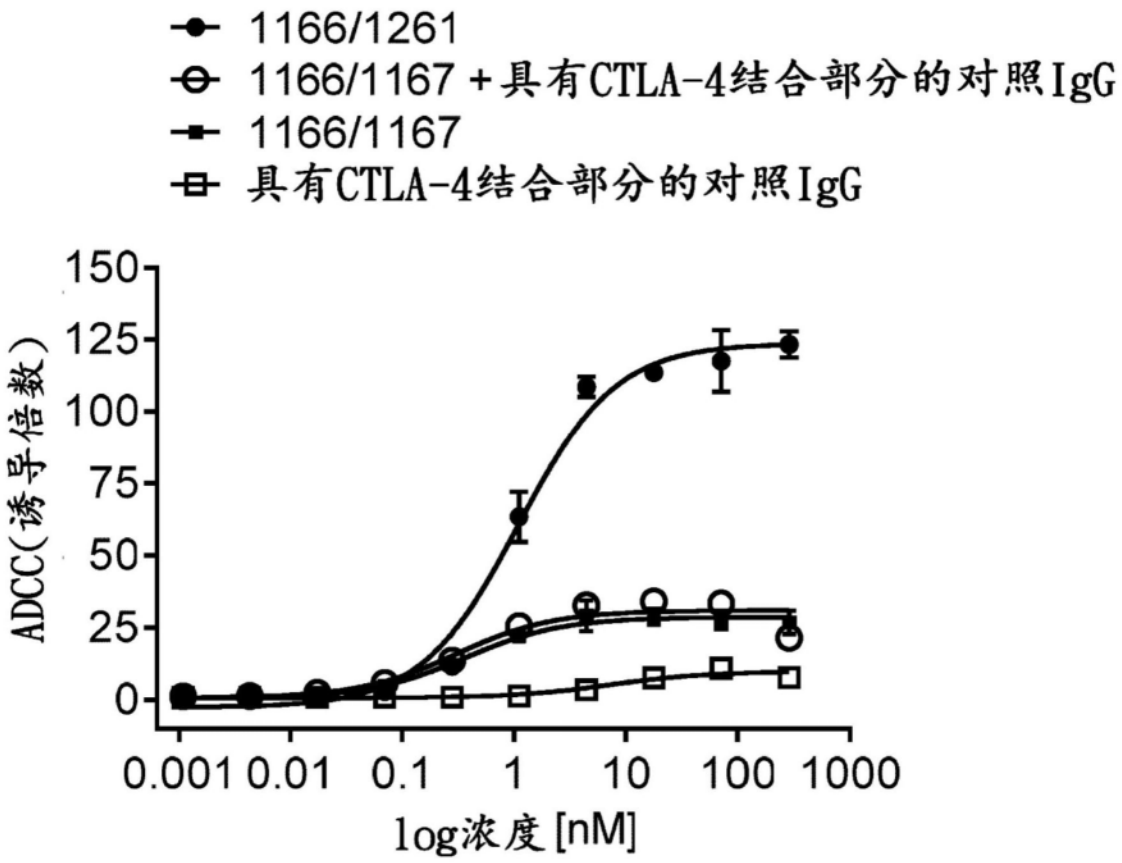

1166/1261
1166/1167 + 具有CTLA-4结合部分的对照IgG
1166/1167
具有CTLA-4结合部分的对照IgG
ADCC(诱导倍数)
150
125
100
75
50
25
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
log浓度 [nM]

图27

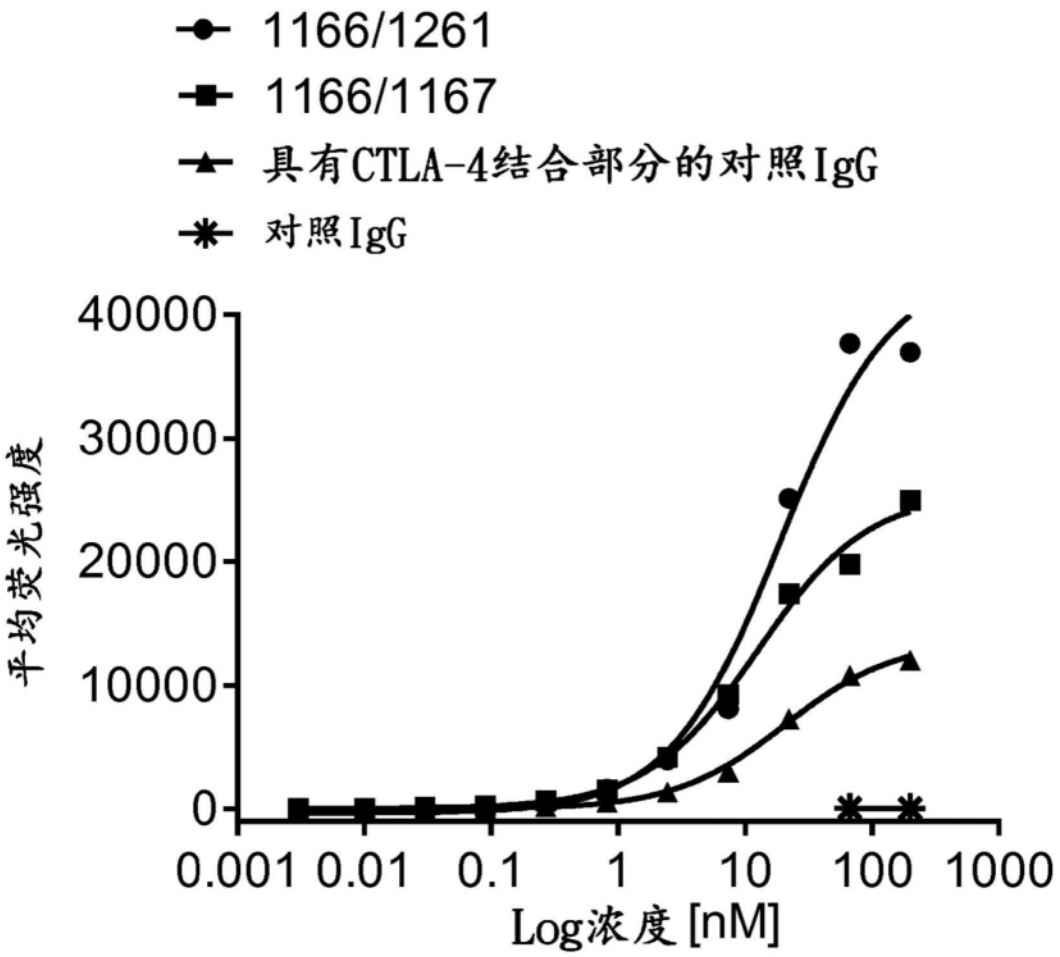

1166/1261
1166/1167
具有CTLA-4结合部分的对照IgG
对照IgG
平均荧光强度
40000
30000
20000
10000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
Log浓度 [nM]

图28

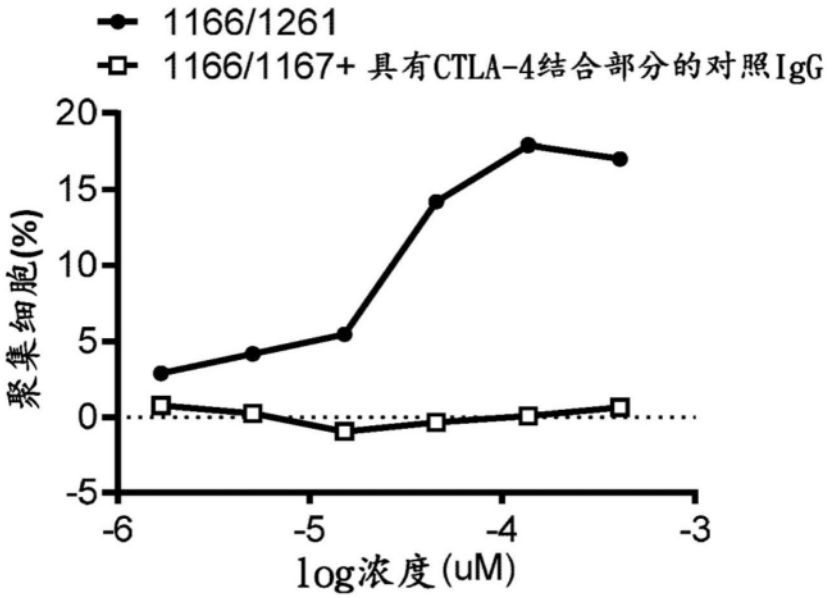

1166/1261
1166/1167+ 具有CTLA-4结合部分的对照IgG
聚集细胞(%)
20
15
10
5
0
-5
-6
-5
-4
-3
log浓度(uM)

图29

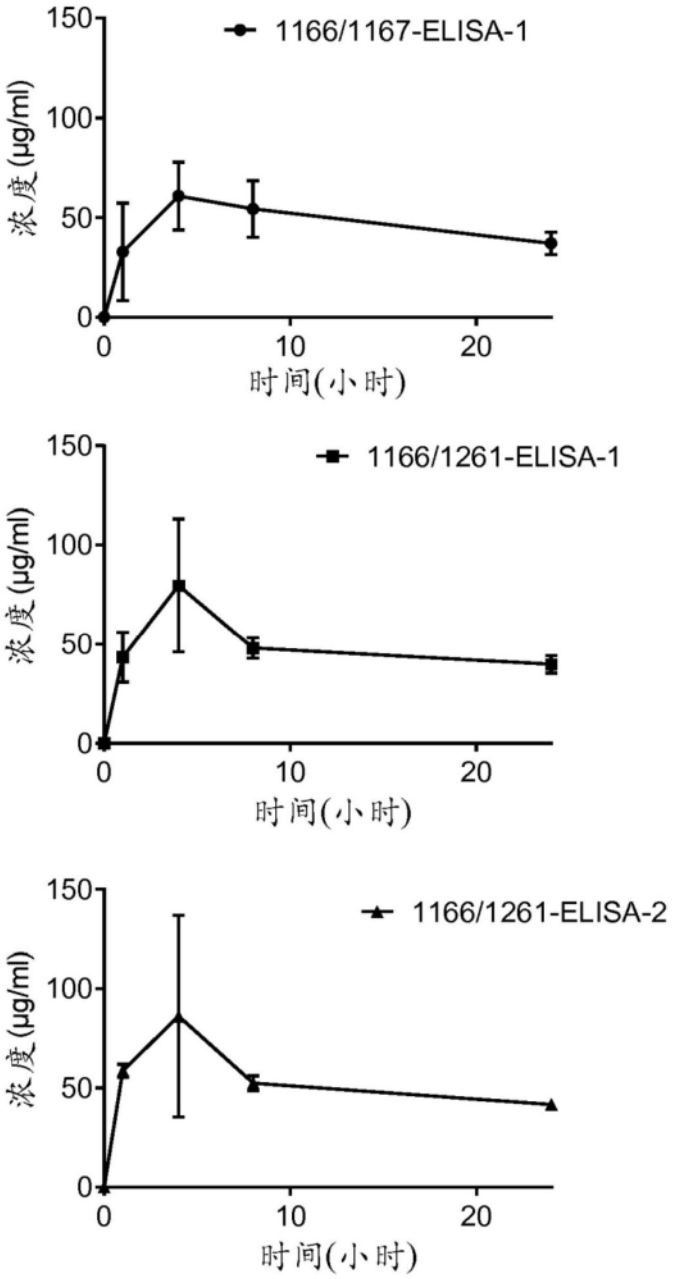

1166/1167-ELISA-1
浓度(μg/ml)
150
100
50
0
0
10
20
时间(小时)
1166/1261-ELISA-1
浓度(μg/ml)
150
100
50
0
0
10
20
时间(小时)
1166/1261-ELISA-2
浓度(μg/ml)
150
100
50
0
0
10
20
时间(小时)

图30

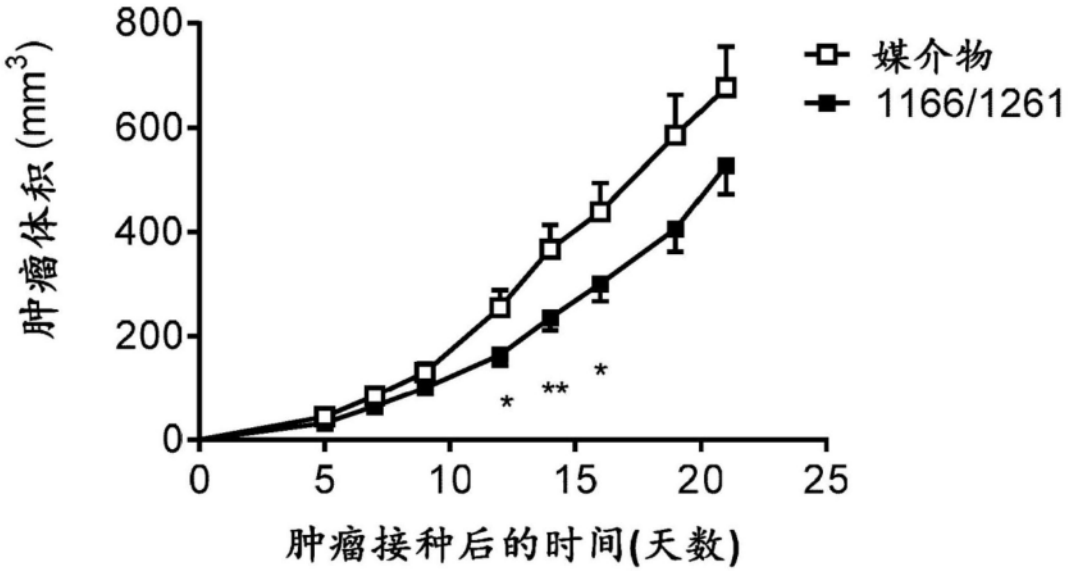

800
600
400
200
0
肿瘤体积 (mm3)
0
5
10
15
20
25
肿瘤接种后的时间(天数)
*
**
*
媒介物
1166/1261

图31