



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113773388 B

(45) 授权公告日 2025.03.11

(21) 申请号 202111102059.8

(22) 申请日 2015.11.19

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113773388 A

(43) 申请公布日 2021.12.10

(30) 优先权数据
62/083,056 2014.11.21 US

(62) 分案原申请数据
201580063448.0 2015.11.19

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 N·伦贝格 A·J·科曼
B·C·巴恩哈特 A·P·亚姆尼克
M·斯里尼瓦桑 K·A·亨宁
M·雷 E·塞加 A·古迪纳夫
M·N·尤雷孔克尔 陈国栋
J·萨克 R·黄 M·J·科比特

J·E·迈尔斯 L·施魏策尔
S·V·哈彻 黄海春 P·张

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理人 封新琴

(51) Int.Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 16/40 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 107001474 B, 2021.10.01

审查员 关维

权利要求书1页 说明书207页
序列表265页 附图87页

(54) 发明名称

抗CD73抗体及其用途

(57) 摘要

本发明提供经分离的单克隆抗体、具体而言人抗体,其以高亲和力结合人分化簇73(CD73)且抑制CD73的活性,并任选地介导抗体依赖性CD73内化。本发明亦提供编码本发明抗体的核酸分子、用于表达本发明抗体的表达载体、宿主细胞及方法。本发明亦提供包含本发明抗体的免疫偶联物、双特异性分子及药物组合物。本发明亦提供使用本发明抗体抑制表现CD73的肿瘤细胞生长的方法,包括治疗多种癌症的方法。

抗-CD73 CD73.4-1 VH

VH3 / 3-33
D6 / 6-13
JH3 / 3
1 Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S
CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TTC
52 L R L S C A A S G F T F S N Y G M
CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG
103 H W V R Q A P G K G L E W V A V I
CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA
154 L Y D G S N K Y Y F D S V K G R F
TTG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT CCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC
205 T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC
256 L R A E D T A V Y Y C A R G G S S
CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGG GGC AGC AGC
307 W Y F D S F D I W G Q G T M V T V
TGG TAC CCT GAT TCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGA ACA ATG GTC ACC GTC
358 S S
TCT TCA

1. 一种抗体,其结合人CD73且包含:
 - (a) 分别由SEQ ID NO:5、6和7组成的重链CDR1、CDR2和CDR3序列;和
 - (b) 分别由SEQ ID NO:13、14和15组成的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。
2. 根据权利要求1所述的抗体,其中所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区由如SEQ ID NO:135所示的氨基酸序列组成,并且所述轻链可变区由如SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列组成。
3. 根据权利要求1或2所述的抗体制备用于治疗结肠癌、肺癌或黑色素瘤的药物的用途。
4. 根据权利要求3所述的用途,其中施用一或多种其他治疗剂。
5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述其他治疗剂为免疫强化分子、抗CD39抗体或抗A2AR抗体。
6. 根据权利要求5所述的用途,其中所述免疫强化分子为PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、CTLA-4拮抗剂和/或LAG-3拮抗剂。

抗CD73抗体及其用途

[0001] 本申请是申请号为201580063448.0(申请日:2015年11月19日,发明名称:抗CD73抗体及其用途)的中国专利申请的分案申请。

[0002] 本申请主张于2014年11月21日提出申请的题为“Antibodies Against CD73 and Uses Thereof”的美国临时申请第62/083,056号的优先权,该申请的内容以引用方式并入本文中。

背景

[0003] 分化簇73 (CD73) (亦称为胞外-5'-核苷酸酶(胞外-5'NT, EC 3.1.3.5)) 系在大部分组织中发现、但尤其在內皮细胞及造血细胞亚组中表达的糖基-磷脂酰肌醇(GPI)连接的细胞表面酶(Resta等人, Immunol Rev 1998;161:95-109及Colgan等人, Prinergetic Signal 2006;2:351-60)。已知CD73催化细胞外核苷单磷酸盐去磷酸化成核苷,例如腺苷。腺苷是经广泛研究的经由若干受体(包括A1、A2A、A2B及A3)介导其生物效应的信号传导分子。已显示腺苷可调控许多癌症的增殖及迁移,且已显示腺苷可经由调控抗肿瘤T细胞而发挥免疫抑制效应(Zhang等人, Cancer Res 2010;70:6407-11)。

[0004] 已经报导CD73在许多不同癌症上表达,包括结肠癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、白血病、神经胶质瘤、神经胶母细胞瘤、黑色素瘤、甲状腺癌、食道癌、前列腺癌及乳腺癌(Jin等人, Cancer Res 2010;70:2245-55及Stagg等人, PNAS 2010;107:1547-52)。另外,癌症中的CD73表达与增加的增殖、迁移、新血管形成、侵袭力、转移及较短患者存活期相关。亦已提出CD73活性是乳头状甲状腺癌中的预后标记物。尽管已显示CD73可调控肿瘤细胞上的细胞-细胞及细胞-基质相互作用,但CD73表达及活性亦与减弱的T细胞反应相关且牵涉药物抵抗(Spychala等人, Pharmacol Ther 3000;87:161-73)。因此,CD73可以直接及间接方式二者调控癌症进展,凸显其作为新颖治疗靶的潜能。

[0005] 鉴于对靶向疾病(例如癌症)的改进策略的需求方兴未艾,通过多种机制调控肿瘤进展的方法以及调控CD73活性的方法及相关治疗剂是非常令人期望的。

发明内容

[0006] 本文提供特异性结合CD73、且具有期望的功能特性的分离抗体,例如单克隆抗体(其抗原结合部分),具体而言是人单克隆抗体。这些特性包括高亲和力结合至人CD73、结合至猴CD73(例如食蟹猴CD73)及抑制CD73酶活性的能力。本文所述的抗体可用于抑制肿瘤生长、减少腺苷产生、刺激免疫反应及检测样品中的CD73蛋白。

[0007] 在某些实施方案中,抗CD73抗体展现以下特性中的至少一者:

[0008] (a) 抑制CD73酶活性;

[0009] (b) 结合至食蟹猴CD73;

[0010] (c) 抗体介导的CD73内化至细胞(例如肿瘤细胞)中;及

[0011] (d) 结合至包含人CD73的氨基酸65-83及157-172的构象表位。

[0012] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分以约10nM至0.1nM或更小的 K_D

(如藉由例如BIACORE[®] SPR分析所量测的)结合至人CD73(单体和/或二聚体CD73),且以不超过10min的 $T_{1/2}$ (如藉由例如脉冲追踪所量测且如实施例中所述的)内化至肿瘤细胞中。

[0013] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分结合在人CD73的区域FTKVQQIRRAEPNVLLLLDA(SEQ ID NO:96)和/或LYLPYKVLPGDEVVG(SEQ ID NO:97)内,例如,其中该表位跨越或重叠于人CD73的FTKVQQIRRAEPNVLLLLDA(SEQ ID NO:96)和/或LYLPYKVLPGDEVVG(SEQ ID NO:97)。

[0014] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分结合至人CD73(SEQ ID NO:1)上包括氨基酸残基FTKVQQIRRAEPNVLLLLDA(SEQ ID NO:96)和/或LYLPYKVLPGDEVVG(SEQ ID NO:97)的表位的全部或一部分。在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分所结合的表位是藉由例如HDX-MS和/或结晶学来测定的。

[0015] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含在本文中所述的抗CD73抗体的可变重链及可变轻链对中的三个可变重链CDR及三个可变轻链CDR,这些可变重链及可变轻链对例如表35中的链,例如SEQ ID NO:4及8;SEQ ID NO:4及12;SEQ ID NO:16及20;SEQ ID NO:16及24;SEQ ID NO:16及28;SEQ ID NO:32及36;SEQ ID NO:40及44;SEQ ID NO:40及48;SEQ ID NO:52及56;SEQ ID NO:60及64;SEQ ID NO:68及72;SEQ ID NO:68及76;SEQ ID NO:80及84;SEQ ID NO:88及92;SEQ ID NO:135及8;或SEQ ID NO:135及12。例如,抗CD73抗体包含:

[0016] (a) 分别包含SEQ ID NO:5、6及7的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:9、10及11的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[0017] (b) 分别包含SEQ ID NO:5、6及7的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:13、14及15的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[0018] (c) 分别包含SEQ ID NO:17、18及19的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:21、22及23的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[0019] (d) 分别包含SEQ ID NO:17、18及19的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:25、26及27的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[0020] (e) 分别包含SEQ ID NO:17、18及19的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:29、30及31的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[0021] (f) 分别包含SEQ ID NO:33、34及35的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:37、38及39的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[0022] (g) 分别包含SEQ ID NO:41、42及43的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:45、46及47的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[0023] (h) 分别包含SEQ ID NO:41、42及43的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:49、50及51的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[0024] (i) 分别包含SEQ ID NO:53、54及55的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:57、58及59的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[0025] (j) 分别包含SEQ ID NO:61、62及63的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:65、66及67的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[0026] (k) 分别包含SEQ ID NO:69、70及71的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:73、74及75的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[0027] (l) 分别包含SEQ ID NO:69、70及71的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含

SEQ ID NO:77、78及79的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；

[0028] (m) 分别包含SEQ ID NO:81、82及83的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:85、86及87的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;或

[0029] (n) 分别包含SEQ ID NO:89、90及91的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:93、94及95的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列。

[0030] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分包含重链CDR1、CDR2及CDR3序列,分别为SEQ ID NO:5、6及7,和/或轻链CDR1、CDR2及CDR3序列,分别为SEQ ID NO:9、10及11。

[0031] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分包含重链CDR1、CDR2及CDR3序列,分别为SEQ ID NO:5、6及7,和/或轻链CDR1、CDR2及CDR3序列,分别为SEQ ID NO:13、14及15。

[0032] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分包含重链及轻链可变区,其具有与本文所述抗CD73抗体的重链可变区(例如,包含SEQ ID NO:4、16、32、40、52、60、68、80、88、135、170-177中所述的氨基酸序列)和/或本文所述抗CD73抗体的轻链可变区(例如,包含SEQ ID NO:8、12、20、24、28、36、44、48、56、64、72、76、84或92中所述的氨基酸序列)的氨基酸序列至少80%相同、例如至少85%相同、至少90%相同、至少95%相同、至少96%相同、至少97%相同、至少98%相同或至少99%相同或更大相同的氨基酸序列。

[0033] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分包含与以下氨基酸序列至少80%相同、例如至少85%相同、至少90%相同、至少95%相同、至少96%相同、至少97%相同、至少98%相同或至少99%相同或更大(例如100%)相同的重链及轻链可变区序列:SEQ ID NO:135及8;SEQ ID NO:135及12;SEQ ID NO:4及8;SEQ ID NO:4及12;SEQ ID NO:16及20;SEQ ID NO:16及24;SEQ ID NO:16及28;SEQ ID NO:32及36;SEQ ID NO:40及44;SEQ ID NO:40及48;SEQ ID NO:52及56;SEQ ID NO:60及64;SEQ ID NO:68及72;SEQ ID NO:68及76;SEQ ID NO:80及84;SEQ ID NO:88及92;SEQ ID NO:170及SEQ ID NO:20、24及28中的任一者;SEQ ID NO:171-176中的任一者及SEQ ID NO:8或12;或SEQ ID NO:177及36。

[0034] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分包含选自下组的重链及轻链可变区:SEQ ID NO:135与8;SEQ ID NO:135与12;SEQ ID NO:4与8;SEQ ID NO:4与12;SEQ ID NO:16与20;SEQ ID NO:16与24;SEQ ID NO:16与28;SEQ ID NO:32与36;SEQ ID NO:40与44;SEQ ID NO:40与48;SEQ ID NO:52与56;SEQ ID NO:60与64;SEQ ID NO:68与72;SEQ ID NO:68与76;SEQ ID NO:80与84;SEQ ID NO:88与92;SEQ ID NO:170与SEQ ID NO:20、24及28中的任一者;SEQ ID NO:171-176中的任一者与SEQ ID NO:8或12;或SEQ ID NO:177与36。

[0035] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:135中所述的氨基酸序列的重链可变区,且具有SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:12中所述的氨基酸序列的轻链可变区。

[0036] 本文提供抗CD73抗体或其抗原结合部分,其具有分别与本文所述任一抗CD73抗体的氨基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的全长重链及轻链序列,例如,SEQ ID NO:100与101;SEQ ID NO:100与102;SEQ ID NO:103与104;SEQ ID NO:103与105;SEQ ID NO:103与106;SEQ ID NO:107与108;SEQ ID NO:109与110;SEQ

ID NO:109与111;SEQ ID NO:112与113;SEQ ID NO:114与115;SEQ ID NO:116与117;SEQ ID NO:116与118;SEQ ID NO:119与120;SEQ ID NO:121与122;SEQ ID NO:133或189(不含C末端离胺酸)与101;SEQ ID NO:133或189与102;SEQ ID NO:189与101;SEQ ID NO:189与102;SEQ ID NO:184-186中的任一者与SEQ ID NO:104-106中的任一者;SEQ ID NO:187-207中的任一者与SEQ ID NO:101或102;或SEQ ID NO:208-210中的任一者与SEQ ID NO:108。

[0037] 在某些实施方案中,抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:133或189中所示的氨基酸序列的重链区,且具有SEQ ID NO:101或SEQ ID NO:102中所示的氨基酸序列的轻链区。

[0038] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体或其变体。在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分与具有前述重链及轻链可变区序列的抗体(例如抗体CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11)结合CD73上的相同的表位。

[0039] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分包含经修饰的重链恒定区,其包括,例如,按N至C末端的顺序:人CH1结构域、人铰链结构域、人CH2结构域、和人CH3结构域,其中至少2个结构域属于不同同型(例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4同型)。例如,在某些实施方案中,经修饰恒定区包含人IgG2铰链,且CH1、CH2及CH3结构域中的至少一者不属于IgG2同型。在某些实施方案中,CH1是人IgG2 CH1结构域,例如具有氨基酸序列ASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVD HKPSNTKVDKTV(SEQ ID NO:124)的人IgG2 CH1结构域。经修饰恒定区可包括人IgG2铰链结构域,例如减小半胱氨酸结合异质性的IgG2铰链结构域,例如相对于野生型人IgG2铰链结构域(SEQ NO 136)在C219处具有氨基酸取代(例如C219S)的人IgG2铰链结构域,例如具有氨基酸序列ERKSCVECPAPPVAG(SEQ ID NO:123)的人IgG2铰链结构域。经修饰恒定区可包括降低或消除效应物功能的人IgG1 CH2结构域,例如相对于野生型人IgG1 CH2结构域(SEQ ID NO:137)具有氨基酸取代A330S及P331S的人IgG1 CH2结构域,例如包含氨基酸序列PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAK(SEQ ID NO:125)的人IgG1 CH2结构域。经修饰恒定区可包括野生型人IgG1 CH3结构域,例如具有氨基酸序列GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:128)的野生型人IgG1 CH3结构域。

[0040] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含经修饰重链区域,例如包含(i) IgG2铰链或(ii) IgG2铰链及IgG CH1结构域的经修饰重链区域,前提是该抗体不为IgG2抗体,例如该抗体不包含野生型IgG2重链恒定区。

[0041] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分包含本文所述恒定区中的任一者,例如包含SEQ ID NO:126、127、129、130、162-169、180-183、267-282、及300-347中所述的氨基酸序列的恒定区。

[0042] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含11F11或CD73.4的VH及VL结构域,以及包含IgG2铰链的重链恒定区或包含IgG2铰链及IgG2 CH1结构域的重链恒定区。重链恒定区可为

IgG2CS-IgG1.1f (SEQ ID NO:169) 或 IgG2CS-IgG1f (SEQ ID NO:165), 其中“CS”指“C219S”。

[0043] 本文提供双特异性分子,其包含连接至具有第二结合特异性的分子的抗CD73抗体或其抗原结合部分;以及免疫偶联物,其包含连接至药剂的抗CD73抗体或其抗原结合部分。

[0044] 亦提供编码抗CD73抗体的重链和/或轻链可变区序列的核酸分子,以及包含这些核酸分子的表达载体,及经这些表达载体转化的细胞。

[0045] 亦提供包含抗CD73抗体或其抗原结合部分的组合物及试剂盒。

[0046] 本文提供制备抗CD73抗体的方法,其包括:在细胞中表达本文所公开的抗CD73抗体,及自该细胞分离该抗体。

[0047] 亦提供使用本文所揭示的抗CD73抗体的方法,例如降低腺苷[例如表达CD73的肿瘤(例如肿瘤细胞)中或由肿瘤产生的]水平的方法,刺激抗原特异性T细胞反应的方法、刺激个体中的免疫反应的方法、抑制个体中的肿瘤细胞生长的方法、藉由例如免疫疗法治疗癌症的方法。在某些实施方案中,癌症系膀胱癌、乳腺癌、子宫/子宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、食道癌、胃肠癌、胰腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肾癌、头颈癌、肺癌、胃癌、生殖细胞癌、骨癌、肝癌、甲状腺癌、皮肤癌、中枢神经系统新生物、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤或病毒相关的癌症。癌症可为转移性癌症、难治性癌症或复发性癌症。

[0048] 在某些实施方案中,本文所述方法进一步包含施用一或多种其他治疗剂,例如刺激免疫系统的治疗剂,例如PD-1拮抗剂、CTLA-4拮抗剂、LAG-3拮抗剂、GITR拮抗剂和/或抗CD39抗体、抗A2AR抗体或A2AR的化学抑制剂。

[0049] 根据以下详细描述及实施例将明了本发明的其他特征及优点,这些实施例不应理解为具有限制性。

附图简要说明

[0050] 图1A显示CD73.4-1人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:237)及氨基酸序列(SEQ ID NO:135)。划明了CDR1(SEQ ID NO:5)、CDR2(SEQ ID NO:6)及CDR3(SEQ ID NO:7)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0051] 图1B显示CD73.4-1人单克隆抗体的轻链可变区(VK1)的核苷酸序列(SEQ ID NO:140)及氨基酸序列(SEQ ID NO:8)。划明了CDR1(SEQ ID NO:9)、CDR2(SEQ ID NO:10)及CDR3(SEQ ID NO:11)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0052] 图2A显示CD73.4-2人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:237)及氨基酸序列(SEQ ID NO:135)。划明了CDR1(SEQ ID NO:5)、CDR2(SEQ ID NO:6)及CDR3(SEQ ID NO:7)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0053] 图2B显示CD73.4-2人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:141)及氨基酸序列(SEQ ID NO:12)。划明了CDR1(SEQ ID NO:13)、CDR2(SEQ ID NO:14)及CDR3(SEQ ID NO:15)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0054] 图3A显示11F11-1人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:139)及氨基酸序列(SEQ ID NO:4)。划明了CDR1(SEQ ID NO:5)、CDR2(SEQ ID NO:6)及CDR3(SEQ ID NO:7)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0055] 图3B显示11F11-1人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:140)及氨基酸序列(SEQ ID NO:8)。划明了CDR1(SEQ ID NO:9)、CDR2(SEQ ID NO:10)及CDR3(SEQ

ID NO:11) 区域且标明了V、D及J种系由来。

[0056] 图4A显示11F11-2人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:139)及氨基酸序列(SEQ ID NO:4)。划明了CDR1(SEQ ID NO:5)、CDR2(SEQ ID NO:6)及CDR3(SEQ ID NO:7)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0057] 图4B显示11F11-2人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:141)及氨基酸序列(SEQ ID NO:12)。划明了CDR1(SEQ ID NO:13)、CDR2(SEQ ID NO:14)及CDR3(SEQ ID NO:15)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0058] 图5A显示4C3-1人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:142)及氨基酸序列(SEQ ID NO:16)。划明了CDR1(SEQ ID NO:17)、CDR2(SEQ ID NO:18)及CDR3(SEQ ID NO:19)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0059] 图5B显示4C3-1人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:143)及氨基酸序列(SEQ ID NO:20)。划明了CDR1(SEQ ID NO:21)、CDR2(SEQ ID NO:22)及CDR3(SEQ ID NO:23)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0060] 图6A显示4C3-2人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:142)及氨基酸序列(SEQ ID NO:16)。划明了CDR1(SEQ ID NO:17)、CDR2(SEQ ID NO:18)及CDR3(SEQ ID NO:19)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0061] 图6B显示4C3-2人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:144)及氨基酸序列(SEQ ID NO:24)。划明了CDR1(SEQ ID NO:25)、CDR2(SEQ ID NO:26)及CDR3(SEQ ID NO:27)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0062] 图7A显示4C3-3人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:142)及氨基酸序列(SEQ ID NO:16)。划明了CDR1(SEQ ID NO:17)、CDR2(SEQ ID NO:18)及CDR3(SEQ ID NO:19)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0063] 图7B显示4C3-3人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:145)及氨基酸序列(SEQ ID NO:28)。划明了CDR1(SEQ ID NO:29)、CDR2(SEQ ID NO:30)及CDR3(SEQ ID NO:31)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0064] 图8A显示4D4-1人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:146)及氨基酸序列(SEQ ID NO:32)。划明了CDR1(SEQ ID NO:33)、CDR2(SEQ ID NO:34)及CDR3(SEQ ID NO:35)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0065] 图8B显示4D4-1人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:147)及氨基酸序列(SEQ ID NO:36)。划明了CDR1(SEQ ID NO:37)、CDR2(SEQ ID NO:38)及CDR3(SEQ ID NO:39)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0066] 图9A显示10D2-1人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:148)及氨基酸序列(SEQ ID NO:40)。划明了CDR1(SEQ ID NO:41)、CDR2(SEQ ID NO:42)及CDR3(SEQ ID NO:43)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0067] 图9B显示10D2-1人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:149)及氨基酸序列(SEQ ID NO:44)。划明了CDR1(SEQ ID NO:45)、CDR2(SEQ ID NO:46)及CDR3(SEQ ID NO:47)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0068] 图10A显示10D2-2人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:148)及氨基酸序列(SEQ ID NO:40)。划明了CDR1(SEQ ID NO:41)、CDR2(SEQ ID NO:42)及CDR3

(SEQ ID NO:43) 区域且标明了V、D及J种系由来。

[0069] 图10B显示10D2-2人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:150)及氨基酸序列(SEQ ID NO:48)。划明了CDR1(SEQ ID NO:49)、CDR2(SEQ ID NO:50)及CDR3(SEQ ID NO:51)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0070] 图11A显示11A6-1人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:151)及氨基酸序列(SEQ ID NO:52)。划明了CDR1(SEQ ID NO:53)、CDR2(SEQ ID NO:54)及CDR3(SEQ ID NO:55)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0071] 图11B显示11A6-1人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:152)及氨基酸序列(SEQ ID NO:56)。划明了CDR1(SEQ ID NO:57)、CDR2(SEQ ID NO:58)及CDR3(SEQ ID NO:59)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0072] 图12A显示24H2-1人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:153)及氨基酸序列(SEQ ID NO:60)。划明了CDR1(SEQ ID NO:61)、CDR2(SEQ ID NO:62)及CDR3(SEQ ID NO:63)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0073] 图12B显示24H2-1人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:154)及氨基酸序列(SEQ ID NO:64)。划明了CDR1(SEQ ID NO:65)、CDR2(SEQ ID NO:66)及CDR3(SEQ ID NO:67)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0074] 图13A显示5F8-1人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:155)及氨基酸序列(SEQ ID NO:68)。划明了CDR1(SEQ ID NO:69)、CDR2(SEQ ID NO:70)及CDR3(SEQ ID NO:71)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0075] 图13B显示5F8-1人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:156)及氨基酸序列(SEQ ID NO:72)。划明了CDR1(SEQ ID NO:73)、CDR2(SEQ ID NO:74)及CDR3(SEQ ID NO:75)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0076] 图14A显示5F8-2人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:155)及氨基酸序列(SEQ ID NO:68)。划明了CDR1(SEQ ID NO:69)、CDR2(SEQ ID NO:70)及CDR3(SEQ ID NO:71)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0077] 图14B显示5F8-2人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:157)及氨基酸序列(SEQ ID NO:76)。划明了CDR1(SEQ ID NO:77)、CDR2(SEQ ID NO:78)及CDR3(SEQ ID NO:79)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0078] 图15A显示5F8-3人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:155)及氨基酸序列(SEQ ID NO:68)。划明了CDR1(SEQ ID NO:69)、CDR2(SEQ ID NO:70)及CDR3(SEQ ID NO:71)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0079] 图15B显示5F8-3人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:242)及氨基酸序列(SEQ ID NO:238)。划明了CDR1(SEQ ID NO:239)、CDR2(SEQ ID NO:240)及CDR3(SEQ ID NO:241)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0080] 图16A显示6E11-1人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:158)及氨基酸序列(SEQ ID NO:80)。划明了CDR1(SEQ ID NO:81)、CDR2(SEQ ID NO:82)及CDR3(SEQ ID NO:83)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0081] 图16B显示6E11-1人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:159)及氨基酸序列(SEQ ID NO:84)。划明了CDR1(SEQ ID NO:85)、CDR2(SEQ ID NO:86)及CDR3

(SEQ ID NO:87) 区域且标明了V、D及J种系由来。

[0082] 图17A显示7A11-1人单克隆抗体的重链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:160)及氨基酸序列(SEQ ID NO:88)。划明了CDR1(SEQ ID NO:89)、CDR2(SEQ ID NO:90)及CDR3(SEQ ID NO:91)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0083] 图17B显示7A11-1人单克隆抗体的轻链可变区的核苷酸序列(SEQ ID NO:161)及氨基酸序列(SEQ ID NO:92)。划明了CDR1(SEQ ID NO:93)、CDR2(SEQ ID NO:94)及CDR3(SEQ ID NO:95)区域且标明了V、D及J种系由来。

[0084] 图18显示抗CD73抗体CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:189)及其可变区、CDR 1、2及3、CH1、铰链、CH2及CH3结构域。

[0085] 图19显示600nM、200nM、66.7nM、22.2nM、7.4nM及2.5nM人-CD73-his(粗线)或食蟹猴-CD73-his(细线)与在25℃下在固定化的蛋白A表面上捕获的CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f的结合的SPR传感图数据。

[0086] 图20A1及20A2显示具有标示的重链恒定区的11F11、CD73.4及CD73.10抗体与人CD73阳性Calu6细胞(人肺腺癌细胞系)的结合。

[0087] 图20B1及20B2显示具有标示的重链恒定区的11F11、CD73.4及CD73.10抗体与人CD73阴性DMS114细胞(小鼠细胞癌细胞系)的结合。

[0088] 图20C1及20C2显示具有标示的重链恒定区的11F11、CD73.4及CD73.10抗体与食蟹猴CD73阳性CHO细胞的结合。

[0089] 图20D1及20D2显示具有标示的重链恒定区的11F11、CD73.4及CD73.10抗体与食蟹猴CD73阴性CHO-K1细胞的结合。

[0090] 图20E显示标示的抗体与来自供体D1及D2的T细胞的结合。

[0091] 图20F显示标示的抗体与来自供体D1及D2的T细胞的结合。

[0092] 图21A1及21A2显示具有标示的重链恒定区的抗CD73抗体11F11、CD73.4及CD73.10对珠粒结合的人CD73酶活性的抑制。所有抗体皆抑制人CD73酶活性。

[0093] 图21B1及21B2显示具有标示的重链恒定区的抗CD73抗体11F11、CD73.4及CD73.10对珠粒结合的食蟹猴CD73酶活性的抑制。所有抗体皆抑制食蟹猴CD73酶活性。

[0094] 图22A1及22A2显示具有标示的重链恒定区的11F11、CD73.4及CD73.10抗体对人CD73阳性Calu6细胞中的CD73酶抑制。所有抗体皆抑制这些细胞中的CD73酶活性。

[0095] 图22B1及22B2显示具有标示的重链恒定区的11F11、CD73.4及CD73.10抗体对人CD73阴性DMS-114细胞中的CD73酶抑制。

[0096] 图22C显示11F11及11F11 F(ab')₂片段对内源CD73活性的抑制的EC₅₀及Y_{max}值,如在使用Calu-6及HEK/A2R细胞的cAMP测定中所测定的。图22C亦显示11F11及11F11 F(ab')₂片段在Calu-6内化测定中的EC₅₀及Y_{max}值。该图显示11F11 Fab片段在这两个分析中无活性。

[0097] 图22D显示经11F11或4C3抗体处理的Calu6细胞的腺苷产生的时程(如LC/MS/MS所测量的),表明11F11抗体对CD73酶的抑制的发生快于4C3抗体对CD73酶的抑制。

[0098] 图23A显示在H2228细胞中以下抗体对CD73的抗体介导的内化的动力学:11F11、4C3、6D11、具有4C3Vk1轻链的CD73.3-IgG1.1f(“3-Vh-hHC-IgG1.1f/4C3Vk1”)、具有11F11Vk2轻链的CD73.4-IgG2CS(“4-Vh-hHC-IgG2-C219S/11F11-Vk2”)、CD73.10-IgG2CS

(“CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S”)、CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f (“CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f”)及CD73.10-IgG1.1f (“CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f”)抗体。与其他测试抗体(其属于IgG1同型)相比,11F11(其属于IgG2同型)、CD73.4-IgG2CS、CD73.10-IgG2CS及CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f抗体内化较快且程度较高。

[0099] 图23B显示在HCC15细胞(非小细胞肺癌细胞系)中与图23A中所显示的抗体相同的抗体的抗体介导的CD73内化的动力学,其显示与在H2228细胞(非小细胞肺癌细胞系)中所获得的结果类似的结果。

[0100] 图23C显示在Ca1u6细胞中与图23A及23B中所显示的抗体相同的抗体以及CD73.11-IgG2CS (“11-Vh-hVC-IgG2-C219S”)的抗体介导的CD73内化的动力学,其显示与在H2228及HCC15细胞中所获得的结果类似的结果。

[0101] 图23D显示在NCI-2030细胞(非小细胞肺癌细胞系)中与图23C中所显示的抗体相同的抗体的抗体介导的CD73内化的动力学,其显示与H2228、HCC15及Ca1u6细胞中所获得的结果类似的结果。

[0102] 图23E显示在Ca1u6细胞中标示的抗体的抗体介导的CD73内化的动力学,如藉由流式细胞术所测量的。

[0103] 图23F显示在NCI-H292细胞(粘液表皮样肺癌细胞系)中标示的抗体的抗体介导的CD73内化的动力学,如藉由流式细胞术所测量的,但其中在将细胞与抗体首次一起温育后未洗掉这些抗体。

[0104] 图23G显示在标示的抗体处理的Ca1u6细胞中内化的CD73的百分比,其显示在Ca1u6细胞中标示的抗体随时间推移的抗体介导的CD73内化。

[0105] 图23H显示在经标示的抗体处理的NCI-H292细胞中随时间内化的CD73的百分比,其显示在NCI-H292细胞中标示的抗体随时间推移的抗体介导的CD73内化。

[0106] 图23I显示在经标示的抗体处理的SNU-C1细胞(结肠癌细胞系)中随时间推移的内化的CD73的百分比,其显示在SNU-C1细胞中标示的抗体随时间推移的抗体介导的CD73内化。

[0107] 图23J显示在经标示的抗体处理的NCI-H1437细胞(非小细胞肺癌细胞系)中随时间内化的CD73的百分比,其显示在NCI-H1437细胞中标示的抗体随时间推移的抗体介导的CD73内化。

[0108] 图23K显示在经标示的抗体处理的Ca1u6细胞中随时间内化的CD73的百分比,其显示在Ca1u6细胞中标示的抗体随时间推移的抗体介导的CD73内化。

[0109] 图23L显示在经标示的抗体处理的NCI-H292细胞中随时间内化的CD73的百分比,其显示在NCI-H292细胞中标示的抗体随时间推移的抗体介导的CD73内化。

[0110] 图23M显示经5 μ g/ml标示的抗体处理0分钟、5分钟、15分钟或30分钟的Ca1u6细胞表面上的CD73的水平。

[0111] 图24A显示在用对照抗体处理动物后4天自动动物采集、并经针对CD73酶活性染色的异种移植肿瘤切片。这些切片显示致密的棕色,指示CD73酶活性。

[0112] 图24B显示在用11F11抗体处理动物后1天自动动物采集、并经针对CD73酶活性染色的异种移植肿瘤切片。相对于图24A中所显示的对照肿瘤切片,这些切片显示的棕色显著更少,这表明早在处理开始后1天CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f即体内抑制CD73酶活性。

[0113] 图24C显示在用CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f处理动物后2天自动动物采集、并经针对CD73酶活性染色的异种移植肿瘤切片。相对于图24A中显示的对照肿瘤切片,以及相对于在用CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f治疗动物后1天的肿瘤切片,这些切片显示的棕色均显著更少,这表明在处理开始后至少2天CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f即体内抑制CD73酶活性。

[0114] 图24D显示在用CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f处理动物后3天自动动物收获、并经针对CD73酶活性染色的异种移植肿瘤切片。相对于图24A中所显示的对照肿瘤切片,这些切片显示的棕色显著较少,这表明在处理开始后至少3天CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f即体内抑制CD73酶活性。

[0115] 图24E显示在用CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f处理动物后7天自动动物收获、并经针对CD73酶活性染色的异种移植肿瘤切片。相对于图24A中所显示的对照肿瘤切片,这些切片显示的棕色显著较少,这表明在处理开始后至少7天CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f体内抑制CD73酶活性。

[0116] 图24F显示在经对照(非CD73)抗体或经1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f处理的异种移植小鼠中SNUC1肿瘤中的人CD73的酶活性的时程,这表明抗CD73抗体高效地降低异种移植小鼠肿瘤中的CD73酶活性。

[0117] 图25A显示在带有同基因4T1肿瘤及对照mIgG的Balb/c小鼠的对照肿瘤切片中小鼠CD73酶活性的水平。

[0118] 图25B显示经抗小鼠CD73抗体TY23皮下处理的带有同基因4T1肿瘤的Balb/c小鼠的肿瘤切片(4T1第1-7天),显示TY23在体内抑制CD73酶抑制。

[0119] 图26A显示抗CD73抗体4C3、7A11、6E11、5F8、4C3、11F11及11A6对4C3的交叉阻断水平,如藉由流式细胞术所测定的。

[0120] 图26B显示抗CD73抗体4C3、7A11、6E11、5F8、4C3、11F11及11A6对11F11的交叉阻断水平,如藉由流式细胞术所测定的。

[0121] 图27A显示人CD73的氨基酸序列(SEQ ID NO:283)及与CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f相互作用的区域,这些区域以深灰色表示。相互作用越强,灰色越深。

[0122] 图27B显示二聚体人CD73蛋白与CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f之间的相互作用模型。

[0123] 图28A显示人CD73与11F11Fab'片段之间相互作用的结晶学模型。

[0124] 图28B显示两个人CD73复合物与11F11的复合结构的模型。

[0125] 图28C显示人CD73与11F11抗体之间的相互作用的模型。

[0126] 图28D显示11F11与人CD73之间的相互作用模型。

[0127] 图29A显示人CD73及抗体复合物的SEC-MALS数据。“CD73.4杂合体”指CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f。

[0128] 图29B显示人CD73及抗体复合物的DLS数据。

[0129] 图30A显示hCD73-his与含有不同恒定区的CD73.4抗体的复合物的SEC层析图数据,其显示IgG2铰链及CH1结构域对抗体/抗原复合物大小的影响。

[0130] 图30B显示hCD73-his与含有不同恒定区的CD73.4抗体的复合物的DLS数据,其显示IgG2铰链及CH1结构域对抗体/抗原复合物大小的影响。

[0131] 图30C显示hCD73-his与含有不同恒定区的CD73.4抗体的复合物的MALS数据,其显示IgG2铰链及CH1结构域对抗体/抗原复合物大小的影响。

- [0132] 图30D显示源自图30C中MALS测定的质量的hCD73-his/mAb复合物的示意性模型。
- [0133] 图30E显示更高阶的复合物受CH1区影响。直方图显示图中所显示每一构建体的峰1及2下的面积%。
- [0134] 图31:添加所示的每种抗体后第1、4或21小时时,抗体介导的CD73内化的百分比。每种抗体的条形以下述顺序显示:21小时(左边)、4小时(中间)、1小时(右边)。
- [0135] 图32A显示了hCD73-his与16种含有不同恒定区序列的不同CD73.4抗体的1:1摩尔复合物的SEC色谱图数据的叠加。
- [0136] 图32B显示了图32A的色谱图的11-19.5分钟之间的色谱图数据的扩展,显示了4种不同的洗脱物质。
- [0137] 图32C显示了对于16种不同抗体/CD73-his复合物绘制的图32B的峰2的UV色谱图信号面积的百分比。数据按照峰面积从左到右增加的顺序排列。
- [0138] 图33显示抗体与被抗his Fab捕获的FcγR-his蛋白的结合。结合响应作为理论R_{max}的百分比绘出,假设mAb:FcγR结合化学计量为1:1。每种抗体的各个条按照幻灯片底部的彩色图例提供的顺序显示。
- [0139] 图34显示了抗体与被抗his Fab捕获的FcγR-his蛋白的结合。结合响应作为理论R_{max}的百分比绘出,假设mAb:FcγR结合化学计量为1:1。每种抗体的各个条按照幻灯片底部的彩色图例提供的顺序显示。
- [0140] 图35显示了各种抗CD73抗体的VH和VL序列的比对。VH和VL CDR1、CDR2、和CDR3序列粗体显示。

详细说明

[0141] 本文阐述特异性结合至CD73且由此降低CD73活性的分离抗体,具体而言为单克隆抗体,例如人单克隆抗体(“拮抗性抗CD73抗体”)。在某些实施方案中,本文所述抗体源自特定重链及轻链种系序列,且/或包含包括特定氨基酸序列的特定结构特征,例如CDR区。本文提供分离的抗体、制备这些抗体的方法、包含这些抗体的免疫偶联物及双特异性分子以及配制为含有这些抗体的药物组合物。本文亦提供使用单独的所述抗体或使用所述抗体与其他治疗剂(例如抗体)和/或癌症疗法的组合来减缓肿瘤生长的方法。因此,本文所述抗CD73抗体可用于众多治疗应用的治疗中,包括例如抑制肿瘤生长、抑制转移及增强针对肿瘤的免疫反应。

[0142] 定义

[0143] 为更容易地理解本说明书,首先定义某些术语。其他定义陈述于说明书通篇中。

[0144] 如本文所使用的术语“分化簇73”或“CD73”指能够将细胞外核苷5'单磷酸转换成核苷、即将腺苷单磷酸(AMP)转换成腺苷的酶(核苷酸酶)。CD73通常以经由糖基磷脂酰肌醇(GPI)键锚定至细胞膜的二聚体形式出现,具有胞外酶活性,且在信号转导中起作用。CD73的主要功能为将细胞外核苷酸(例如5'-AMP)转换成腺苷——一种高度免疫抑制性的分子。因此,外-5'-核苷酸酶催化嘌呤及嘧啶核糖核苷及去氧核糖核苷单磷酸去磷酸化成相应的核苷。尽管CD73具有广泛的底物特异性,但其偏好嘌呤核糖核苷。

[0145] CD73亦称为外-5'核酸酶(外-5'NT, EC 3.1.3.5)。术语“CD73”包括CD73的由细胞天然表达的任何变体或亚型。因此,本文所述抗体可与来自非人物种的CD73(例如食蟹猴

CD73)交叉反应。另一选择为,这些抗体可特异性针对人CD73且可不展现与其他物种的任何交叉反应性。CD73或其任何变体及亚型可自天然表达其的细胞或组织分离或使用业内所熟知技术和/或本文所述的彼等以重组方式产生。

[0146] 已鉴定出人CD73的两个亚型,该二者共享相同的N末端及C末端部分。亚型1(登录号NP_002517.1;SEQ ID NO:1)代表由574个氨基酸及9个外显子组成的最长蛋白质。亚型2(登录号NP_001191742.1;SEQ ID NO:2)编码由524个氨基酸组成、缺少氨基酸404-453的较短蛋白质。亚型2缺少一个可替换的的框内外显子,从而产生仅具有8个外显子、但具有相同的N及C末端序列的转录本。

[0147] 食蟹猴(cyno)CD73蛋白质序列作为SEQ ID NO:3提供。术语食蟹猴(cynomolgus)及食蟹猴(cyno)均指食蟹猴(*Macaca fascicularis*)物种,且在本说明书通篇中可互换使用。

[0148] 如本文所使用的术语“抗体”可包括完整抗体及其任何抗原结合片段(即“抗原结合部分”)或单链。在一个实施方案中,“抗体”指包含藉由二硫键互连的至少两个重(H)链及两个轻(L)链的糖蛋白或其抗原结合部分。每一重链包含重链可变区(在本文中缩写为V_H)及重链恒定区。在某些天然IgG、IgD及IgA抗体中,重链恒定区包含三个结构域,CH1、CH2及CH3。在某些天然抗体中,每一轻链包含轻链可变区(在本文中缩写为V_L)及轻链恒定区。轻链恒定区包含一个结构域CL。可将V_H及V_L区进一步细分成超变区(称为互补决定区(CDR))及更保守的区域(称为框架区(FR)),二者间杂排列。每一V_H及V_L由三个CDR及四个FR构成,其自氨基末端至羧基末端按下列顺序布置:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链及轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)及经典补体系统的第一组分(C1q))的结合。

[0149] 抗体的重链可或不含有末端赖氨酸(K)或末端甘氨酸及赖氨酸(GK)。因此,本文所提供的任何重链序列及重链恒定区序列可以以GK或G结尾,或缺少K或GK,无论该序列的最后一个氨基酸为何。这是因为末端的赖氨酸,有时是甘氨酸与赖氨酸,在抗体表达期间会被切去。

[0150] 抗体通常以高亲和力特异性结合至其同源抗原,高亲和力由 10^{-7} M至 10^{-11} M或更小的解离常数(K_D)所反映。通常认为大于约 10^{-6} M的任何K_D指示非特异性结合。如本文所使用的,“特异性结合”至抗原的抗体指以高亲和力结合至抗原且实质上相同的抗原、但不以高亲和力结合至不相关抗原的抗体,高亲和力意指具有 10^{-7} M或更小、优选 10^{-8} M或更小、甚至更优选 5×10^{-9} M或更小、且最佳介于 10^{-8} M与 10^{-10} M之间或更小的K_D。若抗原展现与给定抗原的高度序列同一性,例如若其展现与给定抗原的序列至少80%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%或更大的序列同一性,则该抗原与给定抗原“实质上相同”。举例而言,特异性结合至人CD73的抗体亦可与来自某些非人灵长类动物物种(例如食蟹猴)的CD73交叉反应,但不可与来自其他物种的CD73或与除CD73外的抗原交叉反应。

[0151] 免疫球蛋白可来自普遍已知同型中的任一者,包括(但不限于)IgA、分泌性IgA、IgG及IgM。IgG同型在某些物种中分成多个子类:在人中分成IgG1、IgG2、IgG3及IgG4,且在小鼠中分成IgG1、IgG2a、IgG2b及IgG3。在某些实施方案中,本文所述抗CD73抗体具有人IgG1或IgG2子型。免疫球蛋白(例如人IgG1)以若干异型存在,其彼此相差至多几个氨基酸。

举例而言,“抗体”可包括天然及非天然抗体;单克隆及多株抗体;嵌合及人源化抗体;人及非人抗体;全合成抗体;及单链抗体。

[0152] 如本文所使用,术语抗体的“抗原结合部分”指抗体的保留特异性结合至抗原(例如人CD73)的能力的一或多个片段。已显示,抗体的抗原结合功能可由全长抗体的片段来实施。抗体(例如本文所述的抗CD73抗体)的“抗原结合部分”这一术语所涵盖的结合片段的实例包括(i) Fab片段,其是由 V_L 、 V_H 、CL及CH1结构域组成的单价片段;(ii) $F(ab')_2$ 片段,其是包含藉由二硫桥在铰链区处连接的两个Fab片段的二价片段;(iii) Fd片段,其由 V_H 及CH1结构域组成;(iv) Fv片段,其由抗体的一条单臂的 V_L 及 V_H 结构域组成,(v) dAb片段(Ward等人(1989) *Nature* 341:544-546),其由 V_H 结构域组成;及(vi) 分离的互补决定区(CDR),或(vii) 两个或更多个分离的CDR的组合,这些CDR可视情况藉由合成接头连结。另外,尽管Fv片段的两个结构域 V_L 及 V_H 由各别的基因编码,但其可利用重组方法藉由合成接头来连结这些结构域,使它们能够被制备成为单一蛋白链(称为单链Fv(scFv)),其中 V_L 及 V_H 区配对形成单价分子;参见例如Bird等人,(1988) *Science* 242:423-426;及Huston等人(1988) *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 85:5879-5883)。这些单链抗体亦欲涵盖于术语抗体的“抗原结合部分”内。这些及其他潜在构建体阐述于Chan及Carter(2010) *Nat.Rev.Immunol.* 10:301。这些抗体片段系使用本领域技术人员已知的习用技术来获得,并且从这些片段中筛选可以按照与完整抗体相同的方式使用者。抗原结合部分可通过重组DNA技术或通过酶或化学裂解完整免疫球蛋白来产生。

[0153] “双特异性”或“双功能抗体”是具有两个不同重链/轻链对、从而产生特异性针对不同抗原的两个抗原结合位点的人工杂合抗体。双特异性抗体可通过多种方法(包括杂交瘤融合或连接Fab'片段)来产生。例如,参见Songsivilai及Lachmann, *Clin.Exp.Immunol.* 79:315-321(1990);Kostelny等人, *J.Immunol.* 148,1547-1553(1992)。

[0154] 如本文所使用,术语“单克隆抗体”指展示针对特定表位的单一结合特异性及亲和力的某一抗体,或者是抗体的组合物,其中所有的抗体皆展示针对特定表位的单一结合特异性及亲和力。通常,这些单克隆抗体将源自单一抗体编码细胞或核酸,且将在不有意引入任何序列变化的条件下增殖。因此,术语“人单克隆抗体”指具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区、及任选的恒定区的单克隆抗体。在一个实施方案中,人单克隆抗体是通过例如通过融合自转基因或转染色体非人动物(例如具有包含人重链转基因及轻链转基因的基因组的转基因小鼠)获得的B细胞与永生细胞获得的杂交瘤产生的。

[0155] 如本文所使用的,术语“重组人抗体”包括通过重组方式制备、表达、产生或分离的所有人抗体,例如(a) 自对人免疫球蛋白基因转基因或转染色体的动物(例如小鼠)或自其制备的杂交瘤分离的抗体,(b) 自经转化以表达该抗体的宿主细胞、例如自转染瘤分离的抗体,(c) 自重组、组合人抗体文库分离的抗体,及(d) 通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列的任何其他方式制备、表达、产生或分离的抗体。这些重组人抗体包含利用具体人种系免疫球蛋白序列且由种系基因编码、但包括在例如抗体成熟期间发生的后续重排及突变的可变区及恒定区。如本领域已知(例如,参见Lonberg(2005) *Nature Biotech.* 23(9):1117-1125),可变区含有由重排以形成特异性针对外源抗原的抗体的不同基因编码的抗原结合结构域。除重排之外,可变区可进一步经多个单一氨基酸变化(称为体细胞突变或超突变)修饰以增加抗体对外源抗原的亲和力。恒定区将进一步因应抗原而改变(即同型切

换)。因此,因应抗原的编码轻链及重链免疫球蛋白多肽的经重排及体细胞突变的核酸序列可与原始种系序列不相同,但将实质上相同或相似(即具有至少80%同一性)。

[0156] “人”抗体(HuMAb)指具有这样的可变区的抗体:可变区中的框架区及CDR区皆源自人种系免疫球蛋白序列。另外,若抗体含有恒定区,则恒定区亦源自人种系免疫球蛋白序列。本文所述抗体可包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机诱变或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。然而,如本文所使用的,术语“人抗体”并不欲包括源自另一哺乳动物物种(例如小鼠)种系的CDR序列已移植至人框架序列上的抗体。“人”抗体与“全人”抗体两个术语以同义使用。

[0157] “人源化”抗体指这样的抗体,其中,非人抗体的CDR结构域以外的一些、大部分或所有氨基酸被源自人免疫球蛋白的相应氨基酸替代。在抗体的人源化形式的一个实施方案中,CDR结构域以外的一些、大部分或所有氨基酸已被来自人免疫球蛋白的氨基酸替代,而一或多个CDR区内的一些、大部分或所有氨基酸未发生变化。可容许存在氨基酸的小添加、缺失、插入、取代或修饰,只要其不消除抗体结合具体抗原的能力即可。“人源化”抗体保留类似于原始抗体的抗原特异性的抗原特异性。

[0158] “嵌合抗体”指可变区源自一个物种且恒定区源自另一物种的抗体,例如可变区源自小鼠抗体且恒定区源自人抗体的抗体。

[0159] “经修饰的重链恒定区”指包含恒定结构域CH1、铰链、CH2及CH3的重链恒定区,其中一或多个恒定结构域来自不同同型(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。在某些实施方案中,经修饰的恒定区包括人IgG2 CH1结构域及融合至人IgG1 CH2结构域的人IgG2铰链及人IgG1 CH3结构域。在某些实施方案中,这些经修饰恒定区亦包括一或多个结构域内相对于野生型氨基酸序列的氨基酸修饰。

[0160] 在本文将抗体称为“CD73.3”或“CD73.4”而未说明恒定区的身份时,除非另有指示,否则其指分别具有CD73.3或CD73.4的可变区以及本文所述的任何恒定区的抗体。

[0161] 如本文所使用的,“同型”指由重链恒定区基因编码的抗体类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE抗体)。

[0162] “异型”指特定同型群内的天然变体,这些变体相差几个氨基酸(例如,参见Jefferis等人(2009)mAbs 1:1)。本文所述抗体可具有任何异型。

[0163] 除非本文在别处另有说明,否则所有氨基酸编号均根据Kabat系统的EU索引(Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH公布第91-3242号)。

[0164] 片语“识别抗原的抗体”及“特异性针对抗原的抗体”在本文中可与术语“特异性结合至抗原的抗体”互换使用。

[0165] 如本文所使用的,术语“分离的抗体”欲指这样的抗体,其实质上游离于其他具有不同抗原特异性的抗体(例如,特异性结合至CD73的分离的抗体实质上游离于特异性结合除CD73外的抗原的抗体)。然而,特异性结合至CD73的表位的分离的抗体可具有针对不同物种的其他CD73蛋白的交叉反应性。

[0166] 如本文所使用,“抑制CD73”的抗体指抑制CD73的生物功能和/或酶功能的抗体。这些功能包括,例如,抗体的抑制CD73酶活性、例如CD73调控的腺苷产生或cAMP产生减少的能力。

[0167] 如本文所使用,“可内化”的抗体指在结合至细胞表面抗原后可穿过细胞膜的抗体。内化包括抗体介导的受体(例如CD73)内化。在一些实施方案中,抗体以 $T_{1/2}$ 等于约10min或更短的速率“内化”至表达CD73的细胞中。

[0168] “效应物功能”指抗体Fc区与Fc受体或配体的相互作用或源自其的生物化学事件。示例性“效应物功能”包括C1q结合、补体依赖性细胞毒性(CDC)、Fc受体结合、Fc γ R介导的效应物功能(例如ADCC及抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP))及下调细胞表面受体(例如B细胞受体;BCR)。这些效应物功能通常需要组合Fc区与结合结构域(例如抗体可变结构域)。

[0169] “Fc受体”或“FcR”是结合至免疫球蛋白的Fc区的受体。结合至IgG抗体的FcR包括Fc γ R家族的受体,包括这些受体的等位基因变体及可变剪接形式。Fc γ R家族由三种活化性受体(在小鼠中为Fc γ RI、Fc γ RIII及Fc γ RIV;在人类中为Fc γ RIA、Fc γ RIIA及Fc γ RIIIA)及一种抑制性受体(Fc γ RIIB)组成。人Fc γ R的多种特性概述于表1中。大部分固有效应细胞类型共表达一或多种活化Fc γ R及抑制性Fc γ RIIB,而天然杀伤(NK)细胞选择性表达一种活化Fc受体(小鼠中的Fc γ RIII及人中的Fc γ RIIIA),但不表达小鼠及人中的抑制性Fc γ RIIB。人IgG1结合至大部分人Fc受体且认为其所结合的活化Fc受体类型等效于鼠类IgG2a。

[0170] 表1. 人Fc γ R的特性

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

[0172] “铰链”、“铰链结构域”或“铰链区”或“抗体铰链区”指重链恒定区的连结CH1结构域与CH2结构域且包括铰链之上部分、中间部分及下部分的结构域(Roux等人, J. Immunol. 1998 161:4083)。铰链提供抗体的结合区域与效应物区域之间的不同柔性且亦提供两个重链恒定区之间的分子间二硫键连接的位点。如本文所使用的,对于所有IgG同型,铰链起始于Glu216且终止于Gly237(Roux等人, 1998 J Immunol 161:4083)。野生型

IgG1、IgG2、IgG3及IgG4铰链的序列显示于表2及31中。

[0173] 表2.

[0174] 铰链区氨基酸

Ig类型	C末端C _H 1* (SEQ ID NO)	上铰链 (SEQ ID NO)	中间铰链 (SEQ ID NO)	下铰链 (SEQ ID NO)
IgG1	VDKRV (284)	EPKSCDKTHT (286)	CPPCP (290)	APELLGG (298)
IgG2	VDKTV (285)	ERK	CCVECPCP (291)	APPVAG (299)
IgG3 (17-15-15-15)	VDKRV (284)	ELKTPLGDTTHT (287)	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₃ (292)	APELLGG (298)
[0175] IgG3 (17-15-15)	VDKRV (284)	ELKTPLGDTTHT (287)	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂ (293)	APELLGG (298)
IgG3 (17-15)	VDKRV (284)	ELKTPLGDTTHT (287)	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₁ (294)	APELLGG (298)
IgG3 (15-15-15)	VDKRV (284)	EPKS (288)	CDTPPPCPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂ (295)	APELLGG (298)
IgG3 (15)	VDKRV (284)	EPKS (288)	CDTPPPCPRCP (296)	APELLGG (298)
IgG4	VDKRV (284)	ESKYGPP (289)	CPSCP (297)	APEFLGG (298)

[0176] *CH1结构域的C末端氨基酸序列。

[0177] 术语“铰链”包括野生型铰链(例如表2及31中所述的那些)以及其变体(例如非天然铰链或经修饰铰链)。例如,术语“IgG2铰链”包括如表2中所显示的野生型IgG2铰链及具有1个、2个、3个、4个、5个、1-3个、1-5个、3-5个和/或至多5个、4个、3个、2个或1个突变(例如取代、缺失或添加)的变体。示例性IgG2铰链变体包括1个、2个、3个或所有4个半胱氨酸(C219、C220、C226及C229)变成另一氨基酸的IgG2铰链。在特定实施方案中,IgG2包含C219S取代。IgG2铰链亦可包含C220处的取代或C219及C220二者处的取代。IgG2铰链可包含单独或与重链或轻链的其他区域中之一或多个取代一起使抗体采用形式A或B的取代(例如,参见Allen等人(2009) Biochemistry 48:3755)。在某些实施方案中,铰链是包含来自至少两个同型的序列的杂合铰链。例如,铰链可包含来自一个同型的上铰链、中间铰链或下铰链,

以及来自一或多个其他同型的铰链其余部分。例如,铰链可为IgG2/IgG1铰链,且可包含例如IgG2的上铰链及中间铰链、以及IgG1的下铰链。铰链可具有效应物功能或丧失效应物功能。例如,野生型IgG1的下铰链提供效应物功能。

[0178] 术语“CH1结构域”指将可变结构域与重链恒定结构域中的铰链连接的重链恒定区。如本文所使用的,CH1结构域起始于A118且终止于V215。术语“CH1结构域”包括野生型CH1结构域(例如对于IgG1而言具有SEQ ID NO:98,对于IgG2而言具有SEQ ID NO:124)以及其变体(例如非天然CH1结构域或经修饰的CH1结构域)。例如,术语“CH1结构域”包括野生型CH1结构域及其具有1个、2个、3个、4个、5个、1-3个、1-5个、3-5个和/或至多5个、4个、3个、2个或1个突变(例如取代、缺失或添加)的变体。示例性CH1结构域包括具有改变抗体的生物活性(例如ADCC、CDC或半衰期)的突变的CH1结构域。本文提供影响抗体生物活性的CH1结构域修饰。CH1结构域可包含取代C131S,该取代可产生IgG2抗体或包含IgG2抗体的至少一部分(例如铰链和/或铰链及CH1)的抗体,以采用与抗体的A形式相对的B形式。

[0179] 术语“CH2结构域”指连接重链恒定结构域中的铰链与CH3结构域的重链恒定区。如本文所使用,CH2结构域起始于P238且终止于K340。术语“CH2结构域”包括野生型CH2结构域(例如对于IgG1而言具有SEQ ID NO:137;表31)以及其变体(例如非天然CH2结构域或经修饰的CH2结构域)。例如,术语“CH2结构域”包括野生型CH2结构域及其具有1个、2个、3个、4个、5个、1-3个、1-5个、3-5个和/或至多5个、4个、3个、2个或1个突变(例如取代、缺失或添加)的变体。示例性CH2结构域包括具有改变抗体的生物活性(例如ADCC、CDC或半衰期)的突变的CH2结构域。在某些实施方案中,CH2结构域包含降低效应物功能的取代A330S/P331S。本文提供影响抗体生物活性的其他CH2结构域修饰。

[0180] 术语“CH3结构域”指在重链恒定结构域中为CH2结构域的C末端的重链恒定区。如本文所使用,CH3结构域起始于G341且终止于K447。术语“CH3结构域”包括野生型CH3结构域(例如对于IgG1而言具有SEQ ID NO:138;表31)以及其变体(例如非天然CH3结构域或经修饰的CH3结构域)。例如,术语“CH3结构域”包括野生型CH3结构域及其具有1个、2个、3个、4个、5个、1-3个、1-5个、3-5个和/或至多5个、4个、3个、2个或1个突变(例如取代、缺失或添加)的变体。示例性CH3结构域包括具有改变抗体的生物活性(例如ADCC、CDC或半衰期)的突变的CH3结构域。本文提供影响抗体生物活性的CH3结构域修饰。

[0181] “CL结构域”指轻链的恒定结构域。术语“CL结构域”包括野生型CL结构域及其变体(例如包含C214S的变体)。

[0182] “天然序列Fc区”或“天然序列Fc”包含与自然界中发现的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。天然序列人Fc区包括天然序列人IgG1 Fc区;天然序列人IgG2 Fc区;天然序列人IgG3 Fc区;及天然序列人IgG4 Fc区以及其天然变体。天然序列Fc包括Fc的多个异型(例如,参见Jefferis等人(2009)mAbs 1:1)。

[0183] 术语“表位”或“抗原决定簇”指抗原(例如CD73)上免疫球蛋白或抗体特异性结合的位点。蛋白质抗原内的表位可自连续氨基酸(通常为线性表位)或通过蛋白质的三级折叠并置的非连续氨基酸二者形成(通常为构象表位)。在暴露于变性溶剂时,通常但不始终保留自连续氨基酸形成的表位,而在用变性溶剂处理时通常丢失由三级折叠形成的表位。在独特空间构象中,表位通常包括至少3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个或15个氨基酸。确定由给定抗体结合表位的方法(即表位定位)为本领域所熟知,且

包括例如免疫印迹及免疫沉淀分析,其中测试重叠或连续肽(例如来自CD73)与给定抗体(例如抗CD73抗体)的反应性。确定表位的空间构象的方法包括本领域中的技术及那些本文所述者,例如x射线结晶学、2维核磁共振及HDX-MS(例如,参见Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology,第66卷,G.E.Morris编辑(1996))。

[0184] 术语“表位定位”指鉴定抗原上参与抗体-抗原识别的分子决定簇的方法。

[0185] 关于两种或更多种抗体的术语“结合至相同表位”意指这些抗体结合至氨基酸残基的同一区段,如通过给定方法所确定。用于确定抗体是否结合至与本文所述抗体“相同的CD73上的表位”的技术包括例如表位定位方法,例如抗原:抗体复合物晶体的x射线分析(其提供表位的原子解析度)及氢/氘交换质谱法(HDX-MS)。其他方法监测抗体与抗原片段(例如蛋白水解片段)或抗原的突变变化形式的结合,其中由于抗原序列内氨基酸残基的修饰所致的结合损失通常视为可指示表位组分(例如丙氨酸扫描诱变-Cunningham及Wells(1985)Science 244:1081)。另外,亦可使用表位定位的计算组合方法。这些方法取决于所关注抗体自组合噬菌体展示肽文库亲和分离特异性短肽的能力。

[0186] “与另一抗体竞争与靶结合”的抗体指抑制(部分抑制或完全抑制)另一抗体与靶的结合的抗体。可使用已知竞争实验(例如实施例中所述的那些)来确定两种抗体是否彼此竞争结合至靶,即一种抗体是否抑制另一抗体与靶的结合以及抑制程度。在某些实施方案中,抗体与另一抗体竞争与靶的结合,且抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的该结合。抑制或竞争的程度可依赖于哪种抗体为“封闭抗体”(即先与靶一起温育的冷抗体)而不同。竞争测定可如例如以下文献中所述来实施:Ed Harlow及David Lane,Cold Spring HarbProtoc;2006;doi:10.1101/pdb.prot4277或“Using Antibodies”,Ed Harlow及David Lane,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY,USA 1999的第11章。竞争性抗体结合至相同表位、重叠表位或毗邻表位(例如,由位阻作用所证实的)。

[0187] 其他竞争性结合测定包括:固相直接或间接放射性免疫测定(RIA)、固相直接或间接酶免疫测定(EIA)、夹心竞争测定(参见Stahli等人,Methods in Enzymology 9:242(1983));固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(参见Kirkland等人,J.Immunol.137:3614(1986));固相直接标记测定、固相直接标记夹心分析(参见Harlow及Lane,Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Press(1988));使用I-125标记的固相直接标记RIA(参见Morel等人,Mol.Immunol.25(1):7(1988));固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(Cheung等人,Virology 176:546(1990));及直接标记RIA。(Moldenhauer等人,Scand.J.Immunol.32:77(1990))。

[0188] 如本文所使用,术语“特异性结合(specific binding)”、“选择性结合(selective binding)”、“选择性结合(selectively binds)”及“特异性结合(specifically binds)”指抗体结合至预定抗原上的表位但不结合至其他抗原。通常,抗体(i)当在BIACORE® 2000表面等离子共振仪器中通过例如使用预定抗原(例如重组人CD73)作为分析物及抗体作为配体的表面等离子共振(SPR)技术或抗体与抗原阳性细胞的结合的Scatchard分析测定时,以约小于 10^{-7} M、例如约小于 10^{-8} M、 10^{-9} M或 10^{-10} M或甚至更小的平衡解离常数(K_D)结合,及(ii)结合至预定抗原且亲和力系其与除预定抗原或密切相关抗原外的非特异性抗原(例如BSA、酪蛋白)结合的亲和力的至少两倍。因此,除非另有指示,否则“特异性结合至人CD73”

的抗体指以 10^{-7} M或更小、例如约小于 10^{-8} M、 10^{-9} M或 10^{-10} M或甚至更小的 K_D 结合至可溶性或细胞结合的人CD73的抗体。“与食蟹猴CD73交叉反应”的抗体指以 10^{-7} M或更小、例如小于 10^{-8} M、 10^{-9} M或 10^{-10} M或甚至更小的 K_D 结合至食蟹猴CD73的抗体。在某些实施方案中,在标准结合分析中,不与来自非人物种的CD73交叉反应的抗体展现针对这些蛋白质基本上不可检测的结合。

[0189] 如本文所使用的,术语“ $K_{\text{结合}}$ ”或“ K_a ”欲指具体抗体-抗原相互作用的缔合速率常数,而如本文所使用,术语“ $K_{\text{解离}}$ ”或“ K_d ”欲指具体抗体-抗原相互作用的解离速率常数。如本文所使用,术语“ K_D ”欲指平衡解离常数,其系自 K_d 对 K_a 的比率(即 K_d/K_a)获得且以摩尔浓度(M)表示。可使用本领域充分确立的方法测定抗体的 K_D 值。测定抗体的 K_D 的优选方法系通过使用表面等离子共振,优选使用生物传感器系统,例如Biacore®表面等离子共振系统或流式细胞术或Scatchard分析。

[0190] 术语“EC50”在使用抗体或其抗原结合片段的体外或体内分析背景下指诱导50%最大反应、即介于最大反应与基线之间之中途的反应的抗体或其抗原结合部分的浓度。

[0191] 如由抗体(例如抗CD73抗体)介导的抗体或受体(例如CD73)的“内化速率”可由例如内化的 $T_{1/2}$ 表示,例如如实施例中所显示的那样。通过将抗体的重链恒定区变成经修饰的重链恒定区(例如含有IgG2铰链及IgG2 CH1结构域者),抗CD73抗体的内化速率可增强或增加至少10%、30%、50%、75%、2倍、3倍、5倍或更大,从而使 $T_{1/2}$ 缩短至少10%、30%、50%、75%、2倍、3倍、5倍或更大。例如,经修饰的重链恒定区可增加内化速率,使得 $T_{1/2}$ 不再是10分钟,而是缩短至5分钟(即内化速率增加到两倍或 $T_{1/2}$ 减小至二分之一)。“ $T_{1/2}$ ”定义为:自将抗体添加至细胞中之时开始算,达到最大内化的一半时的时间。最大内化水平可为内化对抗体浓度所作的图上的平台段处的内化水平。修饰的重链恒定区可使抗体的最大内化程度增加至少10%、30%、50%、75%、2倍、3倍、5倍或更大。比较不同抗体(例如具有经修饰的重链恒定区的抗体及不具有经修饰的重链恒定区的同一种抗体)的内化功效的另一方式是通过比较其在给定抗体浓度(例如100nM)下或在给定时刻(例如2分钟、5分钟、10分钟或30分钟)的内化水平。内化水平的比较亦可通过比较内化的 EC_{50} 水平来进行。一种抗体的内化水平可相对于给定(参照)抗体(例如本文所述抗体,例如11F11或CD73.4-IgG2CS-IgG1或CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f)的内化水平来定义,且可以以占使用给定(参照)抗体所获得的值的百分比表示。利用这些方法中的任一者进行比较,内化程度可增强至少10%、30%、50%、75%、2倍、3倍、5倍或更大。

[0192] 如本文所使用的术语“天然存在”在应用于目标时指可在自然界中发现目标的事实。例如,存在于可自自然界来源分离且尚未在实验室中经人有意修饰的生物体(包括病毒)中的多肽或多核苷酸序列是天然存在的。

[0193] “多肽”指包含至少两个连续连接的氨基酸残基的链,且链的长度无上限。蛋白质中之一或多个氨基酸残基可含有修饰,例如(但不限于)糖基化、磷酸化或二硫键。“蛋白质”可包含一或多个多肽。

[0194] 如本文所使用,术语“核酸分子”意欲包括DNA分子及RNA分子。核酸分子可为单链或双链,且可为cDNA。

[0195] 亦提供本文所述SEQ ID NO中所述序列的“保守序列修饰”,即不消除由核苷酸序列编码或含有氨基酸序列的抗体与抗原的结合的核苷酸及氨基酸序列修饰。这些保守序列

修饰包括保守核苷酸及氨基酸取代以及核苷酸及氨基酸添加及缺失。例如,可通过本领域已知的标准技术(例如定点诱变及PCR介导的诱变)将修饰引入本文所述的SEQ ID NO中。保守序列修饰包括保守氨基酸取代,其中氨基酸残基被替换为具有类似侧链的氨基酸残基。具有类似侧链的氨基酸残基的家族是本领域中已有定义的。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例如天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电极性侧链的氨基酸(例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、色氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸)、具有 β 分枝侧链的氨基酸(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)及具有芳香族侧链的氨基酸(例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此,抗CD73抗体中的预测的非必需氨基酸残基优选被来自同一侧链家族的另一氨基酸残基替代。鉴定不消除抗原结合的核苷酸及氨基酸保守取代的方法为本领域所熟知(例如,参见Brummell等人, *Biochem.* 32:1180-1187(1993); Kobayashi等人, *Protein Eng.* 12(10):879-884(1999);及 Burks等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417(1997))。

[0196] 作为另一选择,在另一实施方案中,可通过例如饱和诱变沿抗CD73抗体编码序列的全部或一部分随机引入突变,且可针对改良的结合活性筛选所得经修饰抗CD73抗体。

[0197] 对于核酸而言,术语“实质同源性”表示,两个核酸或其指定序列在最佳比对及比较(其中适当插入或缺失核苷酸)时有至少约80%的核苷酸、通常至少约90%至95%、且更优选至少约98%至99.5%的核苷酸相同。作为另一选择,当若区段在选择性杂交条件下与链的互补物杂交,则存在实质同源性。

[0198] 对于多肽而言,术语“实质同源性”表示,两个多肽或其指定序列在最佳比对及比较(其中适当插入或缺失核苷酸)时有至少约80%的氨基酸、通常至少约90%至95%、且更优选至少约98%至99.5%的氨基酸相同。

[0199] 两条序列之间的同一性%在最佳比对序列时随这些序列所共享的相同位置数而变化(即同源性% = 相同位置数/总位置数 \times 100),其中最佳比对系考虑到为达成两条序列的最佳比对而需要引入的空位数及每一空位的长度来确定。两条序列之间的序列比较及同一性%测定可使用数学算法来完成,如下文非限制性实施例中所述。

[0200] 两条核苷酸序列之间的同一性%可使用GCG软件包(可在<http://www.gcg.com>上获得)中的GAP程序、使用NWSgapdna.CMP矩阵及空位权重40、50、60、70或80以及长度权重1、2、3、4、5或6来测定。两条核苷酸或氨基酸序列之间之同一性%亦可使用已纳入比对程序(2.0版)中的E.Meyers及W.Miller(CABIOS, 4:11-17(1989))算法、使用PAM120权重残基表、空位长度罚分12及空位罚分4来测定。另外,两条氨基酸序列之间的同一性%可使用已纳入GCG软件包(可在<http://www.gcg.com>上获得)中的空位程序中的Needleman及Wunsch(*J. Mol. Biol.* (48):444-453(1970))算法、使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵及空位权重16、14、12、10、8、6或4以及长度权重1、2、3、4、5或6来测定。

[0201] 本文所述的核酸及蛋白质序列可进一步用作“询问序列”来实施针对公共数据库的检索,以例如鉴定相关序列。这些检索可使用Altschul等人(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10的NBLAST及XBLAST程序(2.0版)来实施。BLAST核苷酸检索可使用NBLAST程序、评分=100、字长=12来实施,以获得与本文所述核酸分子同源的核苷酸序列。BLAST蛋白质检索可使用XBLAST程序、评分=50、字长=3来实施,以获得与本文所述蛋白质分子同源的氨基酸

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

[0202] 这些核酸可存在于完整细胞中,存在于细胞溶解物中,或以部分纯化或实质上纯净的形式存在。当通过标准技术实施纯化以清除其他细胞组分或其他污染物(例如其他细胞核酸(例如染色体的其他部分)或蛋白质)时,核酸是“分离的”或“实质上纯净”的,这些标准技术包括碱/SDS处理、CsCl显带、柱层析、琼脂糖凝胶电泳及本领域熟知的其他方法。参见F.Ausubel等人编辑.Current Protocols in Molecular Biology,Green Publishing and Wiley Interscience,New York(1987)。

[0203] 核酸(例如cDNA)可根据标准技术进行突变以提供基因序列。对于编码序列,这些突变可视需要影响氨基酸序列。具体而言,涵盖与天然V序列、D序列、J序列、恒定序列、切换序列及本文所述的其他这些序列实质上同源或源自其的DNA序列。

[0204] 如本文所使用,术语“载体”欲指能够转运与其连接的另一核酸的核酸分子。一类载体为“质粒”,其指其他DNA区段可连接至其中的环形双链DNA环。另一类载体为病毒载体,其中其他DNA区段可连接至病毒基因组中。某些载体能够在已引入其的宿主细胞中进行自主复制(例如,具有细菌复制起点的细菌载体及游离型哺乳动物载体)。其他载体(例如非游离型哺乳动物载体)可在引入宿主细胞中时整合至该宿主细胞的基因组中,并藉此随宿主基因组一同复制。另外,某些载体能够引导与其可操作连接的基因的表达。这些载体在本文中称为“重组表达载体”(或简称为“表达载体”)。一般而言,用于重组DNA技术中的表达载体通常呈质粒形式。在本说明书中,“质粒”与“载体”可互换使用,这是因为质粒是载体的最常用形式。然而,本发明亦包括提供等效功能的其他形式的表达载体,例如病毒载体(例如复制缺陷型反转录病毒、腺病毒及腺相关病毒)。

[0205] 如本文所使用,术语“重组宿主细胞”(或简称为“宿主细胞”)欲指包含并非天然存在于细胞中的核酸的细胞,且可为已引入重组表达载体中的细胞。应理解,这些术语不仅欲指具体个体细胞,亦欲指此细胞的子代。由于突变或环境影响可使后续各代发生某些改变,故该子代实际上可能与亲代细胞不同,但仍包括于如本文所使用的术语“宿主细胞”的范畴内。

[0206] 如本文所使用的,术语“抗原”指任何天然或合成免疫原性物质,例如蛋白质、肽或半抗原。抗原可为CD73或其片段。

[0207] “免疫应答”指脊椎动物内针对外源药剂的生物应答,该应答保护生物体免受这些药剂及其所致疾病的影响。免疫应答由免疫系统的细胞(例如T淋巴球、B淋巴细胞、天然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞或嗜中性粒细胞)及由这些细胞中的任一者或肝脏产生的可溶性大分子(包括抗体、细胞介素及补体)的作用来介导,该作用导致选择性靶向、结合、损伤、破坏和/或自脊椎动物身体消除侵袭性病原体、感染病原体的细胞或组织、癌性细胞或其他异常细胞或(在自体免疫或病理性炎症的情形下)正常人细胞或组织。免疫应答(response)或反应(reaction)包括例如活化或抑制T细胞(例如效应T细胞或Th细胞,例如CD4+或CD8+T细胞)或抑制Treg细胞。

[0208] “免疫调节剂”或“免疫调控剂”指可参与调节、调控或改变免疫应答的药剂,例如信号传导路径的组分。“调节”、“调控”或“改变”免疫应答指免疫系统细胞或该细胞(例如效

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

[0209] 增加的刺激免疫应答或免疫系统的能力可源自T细胞共刺激受体的增强的激动剂活性和/或抑制性受体的增强的拮抗剂活性。增加的刺激免疫应答或免疫系统的能力可通过在测量免疫应答的测定(例如测量细胞因子或趋化因子释放、细胞溶解活性(直接在靶细胞上测定或经由检测CD107a或颗粒酶间接测定)及增殖的变化的测定)中EC50或最大活性程度的增加倍数来反映。刺激免疫应答或免疫系统活性的能力可增强至少10%、30%、50%、75%、2倍、3倍、5倍或更大。

[0210] “免疫疗法”指通过包含诱导、增强、阻抑或以其他方式改变免疫应答的方法治疗患有疾病或具有感染疾病或遭受疾病复发的风险的受试者。

[0211] “免疫刺激疗法”或“免疫刺激性疗法”指可增加(诱导或增强)受试者的免疫应答来例如治疗癌症的疗法。

[0212] “强化内源免疫应答”意指增加受试者的现有免疫应答的有效性或效能。此有效性及效能的增加可例如通过克服阻抑内源宿主免疫应答的机制、或通过刺激增强内源宿主免疫应答的机制来达成。

[0213] “T效应物”(“T_{eff}”)细胞指具有细胞溶解活性的T细胞(例如CD4⁺及CD8⁺T细胞)以及T辅助(Th)细胞,其分泌细胞因子并活化且引导其他免疫细胞,但不包括调控T细胞(Treg细胞)。

[0214] 如本文所使用,术语“连接”指两个或更多个分子的缔合。连接可为共价或非共价。连接亦可为基因连接(即以重组方式融合)。这些连接可使用众多种本领域公认技术(例如化学偶联及重组蛋白产生)来达成。

[0215] 如本文所使用,“施用”指使用本领域技术人员已知的多种方法及递送系统中的任一者将包含治疗剂的组合物物理引入至受试者。本文所述抗体的优选施用途径包括静脉内、腹膜内、肌内、皮下、脊柱或其他胃肠外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所使用的片语“胃肠外施用”意指除经肠及局部施用外的施用模式,通常通过注射,且包括(但不限于)静脉内、腹膜内、肌内、动脉内、鞘内、淋巴内、病灶内、囊内、眶内、心内、皮内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外及胸骨内注射及输注,以及体内电穿孔。作为另一选择,本文所述抗体可经由非胃肠外途径来施用,例如局部、表皮或粘膜施用途径,例如经鼻内、经口、经阴道、经直肠、经舌下或经局部。亦可例如一次、复数次施用,和/或经一或多个延长时段进行施用。

[0216] 如本文所使用,术语“T细胞介导的应答”指由T细胞、包括效应T细胞(例如CD8⁺细胞)及辅助T细胞(例如CD4⁺细胞)介导的应答。T细胞介导的应答包括例如T细胞毒性及增殖。

[0217] 如本文所使用,术语“细胞毒性T淋巴细胞(CTL)应答”指由细胞毒性T细胞诱导的

免疫应答。CTL应答主要由CD8⁺T细胞介导。

[0218] 如本文所使用,术语“抑制”或“阻断”(例如,提及CD73结合或活性的抑制/阻断)可互换使用,且涵盖部分及完全抑制/阻断二者。

[0219] 如本文所使用,“癌症”指以身体中的不受控异常细胞生长为特征的一大类疾病。由于失调的细胞分裂可形成恶性的肿瘤或细胞,它们侵袭邻近组织且可经由淋巴系统或血流转移至身体远端。

[0220] 如本文所使用,术语“治疗”或“处理”指对受试者实施任何类型的干预或过程,或向受试者施用活性剂,以逆转、缓和、改善、抑制或减缓或预防与疾病相关的症状、并发症、病况或生物化学标记的进展、发展、严重程度或复发。预防指对未患疾病的受试者施用来预防疾病发生,或者若疾病发生,最小化其影响。

[0221] “血液恶性疾病”包括淋巴瘤、白血病、骨髓瘤或淋巴样恶性疾病以及脾及淋巴结癌症。示例性淋巴瘤包括B细胞淋巴瘤及T细胞淋巴瘤二者。B细胞淋巴瘤包括霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphomas)及大多数非霍奇金氏淋巴瘤二者。B细胞淋巴瘤的非限制性实施例包括弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、粘膜相关淋巴组织淋巴瘤、小细胞淋巴细胞性淋巴瘤(与慢性淋巴细胞性白血病重叠)、外套细胞淋巴瘤(MCL)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、纵膈大B细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)、结节性边缘带B细胞淋巴瘤、脾边缘带淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性积液淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病。T细胞淋巴瘤的非限制性实施例包括结节外T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、退行性大细胞淋巴瘤及血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤。血液恶性疾病亦包括白血病,例如(但不限于)继发性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病及急性淋巴母细胞性白血病。血液恶性疾病进一步包括骨髓瘤,例如(但不限于)多发性骨髓瘤及郁积型多发性骨髓瘤。术语“血液恶性疾病”涵盖其他血液和/或B细胞或T细胞相关的癌症。

[0222] 术语“有效剂量(effective dose或effective dosage)”定义为足以达成或至少部分达成期望效应的量。药物或治疗剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是该药物在单独使用或与另一治疗剂组合使用时可促进疾病消退的任何量,该疾病消退由疾病症状的严重程度减轻、无疾病症状期的频率及持续时间的增加、或因患病所致的损害或失能的防止所证实。药物的“预防有效量”或“预防有效剂量”是该药物在单独施用或与另一治疗剂组合施用于具有罹患疾病或遭受疾病复发的风险的受试者时,抑制该疾病的发展或复发的量。治疗剂或预防剂促进疾病消退或抑制疾病的发展或复发的能力可使用本领域技术人员已知的多种方法来评估,例如在临床试验期间在人受试者中评估,在可预测在人的功效的动物模型系统中评估,或通过体外测定中测定药剂的活性来评估。

[0223] 举例而言,抗癌剂是在受试者中减缓癌症进展或促进癌症消退的药物。在优选实施方案中,治疗有效量的药物促进癌症消退至消除癌症的程度。“促进癌症消退”意指在患者中施用有效量的单独药物或药物与抗癌剂的组合可降低肿瘤生长或大小、肿瘤坏死,降低至少一种疾病症状的严重程度,增加无疾病症状期的频率及持续时间,预防因患病所致的损害或失能,或以其他方式改善疾病症状。药理学有效性指药物促进患者中的癌症消退的能力。生理学安全性指由于药物施用所致的毒性或在细胞、器官和/或生物体层面上的其他不良生理学效应(不良效应)的可接受的低水平。

[0224] 举例而言,对于肿瘤的治疗,相对于未经治疗的受试者,治疗有效量或剂量的药物优选抑制至少约20%、更优选至少约40%、甚至更优选至少约60%、且仍更优选至少约80%的细胞生长或肿瘤生长。在最佳实施方案中,治疗有效量或剂量的药物完全抑制细胞生长或肿瘤生长,即优选抑制100%的细胞生长或肿瘤生长。可使用下文所述的测定评估化合物抑制肿瘤生长的能力。作为另一选择,组合物的此特性可通过检查化合物抑制细胞生长的能力来评估,该抑制可在体外通过本领域技术人员已知的测定来测量。在本文所述的其他优选实施方案中,可观察到肿瘤消退且可持续至少约20天、更优选至少约40天或甚至更优选至少约60天的时段。

[0225] 术语“患者”及“受试者”指接受预防或治疗性治疗的任何人或非人动物。例如,可使用本文所述的方法及组合物来治疗患有癌症的受试者。术语“非人动物”包括所有脊椎动物,例如哺乳动物及非哺乳动物,例如非人灵长类动物、绵羊、狗、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。

[0226] 本文所述的多个方面进一步详细阐述于下列小节中。

[0227] I. 抗CD73抗体

[0228] 本文阐述以特定功能特征或特性为特征的抗体,例如全人抗体。例如,这些抗体特异性结合人CD73。另外,抗体可与来自一或多种非人灵长类动物的CD73(例如食蟹猴CD73)交叉反应。

[0229] 除特异性结合至可溶性和/或膜结合的人CD73外,本文所述抗体展现以下功能特性中的一种或多种:

[0230] (a) 抑制CD73酶活性,导致产生的腺苷减少;

[0231] (b) 结合至食蟹猴CD73;

[0232] (c) 抗体介导的CD73内化至细胞(例如肿瘤细胞)中;及

[0233] (d) 结合至包含人CD73的氨基酸65-83及157-172的构象表位。

[0234] 优选地,抗CD73抗体以高亲和力、例如以 10^{-7} M或更小、 10^{-8} M或更小、 10^{-9} M或更小、 10^{-10} M或更小、 10^{-11} M或更小、 10^{-12} M或更小、 10^{-12} M至 10^{-7} M、 10^{-11} M至 10^{-7} M、 10^{-10} M至 10^{-7} M、 10^{-9} M至 10^{-7} M或 10^{-10} M至 10^{-8} M的 K_D 结合至人CD73(单体或二聚体;亚型1或2)。在某些实施方案中,例如如通过BIACORE® SPR分析所测定的,抗CD73抗体以 10^{-7} M或更小、 10^{-8} M或更小、 10^{-9} M(1nM)或更小、 10^{-10} M或更小、 10^{-12} M至 10^{-7} M、 10^{-11} M至 10^{-7} M、 10^{-10} M至 10^{-7} M、 10^{-9} M至 10^{-7} M、 10^{-8} M至 10^{-7} M或 10^{-10} M至 10^{-8} M的 K_D 结合至可溶性人CD73。在某些实施方案中,抗CD73抗体以小于1nM的EC50结合至结合状态的(例如结合于细胞膜的,例如Calu6细胞)人CD73,例如如本文进一步描述的那样测定的。在某些实施方案中,例如如通过流式细胞术及Scatchard曲线所测定的,抗CD73抗体以 10^{-7} M或更小、 10^{-8} M或更小、 10^{-9} M(1nM)或更小、 10^{-10} M或更小、 10^{-12} M至 10^{-7} M、 10^{-11} M至 10^{-8} M、 10^{-10} M至 10^{-8} M、 10^{-9} M至 10^{-8} M、 10^{-11} M至 10^{-9} M、 10^{-10} M至 10^{-8} M或 10^{-10} M至 10^{-9} M的 K_D 结合至结合状态的人CD73(例如结合于细胞膜的人CD73)。在某些实施方案中,抗CD73抗体以 10^{-7} M或更小、 10^{-8} M或更小、 10^{-9} M(1nM)或更小、 10^{-10} M或更小、 10^{-12} M至 10^{-7} M、 10^{-11} M至 10^{-7} M、 10^{-10} M至 10^{-7} M、 10^{-9} M至 10^{-7} M、 10^{-10} M至 10^{-8} M或 10^{-8} M至 10^{-7} M的 K_D 结合至可溶性人CD73,且以 10^{-7} M或更小、 10^{-8} M或更小、 10^{-9} M(1nM)或更小、 10^{-10} M或更小、 10^{-12} M至 10^{-7} M、 10^{-11} M至 10^{-8} M、 10^{-10} M至 10^{-8} M、 10^{-9} M至 10^{-8} M、 10^{-11} M至 10^{-9} M或 10^{-10} M至 10^{-9} M的 K_D 或EC₅₀结合至结合状态的人CD73(例如结合于细胞膜的人CD73)。

[0235] 在某些实施方案中,例如按照本文进一步描述的那样测定的,抗CD73抗体以高亲和力结合至食蟹猴CD73,例如其以0.1nM至10nM的EC₅₀、例如小于1nM的EC₅₀结合至表达食蟹猴CD73的CHO细胞。

[0236] 在某些实施方案中,例如按照实施例中所测量的,本文所述的抗CD73抗体还以100nM或更小、10nM或更小、1nM或更小、100nM至0.01nM、100nM至0.1nM、100nM至1nM或10nM至0.1nM的EC₅₀结合至食蟹猴CD73,例如结合至膜结合的食蟹猴CD73,例如结合至表达食蟹猴CD73的CHO细胞。

[0237] 在某些实施方案中,例如按照SEC所测定的,抗CD73抗体至少90%、95%、98%或99%为单体。抗CD73抗体亦可具有与本文所述抗体的生物物理特征相似、或者处于其范围内的生物物理特征。

[0238] 在某些实施方案中,抗CD73抗体抑制人和/或食蟹猴CD73的酶活性,例如如在CD73珠子结合测定中所测定的,或如在细胞(例如Ca1u6、SKMEL24或H292细胞)中所测定的,或如在例如如实施例中进行进一步阐述的体内测定(例如异种移植肿瘤模型)中所测定的。抗CD73抗体的抑制活性可至少类似于本文所述抗体的抑制活性或在其范围内。例如,抗CD73抗体可以以小于10nM或小于5nM或介于1nM至10nM或5nM至10nM范围内的EC₅₀抑制人CD73(例如结合于固体的CD73)酶活性(腺苷产生)。抗CD73抗体可以以小于10nM或小于1nM或介于0.1nM至10nM、0.1nM至1nM或0.1nM至0.5nM范围内的EC₅₀抑制人CD73对细胞(例如Ca1u6细胞)的活性。

[0239] 在某些实施方案中,抗CD73抗体由其所结合的细胞内化(并介导CD73内化),例如在高含量内化测定中或通过FACS或流式细胞术(如实施例中进行进一步阐述)所测定的。抗CD73抗体的内化特征(EC₅₀、T_{1/2}及Y_{max})及到达平台时间(time to plateau)可至少类似于实施例中所述抗体的那些或在其范围内。在某些实施方案中,在一或多种细胞系(实施例中所述的那些)中,抗CD73抗体之内化T_{1/2}小于1小时,例如小于30分钟、小于15分钟、小于12分钟、小于10分钟、小于7分钟或甚至小于5分钟,例如在高含量内化测定(阐述于实施例6A中)中所测定的。在某些实施方案中,抗CD73抗体在10小时或更短、6小时或更短、5小时或更短、4小时或更短、3小时或更短、2小时或更短、1小时或更短、例如在10分钟至10小时、10分钟至6小时、1小时至10小时或1小时至6小时范围内达到最大的抗CD73抗体介导的内化,通过例如高含量内化测定(例如如实施例6A中所述),或使用流式细胞术(如例如实施例6B中所述)所测定。抗CD73抗体介导的CD73最大内化水平可为至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更大,依赖细胞类型而定。例如,如在实施例中所测定的高含量内化测定中所测量的,在Ca1u6细胞中抗CD73抗体介导的CD73内化的EC₅₀可小于10nM,例如为0.1nM至10nM或1nM至10nM或1nM至5nM,且Y_{max}为至少90%或至少95%。

[0240] 如在高含量内化测定(例如如实施例6A中所述)中所测量的,抗CD73抗体(例如,具有IgG2铰链或IgG2铰链及IgG2 CH1结构域的抗体)可介导以下CD73内化特征:

[0241] -EC₅₀为10nM或更小、5nM或更小、1nM或更小或0.1nM至10nM或0.1nM至1nM;在Ca1u6细胞中Y_{max}(最大内化百分比)为至少90%、95%或98%,且在Ca1u6细胞中T_{1/2}小于30分钟或小于10分钟;

[0242] -在人细胞(例如Ca1u6细胞、HCC44细胞、H2030细胞、H2228细胞、HCC15细胞、SKLU1细胞、SKMES1细胞或SW900细胞)中,T_{1/2}小于30分钟或小于10分钟。

[0243] 如通过流式细胞术(例如如实施例6B中所述的)所测量的,抗CD73抗体(例如,具有IgG2铰链或IgG2铰链及IgG2 CH1结构域的抗体)可介导如以下CD73内化特征:

[0244] -在Calu6细胞中, $T_{1/2}$ 为1小时或更短且 Y_{max} 为至少70%;

[0245] -在NCI-H292细胞中, $T_{1/2}$ 为30分钟或更短且 Y_{max} 为至少70%;

[0246] -在SNUC1细胞中, $T_{1/2}$ 为2小时或更短且 Y_{max} 为至少30%;和/或

[0247] -在NCI-H1437细胞中, $T_{1/2}$ 为30分钟或更短且 Y_{max} 为至少60%。

[0248] 在某些实施方案中,抗CD73抗体为bin1抗体,即其与11F11、而不与4C3竞争结合人CD73。

[0249] 在某些实施方案中,抗CD73抗体结合至表位,例如人CD73的N末端部分中的构象表位,例如位于人CD73的氨基酸65-83(SEQ ID NO:96)内的表位例如通过HDX-MS(如实施例中进一步阐述的)所测定的。在某些实施方案中,抗CD73抗体结合至人CD73的氨基酸157-172(SEQ ID NO:97),或结合至位于人CD73的氨基酸157-172(SEQ ID NO:97)内的表位,通过例如HDX-MS所测定。作为另一选择,抗CD73抗体结合至表位,例如人CD73的N末端部分中的不连续表位,通过例如HDX-MS所测定。

[0250] 在某些实施方案中,抗CD73抗体结合至人CD73的氨基酸65-83及氨基酸157-172,或结合至人CD73亚型1或2的氨基酸65-83及氨基酸157-172(即氨基酸序列FTKVQQIRRAEPNVLDDA(SEQ ID NO:96)及LYLPYKVLPGDEVVG(SEQ ID NO:97))内的表位,通过例如HDX-MS所测定。在某些实施方案中,抗CD73抗体结合至人CD73的氨基酸65-83及氨基酸157-172的全部或一部分,通过例如HDX-MS所测定。在某些实施方案中,抗CD73抗体结合至糖基化及非糖基化人CD73二者。在某些实施方案中,抗CD73抗体仅结合至糖基化CD73且不结合至非糖基化CD73。

[0251] 抗CD73抗体可与包含本文所述CDR或可变区(例如,CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11的那些)的抗CD73抗体竞争结合CD73(或抑制其结合)。在某些实施方案中,抗CD73抗体将CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11、4C3、4D4、10D2、11A6、24H2、5F8、6E11和/或7A11与人CD73结合抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。在某些实施方案中,CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11将抗CD73抗体与人CD73的结合抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。在某些实施方案中,抗CD73抗体将CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11与人CD73的结合抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%,且CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11将抗CD73抗体与人CD73的结合抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%(例如,在两个方向上竞争)。竞争实验可如例如本文中(例如实施例中)进一步阐述来实施。

[0252] 在某些实施方案中,抗CD73抗体抑制CD73酶活性和/或在细胞中内化而无需多价交联,例如通过无需FcR结合所确定。

[0253] 在某些实施方案中,抗CD73抗体具有表3中所列示的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7

个、8个、9个、10个或11个特征。

[0254] 表3:抗CD73抗体的潜在特征

[0255] (1) 结合人CD73(例如结合于珠子的人单体及二聚体人CD73亚型1及2),例如以10nM或更小(例如0.01nM至10nM)的 K_D ,例如通过BIACORE® SPR测定所测量;

[0256] (2) 结合膜结合的人CD73,例如以1nM或更小(例如0.01nM至1nM)的 EC_{50} ;

[0257] (3) 结合食蟹猴CD73,例如结合膜结合的食蟹猴CD73,例如以10nM或更小(例如0.01nM至10nM)的 EC_{50} ;

[0258] (4) 抑制人CD73酶活性,例如以10nM或更小的 EC_{50} ;

[0259] (5) 抑制食蟹猴CD73酶活性,例如以10nM或更小的 EC_{50} ;

[0260] (6) 以10nM或更小的 EC_{50} 抑制Ca1u6细胞中的内源(细胞)人CD73酶活性;

[0261] (7) 抑制体内人CD73酶活性;

[0262] (8) 内化至细胞中,例如抗体介导(或依赖性)的CD73内化,例如以小于1小时、30分钟或10分钟的 $T_{1/2}$ 和/或至少70%、80%或90%的 Y_{max} ;

[0263] (9) 结合至人CD73上的构象表位,例如氨基酸序列(SEQ ID NO:1)内包括氨基酸残基FTKVVQIRRAEPNVLALLDA(SEQ ID NO:96)和/或LYLPYKVLPGDEVVG(SEQ ID NO:97)的全部或一部分的不连续表位;

[0264] (10) 在任一方向或两个方向上与CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11竞争结合人CD73;及

[0265] (11) 以与CD73.4类似的模式与人CD73相互作用,如通过X射线结晶学所测定。

[0266] 应理解,如根据本领域已知的方法确定并在本文中阐述的展现这些功能特性中的一种或多种(例如生物化学、免疫化学、细胞、生理学或其他生物活性或诸如此类)的抗体与具体活性相对于在抗体不存在下(例如,或在存在不相关特异性的对照抗体时)所观察到的活性统计学上显著的差异有关。在某些实施方案中,本文所公开的抗CD73抗体使所测量的参数(例如肿瘤体积、肿瘤转移、腺苷含量、cAMP含量)减小所测量的参数的至少10%,更优选减小至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%,且在某些优选实施方案中减小92%、94%、95%、97%、98%或99%以上。反之,本文所公开的抗CD73抗体使所测量参数增加至少10%,例如增加至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、100%(即2倍)、3倍、5倍或10倍。

[0267] 本领域已知评估抗体对不同物种的CD73的结合能力的标准分析,包括例如ELISA、Western印迹及RIA。适宜分析详细阐述于实施例。亦可通过本领域已知的标准分析(例如通过BIACORE® SPR分析)评价抗体的结合动力学(例如结合亲和力)。评估抗体对CD73的功能特性的效应(例如腺苷产生、肿瘤生长及转移、T细胞抑制)的测定进一步详细阐述于下文及实施例中。

[0268] 在某些实施方案中,抗CD73抗体并非天然的(native)抗体或并非天然存在的(naturally-occurring)抗体。例如,抗CD73抗体与天然抗体的翻译后修饰的不同之处在于例如具有更多、更少或不同类型的翻译后修饰。

[0269] 在某些实施方案中,抗CD73抗体例如通过自T细胞表面去除CD73和/或通过抑制其酶活性来刺激Teff(T效应物)功能和/或降低Treg功能。

[0270] 在某些实施方案中,抗CD3抗体包含至少IgG2铰链及任选的IgG2 CH1结构域或铰链和/或CH1结构域的片段或衍生物及抗体形式A(例如,参见Allen等人(2009) *Biochemistry* 48:3755)。在某些实施方案中,抗CD3抗体包含至少IgG2铰链及任选的IgG2 CH1结构域或铰链和/或CH1结构域的片段或衍生物,且该抗体已采用形式B(例如,参见Allen等人(2009) *Biochemistry* 48:3755)。

[0271] 本文提供以下抗人CD73抗体:(i)包含结合至人CD73上类似于11F11所结合区域的区域、但不结合至类似于4C3所结合区域的区域的可变区(即为bin1抗体);(ii)以10nM或更小的Kd结合至单体及二聚体人CD73;(iii)以小于10nM的EC₅₀抑制人CD73对例如细胞(例如Calu6细胞)的酶活性(将AMP转换成腺苷);及(iv)介导细胞中的抗体依赖性CD73内化,例如在人细胞(例如Calu6细胞、H2228细胞、HCC15细胞H2030细胞、SNUC1细胞)中,T1/2为1小时或更短(或30分钟或更短或10分钟或更短),Ymax为50%或更大(或60%或更大、70%或更大、80%或更大或90%或更大)。在某些实施方案中,抗体包含IgG2铰链或IgG2铰链及IgG2 CH1结构域。本文提供以下抗人CD73抗体:(i)包含结合至人CD73上类似于11F11所结合区域的区域、但不结合至类似于4C3所结合区域的区域的可变区(即为bin抗体);(ii)以10nM或更小的Kd结合至单体及二聚体人CD73,如通过SPR(Biacore)所测定;(iii)以小于10nM的EC₅₀抑制人CD73对例如细胞(例如Calu6细胞)的酶活性(将AMP转换成腺苷);及(iv)介导细胞中的抗体依赖性CD73内化,例如在人Calu6、H2228、HCC15或H2030细胞中,T1/2为30分钟或更短,Ymax为80%或更大,如使用实施例6A中所述的高含量内化测定所测定。

[0272] 在优选实施方案中,本文所述的抗CD73抗体无显著毒性。例如,抗CD73抗体对人的器官(例如肝、肾、脑、肺及心脏中的一种或多种)无显著毒性,如例如在临床试验中所测定。在某些实施方案中,抗CD73抗体不会显著触发不期望的免疫应答,例如自体免疫或炎症。

[0273] II. 示例性抗CD73抗体

[0274] 抗CD73抗体的可变区

[0275] 本文所述的具体抗体是具有抗体11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11、7A11、CD73.3-1、CD73.3-2或CD73.3-3、CD73.4-1及CD73.4-1-2、CD73.4-2、CD73.5-1及CD73.5-2、CD73.6-1及CD73.6-2、CD73.7-1及CD73.7-2、CD73.8-1及CD73.8-2、CD73.9-1及CD73.9-2、CD73.10-1及CD73.10-2以及CD73.11的CDR和/或可变区序列的抗体(例如单克隆抗体),以及与其可变区或CDR序列具有至少80%同一性(例如至少85%、至少90%、至少95%或至少99%同一性)的抗体。表4陈述每一抗体的VH及VL区CDR的SEQ ID NO以及VH及VL区的SEQ ID NO。如实施例中进一步阐述,对于某些重链可存在一条以上的轻链,且可替换的轻链的SEQ ID NO亦提供于下表中。

[0276] 表4:

[0277]

	VH				VL			
	CDR1	CDR2	CDR3	VH	CDR1	CDR2	CDR3	VL
11F11-1	5	6	7	4	9	10	11	8
11F11-2	5	6	7	4	13	14	15	12
4C3-1	17	18	19	16	21	22	23	20
4C3-2	17	18	19	16	25	26	27	24
4C3-3	17	18	19	16	29	30	31	28
4D4-1	33	34	35	32	37	38	39	36
10D2-1	41	42	43	40	45	46	47	44
10D2-2	41	42	43	40	49	50	51	48
11A6-1	53	54	55	52	57	58	59	56
24H2-1	61	62	63	60	65	66	67	64
5F8-1	69	70	71	68	73	74	75	72
5F8-2	69	70	71	68	77	78	79	76
5F8-3	69	70	71	68	239	240	241	238
6E11-1	81	82	83	80	85	86	87	84
7A11-1	89	90	91	88	93	94	95	92
73.3	17	18	19	170	21	22	23	20
73.4-1	5	6	7	135	9	10	11	8
73.4-2	5	6	7	135	13	14	15	12
73.5-1	5	6	7	171	9	10	11	8
73.5-2	5	6	7	171	13	14	15	12
73.6-1	5	6	7	172	9	10	11	8
73.6-2	5	6	7	172	13	14	15	12
73.7-1	5	6	7	173	9	10	11	8
73.7-2	5	6	7	173	13	14	15	12
73.8-1	5	6	7	174	9	10	11	8
73.8-2	5	6	7	174	13	14	15	12
73.9-1	5	6	7	175	9	10	11	8

[0278]	73.9-2	5	6	7	175	13	14	15	12
	73.10-1	5	6	7	176	9	10	11	8
	73.10-2	5	6	7	176	13	14	15	12
	73.11	33	34	35	177	37	38	39	36

[0279] 本文提供包含重链及轻链可变区的分离的抗体或其抗原结合部分,其中重链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:4、16、32、40、52、60、68、80、88、135及170-177。

[0280] 亦提供包含重链及轻链可变区的分离的抗体或其抗原结合部分,其中轻链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:8、12、20、24、28、36、44、48、56、64、72、76、84、92及238。

[0281] 本文提供分离的抗体或其抗原结合部分,其包含:

- [0282] (a) 分别包含SEQ ID NO:135及8的重链及轻链可变区序列;
- [0283] (b) 分别包含SEQ ID NO:135及12的重链及轻链可变区序列;
- [0284] (c) 分别包含SEQ ID NO:4及8的重链及轻链可变区序列;
- [0285] (d) 分别包含SEQ ID NO:4及12的重链及轻链可变区序列;
- [0286] (e) 分别包含SEQ ID NO:16及20的重链及轻链可变区序列;
- [0287] (f) 分别包含SEQ ID NO:16及24的重链及轻链可变区序列;
- [0288] (g) 分别包含SEQ ID NO:16及28的重链及轻链可变区序列;
- [0289] (h) 分别包含SEQ ID NO:32及36的重链及轻链可变区序列;
- [0290] (i) 分别包含SEQ ID NO:40及44的重链及轻链可变区序列;
- [0291] (j) 分别包含SEQ ID NO:40及48的重链及轻链可变区序列;
- [0292] (k) 分别包含SEQ ID NO:52及56的重链及轻链可变区序列;
- [0293] (l) 分别包含SEQ ID NO:60及64的重链及轻链可变区序列;
- [0294] (m) 分别包含SEQ ID NO:68及72的重链及轻链可变区序列;
- [0295] (n) 分别包含SEQ ID NO:68及76的重链及轻链可变区序列;
- [0296] (o) 分别包含SEQ ID NO:68及238的重链及轻链可变区序列;
- [0297] (p) 分别包含SEQ ID NO:80及84的重链及轻链可变区序列;
- [0298] (q) 分别包含SEQ ID NO:88及92的重链及轻链可变区序列;
- [0299] (r) 分别包含SEQ ID NO:170及20的重链及轻链可变区序列;
- [0300] (s) 分别包含SEQ ID NO:170及24的重链及轻链可变区序列;
- [0301] (t) 分别包含SEQ ID NO:170及28的重链及轻链可变区序列;
- [0302] (u) 分别包含SEQ ID NO:171及8的重链及轻链可变区序列;
- [0303] (v) 分别包含SEQ ID NO:171及12的重链及轻链可变区序列;
- [0304] (w) 分别包含SEQ ID NO:172及8的重链及轻链可变区序列;
- [0305] (x) 分别包含SEQ ID NO:172及12的重链及轻链可变区序列;
- [0306] (y) 分别包含SEQ ID NO:173及8的重链及轻链可变区序列;
- [0307] (z) 分别包含SEQ ID NO:173及12的重链及轻链可变区序列;
- [0308] (a2) 分别包含SEQ ID NO:174及8的重链及轻链可变区序列;

- [0309] (b2) 分别包含SEQ ID NO:174及12的重链及轻链可变区序列;
- [0310] (c2) 分别包含SEQ ID NO:175及8的重链及轻链可变区序列;
- [0311] (d2) 分别包含SEQ ID NO:175及12的重链及轻链可变区序列;
- [0312] (e2) 分别包含SEQ ID NO:176及8的重链及轻链可变区序列;
- [0313] (f2) 分别包含SEQ ID NO:176及12的重链及轻链可变区序列;或
- [0314] (g2) 分别包含SEQ ID NO:177及36的重链及轻链可变区序列。
- [0315] 抗CD73抗体可包含本文所述抗CD73抗体(例如,CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、11F11、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、5F8-3、6E11及7A11或其组合)的重链及轻链CDR1、CDR2及CDR3。
- [0316] 鉴于这些抗体中的每一者均可结合CD73,且抗原结合特异性主要由CDR1区、2区及3区提供,可“混合并匹配” V_H CDR1、2及3序列以及 V_L CDR1、2及3序列(即可混合并匹配来自不同抗体的CDR,但每一抗体必须含有 V_H CDR1、2及3以及 V_L CDR1、2及3),以产生其他本文所述的抗CD73结合分子。可使用上文及实施例中所所述的结合分析(例如ELISA)来测试这些“混合并匹配”抗体的CD73结合。优选地,当混合并匹配 V_H CDR序列时,来自特定 V_H 序列的CDR1、CDR2和/或CDR3序列被结构类似的CDR序列替代。同样,当混合并匹配 V_L CDR序列时,来自特定 V_L 序列的CDR1、CDR2和/或CDR3序列优选被结构类似的CDR序列替代。本领域技术人员将容易明了,可通过用来自本文针对单克隆抗体CD73.4-1、CD73.4-2、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11所公开的CDR序列的结构类似的序列取代一条或多条 V_H 和/或 V_L CDR区序列来产生新颖 V_H 及 V_L 序列。可选择具有等效于或优于本文所公开的特定抗体的结合亲和力、生物活性和/或其他特性的“混合并匹配”抗体用于本发明方法中。
- [0317] 本文提供分离的抗体或其抗原结合部分,其包含:
- [0318] (a) 重链可变区CDR1,其包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:5、17、33、41、53、61、69、81及89;
- [0319] (b) 重链可变区CDR2,其包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:6、18、34、42、54、62、70、82及90;
- [0320] (c) 重链可变区CDR3,其包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:7、19、35、43、55、63、71、83及91;
- [0321] (d) 轻链可变区CDR1,其包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:9、13、21、25、29、37、45、49、57、65、73、77、85及93;
- [0322] (e) 轻链可变区CDR2,其包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:10、14、22、26、30、38、46、50、58、66、74、78、86及94;及
- [0323] (f) 轻链可变区CDR3,其包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:11、15、23、27、31、39、47、51、59、67、75、79、87及95;
- [0324] 其中该抗体特异性结合至人CD73。
- [0325] 在某些实施方案中,抗体包含重链及轻链可变区,其中重链可变区CDR1、CDR2及CDR3区包含SEQ ID NO:5-7;17-19;33-35;41-43;53-55;61-63;69-71;81-83;或89-91;
- [0326] 其中该抗体特异性结合至人CD73。
- [0327] 在某些实施方案中,抗体包含重链及轻链可变区,其中轻链可变区CDR1、CDR2及

CDR3区包含:

[0328] (a) SEQ ID NO:9-11;13-15;21-23;25-27;29-31;37-39;45-47;49-51;57-59;65-67;73-75;77-79;85-87;或93-95;

[0329] 其中该抗体特异性结合至人CD73。

[0330] 在某些实施方案中,抗体包含重链及轻链可变区,其中:

[0331] (a) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:5-7,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:9-11;

[0332] (b) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:5-7,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:13-15;

[0333] (c) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:17-19,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:21-23;

[0334] (d) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:17-19,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:25-27;

[0335] (e) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:17-19,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:29-31;

[0336] (f) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:33-35,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:37-39;

[0337] (g) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:41-43,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:45-47;

[0338] (h) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:41-43,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:49-51;

[0339] (i) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:53-55,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:57-59;

[0340] (j) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:61-63,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:65-67;

[0341] (k) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:69-71,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:73-75;

[0342] (l) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:69-71,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:77-79;

[0343] (m) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:81-83,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:85-87;或

[0344] (n) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:89-91,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别包含SEQ ID NO:93-95;

[0345] 其中该抗体特异性结合至人CD73,且任选地具有表3中所列示之一或多个特征,例如抑制AMP去磷酸化的能力及介导受体依赖性CD73内化的能力。

[0346] 在某些实施方案中,抗体包含重链及轻链可变区,其中:

[0347] (a) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:5-7组成,且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:9-11组成;

[0348] (b) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:5-7组成,且轻链可变区CDR1、

CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:13-15组成；

[0349] (c) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:17-19组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:21-23组成；

[0350] (d) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:17-19组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:25-27组成；

[0351] (e) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:17-19组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:29-31组成；

[0352] (f) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:33-35组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:37-39组成；

[0353] (g) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:41-43组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:45-47组成；

[0354] (h) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:41-43组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:49-51组成；

[0355] (i) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:53-55组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:57-59组成；

[0356] (j) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:61-63组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:65-67组成；

[0357] (k) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:69-71组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:73-75组成；

[0358] (l) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:69-71组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:77-79组成；

[0359] (m) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:81-83组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:85-87组成；或

[0360] (n) 重链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:89-91组成，且轻链可变区CDR1、CDR2及CDR3分别由SEQ ID NO:93-95组成；

[0361] 其中该抗体特异性结合至人CD73，且任选地具有表3中所列示之一或多个特征，例如抑制AMP去磷酸化的能力及介导受体依赖性CD73内化的能力。

[0362] 抗CD73抗体的重链恒定结构域

[0363] 本文所述抗CD73抗体的重链恒定区可具有任何同型，例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4或其组合和/或其修饰。抗CD73抗体可具有效应物功能或可降低的或无效应物功能。在某些实施方案中，本文所述的抗CD73抗体包含给抗体提供增强的特性的经修饰重链恒定区。如实施例中所显示的，具有IgG2铰链、及任选地IgG2 CH1结构域的抗CD73抗体（例如具有11F11抗体的可变区的那些）相对于具有相同可变区但具有非IgG2铰链或CH1的抗体（例如，相对于具有IgG1铰链或IgG1铰链及IgG1 CH1的抗体）更好且更快地内化。例如，在结合至细胞膜上的CD73时，包含11F11抗体的可变区、并且包含IgG2铰链及任选地IgG2 CH1以及IgG1 CH2及IgG1 CH3结构域的抗体，无论具不具有效应物功能，相对于具有IgG1铰链或IgG1铰链及IgG1 CH1结构域的同抗体可更高效地内化至细胞中。如本文进一步显示的，具有IgG2铰链，且其余部分为IgG1同型的CD73抗体，比其中铰链具有IgG1同型的同抗体更高效地内化。除IgG2铰链外还具有IgG2 CH1结构域的抗体比CH1结构域为IgG1 CH1结构

域的共同抗体甚至高有效地内化。如本文进一步显示的,与具有IgG1铰链或IgG1铰链及IgG1 CH1的抗体相比,具有IgG2铰链及任选地IgG2 CH1的抗CD73抗体亦形成更大的抗体/抗原复合物。增加的内化似乎与增加的抗体/抗原复合物大小相关。如实施例进一步阐述的,增强的内化似乎并不与抗体的更高或更低亲和力相关。因此,本文提供具有经修饰的重链恒定区的抗CD73抗体,所述经修饰的重链恒定区介导抗体介导的CD73内化,且其中具有经修饰的重链恒定区的抗体以与具有不同重链恒定区的相同抗体类似的亲和力结合至CD73。

[0364] 在某些实施方案中,CD73抗体包含经修饰重链恒定区,其包含:IgG2同型的铰链(“IgG2铰链”),及CH1、CH2及CH3结构域。在某些实施方案中,经修饰的重链恒定区包含IgG2铰链以及CH1、CH2及CH3结构域,其中CH1、CH2及CH3结构域中的至少一者不为IgG2同型。在某些实施方案中,经修饰的重链恒定区包含IgG2同型的铰链、IgG2同型的CH1,其中CH2及CH3结构域中的至少一者不为IgG2同型。IgG2铰链可为野生型IgG2铰链,例如野生型人IgG2铰链(例如,具有SEQ ID NO:136)或其变体,前提是该IgG2铰链保留赋予抗体相对于包含非IgG2铰链及任选地非IgG2 CH1结构域的共同抗体增强的活性的能力(例如,增加的细胞内化;增强的酶活性抑制;增加的拮抗剂或阻断活性;形成大抗体/抗原交联复合物的能力;增加的刺激或增强免疫应答的能力;和/或增加的抗增生或抗肿瘤效应)。在某些实施方案中,IgG2铰链变体保留与野生型IgG2铰链类似的刚性或刚度。铰链或抗体的刚性可例如通过计算机建模、电子显微镜、光谱法(例如核磁共振(NMR))、X射线结晶学(B因子)或沉淀速度分析型超速离心(AUC)来测定以测量或比较包含铰链的抗体的回转半径。若包含铰链的抗体的自上句所述测试中之一者获得的值比具有不同铰链(例如IgG1铰链)的相同抗体的值小5%、10%、25%、50%、75%或100%,则铰链或抗体可具有相对于另一铰链类似或较高的刚性。本领域技术人员将能够根据测试通过分别解释这些测试的结果确定铰链或抗体是否具有与另一铰链或抗体至少类似的刚性。示例性人IgG2铰链变体是包含四个半胱氨酸残基(即C219、C220、C226及C229)中一或多者的取代的IgG2铰链。半胱氨酸可被丝氨酸替代。示例性IgG2铰链为包含C219S突变的人IgG2铰链(例如SEQ ID NO:123)。其他可用IgG2铰链变体包括包含C220、C226和/或C229取代(例如C220S、C226S或C229S突变(其可与C219S突变组合))的人IgG2铰链。IgG2铰链亦可为其中铰链之一部分为另一同型之一部分的IgG2铰链(即其为嵌合铰链),前提系嵌合铰链的刚性至少类似于野生型IgG2铰链的刚性。例如,IgG2铰链可为其中下铰链(如表2中所定义)具有IgG1同型且为例如野生型IgG1下铰链的IgG2铰链。

[0365] 若“杂合”或“嵌合”铰链的超过一半的连续氨基酸来自某一特定同型,则称该铰链为该同型。例如,具有IgG2的上铰链及中间铰链、以及IgG1的下铰链的铰链,视为IgG2铰链。

[0366] 在特定实施方案中,CD73抗体包含经修饰的重链恒定区,所述经修饰的重链恒定区包含IgG2铰链,所述IgG2铰链包含下述铰链之一:

[0367] ERKCCVECPCPAPPVAG (SEQ ID NO:348);

[0368] ERKSCVECPCPAPPVAG (SEQ ID NO:349);

[0369] ERKCSVECPCPAPPVAG (SEQ ID NO:350);

[0370] ERKXCVECPCPAPPVAG (SEQ ID NO:351);

[0371] ERKCXVECPCPAPPVAG (SEQ ID NO:352);

- [0372] ERKCCVECPCPAPPVAGX (SEQ ID NO:353) ;
- [0373] ERKSCVECPCPAPPVAGX (SEQ ID NO:354) ;
- [0374] ERKCSVECPCPAPPVAGX (SEQ ID NO:355) ;
- [0375] ERKXCVCEPCPAPPVAGX (SEQ ID NO:356) ;
- [0376] ERKCXVECPCPAPPVAGX (SEQ ID NO:357) ;
- [0377] ERKCCVECPCPAPELLGG (SEQ ID NO:358) ;
- [0378] ERKSCVECPCPAPELLGG (SEQ ID NO:359) ;
- [0379] ERKCCSVECPCPAPELLGG (SEQ ID NO:360) ;
- [0380] ERKXCVCEPCPAPELLGG (SEQ ID NO:361) ;
- [0381] ERKCXVECPCPAPELLGG (SEQ ID NO:362) ;
- [0382] ERKCCVECPCPAPELLG (SEQ ID NO:363) ;
- [0383] ERKSCVECPCPAPELLG (SEQ ID NO:364) ;
- [0384] ERKCCSVECPCPAPELLG (SEQ ID NO:365) ;
- [0385] ERKXCVCEPCPAPELLG (SEQ ID NO:366) ;
- [0386] ERKCXVECPCPAPELLG (SEQ ID NO:367) ;
- [0387] ERKCCVECPCPAP (SEQ ID NO:368) ;
- [0388] ERKSCVECPCPAP (SEQ ID NO:369) ;
- [0389] ERKCSVECPCPAP (SEQ ID NO:370) ;
- [0390] ERKXCVCEPCPAP (SEQ ID NO:371) ;或
- [0391] ERKCXVECPCPAP (SEQ ID NO:372) ,
- [0392] 其中X为半胱氨酸之外的任何氨基酸,
- [0393] 或上述序列中的任一者,其中氨基酸残基CVE和CPP之间插入了1-5,1-3,1-2或1个氨基酸。在特定实施方案中,插入了THT或GGG。
- [0394] 在特定的实施方案中,所述铰链包含SEQ ID NO:348、349、350、351或352,其中P233、V234、A235和G237 (对应于C端4个氨基酸“PVAG” (SEQ ID NO:373)) 中的1、2、3或全部4个氨基酸缺失或被其他氨基酸取代,例如IgG1铰链 (ELLG (SEQ ID NO:374) 或ELLGG (SEQ ID NO:375)) 的C端的氨基酸。在特定的实施方案中,所述铰链包含SEQ ID NO:348、349、350、351或352,其中V234、A235和G237缺失或被其他氨基酸取代。在特定的实施方案中,所述铰链包含SEQ ID NO:348、349、350、351或352,其中A235和G237缺失或被其他氨基酸取代。在特定的实施方案中,所述铰链包含SEQ ID NO:348、349、350、351或352,其中G237缺失或被其他氨基酸取代。特定的实施方案中,所述铰链包含SEQ ID NO:348、349、350、351或352,其中V234和A235缺失或被其他氨基酸取代。IgG2中的PVAG (SEQ ID NO:373) 被IgG1铰链,即 (ELLG (SEQ ID NO:374) 或ELLGG (SEQ ID NO:375)) 中的相应氨基酸所取代而得到杂合铰链,例如上文所示的,可提供具有IgG2铰链的长处以及IgG1铰链的效应物功能的铰链。
- [0395] 在某些实施方案中,修饰的重链恒定区包含由SEQ ID NO:348-372中任一个所组成或基本由上述序列之一组成的铰链,并且例如不包含另外的铰链氨基酸残基。
- [0396] 在某些实施方案中,在铰链和CH2结构域之间插入有1或1-2或1-3个氨基酸,例如可以加入另外的甘氨酸。
- [0397] 在特定的实施方案中,抗CD73抗体包含经修饰的重链恒定区,所述经修饰的重链

恒定区包含IgG1或IgG2恒定区,其中所述铰链包含1-10个氨基酸的缺失。如实施例所示,缺少氨基酸残基SCDKTHT(S219、C220、D221、K222、T223、H224和T225;SEQ ID NO:376)的IgG1抗体与具有野生型IgG1恒定区的相同抗体相比更有效地赋予抗体介导的CD73内化。类似地,在IgG2抗体的语境下,缺少氨基酸残基CCVE(C219、C220、V222和E224;SEQ ID NO:377)的IgG2抗体与具有野生型IgG1恒定区的相同抗体相比更有效地赋予抗体介导的CD73内化。相应地,本文中提供了经修饰的重链恒定区,其中铰链包含1、2、3、4、5、6或7个氨基酸残基的缺失,所述残基对于IgG1抗体而言选自残基S219、C220、D221、K222、T223、H224和T225,且对于IgG2抗体而言选自残基C219、C220、V222和E224。

[0398] 在特定的实施方案中,经修饰的重链恒定区包含这样的CH1结构域,它是IgG1或IgG2同型的野生型CH1结构域(分别为“IgG1 CH1结构域”或“IgG2CH1结构域”)。也可以使用IgG3和IgG4同型的CH1结构域(分别为“IgG3 CH1结构域”和“IgG2 CH1结构域”)。CH1结构域也可以是野生型CH1结构域的变体,例如野生型IgG1, IgG2, IgG3或IgG4 CH1结构域的变体。CH1结构域的示例性变体包括A114C, T173C和/或C131, 例如C131S。

[0399] CH1结构域,例如IgG2 CH1结构域,可以包含取代C131S,该取代赋予IgG2抗体或具有IgG2 CH1及铰链的抗体以B形式(或构象)。

[0400] 在特定的实施方案中,经修饰的重链恒定区包含为IgG2同型的CH1结构域。在特定的实施方案中,所述CH1结构域是野生型IgG2 CH1结构域,例如具有氨基酸序列:

[0401] **ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV**
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSMFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTV

(SEQ ID NO:378)。在特定的实施方案中,所述CH1结构域是SEQ ID NO:378的变体,且相对于SEQ ID NO:378包含1-10、1-5、1-2或1个氨基酸取代或缺失。如实施例进一步描述的,本文中已经显示,IgG2 CH1结构域或其变体相对于IgG1抗体可赋予抗CD73抗体增强的或改变的内化特性,且当该抗体还包含IgG2铰链时,可赋予抗体甚至更增强或改变的内化。在特定的实施方案中,IgG2 CH1变体在以下氨基酸残基:C131、R133、E137和S138中的一个或多个不包含氨基酸取代或缺失,这些氨基酸残基在上述SEQ ID NO:378中以粗体加下划线表示。例如,修饰的重链恒定区可以包含IgG2 CH1结构域,其中R133、E137和S138都不被另一个氨基酸取代或被取代,或者其中C131、R133、E137和S138都不被另一个氨基酸取代或被缺失。在特定的实施方案中,C131被另一个氨基酸取代,例如C131S,该取代引发抗体采取构象B。本文已显示,具有修饰重链恒定区的构象A和构象B的抗体相对于具有IgG1恒定区的相同抗体都具有增强的活性。

[0402] 在特定的实施方案中,N192和/或F193(如上所示的SEQ ID NO:378中以斜体和下划线的残基表示)被另一个氨基酸取代,例如被取代为IgG1中相应的氨基酸,即N192S和/或F193L。

[0403] 在特定的实施方案中,IgG2 CH1结构域的一个或多个氨基酸残基被IgG4中相应的氨基酸残基取代。例如,N192可以为N192S;F193可以为F193L;C131可以为C131K;和/或T214可以为T214R。

[0404] 抗体可以包含这样的经修饰的重链恒定区:其包含IgG2 CH1结构域或其变体和IgG2铰链或其变体。铰链和CH1结构域可以是本文所述的任何IgG2铰链和IgG2 CH1结构域的组合。在特定的实施方案中,IgG2 CH1和铰链包含以下氨基酸序列

[0405] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVER
KCCVECPAPPVAG (SEQ ID NO:379), 或与之最多相差1-10个氨基酸的氨基酸序

列。所述氨基酸变体如上文就铰链和CH1结构域所述。

[0406] 在特定的实施方案中, 抗体至少包含IgG2铰链, 以及任选还有IgG2 CH1结构域或铰链和/或CH1结构域的片段或衍生物, 并且该抗体已采取A形式(构象)(参见例如, Allen et al., (2009) Biochemistry 48:3755)。在特定的实施方案中, 抗CD73抗体至少包含IgG2铰链, 并且还任选地包含铰链和/或CH1结构域的IgG2 CH1结构域或片段或衍生物, 并且抗体已采用B形式(参见例如Allen et al. (2009) Biochemistry 48:3755)。

[0407] 在某些实施方案中, 修饰的重链恒定区包含作为IgG1, IgG2, IgG3或IgG4同型(“IgG1 CH2结构域”, “IgG2 CH2结构域”, “IgG3 CH2结构域”、或“IgG4CH2结构域”)的野生型CH2结构域的CH2结构域。CH2结构域也可以是野生型CH2结构域的变体, 例如野生型IgG1, IgG2, IgG3或IgG4 CH2结构域的变体。CH2结构域的示例性变体包括调节抗体(例如ADCC或CDC)的Fc区的生物学活性或调节抗体的半衰期或其稳定性的变体。在一个实施方案中, CH2结构域是具有A330S和P331S突变的人IgG1 CH2结构域, 其中CH2结构域相对于没有突变的相同CH2突变具有降低的效应物功能。CH2结构域可能具有增强的效应物功能。CH2结构域可以包含一个或多个以下突变: SE (S267E), SELF (S267E/L328F), SDIE (S239D/I332E), SEFF和GASDALIE (G236A/S239D/A330L/I332E), 和/或以下氨基酸中的一个或多个的突变: E233, G237, P238, H268, P271, L328和A330。其他突变在本文其他地方进一步阐述。

[0408] 在某些实施方案中, 经修饰的重链恒定区包含为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同型的野生型CH3结构域(分别为“IgG1 CH3结构域”、“IgG2 CH3结构域”、“IgG3 CH3结构域”或“IgG4 CH3结构域”)的CH3结构域。CH3结构域亦可为野生型CH3结构域的变体, 例如野生型IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 CH3结构域的变体。CH3结构域的示例性变体包括调节抗体Fc区的生物活性(例如ADCC或CDC)或调节抗体的半衰期或其稳定性的变体。

[0409] 在某些实施方案中, 经修饰的重链恒定区包含IgG2同型的铰链及IgG2同型的CH1区。IgG2铰链及CH1可为野生型IgG2铰链及CH1或其变体, 前提是其具有期望的生物活性。在某些实施方案中, 经修饰的重链恒定区包含包括C219S突变的IgG2铰链及可为野生型或包含至多1-10个、1-5个、1-3个、1-2个或1个氨基酸取代、缺失或添加的IgG2 CH1。经修饰的重链恒定区可进一步包含野生型或突变CH2及CH3结构域。例如, CD73抗体可包含包括IgG2CH1结构域、可包含C219S的IgG2铰链以及IgG1 CH2及CH3结构域的重链恒定结构域, 其中CH2及CH3结构域可为无效应物的(effectorless), 例如包含突变A330S及P331S。

[0410] 通常, CH1、铰链、CH2或CH3结构域的变体可包含1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个突变, 和/或至多10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个、2个或1个突变, 或1-10个或1-5个突变, 或包含与相应野生型结构域(分别为CH1、铰链、CH2或CH3结构域)的氨基酸序列至少约75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列, 前提是包含特定变体的重链恒定区保留所需的生物活性。

[0411] 表5陈述了包含人CH1、铰链、CH2和/或CH3结构域的示例性人重链恒定区, 其中每一结构域是野生型结构域或其向重链恒定区提供期望生物活性的变体。表5中的空白单元

格指示结构域存在或不存在,且若存在则可具有任一同型,例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。例如,包含表5中的重链恒定区1的抗体为包含包括至少一条IgG2铰链且亦可包括CH1、CH2和/或CH3结构域的重链恒定区的抗体,且若存在则该CH1、CH2和/或CH3结构域具有IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同型。作为用于理解表5的另一实例,包含重链恒定区8的抗体为包含包括IgG1 CH1结构域及IgG2铰链、IgG1 CH2结构域且可或亦可不包括CH3结构域的重链恒定区的抗体,该CH3结构域若存在则可具有IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同型。

[0412] 表5:

MHCCR*	CH1	铰链	CH2	CH3
1		IgG2		
2	IgG1	IgG2		
3	IgG2	IgG2		
4		IgG2	IgG1	
5		IgG2	IgG2	
6		IgG2		IgG1
7		IgG2		IgG2

[0413]

	8	IgG1	IgG2	IgG1	
	9	IgG1	IgG2	IgG2	
	10	IgG2	IgG2	IgG1	
	11	IgG2	IgG2	IgG2	
	12	IgG1	IgG2		IgG1
	13	IgG1	IgG2		IgG2
	14	IgG2	IgG2		IgG1
	15	IgG2	IgG2		IgG2
	16		IgG2	IgG1	IgG1
[0414]	17		IgG2	IgG1	IgG2
	18		IgG2	IgG2	IgG1
	19		IgG2	IgG2	IgG2
	20	IgG1	IgG2	IgG1	IgG1
	21	IgG1	IgG2	IgG1	IgG2
	22	IgG1	IgG2	IgG2	IgG1
	23	IgG1	IgG2	IgG2	IgG2
	24	IgG2	IgG2	IgG1	IgG1
	25	IgG2	IgG2	IgG1	IgG2
	26	IgG2	IgG2	IgG2	IgG1
	27	IgG2	IgG2	IgG2	IgG2

[0415] *经修饰的重链恒定区

[0416] 在某些实施方案中,包含表5中所显示的重链恒定区的抗体相对于不包含该特定重链恒定区的相同抗体,或相对于包含IgG1恒定区的相同抗体具有增强的生物活性。

[0417] 在某些实施方案中,用于改良包含非IgG2铰链和/或非IgG2 CH1结构域的CD73抗体的生物活性的方法包含提供包含非IgG2铰链和/或非IgG2 CH1结构域的抗CD73抗体,及分别用IgG2铰链及IgG2 CH1结构域替代非IgG2铰链及非IgG2 CH1结构域。用于改良不包含经修饰的重链恒定区的CD73抗体的生物活性的方法可包含提供不包含经修饰的重链恒定区的抗CD73抗体,及用经修饰的重链恒定区替代其重链恒定区。

[0418] 可以与抗CD73可变区(例如本文所述的那些)连接的示例性的经修饰的重链恒定区提供于表6中,其列出了每一结构域的身份。

[0419] 表6:

[0420]

经修饰的重链恒定区	CH1	铰链	CH2	CH3	完整 MHCCR 的 SEQ ID NO
IgG1-IgG2-IgG1f	IgG1 野生型 SEQ ID NO:98	IgG2/IgG1 SEQ ID NO:178	IgG1野生型 SEQ ID NO:137	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:180
IgG1-IgG2-IgG1f2	IgG1 野生型 SEQ ID NO:98	IgG2野生型 SEQ ID NO:136	IgG1野生型 SEQ ID NO:137	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:162
IgG1-IgG2CS-IgG1f	IgG1 野生型 SEQ ID NO:98	IgG2C219S/IgG1 SEQ ID NO:179	IgG1野生型 SEQ ID NO:137	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:181
IgG1-IgG2CS-IgG1f2	IgG1 野生型 SEQ ID NO:98	IgG2 C219S SEQ ID NO:123	IgG1野生型 SEQ ID NO:137	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:163
IgG2-IgG1f	IgG2 野生型 SEQ ID NO:124	IgG2/IgG1 SEQ ID NO:178	IgG1野生型 SEQ ID NO:137	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:182
IgG2-IgG1f2	IgG2 野生型 SEQ ID NO:124	IgG2野生型 SEQ ID NO:136	IgG1野生型 SEQ ID NO:137	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:164
IgG2CS-IgG1f	IgG2 野生型 SEQ ID NO:124	IgG2C219S/IgG1 SEQ ID NO:179	IgG1野生型 SEQ ID NO:137	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:183

IgG2CS-IgG1f2	IgG2 野生型 SEQ ID NO:124	IgG2 C219S SEQ ID NO:123	IgG1野生型 SEQ ID NO:137	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:165
IgG1-IgG2-IgG1.1f	IgG1 野生型 SEQ ID NO:98	IgG2野生型 SEQ ID NO:136	IgG1 A330S/P331S SEQ ID NO:125	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:166
IgG1-IgG2CS-IgG1.1f	IgG1 野生型 SEQ ID NO:98	IgG2 C219S SEQ ID NO:123	IgG1 A330S/P331S SEQ ID NO:125	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:167
IgG2-IgG1.1f	IgG2 野生型 SEQ ID NO:124	IgG2野生型 SEQ ID NO:136	IgG1 A330S/P331S SEQ ID NO:125	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO:168
IgG2CS-IgG1.1f	IgG2 野生型 SEQ ID NO:124	IgG2 C219S SEQ ID NO:123	IgG1 A330S/P331S SEQ ID NO:125	IgG1野生型 SEQ ID NO:138	SEQ ID NO: 169

[0421]

[0422] 在某些实施方案中,抗体包含经修饰的重链恒定区,其包含包括SEQ ID NO:123、136、178、179、或348-372,或其变体的IgG2铰链,例如包括以下氨基酸序列的IgG2铰链:(i)与SEQ ID NO:123、136、178、179、或348-372相差1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代、添加或缺失;(ii)与SEQ ID NO:123、136、178、179、或348-372相差至多5个、4个、3个、2个或1个氨基酸取代、添加或缺失;(iii)与SEQ ID NO:123、136、178、179、或348-372相差1-5个、1-3个、1-2个、2-5个或3-5个氨基酸取代、添加或缺失,和/或(iv)包含与SEQ ID NO:123、136、178、179、或348-372至少约75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,其中在(i)-(iv)中的任一者中,氨基酸取代可为保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代;且其中经修饰的重链恒定区具有相对于另一重链恒定区(例如,包含非IgG2铰链的重链恒定区)或相对于包含非IgG2铰链的相同经修饰的重链恒定区增强的生物活性。例如,铰链可为野生型,或包含C219S、C220S或C219S及C220S取代。

[0423] 在某些实施方案中,抗体包含经修饰的重链恒定区,其包含包括SEQ ID NO:98的IgG1 CH1结构域或包含SEQ ID NO:124的IgG2 CH1结构域,或SEQ ID NO:98或124的变体,该变体(i)与SEQ ID NO:98或124相差1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代、添加或缺失;(ii)与SEQ ID NO:98或124相差至多5个、4个、3个、2个或1个氨基酸取代、添加或缺失;(iii)与SEQ ID NO:98或124相差1-5个、1-3个、1-2个、2-5个或3-5个氨基酸取代、添加或缺失,和/或(iv)包含与SEQ ID NO:98或124至少约75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,其中在(i)-(iv)中的任一者中,氨基酸取代可为保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代;且其中经修饰的重链恒定区具有相对于另一重链恒定区(例如,包含非IgG2铰链或非IgG2铰链及CH1结构域的重链恒定区)或相对于包含非IgG2铰链或

非IgG2铰链及CH1结构域的不同经修饰的重链恒定区增强的生物活性。IgG2 CH1结构域可包含C131S或其他使得含有IgG2铰链及CH1的抗体采用A或B形式的突变。

[0424] 在某些实施方案中,抗体包含经修饰的重链恒定区,其包含包括SEQ ID NO:137或125或SEQ ID NO:137或125的变体的IgG1 CH2结构域,该变体(i)与SEQ ID NO:137或125相差1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代、添加或缺失;(ii)与SEQ ID NO:137或125相差至多5个、4个、3个、2个或1个氨基酸取代、添加或缺失;(iii)与SEQ ID NO:137或125相差1-5个、1-3个、1-2个、2-5个或3-5个氨基酸取代、添加或缺失,和/或(iv)包含与SEQ ID NO:137或125至少约75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,其中在(i)-(iv)中的任一者中,氨基酸取代可为保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代;且其中经修饰的重链恒定区具有相对于另一重链恒定区(例如,包含非IgG2铰链的重链恒定区)或相对于包含非IgG2铰链的相同经修饰的重链恒定区增强的生物活性。

[0425] 在某些实施方案中,抗体包含经修饰的重链恒定区,其包含包括SEQ ID NO:138或SEQ ID NO:138的变体的IgG1 CH3结构域,该变体(i)与SEQ ID NO:138相差1个、2个、3个、4个或5个氨基酸取代、添加或缺失;(ii)与SEQ ID NO:138相差至多5个、4个、3个、2个或1个氨基酸取代、添加或缺失;(iii)与SEQ ID NO:138相差1-5个、1-3个、1-2个、2-5个或3-5个氨基酸取代、添加或缺失,和/或(iv)包含与SEQ ID NO:138至少约75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,其中在(i)-(iv)中的任一者中,氨基酸取代可为保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代;且其中经修饰的重链恒定区具有相对于另一重链恒定区(例如,包含非IgG2铰链的重链恒定区)或相对于包含非IgG2铰链的相同经修饰的重链恒定区增强的生物活性。

[0426] 经修饰的重链恒定区亦可包含上述CH1、铰链、CH2及CH3结构域的组合。

[0427] 在某些实施方案中,CD73抗体包含包括SEQ ID NO:162-169、180-183、267-282和300-347中的任一者或SEQ ID NO:162-169、180-183、267-282和300-347中任一者的变体的经修饰的重链恒定区,该变体(i)与SEQ ID NO:162-169、180-183、267-282和300-347相差1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个氨基酸取代、添加或缺失;(ii)与SEQ ID NO:162-169、180-183、267-282和300-347相差至多10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个、2个或1个氨基酸取代、添加或缺失;(iii)与SEQ ID NO:162-169、180-183、267-282和300-347相差1-5个、1-3个、1-2个、2-5个、3-5个、1-10个或5-10个氨基酸取代、添加或缺失,和/或(iv)包含与SEQ ID NO:162-169、180-183、267-282和300-347中的任一者至少约75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,其中在(i)-(iv)中的任一者中,氨基酸取代可为保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代;且其中经修饰的重链恒定区具有相对于另一重链恒定区(例如,包含非IgG2铰链或非IgG2 CH1结构域的重链恒定区)或相对于包含非IgG2铰链和/或非IgG2 CH1结构域的相同经修饰的重链恒定区增强的生物活性。

[0428] 经修饰的重链恒定区可具有(i)相对于野生型重链恒定区的类似、降低或增加的效应物功能(例如结合至FcγR,例如FcγRIIB),和/或(ii)相对于野生型重链恒定区的类似、降低或增加的半衰期(或结合至FcRn受体)。

[0429] 本文所述抗CD73抗体的VH结构域可连接至本文所述的重链恒定区。例如,图18显示抗体CD73.4的连接至重链恒定区IgG2CS-IgG1.1f(SEQ ID NO:133或169)的氨基酸序列。

本文亦涵盖包含重链的抗体,该重链包含与CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f的氨基酸序列(SEQ ID NO:133或189)相差至多1-30个、1-25个、1-20个、1-15个、1-10个、1-5个、1-4个、1-3个、1-2个或1个氨基酸(取代、添加或缺失)和/或与CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:133或189)至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。例如,本文涵盖包含CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f的重链(SEQ ID NO:133或189)的抗体,且其中缺失或存在C末端K或GK或PGK。CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f(SEQ ID NO:133或189)的其他变体包括具有不同异型重链的那些,且其中例如氨基酸356及358分别为D及L。变体包括具有在IgG2铰链中突变的另一半胱氨酸(例如C220)(或具有C220S而非C219S)的那些,及不具有突变A330S和/或P331S的那些。CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f(SEQ ID NO:133或189)的变体优选具有相对于CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f(SEQ ID NO:133或189)至少类似的生物化学特性和/或生物活性,例如内化效率、CD73酶活性抑制、对人CD73的亲合力及与相同或相似表位的结合。

[0430] 在某些实施方案中,抗CD73抗体或其抗原结合部分包含本文所述恒定区中的任一者,例如包含SEQ ID NO:126、127、129、130、162-169、180-183、267-282、和300-347中所述的氨基酸序列的恒定区。

[0431] 抗CD73抗体的轻链可包含包括SEQ ID NO:131或SEQ ID NO:131的变体的轻链恒定区,该变体(i)与SEQ ID NO:131相差1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个氨基酸取代、添加或缺失;(ii)与SEQ ID NO:131相差至多10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个、2个或1个氨基酸取代、添加或缺失;(iii)与SEQ ID NO:131相差1-5个、1-3个、1-2个、2-5个、3-5个、1-10个或5-10个氨基酸取代、添加或缺失,和/或(iv)包含与SEQ ID NO:131至少约75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列,其中在(i)-(iv)中的任一者中,氨基酸取代可为保守氨基酸取代或非保守氨基酸取代。示例性CL突变包括C124S。

[0432] 如本文所详述包含与表35中所述重链或轻链中的任一者至少99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%或70%相同的氨基酸序列的重链及轻链(或其可变区)可用于形成具有期望特征(例如,本文进一步阐述的那些)的抗人CD73抗体。示例性变体系包含例如恒定结构域中的异型变化的那些。如本文所述包含与表31中所述重链或轻链中的任一者相差至多1-30个、1-25个、1-20个、1-15个、1-10个、1-5个、1-4个、1-3个、1-2个或1个氨基酸(取代、添加或缺失)的氨基酸序列的重链及轻链(或其可变区)可用于形成具有期望特征(例如,本文进一步阐述的那些)的抗人CD73抗体。

[0433] 在多个实施方案中,上述抗体展现表3中所列示之一或多种、两种或更多种、三种或更多种、四种或更多种、五种或更多种、六种或更多种、七种或更多种、八种或更多种、九种或更多种、十种或所有功能特性。

[0434] 这些抗体包括例如人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

[0435] 在一个实施方案中,本文所述的抗CD73抗体结合至糖基化(例如N-连接或O-连接的糖基化)及非糖基化人CD73。某些抗CD73抗体可结合至糖基化、而不结合至非糖基化CD73,或结合至非糖基化而不结合至糖基化CD73。

[0436] 在一个实施方案中,本文所述的抗CD73抗体结合至构象表位。

[0437] 在一个实施方案中,本文所述的抗CD73抗体结合至人CD73的以下区域内的氨基酸

残基:

[0438] FTKVQQIRRAEPNLLLLDA (SEQ ID NO:96), 且

[0439] 这些氨基酸残基对应于人CD73 (SEQ ID NO:1或2) 的氨基酸残基65-83, 如通过例如HDX-MS所测定。

[0440] 在一个实施方案中, 本文所述的抗CD73抗体结合至人CD73中的以下氨基酸残基的全部或一部分: FTKVQQIRRAEPNLLLLDA (SEQ ID NO:96), 其对应于人CD73 (SEQ ID NO:1或2) 的氨基酸残基65-83, 如通过例如HDX-MS所测定。

[0441] 在一个实施方案中, 本文所述的抗CD73抗体结合至人CD73内的以下区域内的氨基酸残基:

[0442] LYLPYKVLPGDEVVG (SEQ ID NO:97)

[0443] 其对应于人CD73 (SEQ ID NO:1或2) 的氨基酸残基157-172, 如通过例如HDX-MS所测定。

[0444] 在一个实施方案中, 本文所述的抗CD73抗体结合至人CD73内的以下氨基酸残基的全部或一部分: LYLPYKVLPGDEVVG (SEQ ID NO:97), 其对应于人CD73 (SEQ ID NO:1或2) 的氨基酸残基157-172, 如通过例如HDX-MS所测定。

[0445] 在一个实施方案中, 本文所述的抗CD73抗体结合至人CD73 (SEQ ID NO:1或2) 的以下区域内的不连续氨基酸残基:

[0446] FTKVQQIRRAEPNLLLLDA (SEQ ID NO:96) 及LYLPYKVLPGDEVVG (SEQ ID NO:97)。

[0447] 在一个实施方案中, 本文所述的抗CD73抗体结合至人CD73 (SEQ ID NO:1或2) 的以下区域内的不连续氨基酸残基的全部或一部分: FTKVQQIRRAEPNLLLLDA (SEQ ID NO:96) 及LYLPYKVLPGDEVVG (SEQ ID NO:97), 其对应于人CD73 (SEQ ID NO:1或2) 的氨基酸残基65-83及157-172, 如通过例如HDX-MS所测定。

[0448] 在某些实施方案中, 抗CD73抗体与人CD73 (对应于表30中所显示的那些) 具有相互作用, 如通过X射线结晶学所测定。抗体可享有表30中所显示的与人CD73相互作用的至少50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。

[0449] III. 具有特定种系序列的抗体

[0450] 在某些实施方案中, 抗CD73抗体包含来自特定种系重链免疫球蛋白基因的重链可变区和/或来自特定种系轻链免疫球蛋白基因的轻链可变区。

[0451] 如本文所展示, 已制备了特异性针对CD73的人抗体, 其包含重链可变区, 所述重链可变区为人种系VH 3-33基因、VH 3-10基因、VH 3-15基因、VH 3-16、JH6b基因、VH 6-19基因、VH 4-34基因和/或JH3b基因的产物或源自这些基因。因此, 本文提供特异性针对人CD73的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其包含重链可变区, 所述重链可变区为选自下组的人VH种系基因的产物或源自该基因: VH 3-33、VH 3-10、VH 3-15、VH 3-16、VH 6-19及VH 4-34。

[0452] 已制备特异性针对CD73的人抗体, 其包含轻链可变区, 所述轻链可变区为人种系VK L6基因、VK L18基因、VK L15基因、VK L20基因、VK A27基因、JK5基因、JK4基因、JK2基因及JK1基因的产物或源自这些基因。因此, 本文提供特异性针对人CD73的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其包含轻链可变区, 所述轻链可变区为选自下组的人VK种系基因的产物或源自该基因: VK L6、VK L18、VK L15、VK L20及VK A27。

[0453] 本文所述的优选抗体为包含这样的重链可变区和轻链可变区者:所述重链可变区为上文所列示人种系VH基因之一的产物或源自该基因,所述轻链可变区为上文所列示人种系VL基因之一的产物或源自该基因。

[0454] 如本文所使用,若人抗体的可变区是自使用人种系免疫球蛋白基因的系统获得的,则该抗体包含为特定种系序列的“产物”或“源自”该序列的重链或轻链可变区。这些系统包括用所关注的抗原免疫携带人免疫球蛋白基因的转基因小鼠、或用所关注的抗原筛选展示于噬菌体上的人免疫球蛋白基因文库。为人种系免疫球蛋白序列的“产物”或“源自”该序列的人抗体可通过以下方式来鉴定:比较人抗体的氨基酸序列与人种系免疫球蛋白的氨基酸序列,并选择序列最接近人抗体序列(即最大同一性%)的人种系免疫球蛋白序列。为特定人种系免疫球蛋白序列的“产物”或“源自”该序列的人抗体与种系序列相比可含有氨基酸差异,这是因为存在例如天然体细胞突变或有意引入定点突变。然而,所选人抗体的氨基酸序列通常与由人种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列至少90%相同,且含有当与其他物种的种系免疫球蛋白氨基酸序列(例如鼠类种系序列)相比时将人抗体鉴定为人的氨基酸残基。在某些情形下,人抗体的氨基酸序列可与由种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列至少95%或甚至至少96%、97%、98%或99%相同。通常,源自特定人种系序列的人抗体将展示与由人种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列不大于10个的氨基酸差异。在某些情形下,人抗体可展示与由种系免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列不大于5个或甚至不大于4个、3个、2个或1个的氨基酸差异。

[0455] IV. 同源抗体

[0456] 本文涵盖具有包含与本文所述优选抗体的氨基酸序列同源的氨基酸序列的重链及轻链可变区的抗体,且其中该抗体保留本文所述抗CD73抗体的期望功能特性。

[0457] 例如,分离的抗CD73抗体或其抗原结合部分可包含重链可变区及轻链可变区,其中:

[0458] (a) 重链可变区包含分别与选自SEQ ID NO:4、16、32、40、52、60、68、80、88、135及170-177的氨基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同、或分别包含相对于选自SEQ ID NO:4、16、32、40、52、60、68、80、88、135及170-177的氨基酸序列1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个、1-5个、1-10个、1-15个、1-20个、1-25个或1-50个氨基酸变化(即氨基酸取代、添加或缺失)的氨基酸序列;

[0459] (b) 轻链可变区包含分别与选自SEQ ID NO:8、12、20、24、28、36、44、48、56、64、72、76、84、92及138的氨基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同、或分别包含相对于选自SEQ ID NO:8、12、20、24、28、36、44、48、56、64、72、76、84、92及238的氨基酸序列1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个、1-5个、1-10个、1-15个、1-20个、1-25个或1-50个氨基酸变化(即氨基酸取代、添加或缺失)的氨基酸序列;

[0460] (c) 该抗体特异性结合至CD73,且

[0461] (d) 该抗体展现表3中所列示的1种、2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种、9种、10种或所有功能特性。

[0462] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含具有上文所讨论的同一性%和/或氨基酸变化及功能(即(a)-(d))的重链及轻链可变区,其中重链可变区的CDR3包含选自SEQ ID NO:7、19、35、43、55、63、71、83及91的氨基酸序列,且任选地重链可变区的CDR1包含选自SEQ ID

N0:5、17、33、41、53、61、69、81及89的氨基酸序列,且任选地重链可变区的CDR2包含选自SEQ ID N0:6、18、34、42、54、62、70、82及90的氨基酸序列。

[0463] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含具有上文所讨论的同一性%和/或氨基酸变化及功能(即(a)-(d))的重链及轻链可变区,其中轻链可变区的CDR3包含选自SEQ ID N0:11、15、23、27、31、39、47、51、59、67、75、79、87、95及241的氨基酸序列,且任选地轻链可变区的CDR1包含选自SEQ ID N0:9、13、21、25、29、37、45、49、57、65、73、77、85、93及239的氨基酸序列,且任选地轻链可变区的CDR2包含选自SEQ ID N0:10、14、22、26、30、38、46、50、58、66、74、78、86、94及240的氨基酸序列。

[0464] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含具有上文所论述之同一性%和/或氨基酸变化及功能(即(a)-(d))的重链及轻链可变区,其中重链可变区的CDR3包含选自SEQ ID N0:7、19、35、43、55、63、71、83及91的氨基酸序列,且任选地重链可变区的CDR1包含选自SEQ ID N0:5、17、33、41、53、61、69、81及89的氨基酸序列,且任选地重链可变区的CDR2包含选自SEQ ID N0:6、18、34、42、54、62、70、82及90的氨基酸序列,且其中轻链可变区的CDR3包含选自SEQ ID N0:11、15、23、27、31、39、47、51、59、67、75、79、87、95及241以下的氨基酸序列,且任选地轻链可变区的CDR1包含选自SEQ ID N0:9、13、21、25、29、37、45、49、57、65、73、77、85、93及239的氨基酸序列,且任选地轻链可变区的CDR2包含选自SEQ ID N0:10、14、22、26、30、38、46、50、58、66、74、78、86、94及240的氨基酸序列。

[0465] 在多个实施方案中,抗体可为例如人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

[0466] 分离的抗CD73抗体或其抗原结合部分可包含重链及轻链,其中:

[0467] (a) 重链包含分别与选自SEQ ID N0:100、103、107、109、112、114、116、119、121、133、184-210的氨基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同、或分别包含相对于选自SEQ ID N0:100、103、107、109、112、114、116、119、121、133及184-210的氨基酸序列1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个、1-5个、1-10个、1-15个、1-20个、1-25个或1-50个氨基酸变化(即氨基酸取代、添加或缺失)的氨基酸序列;

[0468] (b) 轻链包含分别与选自SEQ ID N0:101、102、104、105、106、108、110、111、113、115、117、118、120及122的氨基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同、或分别包含相对于选自SEQ ID N0:101、102、104、105、106、108、110、111、113、115、117、118、120及122的氨基酸序列1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个、1-5个、1-10个、1-15个、1-20个、1-25个或1-50个氨基酸变化(即氨基酸取代、添加或缺失)的氨基酸序列;

[0469] (c) 该抗体特异性结合至CD73,且

[0470] (d) 该抗体展现表3中所列示的1种、2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种、9种、10种或所有功能特性。

[0471] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含具有上文所讨论的同一性%和/或氨基酸变化及功能(即(a)-(d))的重链及轻链,其中重链可变区的CDR3包含选自SEQ ID N0:7、19、35、43、55、63、71、83及91的氨基酸序列,且任选地重链可变区的CDR1包含选自SEQ ID N0:5、17、33、41、53、61、69、81及89的氨基酸序列,且任选地重链可变区的CDR2包含选自SEQ ID N0:6、18、34、42、54、62、70、82及90的氨基酸序列。

[0472] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含具有上文所讨论的同一性%和/或氨基酸变

化及功能(即(a)-(d))的重链及轻链,其中轻链可变区的CDR3包含选自SEQ ID NO:11、15、23、27、31、39、47、51、59、67、75、79、87、95及241的氨基酸序列,且任选地轻链可变区的CDR1包含选自SEQ ID NO:9、13、21、25、29、37、45、49、57、65、73、77、85、93及239的氨基酸序列,且任选地轻链可变区的CDR2包含选自SEQ ID NO:10、14、22、26、30、38、46、50、58、66、74、78、86、94及240的氨基酸序列。

[0473] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含具有上文所讨论的同一性%和/或氨基酸变化及功能(即(a)-(d))的重链及轻链,其中重链可变区的CDR3包含选自SEQ ID NO:7、19、35、43、55、63、71、83及91的氨基酸序列,且任选地重链可变区的CDR1包含选自SEQ ID NO:5、17、33、41、53、61、69、81及89的氨基酸序列,且任选地重链可变区的CDR2包含选自SEQ ID NO:6、18、34、42、54、62、70、82及90的氨基酸序列,且其中轻链可变区的CDR3包含选自SEQ ID NO:11、15、23、27、31、39、47、51、59、67、75、79、87、95及241的氨基酸序列,且任选地轻链可变区的CDR1包含选自SEQ ID NO:9、13、21、25、29、37、45、49、57、65、73、77、85、93及239的氨基酸序列,且任选地轻链可变区的CDR2包含选自SEQ ID NO:10、14、22、26、30、38、46、50、58、66、74、78、86、94及240的氨基酸序列。

[0474] 亦提供包含与CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11的相应CDR相差1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个或1-5个氨基酸变化(即氨基酸取代、添加或缺失)的VHCDR1、VHCDR2、VHCDR3、VLCDR1、VLCDR2和/或VLCDR3的抗CD73抗体。在某些实施方案中,抗CD73抗体在1个、2个、3个、4个、5个或6个CDR中的每一者中包含相对于CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、11F11、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11中的相应序列的1-5个氨基酸变化。在某些实施方案中,抗CD73抗体在所有CDR中均包含相对于CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11中的CDR的总共1-5个氨基酸变化。

[0475] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含由CD73.4-1或CD73.4-2的CDR组成的VH及VL CDR,其中一个或多个CDR中的一或多个氨基酸是本文所公开的其他抗CD73抗体的氨基酸。

[0476] 可在抗CD73抗体的可变区序列中制造的突变(例如取代、添加、缺失)可基于以下各项来确定:(i)引入抗体中的突变,如实施例所述;及(ii)本文所述抗CD73抗体的可变结构域中每一位置的氨基酸残基的比较(参见表31及图31):抗CD73抗体中某一位置的不同氨基酸可指示此位置的氨基酸残基可变成另一氨基酸残基而不显著影响抗体的活性;而如果在若干或所有抗CD73抗体中的相同位置发现相同的氨基酸残基,则此可指示应保留此特定氨基酸且不应变成另一残基。示例性实施方案提供于下文中。

[0477] 在某些实施方案中,可在本文所述抗CD73抗体的重链可变区的位置25(11F11中的...RLSCATSGFTF...)引入框架取代(例如保守取代,例如取代为S或A)。例如,若此位置的氨基酸为T,则可引入A或S取代;若此位置的氨基酸为A,则可引入S或T取代;且若此位置的氨基酸为S,则可引入T或A取代。抗体24H2、4D4、10D2、6E11、7A11、11A6及4C3在此位置具有A,11F11在此位置具有T,且73.5、73.7及73.9在此位置具有S。

[0478] 类似地,在某些实施方案中,可在重链可变区的氨基酸位置94(11F11中的...AEDTAVYYCAR...)引入框架取代(例如V至L或L至V)。例如,抗体11F11、73.3-73.10、24H2、

4D4、5F8及10D2在此位置具有V,且6E11、7A11、11A6及4C3在此位置具有L。

[0479] 在某些实施方案中,可对本文所公开抗CD73抗体的重链可变区CDR2制造氨基酸取代。例如,位置52的氨基酸(11F11中的…WVAVILYDGSN…)可经W取代,或若此位置的氨基酸为W,则该氨基酸可经L取代(抗体11F11及73.4-73.7在此位置具有L,且抗体73.8-73.10、24H2及4D4在此位置具有W)。

[0480] 类似地,在某些实施方案中,位置54的氨基酸(11F11中的…VILYDGSNKYY…)可经S或E取代,或若此位置的氨基酸为S,则该氨基酸可被E取代。抗体11F11、73.4、73.5、24H2、10D2及5F8在此位置具有G,抗体73.6-73.9、6E11、7A11、4C3及73.3在此位置具有S,且抗体73.10及4D4在此位置具有E。

[0481] 可基于使用与上文所述类似的原理比对图31中的重链及轻链可变区序列来确定可变区中的其他容许取代。

[0482] 可通过诱变(例如定点诱变或PCR介导的诱变)核酸分子(例如,SEQ ID NO:139、142、146、148、151、153、155、158、160、237和/或SEQ ID NO:140、141、143、144、145、147、149、150、152、154、156、157、159、161或SEQ ID NO:134、243、246、250、252、255、257、259、262、264,和/或SEQ ID NO:244、245、247、248、249、251、253、254、256、258、260、261、263、265、266)获得序列与CD73.3、CD73.4、CD73.5、CD73.6、CD73.7、CD73.8、CD73.9、CD73.10、CD73.11、11F11、4C3、4D4、10D2、11A6、24H2、5F8、6E11和/或7A11的那些(例如,V_H及V_L区分别为SEQ ID NO:4、16、32、40、52、60、68、80、88、135、170-177及SEQ ID NO:8、12、20、24、28、36、44、48、56、64、72、76、84、92,或重链及轻链分别为SEQ ID NO:100、103、107、109、112、114、116、119、121、133及184-210及SEQ ID NO:101、102、104、105、106、108、110、111、113、115、117、118、120及122,或CDR)同源的抗体,然后使用本文所述的功能分析测试所编码经改变的抗体的功能保留。

[0483] V.具有保守修饰的抗体

[0484] 抗CD73抗体可包含包括CDR1、CDR2及CDR3序列的重链可变区及包括CDR1、CDR2及CDR3序列的轻链可变区,其中这些CDR序列中的一种或多种包含基于本文所述优选抗体的指定氨基酸序列,例如CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11的指定氨基酸序列或其保守修饰,且其中该抗体保留本文所述抗CD73抗体的期望功能特性。因此,分离的抗CD73抗体或其抗原结合部分可包含包括CDR1、CDR2及CDR3序列的重链可变区及包括CDR1、CDR2及CDR3序列的轻链可变区,其中:

[0485] (a) 重链可变区CDR3序列包含选自SEQ ID NO:7、19、35、43、55、63、71、83及91的氨基酸序列的氨基酸序列及其保守修饰,例如1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个或1-5个保守氨基酸取代;

[0486] (b) 轻链可变区CDR3序列包含选自SEQ ID NO:11、15、23、27、31、39、47、51、59、67、75、79、87及95的氨基酸序列的氨基酸序列及其保守修饰,例如1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个或1-5个保守氨基酸取代;

[0487] (c) 该抗体特异性结合至CD73,且

[0488] (d) 该抗体展现表3中所列示的1种、2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种、9种、10种或所有功能特性。

[0489] 在优选实施方案中,重链可变区CDR2序列包含选自SEQ ID NONO:6、18、34、42、54、62、70、82及90的氨基酸序列的氨基酸序列及其保守修饰,例如1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个或1-5个保守氨基酸取代;且轻链可变区CDR2序列包含选自SEQ ID NONO:10、14、22、26、30、38、46、50、58、66、74、78、86及94的氨基酸序列的氨基酸序列及其保守修饰,例如1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个或1-5个保守氨基酸取代。在另一优选实施方案中,重链可变区CDR1序列包含选自SEQ ID NONO:5、17、33、41、53、61、69、81及89的氨基酸序列的氨基酸序列及其保守修饰,例如1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个或1-5个保守氨基酸取代;且轻链可变区CDR1序列包含选自SEQ ID NONO:9、13、21、25、29、37、45、49、57、65、73、77、85及93的氨基酸序列的氨基酸序列及其保守修饰,例如1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个或1-5个保守氨基酸取代。

[0490] 在多个实施方案中,抗体可为例如人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

[0491] 亦可在抗体的非CDR或除CDR外的部分中制造保守氨基酸取代。例如,可在框架区或恒定区(例如Fc区)中制造保守氨基酸修饰。本文所述的任一取代可为保守取代。可变区或重链或轻链可包含相对于本文所提供的抗CD73抗体序列1个、2个、3个、4个、5个、1-2个、1-3个、1-4个、1-5个、1-10个、1-15个、1-20个、1-25个或1-50个保守氨基酸取代。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含保守及非保守氨基酸修饰的组合。

[0492] VI. 结合与本文所述抗体相同的CD73上的表位或与本文所述抗体竞争结合CD73的抗体

[0493] 亦提供与本文所述的特定抗CD73抗体(例如,抗体CD73.4、CD73.3、11F11、4C3、4D4、10D2、11A6、24H2、5F8、6E11及7A11)竞争结合CD73的抗体。这些竞争性抗体可基于在标准CD73结合测定中其竞争性抑制与单克隆抗体11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11、7A11和/或CD73.3或CD73.4(具有本文针对这些抗体所述的任何恒定区及轻链)中一或多者的CD73结合的能力来鉴定。例如,可使用标准ELISA测定或竞争性ELISA测定,其中将重组人CD73蛋白固定在板上,添加不同浓度的未经标记的第一抗体,洗涤板,添加经标记的第二抗体,洗涤,并测量结合标记的量。若递增浓度的未经标记(第一)抗体(亦称为“封闭抗体”)抑制经标记的(第二)抗体的结合,则认为第一抗体抑制第二抗体与板上靶的结合,或认为第一抗体与第二抗体的结合竞争。另外或作为另一选择,可使用BIACORE[®] SPR分析来评价这些抗体竞争的能力。测试抗体抑制本文所述抗CD73抗体与CD73结合的能力展示测试抗体可与该抗体竞争结合CD73。

[0494] 本文亦提供如下所述的抗CD73抗体:其将本文所述抗CD73抗体与细胞(例如肿瘤细胞)上的CD73的结合抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%,和/或将其与细胞(例如肿瘤细胞)上的CD73的结合抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%,例如通过ELISA或FACS所测量的,通过使用前一段落中所述的测定。

[0495] 与本文所述的抗CD73抗体竞争结合的抗体可通过使用本领域已知的方法来鉴定。例如,可用如本文所述的人CD73免疫小鼠,产生杂交瘤,且针对与本文所述抗体竞争结合CD73的能力筛选所得单克隆抗体。亦可用含有抗体所结合的表位的较小CD73片段来免疫小鼠。该表位或包含该表位的区域可通过例如针对与跨越CD73的一系列重叠肽的结合进行筛

选来鉴定。作为另一选择,可使用Jespersen等人,Biotechnology 12:899,1994的方法来指导具有与本文所述抗CD73抗体相同的表位且因此具有相似特性的抗体的选择。使用噬菌体展示,首先使抗CD73抗体的重链与(优选人)轻链谱配对来选择CD73结合抗体,且然后使新轻链与(优选人)重链谱配对来选择具有与本文所述抗CD73抗体相同的表位或表位区域的(优选人)CD73结合抗体。作为另一选择,本文所述抗体的变体可通过诱变编码该抗体的重链及轻链的cDNA获得。

[0496] 用于确定结合至与本文所述抗体“相同的CD73上的表位”的抗体的技术包括例如表位定位方法,例如抗原:抗体复合物晶体的x射线分析,其提供表位的原子解析。其他方法监测抗体与抗原片段或抗原的突变变化形式的结合,其中由于抗原序列内氨基酸残基的修饰所致的结合损失通常视为可指示表位组成部分。另外,亦可使用表位定位的计算组方法。各方法亦可取决于所关注抗体自组合噬菌体展示肽文库亲和分离特异性短肽(呈天然三维形式或呈变性形式)的能力。随后这些肽可视为界定对应于用于筛选肽文库的抗体的表位的引导者。对于表位定位而言,亦已研发出已显示可定位构象不连续表位的计算算法。

[0497] 亦可使用如Cunningham及Wells(1989) Science 244:1081-1085所述的丙氨酸扫描诱变或CD73中氨基酸残基之一些其他形式的点诱变来确定抗CD73抗体的功能表位。然而,诱变研究亦可揭示对CD73的整体三维结构至关重要但不直接参与抗体-抗原接触的氨基酸残基,因此,可能需要其他方法来确认使用此方法确定的功能表位。

[0498] 亦可通过评价抗体与包含CD73的片段(例如非变性或变性片段)的肽的结合来确定特异性抗体所结合的表位或表位区域(“表位区域”是包含该表位或与该表位重叠的区域)。可合成涵盖CD73(例如人CD73)的序列的一系列重叠肽,并针对例如在直接ELISA、竞争性ELISA(其中评价该肽阻止抗体与结合至微量滴定板孔的CD73结合的能力)中或在芯片上的结合进行筛选。这些肽筛选方法可能无法检测一些不连续功能表位,即涉及沿CD73多肽链之一级序列不连续的氨基酸残基的功能表位。

[0499] 亦可通过基于MS的蛋白质足迹法(例如氢/氘交换质谱法(HDX-MS)及蛋白质的快速光化学氧化(FPOP))来鉴定表位。HDX-MS可如例如实施例及Wei等人(2014) Drug Discovery Today 19:95中所进一步阐述来实施,其中的方法以引用方式明确并入本文中。FPOP可如例如Hambley及Gross(2005) J. American Soc. Mass Spectrometry 16:2057中所述来实施,其中的方法以引用方式明确并入本文中。

[0500] 抗CD73抗体所结合的表位亦可通过诸如以下等结构方法来确定:X射线晶体结构测定(例如W02005/044853)、分子建模及核磁共振(NMR)光谱法(包括CD73在游离及与所关注抗体以复合物形式结合时不稳定酰胺氢的H-D交换速率的NMR测定)(Zinn-Justin等人(1992) Biochemistry 31,11335-11347;Zinn-Justin等人(1993) Biochemistry 32,6884-6891)。

[0501] 关于X射线结晶学,可使用本领域已知的任一方法来完成结晶(例如Giege等人(1994) Acta Crystallogr. D50:339-350;McPherson(1990) Eur. J. Biochem. 189:1-23),这些方法包括微配液(例如Chayen(1997) Structure 5:1269-1274)、悬滴蒸汽扩散(例如McPherson(1976) J. Biol. Chem. 251:6300-6303)、加晶种及透析。本领域期望使用浓度为至少约1mg/mL且优选为约10mg/mL至约20mg/mL的蛋白质制剂。在含有聚乙二醇1000-20,000(PEG;平均分子量介于约1000Da至约20,000Da范围内)、优选约5000Da至约7000Da、更优选

约6000Da、且浓度介于约10%至约30% (w/v) 范围内的沉淀剂溶液中可达成最佳结晶。亦可期望纳入蛋白质稳定剂,例如浓度介于约0.5%至约20%范围内的甘油。亦可期望在沉淀剂溶液中存在浓度优选介于约1mM至约1000mM范围内的适宜盐,例如氯化钠、氯化锂或柠檬酸钠。优选将沉淀剂缓冲至约3.0至约5.0、优选约4.0的pH。可用于沉淀剂溶液中的特定缓冲液可变化且为本领域所熟知(Scopes, Protein Purification: Principles and Practice, 第3版(1994) Springer-Verlag, New York)。有用的缓冲液的实例包括(但不限于)HEPES、Tris、MES及柠檬酸盐。晶体可在宽范围的温度(包括2°C、4°C、8°C及26°C)下生长。

[0502] 抗体:抗原晶体可使用熟知X射线绕射技术来研究且可使用计算机软件来精修,该计算机软件为例如X-PLOR(Yale University, 1992, 由Molecular Simulations, Inc. 发布; 参见例如Blundell及Johnson(1985) Meth. Enzymol. 114及115, H. W. Wyckoff等人编辑, Academic Press; 美国专利申请公开第2004/0014194号)及BUSTER(Bricogne(1993) Acta Cryst. D49:37-60; Bricogne(1997) Meth. Enzymol. 276A:361-423, Carter及Sweet编辑; Roversi等人(2000) Acta Cryst. D56:1313-1323), 这些文献的公开内容的全文皆以引用方式并入本文中。

[0503] 抗CD73抗体可结合至与具有本文所述氨基酸序列的任一抗CD73抗体相同的表位, 如通过表位定位技术(例如本文所述的技术)所测定。抗CD73抗体亦可具有类似的与人CD73的相互作用, 例如其可具有表30中所显示的至少约50%、60%、70%、80%、90%、95%或更大的相互作用, 如通过X射线结晶学所测定。

[0504] VII. 经工程改造及经修饰的抗体

[0505] VH及VL区

[0506] 本文亦提供经工程改造及经修饰抗体, 其可使用具有本文所公开的V_H和/或V_L序列中的一种或多种的抗体作为起始材料来制备, 以改造经修饰抗体, 该经修饰抗体可具有相对于起始抗体改变的特性。抗体可通过修饰一或两个可变区(即V_H和/或V_L)内、例如一或多个CDR区内和/或一或多个框架区内之一或多个残基来改造。并且/或者, 抗体可通过修饰恒定区内的残基来改造, 例如改变抗体的效应物功能。

[0507] 一种可实施的可变区改造类型是CDR移植。抗体与靶抗原主要经由位于六个重链及轻链互补决定区(CDR)中的氨基酸残基相互作用。出于此原因, CDR内的氨基酸序列在各个抗体之间的多样性比CDR外的序列更高。由于CDR序列负责大部分抗体-抗原相互作用, 故可通过构建表达载体来表达模拟特异性参照抗体的特性的重组抗体, 这些表达载体包括来自特异性参照抗体、移植至具有不同特性的不同抗体的框架序列上的CDR序列(例如, 参见Riechmann, L.等人(1998) Nature 332:323-327; Jones, P.等人(1986) Nature 321:522-525; Queen, C.等人(1989) Proc. Natl. Acad. U.S.A. 86:10029-10033; 授予Winter的美国专利第5,225,539号及授予Queen等人的美国专利第5,530,101号; 第5,585,089号; 第5,693,762号及第6,180,370号)。

[0508] 因此, 本文所述的另一实施方案涉及分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其包含重链可变区, 其包含分别包括选自SEQ ID NO:5、17、33、41、53、61、69、81及89、SEQ ID NO:6、18、34、42、54、62、70、82及90、及SEQ ID NO:7、19、35、43、55、63、71、83及91的氨基酸序列的CDR1、CDR2及CDR3序列; 及轻链可变区, 其包含分别包括选自SEQ ID NO:9、13、21、25、29、37、45、49、57、65、73、77、85及93、SEQ ID NO:10、14、22、26、30、38、46、50、58、66、74、

78、86及94、及SEQ ID NO:11、15、23、27、31、39、47、51、59、67、75、79、87及95的氨基酸序列的CDR1、CDR2及CDR3序列。因此,这些抗体含有单克隆抗体CD73.4-1、CD73.4-2、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11及7A11的 V_H 及 V_L CDR序列,但可含有来自这些抗体的不同框架序列。

[0509] 这些框架序列可自包括种系抗体基因序列的公开DNA数据库或公开参考文献来获得。例如,人重链及轻链可变区基因的种系DNA序列可参见“VBase”人种系序列数据库(可在互联网www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase上获得)以及Kabat,E.A.等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH公布第91-3242号;Tomlinson,I.M.等人(1992) “The Repertoire of Human Germline V_H Sequences Reveals about Fifty Groups of V_H Segments with Different Hypervariable Loops” J.Mol.Biol.227:776-798;及Cox,J.P.L.等人(1994) “ADirectory of Human Germ-line V_H Segments Reveals a Strong Bias in their Usage” Eur.J.Immunol.24:827-836;这些文献中每一者之内容皆以引用方式明确并入本文中。

[0510] 用于本文所述抗体中的优选框架序列是结构类似于本文所述抗体所用的框架序列的那些。可将 V_H CDR1、2及3序列以及 V_L CDR1、2及3序列移植至具有与框架序列所来源的种系免疫球蛋白基因中所见的序列相同的序列的框架区上,或可将CDR序列移植至与种系序列相比含有至多20个、优选保守氨基酸取代的框架区上。例如已发现,在某些情况下,突变框架区内的残基以维持或增强抗体的抗原结合能力是有益的(例如,参见授予Queen等人的美国专利第5,530,101号;第5,585,089号;第5,693,762号及第6,180,370号)。

[0511] 本文所述的经工程改造的抗体包括已对 V_H 和/或 V_L 内的框架残基进行修饰以例如改良抗体特性的那些。通常,这些框架修饰是为了降低抗体的免疫原性而进行。例如,一种方式是将一个或多个框架残基“回复突变”成相应的种系序列。更特定而言,已经受体细胞突变的抗体可含有与该抗体所来源的种系序列不同的框架残基。这些残基可通过比较抗体框架序列与该抗体所来源的种系序列来鉴定。为使框架区序列返回至其种系构型,可通过例如定点诱变或PCR介导的诱变将体细胞突变“回复突变”成种系序列。本发明亦欲涵盖这些“回复突变”抗体。另一类型的框架修饰涉及突变框架区、或甚至一个或多个CDR区内之一或多个残基,以去除T细胞表位,由此降低抗体的潜在免疫原性。此方式亦称为“去免疫化”且进一步详细阐述于Carr等人的美国专利公布第20030153043号中。

[0512] 另一类型的可变区修饰是突变CDR区内的氨基酸残基以改良所关注抗体之一或多种结合特性(例如亲和力)。可实施定点诱变或PCR介导的诱变以引入突变,且可在如本文所述且于实施例中提供的体外或体内分析中评估对抗体结合的效应或所关注的其他功能特性。优选引入保守修饰(如上文所论述)。突变可为氨基酸添加、缺失或优选取代。另外,通常改变CDR区内的不超过一个、两个、三个、四个或五个残基。

[0513] 因此,本发明亦提供分离的抗CD73单克隆抗体或其抗原结合部分,其包含包括以下各项的重链可变区:(a) V_H CDR1区,其包含选自SEQ ID NO:5、17、33、41、53、61、69、81及89的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:5、17、33、41、53、61、69、81及89相比具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列;(b) V_H CDR2区,其包含选自SEQ ID NO:6、18、34、42、54、62、70、82及90的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:6、18、34、42、54、62、70、82及90相比具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列;(c)

V_H CDR3区,其包含选自SEQ ID NO:7、19、35、43、55、63、71、83及91的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:7、19、35、43、55、63、71、83及91相比具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列;(d) V_L CDR1区,其包含选自SEQ ID NO:9、13、21、25、29、37、45、49、57、65、73、77、85及93的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:9、13、21、25、29、37、45、49、57、65、73、77、85及93相比具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列;(e) V_L CDR2区,其包含选自SEQ ID NO:10、14、22、26、30、38、46、50、58、66、74、78、86及94的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:10、14、22、26、30、38、46、50、58、66、74、78、86及94相比具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列;及(f) V_L CDR3区,其包含选自SEQ ID NO:11、15、23、27、31、39、47、51、59、67、75、79、87及95的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:11、15、23、27、31、39、47、51、59、67、75、79、87及95相比具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、缺失或添加的氨基酸序列。

[0514] 抗体CDR中的甲硫氨酸残基可发生氧化,导致可能的化学降解并因此降低抗体的效能。因此,本发明亦提供在重链和/或轻链CDR中有一个或多个甲硫氨酸残基被替换为不受氧化降解的氨基酸残基的抗CD73抗体。

[0515] 类似地,可除去抗CD73抗体中、尤其是CDR中的脱酰胺位点。

[0516] 优选消除抗原结合结构域内的潜在糖基化位点以防止可能干扰抗原结合的糖基化。例如,参见美国专利第5,714,350号。

[0517] 靶向性抗原结合

[0518] 在多个实施方案中,本发明抗体被修饰以选择性阻断其中抗原结合将有害的组织及环境中的抗原结合,但允许其中抗原结合将有益的组织及环境中的抗原结合。在一个实施方案中,产生特异性结合至抗体的抗原结合表面且干扰抗原结合的封阻肽“遮罩”,该遮罩通过肽酶可切割的接头连接至抗体的每一结合臂。例如,参见授予CytomX的美国专利第8,518,404号。这些构建体可用于治疗在肿瘤微环境中蛋白酶水平与非肿瘤组织相比极大增加的癌症。选择性切割肿瘤微环境中的可切割接头可以让遮蔽/封阻肽解离,使得选择性结合可能在肿瘤中、而非在抗原结合可能导致不想要的副作用的周围组织中发生。

[0519] 作为另一选择,在相关实施方案中,研发出包含两个抗原结合结构域的二价结合化合物(“遮蔽配体”),其结合至(二价)抗体的两个抗原结合表面且干扰抗原结合,其中两个结合结构域遮罩通过例如可经肽酶切割的可切割接头彼此连接(而非与抗体连接)。例如,参见授予Tegopharm公司的国际专利申请公布第WO 2010/077643号。遮蔽配体可包含或源自抗体意欲结合的抗原或可独立地产生。这些遮蔽配体可用于治疗在肿瘤微环境中蛋白酶含量与非肿瘤组织相比大大增加的癌症。选择性切割肿瘤微环境中的可切割接头允许两个结合结构域彼此解离,从而降低对抗体的抗原结合表面的亲和力。由此遮蔽配体与抗体的解离使得使得选择性结合可能在肿瘤中、而非在抗原结合可能导致不想要的副作用的周围组织中发生。

[0520] Fc及经修饰的Fc

[0521] 治疗性抗体除了抗原结合结构域与抗原结合而产生生活性(例如在拮抗剂抗体的情况下,阻断同源配体或受体蛋白,或在激动剂抗体的情况下,诱导信号传导)之外,抗体的Fc部分通常还以复杂的方式与免疫系统相互作用以引发任何数量的生物效应。效应物功能,例如免疫球蛋白的Fc区,虽然通过不同机制,负责许多重要的抗体功能,例如抗原依赖性细

胞毒性 (ADCC)、补体依赖性细胞毒性 (CDC) 及抗体依赖性细胞介导的吞噬作用 (ADCP), 结果可杀死靶细胞, 尽管经由的机制不同。

[0522] 抗CD73抗体可包含本文所述抗体的可变结构域、以及构成不同Fc区的恒定结构域, 基于用于预期用途的抗体的生物活性 (若有) 而选择。Salfeld (2007) Nat. Biotechnol. 25:1369。例如, 人IgG可分成四个亚类, IgG1、IgG2、IgG3及IgG4, 且每个亚类均包含具有针对与一种或多种Fc γ 受体 (活化受体Fc γ RI (CD64)、Fc γ RIIA、Fc γ RIIC (CD32); Fc γ RIIIA及Fc γ RIIIB (CD16) 及抑制受体Fc γ RIIB) 的结合及针对补体的第一组分 (C1q) 的独特特征的Fc区。人IgG1及IgG3结合至所有Fc γ 受体; IgG2结合至Fc γ RIIA_{H131}, 且以较低亲和力结合至Fc γ RIIA_{R131}、Fc γ RIIIA_{V158}; IgG4结合至Fc γ RI、Fc γ RIIA、Fc γ RIIB、Fc γ RIIC及Fc γ RIIIA_{V158}; 且抑制性受体Fc γ RIIB对IgG1、IgG2及IgG3的亲和力低于对所有其他Fc γ 受体的亲和力。Bruhns等人 (2009) Blood 113:3716。研究已显示, Fc γ RI不与IgG2结合, 且Fc γ RIIIB不与IgG2或IgG4结合。同前。一般而言, 对于ADCC活性, 人IgG1 \cong IgG3 \gg IgG4 \cong IgG2。因此, 例如, 倘若期望ADCC, 则可选择IgG1恒定结构域而非IgG2或IgG4用于期望ADCC的药物中; 若活化表达Fc γ RIIIA的NK细胞、单核细胞或巨噬细胞则可选择IgG3; 且若该抗体欲用于使过敏患者脱敏, 则可选择IgG4。若期望抗体缺少所有效应物功能, 则亦可选择IgG4。

[0523] 因此, 本文所述的抗CD73可变区可连接 (例如, 共价连接或融合) 至Fc, 例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc, 该Fc可具有任何异型或同种异型, 例如对于IgG1:G1m、G1m1 (a)、G1m2 (x)、G1m3 (f)、G1m17 (z); 对于IgG2:G2m、G2m23 (n); 对于IgG3:G3m、G3m21 (g1)、G3m28 (g5)、G3m11 (b0)、G3m5 (b1)、G3m13 (b3)、G3m14 (b4)、G3m10 (b5)、G3m15 (s)、G3m16 (t)、G3m6 (c3)、G3m24 (c5)、G3m26 (u)、G3m27 (v)。例如, 参见Jefferis等人 (2009) mAbs 1:1。异型的选择可受潜在免疫原性问题的影响, 例如令抗药物抗体的形成最小化。

[0524] 本文所述的可变区可连接至包含一或多个修饰的Fc, 通常以改变抗体之一或多种功能特性, 例如血清半衰期、补体固定、Fc受体结合和/或抗原依赖性细胞毒性。另外, 本文所述抗体可经化学修饰 (例如可将一或多个化学部分附接至该抗体) 或其可经修饰以改变其糖基化, 以改变该抗体之一或多种功能特性。这些实施方案中的每一者进一步详细阐述于下文中。Fc区中残基的编号系Kabat的EU指数编号。参照后面为在天然氨基酸的位置中经取代的氨基酸、任选地在此位置的天然残基之前的残基编号提供本文所公开的序列变体。倘若在给定位置可存在多个氨基酸, 例如若天然同型之间的序列不同或若在该位置可取代多个突变, 则通过斜线将其分开 (例如“X/Y/Z”)。

[0525] 例如, 可在Fc区中制造修饰以产生具有以下性质的Fc变体: (a) 增加或减小的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC), (b) 增加或减小的补体介导的细胞毒性 (CDC), (c) 增加或减小的对C1q的亲和力, 和/或 (d) 相对于亲代Fc增加或减小的对Fc受体的亲和力。这些Fc区变体通常将包含Fc区中的至少一个氨基酸修饰。本领域认为组合氨基酸修饰尤其合意。例如, 变体Fc区可包括例如本文所鉴定的特定Fc区位置的两个、三个、四个、五个等取代。示例性Fc序列变体公开于本文中, 且亦提供于美国专利第5,624,821号;第6,277,375号;第6,737,056号;第6,194,551号;第7,317,091号;第8,101,720号;PCT专利公布WO 00/42072;WO 01/58957;WO 04/016750;WO 04/029207;WO 04/035752;WO 04/074455;WO 04/099249;WO 04/063351;WO 05/070963;WO 05/040217, WO 05/092925及WO 06/020114中。

[0526] 降低效应物功能

[0527] 可通过修饰Fc区降低ADCC活性。在某些实施方案中,可去除影响与Fc受体结合的位点,优选除补救受体结合位点外的位点。在其他实施方案中,可修饰Fc区以去除ADCC位点。ADCC位点为本领域已知;例如,关于IgG1中的ADCC位点参见Sarmay等人(1992) *Molec. Immunol.* 29(5):633-9。在一个实施方案中,人IgG1的G236R及L328R变体可有效地消除Fc γ R结合。Horton等人(2011) *J. Immunol.* 186:4223及Chu等人(2008) *Mol. Immunol.* 45:3926。在其他实施方案中,具有降低的与Fc γ R结合的Fc包含氨基酸取代L234A、L235E及G237A。Gross等人(2001) *Immunity* 15:289。

[0528] 亦可通过修饰Fc区降低CDC活性。在IgG1位置D270、K322、P329及P331的突变、特别是丙氨酸突变D270A、K322A、P329A及P331A会显著降低相应抗体结合C1q及活化补体的能力。Idusogie等人(2000) *J. Immunol.* 164:4178;WO 99/51642。已显示IgG1的位置331的修饰(例如P331S)会减少补体结合。Tao等人(1993) *J. Exp. Med.* 178:661以及Canfield及Morrison(1991) *J. Exp. Med.* 173:1483。在另一实例中,改变氨基酸位置231至239内之一或多个氨基酸残基,由此降低抗体固定补体的能力。WO 94/29351。

[0529] 在一些实施方案中,具有降低的补体固定的Fc具有氨基酸取代A330S及P331S。Gross等人(2001) *Immunity* 15:289。

[0530] 对于要完全避免效应物功能的应用,例如当仅抗原结合即足以产生期望治疗益处,而效应物功能仅会导致不期望的副作用(或增加其风险)时,可使用IgG4抗体,或可设计缺少Fc区或其实质性部分的抗体或片段,或可使Fc突变以完全消除糖基化(例如N297A)。作为另一选择,已产生人IgG2(C_H1结构域及铰链区)及人IgG4(C_H2及C_H3结构域)的杂合构建体,其不具效应物功能,从而缺少结合Fc γ R的能力(如IgG2)且无法活化补体(如IgG4)。Rother等人(2007) *Nat. Biotechnol.* 25:1256。亦参见Mueller等人(1997) *Mol. Immunol.* 34:441;Labrijn等人(2008) *Curr. Op. Immunol.* 20:479(论述通常降低效应物功能的Fc修饰)。

[0531] 在其他实施方案中,通过用不同氨基酸残基替代至少一个氨基酸残基来改变Fc区以降低抗体的所有效应物功能。例如,可用不同氨基酸残基替代一或多个选自氨基酸残基234、235、236、237、297、318、320及322的氨基酸,使得抗体具有降低的对效应物配体的亲和力但保留亲代抗体的抗原结合能力。对其的亲和力改变的效应物配体可为例如Fc受体(残基234、235、236、237、297)或补体的C1组分(残基297、318、320、322)。美国专利第5,624,821号及第5,648,260号,二者皆授予Winter等人。

[0532] WO 88/007089提出修饰IgG Fc区以减少与Fc γ RI的结合来降低ADCC(234A;235E;236A;G237A)或阻断与补体组分C1q的结合来消除CDC(E318A或V/K320A及K322A/Q)。亦参见Duncan及Winter(1988) *Nature* 332:563;Chappel等人(1991) *Proc. Nat' l Acad. Sci. (USA)* 88:9036;及Sondermann等人(2000) *Nature* 406:267(论述这些突变对Fc γ RIII结合的效应)。

[0533] 降低效应物功能的Fc修饰亦包括位置234、235、236、237、267、269、325及328的取代、插入及缺失,例如234G、235G、236R、237K、267R、269R、325L及328R。Fc变体可包含236R/328R。降低Fc γ R及补体相互作用的其他修饰包括取代297A、234A、235A、237A、318A、228P、236E、268Q、309L、330S、331S、220S、226S、229S、238S、233P及234V。这些及其他修饰综述于Strohl(2009) *Current Opinion in Biotechnology* 20:685-691中。可通过突变位置233-

236及327-331中一或多者的IgG残基(例如IgG1中的E233P、L234V、L235A,任选地G236 Δ 、A327G、A330S及P331S;IgG4中的E233P、F234V、L235A,任选地G236 Δ ;及IgG2中的A330S及P331S)降低效应物功能(ADCC及补体活化二者),同时维持新生FcR结合(维持半衰期)。参见Armour等人(1999)Eur. J. Immunol. 29:2613;WO 99/58572。降低效应物功能的其他突变包括IgG1中的L234A及L235A(Alegre等人(1994)Transplantation 57:1537);IgG2中的V234A及G237A(Cole等人(1997)J. Immunol. 159:3613;亦参见美国专利第5,834,597号);及IgG4的S228P及L235E(Reddy等人(2000)J. Immunol. 164:1925)。人IgG1中用于降低效应物功能的突变的另一组合包括L234F、L235E及P331S。Oganesyanyan等人(2008)Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. 64:700。通常参见Labrijn等人(2008)Curr. Op. Immunol. 20:479。发现在Fc(IgG1)融合蛋白(阿巴他赛(abatacept))背景下降低效应物功能的其他突变系C226S、C229S及P238S(EU残基编号)。Davis等人(2007)J. Immunol. 34:2204。

[0534] 其他具有降低的ADCC和/或CDC的Fc变体公开于Glaesner等人(2010)Diabetes Metab. Res. Rev. 26:287(在IgG4中降低ADCC及ADCP的F234A及L235A);Hutchins等人(1995)Proc. Nat' l Acad. Sci. (USA) 92:11980(IgG4中的F234A、G237A及E318A);An等人(2009)MAbs 1:572及美国专利申请公布2007/0148167(IgG2中的H268Q、V309L、A330S及P331S);McEarchern等人(2007)Blood 109:1185(IgG1中的C226S、C229S、E233P、L234V、L235A);Vafa等人(2014)Methods 65:114(IgG2中的V234V、G237A、P238S、H268A、V309L、A330S、P331S)。

[0535] 在某些实施方案中,选择基本上不具效应物功能的Fc,即其具有降低的与Fc γ R的结合及降低的补体固定。为较差效应物的示例性Fc(例如IgG1 Fc)包含以下五个突变:L234A、L235E、G237A、A330S及P331S。Gross等人(2001)Immunity 15:289。包含这些突变的示例性重链陈述于序列表中,如表31所详述。该五个取代亦可与N297A组合以消除糖基化。

[0536] 增强效应物功能

[0537] 作为另一选择,可通过修饰Fc区来增加ADCC活性。关于ADCC活性,人IgG1 \cong IgG3 $>$ IgG4 \cong IgG2,因此可选择IgG1恒定结构域而非IgG2或IgG4用于期望ADCC的药物中。作为另一选择,Fc区可通过修饰以下位置之一或多个氨基酸来修饰以增加抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和/或增加对Fc γ 受体的亲和力:234、235、236、238、239、240、241、243、244、245、247、248、249、252、254、255、256、258、262、263、264、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、299、301、303、305、307、309、312、313、315、320、322、324、325、326、327、329、330、331、332、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、433、434、435、436、437、438或439。参见WO 2012/142515;亦参见WO 00/42072。示例性取代包括236A、239D、239E、268D、267E、268E、268F、324T、332D及332E。示例性变体包括239D/332E、236A/332E、236A/239D/332E、268F/324T、267E/268F、267E/324T及267E/268F/324T。例如,已显示包含可任选地与I332E组合的G236A变体的人IgG1Fc使Fc γ IIA/Fc γ IIB结合亲和力比率增加约15倍。Richards等人(2008)Mol. Cancer Therap. 7:2517;Moore等人(2010)mAbs 2:181。增强Fc γ R及补体相互作用的其他修饰包括(但不限于)取代298A、333A、334A、326A、247I、339D、339Q、280H、290S、298D、298V、243L、292P、300L、396L、305I及396L。这些及其他修饰综述于Strohl(2009)Current Opinion in Biotechnology 20:685-691中。具体而言,可通过改变IgG1的位置E333、例如

E333A来增强ADCC及CDC二者。Shields等人(2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591。使用P247I及A339D/Q突变来增强IgG1中的效应物功能公开于WO 2006/020114中,且D280H、K290S±S298D/V公开于WO 2004/074455中。已显示K326A/W及E333A/S变体增加人IgG1中的效应物功能,且E333S增加IgG2中的效应物功能。Idusogie等人(2001) *J. Immunol.* 166:2571。

[0538] 具体而言,已定位人IgG1上针对FcγR1、FcγRII、FcγRIII及FcRn的结合位点,且已阐述具有经改良结合的变体。Shields等人(2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604。显示位置256、290、298、333、334及339的特异性突变改良与FcγRIII的结合,包括组合突变体T256A/S298A、S298A/E333A、S298A/K224A及S298A/E333A/K334A(具有增强的FcγRIIIa结合及ADCC活性)。已鉴定出具有与FcγRIIIa的强增强结合的其他IgG1变体,包括具有S239D/I332E及S239D/I332E/A330L突变的变体,其显示在食蟹猴中对FcγRIIIa亲和力的最大增加、FcγRIIb结合的减少及强细胞毒性活性。Lazar等人(2006) *Proc. Nat' l Acad. Sci. (USA)* 103:4005; Awan等人(2010) *Blood* 115:1204; Desjarlais及Lazar(2011) *Exp. Cell Res.* 317:1278。在猴中,将三重突变引入抗体(例如阿伦珠单抗(alemtuzumab, CD52特异性)、曲妥珠单抗(trastuzumab, HER2/neu特异性)、利妥昔单抗(rituximab, CD20特异性)及西妥昔单抗(cetuximab, EGFR特异性))中在体外翻译成极大增强的ADCC活性,且S239D/I332E变体显示增强的清除B细胞的能力。Lazar等人(2006) *Proc. Nat' l Acad. Sci. (USA)* 103:4005。另外,在B细胞恶性疾病及乳腺癌模型中已鉴定出在表达人FcγRIIIa的转基因小鼠中展现与FcγRIIIa增强的结合及同时增强的ADCC活性的含有L235V、F243L、R292P、Y300L、V305I及P396L突变的IgG1突变体。Stavenhagen等人(2007) *Cancer Res.* 67:8882; 美国专利第8,652,466号; Nordstrom等人(2011) *Breast Cancer Res.* 13:R123。

[0539] 不同的IgG同型亦展现差异CDC活性(IgG3>IgG1>>IgG2≈IgG4)。Dangl等人(1988) *EMBO J.* 7:1989。对于期望增强的CDC中的用途,亦可引入增加与C1q结合的突变。可通过IgG2中K326和/或E333的突变、例如K326W(其降低ADCC活性)及E333S来增强募集补体(CDC)的能力,以增加与补体级联的第一组分C1q的结合。Idusogie等人(2001) *J. Immunol.* 166:2571。将S267E/H268F/S324T(单独或以任何组合)引入人IgG1中会增强C1q结合。Moore等人(2010) *mAbs* 2:181。Natsume等人(2008) *Cancer Res.* 68:3863(图1中)的IgG1/IgG3杂合同型抗体“113F”的Fc区亦赋予增强的CDC。亦参见Michaelsen等人(2009) *Scand. J. Immunol.* 70:553及Redpath等人(1998) *Immunology* 93:595。

[0540] 可增加或降低效应物功能的其他突变公开于Dall'Acqua等人(2006) *J. Immunol.* 177:1129中。亦参见Carter(2006) *Nat. Rev. Immunol.* 6:343; Presta(2008) *Curr. Op. Immunol.* 20:460。

[0541] 亦可使用增强对抑制性受体FcγRIIb的亲和力的Fc变体,例如以增强细胞凋亡诱导的活性或佐剂活性。Li及Ravetch(2011) *Science* 333:1030; Li及Ravetch(2012) *Proc. Nat' l Acad. Sci. (USA)* 109:10966; 美国专利申请公布2014/0010812。这些变体可提供具有与FcγR11b⁺细胞(包括例如B细胞及单核细胞)相关的免疫调节活性的抗体。在一个实施方案中,Fc变体提供相对于一或多种活化受体与FcγR11b选择性增强的亲和力。根据EU指数,用于改变与FcγR11b结合的修饰包括选自下组的位置之一或多个修饰:234、235、236、237、239、266、267、268、325、326、327、328及332。用于增强FcγR11b亲和力的示例性取代包括(但不限于)234D、234E、234F、234W、235D、235F、235R、235Y、236D、236N、237D、237N、239D、

239E、266M、267D、267E、268D、268E、327D、327E、328F、328W、328Y及332E。示例性取代包括235Y、236D、239D、266M、267E、268D、268E、328F、328W及328Y。用于增强与FcγR11b结合的其他Fc变体包括235Y/267E、236D/267E、239D/268D、239D/267E、267E/268D、267E/268E及267E/328F。具体而言,人IgG1的S267E、G236D、S239D、L328F及I332E变体(包括S267E+L328F双变体)的特异性增强的对抑制性FcγR11b受体的亲和力具有特定值。Chu等人(2008) *Mol. Immunol.* 45:3926;美国专利申请公布2006/024298;WO 2012/087928。可通过添加P238D取代获得增强的对FcγRIIb的特异性(与FcγRIIa^{R131}不同)。Mimoto等人(2013) *Protein. Eng. Des. & Selection* 26:589;WO 2012/115241。

[0542] 在某些实施方案中,修饰抗体以延长其生物半衰期。多种方式是可能的。例如,这可通过增加Fc区对FcRn的结合亲和力来进行。在一个实施方案中,抗体被改变而在CH1或CL区内含有取自IgG的Fc区的CH2结构域的两个环的补救受体结合表位,如Presta等人的美国专利第5,869,046号及第6,121,022号中所述。增加与FcRn的结合和/或改良药物动力学特性的其他示例性Fc变体包括位置259、308及434、包括例如259I、308F、428L、428M、434S、434H、434F、434Y及434M的取代。增加Fc与FcRn的结合的其他变体包括:250E、250Q、428L、428F、250Q/428L(Hinton等人,2004, *J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216;Hinton等人,2006 *Journal of Immunology* 176:346-356)、256A、272A、305A、307A、311A、312A、378Q、380A、382A、434A(Shields等人, *Journal of Biological Chemistry*,2001,276(9):6591-6604)、252F、252Y、252W、254T、256Q、256E、256D、433R、434F、434Y、252Y/254T/256E、433K/434F/436H(Dall'Acqua等人, *Journal of Immunology*,2002,169:5171-5180;Dall'Acqua等人,2006, *Journal of Biological Chemistry* 281:23514-23524)。参见美国专利第8,367,805号。

[0543] 本领域已提出修饰IgG Fc中的某些保守残基(I253/H310/Q311/H433/N434)(例如N434A变体)(Yeung等人(2009) *J. Immunol.* 182:7663)作为增加FcRn亲和力的方式,由此延长循环抗体的半衰期。WO 98/023289。已显示包含M428L及N434S的组合Fc变体增加FcRn结合且使血清半衰期延长高达五倍。Zalevsky等人(2010) *Nat. Biotechnol.* 28:157。包含T307A、E380A及N434A修饰的组合Fc变体亦延长IgG1抗体的半衰期。Petkova等人(2006) *Int. Immunol.* 18:1759。另外,亦已显示,包含M252Y/M428L、M428L/N434H、M428L/N434F、M428L/N434Y、M428L/N434A、M428L/N434M及M428L/N434S变体的组合Fc变体延长半衰期。WO 2009/086320。

[0544] 另外,包含M252Y、S254T及T256E的组合Fc变体使半衰期延长大约4倍。Dall'Acqua等人(2006) *J. Biol. Chem.* 281:23514。已使用提供增加的FcRn亲和力但降低的pH依赖性的相关IgG1修饰(M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F)来产生IgG1构建体("MST-HN Abdeg")以作为竞争剂用于防止其他抗体与FcRn的结合,从而增加此另一抗体(内源IgG(例如在自体免疫环境下)或另一外源(治疗性)mAb)的清除率。Vaccaro等人(2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1283;WO 2006/130834。

[0545] 用于增加FcRn结合的其他修饰阐述于Yeung等人(2010) *J. Immunol.* 182:7663-7671;6,277,375;6,821,505;WO 97/34631;WO 2002/060919中。

[0546] 在某些实施方案中,可使用杂合IgG同型来增加FcRn结合,且潜在地延长半衰期。例如,可通过用来自IgG3的两个同型不同的位置的氨基酸取代CH2和/或CH3区中的IgG1位

置来构建IgG1/IgG3杂合变体。因此,可构建包含一或多个取代的杂合变体IgG抗体,这些取代系例如274Q、276K、300F、339T、356E、358M、384S、392N、397M、422I、435R及436F。在本文所述的其他实施方案中,可通过用来自IgG1的两个同型不同的位置的氨基酸取代CH2和/或CH3区中的IgG2位置来构建IgG1/IgG2杂合变体。因此,可构建包含一或多个取代的杂合变体IgG抗体,这些取代的例如以下氨基酸取代中的一种或多种:233E、234L、235L、-236G(指在位置236插入甘氨酸)及327A。参见美国专利第8,629,113号。已产生据称延长血清半衰期且改良表达的IgG1/IgG2/IgG4序列的杂合体。美国专利第7,867,491号(其中序列号为18)。

[0547] 亦可通过聚乙二醇化来延长本发明抗体的血清半衰期。抗体可经聚乙二醇化以例如延长抗体的生物(例如血清)半衰期。为对抗体实施聚乙二醇化,通常在一或多个PEG基因团附接至抗体或抗体片段的条件下,使抗体或其片段与聚乙二醇(PEG)试剂(例如PEG的反应性酯或醛衍生物)反应。优选地,聚乙二醇化通过与反应性PEG分子(或类似反应性水溶性聚合物)的酰化反应或烷基化反应来实施。如本文所使用,术语“聚乙二醇”意欲涵盖PEG的已用于衍生其他蛋白质的任一形式,例如单(C1-C10)烷氧基-或芳氧基-聚乙二醇或聚乙二醇-马来酰亚胺。在某些实施方案中,欲经聚乙二醇化的抗体为无糖基化抗体。用于聚乙二醇化蛋白质的方法其本领域已知且可应用于本文所述抗体。例如,参见Nishimura等人的EP 0154316及Ishikawa等人的EP 0401384。

[0548] 作为另一选择,在一些情况下,可期望缩短而非延长本发明抗体的半衰期。人IgG1的Fc中的修饰(例如I253A(Hornick等人(2000)J.Nucl.Med.41:355)及H435A/R I253A或H310A(Kim等人(2000)Eur.J.Immunol.29:2819))可减少FcRn结合,由此缩短半衰期(增加清除率)以用于快速清除率优选的情况(例如医学成像)下。亦参见Kenanova等人(2005)Cancer Res.65:622。增强清除率的其他方式包括将本发明的抗原结合结构域格式化为缺少结合FcRn能力的抗体片段,例如Fab片段。该修饰可将抗体的循环半衰期自几周缩短至几小时。然后若需要,可利用抗体片段的聚乙二醇化来细调(延长)抗体片段的半衰期。Chapman等人(1999)Nat.Biotechnol.17:780。亦可使抗体片段融合至例如融合蛋白构建体中的人血清白蛋白,以延长半衰期。Yeh等人(1992)Proc.Nat'l Acad.Sci.89:1904。作为另一选择,双特异性抗体可经构建具有本发明的第一抗原结合结构域及结合至人血清白蛋白(HSA)的第二抗原结合结构域。参见国际专利申请公布WO 2009/127691及其中所引用的专利参考文献。作为另一选择,可将专门多肽序列添加至抗体片段中来延长半衰期,例如“XTEN”多肽序列。Schellenberger等人(2009)Nat.Biotechnol.27:1186;国际专利申请公布WO 2010/091122.Additional Fc Variants。

[0549] 在使用IgG4恒定结构域时,通常优选包括取代S228P,其模拟IgG1中的铰链序列且由此使IgG4分子稳定,例如减少所治疗患者中治疗性抗体与内源IgG4之间的Fab臂交换。Labrijn等人(2009)Nat.Biotechnol.27:767;Reddy等人(2000)J.Immunol.164:1925。

[0550] 可通过D221G及K222S修饰消除IgG1构建体的铰链中的潜在蛋白酶切割位点,从而增加抗体的稳定性。WO 2014/043344。

[0551] Fc变体对其配体(Fc受体)的亲合力及结合特性可通过本领域已知的多种体外分析方法(基于生物化学或免疫学的分析)来测定,包括(但不限于)平衡方法(例如酶联免疫吸附分析(ELISA)或放射性免疫分析(RIA))或动力学(例如BIACORE® SPR分析)及其他方法,例如间接结合分析、竞争性抑制分析、荧光共振能量转移(FRET)、凝胶电泳及层析(例

如凝胶过滤)。这些及其他方法可在所检查组分之一或多者上利用标记和/或采用多种检测方法,包括(但不限于)发色、荧光、发光或同位素标记。结合亲和力及动力学的详细描述可参见Paul,W.E.编辑,Fundamental Immunology,第4版,Lippincott-Raven,Philadelphia (1999),其针对抗体-免疫原相互作用。

[0552] 在其他实施方案中,抗体的糖基化经修饰以增加或降低效应物功能。例如,可通过突变位置297的保守天冬酰胺残基(例如N297A)、由此消除补体及Fc γ RI结合来制造缺少所有效应物功能的无糖基化抗体。Bolt等人(1993) Eur. J. Immunol. 23:403。亦参见Tao及Morrison(1989) J. Immunol. 143:2595(使用IgG1中的N297Q来消除位置297的糖基化)。

[0553] 尽管无糖基化抗体通常缺少效应物功能,但可引入突变来恢复此功能。可进一步突变无糖基化抗体(例如源自N297A/C/D/或H突变或在不使蛋白质糖基化的系统(例如大肠杆菌(*E. coli*))中产生的那些)以恢复Fc γ R结合,例如S298G和/或T299A/G/或H(WO 2009/079242)或E382V及M428I(Jung等人(2010) Proc. Nat' l Acad. Sci (USA) 107:604)。

[0554] 另外,可通过改变糖基化来制造具有增强的ADCC的抗体。例如,已显示基于经改良的与Fc γ RIIIa的结合,自重链Asn297连接的寡糖中去除岩藻糖会增强ADCC。Shields等人(2002) JBC 277:26733;Niwa等人(2005) J. Immunol. Methods 306:151;Cardarelli等人(2009) Clin. Cancer Res. 15:3376 (MDX-1401);Cardarelli等人(2010) Cancer Immunol. Immunotherap. 59:257 (MDX-1342)。这些低岩藻糖抗体可例如在缺少岩藻糖基转移酶(FUT8)的基因敲除中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中(Yamane-Ohnuki等人(2004) Biotechnol. Bioeng. 87:614)或在产生无岩藻糖基化抗体的其他细胞中产生。例如,参见Zhang等人(2011) mAbs 3:289及Li等人(2006) Nat. Biotechnol. 24:210(二者皆阐述经糖基工程改造的甲醇毕赤酵母(*Pichia pastoris*)中的抗体产生);Mossner等人(2010) Blood 115:4393;Shields等人(2002) J. Biol. Chem. 277:26733;Shinkawa等人(2003) J. Biol. Chem. 278:3466;EP 1176195B1。ADCC亦可如PCT公布WO 03/035835中所述增强,该公布公开使用具有降低的使岩藻糖附接至Asn(297)偶联的碳水化合物的能力的变体CHO细胞系Lec13亦产生在此宿主细胞中表达的抗体的低岩藻糖基化(亦参见Shields,R.L.等人(2002) J. Biol. Chem. 277:26733-26740)。作为另一选择,可在抗体产生期间将岩藻糖类似物添加至培养基中以抑制岩藻糖纳入抗体上的碳水化合物中。WO 2009/135181。

[0555] 增加抗体偶联的寡糖中的二等分型G1cNac结构亦可增强ADCC。授予Umana等人的PCT公布WO 99/54342阐述了经工程改造以表达修饰糖蛋白的糖基转移酶(例如, β (1,4)-N-乙酰基葡萄糖氨基转移酶III(GnTIII))的细胞系,使得在经工程改造细胞系中表达的抗体展现增加的二等分型G1cNac结构,从而增加抗体的ADCC活性(亦参见Umana等人(1999) Nat. Biotech. 17:176-180)。

[0556] 本领域已研发出不含半乳糖、唾液酸、岩藻糖及木糖残基的其他糖基化变体(所谓的GNGN糖型),其展现增强的ADCC及ADCP但降低的CDC;以及不含唾液酸、岩藻糖及木糖的其他糖基化变体(所谓的G1/G2糖型),其展现增强的ADCC、ADCP及CDC。美国专利申请公布第2013/0149300号。具有这些糖基化模式的抗体任选地在经遗传修饰已敲除内源木糖基及岩藻糖基转移酶基因的圆叶烟草(*N. benthamiana*)植物中产生。

[0557] 糖基工程改造(glycoengineering)亦可通过改变附接在Fc区的Asn297的碳水化合物链的 α 2,6唾液酰基含量用于改变IgG构建体的抗炎特性,其中增加的 α 2,6唾液酸化形

式比例产生增强的抗炎效应。参见Nimmerjahn等人(2008)Ann.Rev.Immunol.26:513。反的,减小具有 $\alpha 2,6$ 唾液酸化碳水化合物的抗体的比例可用于不期望抗炎特性的情形下。例如通过选择性纯化 $\alpha 2,6$ 唾液酸化形式或通过酶修饰改变抗体的 $\alpha 2,6$ 唾液酸化含量的方法提供于美国专利申请公布第2008/0206246号中。在其他实施方案中,Fc区的氨基酸序列可例如通过纳入F241A修饰来修饰以模拟 $\alpha 2,6$ 唾液酸化的效应。WO 2013/095966。

[0558] VIII. 抗体物理特性

[0559] 本文所述抗体在轻链或重链可变区可含有一或多个糖基化位点。这些糖基化位点可因改变抗原结合所致增加抗体的免疫原性或改变抗体的pK (Marshall等人(1972)Annu Rev Biochem41:673-702;Gala及Morrison(2004)J.Immunol 172:5489-94;Wallick等人(1988)J Exp Med 168:1099-109;Spiro(2002)Glycobiology 12:43R-56R;Parekh等人(1985)Nature 316:452-7;Mimura等人(2000)Mol Immunol 37:697-706)。已知糖基化发生在含有N-X-S/T序列的基序处。在一些情况下,优选不含可变区糖基化的抗CD73抗体。这可通过选择不含可变区中的糖基化基序的抗体或通过突变糖基化区域内的残基来实现。

[0560] 在某些实施方案中,本文所述抗体不含天冬酰胺异构位点。天冬酰胺的去酰胺可发生在N-G或D-G序列上,去酰胺可产生异天冬氨酸残基,异天冬氨酸残基可在多肽链中引入扭结并可降低其稳定性(异天冬氨酸效应)。例如,若抗体的重链和/或轻链CDR序列中存在氨基酸序列Asp-Gly,则将该序列用不发生异构化的氨基酸序列取代。在一个实施方案中,抗体包含SEQ ID NO:6中所述的重链可变区CDR2序列,但其中Asp-Gly序列(VILYDGSNKYYPDSVKG;SEQ ID NO:6)中的Asp或Gly被不发生异构化的氨基酸序列(例如Asp-Ser或Ser-Gly序列)替代。

[0561] 每一抗体将具有独特的等电点(pI),其通常介于6与9.5之间的pH范围内。IgG1抗体的pI通常在7-9.5的pH范围内,且IgG4抗体的pI通常在6-8的pH范围内。推测pI不在正常范围内的抗体在体内条件下可具有一定去折叠及不稳定性。因此,优选具有含有在正常范围内的pI值的抗CD73抗体。这可通过选择pI在正常范围内的抗体或通过突变带电表面残基来实现。

[0562] 每一种抗体具有特有的熔融温度,且熔融温度越高指示体内的总体稳定性越大(Krishnamurthy R及Manning M C(2002)Curr Pharm Biotechnol3:361-71)。通常, T_{m1} (初始去折叠温度)优选大于60°C,优选大于65°C,甚至更优选大于70°C。抗体的熔点可使用差示扫描量热(Chen等人(2003)Pharm Res 20:1952-60;Ghirlando等人(1999)Immunol Lett 68:47-52)或圆二色性(Murray等人(2002)J.Chromatogr Sci 40:343-9)来测量。

[0563] 在优选实施方案中,选择不快速降解的抗体。抗体的降解可使用毛细管电泳(CE)及MALDI-MS(Alexander A J及Hughes D E(1995)Anal Chem67:3626-32)来测量。

[0564] 在另一优选实施方案中,选择具有最小聚集效应的抗体,此可触发不期望免疫应答和/或引起经改变或不利的药物动力学特性。通常,本领域可接受具有以下聚集的抗体:25%或更小、优选20%或更小、甚至更优选15%或更小、甚至更优选10%或更小且甚至更优选5%或更小。聚集可通过若干技术来测量,这些技术包括大小排阻柱(SEC)、高效液相层析(HPLC)及光散射。

[0565] IX. 工程改造抗体的方法

[0566] 如上文所论述的,可使用具有本文所公开 V_H 及 V_L 序列的抗CD73抗体通过修饰 V_H 和/

或VL序列或附接至其的恒定区来产生新的抗CD73抗体。因此,在本文所述的另一方面中,使用本文所述抗CD73抗体(例如CD73.4、11F11、4C3、4D4、10D2、11A6、24H2、5F8、6E11和/或7A11)的结构特征来产生保留本文所述抗体的至少一种功能特性(例如结合至人CD73及食蟹猴CD73)的结构上相关的抗CD73抗体。例如,11F11、4C3、4D4、10D2、11A6、24H2、5F8、6E11和/或7A11之一或多个CDR区或其突变可以重组方式与已知框架区和其他CDR组合产生其他经重组改造的本文所述抗CD73抗体,如上文所论述的。其他类型的修饰包括先前部分中所述的那些。用于工程改造方法的起始材料是系本文所提供 V_H 和/或 V_L 序列中的一种或多种或其一或多个CDR区。为产生工程改造的抗体,无需实际制备(即表达为蛋白质)具有本文所提供 V_H 和/或 V_L 序列中的一种或多种或其一或多个CDR区的抗体。取而代之的是,使用序列中所含有的信息作为起始材料来产生源自初始序列的“第二代”序列,且然后制备“第二代”序列并表达为蛋白质。

[0567] 因此,本文提供用于制备抗CD73抗体的方法,其包含:

[0568] (a) 提供: (i) 重链可变区抗体序列,其包含选自SEQ ID NO:5、17、33、41、53、61、69、81及89的CDR1序列、选自SEQ ID NO:6、18、34、42、54、62、70、82及90的CDR2序列、和/或选自SEQ ID NO:7、19、35、43、55、63、71、83及91的CDR3序列;及(ii) 轻链可变区抗体序列,其包含选自SEQ ID NO:9、13、21、25、29、37、45、49、57、65、73、77、85及93的CDR1序列、选自SEQ ID NO:10、14、22、26、30、38、46、50、58、66、74、78、86及94的CDR2序列、和/或选自SEQ ID NO:11、15、23、27、31、39、47、51、59、67、75、79、87及95的CDR3序列;

[0569] (b) 改变重链可变区抗体序列和/或轻链可变区抗体序列内的至少一个氨基酸残基以产生至少一条改变的抗体序列;及

[0570] (c) 将改变的抗体序列表达为蛋白质。

[0571] 可使用标准分子生物学技术来制备并表达改变的抗体序列。

[0572] 优选地,由改变的抗体序列编码的抗体是保留本文所述抗CD73抗体之一种、一些或所有功能特性者(包括表3中所列示的那些)。

[0573] 使用本文所述的功能分析,改变的抗体可展现一或多种、两种或更多种、三种或更多种、四种或更多种、五种或更多种、六种或更多种、七种或更多种、八种或更多种、九种或更多种、十种或所有功能特性。经改变抗体的功能特性可使用本领域可获得和/或本文所述的标准测定(例如实施例中所列示的那些,例如ELISA、FACS)来评价。

[0574] 在改造本文所述抗体的方法的某些实施方案中,可沿抗CD73抗体编码序列的全部或部分随机或选择性引入突变,且可针对结合活性和/或如本文所述的其他功能特性筛选所得经修饰抗CD73抗体。突变方法已于本领域有所阐述。例如,PCT公布WO 02/092780简短阐述使用饱和诱变、合成性连接组装或其组合产生及筛选抗体突变的方法。作为选择,Lazar等人的PCT公布WO 03/074679阐述使用计算筛选方法来优化抗体的物理化学特性的方法。

[0575] X. 核酸分子

[0576] 本文所述的另一方面涉及编码本文所述抗体的核酸分子。这些核酸可存在于完整细胞中,存在于细胞溶解物中,或以部分纯化或实质上纯净的形式存在。当通过标准技术实施纯化以清除其他细胞组分或其他污染物(例如其他细胞核酸(例如其他染色体DNA,例如连接至自然界中的分离的DNA的染色体DNA)或蛋白质)时,核酸是“分离的”或“实质上纯净

的”,这些标准技术包括碱/SDS处理、CsCl显带、柱层析、限制酶、琼脂糖凝胶电泳及本领域熟知的其他方法。参见F.Ausubel等人编辑(1987) *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York。本文所述的核酸可为例如DNA或RNA且可含或可不含内含子序列。在某些实施方案中,核酸是cDNA分子。

[0577] 本文所述的核酸可使用标准分子生物学技术来获得。对于由杂交瘤(例如自携载人免疫球蛋白基因的转基因小鼠制备的杂交瘤,如下文进一步阐述)表达的抗体,编码通过杂交瘤制造的抗体的轻链及重链的cDNA可通过标准PCR扩增或cDNA克隆技术来获得。对于自免疫球蛋白基因文库(例如使用噬菌体展示技术)获得的抗体,可自该文库回收编码该抗体的核酸。

[0578] 本文所述的优选核酸分子是编码本文所述的抗CD73抗体(例如,CD73.4、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11、7A11、CD73.3和/或CD73.4单克隆抗体)的VH及VL序列的那些。编码CD73.4(CD73.4-1及CD73.4-2)、11F11(11F11-1及11F11-2)、4C3(4C3-1、4C3-2及4C3-3)、4D4、10D2(10D2-1及10D2-2)、11A6、24H2、5F8(5F8-1及5F8-2)、6E11、7A11、CD73.3及CD73.4的VH序列的DNA序列分别陈述于SEQ ID NO:4、16、32、40、52、60、68、80、88、135及170中。编码11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11、7A11、CD73.3和/或CD73.4的VL序列的DNA序列分别陈述于SEQ ID NO:8、12、20、24、28、36、44、48、56、64、72、76、84及92中。

[0579] 一旦获得编码VH及VL区段的DNA片段,即可通过标准重组DNA技术进一步操纵这些DNA片段,以例如将可变区基因转换成全长抗体链基因、Fab片段基因或scFv基因。在这些操纵中,编码VL或VH的DNA片段可操作地连接至编码另一蛋白质的另一DNA片段,例如抗体恒定区或柔性接头。如在此上下文中所使用,术语“可操作地连接”欲指连结两个DNA片段,使得由该两个DNA片段编码的氨基酸序列保留在框内。

[0580] 分离的编码VH区的DNA可通过将编码VH的DNA可操作地连接至编码重链恒定区(铰链、CH1、CH2和/或CH3)的另一DNA分子转换成全长重链基因。人重链恒定区基因的序列是本领域已知的(例如,参见Kabat,E.A.等人(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*,第5版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH公布第91-3242号),且涵盖这些区域的DNA片段可通过标准PCR扩增来获得。重链恒定区可为IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恒定区,例如IgG1区。对于Fab片段重链基因,编码VH的DNA可操作地连接至仅编码重链CH1恒定区的另一DNA分子。

[0581] 分离的编码VL区的DNA可通过将编码VL的DNA可操作地连接至编码轻链恒定区CL的另一DNA分子转换成全长轻链基因(以及Fab轻链基因)。人轻链恒定区基因的序列为本领域已知(例如,参见Kabat,E.A.等人(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*,第5版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH公布第91-3242号),且涵盖这些区域的DNA片段可通过标准PCR扩增来获得。轻链恒定区可为 κ 或 λ 恒定区。

[0582] 为产生scFv基因,将编码VH及VL的DNA片段可操作地连接至编码柔性接头、例如编码氨基酸序列(Gly₄-Ser)₃的另一片段,使得VH及VL序列可表达为连续单链蛋白质,且通过柔性接头连结VL及VH区(例如,参见Bird等人(1988) *Science*242:423-426;Huston等人(1988) *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*85:5879-5883;McCafferty等人,(1990) *Nature*348:552-

554)。

[0583] 本文亦提供编码与本文所述抗体(例如,11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11、7A11、CD73.3和/或CD73.4单克隆抗体)同源的VH及VL序列或全长重链及轻链的核酸分子。示例性核酸分子编码与编码11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11、7A11、CD73.3和/或CD73.4单克隆抗体的VH及VL序列或全长重链及轻链(例如表31中所述的序列)的核酸分子至少70%相同、例如至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%相同的VH及VL序列。例如,本文提供抗CD73抗体,其包含由与SEQ ID NO:139及SEQ ID NO:140或141;SEQ ID NO:237及SEQ ID NO:140或141;SEQ ID NO:142及SEQ ID NO:143、144或145;SEQ ID NO:146及SEQ ID NO:147;SEQ ID NO:148及SEQ ID NO:149或150;SEQ ID NO:151及SEQ ID NO:152;SEQ ID NO:153及SEQ ID NO:154;SEQ ID NO:155及SEQ ID NO:156或157或242;SEQ ID NO:158及SEQ ID NO:159;SEQ ID NO:160及SEQ ID NO:161至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的核苷酸序列编码的VH链及VL链。本文亦提供抗CD73抗体,其包含由与SEQ ID NO:134、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、243、266(重链)及SEQ ID NO:244或245(轻链);SEQ ID NO:211、212、213或246及SEQ ID NO:247、248或249;SEQ ID NO:235、236或250及251;SEQ ID NO:252及SEQ ID NO:253或254;SEQ ID NO:255及SEQ ID NO:256;SEQ ID NO:257及SEQ ID NO:258;SEQ ID NO:259及SEQ ID NO:260或261;SEQ ID NO:262及SEQ ID NO:263;SEQ ID NO:264及SEQ ID NO:265至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的核苷酸序列编码的重链及轻链。本文亦提供具有沉默突变(即在核酸分子翻译时不改变所得氨基酸序列的碱基变化)、例如以供密码子优化的核酸分子。

[0584] XI. 抗体产生

[0585] 本发明的多种抗体(例如与本文所公开的抗人CD73抗体竞争或结合至与其相同的表位的那些)可使用多种已知技术(例如Kohler及Milstein,Nature 256:495(1975)所述的标准体细胞杂交技术)来产生。尽管体细胞杂交程序优选,但原则上,亦可采用产生单克隆抗体的其他技术,例如B淋巴细胞的病毒或致癌转化、使用人抗体基因文库的噬菌体展示技术。

[0586] 用于制备杂交瘤的优选动物系统为鼠类系统。小鼠中的杂交瘤产生是已充分确立的程序。分离融合用免疫脾细胞的免疫方案及技术是本领域已知的。融合伴侣(例如鼠类骨髓瘤细胞)及融合程序亦是已知的。

[0587] 可基于如上文所述制备的鼠类单克隆抗体的序列来制备本文所述的嵌合或人源化抗体。编码重链及轻链免疫球蛋白的DNA可自所关注的鼠类杂交瘤获得并使用标准分子生物学技术进行改造以含有非鼠类(例如人)免疫球蛋白序列。举例而言,为产生嵌合抗体,可使用本领域已知方法将鼠类可变区连接至人恒定区(例如,参见授予Cabilly等人的美国专利第4,816,567号)。为产生人源化抗体,可使用本领域已知的方法将鼠类CDR区插入人框架中(例如,参见授予Winter的美国专利第5,225,539号及授予Queen等人的美国专利第5,530,101号;第5,585,089号;第5,693,762号及第6,180,370号)。

[0588] 在一个实施方案中,本文所述抗体是人单克隆抗体。可使用携带人免疫系统而非

小鼠系统的部分的转基因或转染色体小鼠来产生这些针对CD73的人单克隆抗体。这些转基因及转染色体小鼠包括在本文中分别称为HuMAb小鼠及KM小鼠的小鼠,且在本文中统称为“人Ig小鼠”。

[0589] HuMAb/小鼠® (Medarex, Inc.) 含有编码未重排人重链(μ 及 γ)及 κ 轻链免疫球蛋白序列以及使内源性 μ 及 κ 链基因座失活的靶突变的人免疫球蛋白基因微小基因座(例如,参见Lonberg等人(1994) *Nature* 368(6474):856-859)。因此,小鼠展现降低的小鼠IgM或 κ 表达及对免疫的反应,所引入的人重链及轻链转基因经受类别切换及体细胞突变以产生高亲和力人IgG κ 单克隆抗体(Lonberg, N.等人(1994),上文文献;综述于Lonberg, N. (1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113:49-101; Lonberg, N. 及Huszar, D. (1995) *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93, 及Harding, F. 及Lonberg, N. (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546中)。HuMAb小鼠及这些小鼠所携带的遗传修饰的制备及使用进一步阐述于以下文献中: Taylor, L.等人(1992) *Nucleic Acids Research* 20:6287-6295; Chen, J.等人(1993) *International Immunology* 5:647-656; Tuailon等人(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:3720-3724; Choi等人(1993) *Nature Genetics* 4:117-123; Chen, J.等人(1993) *EMBO J.* 12:821-830; Tuailon等人(1994) *J. Immunol.* 152:2912-2920; Taylor, L.等人(1994) *International Immunology* 6:579-591; 及Fishwild, D.等人(1996) *Nature Biotechnology* 14:845-851, 所有这些文献之内容的全文皆以引用方式并入本文中。另外,参见美国专利第5,545,806号;第5,569,825号;第5,625,126号;第5,633,425号;第5,789,650号;第5,877,397号;第5,661,016号;第5,814,318号;第5,874,299号;及第5,770,429号;其皆授予Lonberg及Kay;授予Surani等人的美国专利第5,545,807号;PCT公布第W0 92/03918号、第W0 93/12227号、第W0 94/25585号、第W0 97/13852号、第W0 98/24884及第W0 99/45962号,其皆授予Lonberg及Kay;及授予Korman等人的PCT公布第W0 01/14424号。

[0590] 在某些实施方案中,本文所述的抗体是使用在转基因及转染色体上携载人免疫球蛋白序列的小鼠(例如携载人重链转基因及人轻链转染色体的小鼠)来产生。在本文中称为“KM小鼠”的这些小鼠详细阐述于授予Ishida等人的PCT公布W0 02/43478中。

[0591] 另外,本领域可获得表达人免疫球蛋白基因的替代性转基因动物系统且可使用其来产生本文所述的抗CD73抗体。例如,可使用称为Xenomouse (Abgenix, Inc.)的替代性转基因系统;这些小鼠阐述于例如授予Kucherlapati等人的美国专利第5,939,598号;第6,075,181号;第6,114,598号;第6,150,584号及第6,162,963号中。

[0592] 另外,本领域可获得表达人免疫球蛋白基因的替代性转染色体动物系统且可使用其来产生本文所述的抗CD73抗体。例如,可使用携载人重链转染色体及人轻链转染色体二者的小鼠,称为“TC小鼠”;这些小鼠阐述于Tomizuka等人(2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:722-727中。另外,本领域已阐述携载人重链及轻链染色体的牛(Kuroiwa等人(2002) *Nature Biotechnology* 20:889-894)且可使用其产生本文所述的抗CD73抗体。

[0593] 本领域所述用于产生人抗体(例如人抗CD73抗体)的其他小鼠系统包括(i) **VelocImmune®**小鼠(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.),其中内源小鼠重链及轻链可变区已经由同源重组经可操作地连接至内源小鼠恒定区的人重链及轻链可变区替代,使得

在小鼠中产生嵌合抗体(人V/小鼠C),且然后使用标准重组DNA技术转换成全人抗体;及(ii) MeMo®小鼠(Merus Biopharmaceuticals, Inc.),其中小鼠含有未重排人重链可变区但含有单一重排人普遍轻链可变区。这些小鼠及其产生抗体的用途阐述于例如WO 2009/15777、US 2010/0069614、WO 2011/072204、WO 2011/097603、WO 2011/163311、WO 2011/163314、WO 2012/148873、US 2012/0070861及US 2012/0073004中。

[0594] 本文所述的人单克隆抗体亦可使用噬菌体展示方法筛选人免疫球蛋白基因文库来制备。本领域已确立用于分离人抗体的这些噬菌体展示方法。例如,参见:授予Ladner等人的美国专利第5,223,409号、第5,403,484号及第5,571,698号;授予Dower等人的美国专利第5,427,908号及第5,580,717号;授予McCafferty等人的美国专利第5,969,108号及第6,172,197号;及授予Griffiths等人的美国专利第5,885,793号、第6,521,404号、第6,544,731号、第6,555,313号、第6,582,915号及第6,593,081号。

[0595] 本文所述的人单克隆抗体亦可使用SCID小鼠来制备,其中人免疫细胞已经重构使得可在免疫后产生人抗体反应。这些小鼠阐述于例如授予Wilson等人的美国专利第5,476,996号及第5,698,767号中。

[0596] 免疫

[0597] 为产生针对CD73的全人抗体,可如例如Lonberg等人(1994) Nature 368(6474):856-859;Fishwild等人(1996) Nature Biotechnology 14:845-851及WO 98/24884针对其他抗原所述,用CD73抗原和/或表达CD73的细胞的经纯化或经富集制剂免疫含有人免疫球蛋白基因的转基因或转染色体小鼠(例如HCo12、HCo7或KM小鼠)。作为另一选择,可用编码人CD73的DNA免疫小鼠。优选地,在第一次输注时小鼠将为6-16周龄。例如,可使用重组CD73抗原的经纯化或经富集制剂(5-50 μ g)腹膜内免疫HuMAb小鼠。在使用CD73抗原的经纯化或经富集制剂免疫不产生抗体的情况下,亦可用表达CD73的细胞(例如细胞系)来免疫小鼠以促进免疫应答。示例性细胞系包括过表达CD73的稳定CHO及Raji细胞系。

[0598] 使用多种抗原的累积经验已显示,HuMAb转基因小鼠在最初用Ribi佐剂中的抗原腹膜内(IP)或皮下(SC)免疫、然后每隔一周用Ribi佐剂中的抗原IP/SC免疫(至多总共10次)时反应最佳。可在免疫方案的进程内监测免疫应答,其中通过眶后采血获得血浆样品。可通过ELISA及FACS(如下文所述)筛选血浆,且可使用具有足够抗CD73人免疫球蛋白效价的小鼠进行融合。可用抗原对小鼠实施静脉内加强免疫,3天后杀死并去除脾及淋巴结。预期对于每次免疫可能需要实施2-3次融合。对于每一抗原通常免疫6至24只小鼠。通常,使用HCo7、HCo12及KM品系。另外,可使HCo7及HCo12转基因二者一起育种至具有两个不同人重链转基因(HCo7/HCo12)的单一小鼠中。

[0599] 产生针对CD73的单克隆抗体的杂交瘤的产生

[0600] 为产生产生本文所述的人单克隆抗体的杂交瘤,可自免疫小鼠分离脾细胞和/或淋巴结细胞并融合至适宜永生细胞系,例如小鼠骨髓瘤细胞系。所得杂交瘤可经筛选用于产生抗原特异性抗体。例如,用50%PEG将来自经免疫小鼠的脾淋巴细胞的单细胞悬浮液融合至Sp2/0非分泌小鼠骨髓瘤细胞(ATCC, CRL 1581)。将细胞以约 2×10^5 平铺于平底微量滴定板中,然后在含有10%胎牛纯系血清、18%“653”条件化培养基、5%奥瑞金(Origen, IGEN)、4mM L-谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠、5mM HEPES、0.055mM 2-巯基乙醇、50单位/ml青霉素(penicillin)、50mg/ml链霉素(streptomycin)、50mg/ml庆大霉素(gentamycin)及1 \times HAT

(Sigma)的选择培养基中温育两周。约两周后,可在其中HAT更换为HT的培养基中培养细胞。然后可通过ELISA筛选针对人单克隆IgM及IgG抗体的个别孔。一旦出现杂交瘤过度生长,通常即可在10-14天后观察培养基。可将分泌杂交瘤的抗体再平铺,再筛选,且若对人IgG仍呈阳性,则可通过限制性稀释将单克隆抗体亚克隆至少两次。然后可在体外培养稳定的亚克隆以在组织培养基中产生少量抗体用于表征。

[0601] 为纯化人单克隆抗体,可使所选杂交瘤在两升旋转烧瓶中生长用于纯化单克隆抗体。可将上清液过滤并浓缩,然后用蛋白质A-sepharose (Pharmacia,Piscataway,N.J.)进行亲和层析。可通过凝胶电泳及高效液相层析检查所洗脱的IgG以确保纯度。可将缓冲溶液更换为PBS,且可使用1.43消光系数通过OD280来测定浓度。可将单克隆抗体等分并储存在-80℃下。

[0602] XII. 抗体制造

[0603] 产生针对CD73的单克隆抗体的转染瘤的产生

[0604] 可在宿主细胞转染瘤中使用例如如本领域所熟知的重组DNA技术 (Morrison,S.(1985) Science 229:1202) 及基因转染方法的组合来产生本发明抗体,包括提供序列的特异性抗体及其他相关抗CD73抗体。

[0605] 例如,为表达抗体或其抗体片段,可通过标准分子生物学技术(例如PCR扩增或使用表达所关注抗体的杂交瘤的cDNA克隆)获得编码部分或全长轻链及重链的DNA,且可将DNA插入表达载体中,使得这些基因可操作地连接至转录及翻译控制序列。在本语境下,术语“可操作地连接”欲指将抗体基因连接至载体中,使得该载体内的转录及翻译控制序列发挥其调控抗体基因的转录及翻译的期望功能。表达载体及表达控制序列经选择与所用表达宿主细胞相容。可将抗体轻链基因及抗体重链基因插入单独载体中,或将两种基因插入同一表达载体中。通过标准方法(例如,连接抗体基因片段上的互补限制位点与载体,或若不存在限制位点则利用平端连接)将抗体基因插入表达载体中。可使用本文所述抗体的轻链及重链可变区通过将其插入已编码期望同型的重链恒定区及轻链恒定区的表达载体中来产生任何抗体同型的全长抗体基因,使得 V_H 区段可操作地连接至载体内的 C_H 区段,且使得 V_L 区段可操作地连接至载体内的 C_L 区段。并且/或者,重组表达载体可编码促进宿主细胞分泌抗体链的信号肽。可将抗体链基因克隆至载体中,使得信号肽框内连接至抗体链基因的氨基末端。信号肽可为免疫球蛋白信号肽或异源信号肽(即,来自非免疫球蛋白的信号肽)。

[0606] 除抗体链基因外,重组表达载体可携带控制抗体链基因在宿主细胞中的表达的调控序列。术语“调控序列”意欲包括控制抗体链基因转录或翻译的启动子、增强子及其他表达控制元件(例如多腺苷酸化信号)。这些调控序列阐述于例如Goeddel (Gene Expression Technology.Methods in Enzymology 185,Academic Press,San Diego,CA(1990))中。本领域技术人员应了解,表达载体的设计(包括调控序列的选择)可依赖于诸如欲转化宿主细胞的选择、期望蛋白质的表达量等要素而定。用于哺乳动物宿主细胞表达的优选调控序列包括在哺乳动物细胞中引导较高蛋白质表达量的病毒元件,例如源自以下各项的启动子和/或增强子:巨细胞病毒(CMV)、猿猴病毒40(SV40)、腺病毒(例如,腺病毒主要晚期启动子(AdMLP))及多瘤病毒。作为另一选择,可使用非病毒调控序列,例如泛素启动子或 β -球蛋白启动子。另外,调控元件由来自不同来源(例如SR α 启动子系统)的序列构成,该SR α 启动子系统含有来自SV40早期启动子的序列及人T细胞1型白血病病毒的长末端重复(Takebe,Y.等

人(1988)Mol.Cell.Biol.8:466-472)。

[0607] 除抗体链基因及调控序列外,重组表达载体可携带其他序列,例如调控载体在宿主细胞中复制的序列(例如复制起点)及选择标志物基因。选择标志物基因帮助选择其中已引入载体的宿主细胞(例如,参见美国专利第4,399,216号、第4,634,665号及第5,179,017号,其皆来自Axel等人)。例如,通常选择标志物基因赋予已引入载体的宿主细胞对药物(例如G418、潮霉素(hygromycin)或胺甲喋呤)的抗性。优选选择标志物基因包括二氢叶酸还原酶(DHFR)基因(用于利用甲氨蝶呤选择/扩增的dhfr-宿主细胞中)及neo基因(用于G418选择)。

[0608] 对于轻链及重链的表达,通过标准技术将编码重链及轻链的表达载体转染至宿主细胞中。术语“转染”的各种形式意欲涵盖常用于将外源DNA引入原核或真核宿主细胞中的多种技术,例如电穿孔、磷酸钙沉淀、DEAE-葡聚糖转染及诸如此类。尽管理论上可在原核或真核宿主细胞中表达本文所述的抗体,但在真核细胞、且最优选哺乳动物宿主细胞中表达抗体是最佳的,这是因为这些真核细胞且具体而言哺乳动物细胞比原核细胞更有可能装配并分泌经适当折叠且具有免疫活性的抗体。已报导抗体基因的原核表达无法有效地产生高产量的活性抗体(Boss,M.A.及Wood,C.R.(1985)Immunology Today6:12-13)。本发明抗体亦可在酵母菌甲醇毕赤酵母的糖基工程改造品系中产生。Li等人(2006)Nat.Biotechnol.24:210。

[0609] 用于表达本文所述重组抗体的优选哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO细胞)[包括dhfr-CHO细胞(阐述于Urlaub及Chasin,(1980)Proc.Natl.Acad.Sci.USA77:4216-4220中),其与DHFR选择标志物(例如,如R.J.Kaufman及P.A.Sharp(1982)Mol.Biol.159:601-621中所述)一起使用]、NS0骨髓瘤细胞、COS细胞及SP2细胞。具体而言,为与NS0骨髓瘤细胞一起使用,另一优选表达系统系WO 87/04462、WO 89/01036及EP 338,841中所公开的GS基因表达系统。当将编码重组表达载体的抗体基因引入哺乳动物宿主细胞中时,通过将宿主细胞培养一段时间来产生抗体,该段时间足以允许抗体在宿主细胞中表达或更优选地使抗体分泌至使宿主细胞生长的培养基中。可使用标准蛋白质纯化方法自培养基回收抗体。

[0610] 由于通常可见的翻译后修饰,本发明抗体多肽链的N末端及C末端可能与预期序列有所不同。例如,C末端赖氨酸残基通常自抗体重链丢失。Dick等人(2008)Biotechnol.Bioeng.100:1132。治疗性抗体的轻链及重链二者上的N末端谷氨酰胺残基,及在较小程度上,谷氨酸残基,通常被转换成焦谷氨酸残基。Dick等人(2007)Biotechnol.Bioeng.97:544;Liu等人(2011)JBC28611211;Liu等人(2011)J.Biol.Chem.286:11211。

[0611] XIII.测定

[0612] 可通过例如标准ELISA来测试本文所述抗体与CD73的结合。简言之,用1-2 μ g/ml于PBS中的经纯化的CD73包覆微量滴定板,且然后用PBS中的5%牛血清白蛋白封闭。将抗体的稀释物(例如,来自CD73免疫小鼠的血浆的稀释物)添加至每孔中且在37 $^{\circ}$ C下温育1-2小时。用PBS/Tween洗涤板,且然后在37 $^{\circ}$ C下与偶联至辣根过氧化物酶(HRP)的二级试剂(例如针对人抗体,山羊-抗人IgG Fc特异性多克隆试剂)一起温育1小时。洗涤后,用ABTS底物(Moss Inc,产品:ABTS-1000)使板显影,且通过分光光度计在OD 415-495下分析。然后通过流式细

胞术针对与表达人CD73的细胞系、而非与不表达CD73的对照细胞系的结合进一步筛选经免疫小鼠的血清。简言之,通过将表达CD73的CHO细胞与以1:20稀释的抗CD73抗体一起温育来评价抗CD73抗体的结合。将细胞洗涤且用PE标记的抗人IgG Ab检测结合。使用FACScan流式细胞术(Becton Dickinson, San Jose, CA)实施流式细胞术分析。优选地,使用产生最高效价的小鼠进行融合。

[0613] 如上文所述的ELISA测定可以用来筛选抗体,且因此筛选产生显示与CD73免疫原的阳性反应性的抗体的杂交瘤。然后可亚克隆且进一步表征产生优选以高亲和力结合至CD73的抗体的杂交瘤。然后可选择每一杂交瘤的保留亲代细胞的反应性(通过ELISA)的一个克隆来制造细胞库及用于抗体纯化。

[0614] 为纯化抗CD73抗体,可使所选杂交瘤在两升旋转烧瓶中生长用于纯化单克隆抗体。可将上清液过滤并浓缩,然后用蛋白质A-sepharose (Pharmacia, Piscataway, NJ) 进行亲和层析。可通过凝胶电泳及高效液相层析检查所洗脱的IgG以确保纯度。可将缓冲溶液更换为PBS,且可使用1.43消光系数通过OD₂₈₀来测定浓度。可将单克隆抗体等分并储存在-80℃下。

[0615] 为确定所选抗CD73单克隆抗体是否结合至独特表位,可使用市售试剂(Pierce, Rockford, IL)将每一抗体生物素化。可使用链霉抗生物素(streptavidin)标记的探针来检测生物素化mAb结合。可使用如上文所述经CD73包覆的ELISA板使用未经标记的单克隆抗体及生物素化单克隆抗体实施竞争研究。

[0616] 为确定经纯化抗体的同型,可使用特异性针对特定同型的抗体的试剂实施同型ELISA。例如,为确定人单克隆抗体的同型,可在4℃下用1μg/ml抗人免疫球蛋白将微量滴定板的孔包覆过夜。用1%BSA封闭后,在环境温度下使板与1μg/ml或更小的测试单克隆抗体或经纯化同型对照反应1至2小时。然后可使各孔与人IgG1或人IgM特异性碱性磷酸酶偶联的探针反应。如上文所述将板显影并分析。

[0617] 为测试单克隆抗体与表达CD73的活细胞的结合,可使用流式细胞术,如实施例中所述。简言之,在4℃下,将表达膜结合CD73的细胞系(在标准生长条件下生长)与含有0.1%BSA的PBS中不同浓度的单克隆抗体混合1小时。洗涤后,在与第一抗体染色相同的条件下使细胞与荧光素标记的抗IgG抗体反应。可利用光及侧散射特性通过FACScan仪器分析样品以对单一细胞设门并测定经标记抗体的结合。除流式细胞术分析外或作为其替代,可利用使用荧光显微镜的替代性分析。可恰如上文所述对细胞进行染色且通过荧光显微镜检查。此方法允许可视化个别细胞,但取决于抗原的密度可能具有降低的灵敏度。

[0618] 抗CD73抗体与CD73抗原的反应性可通过Western印迹进一步测试。简言之,可制备来自表达CD73的细胞的细胞提取物,且使其经历十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳。电泳后,将所分离抗原转移至硝基纤维素膜,用20%小鼠血清封闭,且用欲测试单克隆抗体探测。可使用抗IgG碱性磷酸酶检测IgG结合且用BCIP/NBT底物片剂(Sigma Chem.Co., St.Louis, MO)显影。

[0619] 用于分析多种抗CD73抗体的结合亲和力、交叉反应性及结合动力学的方法包括本领域已知的标准测定法,例如使用BIACORE[®] 2000SPR仪器(Biacore AB, Uppsala, Sweden)的BIACORE[®]表面等离子共振(SPR)分析。

[0620] XIV. 免疫偶联物及抗体衍生物

[0621] 本文所述抗体可用于诊断目的,包括样品测试及体内成像,且出于此目的,可将抗体(或其结合片段)偶联至适宜可检测剂,以形成免疫偶联物。出于诊断的目的,适宜药剂是可检测的标记物,包括用于全身成像的放射性同位素及用于样品测试的放射性同位素、酶、荧光标记及其他适宜抗体标签。

[0622] 可检测标记可为目前用于体外诊断领域中的各种类型中的任一者,包括包含金属溶胶的微粒标记(例如胶体金)、同位素(例如与例如 N_2S_2 、 N_3S 或 N_4 类型的肽螯合剂一起呈现的 I^{125} 或 Tc^{99})、发色团(包括荧光标记物、生物素、发光标记物、磷光标记物及诸如此类)以及将给定底物转换成可检测标记物的酶标记及在例如通过聚合酶链式反应扩增后显露的多核苷酸标签。然后将可通过抗生物素蛋白或链霉抗生物素结合来检测生物素化抗体。适宜酶标记包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶及诸如此类。例如,标记可为碱性磷酸酶,其系通过在转换1,2-二氧杂环丁烷底物(例如金刚烷基甲氧基磷酰基氧基苯基二氧杂环丁烷(AMPPD)、3-(4-(甲氧基螺{1,2-二氧杂环丁烷-3,2'-(5'-氯)三环{3.3.1.1^{3,7}} -4-基)苯基磷酸二钠(CSPD))以及CDP及**CDP-star®**或本领域技术人员所熟知的其他发光底物(例如适宜镧系(例如铽(III)及铈(III))的螯合物)后测量化学发光的存在或形成进行检测。检测方式系根据所选标记来确定。标记或其反应产物的出现可使用肉眼(在标记为微粒且以适当量积聚的情形下)或使用仪器(例如分光光度计、发光计、荧光计及诸如此类)来达成,所有均符合标准实践。

[0623] 优选地,偶联方法产生实质上(或几乎)无免疫原性的连接,例如肽连接(即酰胺键)、硫连接、(空间位阻)、二硫键连接、脘连接及醚连接。这些连接几乎无免疫原性且在血清内显示合理稳定性(例如,参见Senter, P.D., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 13 (2009) 235-244; WO 2009/059278; WO 95/17886)。

[0624] 依赖于该部分及该抗体的生物化学性质,可采用不同的偶联策略。倘若该部分为介于50至500个氨基酸之间的天然或重组多肽,则采用教科书中阐述合成蛋白质偶联物的化学法的标准程序,其可容易地由本领域技术人员仿效(例如,参见Hackenberger, C.P.R. 及Schwarzer, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 47 (2008) 10030-10074)。在一个实施方案中,使用马来酰亚胺基部分与该抗体或该部分内的半胱氨酸残基的反应。这在例如使用抗体的Fab或Fab'片段的情形下是尤为适宜的偶合化学法。作为另一选择,在一个实施方案中实施至该抗体或部分的C末端的偶合。可如前人所述(Sunbul, M. 及Yin, J., *Org. Biomol. Chem.* 7 (2009) 3361-3371)实施蛋白质(例如Fab片段)的C末端修饰。

[0625] 一般而言,位点特异性反应及共价偶合是基于将天然氨基酸转化成具有与所存在其他官能基的反应性正交的反应性的氨基酸。例如,处于罕见序列背景内的特定半胱氨酸可以酶方式在醛中转换(参见Frese, M.A. 及Dierks, T., *ChemBioChem.* 10 (2009) 425-427)。亦可通过利用某些酶与给定序列背景下的天然氨基酸的特异性酶反应性获得期望氨基酸修饰(例如,参见Taki, M. 等人, *Prot. Eng. Des. Sel.* 17 (2004) 119-126; Gautier, A. 等人, *Chem. Biol.* 15 (2008) 128-136)。蛋白酶催化的C--N键形成阐述于Bordusa, F., *Highlights in Bioorganic Chemistry* (2004) 389-403中。

[0626] 位点特异性反应及共价偶合亦可通过末端氨基酸与适宜修饰试剂的选择性反应来达成。可利用N末端半胱氨酸与苯甲腈的反应性(参见Ren, H. 等人, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 48 (2009) 9658-9662)来达成位点特异性共价偶合。天然化学连

接亦可取决于C末端半胱氨酸残基(Taylor,E.Vogel;Imperiali,B,Nucleic Acids and Molecular Biology(2009),22(Protein Engineering),65-96)。EP 1 074 563阐述基于一段带负电氨基酸内的半胱氨酸的反应快于位于一段带正电氨基酸中的半胱氨酸反应的偶联方法。

[0627] 该部分亦可为合成肽或肽模拟物。在多肽系经化学合成的情形下,在该合成期间可纳入具有正交化学反应性的氨基酸(例如,参见de Graaf,A.J.等人,Bioconjug.Chem.20(2009)1281-1295)。由于众多个正交官能基至关重要且可引入合成肽中,故标准化学法系将该肽偶联至接头。

[0628] 为获得单标记多肽,可通过层析分离具有1:1化学计量的偶联物与其他偶联副产物。此程序可通过使用染料标记的结合对成员及带电接头来促进。通过使用此类标记及带高负电的结合对成员,单偶联多肽容易地与未经标记的多肽及携带一个以上接头的多肽分离,这是因为可利用电荷及分子量的差异来分离。荧光染料可用于自未结合组分(如带标记的单价结合剂)纯化复合物。

[0629] 在一个实施方案中,附接至抗CD73抗体的部分选自由结合部分、标记部分及生物活性部分组成的群。

[0630] 本文所述抗体亦可偶联至治疗剂以形成免疫偶联物,例如抗体-药物偶联物(ADC)。适宜治疗剂包括抗代谢物、烷基化剂、DNA小沟结合剂、DNA嵌入剂、DNA交联剂、组蛋白去乙酰酶抑制剂、出核抑制剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶I或II抑制剂、热休克蛋白抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、抗生素及抗有丝分裂剂。在ADC中,抗体及治疗剂优选系经由可切割接头(例如肽基、二硫化物或脰接头)偶联。更优选地,接头系肽基接头,例如Val-Cit、Ala-Val、Val-Ala-Val、Lys-Lys、Pro-Val-Gly-Val-Val(SEQ ID NO:219)、Ala-Asn-Val、Val-Leu-Lys、Ala-Ala-Asn、Cit-Cit、Val-Lys、Lys、Cit、Ser或Glu。ADC可如以下专利中所述来制备:美国专利第7,087,600号;第6,989,452号;及第7,129,261号;PCT公布WO 02/096910;WO 07/038658;WO 07/051081;WO 07/059404;WO 08/083312;及WO 08/103693;美国专利公布20060024317;20060004081;及20060247295;这些专利的公开内容皆以引用方式并入本文中。本文在别处提供抗CD73抗体的其他用途,例如作为单一疗法用于例如与组合治疗相关的部分中。

[0631] 更具体而言,在ADC中,抗体偶联至药物,且该抗体作为靶向剂发挥将ADC引导至表达其抗原的靶细胞(例如癌细胞)的功能。优选地,抗原是肿瘤相关抗原,即由癌细胞独特表达或过表达者。一旦在那里,药物在靶细胞内部或其附近释放以起治疗剂作用。关于ADC在癌症疗法中的作用机制及用途参见Schrama等人,Nature Rev.Drug Disc.2006,5,147。

[0632] 对于癌症治疗,药物优选是引起所靶向癌细胞死亡的细胞毒性药物。可用于ADC中的细胞毒性药物包括以下类型的化合物及其类似物及衍生物:

[0633] (a) 烯二炔,例如卡奇霉素(calicheamicin)(例如,参见Lee等人,J.Am.Chem.Soc.1987,109,3464及3466)及昂塞拉霉素(uncialamycin)(例如,参见Davies等人,WO 2007/038868 A2(2007)及Chowdari等人,US 8,709,431 B2(2012));

[0634] (b) 微管溶素(例如,参见Domling等人,US 7,778,814 B2(2010);Cheng等人,US 8,394,922 B2(2013);及Cong等人,US 2014/0227295 A1);

[0635] (c) CC-1065及多卡米星(duocarmycin)(例如,参见Boger,US 6,5458,530 B1

(2003);Sufi等人,US 8,461,117 B2(2013);及Zhang等人,US 2012/0301490 A1(2012));
[0636] (d) 埃博霉素(epothilone)(例如,参见Vite等人,US 2007/0275904 A1(2007)及US RE42930 E(2011));

[0637] (e) 奥里斯他汀(auristatin)(例如,参见Senter等人,US 6,844,869 B2(2005)及Doronina等人,US 7,498,298 B2(2009));

[0638] (f) 吡咯并苯并二氮卓(PBD)二聚体(例如,参见Howard等人,US 2013/0059800 A1(2013);US 2013/0028919 A1(2013);及WO 2013/041606 A1(2013));及

[0639] (g) 类美登素(maytansinoid),例如DM1及DM4(例如,参见Chari等人,US 5,208,020(1993)及Amphlett等人,US 7,374,762 B2(2008))。

[0640] XV. 双特异性分子

[0641] 本文所述抗体可用于形成双特异性分子。抗CD73抗体或其抗原结合部分可衍生化或连接至另一功能分子,例如另一肽或蛋白质(例如受体的另一抗体或配体),以产生结合至至少两个不同结合位点或靶分子的双特异性分子。本文所述抗体事实上可衍生化或连接至一个以上的其他功能分子,以产生结合至两个以上不同结合位点和/或靶分子的多特异性分子;这些多特异性分子亦欲涵盖于如本文所使用的术语“双特异性分子”中。为产生本文所述的双特异性分子,本文所述抗体可在功能上连接(例如通过化学偶合、遗传融合、非共价缔合或其他方式)至一或多个其他结合分子,例如另一抗体、抗体片段、肽或结合模拟物,使得产生双特异性分子。

[0642] 因此,本文提供包含至少一种针对CD73的第一结合特异性及针对第二靶表位的第二结合特异性的双特异性分子。在其中双特异性分子具有多特异性的本文所述实施方案中,该分子可进一步包括第三结合特异性。

[0643] 在一个实施方案中,本文所述的双特异性分子包含至少一种抗体或其抗体片段(包括例如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv或单链Fv)作为结合特异性。抗体亦可为轻链或重链二聚体或其任何最小片段,例如Fv或单链构建物,如Ladner等人,美国专利第4,946,778号中所述,其内容以引用方式明确并入本文中。

[0644] 双特异性分子与其特异性靶的结合可使用本领域公认方法(例如酶联免疫吸附分析(ELISA)、放射性免疫测定(RIA)、FACS测定、生物测定(例如生长抑制)或Western印迹分析)来确认。这些测定通常都通过采用特异性针对所关注复合物的标记试剂(例如抗体)来检测尤其受关注的蛋白质-抗体复合物的存在。

[0645] XVI. 组合物

[0646] 本文进一步提供组合物,例如药物组合物,其含有与药学可接受的载体配制在一起的本文所述抗CD73抗体或其抗原结合部分中之一者或组合。这些组合物可包括本文所述(例如两种或更多种不同)抗体或免疫偶联物或双特异性分子中之一者或组合。例如,本文所述的药物组合物可包含结合至靶抗原上的不同表位或具有互补活性的抗体(或免疫偶联物或双特异性分子)的组合。

[0647] 在某些实施方案中,组合物包含以下浓度的抗CD73抗体:至少1mg/ml、5mg/ml、10mg/ml、50mg/ml、100mg/ml、150mg/ml、200mg/ml、1-300mg/ml或100-300mg/ml。

[0648] 本文所述的药物组合物亦可以组合疗法、即与其他药剂组合施用。例如,组合疗法可包括本文所述抗CD73抗体与至少一种其他抗癌和/或T细胞刺激(例如活化)剂的组合。可

用于组合疗法中的治疗剂的实例更详细阐述于下文关于本文所述抗体的用途部分中。

[0649] 在一些实施方案中,本文所公开的治疗组合物可包括用于治疗癌症的其他化合物、药物和/或药剂。这些化合物、药物和/或药剂可包括例如刺激针对给定癌症的免疫应答的化疗药、小分子药物或抗体。在一些情况下,治疗组合物可包括例如关于组合疗法的部分中所列示之一或多种药剂。

[0650] 如本文所使用,“药学可接受的载体”包括任何及所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂及抗真菌剂、等渗剂及吸收延迟剂及生理上相容的类似试剂。优选地,载体适于静脉内、肌肉、皮下、胃肠外、脊柱或表皮施用(例如通过注射或输注)。依赖于施用途径,可于材料中对活性化合物(即抗体、免疫偶联物或双特异性分子)进行包衣以保护化合物免受酸及可使化合物失活的其他天然条件的作用。

[0651] 本文所述的医药化合物可包括一或多种药学可接受的盐。“药学可接受的盐”指保留亲本化合物的期望生物活性且不赋予任何不期望的毒理学效应的盐(例如,参见Berge, S.M.等人(1977) *J. Pharm. Sci.* 66:1-19)。这些盐的实施例包括酸加成盐及碱加成盐。酸加成盐包括源自无毒无机酸(例如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、亚磷酸及诸如此类)以及源自无毒有机酸(例如脂肪族单及二羧酸、经苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、芳香族酸、脂肪族及芳香族磺酸及诸如此类)的那些。碱加成盐包括源自碱土金属(例如钠、钾、镁、钙及诸如此类)以及源自无毒有机胺(例如N,N'-二苄基乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、普鲁卡因及诸如此类)的那些。

[0652] 本文所述的药物组合物亦可包括药学可接受的抗氧化剂。药学可接受的抗氧化剂的实施例包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠及诸如此类;(2)油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚及诸如此类;及(3)金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨醇、酒石酸、磷酸及诸如此类。

[0653] 可用于本文所述药物组合物中的适宜水性及非水性载体的实施例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇及诸如此类)及其适宜混合物、植物油(例如橄榄油)及可注射有机酯(例如油酸乙酯)。例如,可通过使用诸如卵磷脂等包衣材料、通过维持所需粒径(在分散液的情形下)及通过使用表面活性剂来维持适当流动性。

[0654] 这些组合物亦可含有佐剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂及分散剂。可通过上述灭菌程序并纳入各种抗菌剂及抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及诸如此类)二者确保阻止微生物的存在。这些组合物中亦可期望包括等渗剂,例如糖、氯化钠及诸如此类。另外,可通过纳入吸收延迟剂(例如单硬脂酸铝及明胶)来实现可注射医药形式的长效吸收。

[0655] 药学可接受的载体包括无菌水溶液或分散液及用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉剂。本领域已知用于医药活性物质的这些介质及药剂的使用。除任何与活性化合物不相容的常规介质或药剂外,本发明涵盖其于本文所述药物组合物中的用途。这些组合物中亦可纳入补充的活性化合物。

[0656] 通常,治疗组合物必须无菌且在制造及储存条件下稳定。可将组合物配制成溶液、微乳液、脂质粒或其他适于高药物浓度的有序结构。载体可为溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液体聚乙二醇及诸如此类)及其适宜混合物。可例如

通过使用诸如卵磷脂等包衣、通过维持所需粒径(在分散液的情形下)及通过使用表面活性剂来维持适当流动性。在许多情形下,优选将等渗剂(例如糖、多元醇(例如甘露醇、山梨醇)或氯化钠)纳入组合物中。可通过在组合物中纳入延迟吸收剂(例如单硬脂酸盐及明胶)来实现可注射组合物的长效吸收。

[0657] 无菌可注射溶液可通过以下步骤来制备:将所需量的活性化合物纳入含有上文所列举活性成份中之一者或组合(视需要)的适宜溶剂中,然后进行无菌微滤。通常,通过将活性化合物纳入含有基本分散介质及来自那些上文所列举者的所需其他成份的无菌媒剂中来制备分散液。在使用无菌粉未来制备无菌可注射溶液的情形下,优选制备方法系真空干燥及冷冻干燥(冻干),其可自其预先经无菌过滤的溶液产生由活性剂加上任一其他期望成份构成的粉末。

[0658] 可与载体材料组合产生单一剂型的活性成份的量将依赖于所治疗受试者及特定施用模式而变化。可与载体材料组合产生单一剂型的活性成份的量通常将为产生治疗效应的组合物的量。通常,以100%计,此量将介于活性成份的约0.01%至约99%范围内,优选活性成份与药学可接受的载体的组合的约0.1%至约70%,最佳约1%至约30%。

[0659] 可对剂量方案进行调整以提供最佳的期望应答(例如治疗应答)。例如,可施用单次推注,可随时间施用若干个分开剂量或可根据治疗状况的紧急程度所指示按比例减少或增加剂量。尤其有利的是将胃肠外组合物配制成剂量单位形式以便于施用及剂量均匀性。如本文所使用的剂量单位形式指适于作为单位剂量供欲治疗受试者使用的物理上离散的单位;各单位含有预定量的活性化合物,该预定量经计算与所需的药用载体一起产生期望治疗效应。本文所述的剂量单位形式的规格取决于且直接依赖于下列因素:(a)活性化合物的独特特征及欲达成的特定治疗效应,及(b)复合此一活性化合物来治疗受试者敏感性的技术中的固有限制条件。

[0660] 对于抗体的施用,剂量介于约0.0001mg/kg至100mg/kg、且更通常0.01mg/kg至5mg/kg宿主体重范围内。例如,剂量可为0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重或10mg/kg体重或在1-10mg/kg范围内。示例性治疗方案需要每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每月一次、每3个月一次或每3至6个月一次施用。

[0661] 在一些方法中,同时施用两种或更多种具有不同结合特异性的单克隆抗体,在该情形下所施用每一抗体的剂量在所指示范围内。抗体通常系在多个情况下来施用。单一剂量之间之间隔可为例如每周、每月、每三个月或每年。间隔亦可是不规则的,通过测量患者血液中针对靶抗原的抗体水平所指征。在一些方法中,对剂量进行调整以达成约1-1000 μ g/ml、且在一些方法中为约25-300 μ g/ml的血浆抗体浓度。

[0662] 抗体可以持续释放制剂形式来施用,在该情形下需要较低频率的施用。剂量及频率依赖于抗体在患者中的半衰期而变化。一般而言,人抗体显示最长的半衰期,其次为人源化抗体、嵌合抗体及非人抗体。施用剂量及频率可依赖于治疗为预防性抑或治疗性而变化。在预防性应用中,以相对频率较低的间隔经历一段较长时间施用相对较低的剂量。一些患者在其余生中持续接受治疗。在治疗性应用中,有时需要以相对较短的间隔给予相对较高的剂量,直至疾病进展减轻或终止,且优选直至患者显示疾病症状的部分或完全改善。此后,可向患者施用预防性方案。

[0663] 可以变化本文所述药物组合物中活性成份的实际剂量水平,以获得对于特定患

者、组合物及施用模式可有效地达到期望治疗应答而对患者不具毒性的活性成份量。所选剂量值将依赖于多种药物动力学因素而定,这些因素包括所用本文所述特定组合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所用特定化合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所用特定组合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料、所治疗患者的年龄、性别、体重、身体状况、一般健康情况及先前病史及医学技术中所熟知的类似因素。

[0664] 本文所述抗CD73抗体的“治疗有效量”优选可降低疾病症状的严重程度,增加无疾病症状期的频率及持续时间或预防由于患病所致的损害或失能。在癌症背景下,治疗有效剂量优选预防与癌症相关的身体症状的进一步劣化。癌症的症状为本领域所熟知且包括例如不常见胎痣特征、胎痣外观的变化(包括不对称、边界、色彩和/或直径)、新色素皮肤区域、异常胎痣、指甲下的暗化区域、乳房肿块、乳头变化、乳房囊肿、乳房疼痛、死亡、体重损失、虚弱、过度疲劳、饮食困难、食欲下降、慢性咳嗽、气喘恶化、咳血、尿中带血、便血、恶心、呕吐、肝转移、肺转移、骨转移、腹满、气胀、体液在腹腔中积聚、阴道出血、便秘、腹胀、结肠穿孔、急性腹膜炎(感染、发热、疼痛)、疼痛、吐血、倒汗、发热、高血压、贫血、腹泻、黄疸、眩晕、寒战、肌肉痉挛、结肠转移、肺转移、膀胱转移、肝转移、骨转移、肾转移及胰脏转移、吞咽困难及诸如此类。

[0665] 治疗有效剂量可预防或延迟癌症的发作,例如可能在出现疾病的早期或初步体征时是合意的。用于诊断癌症的实验室测试包括化学法(包括测量CD73水平)、血液学、血清学及放射学。因此,可使用监测前述任一者的任何临床或生物化学测定来确定特定治疗是否为治疗癌症的治疗有效剂量。本领域技术人员将能够基于诸如受试者大小、受试者症状的严重程度及所选特定组合物或施用途径等要素来确定这些量。

[0666] 本文所述的组合物可使用本领域已知的多种方法中的一种或多种经由一或多个施用途径来施用。如本领域技术人员应了解,施用途径和/或模式将依赖于期望结果而变化。本文所述抗体的优选施用途径包括静脉内、肌内、皮内、腹膜内、皮下、脊柱或其他胃肠外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所使用的片语“胃肠外施用”意指除经肠及局部施用外的施用模式,通常通过注射,且包括(但不限于)静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外及胸骨内注射及输注。

[0667] 作为另一选择,本文所述抗体可经由经肠途径来施用,例如局部、表皮或粘膜施用途径,例如经鼻内、经口、经阴道、经直肠、经舌下或经局部。

[0668] 活性化合物可利用保护化合物免于快速释放的载体制备,例如控制释放制剂,包括植入物、经皮贴剂及微囊封递送系统。可使用生物可降解的生物相容性聚合物,例如乙烯基乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯及聚乳酸。用于制备这些制剂的许多方法已获得专利权或通常为本领域技术人员所知。例如,参见Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson编辑, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

[0669] 治疗组合物可使用本领域已知的医疗器件来施用。例如,在优选实施方案中,本文所述的治疗组合物可使用皮下无针注射器件来施用,例如美国专利第5,399,163号;第5,383,851号;第5,312,335号;第5,064,413号;第4,941,880号;第4,790,824号;或第4,596,556号中所公开的器件。与本文所述抗CD73抗体一起使用的熟知植入物及模组的实施例包

括:美国专利第4,487,603号,其公开用于以可控速率分配药剂的可植入微输注泵;美国专利第4,486,194号,其公开用于经由皮肤施用药剂的治疗器件;美国专利第4,447,233号,其公开用于以精确输注速率递送药剂的药剂输注泵;美国专利第4,447,224号,其公开用于持续药物递送的可变流量可植入输注装置;美国专利第4,439,196号,其公开具有多室隔室的渗透药物递送系统;及美国专利第4,475,196号,其公开渗透药物递送系统。这些专利皆以引用方式并入本文中。许多其他这些植入物、递送系统及模组是本领域技术人员已知的。

[0670] 在某些实施方案中,本文所述的抗CD73抗体可经配制以确保体内的适当分布。例如,血脑屏障(BBB)排除许多高度亲水性化合物。为确保本文所述的治疗化合物穿过BBB(若需要),可将其配制于例如脂质粒中。关于制造脂质粒的方法参见例如美国专利4,522,811;5,374,548;及5,399,331。脂质粒可包含一或多个选择性转运至特定细胞或器官中、由此增强靶向药物递送的部分(例如,参见V.V.Ranade(1989) *J. Clin. Pharmacol.* 29:685)。示例性靶向部分包括叶酸或生物素(例如,参见授予Low等人的美国专利5,416,016);甘露糖苷(Umezawa等人,(1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153:1038);抗体(P.G.Bloeman等人(1995) *FEBS Lett.* 357:140;M.Owais等人(1995) *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:180);表面活性剂蛋白质A受体(Briscoe等人(1995) *Am. J. Physiol.* 1233:134);p120(Schreier等人(1994) *J. Biol. Chem.* 269:9090);亦参见K.Keinanen;M.L.Laukkanen(1994) *FEBS Lett.* 346:123;J.J.Killion;I.J.Fidler(1994) *Immunomethods* 4:273。

[0671] XVII. 用途及方法

[0672] 本文所述的抗体、抗体组合物及方法具有多种体外及体内应用,例如抑制肿瘤生长、抑制肿瘤转移、增强免疫应答(例如通过减少腺苷信号传导)、或检测CD73。在优选实施方案中,本文所述的抗体为人抗体。例如,本文所述的抗CD73抗体可施用于在体外或离体施用培养物中的细胞,或施用于人受试者,例如在体内,以抑制肿瘤细胞增殖。因此,本文提供改变受试者中的肿瘤生长的方法,其包含向受试者施用本文所述的抗体或其抗原结合部分,使得受试者的肿瘤生长减缓。

[0673] 在特定实施方案中,这些方法尤其适于在体内治疗癌症。为达成肿瘤生长的抗原特异性抑制,本文所述的抗CD73抗体可与所关注抗原一起施用或该抗原可已存在于欲治疗受试者(例如带有肿瘤的受试者)中。当针对CD73的抗体与另一药剂一起施用时,该两者可单独或同时施用。

[0674] 本文亦涵盖用于检测样品中人CD73抗原的存在或测量人CD73抗原的量的方法,其包含使样品及对照样品与特异性结合至人CD73的人单克隆抗体或其抗原结合部分在允许抗体或其部分与人CD73之间形成复合物的条件下接触。然后检测复合物的形成,其中该样品之间的复合物形成与对照样品相比的差异指示该样品中存在人CD73抗原。另外,可使用本文所述的抗CD73抗体经由免疫亲和纯化来纯化人CD73。

[0675] 本文进一步涵盖刺激受试者的免疫应答(例如抗原特异性T细胞应答)的方法,其包括向受试者施用本文所述的抗CD73抗体,使得受试者的免疫应答(例如抗原特异性T细胞应答)被刺激。在优选实施方案中,受试者是带有肿瘤的受试者,且针对肿瘤的免疫应答被刺激。肿瘤可为实体肿瘤或液体肿瘤,例如血液恶性疾病。在某些实施方案中,肿瘤为免疫原性肿瘤。在某些实施方案中,肿瘤具有非免疫原性。

[0676] 本文所述的这些及其他方法进一步详细论述于下文中。

[0677] 癌症

[0678] 抗CD73抗体对CD73的抑制可减少患者的肿瘤生长及转移。抗CD73抗体对CD73的抑制亦可增强患者中对癌性细胞的免疫应答。本文提供用于治疗患有癌症的受试者的方法，其包括向受试者施用本文所述的抗CD73抗体，使得受试者得到治疗，例如使癌性肿瘤的生长得到抑制或减缓和/或使得肿瘤消退。可单独使用抗CD73抗体来抑制癌性肿瘤的生长。作为另一选择，抗CD73抗体可与另一药剂（例如其他免疫原性剂、标准癌症治疗或其他抗体）结合使用，如下文所述。

[0679] 因此，本文提供例如通过抑制受试者的肿瘤细胞的生长来治疗癌症的方法，其包括向受试者施用治疗有效量的本文所述抗CD73抗体或其抗原结合部分。该抗体可为人抗CD73抗体（例如本文所述人抗人CD73抗体中的任一者）。并且/或者，抗体可为嵌合或人源化抗CD73抗体，例如包含本文所述抗CD73抗体或其抗原结合部分的嵌合或人源化抗CD73抗体。

[0680] 可使用本发明抗体抑制其生长的癌症包括通常对免疫疗法有反应的癌症。用于治疗癌症的非限制性实施例包括鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）、非NSCLC、神经胶质瘤、胃肠癌、肾癌（例如透明细胞癌）、卵巢癌、肝癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、肾癌（例如肾细胞癌（RCC））、前列腺癌（例如激素难治性前列腺腺癌）、甲状腺癌、神经胚细胞瘤、胰腺癌、神经胶母细胞瘤（多形性神经胶母细胞瘤）、子宫颈癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌及头颈癌（或癌瘤）、胃癌、生殖细胞肿瘤、小儿肉瘤、鼻窦天然杀伤、黑色素瘤（例如转移性恶性黑色素瘤，例如皮肤或眼内恶性黑色素瘤）、骨癌、皮肤癌、子宫癌、肛区癌、睾丸癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、副甲状腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、儿童实体肿瘤、输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统新生物（CNS）、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊椎肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱导的癌症（包括由石棉诱导的那些）、病毒相关的癌症（例如人乳头瘤病毒（HPV）相关肿瘤）及源自两个主要血球谱系（即骨髓样细胞系（其产生颗粒球、红血球、血小板、巨噬细胞及肥大细胞）或淋巴样细胞系（其产生B、T、NK及血浆细胞））中任一者的血液恶性疾病，例如所有类型的白血病、淋巴瘤及骨髓瘤，例如急性、慢性、淋巴细胞性和/或骨髓性白血病，例如急性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴细胞性白血病（CLL）及慢性骨髓性白血病（CML）、未分化AML（M0）、成髓细胞性白血病（M1）、成髓细胞性白血病（M2；具有细胞成熟）、前髓细胞性白血病（M3或M3变体[M3V]）、骨髓单核细胞性白血病（M4或具有嗜酸性粒细胞增多症的M4变体[M4E]）、单核细胞性白血病（M5）、红白血病（M6）、巨核细胞性白血病（M7）、孤立性粒细胞肉瘤及绿色瘤；淋巴瘤，例如霍奇金氏淋巴瘤（HL）、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞样淋巴瘤、单核细胞样B细胞淋巴瘤、粘膜相关淋巴样组织（MALT）淋巴瘤、退行性（例如Ki 1+）大细胞淋巴瘤、成人T细胞淋巴瘤/白血病、外套细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、血管中心性淋巴瘤、肠道T细胞淋巴瘤、原发性纵膈B细胞淋巴瘤、前体T淋巴母细胞性淋巴瘤、T淋巴母细胞性；及淋巴瘤/白血病（T-Lbly/T-ALL）、外周T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤、移植后淋巴组织增生性疾病、真性组织细胞性淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性积液淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤（LBL）、淋巴样谱系的造血肿瘤、急性淋巴母细胞性白血病、弥漫性

大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性组织细胞性淋巴瘤(DHL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤(CTLC)(亦称为蕈样霉菌病或Sezary症候群)及淋巴浆细胞样淋巴瘤(LPL)与瓦登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia);骨髓瘤,例如IgG骨髓瘤、轻链骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、郁积型骨髓瘤(亦称为无痛性骨髓瘤)、孤立性浆细胞瘤及多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、多毛细胞淋巴瘤;骨髓样谱系的造血肿瘤、间叶来源的肿瘤,包括纤维肉瘤及横纹肌肉瘤;精原细胞瘤、畸形癌、中枢及外周神经肿瘤,包括星形细胞瘤、神经鞘瘤;间叶来源的肿瘤,包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤及骨肉瘤;及其他肿瘤,包括黑色素瘤、着色性干皮病、角质棘皮瘤、精原细胞瘤、甲状腺滤泡癌及畸形癌、淋巴样谱系的造血肿瘤,例如T细胞及B细胞肿瘤,包括(但不限于)T细胞病症,例如T前淋巴细胞性白血病(T-PLL),包括小细胞及脑状细胞类型;优选T细胞类型的大颗粒淋巴细胞白血病(LGL);a/d T-NHL肝脾淋巴瘤;外周/胸腺后T细胞淋巴瘤(多形及免疫母细胞性子型);血管中心性(鼻)T细胞淋巴瘤;头颈癌、肾癌、直肠癌、甲状腺癌;急性骨髓样淋巴瘤以及这些癌症的任何组合。本文所述方法亦可用于治疗转移性癌症、难治性癌症(例如,对例如使用封闭性CTLA-4或PD-1抗体的先前免疫疗法具有难治性的癌症)及复发性癌症。

[0681] 抗CD73抗体可作为单一疗法或仅作为免疫刺激疗法来施用。针对CD73的抗体(例如本文所述的抗CD73抗体)亦可与免疫原性剂(例如癌性细胞、经纯化肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽及碳水化合物分子)、细胞及经编码免疫刺激细胞因子的基因转染的细胞)组合(He等人(2004) *J. Immunol.* 173:4919-28)。可用肿瘤疫苗的非限制性实例包括黑色素瘤抗原的肽,例如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1和/或酪氨酸酶的肽,或经转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞(进一步论述于下文中)。

[0682] 在人中,已显示一些肿瘤具有免疫原性,例如黑色素瘤。经由CD73抑制减小T细胞活化的临界值,可活化宿主中的肿瘤反应,从而允许治疗非免疫原性肿瘤或具有有限免疫原性的那些。

[0683] 抗CD73抗体(例如本文所述的抗CD73抗体)可与疫苗接种方案组合。本领域已设计出针对肿瘤的疫苗接种的许多实验策略(参见Rosenberg, S., 2000, *Development of Cancer Vaccines*, ASCO Educational Book Spring:60-62; Logothetis, C., 2000, *ASCO Educational Book Spring*:300-302; Khayat, D. 2000, *ASCO Educational Book Spring*:414-428; Foon, K. 2000, *ASCO Educational Book Spring*:730-738; 亦参见Restifo, N. 及 Sznol, M., *Cancer Vaccines*, 第61章, 第3023-3043页, DeVita等人(编辑), 1997, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 第5版)。在这些策略中之一者中,疫苗使用自体或同种异体肿瘤细胞来制备。已显示这些细胞疫苗在肿瘤细胞经转导以表达GM-CSF时最有效。已显示GM-CSF系抗原呈递的强效活化剂用于肿瘤疫苗接种(Dranoff等人(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:3539-43)。

[0684] 不同肿瘤中的基因表达及大规模基因表达模式的研究已产生所谓的肿瘤特异性抗原的定义(Rosenberg, S A(1999) *Immunity* 10:281-7)。在许多情形下,这些肿瘤特异性抗原是在肿瘤及产生肿瘤的细胞中表达的分化抗原,例如黑色素细胞抗原gp100、MAGE抗原及Trp-2。更重要地,这些抗原中的许多可被证明是在宿主中发现的肿瘤特异性T细胞的靶。CD73抑制可与在肿瘤中表达的重组蛋白和/或肽的集合聚合使用以产生针对这些蛋白质的

免疫应答。这些蛋白质通常被免疫系统视为自体抗原且因此对其耐受。肿瘤抗原可包括蛋白质端粒酶,其为合成染色体的端粒所必需且在85%以上的人癌症及仅有限数量的体细胞组织中表达(Kim等人(1994)Science 266:2011-2013)。由于改变蛋白质序列或在两条不相关序列(即费城染色体(Philadelphia chromosome)中的bcr-abl)之间产生融合蛋白或来自B细胞肿瘤的受试者基因型的体细胞突变,肿瘤抗原亦可为在癌细胞中表达的“新抗原”。

[0685] 其他肿瘤疫苗可包括来自参与人癌症的病毒(例如人乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV及HCV)及卡波西氏疱疹肉瘤病毒(Kaposi's Herpes Sarcoma Virus, KHSV))的蛋白质。可与CD73抑制结合使用的另一形式的肿瘤特异性抗原是自肿瘤组织自身分离的经纯化的热休克蛋白(HSP)。这些热休克蛋白含有来自肿瘤细胞的蛋白质的片段,且这些HSP在递送至抗原呈递细胞以引发肿瘤免疫性时高度有效(Suot及Srivastava(1995)Science 269:1585-1588; Tamura等人(1997)Science 278:117-120)。

[0686] 树突状细胞(DC)是可用于引发抗原特异性反应的强效抗原呈递细胞。DC可离体产生且负载有多种蛋白质及肽抗原以及肿瘤细胞提取物(Nestle等人(1998)Nature Medicine 4:328-332)。DC亦可通过遗传方式转导以亦表达这些肿瘤抗原。DC亦已出于免疫的目的直接融合至肿瘤细胞(Kugler等人(2000)Nature Medicine 6:332-336)。作为疫苗接种的方法,DC免疫可有效地与CD73抑制组合来活化更强效的抗肿瘤反应。

[0687] CD73抑制亦可与标准癌症治疗(例如手术、辐射及化学疗法)组合。CD73抑制可有效地与化学治疗方案组合。在这些情况下,可减小所施用化学治疗试剂的剂量(Mokyr等人(1998)Cancer Research 58:5301-5304)。此一组合的实施例系抗CD73抗体与达卡巴嗪(decarbazine)组合治疗黑色素瘤。此一组合的另一实例为抗CD73抗体与介白素-2(IL-2)组合治疗黑色素瘤。组合使用CD73抑制及化学疗法的科学原理在于,细胞死亡(为大部分化学治疗性化合物的细胞毒性作用的结果)应增加抗原呈递路径中肿瘤抗原的含量。可经由细胞死亡引起与CD73抑制的协同作用的其他组合疗法为辐射、手术及激素剥夺。这些方案中的每一者在宿主中产生肿瘤抗原的来源。血管生成抑制剂亦可与CD73抑制组合。抑制血管生成会导致肿瘤细胞死亡,此可将肿瘤抗原进给至宿主抗原呈递路径中。

[0688] 此一组合的另一实例为抗CD73抗体与抗CD39、抗A2AR或化学抑制剂或抗A2BR抗体或化学抑制剂的组合。组合使用CD73抑制及CD39、A2AR或A2BR抑制的原理在于,这些蛋白质亦与CD73生物功能及信号传导相关。具体而言,CD39催化ATP或ADP转换成AMP,由此提供用于CD73酶活性(即AMP转换成腺苷)的底物(AMP)。另外,腺苷为四种已知受体(包括A1R、A2AR、A2BR及A3)的配体。已显示A2AR及A2BR经由cAMP信号传导调控肿瘤环境中的肿瘤细胞增殖、生长、迁移及转移以及T细胞活化。

[0689] 本文所述的抗CD73抗体亦可与使表达Fc α 或Fc γ 受体的效应细胞靶向肿瘤细胞的双特异性抗体组合使用(例如,参见美国专利第5,922,845号及第5,837,243号)。双特异性抗体可用于靶向两种单独抗原。例如,已使用抗Fc受体/抗肿瘤抗原(例如Her-2/neu)双特异性抗体使巨噬细胞靶向肿瘤位点。此靶向可更有效地活化肿瘤特异性反应。作为另一选择,可通过使用结合至肿瘤抗原及树突状细胞特异性细胞表面标记物的双特异性抗体将抗原直接递送至DC。

[0690] 肿瘤藉助众多机制避开宿主免疫监督。这些机制中的许多可通过使由肿瘤表达且具有免疫阻抑性的蛋白质失活来克服。这些蛋白质尤其包括TGF- β (Kehrl等人(1986))

J. Exp. Med. 163:1037-1050)、IL-10 (Howard及O'Garra (1992) Immunology Today 13:198-200) 及Fas配体 (Hahne等人 (1996) Science 274:1363-1365)。针对这些实体中每一者的抗体可与抗CD73抗体组合使用以抵消免疫抑制剂的效应且有利于宿主的肿瘤免疫应答。

[0691] 其他活化宿主免疫应答性的抗体可与抗CD73抗体组合使用。这些抗体包括树突状细胞表面上的活化DC功能及抗原呈递的分子。抗CD40抗体能够有效地取代T细胞辅助活性 (Ridge等人 (1998) Nature 393:474-478) 且可与抗CD73抗体结合使用。活化针对T细胞共刺激分子 (例如OX-40 (Weinberg等人 (2000) Immunol 164:2160-2169)、4-1BB (Melero等人 (1997) Nature Medicine 3:682-685 (1997) 及ICOS (Hutloff等人 (1999) Nature 397:262-266)) 的抗体亦可提供增加的T细胞活化程度。PD1、PD-L1或CTLA-4的抑制剂 (例如美国专利第5,811,097号) 亦可与抗CD73抗体结合使用。

[0692] 使用本文所述的其他方法来治疗已暴露于特定毒素或病原体的患者。因此,本文所述的另一方面提供治疗受试者的感染性疾病的方法,其包括向受试者施用抗CD73抗体或其抗原结合部分,使得治疗该受试者的感染性疾病。并且/或者,抗体可为嵌合或人源化抗体。

[0693] 在所有上述方法中,CD73抑制可与其他形式的免疫疗法 (例如细胞因子治疗 (例如干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)) 或提供增强的肿瘤抗原呈递的双特异性抗体疗法组合 (例如,参见Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123)。

[0694] 组合疗法

[0695] 除上文所提供的组合疗法外,本文所述的抗CD73抗体亦可于组合疗法中用于例如治疗癌症,如下文所述。

[0696] 本文进一步提供组合疗法的方法,其中共施用抗CD73抗体与一或多种可有效地刺激免疫应答、由此进一步增强、刺激或上调受试者的免疫应答的其他药剂 (例如抗体)。

[0697] 通常,本文所述的抗CD73抗体可与以下各项组合:(i) 共刺激受体的激动剂和/或(ii) T细胞上抑制信号的拮抗剂,该二者皆放大抗原特异性T细胞反应 (免疫检查点调控剂)。大多数共刺激及共抑制分子系免疫球蛋白超家族 (IgSF) 的成员,且本文所述的抗CD73抗体可与靶向IgSF家族成员的药剂一起施用以增加免疫应答。结合至共刺激或共抑制受体的膜结合配体之一重要家族系B7家族,其包括B7-1、B7-2、B7-H1 (PD-L1)、B7-DC (PD-L2)、B7-H2 (ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5 (VISTA) 及B7-H6。结合至共刺激或共抑制受体的膜结合配体的另一家族是结合至同源TNF受体家族成员的分子的TNF家族,其包括CD40及CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137、GITR、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT β R、淋巴毒素 α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR (例如,参见Tansey (2009) Drug Discovery Today 00:1)。亦通过可溶性细胞因子来调控T细胞活化。因此,抗CD73抗体可与以下各项组合使用:(i) 抑制T细胞活化的IgSF家族或B7家族或TNF家族蛋白质的拮抗剂 (或抑制剂或阻断剂) 或抑制T细胞活化的细胞因子 (例如IL-6、IL-10、TGF- β 、VEGF;“免疫抑制性细胞因子”) 的拮抗剂,和/或(ii) IgSF家族、B7家族或TNF家族的刺激性受体或刺激T细胞活化的细胞因子的激动剂,用于刺激免

疫应答,例如用于治疗增生性疾病,例如癌症。

[0698] 例如,T细胞应答可由本文所述抗CD73抗体(例如CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f)及以下药剂中的一种或多种的组合来刺激:

[0699] (1) 抑制T细胞活化的蛋白质(例如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2及LAG-3,如上文所述)的拮抗剂(例如免疫检查点抑制剂)及以下蛋白质中任一者的拮抗剂(抑制剂或阻断剂):TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、CD73、PD1H、LAIR1、TIM-1、TIM-4、CD39。

[0700] (2) 刺激T细胞活化的蛋白质(例如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、GITR、GITRL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、CD70、CD27、CD40、DR3及CD28H)的激动剂。

[0701] 调节上述蛋白质中之一者且可与拮抗剂抗CD73抗体(例如本文所述的那些)组合治疗癌症的示例性药剂包括:Yervoy™(伊匹单抗(ipilimumab))或曲美木单抗(Tremelimumab,针对CTLA-4)、加利昔单抗(galiximab,针对B7.1)、BMS-936558(针对PD-1)、CT-011(针对PD-1)、MK-3475(针对PD-1)、AMP224(针对B7DC)、BMS-936559(针对B7-H1)、MPDL3280A(针对B7-H1)、MEDI-570(针对ICOS)、AMG557(针对B7H2)、MGA271(针对B7H3)、IMP321(针对LAG-3)、BMS-663513(针对CD137)、PF-05082566(针对CD137)、CDX-1127(针对CD27)、抗OX40(Providence Health Services)、huMAbOX40L(针对OX40L)、阿塞西普(Atacicept,针对TACI)、CP-870893(针对CD40)、鲁卡木单抗(Lucatumumab,针对CD40)、达西珠单抗(Dacetuzumab,针对CD40)、莫罗单抗(Muromonab)-CD3(针对CD3)、易普利单抗(Ipilimumab,针对CTLA-4)。

[0702] 可与拮抗剂抗CD73抗体组合治疗癌症的其他分子包括NK细胞上抑制性受体的拮抗剂或NK细胞上活化受体的激动剂。例如,抗CD73拮抗剂抗体可与KIR拮抗剂(例如利利单抗(lirilumab))组合。

[0703] T细胞活化亦由可溶性细胞因子来调控,且抗CD73抗体可与抑制T细胞活化的细胞因子的拮抗剂或刺激T细胞活化的细胞因子的激动剂一起施用例如患有癌症的受试者。

[0704] 在某些实施方案中,抗CD73抗体可与以下各项组合使用:(i) 抑制T细胞活化的IgSF家族或B7家族或TNF家族蛋白质的拮抗剂(或抑制剂或阻断剂)或抑制T细胞活化的细胞因子(例如IL-6、IL-10、TGF- β 、VEGF;“免疫抑制性细胞因子”)的拮抗剂,和/或(ii) 刺激T细胞活化的IgSF家族、B7家族或TNF家族的刺激性受体或细胞因子的激动剂,用于刺激免疫应答,例如用于治疗增生性疾病,例如癌症。

[0705] 用于组合疗法的其他药剂包括抑制或清除巨噬细胞或单核细胞的药剂,包括(但不限于)CSF-1R拮抗剂,例如CSF-1R拮抗剂抗体,包括RG7155(W011/70024、W011/107553、W011/131407、W013/87699、W013/119716、W013/132044)或FPA-008(W011/140249;W013169264;W014/036357)。

[0706] 抗CD73抗体亦可与抑制TGF- β 信号传导的药剂一起施用。

[0707] 可与抗CD73抗体组合的其他药剂包括增强肿瘤抗原呈递的药剂,例如树突状细胞疫苗、GM-CSF分泌细胞疫苗、CpG寡核苷酸及咪喹莫特(imiquimod),或增强肿瘤细胞的免疫原性的疗法(例如蒽环类抗生素(anthracycline))。

[0708] 可与抗CD73抗体组合的其他疗法包括清除或阻断Treg细胞的疗法,例如特异性结合至CD25的药剂。

[0709] 可与抗CD73抗体组合的另一疗法是抑制代谢酶(例如吡啶胺双加氧酶(IDO)、双加氧酶、精氨酸酶或一氧化氮合成酶)的疗法。

[0710] 可与抗CD73抗体一起使用的另一类药剂包括抑制腺苷形成或抑制腺苷A2A受体的药剂。

[0711] 可与抗CD73抗体组合治疗癌症的其他疗法包括逆转/预防T细胞无效能或耗竭的疗法及触发肿瘤位点处的固有免疫活化和/或炎症的疗法。

[0712] 抗CD73抗体可与一种以上的免疫肿瘤剂组合,且可例如与靶向免疫路径的多个元件的组合方法组合,该组合方法为例如以下中的一种或多种:增强肿瘤抗原呈递的疗法(例如树突状细胞疫苗、GM-CSF分泌细胞疫苗、CpG寡核苷酸、咪喹莫特);例如通过抑制CTLA-4和/或PD1/PD-L1/PD-L2路径和/或清除或阻断Treg或其他免疫抑制细胞抑制负免疫调控的疗法;例如使用刺激CD-137、OX-40和/或GITR路径和/或刺激T细胞效应物功能的激动剂刺激正免疫调控的疗法;以全身性方式增加抗肿瘤T细胞频率的疗法;例如使用CD25拮抗剂(例如达利珠单抗(daclizumab))或通过离体抗CD25珠子清除来清除或抑制Treg(例如肿瘤中的Treg)的疗法;影响肿瘤中的抑制骨髓样细胞的功能的疗法;增强肿瘤细胞的免疫原性的疗法(例如蒽环类抗生素);授受性T细胞或NK细胞转移,包括经遗传修饰的细胞,例如由嵌合抗原受体修饰的细胞(CAR-T疗法);抑制代谢酶(例如吡啶胺双加氧酶(IDO)、双加氧酶、精氨酸酶或一氧化氮合成酶)的疗法;逆转/预防T细胞无效能或耗竭的疗法;触发肿瘤位点处的固有免疫活化和/或炎症的疗法;施用免疫刺激性细胞因子;或阻断免疫抑制性细胞因子。

[0713] 通常,本文所述的抗CD73抗体可与以下药剂中的一种或多种一起使用:连接阳性共刺激受体的激动剂、减弱通过抑制性受体的信号传导的阻断剂、拮抗剂及一或多种以全身性方式增加抗肿瘤T细胞频率的药剂、克服肿瘤微环境内的不同免疫抑制路径(例如阻断抑制性受体连接(例如PD-L1/PD-1相互作用)、清除或抑制Treg(例如,使用抗CD25单克隆抗体(例如,达利珠单抗)或通过离体抗CD25珠子清除)、抑制代谢酶(例如IDO)或逆转/预防T细胞无效能或耗竭)的药剂及触发肿瘤位点处的固有免疫活化和/或炎症的药剂。增加的抑制性受体内化可转化成较低量的潜在抑制剂(假设随后不发生信号传导)。

[0714] 在某些实施方案中,若受试者呈BRAF V600突变阳性,则将抗CD73抗体与BRAF抑制剂一起施用受试者。

[0715] 本文提供用于刺激受试者的免疫应答的方法,其包含向受试者施用拮抗性抗CD73分子(例如抗体)及一或多种其他免疫刺激性抗体(例如抗PD-1拮抗剂(例如拮抗性抗体)、抗PD-L1拮抗剂(例如拮抗性抗体)、拮抗性抗CTLA-4拮抗剂(例如拮抗性抗体)和/或抗LAG3拮抗剂(例如拮抗性抗体)),使得刺激受试者的免疫应答,例如以抑制肿瘤生长或刺激抗病毒反应。在一个实施方案中,向受试者施用拮抗性抗CD73抗体及拮抗性抗PD-1抗体。在一个实施方案中,向受试者施用拮抗性抗CD73抗体及拮抗性抗PD-L1抗体。在一个实施方案中,向受试者施用拮抗性抗CD73抗体及拮抗性抗CTLA-4抗体。在一个实施方案中,抗CD73抗体系人抗体,例如本文所述抗体。作为另一选择,抗CD73抗体可为例如嵌合或人源化抗体(例如,自小鼠抗CD73 mAb制备),例如本文进一步阐述的那些。在一个实施方案中,至少一种其他免疫刺激性抗体(例如拮抗性抗PD-1、拮抗性抗PD-L1、拮抗性抗CTLA-4和/或拮抗性抗LAG3抗体)系人抗体。作为另一选择,至少一种其他免疫刺激性抗体可为例如嵌合或人源化

抗体(例如,自小鼠抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA-4和/或抗LAG3抗体制备)。

[0716] 本文提供用于治疗过度增生性疾病(例如癌症)的方法,其包含向受试者施用拮抗性抗CD73抗体及拮抗性PD-1抗体。在某些实施方案中,以低治疗剂量施用抗CD73抗体,抗PD-1抗体以低治疗剂量来施用,或以低治疗剂量施用二者。本文亦提供改变与使用免疫刺激剂治疗过度增生性疾病相关的不良事件的方法,其包含向受试者施用抗CD73抗体及低治疗剂量的抗PD-1抗体。在某些实施方案中,受试者是人。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是人序列单克隆抗体且抗CD73抗体是人序列单克隆抗体,例如包含本文所述11F11、4C3、4D4、10D2、11A6、24H2、5F8、6E11、7A11、CD73.3、CD73.4、CD73.5、CD73.6、CD73.7、CD73.8、CD73.9、CD73.10或CD73.11的CDR或可变区的抗体或本文所述的另一拮抗性抗CD73抗体。

[0717] 适用于本文所述方法中的PD-1拮抗剂包括(但不限于)配体、抗体(例如单克隆抗体及双特异性抗体)及多价药剂。在一个实施方案中,PD-1拮抗剂为融合蛋白,例如Fc融合蛋白,例如AMP-244。在一个实施方案中,PD-1拮抗剂为抗PD-1或抗PD-L1抗体。

[0718] 示例性抗PD-1抗体是尼沃鲁单抗(nivolumab,BMS-936558)或包含W02006/121168中所述的抗体17D8、2D3、4H1、5C4、7D3、5F4及4A11中之一者的CDR或可变区的抗体。在某些实施方案中,抗PD1抗体是W02012/145493中所述的MK-3475(拉波里单抗(Lambrolizumab));W02012/145493中所述的AMP-514;及CT-011(易普利姆玛(Pidilizumab);先前称为CT-AcTibody或BAT;例如,参见Rosenblatt等人(2011) *J. Immunotherapy* 34:409)。其他已知PD-1抗体及其他PD-1抑制剂包括以下专利中所述的那些:W02009/014708、W02003/099196、W02009/114335、W02011/066389、W02011/161699、W02012/145493、美国专利第7,635,757号及第8,217,149号以及美国专利公布第2009/0317368号。亦可使用W02013/173223中所公开的任一抗PD-1抗体。与这些抗体中之一者竞争结合和/或结合至与这些抗体中之一者相同的PD-1表位的抗PD-1抗体亦可用于组合治疗中。

[0719] 在某些实施方案中,抗PD-1抗体以 5×10^{-8} M或更小的 K_D 结合至人PD-1,以 1×10^{-8} M或更小的 K_D 结合至人PD-1,以 5×10^{-9} M或更小的 K_D 结合至人PD-1,或以介于 1×10^{-8} M与 1×10^{-10} M之间或更小的 K_D 结合至人PD-1。

[0720] 本文提供用于治疗过度增生性疾病(例如癌症)的方法,其包括向受试者施用拮抗性抗CD73抗体及拮抗性PD-L1抗体。在某些实施方案中,以低治疗剂量施用抗CD73抗体,以低治疗剂量施用抗PD-L1抗体,或以低治疗剂量施用二者。本文提供用于改变与使用免疫刺激剂治疗过度增生性疾病相关的不良事件的方法,其包含向受试者施用抗CD73抗体及低治疗剂量的抗PD-L1抗体。在某些实施方案中,受试者系人。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体系人序列单克隆抗体且抗CD73抗体系人序列单克隆抗体,例如包含本文所述11F11、4C3、4D4、10D2、11A6、24H2、5F8、6E11、7A11、CD73.3、CD73.4、CD73.5、CD73.6、CD73.7、CD73.8、CD73.9、CD73.10或CD73.11的CDR或可变区的抗体或本文所述的另一拮抗性抗CD73抗体。

[0721] 在一个实施方案中,抗PD-L1抗体为BMS-936559(在W02007/005874及美国专利第7,943,743号中称为12A4),或PCT公布W02007/005874及美国专利第7,943,743号中所述的包含3G10、12A4、10A5、5F8、10H10、1B12、7H1、11E6、12B7及13G4的CDR或可变区的抗体。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体系MEDI4736(亦称为抗B7-H1)或MPDL3280A(亦称为RG7446)。亦可使用W02013/173223、W02011/066389、W02012/145493、美国专利第7,635,757号及第8,217,

149号以及美国公布第2009/145493号中所公开的任一抗PD-L1抗体。与这些抗体中的任一者竞争和/或结合至与这些抗体中的任一者相同的表位的抗PD-L1抗体亦可用于组合治疗中。

[0722] 在某些实施方案中,抗PD-L1抗体以 5×10^{-8} M或更小的 K_D 结合至人PD-L1,以 1×10^{-8} M或更小的 K_D 结合至人PD-L1,以 5×10^{-9} M或更小的 K_D 结合至人PD-L1,或以介于 1×10^{-8} M与 1×10^{-10} M之间或更小的 K_D 结合至人PD-L1。

[0723] 本文提供用于治疗过度增生性疾病(例如癌症)的方法,其包括向受试者施用本文所述的抗CD73抗体及CTLA-4拮抗性抗体。在某些实施方案中,以低治疗剂量施用抗CD73抗体,以低治疗剂量施用抗CTLA-4抗体,或以低治疗剂量施用二者。本文提供用于改变与使用免疫刺激剂治疗过度增生性疾病相关的不良事件的方法,其包含向受试者施用抗CD73抗体及低治疗剂量的抗CTLA-4抗体。在某些实施方案中,受试者为人。在某些实施方案中,抗CTLA-4抗体是选自下组的抗体:Yervoy™(PCT公布W0 01/14424中所述的伊匹单抗或抗体10D1)、曲美木单抗(之前称为替西莫单抗(ticilimumab)、CP-675,206)、以下公布中的任一者所述的单克隆或抗CTLA-4抗体:W0 98/42752;W0 00/37504;美国专利第6,207,156号;Hurwitz等人(1998)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 95(17):10067-10071;Camacho等人(2004)J.Clin.Oncology 22(145):摘要编号2505(抗体CP-675206);及Mokyr等人(1998)Cancer Res.58:5301-5304。亦可使用W02013/173223中所公开的任一抗CTLA-4抗体。

[0724] 在某些实施方案中,抗CTLA-4抗体以 5×10^{-8} M或更小的 K_D 结合至人CTLA-4,以 1×10^{-8} M或更小的 K_D 结合至人CTLA-4,以 5×10^{-9} M或更小的 K_D 结合至人CTLA-4,或以介于 1×10^{-8} M与 1×10^{-10} M之间或更小的 K_D 结合至人CTLA-4。

[0725] 本文提供用于治疗过度增生性疾病(例如癌症)的方法,其包括向受试者施用抗CD73抗体及抗LAG-3抗体。在其他实施方案中,以低治疗剂量施用抗CD73抗体,以低治疗剂量施用抗LAG-3抗体,或以低治疗剂量施用二者。本文提供用于改变与使用免疫刺激剂治疗过度增生性疾病相关的不良事件的方法,其包含向受试者施用抗CD73抗体及低治疗剂量的抗LAG-3抗体。在某些实施方案中,受试者为人。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体为人序列单克隆抗体且抗CD73抗体为人序列单克隆抗体,例如包含11F11、4C3、4D4、10D2、11A6、24H2、5F8、6E11、7A11、CD73.3、CD73.4、CD73.5、CD73.6、CD73.7、CD73.8、CD73.9、CD73.10或CD73.11的CDR或可变区的抗体或本文所述的另一拮抗性抗CD73抗体。抗LAG3抗体的实施例包括美国专利公布第US2011/0150892及W02014/008218号中所述的包含抗体25F7、26H10、25E3、8B7、11F2或17E5的CDR或可变区的抗体。在一个实施方案中,抗LAG-3抗体为BMS-986016。其他本领域公认的可用抗LAG-3抗体包括US 2011/007023中所述的IMP731。亦可使用IMP-321。与这些抗体中的任一者竞争和/或结合至与这些抗体中的任一者相同的表位的抗LAG-3抗体亦可用于组合治疗中。

[0726] 在某些实施方案中,抗LAG-3抗体以 5×10^{-8} M或更小的 K_D 结合至人LAG-3,以 1×10^{-8} M或更小的 K_D 结合至人LAG-3,以 5×10^{-9} M或更小的 K_D 结合至人LAG-3,或以介于 1×10^{-8} M与 1×10^{-10} M之间或更小的 K_D 结合至人LAG-3。

[0727] 在某些实施方案中,抗CD73抗体与抗GITR激动性抗体一起施用,所述抗GITR激动性抗体例如具有6C8的CDR序列的抗体,例如具有6C8的CDR(例如,如W02006/105021中所述的)的人源化抗体;包含W02011/028683中所述的抗GITR抗体的CDR的抗体;包含

JP2008278814中所述的抗GITR抗体的CDR的抗体;或包含PCT/US2015/033991中所述的抗GITR抗体的CDR的抗体。

[0728] 施用针对一或多种第二靶抗原(例如LAG-3和/或CTLA-4和/或PD-1和/或PD-L1)的本文所述抗CD73抗体及拮抗剂(例如拮抗性抗体)可增强患者对癌性细胞的免疫应答。可使用本发明抗体抑制其生长的癌症包括通常对免疫疗法有反应的癌症。使用本发明组合疗法治疗的癌症的代表性实施例包括上文在使用抗CD73抗体的单一疗法的论述中所明确列示的那些癌症。

[0729] 在某些实施方案中,本文所论述治疗性抗体的组合可作为药学可接受的载体中的单一组合物同时施用,或作为药学可接受的载体中的含有每一抗体的单独组合物同时施用。在另一实施方案中,可依序施用治疗性抗体的组合。例如,可依序施用抗CTLA-4抗体及抗CD73抗体,例如首先施用抗CTLA-4抗体且随后施用抗CD73抗体,或首先施用抗CD73抗体且随后施用抗CTLA-4抗体。并且/或者,可依序施用抗PD-1抗体及抗CD73抗体,例如首先施用抗PD-1抗体且随后施用抗CD73抗体,或首先施用抗CD73抗体且随后施用抗PD-1抗体。并且/或者,可依序施用抗PD-L1抗体及抗CD73抗体,例如首先施用抗PD-L1抗体且随后施用抗CD73抗体,或首先施用抗CD73抗体且随后施用抗PD-L1抗体。并且/或者,可依序施用抗LAG-3抗体及抗CD73抗体,例如首先施用抗LAG-3抗体且随后施用抗CD73抗体,或首先施用抗CD73抗体且随后施用抗LAG-3抗体。

[0730] 另外,若依序施用一个以上剂量的组合疗法,则依序施用的顺序可颠倒或在每一施用时间点保持相同顺序,依序施用可与同时施用组合,或其任何组合。例如,抗CTLA-4抗体及抗CD73抗体的组合的第一次施用可为同时施用,第二次施用可为依序施用,其中首先施用抗CTLA-4抗体并随后施用抗CD73抗体,且第三次施用可为依序施用,其中首先施用抗CD73抗体并随后施用抗CTLA-4抗体等。并且/或者,抗PD-1抗体及抗CD73抗体的组合的第一次施用可为同时施用,第二次施用可为依序施用,其中首先施用抗PD-1抗体并随后施用抗CD73抗体,且第三次施用可为依序施用,其中首先施用抗CD73抗体并随后施用抗PD-1抗体等。并且/或者,抗PD-L1抗体及抗CD73抗体的组合的第一次施用可为同时施用,第二次施用可为依序施用,其中首先施用抗PD-L1抗体并随后施用抗CD73抗体,且第三次施用可为依序施用,其中首先施用抗CD73抗体并随后施用抗PD-L1抗体等。并且/或者,抗LAG-3抗体及抗CD73抗体的组合的第一次施用可为同时与,第二次施用可为依序施用,其中首先施用抗LAG-3抗体并随后施用抗CD73抗体,且第三次施用可为依序与,其中首先施用抗CD73抗体并随后施用抗LAG-3抗体等。另一代表性投药方案可涉及第一次施用,其为依序施用,其中首先施用抗CD73并随后施用抗CTLA-4抗体(和/或抗PD-1抗体和/或抗PD-L1抗体和/或抗LAG-3抗体),且后续施用可为同时施用。

[0731] 在一个实施方案中,通过向受试者施用免疫肿瘤剂及抗CD73抗体来治疗患有可自刺激免疫系统受益的疾病(例如癌症或感染性疾病)的受试者,其中免疫肿瘤剂是CD137(4-1BB)激动剂,例如激动性CD137抗体。适宜CD137抗体包括例如乌瑞芦单抗(urelumab)或PF-05082566(W012/32433)。

[0732] 在一个实施方案中,通过向受试者施用免疫肿瘤剂及抗CD73抗体来治疗患有可自刺激免疫系统受益的疾病(例如癌症或感染性疾病)的受试者,其中免疫肿瘤剂是OX40激动剂,例如激动性OX40抗体。适宜OX40抗体包括例如MEDI-6383、MEDI-6469或MOXR0916

(RG7888;W006/029879)。

[0733] 在一个实施方案中,通过向受试者施用免疫肿瘤剂及抗CD73抗体来治疗患有可自刺激免疫系统受益的疾病(例如癌症或感染性疾病)的受试者,其中免疫肿瘤剂是CD40激动剂,例如激动性CD40抗体。在某些实施方案中,免疫肿瘤剂系CD40拮抗剂,例如拮抗性CD40抗体。适宜CD40抗体包括例如鲁卡木单抗(HCD122)、达西珠单抗(SGN-40)、CP-870,893或Chi Lob 7/4。

[0734] 在一个实施方案中,通过向受试者施用免疫肿瘤剂及抗CD73抗体来治疗患有可自刺激免疫系统受益的疾病(例如癌症或感染性疾病)的受试者,其中免疫肿瘤剂是CD27激动剂,例如激动性CD27抗体。适宜CD27抗体包括例如瓦利珠单抗(varlilumab,CDX-1127)。

[0735] 在一个实施方案中,通过向受试者施用免疫肿瘤剂及抗CD73抗体来治疗患有可自刺激免疫系统受益的疾病(例如癌症或感染性疾病)的受试者,其中免疫肿瘤剂是MGA271(针对B7H3)(W011/109400)。

[0736] 在一个实施方案中,通过向受试者施用免疫肿瘤剂及抗CD73抗体来治疗患有可自刺激免疫系统受益的疾病(例如癌症或感染性疾病)的受试者,其中免疫肿瘤剂系KIR拮抗剂,例如利利单抗。

[0737] 在一个实施方案中,通过向受试者施用免疫肿瘤剂及抗CD73抗体来治疗患有可自刺激免疫系统受益的疾病(例如癌症或感染性疾病)的受试者,其中免疫肿瘤剂系IDO拮抗剂。适宜IDO拮抗剂包括例如INCB-024360(W02006/122150、W007/75598、W008/36653、W008/36642)、吡啶莫德(indoximod)、NLG-919(W009/73620、W009/1156652、W011/56652、W012/142237)或F001287。

[0738] 在一个实施方案中,通过向受试者施用免疫肿瘤剂及抗CD73抗体来治疗患有可自刺激免疫系统受益的疾病(例如癌症或感染性疾病)的受试者,其中免疫肿瘤剂是Toll样受体激动剂,例如TLR2/4激动剂(例如卡介苗);TLR7激动剂(例如Hiltonol或咪喹莫特);TLR7/8激动剂(例如雷西莫特(Resiquimod));或TLR9激动剂(例如CpG7909)。

[0739] 在一个实施方案中,通过向受试者施用免疫肿瘤剂及抗CD73抗体来治疗患有可自刺激免疫系统受益的疾病(例如癌症或感染性疾病)的受试者,其中免疫肿瘤剂是TGF- β 抑制剂,例如GC1008、LY2157299、TEW7197或IMC-TR1。

[0740] 在一个方面中,抗CD73抗体在施用第二药剂(例如免疫肿瘤剂)之前依序施用。在一个方面中,抗CD73抗体与第二药剂(例如免疫肿瘤剂)同时施用。在另一方面中,抗CD73抗体在施用第二药剂之后依序施用。两种药剂的施用可间隔例如30分钟、60分钟、90分钟、120分钟、3小时、6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、5天、7天或一或多周开始,或第二药剂的施用可在已施用第一药剂后例如30分钟、60分钟、90分钟、120分钟、3小时、6小时、12小时、24小时、36小时、48小时、3天、5天、7天或一或多周开始。

[0741] 在某些方面中,抗CD73抗体及第二药剂(例如免疫肿瘤剂)例如经30分钟或60分钟的时段同时施用(例如同时输注)至患者。抗CD73抗体可与第二药剂(例如免疫肿瘤剂)共配制。

[0742] 任选地,作为唯一免疫治疗剂的抗CD73或抗CD73抗体及一种或多种其他免疫治疗性抗体(例如抗CTLA-4和/或抗PD-1和/或抗PD-L1和/或抗LAG-3阻断)的组合可进一步与免疫原性剂(例如癌性细胞、纯化肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽及碳水化合物分子)、细胞及经

编码免疫刺激细胞因子的基因转染的细胞)组合(He等人(2004) *J. Immunol.* 173:4919-28)。可用肿瘤疫苗的非限制性实例包括黑色素瘤抗原的肽,例如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1和/或酪氨酸酶的肽,或经转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞(进一步论述于下文中)。组合的CD73抑制及一或多种其他抗体(例如CTLA-4和/或PD-1和/或PD-L1和/或LAG-3阻断)亦可进一步与标准癌症治疗组合。例如,组合的CD73抑制及一或多种其他抗体(例如CTLA-4和/或PD-1和/或PD-L1和/或LAG-3阻断)可有效地与化学治疗方案组合。在这些情况下,可减小与本发明组合一起施用的其他化学治疗试剂的剂量(Mokyr等人(1998) *Cancer Research* 58:5301-5304)。该组合的实例为抗CD73拮抗性抗体(有或没有)及另一抗体(例如抗CTLA-4抗体和/或抗PD-1抗体和/或抗PD-L1抗体和/或抗LAG-3抗体)的组合进一步与达卡巴嗪组合治疗黑色素瘤。另一实例为抗CD73抗体(有或没有)及抗CTLA-4抗体和/或抗PD-1抗体和/或抗PD-L1抗体和/或LAG-3抗体的组合进一步与介白素-2(IL-2)组合治疗黑色素瘤。组合使用CD73抑制及CTLA-4和/或PD-1和/或PD-L1和/或LAG-3阻断与化学疗法的科学原理在于,细胞死亡(为大多数化学治疗化合物的细胞毒性作用的结果)应增加抗原呈递路径中肿瘤抗原的含量。可经由细胞死亡引起与组合的CD73抑制(有或没有)及CTLA-4和/或PD-1和/或PD-L1和/或LAG-3阻断的协同作用的其他组合疗法包括辐射、手术或激素剥夺。这些方案都在宿主中产生肿瘤抗原的来源。血管生成抑制剂亦可与组合的CD73抑制及CTLA-4和/或PD-1和/或PD-L1和/或LAG-3阻断组合。抑制血管生成会导致肿瘤细胞死亡,其可为补给至宿主抗原呈递路径中的肿瘤抗原的来源。

[0743] 作为唯一免疫治疗剂的抗CD73拮抗性抗体、或CD73拮抗性抗体与CTLA-4和/或PD-1和/或PD-L1和/或LAG-3阻断抗体的组合,亦可与使表达Fc α 或Fc γ 受体的效应细胞靶向肿瘤细胞的双特异性抗体组合使用(例如,参见美国专利第5,922,845号及第5,837,243号)。双特异性抗体可用于靶向两种单独抗原。这些反应的T细胞臂将因使用组合的CD73抑制及CTLA-4和/或PD-1和/或PD-L1和/或LAG-3阻断而加强。

[0744] 在另一实例中,作为唯一免疫治疗剂的抗CD73拮抗性抗体或抗CD73抗体及其他免疫刺激剂(例如抗CTLA-4抗体和/或抗PD-1抗体和/或抗PD-L1抗体和/或LAG-3剂(例如抗体))的组合可与诸如以下等抗肿瘤抗体结合使用:**Rituxan**[®](利妥昔单抗)、**Herceptin**[®](曲妥珠单抗)、**Bexxar**[®](托西莫单抗(tositumomab))、**Zevalin**[®](替伊莫单抗(ibritumomab))、**Campath**[®](阿伦珠单抗)、**Lymphocide**[®](依帕珠单抗(epruzumab))、**Avastin**[®](贝伐珠单抗(bevacizumab))及**Tarceva**[®](埃罗替尼(erlotinib))及诸如此类。举例而言且不希望受限于理论,使用抗癌抗体或偶联至毒素的抗癌抗体治疗可导致癌细胞死亡(例如肿瘤细胞),此将强化由免疫刺激剂(例如CD73、CTLA-4、PD-1、PD-L1或LAG-3剂,例如抗体)介导的免疫应答。在示例性实施方案中,过度增生性疾病(例如癌症肿瘤)的治疗可包括抗癌剂(例如抗体)与抗CD73及任选地另一免疫刺激剂(例如抗CTLA-4和/或抗PD-1和/或抗PD-L1和/或抗LAG-3剂,例如抗体)的组合、同时或依序或其任何组合,此可强化宿主的抗肿瘤免疫应答。

[0745] 肿瘤藉助众多机制避开宿主免疫监督。这些机制中的许多可通过使由肿瘤表达且具有免疫阻抑性的蛋白质失活来克服。这些蛋白质尤其包括TGF- β (Kehrl等人(1986) *J. Exp. Med.* 163:1037-1050)、IL-10(Howard及O'Garra(1992) *Immunology Today* 13:198-

200)及Fas配体(Hahne等人(1996)Science 274:1363-1365)。针对这些实体中每一者的抗体可进一步与具或不具另一免疫刺激剂(例如抗CTLA-4和/或抗PD-1和/或抗PD-L1和/或抗LAG-3剂,例如抗体)的抗CD73抗体组合,以抵消免疫抑制剂的效应且有利于宿主的抗肿瘤免疫应答。

[0746] 可用于活化宿主免疫应答性的其他药剂(例如抗体)可进一步与具或不具另一免疫刺激剂(例如抗CTLA-4和/或抗PD-1和/或抗PD-L1和/或抗LAG-3抗体)的抗CD73抗体组合使用。这些药剂包括树突状细胞表面上的活化DC功能及抗原呈递的分子。抗CD40抗体(Ridge等人,上文文献)可与抗CD73抗体及任选地另一免疫刺激剂(例如抗CTLA-4和/或抗PD-1和/或抗PD-L1和/或抗LAG-3剂,例如抗体)结合使用。亦可提供针对T细胞共刺激分子的其他活化抗体(Weinberg等人,上文文献;Melero等人,上文文献;Hutloff等人,上文文献)来增加T细胞活化程度。

[0747] 如上文所论述,目前正使用骨髓移植来治疗多种造血来源的肿瘤。可使用单独或与CTLA-4和/或PD-1和/或PD-L1和/或LAG-3阻断组合的抗CD73免疫疗法来增加供体植入肿瘤特异性T细胞的有效性。

[0748] 若干实验治疗方案涉及抗原特异性T细胞的离体活化及扩增以及这些细胞至接受者中的授受性转移以使抗原特异性T细胞针对肿瘤(Greenberg及Riddell,上文文献)。这些方法亦可用于活化T细胞对感染物(例如CMV)的反应。可预期在具或不具其他免疫刺激疗法(例如抗CTLA-4和/或抗PD-1和/或抗PD-L1和/或抗LAG-3抗体)的抗CD73存在下的离体活化会增加授受性转移的T细胞的频率及活性。

[0749] 本文提供用于与使用免疫刺激剂治疗过度增生性疾病(例如癌症)相关的不良事件的方法,其包含向受试者施用抗CD73抗体(有或没有)及低治疗剂量的抗CTLA-4和/或抗PD-1和/或抗PD-L1和/或抗LAG-3剂,例如抗体。例如,本文所述方法提供通过向患者施用不可吸收性类固醇来降低免疫刺激性治疗抗体诱导的结肠炎或腹泻的发病率的方法。如本文所使用,“不可吸收性类固醇”系展现过度首渡代谢、使得在肝中代谢后类固醇的生物利用度较低(即小于约20%)的糖皮质激素。在本文所述之一实施方案中,不可吸收性类固醇系布地奈德(budesonide)。布地奈德系在局部作用的糖皮质激素,其在口服施用后主要由肝过度代谢。ENTOCORT EC®(Astra-Zeneca)系布地奈德的pH及时间依赖性口服制剂,其经研发以优化至回肠及整个结肠的药物递送的。ENTOCORT EC®在美国经批准用于治疗涉及回肠和/或升结肠的轻度至中度克罗恩氏病(Crohn's disease)。用于治疗克罗恩氏病的ENTOCORT EC®的常用口服剂量为6mg/天至9mg/天。ENTOCORTEC®在小肠中释放,然后被吸收且保留在肠粘膜中。一旦其通过肠粘膜靶组织,ENTOCORT EC®立即由肝中的细胞色素P450系统过度代谢成具有可忽略糖皮质激素活性的代谢产物。因此,生物利用度较低(约10%)。布地奈德的低生物利用度可产生与具有较不过度首渡代谢的其他糖皮质激素相比经改良的治疗比。布地奈德产生少于全身性作用的皮质类固醇的不良效应,包括较少下视丘-垂体阻抑。然而,长期施用ENTOCORT EC®可产生全身性糖皮质激素效应,例如肾上腺皮质机能亢进及肾上腺阻抑。参见PDR第58版,2004;608-610。

[0750] 在其他实施方案中,具或不具CTLA-4和/或PD-1和/或PD-L1和/或LAG-3阻断的CD73抑制(即免疫刺激性治疗性抗体抗CD73及任选地抗CTLA-4和/或抗PD-1和/或抗PD-L1

和/或抗LAG-3抗体)与不可吸收性类固醇的结合可进一步与水杨酸盐组合。水杨酸盐包括5-ASA剂,例如:柳氮磺吡啶(sulfasalazine, **AZULFIDINE®**, Pharmacia&UpJohn);奥沙拉秦(olsalazine, **DIPENTUM®**, Pharmacia&UpJohn);巴柳氮(balsalazide, **COLAZAL®**, Salix Pharmaceuticals, Inc.);及美沙拉明(mesalamine, **ASACOL®**, Procter&Gamble Pharmaceuticals; **PENTASA®**, Shire US; **CANASA®**, AxcanScandipharm, Inc.; **ROWASA®**, Solvay)。

[0751] 根据本文所述的方法,出于降低由免疫刺激性抗体引起的结肠炎的发病率的的目的,水杨酸盐与具或不具抗CTLA-4和/或抗PD-1和/或抗PD-L1和/或LAG-3抗体的抗CD73及不可吸收性类固醇的组合施用可包括水杨酸盐及不可吸收性类固醇的任何重叠或依序施用。因此,例如,用于降低由本文所述的免疫刺激性抗体引起的结肠炎的发病率的方法涵盖同时或依序施用水杨酸盐及不可吸收性类固醇(例如,在不可吸收性类固醇后6小时施用水杨酸盐)或其任何组合。另外,水杨酸盐及不可吸收性类固醇可通过同一途径(例如,二者皆经口施用)或通过不同途径(例如,经口施用水杨酸盐且经直肠施用不可吸收性类固醇)来施用,此可不同于施用抗CD73及抗CTLA-4和/或抗PD-1和/或抗PD-L1和/或抗LAG-3抗体所使用的途径。

[0752] 本文所述的抗CD73抗体及组合抗体疗法亦可与针对其所治疗适应症(例如癌症)的特定用途选择的其他熟知疗法结合使用。本文所述抗CD73抗体的组合可与已知药学可接受的药剂依序使用。

[0753] 例如,本文所述的抗CD73抗体及组合抗体疗法可与诸如以下等其他治疗组合(例如同时或单独)使用:照射、化学疗法(例如,使用喜树碱(camptothecin, CPT-11)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、顺铂(cisplatin)、多柔比星(doxorubicin)、伊立替康(irinotecan)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、吉西他滨(gemcitabine)、顺铂、太平洋紫杉醇、卡铂(carboplatin)-太平洋紫杉醇(Taxol)、多柔比星、5-fu或喜树碱+apo21/TRAIL(6X组合))、一或多种蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米(bortezomib)或MG132)、一或多种Bcl-2抑制剂(例如BH3I-2'(bcl-x1抑制剂)、吲哚胺双加氧酶-1(IDO1)抑制剂(例如INCB24360)、AT-101(R-(-)-棉酚衍生物)、ABT-263(小分子)、GX-15-070(奥巴克拉(obatoclox))或MCL-1(骨髓样白血病细胞分化蛋白-1)拮抗剂)、iAP(细胞凋亡蛋白的抑制剂)拮抗剂(例如smac7、smac4、小分子smac模拟物、合成smac肽(参见Fulda等人, Nat Med 2002;8:808-15)、ISIS23722(LY2181308)或AEG-35156(GEM-640)、HDAC(组蛋白去乙酰酶)抑制剂、抗CD20抗体(例如利妥昔单抗)、血管生成抑制剂(例如贝伐珠单抗)、靶向VEGF及VEGFR的抗血管生成剂(例如阿瓦斯汀(Avastin))、合成三萜(参见Hyer等人, Cancer Research 2005;65:4799-808)、c-FLIP(细胞FLICE抑制蛋白)调节剂(例如PPAR γ (过氧化物酶体增殖物活化受体 γ)的天然及合成配体、5809354或5569100)、激酶抑制剂(例如索拉菲尼(Sorafenib))、曲妥珠单抗、西妥昔单抗、替西罗莫司(Temsirolimus)、mTOR抑制剂(例如雷帕霉素(rapamycin)及替西罗莫司)、硼替佐米、JAK2抑制剂、HSP90抑制剂、PI3K-AKT抑制剂、来那度胺(Lenalidomide)、GSK3 β 抑制剂、IAP抑制剂和/或具遗传毒性的药物。

[0754] 本文所述的抗CD73抗体及组合抗体疗法可进一步与一或多种抗增生细胞毒性剂组合使用。可用作抗增生细胞毒性剂的化合物的类别包括(但不限于)以下:

[0755] 烷基化剂(包括但不限于)氮芥(nitrogen mustards)、乙烯亚胺衍生物、磺酸烷基酯、亚硝基脒及三氮烯):尿嘧啶氮芥、甲川氯(Chlormethine)、环磷酰胺(CYTOXAN™)、异环磷酰胺、美法仑(Melphalan)、苯丁酸氮芥、哌血生(Pipobroman)、三乙烯三聚氰胺、三乙烯硫代磷酰胺、白消安(Busulfan)、卡莫司汀(Carmustine)、洛莫司汀(Lomustine)、链脲霉素(Streptozocin)、达卡巴嗪及替莫唑胺(Temozolomide)。

[0756] 抗代谢物(包括但不限于)叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物及腺苷去胺酶抑制剂):甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷(Cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(Fludarabine phosphate)、喷司他丁(Pentostatine)及吉西他滨。

[0757] 除本领域已知的其他微小管稳定剂外,适于与拮抗性抗CD73抗体组合的抗增生剂包括(但不限于)紫杉烷(taxane)、太平洋紫杉醇(太平洋紫杉醇系以TAXOL™在市面上出售)、多西他赛(docetaxel)、海绵内酯(DDM)、迪克他汀(dictyostatin,DCT)、培洛赛德(Peloruside)A、埃博霉素、埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、埃博霉素E、埃博霉素F、呋喃埃博霉素D、去氧埃博霉素B1、[17]-去氢去氧埃博霉素B、[18]去氢去氧埃博霉素B、C12,13-环丙基-埃博霉素A、C6-C8桥接埃博霉素A、反式-9,10-去氢埃博霉素D、顺式-9,10-去氢埃博霉素D、16-去甲基埃博霉素B、埃博霉素B10、海绵内酯、帕土匹龙(patupilone,EPO-906)、KOS-862、KOS-1584、ZK-EPO、ABJ-789、XAA296A(海绵内酯)、TZT-1027(索利多汀(soblidotin))、ILX-651(盐酸泰丝多汀(tasidotin hydrochloride))、软海绵素(Halichondrin)B、甲磺酸艾日布林(Eribulin mesylate,E-7389)、哈密特林(Hemiasterlin,HTI-286)、E-7974、萨托辛(Cryptophycin)、LY-355703、类美登素免疫偶联物(DM-1)、MKC-1、ABT-751、T1-38067、T-900607、SB-715992(伊斯平斯(ispinesib))、SB-743921、MK-0731、STA-5312、艾榴塞洛素(eleutherobin)、17β-乙酰氧基-2-乙氧基-6-侧氧基-B-均-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇、环链汀(cyclostreptin)、异劳力马来(isolaulimalide)、劳力马来、4-表-7-去羟基-14,16-二去甲基-(+)-海绵内酯及克托赛龙(cryptothilone)1。

[0758] 在期望结合使用本文所述抗CD73抗体治疗或在其之前使异常增殖细胞静止的情形下,亦可向患者施用激素及类固醇(包括合成类似物),例如17a-炔雌醇、乙烯雌酚、睾酮、泼尼松(Prednisone)、氟甲睾酮(Fluoxymesterone)、屈他雄酮丙酸酯(Dromostanolone propionate)、睾内酯(Testolactone)、乙酸甲地孕酮(Megestrolacetate)、甲基泼尼松龙(Methylprednisolone)、甲基-睾酮、泼尼松龙、安西诺隆(Triamcinolone)、氯烯雌醚(Chlorotrianisene)、羟基孕酮、胺鲁米特(Aminoglutethimide)、雌莫司汀(Estramustine)、乙酸甲羟孕酮(Medroxyprogesteroneacetate)、柳菩林(Leuprolide)、氟他胺(Flutamide)、托瑞米芬(Toremifene)、ZOLADEX™。当采用本文所述的方法或组合物时,亦可视需要施用用于调节临床环境中的肿瘤生长或转移的其他药剂,例如抗模拟物。

[0759] 安全且有效地施用化疗剂的方法为本领域技术人员已知。另外,其施用阐述于标准文献中。例如,许多化疗剂的施用阐述于Physicians' Desk Reference (PDR) 例如1996版(Medical Economics公司, Montvale, N. J. 07645-1742, USA)中;其公开内容以引用方式并入本文中。

[0760] 化疗剂和/或辐射疗法可根据本领域所熟知的治疗方案来施用。本领域技术人员将明了,化疗剂和/或辐射疗法的施用可依赖于所治疗疾病以及化疗剂和/或辐射疗法对此

疾病的已知效应而变化。而且,根据本领域技术人员的知识,治疗方案(例如剂量及施用次数)可根据所观察到的所施用治疗剂对患者的效应及根据所观察到的疾病对所施用治疗剂的反应而变化。

[0761] 示例性实施方案

[0762] 1.一种分离的人抗体或其抗原结合部分,其结合至人分化簇73(CD73)且展现以下特性中的一种或多种:

[0763] (a) 抑制CD73酶活性;

[0764] (b) 内化至肿瘤细胞中,或

[0765] (c) 结合至包含人CD73的氨基酸65-83及157-172的构象表位。

[0766] 2.实施方案1的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体以通过脉冲追踪(Pulse Chase)所测量的不超过10min的 $T_{1/2}$ 内化至肿瘤细胞中。

[0767] 3.实施方案1或2的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体以通过BIACORE® SPR分析所测量的约0.1nM至10nM或更小的 K_D 结合至可溶性人CD73。

[0768] 4.前述任一实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体以通过FACS所测量的0.1nM至10nM或更小的 EC_{50} 结合至人CD73。

[0769] 5.前述任一实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体以通过FACS所测量的0.1nM至10nM或更小的 EC_{50} 结合至食蟹猴CD73。

[0770] 6.前述任一实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体结合至人CD73(SEQ ID NO:1)上包括氨基酸残基FTKVQQIRRAEPNVLLLLDA(SEQ ID NO:96)和/或LYLPYKVLPGDEVVG(SEQ ID NO:97)的表位。

[0771] 7.实施方案6的抗体或其抗原结合部分,其中该表位跨越氨基酸残基FTKVQQIRRAEPNVLLLLDA(SEQ ID NO:96)和/或LYLPYKVLPGDEVVG(SEQ ID NO:97)或与其重叠。

[0772] 8.前述任一实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体选自由IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或其变体组成的群。

[0773] 9.一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合至人CD73且包含分别在选自下组的重链及轻链可变区对中的三个重链可变区CDR及三个轻链可变区CDR:

[0774] (a) SEQ ID NO:4及8

[0775] (b) SEQ ID NO:4及12;

[0776] (c) SEQ ID NO:16及20;

[0777] (d) SEQ ID NO:16及24;

[0778] (e) SEQ ID NO:16及28;

[0779] (f) SEQ ID NO:32及36;

[0780] (g) SEQ ID NO:40及44;

[0781] (h) SEQ ID NO:40及48;

[0782] (i) SEQ ID NO:52及56;

[0783] (j) SEQ ID NO:60及64;

[0784] (k) SEQ ID NO:68及72;

[0785] (l) SEQ ID NO:68及76;

- [0786] (m) SEQ ID NO:80及84;
- [0787] (n) SEQ ID NO:88及92;
- [0788] (o) SEQ ID NO:135及8;及
- [0789] (p) SEQ ID NO:135及12。
- [0790] 10. 一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合至人CD73且包含:
- [0791] (a) 分别包含SEQ ID NO:5、6及7的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:9、10及11的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0792] (b) 分别包含SEQ ID NO:5、6及7的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:13、14及15的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0793] (c) 分别包含SEQ ID NO:17、18及19的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:21、22及23的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0794] (d) 分别包含SEQ ID NO:17、18及19的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:25、26及27的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0795] (e) 分别包含SEQ ID NO:17、18及19的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:29、30及31的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0796] (f) 分别包含SEQ ID NO:33、34及35的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:37、38及39的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0797] (g) 分别包含SEQ ID NO:41、42及43的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:45、46及47的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0798] (h) 分别包含SEQ ID NO:41、42及43的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:49、50及51的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0799] (i) 分别包含SEQ ID NO:53、54及55的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:57、58及59的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0800] (j) 分别包含SEQ ID NO:61、62及63的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:65、66及67的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0801] (k) 分别包含SEQ ID NO:69、70及71的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:73、74及75的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0802] (l) 分别包含SEQ ID NO:69、70及71的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:77、78及79的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;
- [0803] (m) 分别包含SEQ ID NO:81、82及83的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:85、86及87的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;或
- [0804] (n) 分别包含SEQ ID NO:89、90及91的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:93、94及95的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列。
- [0805] 11. 实施方案10的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含分别包括SEQ ID NO:5、6及7的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包括SEQ ID NO:9、10及11的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列。
- [0806] 12. 实施方案11的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含分别包括SEQ ID NO:5、6及7的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包括SEQ ID NO:13、14及15的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列。

[0807] 13.一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合至人CD73且包含重链及轻链可变区,其中该重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列: SEQ ID NO:4、16、32、40、52、60、68、80、88及135。

[0808] 14.一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合至人CD73且包含重链及轻链可变区,其中该轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列: SEQ ID NO:8、12、20、24、28、36、44、48、56、64、72、76、84及92。

[0809] 15.一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合至人CD73且包含分别与选自下组的重链及轻链可变区氨基酸序列至少85%相同的重链及轻链可变区:

[0810] (a) SEQ ID NO:4及8

[0811] (b) SEQ ID NO:4及12;

[0812] (c) SEQ ID NO:16及20;

[0813] (d) SEQ ID NO:16及24;

[0814] (e) SEQ ID NO:16及28;

[0815] (f) SEQ ID NO:32及36;

[0816] (g) SEQ ID NO:40及44;

[0817] (h) SEQ ID NO:40及48;

[0818] (i) SEQ ID NO:52及56;

[0819] (j) SEQ ID NO:60及64;

[0820] (k) SEQ ID NO:68及72;

[0821] (l) SEQ ID NO:68及76;

[0822] (m) SEQ ID NO:80及84;

[0823] (n) SEQ ID NO:88及92;

[0824] (o) SEQ ID NO:135及8;及

[0825] (p) SEQ ID NO:135及12。

[0826] 16.实施方案15的抗体或其抗原结合部分,其中这些重链及轻链可变区分别包含与选自由(a) - (p)组成的群的重链及轻链可变区至少90%相同的氨基酸序列。

[0827] 17.实施方案16的抗体或其抗原结合部分,其中这些重链及轻链可变区分别包含与选自由(a) - (p)组成的群的重链及轻链可变区至少95%相同的氨基酸序列。

[0828] 18.实施方案17的抗体或其抗原结合部分,其中这些重链及轻链可变区分别包含选自由(a) - (p)组成的群的重链及轻链可变区。

[0829] 19.实施方案18的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含包括SEQ ID NO:135中所述的氨基酸序列的重链可变区及包括SEQ ID NO:8中所述的氨基酸序列的轻链可变区。

[0830] 20.实施方案18的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含包括SEQ ID NO:135中所述的氨基酸序列的重链可变区及包括SEQ ID NO:12中所述的氨基酸序列的轻链可变区。

[0831] 21.一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其与实施方案1-20中任一者的抗体结合至CD73上相同的表位。

[0832] 22.实施方案9-21中任一者的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体展现以下特性中的任一者:

[0833] (1) 结合至可溶性人CD73,例如以10nM或更小(例如0.01nM至10nM)的 K_D ,例如如通

过BIACORE® SPR分析测量的;

- [0834] (2) 结合至膜结合的人CD73,例如以1nM或更小(例如0.01nM至1nM)的EC₅₀;
- [0835] (3) 结合至食蟹猴CD73,例如结合至膜结合的食蟹猴CD73,例如以10nM或更小(例如0.01nM至10nM)的EC₅₀;
- [0836] (4) 抑制人CD73酶活性,例如以10nM或更小的EC50;
- [0837] (5) 抑制食蟹猴CD73酶活性,例如以10nM或更小的EC50;
- [0838] (6) 抑制体内人CD73酶活性;
- [0839] 诱导或增强T细胞活化而无需多价交联;
- [0840] (7) 内化至细胞中,例如以小于10分钟的T_{1/2};
- [0841] (8) 结合至人CD73上的构象表位,例如氨基酸序列(SEQ ID NO:1)内的包括氨基酸残基FTKVQQIRRAEPNVLALLDA(SEQ ID NO:96)和/或LYLPYKVLPGDEVVG(SEQ ID NO:97)的不连续表位
- [0842] (9) 结合至糖基化人CD73而不结合非糖基化人CD73;及
- [0843] (10) 在任一方向或两个方向上与CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11竞争结合人CD73。
- [0844] 23.一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合至CD73且包含分别与选自下组的重链及轻链序列的氨基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的重链及轻链序列:
- [0845] (a) 分别为SEQ ID NO:100及101;
- [0846] (b) 分别为SEQ ID NO:100及102;
- [0847] (c) 分别为SEQ ID NO:103及104;
- [0848] (d) 分别为SEQ ID NO:103及105;
- [0849] (e) 分别为SEQ ID NO:103及106;
- [0850] (f) 分别为SEQ ID NO:107及108;
- [0851] (g) 分别为SEQ ID NO:109及110;
- [0852] (h) 分别为SEQ ID NO:109及111;
- [0853] (i) 分别为SEQ ID NO:112及113;
- [0854] (j) 分别为SEQ ID NO:114及115;
- [0855] (k) 分别为SEQ ID NO:116及117;
- [0856] (l) 分别为SEQ ID NO:116及118;
- [0857] (m) 分别为SEQ ID NO:119及120;
- [0858] (n) 分别为SEQ ID NO:121及122;
- [0859] (o) 分别为SEQ ID NO:133及101;及
- [0860] (p) 分别为SEQ ID NO:133及102。
- [0861] 24.实施方案23的抗体或其抗原结合部分,其中这些重链及轻链包含选自(a)-(p)组成的群的重链及轻链。
- [0862] 25.实施方案24的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含包括SEQ ID NO:135中所述的氨基酸序列的重链及包括SEQ ID NO:101中所述的氨基酸序列的轻链。

[0863] 26. 实施方案24的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含包括SEQ ID NO:135中所述的氨基酸序列的重链及包括SEQ ID NO:102中所述的氨基酸序列的轻链。

[0864] 27. 实施方案23-26中任一者的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体展现以下特性中的任一者:

[0865] (a) 抑制CD73酶活性;

[0866] (b) 内化至肿瘤细胞中,或

[0867] (c) 结合至包含人CD73的氨基酸65-83及157-172的构象表位。

[0868] 28. 前述任一实施方案的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体结合至食蟹猴CD73。

[0869] 29. 实施方案10-22的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含无效应物(effectorless)Fc。

[0870] 30. 实施方案1-7及9-22的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含按N至C末端的顺序包括人CH1结构域、人铰链结构域、人CH2结构域及人CH3结构域的经修饰的重链恒定区。

[0871] 31. 实施方案30的抗体或其抗原结合部分,其中该经修饰的恒定区包含至少2个不同同型的结构域,所述同型选自IgG1、IgG2、IgG3及IgG4组成的同型的群。

[0872] 32. 实施方案30或31的抗体或其抗原结合部分,其中该经修饰的恒定区包含人IgG2 CH1结构域,且CH2、CH3及铰链结构域中的至少一者不为IgG2同型。

[0873] 33. 实施方案32的抗体或其抗原结合部分,其中该IgG2 CH1结构域包含氨基酸序列

[0874] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV (SEQ ID NO:124)。

[0875] 34. 实施方案30-33中任一者的抗体或其抗原结合部分,其中该经修饰的恒定区包含可减小半胱氨酸结合异质性的人IgG2铰链结构域。

[0876] 35. 实施方案34的抗体或其抗原结合部分,其中该铰链结构域相对于野生型人IgG2铰链结构域(SEQ NO 136)包含氨基酸取代C219。

[0877] 36. 实施方案35的抗体或其抗原结合部分,其中该铰链结构域包含氨基酸序列ERKSCVECPCPAPPVAG (SEQ ID NO:123)。

[0878] 37. 实施方案30-36中任一者的抗体或其抗原结合部分,其中该经修饰恒定区包含降低或消除效应物功能的人IgG1 CH2结构域。

[0879] 38. 实施方案37的抗体或其抗原结合部分,其中该CH2结构域相对于野生型人IgG1 CH2结构域(SEQ ID NO:137)包含氨基酸取代A330S及P331S。

[0880] 39. 实施方案38的抗体或其抗原结合部分,其中该CH2结构域包含氨基酸序列

[0881] APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIKAK (SEQ ID NO:125)。

[0882] 40. 实施方案30-39中任一者的抗体或其抗原结合部分,其中该经修饰的恒定区包含人IgG1 CH3结构域。

[0883] 41. 实施方案40的抗体或其抗原结合部分,其中该CH3结构域包含氨基酸序列

[0884] GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:128)。

- [0885] 42. 实施方案9-29中任一者的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体或其抗原结合部分为人抗体或人源化抗体。
- [0886] 43. 实施方案1-8中任一者的抗体或其抗原结合部分,其中CDR区中的甲硫氨酸残基被替换为不受氧化的氨基酸残基。
- [0887] 44. 一种双特异性分子,其包含连接至具有第二结合特异性的分子的前述任一实施方案的抗体。
- [0888] 45. 一种免疫偶联物,其包含连接至第二种不同药剂的实施方案1-43中任一者的抗体。
- [0889] 46. 一种分离的核酸分子,其编码实施方案1-43中任一者的抗体或其抗原结合部分的重链和/或轻链可变区。
- [0890] 47. 一种表达载体,其包含实施方案46的核酸分子。
- [0891] 48. 一种细胞,其经实施方案47的表达载体转化。
- [0892] 49. 一种组合物,其包含实施方案1-45中任一者的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物,及载体。
- [0893] 50. 一种试剂盒,其包含实施方案1-45中任一者的抗体或其抗原结合部分或双特异性分子或免疫偶联物,及使用说明书。
- [0894] 51. 一种制备抗CD73抗体或其抗原结合部分的方法,其包含在实施方案48的细胞中表达抗体或其抗原结合部分,及自该细胞分离该抗体或其抗原结合部分。
- [0895] 52. 一种降低表达CD73的肿瘤细胞中的腺苷水平的方法,其包含使细胞与实施方案1-45中任一者的抗体、其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物接触,使得腺苷水平降低。
- [0896] 53. 一种刺激有需要的受试者中针对表达CD73的肿瘤细胞的T细胞应答的方法,其包括施用有效量的实施方案1-45中任一者的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物,使得针对肿瘤细胞的T细胞应答被刺激。
- [0897] 54. 一种刺激受试者的免疫应答的方法,其包含向受试者施用实施方案1-45中任一者的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物,使得受试者的免疫应答被刺激。
- [0898] 55. 实施方案54的方法,其中该受试者具有表达CD73的肿瘤细胞,且针对肿瘤细胞的免疫应答被刺激。
- [0899] 56. 一种抑制受试者的表达CD73的肿瘤细胞生长的方法,其包括向受试者施用实施方案1-45中任一者的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物,使得受试者中的肿瘤生长被抑制。
- [0900] 57. 一种治疗癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案1-45中任一者的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物来治疗癌症。
- [0901] 58. 实施方案57的方法,其中癌症选自下组:膀胱癌、乳腺癌、子宫/子宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、食道癌、胃肠癌、胰腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肾癌、头颈癌、肺癌、胃癌、生殖细胞癌、骨癌、肝癌、甲状腺癌、皮肤癌、中枢神经系统新生物、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤及病毒相关的癌症。
- [0902] 59. 实施方案57或58的方法,其中癌症为转移性癌症、难治性癌症或复发性癌症。

[0903] 60. 实施方案53-59中任一者的方法,其进一步包括施用一或多种其他治疗剂。

[0904] 61. 实施方案60的方法,其中另一治疗剂为免疫强化分子(例如PD-1拮抗剂、CTLA-4拮抗剂、LAG-3拮抗剂)、抗CD39抗体或抗A2AR抗体。

[0905] 62. 一种检测样品中人CD73的存在的方法,其包括使该样品与实施方案1-45中任一者的抗体或其抗原结合部分在允许在抗体或其抗原结合部分与CD73之间形成复合物的条件下接触,及检测复合物的形成。

[0906] 通过以下实施例进一步说明本发明,这些实施例不应理解为进一步限制本发明。本申请通篇中所引用的所有图及所有参考文献、GenBank序列、专利及公开专利申请之内容皆以引用方式明确并入本文中。具体而言,PCT公布WO 09/045957、WO 09/073533、WO 09/073546、WO 09/054863及PCT/US2013/072918及美国专利公布第2011/0150892号的公开内容皆以引用方式明确并入本文中。

实施例

[0907] 实施例1:人抗CD73抗体的产生

[0908] 在HuMAb®转基因小鼠(“HuMAb”系Medarex, Inc., Princeton, New Jersey的商标)及KM小鼠(KM小鼠®品系含有SC20转染色体,如PCT公布WO 02/43478中所述)的Hco7、Hco27、Hco20、Hco12、Hco17及Hc2品系中产生人抗人CD73单克隆抗体。HC2/KCo27 HuMAb小鼠及KM小鼠系如美国专利第5,770,429号及第5,545,806号中所述来产生,这些专利的全部公开内容皆以引用方式并入本文中。

[0909] 使用不同的免疫策略(不同抗原、不同剂量、持续时间、施用途径(足垫(fp)、腹膜内(ip)及皮下(sc)及佐剂(CFA/IFA、Ribi及抗体)等)来免疫小鼠,包括转基因小鼠的多个基因型(例如KM、Hco7、Hco27、Hco20、Hco12、Hco17及Hc2)。自小鼠实施融合并筛选,并自这些融合物鉴定抗体。进一步表征后分离了尤其受关注的抗体,包括称为11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4-1、10D2-1、10D2-2、11A6-1、24H2-1、5F8-1、5F8-2、6E11-1及7A11-1的抗体。表7(下文)提供每一抗体的重链的IgG同型及异型以及轻链的该类型。仅轻链不同的抗体由虚线后的不同数字表示。例如,11F11-1具有与11F11-2相同的重链,但11F11-1具有轻链VK1,而11F11-2具有轻链VK2。除非另有说明,否则基于表中抗体的VH区的重组抗体具有主要轻链。

[0910] 表7:

[0911]

克隆	同型	主要轻链	其他表达轻链
11F11	IgG2	VK2	VK1
4C3	IgG1za	VK1	VK2、VK3
4D4	IgG2	VK1	
10D2	IgG4	VK2	VK1
11A6	IgG1za	VK1	
24H2	IgG4	VK1	
5F8	IgG1za	VK1	VK2
6E11	IgG1za	VK1	

7A11	IgG1za	VK1	
------	--------	-----	--

[0912] 每一抗体的重链及轻链的全长序列、VH及VL结构域及CDR的氨基酸及核苷酸序列提供于序列列表及表31中。VH及VL氨基酸序列亦提供于图1A至17B中,且多种抗体的VH与VL氨基酸序列的比对提供于图31(CDR序列以粗体表示)中。

[0913] 实施例2:可变区及同型变化形式中的氨基酸取代

[0914] 通过在以下氨基酸残基处引入一或多个突变来突变抗体11F11的VH区的框架区(显示周围氨基酸且加下划线处为突变氨基酸):T25(框架突变;…RLSCATSGFTF…)、L52(CDR2突变;…WVAVILYDGSN…)、G54(CDR2突变;…VILYDGSNKYY…)及V94(框架突变;…AEDTAVYYCAR…)。构建体的名称及其中每一者中的取代列示于表8中:

[0915] 表8.

抗体名称	来源抗体	取代
CD73.3	4C3	V94A
[0916] CD73.4	11F11	T25A
CD73.5		T25S
CD73.6		T25A、G54S
CD73.7		T25S、G54S
CD73.8		T25A、L52W、G54S
[0917] CD73.9		T25S、L52W、G54S
CD73.10		T25A、L52W、G54E
CD73.11*	4D4	A25、W52、E54

[0918] *CD73.11即为4D4,且在分离时即含有这些氨基酸残基。为比较的目的将其列示于该表中。

[0919] 抗体11F11及4D4的恒定区亦被修饰,修饰的方式是将其切换成具有C219S取代的IgG2恒定区(CH1、铰链、CH2及CH3) (“IgG2CS”;SEQ ID NO:267)、具有取代L234A、L235E、G237A、A330S及P331S的无效应物IgG1恒定区 (“IgG1.1f”;SEQ ID NO:268)或含有IgG2的CH1及铰链(具有C219S)及IgG1的CH2及CH3(具有A330S/P331S)的无效应物IgG1/IgG2杂合恒定区 (“IgG2CS-IgG1.1f”或“IgG2C219S-IgG1.1f”;SEQ ID NO:169)。所制造的构建体列示于表9中。

[0920] 表9.

抗体名称	来源抗体	VH取代	恒定区	抗体的名称
[0921] CD73.4	11F11	T25A	IgG2CS	CD73.4-IgG2CS
CD73.4		T25A	IgG2CS-IgG1.1f	CD73.4-IgG2CS IgG1.1f
CD73.6		T25A、G54S	IgG2CS-IgG1.1f	CD73.6-IgG2CS IgG1.1f
CD73.8		T25A、L52W、G54S	IgG2CS-IgG1.1f	CD73.8-IgG2CS IgG1.1f
CD73.10		T25A、L52W、G54E	IgG2CS-IgG1.1f	CD73.10-IgG2CS IgG1.1f
CD73.10		T25A、L52W、G54E	IgG1.1f	CD73.10- IgG1.1f
CD73.10		T25A、L52W、G54E	IgG2CS	CD73.10-IgG2CS
[0922]		G54E		
CD73.11	4D4	A25、W52、E54	IgG2CS	CD73.11-IgG2CS

[0923] CD73.4-IgG2CS IgG1.1f的氨基酸序列显示于图18中 (SEQ ID NO:189)。

[0924] 如下制造Ab CD73.3-CD73.11。将轻链VK2 (SEQ ID NO:102) 用于源自11F11的抗体 (CD73.4、CD73.6、CD73.8及CD73.10)。在HEK293-6E细胞中表达重链及轻链且在转染后5天收获培养基。

[0925] 经由SPR测量构建体与人Fc γ R的结合。hCD64及hCD32a-H131对IgG1.1及IgG2分子的结合数据与针对不同Fc的预期值一致。IgG1.1f是最惰性的Fc。IgG2及IgG2-C219S显示典型的FcR对IgG2结合。如所预期的，IgG2-C219S-G1.1f的数据提示比野生型IgG1或IgG2显著较弱的结合，但比与IgG1.1f增加的结合。IgG2-C219S-G1.1f具有较弱的hCD32a-H131结合 (K_D 为2.3 μ M)，且与所有其他Fc γ R的结合亲和力小于5 μ M。IgG2-C219S-G1.1f与食蟹猴Fc γ R的结合亲和力大于5 μ M。IgG2-C219S-G1.1f与人FcRn的结合的SPR分析显示pH依赖性结合 (在pH 6较强，在pH 7.4较弱结合并快速解离)。

[0926] 发现重组制备物经常缺少重链的C末端Lys。例如，Ab CD73.4-IgG2-C219S-G1.1f的97%的重链缺少C末端赖氨酸。某些制备物在重链的N末端Q (谷氨酰胺) 具有焦-Q。例如，Ab CD73.4-IgG2-C219S-G1.1f重链的94%的N末端谷氨酰胺为焦-Q。

[0927] 实施例3:抗CD73抗体的结合特征

[0928] A. 表面等离子共振 (SPR)

[0929] 使用Biacore T100仪器 (GE Healthcare)，在25 $^{\circ}$ C通过表面等离子共振 (SPR) 研究CD73结合动力学及亲和力。

[0930] 一种实验模式测试hCD73的N末端结构域 (由人CD73的残基26-336组成；称为N-hCD73) 与在固定蛋白质A表面上捕获的抗体的结合。对于这些实验，在0.01M HEPES (pH

7.4)、0.15M NaCl、3mM EDTA、0.005%v/v tween 20的运行缓冲液中,利用标准乙基(二甲基氨基环丙基)碳化二亚胺(EDC)/N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)化学,结合乙醇胺封闭,将蛋白质A(Pierce)以3000-4000RU的密度固定于CM5传感器芯片(GE Healthcare)的流动池1-4上。通过以下实施动力学实验:首先以10 μ l/min使用30s接触时间捕获蛋白质A表面上的抗体(5-10 μ g/ml),并以30 μ l/min的流速使用180s缔合时间及360s解离时间结合600nM、200nM、66.7nM、22.2nM、7.4nM及2.5nM N-hCD73-his。用于动力学实验的运行缓冲液为10mM磷酸钠、130mM氯化钠、0.05% tween 20, pH 7.1。在以30 μ l/min的流速使用两个30s脉冲的10mM甘氨酸(pH 1.5)的每一循环后使表面再生。感应图数据扣除零浓度响应值(double referenced),且然后使用Biacore T100评估软件v2.0.4拟合至1:1Langmuir模型,以确定缔合速率常数(k_a)、解离速率常数(k_d)及平衡解离常数(KD)。

[0931] 结果显示于表10中。该表编集了来自不同实验的数据。对于显示两组或更多个组数值的抗体而言,每一组对应于在一个单独实验中所获得的数据。

[0932] 表10.

[0933] 在25 $^{\circ}$ C下CD73 mAb与N-hCD73-his结合(hCD73(26-336)His)的动力学

mAb	Fc	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
11F11	IgG2	2.6E+05	4.2E-04	1.6
		2.9 E+05	1.6 E-04	0.56
4C3	IgG1	2.2E+04	2.4E-03	110
		2.4 E+04	2.2 E-03	92
4D4	IgG2	8.2E+04	7.7E-04	9.4
		7.9 E+04	4.9 E-04	6.2
10D2	IgG4	6.1E+05	9.5E-04	1.6
11A6	IgG1	5.5E+04	7.6E-03	140
1H9	IgG1	3.3E+05	9.3E-04	2.8
24H2	IgG4	2.3E+05	3.2E-03	14
5F8	IgG1	1.5E+05	6.0E-03	41
6E11	IgG1	5.7E+04	1.4E-03	25
7A11	IgG1	8.8E+05	3.8E-04	0.43
CD73.4	IgG1.1f	4.2 E+05	3.9 E-04	0.92
CD73.4	IgG2-C219S	2.9 E+05	1.6 E-04	0.55
		2.8 E+05	3.3 E-04	1.2
		2.9 E+05	3.7 E-04	1.3
		3.5 E+05	4.4 E-04	1.2

[0934]	CD73.4	IgG2-C219S-IgG1.1f	3.1 E+05	3.5 E-04	1.1
			3.3 E+05	1.4 E-04	0.43
			3.1 E+05	1.3 E-04	0.42
			3.2 E+05	1.5 E-04	0.47
			3.1 E+05	4.1 E-04	1.4
			2.7 E+05	3.8 E-04	1.4
			3.0 E+05	4.1 E-04	1.4
			3.1 E+05	4.2 E-04	1.3
			3.2 E+05	4.3 E-04	1.3
			2.9 E+05	4.0 E-04	1.4
	CD73.10	IgG1.1f	2.7 E+05	1.3 E-03	4.7
	CD73.10	IgG2-C219S	2.2 E+05	1.4 E-03	6.2
			2.2 E+05	1.8 E-03	8.3
CD73.10	IgG2-C219S-IgG1.1f	2.4 E+05	1.4 E-03	5.7	
		2.3 E+05	1.60E-03	6.8	
CD73.3	IgG1.1f	1.6 E+04	3.6 E-03	220	
CD73.11	IgG2-C219S	8.0 E+04	2.8 E-04	3.5	
		7.9 E+04	5.1 E-04	6.5	
CD73.6	IgG1.1f	3.7 E+05	2.5 E-04	0.68	
CD73.6	IgG2-C219S-IgG1.1f	3.0 E+05	2.2 E-04	0.72	

[0935] 该表中的 K_D 为单价 K_D ,即抗体与人CD73的N末端部分的结合的 K_D ,其为单价。

[0936] G54S突变得到了耐受,而且似乎稍微增加了亲和力,虽然其去除了所预测的DG异构化位点。L52W突变似乎导致亲和力减小约10倍。4D4变体具有独特的CDR3序列及不同动力学(与11F11分子相比较缓慢的缔合)。

[0937] CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f的来自10个实验的平均 K_D 为 1.1 ± 0.4 nM。相对于11F11的T25A突变并不影响亲和力。

[0938] 结果显示所有抗CD73抗体均以良好亲和力结合人CD73,且具有缓慢的解离速率。

[0939] 结合研究的结果指示,在将突变引入11F11、4C3或4D4中,或经过同型切换后,结合活性得以维持,尽管一些抗体具有相对于原始抗体(即11F11、4C3或4D4)降低的亲和力。具体而言,CD73.10(T25A、L52W、G54E)具有快于CD73.4(T25A)或CD73.11(4D4)的解离速率。所有IgG2分子的比较指示,11F11及CD73.4(11F11-T25A)具有最高的单价CD73亲和力($KD=$

1.1nM \pm 0.4nM)。CD73.10(11F11-T25A、L52W、G54E)的CD73亲和力为11F11或CD73.4的CD73亲和力的约1/10。这表明L52W或/和G54E当与其他11F11序列组合时可降低CD73亲和力。4D4及CD73.11具有与CD73.10(KD约5nM)相当的亲和力,但具有不同的动力学。据信4C3表位包括CD73的N及C结构域的区域,因此一个分离的N结构域的KD较弱(KD=100-200nM)。

[0940] 亦研究了CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f与食蟹猴CD73的结合。使用Biacore T100仪器(GE Healthcare),在25°C下通过表面等离子共振(SPR)比较了CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f结合食蟹猴CD73的特异性与结合人CD73的特异性。测试了人CD73的全长细胞外结构域(由连接有His标签的人CD73的的残基27-547组成,称为hCD73-his)或食蟹猴CD73的全长细胞外结构域(由由连接有His标签的食蟹猴CD73的残基27-547组成,称为cy-CD73-his)与被捕捉在固定化蛋白A表面上的抗体的结合。对于这些实验,在0.01M HEPES pH 7.4、0.15M NaCl、3mM EDTA、0.005%v/v tween 20的运行缓冲液中,使用标准乙基(二甲基氨基环丙基)碳化二亚胺(EDC)/N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)化学,结合乙醇胺封闭,将蛋白A(Pierce)以3000-4000RU的密度固定于CM5传感器芯片(GE Healthcare)的流动池1-4上。通过以下方式实施实验:首先以10 μ l/min使用30s接触时间捕获蛋白A表面上的抗体(5-10 μ g/ml),然后以30 μ l/min的流速、180s缔合时间及360s解离时间结合600nM、200nM、66.7nM、22.2nM、7.4nM及2.5nM hCD73-his或食蟹猴-CD73-his。这些实验的运行缓冲液为10mM磷酸钠、130mM氯化钠、0.05% tween 20, pH 7.1。在以30 μ l/min的流速使用两个30s脉冲的10mM甘氨酸(pH 1.5)的每一循环后使表面再生。

[0941] 图19中所显示的结果指示,CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f以相似的亲和力及动力学结合食蟹猴CD73和人CD73。CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f以小于1nM的KD结合至全长人CD73二聚体和食蟹猴CD73二聚体。未观察到CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f对小鼠或大鼠CD73的显著交叉反应性。

[0942] 亦通过SPR评估11F11抗体的分离的Fab片段的动力学及亲和力。在这些实验中,使用EDC/NHS将鼠类抗6 \times His抗体的Fab结构域以约3000RU的密度固定于CM5传感器芯片上。以10 μ l/min使用30s接触时间,将全长hCD73-his以10RU密度捕获至Fc2上(1 μ g/ml hCD73-his),40RU密度至Fc3上(5 μ g/ml hCD73-his)及160RU密度至Fc4上(20 μ g/ml hCD73-his)。然后,在10mM磷酸钠、130mM氯化钠、0.05% tween 20的运行缓冲液(pH 7.1)中,以30 μ l/min使用180s缔合时间、600s解离时间测试11F11 Fab片段(自胃蛋白酶切割的L-半胱氨酸还原的11F11抗体纯化)在400nM、135nM、44.4nM、14.8nM、4.9nM、1.7nM、0.55nM下的结合。以30 μ l/min的流速使用两个15s脉冲的10mM甘氨酸(pH 2.0)的每一循环后使表面再生。感应图数据扣除零浓度响应值,且然后使用Biacore T100评估软件v2.0.4拟合至1:1Langmuir模型,以确定缔合速率常数(k_a)、解离速率常数(k_d)及平衡解离常数(K_D)。结果显示于下表11中。

[0943] 表11.

[0944] 在25°C下11F11-Fab与hCD73-his表面结合的动力学

[0945]	hCD73-his 表面密度 (RU)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)
	10	1.2E+06	8.7E-04	0.73
	40	1.2E+06	8.7E-04	0.73
	160	1.1E+06	8.5E-04	0.77

[0946] 因此,结果显示11F11 Fab片段具有针对hCD73的高亲和力(K_D 约0.74nM)。

[0947] B. CD73抗体与CD73阳性细胞的结合

[0948] 使用Ca1u6(内源表达CD73;人肺腺癌细胞系)、DMS114(CD73阴性;人小细胞肺癌细胞系)、CHO-食蟹猴CD73(经食蟹猴CD73转染)及CHO-K1(食蟹猴CD73阴性)细胞上的CD73抗体、使用Alexa Fluor® 647山羊抗人IgG(H+L)作为第二抗体(Invitrogen目录编号A-21445)、使用以下方法产生滴定结合曲线:

[0949] 将100000个细胞平铺于100 μ L PBS+2%FBS/孔中,且封闭20min。使用U形底96深孔板,按照下表12的规定合并多个体积的抗体及PBS+2%FBS。

[0950] 表12.

[0951]	克隆	[原液] (mg/mL)	[染色剂] (mg/ml)	抗体体 积 (μ L)	TM 体 积 (μ L)
	11F11	3.70	0.020	2.92	537.1
	CD73.10-IgG1.1f	1.3	0.020	8.31	531.7
	CD73.10-IgG2	1	0.020	10.80	529.2
	CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f	1	0.020	1-/80	529.2
	CD73.4-IgG2	2.3	0.020	4.70	535.3
	CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f	2	0.020	5.40	534.6
	CD73.4-IgG1.1f	2.3	0.020	4.70	535.3

[0952] 通过将1/6体积(90 μ L)稀释于450 μ L PBS+2%FBS中来实施8点连续稀释。将细胞板在1500rpm下旋转沉降5分钟。板的每一孔中加入100 μ L经稀释的抗体。在所有其他孔中添加100 μ L PBS+2%FBS。将板在冰上染色45min,在1500rpm下旋转沉降5min且在200 μ L PBS+2%FBS/孔中洗涤两次。将已加有未偶联抗体的孔,加上每种细胞系一个未染色的孔,重悬浮于100 μ L APC抗人第二抗体(20 μ g/mL)中。所有其他孔中加入100 μ L PBS+2%FBS,且在冰上染色45min。在1500rpm下将板旋转沉降5min且在200 μ L PBS+2%FBS/孔中洗涤。将板再洗涤,重悬浮于200 μ L/孔的溶于PBS的2%FBS中,然后运行样品。

[0953] 图20A1、20A2、20B1、20B2、20C1、20C2、20D1、20D2及表13中所显示的结果指示,所有CD73抗体均可结合天然表达CD73的细胞(Ca1u6细胞)及经转染以表达食蟹猴CD73的CHO细胞,但这些抗体不结合不表达CD73的细胞(DMS114及CHO-K1)。对每一抗体获得的结合的EC50显示于表13中。

[0954] 表13.

抗体	EC50 nM	EC50 nM
	Calu6	CHO- 食蟹猴 CD73
11F11	0.78	0.58
[0955] CD73.10-IgG1.1f	0.64	0.67
CD73.10-IgG2	0.85	1.24
CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f	0.85	1.27
CD73.4-IgG2	0.49	0.34
CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f	0.53	0.51
CD73.4-IgG1.1f	0.43	0.45

[0956] CD73.4-IgG2-IgG1.1f与人肿瘤细胞系的结合的EC50为0.5nM(范围为0.3nM至0.67nM)。CD73.4-IgG2-IgG1.1f与食蟹猴CD73转染的CHO细胞的结合的EC50为0.3nM(范围为0.1nM至0.5nM)。

[0957] 亦测定了CD73.4抗体与人B细胞及T细胞的结合。自Immunosciences, BMS获得来自两个供体(D316与D329)的人血液。使用Lympholyte-H细胞分离梯度介质分离外周血单个核细胞(PBMC)。将PBMC与经连续稀释的FITC标记的CD73.4-IgG2、CD73.4-IgG2-IgG1.1f或CD73.4-IgG1.1f抗体一起温育,并使用荧光染料标记的针对CD3及CD20的抗体来识别T细胞及B细胞。汇集来自两个供体的细胞用于未经染色及FMO(荧光补偿对照)对照样品。图20E及F及表14中所显示的结果指示这些抗体特异性结合至人B及T细胞。

[0958] 表14: CD73抗体与B及T细胞的结合的IC50

	IC50 (nM)	IC50 (nM)
	B细胞	T细胞
[0959] D316 mAb-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f	0.1648	0.1829
D316 mAb-CD73.4-IgG2	0.1588	0.1799
D316 mAb-CD73.4-IgG1.1f	0.0994	0.1263
D329 mAb-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f	0.1454	0.2406
D329 mAb-CD73.4-IgG2	0.07766	0.1348
D329 mAb-CD73.4-IgG1.1f	0.1356	0.2248

[0960] 实施例4: 抗CD73抗体的生物物理特征

[0961] A. 大小排阻层析耦联在线多角度光散射检测器 (SEC-MALS)

[0962] 通过大小排阻层析耦联在线多角度光散射检测器 (SEC-MALS) 来检查CD73 mAb的寡聚状态。在连接至Prominence Shimadzu UFLC的Shodex PROTEIN KW-803柱上实施等度

分离,缓冲液含有200mM K_2HPO_4 、150mM NaCl (pH 6.8) 且含有0.02%叠氮化钠(经0.1 μ m过滤),以0.5mL/min运行。使用SIL-20AC Prominence Shimadzu自动上样器将样品注射至柱上,且自串联连接的三个在线检测器获得数据:Prominence SPD-20AD二极体阵列UV/vis分光光度计,其后为Wyatt miniDAWNTMTREOS多角度光散射检测器,再后为Wyatt Optilab T-rEX折射率检测器。收集数据(如下表15中所显示)且使用Astra (Wyatt) 及Labsolutions (Shimadzu) 软件分析。结果显示于表15中。

[0963] B. 差示扫描量热 (DSC)

[0964] 使用MicroCal Capillary DSC仪器 (GE Healthcare) 来测定CD73 mAb的热稳定性。以PBS (pH 7.1) 中的0.5-0.75mg/ml的浓度分析抗体。为稳定DSC仪器基线且获得一致的热历程,在样品分析之前记录仅有缓冲液的样品池及参照池二者中的多次扫描。样品扫描在样品池中含有mAb,在参照池中含有PBS (pH 7.1)。所有扫描自10 $^{\circ}$ C-110 $^{\circ}$ C以60 $^{\circ}$ C/hr的扫描速率运行,使用5分钟循环前恒温时段,且没有循环后恒温时段。使用MicroCal Origin Cap DSC分析软件分析数据(如下表15中所显示)。自样品-缓冲液数据扣除适宜的缓冲液-缓冲液空白扫描,且通过将数据拟合至非2态模型来确定转变中点温度(T_m)值。结果显示于表15中。T_{m1}、T_{m2}及T_{m3}为抗体中不同结构域的T_m。

[0965] 表15. SEC-MALS及DSC

mAb	Fc	SEC HMW%	SEC 单体%	SEC LMW%	MALS质量(主峰/单体)	DSC T _{开始} ($^{\circ}$ C)	DSC T _{m1} ($^{\circ}$ C)	DSC T _{m2} ($^{\circ}$ C)	DSC T _{m3} ($^{\circ}$ C)
7A11		0.5	98.5	0.5	146.3	56.0	64.8	70.2	82.8
6E11		2.1	97.6	0.1	145.2	55.0	62.3	72.0	83.3
11F11		0.8	99.2	0.0	143.3	64.0	73.3	78.0	
5F8		2.3	97.7	0.0	143.8	59.0	68.7	82.7	
4C3		0.9	94.4	4.5	142.7	60.0	66.9	71.2	82.7
11A6		4.8	94.0	0.0	143.2	61.0	66.0	71.4	82.1
10D2		1.1	98.8	0.0	141.4	61.0	67.7	77.1	
24H2		0.0	100.0	0.0	142.4	62.0	71.7	76.9	79.8
4D4		3.2	96.8	0.0	144.2	62.0	71.7	77.0	79.9
CD73.4	IgG1.1f		98.2	1.8	140.4	59	65.5	81.2	
CD73.4	IgG2-C219S					60	72.9	77.5	
CD73.4	IgG2-C219S-IgG1.1f	0.4	99.6		141.5	59	68.4	78.3	
CD73.10	IgG1.1f	0.4	99.6		135.9	55	64.2	78.2	
CD73.10	IgG2-C219S		100		152	61	73.2	77.0	
CD73.10	IgG2-C219S-IgG1.1f		100		139.5	61	70.4	76.5	84.1
CD73.3	IgG1.1f	0.6	99.4		146.1	56	64.8	75.0	83.4
CD73.11	IgG2-C219S					61	73.4	77.9	
CD73.6	IgG1.1f	0.2	99.7	0.0	142.0	58	64.2	79.7	
CD73.6	IgG2-C219S-IgG1.1f	0.3	99.7	0.1	142.3	60	70.1	77.4	84.6

[0968] 结果显示所有抗体几乎都是单体且稳定。

[0969] 实施例5:抗CD73 Ab对酶活性的抑制

[0970] A. 珠子结合的CD73酶活性的抑制

[0971] 为评价抗CD73抗体对结合于珠子的CD73的酶活性的抑制,使用以下材料及方法:

[0972] 材料

- [0973] TM缓冲液:25mM Tris、5mM MgCl₂于水中
- [0974] 0.5mM磷酸钠缓冲液,pH 8.0
- [0975] 洗涤缓冲液(10mL 0.5mM磷酸钠,pH 8.0;10mL 5M NaCl;34mL水;10μL Tween-20)
- [0976] 腺苷5'-单磷酸二钠盐,Sigma目录编号01930-%G,300mM于TM缓冲液中
- [0977] 腺苷5'-三磷酸二钠盐水合物,Sigma目录编号A6419-1G,100mM于TM缓冲液中
- [0978] rhCD73,0.781mg/mL
- [0979] 食蟹猴CD73,Sino Biological Inc目录编号90192-C08H
- [0980] his标签磁珠,Invitrogen目录编号10103D
- [0981] CellTiter-Glo®发光细胞活力测定,Promega目录编号G7572
- [0982] mAb0,一种不结合CD73的不相关抗体
- [0983] 方法
- [0984] 通过按照表16的规定合并多个体积并稀释3倍(将225μL转移至450μL TM缓冲液中)来实施表16中所列示抗CD73抗体的6点连续稀释(最大浓度为10μg/mL)。具有IgG2铰链的所有抗体皆含有C219S突变。
- [0985] 表16.

克隆	[原液] (mg/mL)	[Stim] (mg/mL)	Vol Ab(μL)	Vol TM(μL)
mAbO	5.38	0.010	1.25	673.7
F3713.11F11.F3.A4	3.70	0.010	1.82	673.2
[0986] mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f	1.3	0.010	5.19	669.8
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2	1	0.010	6.75	668.3
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f	1	0.010	6.75	668.3
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2	2.3	0.010	2.93	672.1
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f	2	0.010	3.38	671.6
mAb-CD73.4-Vh-IgG1.1f	2.3	0.010	2.93	672.1

[0987] 在微量离心管中的1mL磷酸钠缓冲液中洗涤磁珠(2μL珠子/样品)。用磁铁将珠子拉下且重悬浮于400μL TM缓冲液中。对于每一种CD73:在一根单独的管中,合并CD73(75ng/样品)与TM以使体积达到400μL。准备第三管用于空白珠子(不含CD73)。合并珠子悬浮液与rhCD73溶液,并在室温下在振荡器上混合5min。用磁铁将珠子拉下且在1mL洗涤缓冲液中洗涤珠子。用磁铁将珠子拉下且重悬浮于TM缓冲液(40μL/样品)中。将珠子转移至PCR 96孔板(40μL/孔)。将200μL/孔经连续稀释的CD73 HuMab添加至板中且充分混合。在室温下将板温育30min。制备400μM ATP(8×)及1.2mM AMP(8×)各400uL。各取650μL以制备4×AMP/ATP原液混合物。将珠子拉下且用200μL TM缓冲液/孔洗涤两次。将珠子再拉下且重悬浮于30μL TM缓冲液中。将30μL珠子转移至96孔黑色板。添加10μL 4×AMP/ATP原液(最终浓度为150μM AMP/50μM ATP)且混合。以40μL体积添加对照孔(最终浓度为150μM AMP和/或50μM ATP)。在37°C下将板温育15min。

[0988] 结果显示于图21A1、21A2、21B1及21B2及表17中。

[0989] 表17:

	mAB	Fc	EC50 (nM)
[0990]	11F11	IgG2	3.98
	4C3	IgG1	3.63
	4D4	IgG2	5.31
	10D2	IgG1	6.94

[0991]	11A6	IgG1	3.12
	24H2	IgG1	4.18
	5F8	IgG1	5.76
	6E11	IgG1	3.71
	7A11	IgG1	2.86
	CD73.4	IgG1.1f	3.25
	CD73.4	IgG2-C219S	2.72
	CD73.4	IgG2-C219S-IgG1.1f	2.97
	CD73.10	IgG1.1f	4.69
	CD73.10	IgG2-C219S	7.54
CD73.10	IgG2-C219S-IgG1.1f	4.84	

[0992] 食蟹猴CD73的酶抑制结果陈述于表18中。

[0993] 表18:

	mAB	Fc	EC50 (nM)
[0994]	CD73.4	IgG1.1f	7.123
	CD73.4	IgG2-C219S	3.658
	CD73.4	IgG2-C219S-IgG1.1f	4.572
	CD73.10	IgG1.1f	10.2
	CD73.10	IgG2-C219S	8.783
	CD73.10	IgG2-C219S-IgG1.1f	9.935

[0995] 结果显示抗体剂量依赖性地抑制人CD73的酶活性。在重组人CD73酶抑制测定中, CD73.4.IgG2-C219S-IgG1.1f的EC50为2.97(范围为2.9nM至3.1nM)。在重组食蟹猴CD73酶抑制测定中,CD73.4.IgG2-C219S-IgG1.1f的EC50为3.7(范围为1.6nM至12.6nM)。可见,所测试的所有针对CD73的抗体皆抑制了结合于珠子的人CD73及食蟹猴CD73酶活性。

[0996] B.Ca1u6细胞中CD73酶活性的抑制

[0997] 此实施例描述在用抗CD73抗体处理后,对Ca1u6(CD73阳性)及DMS-114(CD73阴性)细胞评价AMP的CD73去磷酸化。

[0998] 材料:

[0999] CD73抗体;参见下表

[1000] Mab0对照抗体,5.38mg/mL

[1001] TM缓冲液:25mM Tris、5mM MgCl₂于水中

[1002] 腺苷5'-单磷酸二钠盐,Sigma目录编号01930-5G,300mM于TM缓冲液中

[1003] 腺苷5'-三磷酸二钠盐水合物,Sigma目录编号A6419-1G,100mM于TM缓冲液中

[1004] rhCD73,0.781mg/mL

[1005] CellTiter-Glo®发光细胞活力测定, Promega目录编号G7572

[1006] 方法:

[1007] 通过在U形底96孔板中按照下面表19的规定合并多个体积的纯化抗体与PBS来连续稀释抗体。对抗体实施6点连续稀释(最大浓度为25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 300 μL)及5倍稀释(将60 μL 转移至240 μL PBS中)。具有IgG2铰链的所有抗体皆含有C219S突变。

[1008] 表19.

克隆	浓度(mg/mL)	抗体浓度(μL)	PBS浓度(μL)
mAbO	5.38	1.39	298.6
F3713.11F11.F3.A4	3.70	2.03	298.0
[1009] mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f	1.3	5.77	294.2
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2	1	7.50	292.5
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f	1	7.50	292.5
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2	2.3	3.26	296.7
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f	2	3.75	296.3
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f	2.3	3.26	296.7

[1010] 用Versene收获细胞且计数。播种平板, 在1500rpm旋转沉降5min, 然后重悬浮于100 μL 经连续稀释的抗体中。所有其他孔重悬浮于100 μL PBS中。在37 $^{\circ}\text{C}$ 温育20min。在TM缓冲液中制备15mL 180 μM AMP原液。

[1011] 在1500rpm将板旋转沉降5min且用200 μL PBS/孔洗涤一次。将板再旋转沉降且重悬浮于100 μL AMP中。所有其他孔重悬浮于100 μL TM缓冲液中。将细胞与AMP一起在37 $^{\circ}\text{C}$ 温育60min。制备7.5mL ATP在TM缓冲液中的60 μM 原液。在1500rpm将板旋转沉降5min后, 将50 μL 上清液转移至黑色96孔板。添加50 μL ATP。以75ng/孔添加rhCD73至某些孔中作为阳性对照。未加入rhCD73的孔使用TM缓冲液补足至100 μL 。最终浓度为90 μM AMP:30 μM ATP。在37 $^{\circ}\text{C}$ 下温育15min。对于CellTiterGlo测定(其检测ATP), 每孔添加100 μL 后读板。

[1012] 结果如图22A1、22A2、22B1、22B2及表20中所示, 其显示, 抗CD73抗体在人CD73阳性Calu6细胞中可抑制AMP的去磷酸化(或减少AMP加工), 但在CD73阴性DMS114细胞中没有效果。CD73.4-IgG2S-IgG1.1f抗体在人肿瘤细胞系Calu6中阻断内源细胞CD73的EC₅₀为0.39nM(范围为0.31nM至0.48nM)。在NCI-H292(粘液表皮样癌细胞系)及SK-MEL-24(人黑色素瘤细胞系)细胞中重复这些实验且结果相似(表20)。

[1013] 表20:

抗体	EC50 结合 Calu6 ¹ (nM)	EC50 酶抑制 ² (nM)	EC50 Calu6 抑制 ³ (nM)	EC50 SKMEL24 抑制 ³ (nM)	EC50 H292抑 制 ³ (nM)
11F11	0.78	3.980	0.70	3.15	0.81
4C3	2.00	3.63	3.43	13.29	4.48
4D4	0.82	5.31			
11A6	1.93	3.12	2.21		
5F8	11.65	5.76	8.10	110.19	13.46
7A11	0.35	2.86	0.95	3.72	1.31
[1014] 24H2		4.18			
10D2		6.94			
6E11	0.63	3.71	1.54	3.43	1.34
CD73.4-IgG2CS	0.49	2.72	0.34		
CD73.4-IgG1.1f	0.43	3.25	0.37		
CD73.4-IgG2S-IgG1.1f	0.53	2.97	0.39		
CD73.10- IgG2S-IgG1.1f	0.85	4.84	0.77		
CD73.10-IgG1.1f	0.64	4.69	0.77		
CD73.10- IgG2S	0.85	7.54	0.84		

[1015] ¹对具有内源CD73表达的Calu6细胞的结合滴定。在2-6个独立实验中测试抗体,示出了平均值。

[1016] ²来自此实施例的部分A的数据。在1-5个独立实验中测试抗体,示出了平均值。

[1017] ³抑制所指示的细胞系中的细胞CD73活性。在2-4个独立实验中测试抗体,且指示平均值。

[1018] C. 在双重细胞系cAMP分析中CD73酶活性的抑制

[1019] 均相时间解析荧光 (HTRF) cAMP分析

[1020] 用含有0.2% BSA的PBS缓冲液连续稀释CD73抗体,且以5 μ l/孔平铺于384孔白底浅孔微孔板 (proxiplate) (PerkinElmer, Waltham, MA) 中。收获Calu-6细胞且将其重悬浮于含有0.2% BSA的PBS中,然后将5 μ l细胞 (300个细胞/孔) 添加至板中。在37 $^{\circ}$ C 5% CO₂及95%湿度下将细胞与抗体一起温育10分钟,然后添加5 μ l/孔80mM AMP。在37 $^{\circ}$ C下将细胞与AMP再一起温育30分钟。在此期间,收获HEK293/A2AR细胞且在含有0.2% BSA的PBS中将其稀释至40万/ml。将它们以5 μ l/孔添加至测定平板中且在37 $^{\circ}$ C下继续温育1小时。根据制造商的说明书,使用均相时间解析荧光 (HTRF) HiRange cAMP检测试剂盒 (Cisbio, Bedford, MA) 通过添加溶解缓冲液中的10 μ l/孔cAMP偶联的d2及10 μ l/孔钒穴状化合物偶联的抗cAMP抗体来实施HTRF分析。将板在室温下温育60分钟,且使用EnVision酶标仪 (PerkinElmer, Waltham, MA) 读取荧光共振能量转移 (FRET) 信号 (665nm及615nm)。FRET信号作为665nm (受体) 与615nm (供体) 通道的信号的比率且乘以10,000来计算。测量IC₅₀及Ymax。通过与100nM剂量的11F11比较来确定Ymax作为内部最大值。所有计算值作为与该对照 (设定为100%) 相比的抑制百分比来确定。

[1021] 表21中所显示的结果指示,在这项利用细胞系共培养系统的cAMP测定中,各抗

CD73 mAb展示了不同的功效及效能。所有抗体皆显示一定程度的腺苷产生减少,且对大多数被筛选的抗体而言抑制程度相似。对11F11、11A6、4C3及5F8可见最大抑制。

[1022] 表21:

物质	IC50 (nM)	Ymax
APCP	1.29	97
11A6	4.87	84
5F8	13.17	80
4C3	9.02	80
11F11	0.75	76
7A11	0.95	45

[1024] 亦使用11F11 Fab及F(ab')₂实施了酶抑制测定。结果示于图22C中,结果显示,使用F(ab')₂片段发生了酶抑制,但使用Fab片段未发生酶抑制。由此可见,11F11酶抑制不需要Fc区,但需要二价性。

[1025] 亦使用上述cAMP测定确定了包含表26中所显示的不同重链恒定区的CD73.4抗体的Ca1u6细胞中的酶抑制。结果以EC50及抑制水平对背景("S:B")表示,提供于表28的最后两行中。这些结果指示所有CD73.4抗体皆抑制了Ca1u6细胞中的人CD73酶活性。

[1026] D. CD73酶活性抑制的时程

[1027] 亦通过LC/MS/MS评估腺苷产生来评估酶活性抑制的时程。将Ca1u6细胞与11F11或4C3一起温育30分钟、2小时或4小时,然后添加50μM AMP,然后通过LC/MS/MS使用标准方法评估腺苷产生。

[1028] 质谱条件(Xevo TQ-S):

[1029] 仪器:Xevo TQ-S(具有Waters 2777C)

调谐 = CD73_adenosine_MRM_tune2.ipr	
离子化:(+) ESI	去溶剂化温度(°C): 500
毛细管(kV): 0.9	去溶剂化气体(L/Hr): 1000
进样锥(V): 参见下文	进样锥气体(L/Hr): 150
离子源补偿电压(V): 50	雾化器(巴): 7.0
LM解析度1: 2.81	HM解析度1: 15.00
LM解析度2: 2.93	HM解析度2: 15.00
离子能量1: 0.4	离子能量2: 0.9
碰撞气体流速(mL/min): 0.15	碰撞: 参见下文
将最先0.5 min的样品转至废液	
Waters Xevo TQ-S	序列号: WAA021

[1031] 结果如图22D中所示,其表明,温育时间在30min时间点的确产生了影响,且11F11的抑制比4C3的抑制更快。尽管两种抗体在后来时间点达到了相等的抑制,但11F11抗体更

快地抑制细胞中的CD73酶活性。

[1032] 实施例6:抗体介导的CD73内化

[1033] 在两个不同测定中测量抗CD73抗体介导的CD73内化。

[1034] A. 高含量内化测定 (2小时固定时间分析)

[1035] 使用抗CD73抗体,通过评估抗体温育2小时后的细胞表达来测试Ca1u6细胞中的抗CD73抗体依赖性CD73内化。将20 μ l完全培养基(含有10%热失活胎牛血清的Gibco RPMI培养基1640)中的细胞(2,000个细胞/孔)铺于384BD Falcon板中,然后使其在37 $^{\circ}$ C 5%CO₂及95%湿度下生长过夜。用含有0.2%BSA的PBS缓冲液连续稀释抗CD73抗体,且以5 μ l/孔添加至细胞板中。在37 $^{\circ}$ C 5%CO₂及95%湿度下将细胞与抗体一起温育2小时,然后用PBS缓冲液洗涤一次。然后将甲醛(最终为PBS中的4%)以20 μ l/孔添加至细胞板中,且在室温下将板温育10分钟。此后,抽吸出所有液体且用30 μ l PBS将细胞洗涤一次。将检测抗体(2.5 μ g/孔抗CD73 Ab CD73.10.IgG2C219S)以15 μ g/孔添加至固定细胞板中。在4 $^{\circ}$ C下将细胞温育过夜。在第二天,用PBS缓冲液将板洗涤两次,然后添加含有Alexa-488山羊抗人及DAPI的第二抗体,在室温下染色1小时。在PBS缓冲液中洗涤3次后,在ArrayscanVti (Cellomics, Pittsburgh,PA)上将板成像。测量IC₅₀及Ymax。Ymax通过与作为内部最大值的100nM剂量的11F11进行比较来测定。所有计算值作为与该对照(设定为100%)相比的内化百分比来确定。

[1036] 结果提供于表22中。

[1037] 表22:

mAb	恒定区	表位仓	EC50 (nM)	Ymax
11F11	IgG2	1	0.58	98
4C3	IgG1	2	ND	NA
4D4	IgG2	1	0.38	104
10D2	IgG1	1	ND	29
11A6	IgG1	1	ND	NA
[1038] 24H2	IgG1	1	8.2	51
5F8	IgG1	2	ND	NA
6E11	IgG1	1	ND	NA
7A11	IgG1	1	2.59	50
CD73.4	IgG2-C219S-IgG1.1f	1	1.2	97
CD73.10	IgG1.1f	1	6.18	64
CD73.10	IgG2-C219S	1	0.67	99
CD73.10	IgG2-C219S-IgG1.1f	1	0.87	99

[1039] ND=未检测到

[1040] NA=不适用

[1041] 因此,结果指示在表达人CD73的细胞系Ca1u6中由CD73.4.IgG2-C219S-IgG1.1f介导的CD73内化的EC50为1.2nM,且该细胞系中的最大内化水平为97.5%。

[1042] 亦使用11F11 Fab及F(ab')₂实施内化测定。图22C中所显示的结果指示使用F

(ab')₂片段发生了内化,但使用Fab片段未发生内化。因此,Fc区并非11F11内化所必需。

[1043] 实施动力学内化研究来评价内化速率。将20 μ l完全培养基(含有10%热失活胎牛血清的Gibco RPMI培养基1640)中的细胞(2,000个细胞/孔)平铺于384BD Falcon板中,然后使其在37 $^{\circ}$ C 5%CO₂及95%湿度下生长过夜。用含有0.2%BSA的PBS缓冲液将CD73抗体稀释至10 μ g/ml且将5 μ l/孔添加至细胞板中。在37 $^{\circ}$ C下将细胞与抗体一起温育0-2小时时程,然后用PBS缓冲液洗涤一次。随后在室温下用甲醛(最终为PBS中的4%)将细胞固定10分钟,且然后用30 μ l PBS洗涤一次。用含有0.2%BSA的PBS缓冲液稀释检测抗体(2.5 μ g/孔抗CD73 Ab CD73.10.IgG2C219S),且将15 μ l/孔添加至固定细胞板中。在4 $^{\circ}$ C下将板温育过夜。在第二天,在PBS缓冲液中洗涤3次后,添加第二抗体Alexa488-山羊抗人与DAPI。在室温下将细胞染色60分钟,洗涤3次后,使用ArrayscanVti (Cellomics,Pittsburgh,PA)获取影像。结果提供于图23A-23D及表23及24中。表24中的值源自图23A-D中所显示的数据。

[1044] 表23:

细胞系	细胞类型	11F11(IgG2) T _{1/2} (min)	6E11 1T _{1/2} (min)	CD73.10.IgG1.1f T _{1/2} (min)
Calu6	人肺腺癌	3.9	60.9	14.4
HCC44	非小细胞肺癌	3.3	27.9	23.5
H2030	非小细胞肺癌	3.3	40.3	18.3
H647	非小细胞肺癌	45.7	N/A	N/A
H2228	非小细胞肺癌	10.9	36.5	35.7
HCC15	非小细胞肺癌	2.2	84.4	37.9
SKLU1	肺腺癌	6.8	18.0	17.2
SKMES1	黑色素瘤	2.2	62.8	32.3
SW900	鳞状细胞肺癌	10.3	94.9	43.4

[1047] 表24:CD73抗体在4种人细胞系中的T_{1/2}及内化%

	H228细胞		HCC15细胞		Calu6细胞		H2030细胞	
	T _{1/2} min	内化%						
CD73.11-IgG2CS	-	-	-	-	4.1	89	4.6	85
CD73.10-IgG2CS	9.7	93	2.6	91	3.0	91	3.3	85
CD73.10-IgG2CS-IgG1.1f	9.4	92	3.0	91	3.1	91	4.3	87
CD73.4-IgG2CS								
[1048] CD73.10-IgG1.1f	13.8	94	3.1	94	6.5	88	3.7	89
CD73.10-IgG1.1f	35.7	33	37.9	71	14.4	63	18.3	67
CD73.3-IgG1.1f								
	16.5	-47	>240	38	111.4	79	>120	27
11F11	10.9	96	2.2	94	3.9	87	3.3	90
4C3	7.6	-48	141.5	28	0.6	-6	>120	-34
6E11	36.5	13	84.4	64	107.4	68	40.32	51

[1049] 结果指示仓1抗体 (11F11及其衍生物CD73.4及CD73.10) 显示良好的内化EC₅₀及最大值 (97.5%), 尽管某些抗体的内化程度大于其他抗体。11F11活性最大且在数分钟内内化, 在30分钟内达到平台, 而6E11 (亦为仓1抗体, IgG1) 内化较缓慢, 在约1小时内达到平台 (图23A-D)。仓2抗体 (5F8及4C3) 未显著内化。另外, IgG2铰链及CH1结构域的存在增强了内化的速度及程度。此趋势在若干细胞系中都有观察到 (图23A-D及表24)。

[1050] B. 通过流式细胞术测量的内化

[1051] 亦通过流式细胞术测试抗CD73抗体介导的CD73内化。在冰上将所指示细胞与10μg/mL标示的抗体一起温育30分钟, 洗涤若干次, 且转移至37℃持续所指示时间。在所指示的温育时间后同时收获细胞。再次用第一抗体 (与初始温育所使用相同的抗体) 对细胞染色, 然后用抗人第二抗体染色。然后通过流式细胞术分析细胞的CD73表达。

[1052] 结果如图23E及表25中所示, 其与上述内化测定中所获得的结果相符, 表明具有IgG2铰链及CH1的所有抗体皆诱导了快速且完全的内化。CD73水平在洗出后22小时后保持较低, 表明该内化是可持续的。

[1053] 在NCI-H292细胞系中获得图23F及表25中所显示的类似结果, 其中在温育时间期间 (未洗出) 将抗体维持在培养物中。而且, 这些数据指示内源CD73的快速且显著之内化及下调的维持。

[1054] 亦使用人SNU-C1 (结肠癌细胞系) 及NCI-H1437 (非小细胞肺癌细胞系) 细胞实施了内化测定。结果如图23I及J及表25中所示, 亦指示快速内化, 在5小时内达到最大水平, 且CD73.4.IgG2-C219S-IgG1.1f的最大内化水平在SNU-C1中为约50%, 对于NCI-H1437细胞则为60%。图23G及H显示在Calu6及NCI-H292细胞中CD73.4.IgG2-C219S-IgG1.1f内化的相似动力学。对于显示内化CD73%的图表, 如下获得此数值:

$$[1055] \quad \text{内化的CD73\%} = 100 - \left(\frac{MFI_{t=x} - MFI_{\text{背景}}}{MFI_{t=0} - MFI_{\text{背景}}} \times 100 \right)$$

[1056] 其中对于每一抗体, MFI_{t=x}为给定时间点的MFI, MFI_{t=0}为t=0时的最大荧光,

MFI_{背景}为仅第二抗体的MFI。

[1057] 表25:在若干细胞系中抗体介导的CD73内化的EC₅₀

	Calu6		NCI-H292		SNU-C1		SNU-C1 (未洗涤)		NCI-H1437		NCI-H1437 (未洗涤)	
	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)
[1058] mAb-CD 73.4-IgG 2-IgG1.1 f	76.8	0.5661	77.64	0.2633	48.96	0.4954	38.39	1.025	63.12	0.3164	62.78	0.3418
mAb-CD 73.4-IgG 2	75.59	0.6003	78.42	0.2766	-	-	-	-	-	-	-	-
mAb-CD 73.4-IgG 1.1f	44.99	1.737	51.49	0.2087	30.58	0.9915	33.16	2.33	49.76	0.4915	49.95	0.5384

[1059] 在Calu6及H292细胞中实施其他内化测定以进一步区分同型对内化的作用。如上文所述实施内化测定(无抗体洗出步骤的方案),且在温育时间全程中将表26中所显示的不同杂合同型的抗体以10μg/mL维持在培养物中。

[1060] 表26:经测试具有CD73.4的可变区的恒定区:

[1061] 构建体	恒定区的	描述
	SEQ ID NO	
IgG1f	267	野生型IgG1f

	IgG1.1f	272	标准惰性IgG1.1f
	IgG2.3	268	IgG2 A形式(C219S)
	IgG2.5	271	IgG2 B形式(C131S)
	IgG2.3G1-KH	270	IgG2.3的CH1、上铰链及下铰链/上部CH2 , 其他全部为IgG1f
	IgG2.5G1-KH	279	IgG2.5的CH1、上铰链及下铰链/上部CH2 , 其他全部为IgG1f
	IgG2.3G1-AY	269	IgG2.3的CH1及上铰链, 其他全部为IgG1f
	IgG2.5G1-AY	278	IgG2.5的CH1及上铰链, 其他全部为IgG1f
	IgG1-G2.3G1-KH	282	IgG1的CH1、IgG2.3之上铰链及下铰链/上 部CH2, 其他全部为IgG1f
[1062]	IgG1-G2.3G1-AY	281	IgG1的CH1、IgG2.3之上铰链, 其他全部 为IgG1f
	IgG2.3G1.1f-KH	273	IgG2.3的CH1、上铰链及下铰链/上部CH2 , 其他全部为IgG1.1f
	IgG2.5G1.1f-KH	277	IgG2.5的CH1、上铰链及下铰链/上部CH2 , 其他全部为IgG1.1f
	IgG1-deltaTHT	274	IgG1, 其中自铰链去除THT序列
	IgG2.3-plusTHT	275	IgG2.3, 其中铰链中添加THT序列(来自 IgG1)
	IgG2.5-plusTHT	280	IgG2.5, 其中铰链中添加THT序列(来自 IgG1)
	IgG2.3-plusGGG	276	IgG2.3, 其中铰链中添加柔性GGG序列

[1063] 显示每一构建体的Fc γ R结合如预期的那样,即Fc γ R结合是由下铰链/CH2区驱动的。

[1064] 结果显示于图23K、L、M及表27及28中。表27中所示的数据是使用与实施例6B中所述相同的方案生成的。表28中所示的数据是使用与实施例6A中所述相同的方案生成的。

[1065] 表27:在Ca1u6及NCI-292细胞中抗体介导的CD73内化的Y_{max}及T_{1/2}

	Calu6		NCI-H292	
	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)	Ymax (%)	T _{1/2} (hr)
mAb-CD73.4-IgG1f/LC-11F11-Vk2	55.72	0.8452	73.05	0.5014
mAb-CD73.4-IgG2.3G1-AY-pTT5-SP	85.07	0.3326	90.25	0.272
mAb-CD73.4-IgG2.3G1-KH	81.62	0.3962	91.61	0.2801
mAb-CD73.4-G1-G2.3-G1-AY	72.7	0.4229	84.51	0.3083
mAb-CD73.4-IgG1-deltaTHT	69.27	0.5652	83.63	0.3441
mAb-CD73.4-G1-G2.3-G1-KH	65.67	0.5674	83.29	0.343
mAb-CD73.4-IgG2.3-plusTHT	81.19	0.3551	91.41	0.2935
mAb-CD73.4-IgG2.3-plusGGG	81.72	0.3355	91.6	0.2712
mAb-CD73.4-IgG2.5	78.98	0.3485	89.56	0.3057
mAb-CD73.4-IgG2.5G1.1f-KH	79.63	0.3527	90.86	0.2993
mAb-CD73.4-IgG2.5G1-AY	81.91	0.2901	91.3	0.2452
mAb-CD73.4-IgG2.5G1-KH	76	0.2837	90.75	0.256
mAb-CD73.4-IgG2.5plusTHT/LC	80.15	0.2869	89.6	0.2565
mAb-CD73.4-IgG2-C219S/LC	82.35	0.3725	88.91	0.2866
mAb-CD73.4-IgG2-C219S/LC	82.54	0.3639	87.66	0.2845
mAb-CD73.4-IgG1.1f+K/LC	57.07	1.519	70.4	0.4969
mAb-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f	80.98	0.3508	90.35	0.2764

[1066] 表28:在Ca1u6细胞中具有不同恒定区的CD73.4的内化及酶抑制特征

	CD73_mAb_克隆	内化		CD73抑制	
		最大	速度	EC50 (nM)	S:B
1	CD73.4-IgG1f/LC-11F11-Vk2	+	+	2.01	2
2	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.3G1-AY-pTT5-SP5	+++	+++	2.37	56
3	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.3G1-KH	+++	+++	1.70	52
4	CD73.4-Vh-hHC-G1-G2.3-G1-AY	++	++	0.38	6
5	CD73.4-Vh-hHC-G1-G2.3-G1-KH	++	++	0.63	3
6	CD73.4-Vh-hHC-IgG1-deltaTHT	++	+++	0.31	6
7	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.3-plusTHT	+++	+++	1.54	33
8	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.3-plusGGG	+++	+++	1.26	26
9	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.5	+++	+++	2.17	51
10	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.5G1.1f-KH	++	+++	0.87	45
11	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.5G1-AY	+++	+++	0.43	92
12	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.5G1-KH	+++	+++	0.44	42
13	CD73.4-Vh-hHC-IgG2.5plusTHT/LC	+++	+++	0.90	44
14	CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S/LC	+++	+++	1.56	28
15	CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S/LC	+++	+++	1.78	41
16	CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f+K/LC	+	+	0.70	2
17	CD73.4-Vh-hHC-IgG2C219S-IgG1.1f	+++	+++	1.28	12

[1067] 图23K、L及M及表27及28指示,具有IgG2同型的铰链及CH1结构域的抗体驱动CD73内化的效率最高,而具有IgG1铰链及CH1结构域的抗体对应于图中的下方曲线,即较低内化程度。另外,仅具有来自IgG2的铰链的抗体与人IgG1铰链相比具有增加的内化。因此,具备IgG2同型的铰链及CH1结构域的抗体相对于具备IgG1同型的抗体具有较优异的内化特征。

[1070] 由此可见,依赖于所测试的细胞系,抗CD73抗体mAb-CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f诱导

了快速的内化。内化的T1/2介于数分钟至不到1小时范围。所测试的大多数细胞系的T1/2不到10分钟。对于一些细胞系诱导了几乎完全的内化,且所测试的所有细胞系的表面CD73表达皆减少至少50%,该减少通常到5小时为止(在一些情况下短得多)达到最大水平。

[1071] SEC-MALS和DLS数据表明,hCD73-his与含有IgG2铰链和CH1区的抗体(IgG2-C219S或IgG2-C219S-IgG1.1f)形成的复合物比与含有IgG1和CHI1区的抗体(IgG1.1f)形成的复合物更大。

[1072] 实施例7:在异种移植物动物模型中肿瘤的CD73酶抑制

[1073] 在生长7天后用CD73.10-IgG1.1、CD73.10-IgG2CS或CD73.10-IgG2CS-IgG1.1治疗带有皮下人Ca1u6肿瘤的小鼠。以10mg/kg IP投用抗体。在抗体施用后第1天、第2天、第3天及第7天收获肿瘤,包埋于OCT中且快速冷冻于冷异戊烷中。将经OCT包埋的肿瘤切割成5-6 μ m切片且在室温下干燥过夜。使用冷10%磷酸盐缓冲的福尔马林及丙酮的1:1混合物将肿瘤切片固定2.5min,然后在室温下在含有2mM CaCl₂及0.25M蔗糖的50mM Tris-马来酸盐缓冲液(pH 7.4)中预温育1小时。1小时后,去除预温育缓冲液且更换为补充有5mM MnCl₂、2mM Pb(NO₃)₂、2.5%葡聚糖T200、2.5mM左旋咪唑及1mM AMP的相同缓冲液。在37°C下实施1h的酶反应。用DI水冲洗后,将切片与1%(NH₄)₂S一起温育正好1min,然后在DI水中快速冲洗。使用苏木精对切片对比染色,脱水且用基于二甲苯的固定介质固定。棕色指示活性CD73的存在,而缺少棕色则指示CD73酶活性被抗体抑制。

[1074] 结果指示CD73.10-IgG1.1、CD73.10-IgG2CS及CD73.10-IgG2CS-IgG1.1抑制体内CD73酶活性。经CD73.10-IgG2CS-IgG1.1抗体处理的小鼠的肿瘤的代表性染色切片显示于图24A-E中。经另两种抗体处理的小鼠的肿瘤的染色切片相似。CD73的抑制程度与抗体的血清水平相关。因此,在第3日实例中观察到的稍高的CD73活性水平与低于第7日实例的抗体血清水平相关。

[1075] 对携带皮下人SNUC1结肠腺癌来源的异种移植肿瘤且经抗CD73抗体CD73.4IgG2CS-IgG1.1f处理的小鼠实施了与上文所述类似的实验。在第0天,用CD73.4IgG2CS-IgG1.1f以1mg/kg、3mg/kg及10mg/kg IP处理具有SNUC1肿瘤的小鼠。在投药后24h、48h、72h、96h及168h收获肿瘤。如上文所述实施CD73酶抑制分析。使用Image Pro Premier软件(Media Cybernetics)实施棕色染色的量化。

[1076] 结果示于图24F的图中,其显示,在投用抗CD73抗体的动物中,与对照抗体处理的小鼠相时,CD73活性显著降低,表明所有三种浓度下抗体对CD73酶的强烈抑制。由此可见,抗CD73抗体CD73.4CS-IgG1.1f可高效地抑制体内CD73酶活性。亦在4T1同基因肿瘤模型中确定了抗CD73抗体的CD73抑制的动力学。在4T1肿瘤细胞注射后第7天注射TY/23(大鼠抗小鼠CD73抗体)或大鼠IgG对照(10mg/kg)。在抗体处理后第1天、第2天、第3天、第6天及第7天收集肿瘤、脾、全血及血清。如上文所述在来自所指明的天数的切片中测量CD73活性的抑制。代表性肿瘤切片显示于图25A及B中。这些数据指示TY/23抑制体内CD73活性。

[1077] 实施例8:表位分仓及基于流式细胞术的交叉阻断

[1078] 使用Octet RED仪器(Pall Fortebio)在25°C下通过Biolayer Interferometry (BLI)实施表位分仓研究。对于这些研究,使用90-180s负载期将20-30 μ g/ml hCD73-his捕获在抗his传感器上。通过允许给定抗体(mAb1)结合至hCD73-his表面达180s、然后立即暴露于第二抗体溶液(mAb2)180s来评估抗体竞争。比较预结合mAb1后mAb2的结合信号与不

存在竞争时mAb2的结合信号,以确定mAb1及mAb2是否竞争结合hCD73-his表面。对多对mAb以两种顺序(mAb1然后mAb2,及mAb2然后mAb1)实施这些实验,以确立竞争概况及表位仓(如下表29中所概述)。

[1079] 如表29中所显示,表位分仓分析揭示了2个表位仓。

[1080] 表29.

[1081]

抗体	仓1	仓2
7A11	X	
6E11	X	
11F11	X	
5F8		X
4C3		X
11A6		X

[1082] 还对抗体进行了基于流式细胞术的交叉阻断。使用一组经荧光标记的抗体及第二组未经标记抗体如下实施实验:对每孔接种100000个NCI-H292细胞。将板旋转沉降且将细胞重悬浮于每孔100 μ L的2%FBS/PBS溶液中。在冰上将细胞封闭20min。将2%FBS/PBS溶液中的未经标记的抗体,如指示的,添加至每个孔中。将板旋转沉降,且将细胞重悬浮于100 μ L/孔偶联至FITC的经稀释的经标记抗体(10 μ g/mL)、即4C3或11F11中。将6个孔细胞在没有抗体的条件下温育,且仅将其重悬浮于100 μ L2%FBS/PBS溶液中(用于对照)。然后在冰上将细胞温育30min。用2%FBS/PBS溶液将细胞洗涤两次且将样品重悬浮于140 μ L2%FBS/PBS溶液中,并在FacsCalibur流式细胞仪(Becton Dickinson)上分析。

[1083] 基于流式细胞术的交叉阻断的结果示于图26A及B中,这些结构确认了上述的SPR表位分仓数据。例如,7A11与11F11竞争,但4C3不与11F11竞争。

[1084] 实施例11:通过HDX的表位定位

[1085] 此实施例阐述使用HDX-MS来鉴定人CD73上结合至CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f的表位。

[1086] 氢/氘交换质谱(HDX-MS)方法通过监测蛋白质骨架酰胺氢原子(脯氨酸除外)的氘交换的速率及程度来探测溶液中的蛋白质构象及构象动力学。HDX的交换程度取决于蛋白质溶剂可及性及氢键,且HDX上蛋白质的质量增加可通过MS精确测量。当此技术与酶消化配合时,可以解析肽水平上的结构特征,为将表面暴露的肽与内部折叠的肽区分开提供可能。在表位定位实验中,对抗原及抗原/mAb复合物平行实施氘标记及后续骤停实验,然后进行在线胃蛋白酶消化、肽分离及MS分析。

[1087] 在通过HDX-MS定位CD73.4-IgG2-CS-IgG1.1f在CD73中的表位之前,实施非氘化实验以产生重组人全长ECD二聚体CD73(12 μ M)及重组人CD73及CD73 mAb的蛋白质复合物(1:1摩尔比,对于CD73 mAb为12 μ M)的共同胃蛋白酶解肽的列表,达到全长ECD CD73的88%的序列覆盖率。在HDX-MS实验中,将5 μ L CD73(SEQ ID N0:99)或CD73.4-IgG2-CS-IgG1.1f mAb与CD73稀释至55 μ L D₂O缓冲液(10mM磷酸盐缓冲液、D₂O, pD 7.0)中,以在室温下起始标记反应。所用CD73蛋白为具有SEQ ID N0:99的糖基化全长二聚体hCD73(亦显示于下文中)。反应持续不同时间:20sec、1min、10min及240min。到每一标记反应时段结束时,通过添加骤停缓冲液(含有4M GdnCl及0.4M TCEP的100mM磷酸盐缓冲液, pH 2.5, 1:1, v/v)来骤停反应,且

将50 μ L骤停后的样品注射至Waters HDX-MS系统中用于分析。在CD73 mAb不存在/存在下监测常见胃蛋白酶解肽的氘摄取水平。

[1088] 所用的CD73蛋白具有包含SEQ ID NO:99的氨基酸序列。

[1089] 对CD73中的CD73 mAb的HDX-MS测量指示,CD73.4-IgG2-CS-IgG1.1f mAb识别包含CD73的N末端区域中的两个肽区域的不连续表位:

[1090] 肽区域1(65-83):FTKVQQIRRAEPNVLDDA(SEQ ID NO:96)

[1091] 肽区域2(157-172):LYLPYKVLPGDEVVG(SEQ ID NO:97)

[1092] 相互作用的三维视图(图27B)显示这两个区域在几何学上接近。相互作用的详细图显示于图27A中。

[1093] 实施例12:结合至CD73的11F11的晶体结构

[1094] 此实施例阐述结合于CD73(26-336)His的11F11的Fab'的晶体结构。

[1095] 使用标准方案自经瞬时转染的HEK-293E细胞纯化CD73(26-336)His,且照原样使用,或用PNGase F处理去糖基化并浓缩至1.2mg/ml。使用标准方案通过胃蛋白酶消化11F11制备抗体11F11 Fab',且浓缩至1.1mg/ml。

[1096] 通过在4 $^{\circ}$ C下将等体积的去糖基化hCD73(26-336)His及11F11 Fab'温育过夜形成复合物,通过使用GE Superdex 200 26/60柱纯化,且使用10k MWC0旋转浓缩器浓缩至9.5mg/ml。

[1097] 在坐滴蒸汽扩散实验中使晶体生长,液滴为与0.25 μ L储藏溶液混合的0.25 μ L蛋白质。设定超过7100个结晶实验。初始晶体引子小约10 μ m。优化的晶体的大小为200-300 μ m。结晶优化包括筛选:添加剂、清洁剂、沉淀剂、pH、温度及缓冲液类型。允许晶体形成的条件如下:储藏溶液由34%聚丙二醇P400、0.1M Na/K PO₄(pH 6.5)及15 μ M CYMAL-7组成;在室温下设定结晶实验且然后置于4 $^{\circ}$ C下温育;并在4 $^{\circ}$ C下温育7天。仅有糖基化CD73蛋白观察到晶体形成。

[1098] 自结晶滴直接收获晶体且将其直接置于液体N₂中。筛选超过100个晶体以供内部(in-house)衍射。

[1099] 在具有Rayonix MX-33HS高速CCD检测器的SER-CAT束线22ID上使用小束、极小减弱及螺旋数据收集来收集数据。在4.1 \AA 、3.8 \AA 、3.5 \AA 及最后3.05 \AA 收集数据集。该数据,使用例程HKL2000(Otwinowski Z.,Minor W.,Methods in Enzymology 276,307-326(1997))处理并缩放后,为96%完整,解析度达到3.04 \AA 。

[1100] 使用BLAST(Altschul等人(1990)“Basic local alignment search tool.”J.Mol.Biol.215:403-410)检索,在RCSB蛋白质数据库中发现CD73 N末端结构域及Fc及Fv结构域的最接近模型以用于分子替代检索:CD73模型来自PDB条目4H1S(Heuts等人,Chembiochem.2012年1月5日;13(16):2384-91)。

[1101] 使用这些模型作为PHASER(McCoy等人,J.Appl.Cryst.(2007).40,658-674)分子替代检索中的起始模型。CD73检索在不对称单元中找到了5个分子。保持CD73固定,利用重链检索模型的检索在不对称单元中找到了2个分子。保持CD73及重链固定,使用轻链的第三PHASER检索亦在不对称单元中找到了2个分子。通过叠加五个CD73并使重链与轻链匹配,自这些部分解中构建出五个完整复合物的复合模型。用此作为起始模型精修BUSTER(Bricogne等人(2011)BUSTER 2.11.6版.Cambridge,United Kingdom:Global Phasing

Ltd) 精修。

[1102] 该模型已经过再拟合且改变了氨基酸,以反映11F11序列。该模型经过了大量的人工建模和精修。进行了总共五个BUSTER循环以完成精修。27,484个蛋白质原子及24个溶剂分子的最终R-因子为20.59% (自由R因子=24.58%)。

[1103] 复合物的晶体结构的代表图列示于图28A-D中。

[1104] 该晶体结构显示,所有相互作用,除一种以外,均来自CDR区中的残基,且大多数相互作用来自VH结构域,另外两种相互作用来自VL结构域(图28A)。人CD73及11F11 Fab' 的相互作用残基显示于表30中。

[1105] 表30.

[1106]

CD73残基	相互作用	11F11重链		11F11轻链	
		残基	距离(Å)	残基	距离(Å)
Phe-65	VDW			Ser-30	4.0
				Ser-31	3.5
				Trp-32	3.8
Gln-69	VDW			Trp-32	3.9
Arg-73	VDW			Ser-53	3.8
Asn-106	VDW	Tyr-100	3.6		
Ala-107				Trp-32	3.7
Arg-109	H键	Pro-100A	2.8	Tyr-91	3.0
	VDW	Tyr-100	3.4	Trp-32	3.5
				Asn-92	3.5
Tyr-100	H键	Tyr-100	3.0		

[1107]

Lys-136	VDW	Trp-99	3.3		
		Tyr-100	3.6		
Phe-137	VDW	Trp-99	3.6		
		Tyr-100	3.3		
Pro-138	VDW	Trp-99	3.4		
Lys-162	盐键	Asp-53	2.8		
	VDW	Tyr-52A	3.2		
		Trp-99	3.8		
Leu-164	VDW	Tyr-52A	3.6		
Pro-165	VDW	Asn-31	3.2		
		Tyr-52A	3.6		
		Ser-97	3.5		
Gly-167	H键	Asn-31	2.7		
	VDW	Tyr-32	3.7		
Asp-168	H键	Thr-28	2.9		
	VDW	Asn-31	3.3		
		Phe-27	3.4		
Glu-169	H键	Asn-31	2.9		
Val-170	VDW	Asn-31	3.5		
Ser-319	H键			Ser-67	2.7
				Gly-68	3.0
	VDW			Ser-30	3.8
				Ser-67	3.8
Ile-320	VDW			Ser-30	4.0

[1108] 一个基于两个CD73 (NDT) /11F11复合物叠加在CD73二聚体 (PDB条目4H1S) 之上的复合结构的模型提示,11F11结合至CD73上远离二聚体界面的表面,这提示Fab将不干扰二

聚体形成。

[1109] 对CD73/11F11复合物的HDX-MS定位及X射线结果的比较显示它们基本上一致,表明在CD73上的表位(65-83及157-172)相似。然而,X射线结构显示在Met-105至Asp-111(包括与Arg-109及Tyr-110的H键)、Lys-135至Pro-139及Asp-317至Ile-320(包括与Ser-319的H键)的区域中有额外的相互作用(小于6Å)。

[1110] 实施例11:不同铰链/Fc对抗体/CD73复合物大小的影响

[1111] 如上述实施例中所显示,具有IgG2铰链及CH1的抗CD73抗体与具有IgG1铰链的相同抗体相比,可更好地抑制细胞上的CD73酶活性且更好地内化。基于此观察结果,以及IgG2铰链比IgG1铰链更硬的事实,提出这样的假说,即在抗原与具有IgG2铰链的抗体之间形成的复合物相对于与具有IgG1铰链的抗体形成的复合物更大。实施以下实验来分析此假说。

[1112] 通过SEC-MALS及DLS检查溶液中CD73/抗体复合物的结构及寡聚状态。对于这些研究,以不同摩尔比混合含有IgG1或IgG2恒定区的抗体与如下所述的重组蛋白,该重组蛋白包含:带C末端多组氨酸标签的人CD73全长细胞外结构域(人CD73的氨基酸残基26-546,称为“hCD73-his”)或对应于人CD73的N末端结构域的片段(氨基酸残基26-336,称为“N-hCD73-his”)。

[1113] 通过耦联在线多角度光散射检测器(SEC-MALS)的大小排阻层析来检查CD73/抗体复合物的寡聚状态。在连接至Prominence Shimadzu UFLC的Shodex PROTEIN KW-803柱上实施等度分离,缓冲液含有200mM K_2HPO_4 、150mM NaCl (pH 6.8)且含有0.02%叠氮化钠(经0.1 μ m过滤),以0.5mL/min。使用SIL-20AC Prominence Shimadzu自动上样器将样品注射至柱中,且自串联连接的三个在线检测器获得数据:Prominence SPD-20AD二极管阵列UV/vis分光光度计,其后为Wyatt miniDAWN™TREOS多角度光散射检测器,然后为Wyatt Optilab T-rEX折射率检测器。收集数据并使用Astra(Wyatt)及Labsolutions(Shimadzu)软件分析。

[1114] 在Wyatt DynaPro酶标仪上25°C下对384孔板实施动态光散射(DLS)研究。实验参数为:每次测量20次获取,每次5s,且测量以一式四份记录,报告平均值及标准偏差。使用Dynamics软件(Wyatt Technologies)中的“正则化”算法拟合强度自相关函数。

[1115] SEC-MALS及DLS的汇总提供于图29A及B中。对单独抗体的分析显示每一抗体的滞留时间(约16-17min)、质量(140-150kDa)及流体力学半径(5.0-5.4nm)均为单体单克隆抗体的典型值。hCD73-his蛋白的数据与采取预期的溶液中二聚体结构的蛋白质相符;具体而言,根据SEC-MALS数据确定的质量(120kDa)与对CD73-his二聚体所预期的质量(117kDa)相符,而与hCD73-his单体的预期质量(58.5kDa)不相符。N-hCD73的数据与重组N-结构域蛋白在溶液中为单体相符(SEC-MALS测量的质量=38kDa,与之相比预期单体质量=35.0kDa),这是预期之内的,因为全长CD73细胞外结构域的负责蛋白质二聚化的区域包含于C末端结构域内,没有N-结构域残基的贡献。

[1116] 发现给定抗体与N-hCD73-his的等摩尔混合物在SEC中作为单一物质洗脱,且具有较单独抗体或N-hCD73-his为短的保留时间,以及通过DLS测得的更大流体力学半径(Rh),这符合复合物的形成。MALS数据指示这些复合物的质量约为210kDa。这符合一个N-hCD73-his分子结合于给定抗体的两个Fab结构域以形成1:2抗体:N-hCD73-his复合物。

[1117] 抗CD73抗体与hCD73-his二聚体的混合物的SEC-MALS数据显示该混合物比单独hCD73-his或抗体更早洗脱,提示形成复合物。比较含有相同的可变区但含有不同恒定结构

域的mAb的数据显示,hCD73-his与含有IgG2恒定结构域(IgG2-C219S、IgG2-C219S-IgG1.1f)的mAb的复合物的洗脱时间早于hCD73-his与含有IgG1.1f恒定结构域的mAb的复合物的洗脱时间。另外,MALS测定的hCD73-his与含有IgG2恒定结构域的mAb的复合物的质量大于hCD73-his与含有IgG1恒定结构域的mAb的复合物的质量。DLS数据进一步显示,hCD73-his与含有IgG2恒定结构域的mAb的复合物的流体力学半径大于hCD73-his与含有IgG1恒定结构域的mAb的复合物的流体力学半径。例如,具有三种不同恒定区(IgG2-C219S、IgG2-C219S-IgG1.1f或IgG1.1f)的CD73.4的SEC-MALS及DLS数据显示于图30中。这里可见,与hCD73-his和CD73.4-IgG1.1f的复合物相比,hCD73-his和含有IgG2恒定结构域的CD73.4的复合物具有更短的保留时间(图30A)、更大的流体力学半径(图30B)及更大MALS测定的质量(图30C)。基于MALS质量,图30D中显示了一个hCD73-his与抗体之间的复合物的结构及化学计量的示意性模型,其中含有CD73.4-IgG1.1f的复合物主要形成较小的2:2(峰1=约550kDa)或4:4mAb/CD73二聚体复合物(峰2=约1300kDa),而CD73.4-IgG2-C219S或CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f与hCD73-his形成显著更大的复合物(>3000kDa),对该复合物无法可信赖地对其精确结构及化学计量建模。

[1118] 亦测试了具有表26中所述的重链恒定区的CD73.4抗体的复合物形成的大小。如图30D中所显示,结果表明,使用具有IgG2 CH1结构域的抗体,相对于具有IgG1 CH1结构域的抗体,形成更高级的复合物。

[1119] 总之,SEC-MALS及DLS数据展示,与含有IgG1铰链及CH1区(IgG1.1f)的mAb相比,在hCD73-his与含有IgG2铰链及CH1区(IgG2-C219S或IgG2-C219S-IgG1.1f)的mAb之间形成更大复合物。另外,具有IgG2 CH1结构域的抗体形成的复合物大于具有IgG1 CH1结构域的抗体。

[1120] 实施例12:在IgG2 CH1和铰链区中的特定氨基酸残基在改善抗体介导的CD73内化中的相关性

[1121] 制备如表31所示的重链恒定区的抗CD73抗体(CD73.4),如上所述在抗体介导的CD73内化测定中进行测试。

[1122] 表31:与抗CD73可变区融合的重链恒定区

<u>描述</u>	<u>构建体</u>	<u>恒 定 区</u> <u>的 SEQ ID</u> <u>NO</u>
[1123] IgG2 的 CH1 结构域，其他全部为 IgG1。 另外，Cys>Ser 突变以减少潜在的二硫键异质性：	G2-G1-G1-G1	300
	G2.5-G1-G1-G1	301
IgG1 的 CH1 结构域，其他全部为 IgG2.3：	G1-G2.3-G2-G2	302
将 IgG1 的 CH1 区交换为 IgG2 的 CH1	G1-KRGEGSSNLF	303
	G1-KRGE GS	304

区, 各别或全部	G1-SNLF	305
	IgG1-ITNDRTPR	306
	G1-SNLFPR	307
将IgG2的CH1区交换为IgG1的CH1区, 各别或全部:	G2-RKEGSGNSFL	308
	G2-RKEGSG	309
	G2-NSFL	310
	IgG2-TIDNTRRP	311
	G2-NSFLRP	312
IgG1, 具有IgG2的CH2结构域残基:	G1-G1-G2-G1-AY	313
	G1-G1-G2-G1-KH	314
IgG2, 具有IgG1的CH2结构域残基:	G2-G2.3-G1-G2-KH	315
	G2.5-G2.3-G1-G2-KH	316
	G2-G2.3-G1-G2-AY	317
	G2.5-G2.3-G1-G2-AY	318
在IgG1和IgG2之间交换铰链区:	G1-G2.3-G1-G1-KH	319
	G2-G1-G2-G2-AY	320
	G2.5-G1-G2-G2-AY	321
	G1-G2-G1-G1-AY	322
	G2-G1-G2-G2-KH	323
	G2.5-G1-G2-G2-KH	324
铰链截短	IgG1 – delta铰链	325
	IgG2 – delta铰链	326
	IgG2.5 – delta铰链	327
	IgG1 – deltaG237	328
	IgG2 – plusG237	329
其他	IgG2.4	330
	IgG2.3/4	331

[1125] 结果如图31所示, 在CD73内化的语境中提供了以下信息:

[1126] • CH2域似乎没有影响, 表现在

[1127] oa) 包含型式“AY”的修饰重链恒定区 (具有IgG2铰链ERKCCVECP~~P~~PCAPPVAG (SEQ ID NO:8)) 相对于型式为“KH”的抗体 (ERKCCVECP~~P~~PAPELLGG (SEQ ID NO:22)) 的抗体 (第5、6和7组), 观察到内化能力差异很小;

[1128] ob) CH2交换与野生型G1或G2类似 (第5和第6组); 和

[1129] oc) 残基237对内化没有影响:无论是向IgG2铰链中添加“G”残基,或是IgG1铰链中的C末端缺失“G”,均未影响内化(第9组)。

[1130] 这提示CH2结构域不影响内化(即CH2结构域可以来自IgG1或IgG2);

[1131] • 将IgG1中的第3组(KRGE GSSNLF; KRGE GS; SNLF; ITNDRTPR和SNLFPR)中的CH1区域与IgG2的CH1区域交换几乎没有提供什么益处,即内化仍然类似于IgG1;见第3组);

[1132] • 将IgG2中的第4组(RKEGSGNSFL; RKEGSG; NSFL; TIDNTRRP和NSFLRP)中所示的CH1区域与IgG1的那些交换具有不同的影响:改变NSFL没有影响,而其他2个区域(RKEGSG和RP)有牵涉(见第4组)。基于第3组和第4组的结果似乎可见,CH1区域和铰链之间存在相互作用,RKEGSG和RP区域比NSFL区域更重要;

[1133] • 铰链区域影响内化,即IgG2的铰链相对于IgG1的铰链提供更好的内化(见第7和8组)。此外,具有缺失(G1-delta-铰链)的IgG1相对于IgG1内化改善。具有缺失(G2-delta-铰链)的IgG2提供了与IgG2铰链相似的内化水平。这提示铰链区域影响内在化,这种效应被IgG2 CH1增强(G2-G1-G2-G2-AY与G1-G2-G1-G1-AY相当);

[1134] • IgG2.4(C220S)与IgG2.3(C219S)相比具有相似或降低的内化。与单独的IgG2.3或IgG2.4相比,IgG2.3/4(C219S/C220S)的内化程度大大降低(参见第10组)。这提示具有IgG2铰链和C219S的抗体的内化与具有C220S的IgG2铰链的抗体的内化大致相同,两者大大好于具有C219S和C220S的IgG2铰链的抗体;

[1135] • 与具有C131的构建体相比,IgG2.5(C131S突变)的内化减少(参见第1、6和7组)。

[1136] 因此,这些结果表明CH1结构域和铰链二者在抗体介导的CD73内化中都是有相关性的,并且具有来自这些结构域的IgG2序列的抗体相对于具有来自IgG1的这些区域的抗体具有更好的功效。

[1137] 实施例13:具有IgG2铰链和/或CH1结构域的抗体形成高分子量复合物

[1138] 还如实施例11所述通过SEC-MALS和DLS实验测试了具有表26所示重链恒定区的CD73.4抗体是否形成高分子量复合物。

[1139] 本研究的16种抗体中的3种先前已经测试过:CD73.4-IgG1.1f,CD73.4-IgG2-C219S(也称为CD73.4-IgG2.3)和CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f(也称为CD73.4-IgG2.3G1.1f-KH)。单独的抗体的SEC-MALS和DLS数据显示每种抗体的保留时间、质量和流体动力学半径都是单体单克隆抗体的典型值。对于每种抗体(5.5uM)与hCD73-his(5.5uM)的等摩尔复合物,与单独抗体或hCD73相比,全部复合物均显示出更慢的保留时间,表明复合物的形成。图32A中显示了16种复合物中的每一种的SEC色谱数据的重叠。色谱图数据可分为4个独特的峰,如图32B所示。峰1含有最大的种类,MALS测定的质量提示质量当量大于4:4hCD73-his:mAb复合物的复合物。峰2包含的类型的MALS测定的质量提示约2:2hCD73-his:mAb复合物的复合物。峰3是具有低信号的次要种类,MALS测定的质量提示约1:1hCD73-his:mAb复合物。峰4对应于单独的mAb的洗脱,MALS-测定的质量与游离抗体一致。为了定量每个种类的相对量,将每个色谱图的4个峰作为峰1(<12.9分钟),峰2(12.9-15.1分钟),峰3(15.1-16.7分钟),峰4(16.7-19.3分钟)积分。积分还包括一个额外积分范围,称为峰5(>19.3分钟),留给任何低分子量物质,后来发现它们是可忽略的(对于所有复合物,其为<3.5%)。来自该积分的每个种类的百分比总结在表32中。所有复合物均相似地含有较小的峰3百分比(约6-9%),但其他峰的量各有不同。最值得注意的是,所有由hCD73-his与含有

来自hIgG1的CH1结构域的抗体之间形成的复合物均具有显著较大百分比的较小复合物(峰2),而含有来自hIgG2的CH1结构域的那些复合物则具有较大百分比的较大复合物(峰1)(表32和图32C)。这提示不仅铰链区域,CH1结构域也在高级复合物形成中起重要作用。

[1140] 表32:具有经修饰的重链恒定区的CD73.4抗体的保留时间

		UV%				
		峰1	峰2	峰3	峰4	峰5
复合物		<12.9 min	12.9-15.1min	15.1-16.7min	16.7-19.3min	>19.3min
[1141]	CD73.4-IgG2.3 + hCD73-his	37.0	23.8	7.7	28.6	2.9
	CD73.4-IgG2.3G1.1f-KH + hCD73-his	36.0	23.8	7.9	29.3	3.0
	CD73.4-IgG1.1f + hCD73-his	28.4	36.2	7.4	25.6	2.3
	CD73.4-IgG1f + hCD73-his	26.0	36.5	7.5	27.8	2.2
	CD73.4-IgG2.3G1-AY + hCD73-his	30.2	24.3	8.1	34.4	3.0
	CD73.4-IgG2.3G1-KH + hCD73-his	34.9	23.4	7.9	30.7	3.0
[1142]	CD73.4-IgG1-G2.3G1-AY + hCD73-his	14.6	29.2	6.4	48.3	1.6
	CD73.4-IgG1-G2.3G1-KH + hCD73-his	23.8	32.6	7.0	34.5	2.1
	CD73.4-IgG1-deltaTHT + hCD73-his	28.3	35.4	7.0	26.9	2.4
	CD73.4-IgG2.3-plusTHT + hCD73-his	30.6	24.3	8.3	33.7	3.2
	CD73.4-IgG2.3-plusGGG + hCD73-his	30.0	23.9	8.2	34.9	2.9
	CD73.4-IgG2.5 + hCD73-his	31.7	24.4	8.4	32.5	3.1
	CD73.4-IgG2.5G1.1f-KH + hCD73-his	30.7	24.3	8.9	32.7	3.4
	CD73.4-IgG2.5G1-AY + hCD73-his	26.3	24.8	8.1	38.3	2.6
	CD73.4-IgG2.5G1-KH + hCD73-his	21.4	24.1	7.0	45.6	1.9
	CD73.4-IgG2.5-plusTHT + hCD73-his	32.6	23.5	8.3	32.6	3.0

[1143] 实施例14:具有工程改造的恒定结构域的抗体的Fc受体结合

[1144] 该实施例证明,具有修饰的重链恒定区(其包含IgG2的CH1及铰链)的抗体,当包含IgG1的CH2和CH3结构域时,可与Fc γ R结合。

[1145] 抗体除了通过可变结构域结合抗原之外,还可以通过与恒定结构域的相互作用而接合Fc- γ 受体(Fc γ R)。这些相互作用介导效应物功能,如抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。IgG1同型的效应物功能活性高,但IgG2和IgG4的效应物功能活性非常低或不存在,因为这些同型对Fc γ Rs的亲合力较低。此外,IgG1的效应物功能可以通过恒定区内氨基酸残基的突变来修饰,以改变Fc γ R亲和力和选择性。

[1146] 使用包括Biacore表面等离子体共振(SPR)和Fortebio Biolayer Interferometry(BLI)的生物传感器技术研究抗体与Fc γ R受体(Fc γ R或Fc γ Rs)的结合。在25℃下,在Biacore T100仪器(GE Healthcare)上进行SPR研究。使用EDC/NHS将来自鼠抗6xHis抗体的Fab片段固定在CM5传感器芯片上,至密度为~3000RU。通过C末端his标签以10ul/min、30s的接触时间捕获各种带his标签的Fc γ R(7 μ g/ml),并在运行缓冲液(10mM NaPO₄,130mM NaCl,0.05% p20 (PBS-T) pH7.1)中评价1.0 μ M抗体的结合。用于这些实验的

FcγRs包括CD64 (FcγRI) , CD32a-H131 (FcγRIIa-H131) , CD32a-R131 (FcγRIIa-R131) , CD32b (FcγRIIb) , CD16a-V158 (FcγRIIIa-V158) , CD16b-NA1 (FcγRIIIb-NA1) 和CD16B-NA2 (FcγRIIIb-NA2) 。在Fortebio Octet RED仪器 (Pa11, Fortebio) 上25℃下10mM NaPO₄, 130mM NaCl, 0.05% p20 (PBS-T) pH 7.1中进行BLI实验。从未稀释的表达上清液中捕获抗体到蛋白A包被的传感器上, 然后结合1μMhCD32a-H131、hCD32a-R131、hCD32b、hCD16a-V158, 或0.1μMhCD64分析物。

[1147] 首先, 制备含有修饰的IgG1 Fc结构域的抗体, 包括取代S267E (SE) 和S267E/L328F (SELF) , 以及突变P238D, P271G, H268D, A330R, G237D, E233D的各种组合, 称为V4, V7, V8, V9和V12。通过Biacore SPR, 与IgG1f、IgG2.3 (IgG2-C219S) 、和IgG4.1 (IgG4-S228P) 抗体以及IgG1.1f抗体 (该抗体已经被工程改造以降低对所有FcγRs的结合) 进行比较研究了这些抗体的结合。结果如图33所示, 证明了IgG1f、IgG2.3和IgG4.1以及突变的IgG1抗体的预期FcγR结合特性, 包括就SE和SELF而言CD32a-H131, CD32a-R131和CD32b的结合增加, 以及V4、V7、V8、V9和V12突变体对CD32b相比于CD32a-H131和CD32a-R131的选择性增加, 图33。

[1148] 将下一组构建体用于将效应物功能工程改造到本来为效应物功能阴性的IgG2同型中。对于这项研究, 将上述突变引入到IgG2.3恒定区、或称为IgG2.3G1-AY的IgG2.3/IgG1f杂交体 (表33) 的背景中。以小规模表达抗体为上清液, 并使用Fortebio Octet BioLayer Interferometry生物传感器技术测试与FcγRs的结合。由于抗体在上清液中以低浓度存在, 所以通过使用蛋白A包被的传感器捕获上清液中的抗体, 然后在溶液中结合FcγR分析物来进行实验。还包括纯化和上清液对照IgG1f, 包括野生型IgG1、SE、P238D、V4和V12抗体用于比较, 这些对照抗体均展示了预期的FcγR结合性质 (图34) 。IgG2.3抗体还展示了预期的结合特征, 仅与CD32a-H131具有可觉察的结合。然而, 所述向IgG2.3中引入S267E, L328F, P238D, P271G, H268D, A330R, G237D或E233D突变的突变均未能重现相应的工程化IgG1 mAb的FcγR亲和力 (图34) 。相比之下, IgG2.3G1-AY构建体能够完全保留野生型IgG1的FcγR结合特性, 同时保留了IgG2.3的CH1和铰链区。此外, 所有含有S267E、L328F、P238D、P271G、H268D、A330R、G237D和E233D的IgG2.3G1-AY突变体都展现了与含有相同突变的IgG1版本的mAb相当的FcγR结合特性 (图34) 。这证明了具有CH1和IgG2的铰链区域、同时具备野生型或突变体IgG1的效应物功能的抗体的成功构建。

[1149] 表33: 工程改造的IgG2构建体

Set	ID	构建体	Seq ID#
1	IgG2.3	hHC-IgG2-C219S	268
	IgG2.3-V13	hHC-IgG2-C219S – P238D	332
	IgG2.3-V14	hHC-IgG2-C219S – P238D,P271G	333
	IgG2.3-V15	hHC-IgG2-C219S – P238D,H268D,P271G	334
	IgG2.3-V16	hHC-IgG2-C219S – P238D,P271G,A330R	335
	IgG2.3-V17	hHC-IgG2-C219S – P238D,H268D,P271G,A330R	336
	IgG2.3-V18	hHC-IgG2-C219S – S267E	337
	IgG2.3-V19	hHC-IgG2-C219S – S267E,L328F	338
2	IgG2.3G1	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f	269
	IgG2.3G1-AY-V20	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f – P238D	339
	IgG2.3G1-AY-V21	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f – P238D,P271G	340
	IgG2.3G1-AY-V22	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f – P238D,H268D,P271G	341
	IgG2.3G1-AY-V23	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f – P238D,P271G,A330R	342
	IgG2.3G1-AY-V24	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f – P238D,H268D,P271G,A330R	343
	IgG2.3G1-AY-V25	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f – G237D,P238D,H268D,P271G,A330R	344
	IgG2.3G1-AY-V26	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f – E233D,G237D,P238D,H268D,P271G,A330R	345
	IgG2.3G1-AY-V27	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f – S267E	346
	IgG2.3G1-AY-V28	hHC-IgG2-C219S/hHC-IgG1f – S267E,L328F	347

[1151] 如下所述进一步探索了该工程策略：产生其他具有IgG2.3G1-AY、IgG2.3G1-AY-S267E (IgG2.3G1-AY-V27) 型式的抗体，以及IgG2-B形变体 (IgG2.5G1-AY和IgG2.5G1-AY-V27) 和含有IgG1和IgG2恒定结构域的不同组合的其他杂合抗体，并使用Biacore SPR技术测试这些抗体与抗-has Fab捕获的带His标签的FcγRs的结合。与Octet的上清液数据一致，SPR数据显示IgG2.3G1-AY和IgG2.3G1-AY-V27抗体分别具有与IgG1f和IgG1f-S267E相当的FcγR结合性质，即使其含有A形IgG2抗体 (IgG2.3) 的CH1和铰链区 (表34)。使用IgG2.5G1-AY和IgG2.5G1-AY-V27抗体也获得了相似的数据，证明成功构建了具有IgG1f或修饰的IgG1f的效应物功能的B形IgG2抗体 (含有称为IgG2.5的C131S突变)。其他具有IgG2.3G1-AY、IgG2.3G1-AY-V27、IgG2.5G1-AY或IgG2.5G1-AY-V27恒定区但不同的可变区的抗体的数据显示，该工程改造策略广泛适用于其他抗体，不依赖于可变结构域 (表34)。其他展现IgG1f样FcγR结合性质的构建体包括IgG1-G2.3G1-AY和IgG1deltaTHT，而若干修饰的恒定区构建体无法保留IgG1f样FcγR结合性质，包括IgG2.3G1-KH, IgG2.5G1-KH, IgG2.3plusTHT, IgG2.5plusTHT和IgG2.3plusGGG构建体 (表34)。

[1152] 表34:对抗his Fab捕获的FcγR-his蛋白质的1μM抗体结合的%Rmax

[1153]

mAb	hCD64	hCD32a-H131	hCD32a-R131	hCD32b	hCD16a-V1 58	hCD16B- NA2
mAb8-IgG1f	80%	82%	51%	27%	51%	21%
mAb9-IgG1f	70%	33%	19%	4%	28%	10%
CD73.4-IgG1f	65%	46%	26%	6%	43%	17%
CD73.4-IgG1.1f	2%	0%	2%	1%	0%	0%
mAb11-IgG2.3	2%	44%	17%	5%	1%	0%
CD73.4-IgG2.3	3%	48%	11%	1%	1%	0%
mAb6-IgG2.3	3%	66%	14%	3%	1%	0%
mAb4-IgG2.3	1%	39%	6%	1%	1%	0%
mAb5-IgG2.3	6%	100%	30%	4%	3%	0%
mAb12-IgG2.3	2%	39%	7%	1%	1%	0%
mAb13-IgG2.3	2%	40%	7%	1%	1%	0%
mAb11-IgG2.5	0%	40%	13%	3%	0%	-1%
mAb7-IgG2.5	4%	72%	19%	2%	2%	0%
mAb8-IgG2.5	3%	59%	14%	3%	2%	0%

[1154]

mAb10-IgG2.5	1%	29%	5%	1%	1%	0%
CD73.4-IgG2.5	3%	40%	7%	1%	1%	0%
mAb6-IgG2.5	3%	75%	17%	4%	2%	0%
mAb4-IgG2.5	2%	46%	8%	1%	1%	0%
mAb5-IgG2.5	6%	89%	26%	5%	4%	1%
mAb12-IgG2.5	1%	36%	6%	1%	1%	0%
mAb13-IgG2.5	-2%	39%	4%	-2%	0%	-2%
mAb8-IgG2.3G1-AY	77%	61%	38%	10%	38%	13%
mAb10-IgG2.3G1-AY	67%	23%	14%	4%	24%	8%
CD73.4-IgG2.3G1-AY	65%	38%	20%	5%	38%	14%
mAb7-IgG2.5G1-AY	80%	73%	45%	12%	47%	19%
mAb8-IgG2.5G1-AY	77%	70%	45%	17%	48%	22%
CD73.4-IgG2.5G1-AY	65%	43%	24%	7%	40%	16%
CD73.4-IgG2.3G1-KH	2%	15%	2%	0%	2%	0%
CD73.4-IgG2.5G1- KH	2%	17%	2%	0%	3%	0%
CD73.4-IgG2.3G1.1f-KH	1%	10%	1%	0%	1%	0%
CD73.4-IgG2.5G1.1f-KH	1%	6%	1%	0%	1%	0%
mAb7-IgG2.3G1-AY-V27	84%	68%	92%	76%	26%	7%
mAb8-IgG2.3G1-AY-V27	78%	67%	80%	67%	24%	7%
mAb10-IgG2.3G1-AY-V27	69%	24%	57%	40%	12%	3%
mAb7-IgG2.5G1-AY-V27	81%	74%	89%	84%	32%	9%
mAb8-IgG2.5G1-AY-V27	77%	76%	79%	77%	33%	10%

	CD73.4-IgG1-G2.3G1-AY	66%	50%	31%	10%	48%	23%
	CD73.4-IgG1-G2.3G1-KH	2%	18%	2%	0%	4%	1%
[1155]	CD73.4-IgG1deltaTHT	65%	43%	23%	6%	42%	17%
	CD73.4-IgG2.3plusTHT	3%	42%	8%	1%	1%	0%
	CD73.4-IgG2.5plusTHT	2%	34%	7%	1%	1%	0%
	CD73.4-IgG2.3plusGGG	3%	43%	8%	1%	1%	0%

[1156] 总之,这些数据显示,IgG1中铰链区域中紧邻保守的CPPCPAP (SEQ ID NO:380) 基序C末端的序列可赋予FcγR介导的效应物功能,而抗体的CH1和铰链上部可以用IgG2或修饰的IgG2序列替代,以潜在地将IgG1和修饰的IgG1的效应物功能与含有IgG2 CH1和/或铰链区的抗体的优异内化或信号传导性质结合起来。

[1157] 等同物

[1158] 本领域技术人员仅使用常规实验即可认识或能够确定本文所述特定实施方案的许多等效内容。这些等效内容皆意欲涵盖在下文申请专利范围内。

[1159] 序列表的汇总

[1160] 表35.

[1161]

SEQ ID	描述	序列
1	人CD73亚型1	MCPRAARAPA TLLLALGAVL WPAAGAWELT ILHTNDVHSR LEQTSSESSK CVNASRCMGG VARLFTKVQQ IRRRAEPNVL LDAGDQYQGT IWFTVYKGAE VAHFMNALRY DAMALGNHEFDNGVEGLIEP LLKEAKFPIL SANIKAKGPL ASQISGLYLP YKVLPGDEV VGIVGYTSKE TPFLSNPGTN LVFEDEITAL QPEVDKCLKTL NVNKIIALGH SGFEMDKLIA QKVRGVDVVV GGHSNTFLYT GNPPSKEVPA GKYPFIVTSD DGRKVPVVQA YAFGKYLGYL KIEFDERGNV ISSHGNPILL NSSIPEDPSI KADINKWRIK LDNYSTQELG KTIVYLDGSS QSCRFRECNM GNLICDAMIN NNLRHTDEMF WNHVSMCILN GGGIRSPIDE RNNGTITWEN LAAVLPFGGT FDLVQLKGST LKKAFEHSVH RYGQSTGEFL QVGGIHVVYD LSRKPGDRVV KLDVLCTKCRVPSYDPLKMD EVYKVILPNF LANGGDGFQM IKDELLRHDS GDQDINVVST YISKMKVIYP AVEGRIKFST GSHCHGSFSL IFLSLWAVIF VLYQ
2	人CD73亚型2	MCPRAARAPA TLLLALGAVL WPAAGAWELT ILHTNDVHSR LEQTSSESSK CVNASRCMGGVARLFTKVQQ IRRRAEPNVL LDAGDQYQGT IWFTVYKGAE VAHFMNALRY DAMALGNHEFDNGVEGLIEP LLKEAKFPIL SANIKAKGPL ASQISGLYLP YKVLPGDEV VGIVGYTSKETPFLSNPGTN LVFEDEITAL QPEVDKCLKTL NVNKIIALGH SGFEMDKLIA QKVRGVDVVVGGHSNTFLYT GNPPSKEVPA GKYPFIVTSD DGRKVPVVQA YAFGKYLGYL KIEFDERGNVISSHGNPILL NSSIPEDPSI KADINKWRIK LDNYSTQELG KTIVYLDGSS QSCRFRECNMGNLICDAMIN NNLRHTDEMF WNHVSMCILN GGGIRSPIDE RNNGIHVYD LSRKPGDRVVKLDVLCTKCR VPSYDPLKMD EVYKVILPNF LANGGDGFQM IKDELLRHDS GDQDINVVSTYISKMKVIYP AVEGRIKFST GSHCHGSFSL IFLSLWAVIF VLYQ

[1162]

3	食蟹猴CD73	MCPRAARAPA TLLAVGALL WSAAGAWELT ILHTNDVHSR LEQTSSESSK CVNASRCMGGVARLFTKVQQ IRRAEPNVLL LDAGDQYQGT IWFTVYKGAE VAHFMNALRY DAMALGNHEFDNGVEGLIEP LLKEAKFPIL SANIKAKGPL ASQISGLYLP YKVLVPGDEV VGIVGYTSKETPFLSNPGTN LVFEDEITAL QPEVDKLLTL NVNKIIALGH SGFETDKLIA QKVRGVDVVVGGHSNTFLYT GNPPSKEVPA GKYPFIVTSD DGRKVPVQA YAFGKYLGYL KIEFDERGNVISSHGPNPILL NSSIPEDPSI KADINKWRIK LDNYSTQELG KTIVYLDGSS QSCRFRECNMGNLICDAMIN NNLRHADMF WNHVSMCILN GGGIRSPIDE RNNGTITWEN LAAVLPFGGTFDLVQLKGST LKKAFEHSVH RYGQSTGEFL QVGGIHVVYD LSRKPGDRVV KLDVLCTKCRVPSYDPLKMD EIYKVLPNF LANGGDGFQM IKDELLRHDS GDQDINNVST YISKMKVIYPAVEGRIKFST GSHCHGSFSL IFLSFCVIF VLYQ
4	11F11 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCATSGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVILYDGSNKYYPDSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGGSSWYPSDFDIWGQGMVTVSS
5	11F11 VH CDR1	NYGMH
6	11F11 VH CDR2	VILYDGSNKYYPDSVKG
7	11F11 VH CDR3	GGSSWYPSFDI
8	11F11 VK1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGPG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWHLTFGGGT KVEIK
9	11F11 VK1 CDR1	RASQGVSSYLA
10	11F11 VK1 CDR2	DASNRAT
11	11F11 VK1 CDR3	QQRSNWHLT
12	11F11 VK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGT KVEIK
13	11F11 VK2 CDR1	RASQGISSWLA
14	11F11 VK2 CDR2	AASSLQS
15	11F11 VK2 CDR3	QQYNSYPLT
16	4C3 VH	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSGISWKSIGYADSVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVK GYYVILTGLDYWGQGLTVTS S
17	4C3 VH CDR1	DYAMH
18	4C3 VH CDR2	GISWKSIGYADSVKG
19	4C3 VH CDR3	GYYVILTGLDY

[1163]

20	4C3 VK1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPLTFGGGTK VEIK
21	4C3 VK1 CDR1	RASQSVSSYLAW
22	4C3 VK1 CDR2	ASSRATG
23	4C3 VK1 CDR3	QYGSPLT
24	4C3 VK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTFTCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQGT KVEIK
25	4C3 VK2 CDR1	RASQGISSWLA
26	4C3 VK2 CDR2	AASSLQS
27	4C3 VK2 CDR3	QQYNSYPPT
28	4C3 VK3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTFTCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQGT KVEIK
29	4C3 VK3 CDR1	RASQGISSWLA
30	4C3 VK3 CDR2	AASSLQS
31	4C3 VK3 CDR3	QQYNSYPPT
32	4D4 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDESNKYYADSV KGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCA RGYNSRWYPDAFDIWGGQTMVT VSS
33	4D4 VH CDR1	NYGMH
34	4D4 VH CDR2	VIWYDESNKYYADSVKG
35	4D4 VH CDR3	GYNSRWYPDAFDI
36	4D4 VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGT KVEIK
37	4D4 VK1 CDR1	RASQGISSWLA
38	4D4 VK1 CDR2	AASSLQS
39	4D4 VK1 CDR3	QQYNSYPLT
40	10D2 VH1	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG LHWVRQAPGKGLEWVAVIRYDGSNKYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCA RGGSSWYPDGLDVWGQTTVTV SS
41	10D2 VH1 CDR1	NYGLH
42	10D2 VH1 CDR2	VIRYDGSNKYYADSVKG
43	10D2 VH1 CDR3	GGSSWYPDGLDV
44	10D2 VK1	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISSALAW YQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPTFGGGTKV EIK
45	10D2 VK1 CDR1	RASQGISSALA
46	10D2 VK1 CDR2	DASSLES
47	10D2 VK1 CDR3	QQFNSYPT

[1164]

48	10D2 VK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGT KVEIK
49	10D2 VK2 CDR1	RASQGISSWLA
50	10D2 VK2 CDR2	AASSLQS
51	10D2 VK2 CDR3	QQYNSYPLT
52	11A6 VH	EVQLVESGGNLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSGISWNNNDIGYADSV KGRFIIRDNAKNSLYLQMNSLRPEDTALYYCV KGYVILTGLDYWGQGPVTVS S
53	11A6 VH CDR1	DYAMH
54	11A6 VH CDR2	GISWNNNDIGYADSVKGG
55	11A6 VH CDR3	GYVILTGLDY
56	11A6 VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGT KVEIK
57	11A6 VK1 CDR1	RASQGISSWLA
58	11A6 VK1 CDR2	AASSLQS
59	11A6 VK1 CDR3	QQYNSYPLT
60	24H2 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGGNKYYADS VKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYC ARGGSSWYPDAFDIWGQGTMTVTV SS
61	24H2 VH CDR1	NYGMH
62	24H2 VH CDR2	VIWYDGGNKYYADSVKGG
63	24H2 VH CDR3	GGSSWYPDAFDI
64	24H2 VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGT KVEIK
65	24H2 VK1 CDR1	RASQGISSWLA
66	24H2 VK1 CDR2	AASSLQS
67	24H2 VK1 CDR3	QQYNSYPLT
68	5F8 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYW MHWVRQAPGKGLVWVSRIISDGSSTGYADSVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR EFSSGWYFDYWGQGLTVTVSS
69	5F8 VH CDR1	SYWMH
70	5F8 VH CDR2	RIISDGSSTGYADSVKGG
71	5F8 VH CDR3	EFSSGWYFDY
72	5F8 VK1	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAW YQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQQFSSYPRTFGQGTK VEIK
73	5F8 VK1 CDR1	RASQGISSALA
74	5F8 VK1 CDR2	DASSLES

[1165]

75	5F8 VK1 CDR3	QQFSSYPRT
76	5F8 VK2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TGFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQGT KVEIK
77	5F8 VK2 CDR1	RASQGISSWLA
78	5F8 VK2 CDR2	AASSLQS
79	5F8 VK2 CDR3	QQYNSYPRT
80	6E11 VH	EVQLVESGGALVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSGITWNSGGIGYADSVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DRYYSSWLLFDNWGQGILVTV SS
81	6E11 VH CDR1	DYAMH
82	6E11 VH CDR2	GITWNSGGIGYADSVKG
83	6E11 VH CDR3	DRYYSSWLLFDN
84	6E11 VK1	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFTFGPGTK VDIK
85	6E11 VK1 CDR1	RASQSVSSSYLA
86	6E11 VK1 CDR2	GASSRAT
87	6E11 VK1 CDR3	QHYGSSFT
88	7A11 VH	EVQLVESGGGLVQTGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSDISWNSDIIGYADSVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DIYGSGSSFFDYWGQGILVTV SS
89	7A11 VH CDR1	DYAMH
90	7A11 VH CDR2	DISWNSDIIGYADSVKG
91	7A11 VH CDR3	DIYGSGSSFFDY
92	7A11 VK1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQYISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHSPPTFGQGT RLEIK
93	7A11 VK1 CDR1	RASQYISSWLA
94	7A11 VK1 CDR2	AASSLQS
95	7A11 VK1 CDR3	QQYHSPPT
96	11F11表位编号1	FTKVQQIRRAEPNVLDDA
97	11F11表位编号2	LYLPYKVLPGDEVVG
98	野生型IgG1 CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVV

[1166]

99	带His标签的CD73	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTIL HTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLF TKVQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKG AEVAHFMNALRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEP LLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKVLV VGDEVVGVVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITA LQPEVDKDKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKV RGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPI VTSDDGKRVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGN VISSHGPNILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDNYS TQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMI NNNLRHADETFWNHVMCILNGGGIRSPIDERN NGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAF EHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGR VVKLDVLTCKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFL ANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISK MKVIYPAVEGRKHHHHHH
100	11F11 (全长重链)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCATSGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVILYDGSNKYYPDSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGGSSWYPDSFDIWGGTMTVTVSSASTKGPSVF <u>PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS</u> <u>GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFG</u> <u>TQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCVECP</u> <u>APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD</u> <u>VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN</u> <u>STFRVVSIVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP</u> <u>APIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ</u> <u>SLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP</u> <u>MLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM</u> <u>HEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
101	11F11 (全长轻链1)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGPG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWHLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN <u>NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS</u> <u>SPVTKSFNRGEC</u>
102	11F11 (全长轻链2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN <u>NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS</u> <u>SPVTKSFNRGEC</u>
103	4C3 (全长重链)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSGISWKSIGYADSVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCVK GYVILTGLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL <u>APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG</u> <u>ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT</u> <u>QTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPP</u> <u>CPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u> <u>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA</u> <u>LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ</u> <u>VSLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP</u> <u>VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH</u> <u>EALHNHYTQKSLSLSPGK</u>

[1167]

104	4C3 (全长轻链1)	<u>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAW</u> <u>YQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGT</u> <u>DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPLTFGGGTK</u> <u>VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> <u>FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP</u> <u>VTKSFNRGEC</u>
105	4C3 (全长轻链2)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTFTCRASQGISSWLA</u> <u>WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGG</u> <u>TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQGT</u> <u>KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> <u>NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS</u> <u>SPVTKSFNRGEC</u>
106	4C3 (全长轻链3)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTFTCRASQGISSWLA</u> <u>WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGG</u> <u>TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQGT</u> <u>KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> <u>NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS</u> <u>SPVTKSFNRGEC</u>
107	4D4 (全长重链)	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG</u> <u>MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDESNKYYADSV</u> <u>KGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCA</u> <u>RGYNSRWYPDAFDIWGQGMVTVSSASTKGPS</u> <u>VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW</u> <u>NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSN</u> <u>FGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVRKCCEVCP</u> <u>CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u> <u>FNSTFRVVSVLTIVHQQDWLNGKEYKCKVSNK</u> <u>LPAPIEKTIKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ</u> <u>VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP</u> <u>MLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM</u> <u>HEALHNHYTQKLSLSLSPGK</u>
108	4D4 (全长轻链1)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLA</u> <u>WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGG</u> <u>TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGT</u> <u>KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> <u>NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS</u> <u>SPVTKSFNRGEC</u>
109	10D2 (全长重链)	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG</u> <u>LHWVRQAPGKGLEWVAVIRYDGSNKYYADSV</u> <u>KGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCA</u> <u>RGSSWYPDGLDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVF</u> <u>PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS</u> <u>GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG</u> <u>TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCP</u> <u>APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV</u> <u>DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF</u> <u>NSTYRVVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL</u> <u>PSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ</u> <u>VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP</u> <u>VLDSGDSFFLYSRLTYDKSRWQEGNVFCFSVMH</u> <u>EALHNHYTQKLSLSLGLK</u>

[1168]

110	10D2 (全长轻链1)	<u>AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAW</u> <u>WYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFGSGSGT</u> <u>DFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSTPTFGGGTKV</u> <u>EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF</u> <u>YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS</u> <u>TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP</u> <u>VTKSFNRGEC</u>
111	10D2 (全长轻链2)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLA</u> <u>WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGG</u> <u>TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGT</u> <u>KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> <u>NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS</u> <u>SPVTKSFNRGEC</u>
112	11A6 (全长重链)	<u>EVQLVESGGNLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA</u> <u>MHWVRQAPGKGLEWVSGISWNNNDIGYADSV</u> <u>KGRFIISRDNANKSLYLQMNSLRPEDTALYYCV</u> <u>KGYYVILTGLDYWGQGTPTVTVSSASTKGPSVFP</u> <u>LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS</u> <u>GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG</u> <u>TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP</u> <u>PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE</u> <u>QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK</u> <u>ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT</u> <u>PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV</u> <u>MHEALHNHYTQKLSLSLSPGK</u>
113	11A6 (全长轻链1)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLA</u> <u>WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGG</u> <u>TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGT</u> <u>KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> <u>NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS</u> <u>SPVTKSFNRGEC</u>
114	24H2 (全长重链)	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG</u> <u>MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGGNKYYADS</u> <u>VKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRRAEDTAVYYC</u> <u>ARGGSSWYPDAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSV</u> <u>FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN</u> <u>SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL</u> <u>GTKTYTCNVNDRKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSC</u> <u>PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV</u> <u>DVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF</u> <u>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL</u> <u>PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ</u> <u>VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP</u> <u>VLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSCVMH</u> <u>EALHNHYTQKLSLSLGLK</u>
115	24H2 (全长轻链1)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLA</u> <u>WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFGSGSGG</u> <u>TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGT</u> <u>KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> <u>NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS</u> <u>SPVTKSFNRGEC</u>

[1169]

116	5F8 (全长重链)	<u>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS</u> <u>CAASGFTFSSYW</u> <u>MHWVRQAPGKGLVWVSRIISDGSSTGYADSVK</u> <u>GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR</u> <u>EFSSGWYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLA</u> <u>PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA</u> <u>LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT</u> <u>YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP</u> <u>APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV</u> <u>DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY</u> <u>NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL</u> <u>PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV</u> <u>SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV</u> <u>LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE</u> <u>ALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
117	5F8 (全长轻链1)	<u>AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAW</u> <u>YQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGGT</u> <u>DFTLTISLQPEDFATYYCQQFSSYPRTFGQGTK</u> <u>VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> <u>FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP</u> <u>VTKSFNRGEC</u>
118	5F8 (全长轻链2)	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSWLA</u> <u>WYQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG</u> <u>TGFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQGT</u> <u>KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> <u>NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS</u> <u>SPVTKSFNRGEC</u>
119	6E11 (全长重链)	<u>EVQLVESGGALVQPGRSLRLS</u> <u>CAASGFTFDDYA</u> <u>MHWVRQAPGKGLEWVSGITWNSGGIGYADSVK</u> <u>GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK</u> <u>DRYYSSWLLFDNWGQGILVTVSSASTKGPSVFP</u> <u>LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS</u> <u>GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG</u> <u>TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP</u> <u>PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE</u> <u>QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK</u> <u>ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT</u> <u>PPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV</u> <u>MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
120	6E11 (全长轻链1)	<u>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA</u> <u>WYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG</u> <u>TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQHYGSSFTFGPGTK</u> <u>VDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN</u> <u>NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK</u> <u>DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS</u> <u>SPVTKSFNRGEC</u>

[1170]

121	7A11 (全长重链)	EVQLVESGGGLVQTGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSDISWNSDIIGYADSVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK DIYGSGSFFDYWGQILVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
122	7A11 (全长轻链1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQYISSWLA WYQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGG TDFLTISLQPEDFATYYCQYHSPPTFGQGT RLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
123	铰链C219S	ERKSCVCEPCPPAPPVAG
124	IgG2 CH1 (野生型)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV
125	IgG1 CH2 + A330S及P331S	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTIS KAK
126	人IgG1恒定区	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
127	人IgG1恒定区(异型变体)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	IgG1 CH3 + E356及M358	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK

[1171]

129	IgG1恒定区	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLYSVQVSLSSVVTQPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
130	IgG2恒定区	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLYSVQVSLSSVVTQPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKTKVERKSCVECPKPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVELT VVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPM LDDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
131	人IgG1 κ轻链(CL)	RTV AAPSVEFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYSPKRSKATLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
132	重链C末端	LSPGK
133	CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f, AA序列	QVQLVESGFGGVVQPGSRSLRSLCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLVAVILYDGSNKYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSSWYFSDIHWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSVQVSLSSVVTQPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKTKVERKSCVECPKPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
134	CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f, NT序列	cagggtcagctggtgagctctggggaggcgtggtccagcctgggagctcctgagactcctctgagcctctggttcaacctcagtaactatggcatgcatggttccgccaggtccaggcaagggtgagtggtggcagttatattgtatgatggaagtaataataactatccagactcctggaaggccgattcaccatcagagacaattccaagaacagctgtatctgcaaatgaacagcctgagagcagacagcgtgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctggaccctgattctttgatctctgggccaaggacaatggtcaccgtctcttcagctcgaccaaggcccatcggctctccccctggcgccctgctccaggagcaccctcgagagcagcagcggccctgggctgctggtcaaggactactccccgaaccgtgacggtgtcgtggaactcaggcgtctgaccagcggcgtgcaacactccagctgtcctacgtcctcaggacttactcctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaactcggcaccagacctacactgcaacgtgatcacaagcccagcaaccaagggtgacaagacagttgagcgcaaatctgtgtcagtgcccaccgtgccagaccacctgtggcagaccgtcagtcaggtcacatgctggtggtgagctgagccagcaagacctgaggtcagttcaactgtactgtggagcgtgaggtgcataatgccaaagacaagccg

[1173]

142	4C3 VH - 核苷酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATG CCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAG GGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAA GAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGA AGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTG TAAAAGGGTATTACGTTATTTGACTGGCCTTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTACCCTGTC TCCTC A
143	4C3 VK1 - 核苷酸序列	GAAATGTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCCT GTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCT CCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTAC TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGC TCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCA GGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAAGTGGC AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT CAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAAGTGT ATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCCTGTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCA AA
144	4C3 VK2 - 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCTTCA CTTGTTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCCAA CGTTCGGCCA GGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
145	4C3 VK3 - 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCTTCA CTTGTTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCCAA CGTTCGGCCA AGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
146	4D4 VH - 核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAATAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGAAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGT GCGAGAGGGTATAACAGCAGGTGGTACCCTG ATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATG GTCACCGT CTCTCA

[1174]

147	4D4 VK1 - 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCGCTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA A
148	10D2 VH1 - 核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACTAT GGCCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATACGGTATG ATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAGCAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGGGGGGGCAGCAGCTGGTACCCGGACG GTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTC CTCA
149	10D2 VK1 - 核苷酸序列	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAC TTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTT TAGCCTGGTATCAGCAGAAAACCAGGGAAAGCT CCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTT GAAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAAACAGTTAATAGTTACCCCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
150	10D2 VK2 - 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCGCTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA A
151	11A6 VH - 核苷酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGGGGAAACTT GGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATG CCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAG GGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAA TAATAATGACATAGGCTATGCGGACTCTGTGA AGGGCCGATTATCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGACCTGAGGACACGGCCTTGTATTATTGTG TAAAAGGTTATTACGTTATTTGACTGGTCTTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCCGGTCACCGTC TCCTC A

[1175]

152	11A6 VK1 - 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTGCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCGCTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA A
153	24H2 VH - 核苷酸序列	CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGGAGGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGGGGGCAGCAGCTGGTACCCTGATG CTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC ACCGTCTC TTCA
154	24H2 VK1 - 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTGCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
155	5F8 VH - 核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTT AGTTCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACT GGATGCACTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAG GGGCTGGTGTGGGTCTCACGTATTATTAGTGA TGGGAGTAGCACAGGTTACGCGGATTCCGTGA AGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGAGTTTAGCAGTGGCTGGTACTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCA
156	5F8 VK1 - 核苷酸序列	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAC TTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTT TAGCCTGGTATCAGCAGAAAACCAGGGAAAGCT CCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTT GAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAACAGTTTAGTAGTTACCCTCGGAC GTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1176]

157	5F8 VK2 - 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTGCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGGTTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCGGA CGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGAAAATCAA A
158	6E11 VH - 核苷酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTT GGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATG CCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAG GGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTACTTGGAA TAGTGGTGGCATAGGCTACGCGGACTCTGTGA AGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTG CAAAAGATAGGTATTACAGCAGTTGGCTCCTC TTTGACAACTGGGGCCAGGGAATTCTGGTCAC CGTCTC CTCA
159	6E11 VK1 - 核苷酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTT GTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCT CCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCA GGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCA GCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCAC CATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCA TGTATTACTGTCAGCATTATGGTAGCTCATTCA CTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
160	7A11 VH - 核苷酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTACAGACTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATG CCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAG GGCCTGGAGTGGGTCTCAGATATTAGTTGGAA TAGTGATATTATAGGCTATGCGGACTCTGTGA AGGGCCGATTCACCATCTCTAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTG CAAAAGATATTTATGGTTCGGGGAGTTCTTTTT TTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACC GTCTC CTCA
161	7A11 VK1 - 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTGCGGGCGAGTCAGTATATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATCATAGTTACCCTCCAC CTTCGGCCA AGGGACACGACTGGAGATTA

[1177]

162	IgG1-IgG2-IgG1f2 (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERK <u>CCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
163	IgG1-IgG2CS-IgG1f2 (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERK <u>SCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
164	IgG2-IgG1f2 (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV <u>ERK</u> <u>CCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
165	IgG2CS-IgG1f2 (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTV <u>ERK</u> <u>SCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
166	IgG1-IgG2-IgG1.If (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERK <u>CCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>

[1178]

167	IgG1-IgG2CS-IgG1.1f (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERK SCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
168	IgG2-IgG1.1f (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK CCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
169	IgG2CS-IgG1.1f (MHCCR)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK SCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
170	CD73.3 VH (a.a)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSGISWKSIGYADSVK GRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTVLYYCVK GYYVILTGLDYWGQGLTVTVSS
171	CD73.5 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCASSGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVILYDGSNKYYPDSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGGSSWYPDSFDIWGQGMVTVSS
172	CD73.6 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVILYDSSNKYYPDSVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGSSWYPDSFDIWGQGMVTVSS
173	CD73.7 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCASSGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVILYDSSNKYYPDSVK GRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR GGSSWYPDSFDIWGQGMVTVSS
174	CD73.8 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDSSNKYYPDSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGGSSWYPDSFDIWGQGMVTVSS
175	CD73.9 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCASSGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDSSNKYYPDSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGGSSWYPDSFDIWGQGMVTVSS
176	CD73.10 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDES NKYYPDSV KGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RGGSSWYPDSFDIWGQGMVTVSS

177	CD73.11 VH (a.a)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDESNKYADSV KGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCA RGYNSRWYPDAFDIWGQGMVTVSS
178	IgG2/IgG1杂合铰链	ERKCCVECPCPAPELLGG
179	IgG2 C219S/IgG1杂合铰链	ERKSCVECPCPAPELLGG
180	IgG1-IgG2-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERK <u>CCVECPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT</u> PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
181	IgG1-IgG2CS-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVERK <u>SCVECPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT</u> PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
182	IgG2-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK <u>CCVECPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT</u> PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
183	IgG2CS-IgG1f	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK <u>SCVECPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT</u> PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
184	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG1.1f	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSGISWKSIGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKGYVILTGLDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAEGA PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTVCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPSSIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE

[1179]

		MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG
185	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSG ISWKSIGS ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKGY YVILTGLDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTPFAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPKPS NTKVDKTVR KSCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNNKGLPAP IEKTISKTKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTPPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG
186	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG 1.1f	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSG ISWKSIGS ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKGY YVILTGLDYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTPFAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSNFGTQT YTCNVDPKPS NTKVDKTVR KSCVECPCP APPVAGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNNKALPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTPPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG
187	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPPV VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
188	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDPKPS SNTKVDKTVR KSCVECPCP APPVAGPSVF

[1180]

[1181]

		FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
189	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG 1.1f (与SEQ ID NO: 133相同, 只是缺少C末端赖氨酸)	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
190	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKLSLSPG
191	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
192	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG 1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDGSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP

		SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
193	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP VLDS DGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSDPSG
194	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
195	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
196	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS

[1182]

[1183]

		SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPPP VLDSGDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
197	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPCP PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFCSSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
198	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ILYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPCP PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLD DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFCSSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
199	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPPP VLDSGDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFCSS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
200	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV

[1184]

		KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
201	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG 1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
202	mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDS DGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKLSLSPG
203	mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
204	mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG 1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCASSGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDSSNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVTS

[1185]

		SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
205	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDESNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKRVE PKSCDKTHTC PPCPAPEAEG APSVFLFPPK PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPSSIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP VLDS DGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKLSLSPG
206	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDESNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
207	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDESNKYY PDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGG SSWYPDSFDI WGQGTMTVVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPG
208	mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG1.1f	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDESNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED

[1186]

		<p>TAVYYCARGY NSRWYPDAFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT QTYICNVNHNK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPEAE GAPSIVFLFPKPKD TLMISRTPPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPSSIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGDSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNYTQKSLSLSPG</p>
209	mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG2-C219S	<p>QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDESNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCARGY NSRWYPDAFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKSCVCEPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKISKTK KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNYTQK SLSLSPG</p>
210	mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	<p>QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PGKGLEWVAV IWYDESNKYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCARGY NSRWYPDAFD IWGQGTMTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSNFGT QTYTCNVDHK PSNTKVDKTV ERKSCVCEPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP SSIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNYTQK SLSLSPG</p>
211	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG1.1f	<p>gaagtgcagctggtgagctctggggaggccttggtacagcctggcagctc cctgagactcctctgtgcagcctctgattcacccttgatgattatgcatgca ctgggtccggcaagctccagggaaggcctggagtggtctcaggtattag ttggaagagtggtatagcatagctatgcgactctgtgaaggccgattcacc atctccagagacaacccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagctctga gactgaggacacggcctgtattactgtccaaagggtattacgttattttga ctggcctgactactggggccagggaacctgtcaccgtctcctcagcgtc gaccaaggccctcctgtttctctggcccttcagcaagtcaccctctg gcggaacagccgctctgggctgctgtcaaggactacttcccagcctg tgaccgtgctctggaactctggcctgacatctggcgtgacaccttccct gctgtgctgcagctagcggcctgtactccctgtctcctcctgctgacagtgcc ctccagctctctgggcaccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagcc ctccaacccaaggtggacaagcgggtggaaccaagctctgcgacaaga ccatacctgcccctcctgctcctgaagctgaagcgcgccctagcgt gttctgttccctccaagccaaggacacctgatgatctccggaccct gaagtgcctgctggtggtgatgtgtccacgaggaccagaagtgaa gttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagc</p>

[1187]

		ctagagagggaacagtacaactccacctaccgggtggtgctcgtgctgaccg tctgacaccaggattggctgaacggcaagagtacaagtcaaggtgtcca acaaggccctgcttagctccatcgaagaccatctcaaggctaaggcc agccccgcgagccccagggtacacactgctcctcccgggaagagatg accaagaaccagggtgctcctgactgctcgtgaagggtctaccctccg atctgcccgtggaatgggagtccaacggccagcctgagaacaactacaag accaccctcccgtgctgactccgacggctcattctctgtacagcaagct gacagtgataagcccgggtggcagcagggaacgtgtctcctgctcctg gatgacgaggctctgcacaaccactacacagaagtcctgctctgctcc cctggc
212	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S	gaagtgcagctggtgagctggtgggaggcttggtagcagcctggcaggtc cctgagactctcctgtgagcctctgattcaccttggatgatccatgca ctgggtccgcaagctccagggaaggcctggagtggtctcaggtattag ttggaagagtgtgtagcataggctatgagcactctggaaggccgattcacc atctccagagacaacccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctga gagctgaggacacggccttattactgtgccaagggtattacgttatttga ctggcctgactactggggccagggaacctggtcaccgtctcctcagcgtc gaccaaggcccctctgtgttctctgcccctgtctccggctcacctctg agtctaccgctgctctgggtgctgtaagactacttcccagcctgt gaccgtgctcctgaaactctggcctctgacctccggcgtgcacacctcca gcccgtgctcagctcctccggcctgtactctctgtctccgtgtagcctgccc ctccaactctggcaccagactacactgtaacgtggaccacaagcc ctccaacacaaggtgacaagaccgtggaacggagctcgtggtgaat gcctccttcccctgacactctgtggtggccttccgttctctgttcccc caaagccaaggacacctgatgatctccggacccccgaagtgactgc gtggtgtggatgtgtccacgaggaccccagggtcagttcaattggtac gtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccagcccagagaggaa cagttcaactccaccttccgggtggtgctcctgctgacctggtgaccagg actggtgaacggcaagagtacaagtgcaaggtgtccaagaaggcctg cctgccccatcgaagaccatctccaagacaaggccagccccgcga gacctaggtgtacacactgcctcccagccgggaagagatgaccaagaact agggtgctccctgacctgtctgtcaaggcttctacccctccgatctgcccgtg gaatgggagtcacaacggcagcccgagaacaactacaagaccaccccc ccatgctggactccgacggctattctcctgtactccaagctgacagtggtgac aagtcccgggtggcagcaggcaacgtgtctcctgctctgtgatgacagag gcctgcaacaactacaccagaagtcctgtcctgagccccggcaa
213	mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG 1.1f	gaagtgcagctggtgagctggtgggaggcttggtagcagcctggcaggtc cctgagactctcctgtgagcctctgattcaccttggatgatccatgca ctgggtccgcaagctccagggaaggcctggagtggtctcaggtattag ttggaagagtgtgtagcataggctatgagcactctggaaggccgattcacc atctccagagacaacccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctga gagctgaggacacggccttattactgtgccaagggtattacgttatttga ctggcctgactactggggccagggaacctggtcaccgtctcctcagcgtc gaccaaggcccctcggcttcccctggcctcctgctccagagcacctc cgagagcacagcggcctggcctgctgtaaggactacttcccgaac cgggtgacgggtgctgtggaactcaggcctctgaccagcggcgtgcacact tcccagctgctcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacc gtgcccctcagcaactcggcaccagactacactgcaacgtatgacac aagcccagcaacaaggtggacaagacagttgagcgaatcctgtgt cgagtgcccaccgtgccagcaccactgtggcagaccgtcagcttctct cttcccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccggacctgaggt cacatgctggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaa ctggtacgtggacggcgtggaggtgataatccaagacaagccggcggg aggagcagtaacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtctg accagactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaa gcctcccagcagcatcgaagaaacctctccaagccaaggcagcc ccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccggaggagatgacca agaaccaggtcagcctgacctgctcaaggcttctatcccagcgacat

[1188]

		cgccgtggagtgaggagcaatggcagccggagacaactacaagacc acgctcccgtgctggactccgacggctccttctctctatagcaagctcac cgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctcatgctccgtgat gcatgaggctctgcacaccactacacgcagaagacgctctcctgtcccc gggtaaa
214	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f	caggtgcagctggtggagctggtgggaggcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactcctctgagcctctggttaccctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaaggctccaggcaagggtggagtggtggcagttatatt gtatgatggaagtaataataactatccagactccgtgaaggccgattcacc atctccagagacaattccaagaacagctgtatctgcaaatgaacagcctga gagccgaggacacggctgtgtattactgtcgaagggggcagcagctgg taccctgattctttgatactggtggccaaggaacaatggcaccgtctctca gcgtcgaccaaggcccctcctgtgttctctggtcccctccagcaagtcca cctctggcggaacagccgtctggtgctgctgtcaaggactacttccccg agcctgtgaccgtgtcctggaactctggcgcctgacatctggcgtgcacac cttccctgctgtgctgagctagcggcctgactcctgtctccgtctgtgac agtgccctccagctctctggccaccagactacatctgcaacgtgaaccac aagccctcaacaccaaggtggacaagcgggtggaaccaagctctcga caagaccatacctgccctcctgcccctgctctgaagctgaaggcggccct agcgtgttctcttccctcaaaagcccaaggacacctgatgatctcccgga cccctgaagtacctgctggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtggtg tgaagttcaattgtacgtggacggcgtggaagtgcaaacccaagacca agcctagagaggaaacagtacaactccacctaccgggtggtgctgctgga ccgtgctgaccagggtggtgacggcgaagagtaagaagtgcaaggtgt ccaacaaggccctgctgctcctcgaagaccatctcaaggctaagg ggcagcccgcgagcccaggtgtacactgctcctcctccgggaaagag atgaccaagaaccaggtgtccctgactgctcctggaagggtcttaccct ccgatatgccgtggaatgggagctcaacggccagcctgagaacaactac aagaccaccctcccgtgtggactccgacggctcattctctctgacagca agctgacagtgataagtcgggtggcagcaggggaacgtgttctcctgct ccgtgatgcacagggctctgcacaaccactacacagaagtcctgtctct gtcccctggc
215	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S	caggtgcagctggtggagctggtgggaggcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactcctctgagcctctggttaccctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaaggctccaggcaagggtggagtggtggcagttatatt gtatgatggaagtaataataactatccagactccgtgaaggccgattcacc atctccagagacaattccaagaacagctgtatctgcaaatgaacagcctga gagccgaggacacggctgtgtattactgtcgaagggggcagcagctgg taccctgattctttgatactggtggccaaggaacaatggcaccgtctctca gcgtcgaccaaggcccctcctgtgttctctggtcccctgctcccggtccac ctctgagctaccgctgctctgggtgctgcaaggactacttccccgagc ctgtgacgtgtcctggaactctggcgtctgactcggcgtgcacacctt ccagccgtgtgctgactcctccggcctgtactctctgctccgctgtgaccgt gccctcctcaacttcggcaccagacctacacctgtaacgtggaccacaa gccctcaacaccaaggtggacaagaccgtggaacggaagctctcgtggtg aatgccctccttgcctgcaactctgtgctggccttccgtgtctctgtcc ccccaaagccaaggacacctgatgatctccggacccccgaagtgacc tgcgtggtggtggatgtgtccacgagaccggaggtgagttcaattggt acgtggagggcgtggaagtgcaaacccaagaccaagccagagagg aacagttcaactccaccttccgggtggtgctgctgaccgtgtgtgacca ggactggctgaacggcaagagtaagaagtgcaaggtgtccaacaaggcc tgcttgcctccatcgaagaccatctccaagacaagggccagccccgc gagcctcaggtgtacacactgctccagccgggaagagatgaccaagaa ccaggtgtccctgacctgtgtgtaaggctcttaccctccgatatgccg tgaatgggagtcacggccagcccgagaacaactacaagaccacccc ccccatgctgactccgacggctcattctctgactccaagctgacagtg acaagtcctgggtgcagcagggcaacgtgttctctgctctgtgatgcaga

[1189]

		ggccctgcacaaccactaccccagaagtcctgtcctgagccccggca aa
216	mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG 1.1f	caggtgcagctggtggagctctggggaggcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactctcctgtgcaagcctctgattcacctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaggtccaggcaagggtgagtggtggcagttatatt gtatgatggaagtaataaataactatccagactcctggaaggccgattcacc atctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctga gagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctgg taccctgattctttgatctctgggccaaggacaatggtcaccgtctctca gctgagcacaaggccatcggctctccctggcgcctgtcctcaggagc acctccgagagcacagcggcctggctgctgtcaaggactacttccc gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgtctgaccagcggcgtgca cacctcccagctgtctcagctcctcaggactctactccctcagcagcgtgg tgaccgtgccctccagcaactcggcaccagactacactgcaacgtag atcacaagcccagcaaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatcc tgtgtcagtgcccaccgtgccagcaccactgtgcaaggaccgtcagtc ttctcttcccccaaaaccaaggacacctatgatctccggaccctg aggtcacatgctgtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaag ttcaactggtactgtggacggcgtggaggtgataatgccaagacaagccg cgggagggcagtaaacagcagctaccgtgtggtcagcgtctcaccct cctgaccagagctggtgaaatggcaaggagtaaaatgcaaggttccaa caaagccctccaagcagcctcagaaaaccttccaagccaaggcc agccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccggagagatg accaagaaccaggtcagcctgacctgctgtgcaaaagccttctatcccagc gacatcggcgtgagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactaca agaccagcctcccgtgctgactccgacggctctcttctctatagcaag ctaccctggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctatgctcc gtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgt ccccgggtaaa
217	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG1.1f	caggtgcagctggtggagctctggggaggcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactctcctgtgcaagcctctgattcacctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaggtccaggcaagggtgagtggtggcagttatatt gtatgatggaagtaataaataactatccagactcctggaaggccgattcacc atctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctga gagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctgg taccctgattctttgatctctgggccaaggacaatggtcaccgtctctca gctgagcacaaggccctcctgttctctggccctccagcaagtcca cctctggcggaaacagccctctggcctgctgcaaggactacttccc agcctgtgaccgtgtcctggaactctggcctgacatctggcgtgcacac cttccctgtgtgctgagcttagcggcctgtactcctgtctcctcgtcgtgac agtgccctccagctctctgggcaccagacctacatctgcaacgtgaaccac aaagccctcaacaccaaggtggcaagcgggtggaaccaagctctcgcga caagaccatacctgcccctcctgcccctgctcctgaagctgaaggcgcct agcgtgttctgttccctccaaagccaaggacacctgatgatctcccga cccctgaaagtgacctgctggtggtgagtggtcccacgagaccagaag tgaaagtcaattggtactgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagacca agcctagagaggacaagtacaactccactaccgggtggtcctgctgac cgtgctgaccaggtggtgaaagcgaagagtaaaagtgcaaggtg ccaacaaggccctgctgctcctcgaagaccatctcaaggcctaagg gccagccccgcagccccaggtgtacacctgctcctcctcccgggaagag atgaccaagaaccaggtgctcctgactgctcctggaaggcttctaccct ccgatatcggcgtggaatggaggtccaacggccagcctgagaacaactac aagaccacctctcccgtgctgactccgacggctcattctcctgtacagca agctgacagtgataagtcgggtggcagcaggggaacgtgttctcctgct ccgtgatgacagggctctgcacaaccactacacagaagtcctgtctct gtcccctggc

[1190]

218	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S	<p>cagggtcagctggtggagctctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactcctctgtgcaagctctggattcacctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaggctccaggcaagggctggagtggtggcagttatatt gtatgatggaagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcacc atctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctga gagccgaggacacggctgtgtattactgtcgaagggggcagcagctgg taccctgattctttgatactctgggccaaggaacaatggtcaccgtctctca gcgtcgaccaagggcccctctgtgttctctggcccctgtctccgggtccac ctctgagtctaccgctgctctgggtgctgcaaggactacttccccgagc ctgtgaccgtgctctggaactctggcctctgacctccggcgtgcacacctt ccagccgtgctgagctctccggcctgtactctctgtctccgtcgtgaccgt gccctctccaacttcggcaccagacctacacctgtaacgtggaccacaa gccctcaacaccaaggtggacaagaccgtggaacggaagtctcgtgtg aatgccctcttgcctgcaacctctgtgctggccccttccgtgtctgttcc ccccaaagccaagacacctgatgatctccggacccccgaagtacc tgcgtgggtggatgtgtccacgaggacccccagggtcagttcaattggt actgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagccaagccagagagg aacagttcaactccacctccgggtggtctcgtgctgaccgtggtgcacca ggactggctgaacggcaagagtacaagtcaaggtgtccaacaagggcc tgcctgccccatcgaagacacctcctcaagacaaaggccagccccgc gagcctcaggtgtacacactgctcccagccgggaagatgaccaagaa ccaggtgtccctgacctgtctgtcaaggcttctaccctccgatatgccc tggaaatgggagtcacaacggccagcccgagaacaactacaagacccccc ccccatgctggactccgacgctctctctctgactccaagctgacagtg acaagtccccgtggcagcaggccaacgttctctctgctgtgatgcacga ggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtcctgagccccggca aa</p>
219	mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	<p>cagggtcagctggtggagctctgggggaggcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactcctctgtgcaagctctggattcacctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaggctccaggcaagggctggagtggtggcagttatatt gtatgatggaagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcacc atctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctga gagccgaggacacggctgtgtattactgtcgaagggggcagcagctgg taccctgattctttgatactctgggccaaggaacaatggtcaccgtctctca gcgtcgaccaagggcccctctgttctcccctggcgcctgtcaccaggc acctccgagacacagcggcccctggctgctgcaaggactacttccc gaaccgggtgacgggtctgtggaactcaggcctctgaccagcggcgtgca caccttccagctgctctacagctcctcaggactctctccctcagcagcgtgg tgacctgcccctcagcaacttcggcaccagacctacacctgcaacgtag atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagtgagcgaatcc tgtgtcagtgcccaccgtgccagcaccacctgtggcagaccgtcagtc ttctcttcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccggaccctg aggtcacatgctggtggtgagctgagccacgaagacctgaggtaag ttcaactggtactgtggcggcgtggagtgataatgccaagacaaaggcc cgggaggagcagtaacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgt cctgaccagactggtgctgaatggcaaggagtacaagtcaaggtctccaa caaagccctcccaagcagcctcagaaaaccatctccaaagcacaaggcc agccccgagaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatg accaagaaccaggtcagcctgacctgctgcaaggtctctatcccagc gacatcggcgtgagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactaca agaccagcctcccgtgctggactccgacgctccttctctctatagaag ctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaaacgtcttctctatgctcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt ccccgggtaaa</p>
220	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG1.1f	<p>ggcatgcaactgggtccagcctccaggcaaggggctggagtggtgg cagttatattgatgattccagtaataaatactatccagactccgtgaagggcc gattcacatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaac agcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtcgaagggggcag</p>

[1191]

		cagctggtaccctgattctttgatactggtggccaaggaacaatggtcaccg tctcttcagcgtcgaccaagggccctccgtgttctctggccctccagc aagtccacctctggcggacacgctctggctgctgtaaggactac ttccccgagcctgtgaccgtgtcctggaactctggcgcctgacatctggcg tgcacaccttccctgtgtgctgagctagcggcctgtactccctgtcctccg tcgtgacagtccctccagctctctggcaccagacctacatctgcaactg gaaccacaagccctcaacacaaaggtggacaagcgggtggaaccaag tctgcgacaagaccatacctgcccctccctgcccctgctctgaagctgaag gcgccctagcgtgttctgttccctcaagcacaagacacctgatgat ctcccggaccctgaaagtacctgctgggtgggtgatgtgtccacgagga cccagaagtgaagtcaattggtacgtggcggcgtggaagtgcacaacgc caagaccaagcctagagaggaacagtacaactccactaccgggtggtgt ccgtgctgaccgtgctgaccaggattggctgaacggcaagagatcaagt gcaaggtgtccaacaagccctgcttagctcatgaaaagaccatctcca aggctaaaggccaagcccgagcccaaggtgtacacactgctcctcatcc cgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacttgcctctggaagg cttctaccctccgatatcggctggaatgggagtcacaagcggcagctga gaacaactacaagaccacctccctgctggtgactccgacggctcattctc ctgtacagcaagctgacagtgataagtcgggtggcagcagggaacgt gttctctgctccgtgatgcagaggctctgcacaaccactacacagaag tcctgtctctgccccggc
221	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S	cagggtcagctggtggagtctgggggagcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactctctgtgagcctctgattcacctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaagctccaggcaagggctggagtgggtggcagttatatt gtatgattccagtaataaatactatccagactccgtgaaggccgattacca tctccagagacaattcaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgag agccgaggacacggctgttactgtgagagggggcagcagctggt accctgattctttgatactggtggccaaggaacaatggtcaccgtctctcag cgtcgaccaagggccctctgtgttctctggcccttgcctcccggtccacc tctgagtctaccgtgctctgggtgctgtcaaggactactccccgagcc tgtgaccgtgtcctggaactctggcgtctgacctccggcgtgcaacacttc cagccgtctgagctcctccggcctgtactctgtctccctgctgaccgtg ccctctccaacttcggcaccagacctacacctgtaacgtggaccacaag ccctccaacaccaaggtgacaagaccgtggaacggaagtctgctgga atgcccctcctggcctgacactctgtggtggccttccgttctctgttccc cccaaaagcccaagcaccctgatgatctccggaccgccgaagtgcact gctggtggtggatgtgtcccacgagaccgccgaggtgcaatgcaattggt acgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagcccagagagg aacagttcaactccaccttcgggtggtgtccgtgctgaccgtggtgacca ggactgctgaaagcaagagtaacagtgcaaggtgtccaacaagggcc tgctgccccatgaaaagaccatctcaagacaagggccaagcccccgc gagcctcaggtgtacacactgctcccagccgggaagagatgaccaagaa ccaggtgtccctgacctgtctgtgcaaggcttctaccctccgatctgccc tggaatgggagtcacaagcggcagcccagagaacaactacaagaccacct ccccatgctggactccgacggctcattctctgtactccaagctgacagtg acaagtcgggtggcagcagggaacgtgttctctgctctgtgatgcagga ggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtccctgagcccggca aa
222	mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG 1.1f	cagggtcagctggtggagtctgggggagcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactctctgtgagcctctgattcacctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaagctccaggcaagggctggagtgggtggcagttatatt gtatgattccagtaataaatactatccagactccgtgaaggccgattacca tctccagagacaattcaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgag agccgaggacacggctgttactgtgagagggggcagcagctggt accctgattctttgatactggtggccaaggaacaatggtcaccgtctctcag cgtcgaccaagggccctcgttcccctggcgcctgctccagagca cctccgagagcacagcggccctgggtgctgtgcaagactactccccg aacgggtgaccgtgtgtggaactcaggcgtctgaccagcggcgtgac

[1192]

		<p>acctcccagctgtctacagtctcaggactctactcctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaacttcggcaccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacacaaaggaggacaagacagttgagcgcgaatcctgtgtcagtgcccaccgtgccagcaccctgtggcaggaccgtcagctctctctcccccaaaacccaaggacacctcatgatccccggaccctgaggfcaatgctgtggtggagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgtgtacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaaagacaagccgcgggaggagcagtaacaagcagctaccgtgtgtcagcgtctcaccgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcaacaaagccctcccaagcagcatcgagaaaacctctcaaaagccaagggcaagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatccccggaggagatgacaaagaaccaggtcagccctgacctgctggtcaaaggctctatcccagcagacatgccgtggagtgaggagcaatggcagccggagaaacaactacaagaccgctcccgtgctgactccgacggctctctctctctatagcaagctcaccgtggacaagcaggtggcagcaggggaacgtctctctctctcgtgatgatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagacctctccctgtccccgggtaaa</p>
223	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG1.1f	<p>cagggtcagctggtggagtctggggaggcgtggtccagcctgggaggtcctgagactctctgtgcaagctctggattcacctcagtaactatggcatgcatgggtcccgaccgtccaggcaagggctggagtggtggcagttatattgtatgattcagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcaccttccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctggtacctgattctttgatatctggggccaaggaaacaatggtcaccgtctctcagcgtcgaccaagggcccctccgtgttctctggccccctccagcaagtcacctctggcggaaacagccgctctgggctgctgcaaggactactccccgagcctgtgaccgtgctctggaactctggcgcctgacatctggcgtgcacaccctctctgtgtgtcagctctagcgcctgtactccctgctctccgtcgtgacagtgcctccagctctctggcaccagacctatctgcaactgtaaccacaagccctcaaaccaaggtggacaagcgggtggaaaccaagctctgcgacaagaccatacctgcccctctgctctgaaagctgaaaggcgcacctgagctgtctgttccctcaaaagccaaggacacctgatgatccccggaccctgaaagtacctgcgtggtggatgtgtccacgaggaccagaagtgaaagttcaattgtacgtggacggcgtgaaagtgcacaacgccaagaccagccttagagaggaaacagtacaactccacctaccgggtggtgctcgtgacccgtgctgaccaggtggtgaacggcaaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaagcccctgctagctccatgaaaagaccatctcaaggctaaggggcagcccccgagccccaggtgtacacactgctccatccccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgactgctctggaaggctctaccctccgatatgccgtggaatggagtcacagggcagcctgagacaactacaagaccacctccgtgctgactccgacggctcattctctctgacagcaagctgacagtgataagctccgggtgcagcaggggaacgtgtctctgctccgtgatgcagaggctctgcacaaccactacacagaagctccctgctctgtccccctggc</p>
224	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S	<p>cagggtcagctggtggagtctggggaggcgtggtccagcctgggaggtcctgagactctctgtgcaagctctggattcacctcagtaactatggcatgcatgggtcccgaccgtccaggcaagggctggagtggtggcagttatattgtatgattcagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcaccttccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctggtacctgattctttgatatctggggccaaggaaacaatggtcaccgtctctcagcgtcgaccaagggcccctctgttctctggccccctgctcccggtccacctgagcttaccgtgctctgggctgctgcaaggactactccccgagcctgtgaccgtgctctggaactctggcgtctgacctccggcgtgcacaccttcagccgtgctcagctcctccggctgactctctgctctccgtcgtgaccgtgccccctcaacttcggcaccagacctacacctgtaacgtggaccacaagccctcaaaccaaaaggaggacaagaccgtggaacggaaagctctgctgga</p>

[1193]

		atgccctccttgcctgcacctcctgtggctggcccttccgttctctgttccc cccaagcccaaggacacctgatgatctccggacccccgaagtgacct gctgtgggtggatgtgtccacgaggacccccgaggtgcagttcaattggt acgtggacggcgtggaaatgcacaacccaagaccaagcccagagagg aacagttcaactccaccttccgggtgtgtccgtgtgacctgtgtgacca ggactggctgacggcaagagtacaagtcaaggtgtccaacaagggcc tgcctgccccatcgaagagacatctcaagacaaagggccaacccccgc gagcctcaggtgtacacctgctccagccgggaagagatgaccaagaa ccagggtccctgacctgtgtgtcaaggcttctaccctccgatctcggc tggaatgggagtccaacggccagcccagaaactacaagaccacccc ccccatgtggactccgacggctatttctctgtactcaagctgacagtgg acaagtcccgggtggcagcaggcaacgttctctctgtctgtgatgcag ggcctgcacaaccactacaccagaagtcctgtccctgagccccggca aa
225	mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG 1.1f	caggtgcagctgtgtgagctgtggggaggcgtgtccacctgggaggtc cctgagactcctctgtgcaagctctgattcacctcagtaactatggcatca ctgggtccgccaagcctccagcgaagggtgtgagtggtggcagttatatt gtatgattcagtaataataactatccagactccgtgaaggccgattacca tctccagagacaattccaagaacagctgtatctgcaaatgaacagcctgag agccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagggggcagcagctgtgt acctgattctttgatctgtggccaaggaacaatgtgaccgtctctcag cgtgcaccaaggcccatcggcttccccctggcgccctgtccaggagca cctccgagagcacagcggccctgggtgctgtcaaggactacttccccg aacgggtgacgtgtcgtggaactcaggcgtctgaccagcggcgtgcac acctccagctgtctacagtctcagactctactcctcagcagcgtgtgt gacctgcccccaactcggcaccagactacacctgcaacgtaga tcacaagcccagcaaccaaggtggacaagacagttgagcgaatcct gtgtcaggtgcccaccgtcccagaccacctgtggcaggaccgtcagct tctcttcccccaaaacccaagacacctcatgatctcccggaccctga ggtcacatgctgtgtgtgtgacgtgagccacgaagacctgaggtcaagt caactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatccaagacaagccgc gggagagcagtaacaacagcagctaccgtgtgtcagcgtctcaccgtc ctgaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtcaaggctcacaac aaagcctcccagcagcatcgaagaaacctctcaagccaaggcca gccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggagagatga ccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtcaaaaggcttctatcccagc acatcccgtggagtgaggagcaatggcagccggagaacaactaca gaccacgctcccgtgctgactccgacggctccttctctctatagcaagc tcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggaacgtcttctcatgctcc tgatgatgaggctctgcacaaccactacagcagaagagcctctcctgtc ccccggtaaa
226	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG1.1f	caggtgcagctgtgtgagctgtggggaggcgtgtccacctgggaggtc cctgagactcctctgtgagcctctgattcacctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaagcctccagcgaagggtgtgagtggtggcagttatatt ggtatgattcagtaataataactatccagactccgtgaaggccgattacc atctccagagacaattccaagaacagctgtatctgcaaatgaacagcctga gagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagggggcagcagctgg tacctgattctttgatctgtggccaaggaacaatggtcaccgtctctca gcgtcgaccaaggccccctcctgttctctgccccctccagcaagtcca cctctggcgaacagccctctggcgtcctgtgcaaggactacttccccg agcctgtgaccgtgtcctggaactctggcgcctgacatctggtgcacac cttccctgtgtgtcagcttagcggcctgtactcctgtctcctcctgtgac agtgccctccagctctctgggcaccagacctacatctgcaacgtgaaccac aagccctcaacaccaaggtggacaagcgggtggaaccaagctctcgcga caagaccatacctcccctcctgccccctctgaagctgaaggcgcctct agcgtgttctgttccctccaaagcccaaggacacctgatgatctcccgga ccccgaagtgacctgctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt tgaagttcaattgtacgtggacggcgtggaagtcacaacccaagacca

[1194]

		<p>agcctagagaggaaacagtacaactccacacaccgggtggtgctcgtgctga cctgctgcaccaggattggctgaacggcaaaagagtacaagtcaaggtgt ccaacaaggccctgctagctccatcgaagaccatcacaaggctaaagg gccagccccgcagccccaggtgtacacactgcctccatcccgggaagag atgaccaagaaccaggtgtccctgactgctcgtgaagggtcttaccct ccgatafcgctggaatgggagtcacaacggccagcctgagaacaactac aagaccaccctcccgtgtggactccgacggctcattctcctgtacagca agctgacagtggataagtcgggtggcagcaggggaacgttctcctgct cctgatgcacgaggctctgcacaaccactacacagaagtcctgtctct gtccccctggc</p>
227	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S	<p>caggtgcagctggtggagtctggggaggcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactcctgtgagcctctgattcacctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaggtccagggcaagggtggagtgggtggcagttatat ggtatgattcagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcacc atctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctga gagccgagagacacggctgtgtattactgtcgaaggggagcagcagctgg taccctgattctttgatactggggccaaggaaacatggtcaccgtctctca gcgtcgaccaaggccccctgtgttctcctggccccctgctcccgggtccac ctctgagctaccgctctggtgctcctgtcaaggactacttccccgagc ctgtgaccgtgctcctggaactctggcctctgacctccggcgtgcaacactt ccagcctgctgagctcctcggcctgtactctgtctccgctgctgaccgt gccccctccaacttcggcaccagacctacacctgtaacgtggaccacaa gcccccaacaccaagggtggacaagaccgtggaacggaagcctcgtggtg aatgccctcctgccccgacccctgtggtgccccctcctgctcctgttcc ccccaaagccaaggacaccctgatgatcctccggacccccgaagtgacc tgcgtggtggtggatgtgtccacgagaccccaggtgacgtcaattggt acgtggagcggctggaggtgcacaacgccaagaccaagccagagagg aacagttcaactccacctccgggtggtgctccgtgctgaccgtgtgacca ggactggctgaacggcaagagtaacaagtcaaggtgtccaacaaggggcc tgcctgccccatcgaaaagaccatctccaagacaaaaggccagccccgc gagcctcaggtgtacacactgctccccagccgggaagagatgaccaagaa ccaggtgtccctgacctgtctgtcaaggctcttaccctccgatatgccg tggaatgggagtcacacggcagcccagagaacaactacaagaccacccc ccccatgctgactccgacggctcattctcctgtactccaagctgacagtg acaagtcgggtgagcagggcaacgtgttctcctgctctgtgatgacga ggccccctgcaaacactacaccagaagtcctgtccctgagccccggca aa</p>
228	mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG 1.1f	<p>caggtgcagctggtggagtctggggaggcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactcctgtgagcctctgattcacctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaggtccagggcaagggtggagtgggtggcagttatat ggtatgattcagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcacc atctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctga gagccgagagacacggctgtgtattactgtcgaaggggagcagcagctgg taccctgattctttgatactggggccaaggaaacatggtcaccgtctctca gcgtcgaccaaggccccatcggcttccccctggcgcctgctccaaggagc acctccgagagcacagcggccccctgggtgctcctggtcaaggactacttccc gaaccggtgacgggtgtcgtggaactcaggcctctgaccagcggcgtgca caccttccagctgtctacagctcctcaggactctactcctcagcagcgtgg tgaccgtgccctccagcaacttcggcaccagacctacacctgcaacgtgag atcaaacgccagcaaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaatcc tgtgtcagtgccccaccgtgccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtc ttcctctcccccaaaacccaaggacacctcatgatctccggaccctg aggtcacatgctggtggtggactgagccacgaagaccctgaggtcaag ttcaactgtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccc cggggaggagcagtaaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgt cctgaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaa caaagccccccaagcagcatcgaaaaaccatctccaagccaagggc agccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatccccgggagagatg</p>

[1196]

		acaagtcccgggtggcagcaggcaacgtgttctcctgctctgtgatgcacga ggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtccctgagccccggca aa
231	mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG 1.1f	caggtgcagctggtggagtctggggaggcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactctcctgtgcaagctctggattcacctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaggctccaggcaagggtgagtggtggcagttatat ggtatgatccagtaataaatactatccagactccgtgaaggccgattcacc atctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctga gagccgaggacacggctgtgtatfactgtgagagagggggcagcagctgg taccctgattctttgatatctggggccaaggacaatggtcaccgtctctca gctgacgaccaaggccatcggctctccctggcgcctgtcaccaggagc acctccgagagcacagcggcctgggtgctgctgcaaggactacttccc gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgtctgaccagcggcgtgca cacctcccagctgtctcagctcctcaggactctactccctcagcagcgtgg tgacctgcccctcagcaactcggcaccagacactacactgcaacgtag atcacaagcccagcaaccaaggtggacaagacagttgagcgaatcc tgtgtcagtgcccaccgtgcccagcaccactgtgcaaggaccgtcagtc tctcttcccccaaaaccaaggacacctatgatctccggaccctg aggtcacatgctggtggtgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaag ttcaactggtactgtgacggcgtgaggtgataatgccaagacaagccg cgggagggagcagtaaacagcagctaccgtggtgagcgtctcaccct cctgaccaggactggtgaaatggcaaggagtacaagtcaaggttccaa caaagccctccaagcagcagcagcaaaaaccatctccaagccaaggc agccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccggagagatg accaagaaccaggctcagcctgacctgctggtcaaaagcctctatcccagc gacatcggcgtgagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactaca agaccagcctcccgtctgactccgacggtcctcttctctatagcaag ctaccctggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctatgctcc gtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgt ccccgggtaaa
232	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f	caggtgcagctggtggagtctggggaggcgtggtccagcctgggaggtc cctgagactctcctgtgagcctctggattcacctcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaggctccaggcaagggtgagtggtggcagttatat ggtatgatgagagtaataaatactatccagactccgtgaaggccgattcac catctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctg agagccgaggacacggctgtgtatfactgtgagagagggggcagcagctg gtaccctgattctttgatatctggggccaaggacaatggtcaccgtctcttc agcgtcgaaccaaggccctccgtgttctctggccccccaagcagctcc acctctggcggacaagcgcctctgggtgctgcaaggactacttccc gagcctgtgaccgtgtctggaactctggcgcctgacatctggcgtgcaca ccttccctgctgtgctcagctctagcggcctgtactccctgtcctcgtctga cagtgccctcagctctctggcaccagacactacatctgcaacgtgaacca caagccctcaaaccaaggtggacaagcgggtggaaccaagctcctgagc acaagaccatacctgcccctccctgctcctgaaagctgaaggcggccc ctagcgtgttctgttccctcaaaagccaaggacacctgatgatctcccgg accctgaaagtgacctgctggtggtgagtggtcccagagaccagaa gtgaagtcaattggtactgtgacggcgtggaagtgcacaacccaagacc aagcctagagaggaaacagtacaactcacctaccgggtggtctcctgctg accgtgctgaccagattggctgaacggcaagagtacaagtgaaggt gtccaacaagccctgcttagctccatgaaaagacctccaaggttaa gggcccagcccgcgagcccaggtgtacacactgcctccatcccgggaa gagatgaccaagaaccaggtgtcctgactgctcgtggaaggcttctacc cctccgatatcgccgtggaatggagtgcaaacggccagcctgagaacaact acaagaccaccctccgtgctgactccgacggtcattcttctctacag caagctgacagtgataagtcgggtggcagcaggggaacgtgttctctg ctccgtgatgcagaggctctgcacaaccactacacagaagctcctgtct ctgtcccctggc
233	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S	caggtgcagctggtggagtctggggaggcgtggtccagcctgggaggtc

[1197]

		cctgagactctcctgtgagcctctggattcaccttcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaggctccaggcaagggctggagtgggtggcagttatat ggtatgatgagagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcac catctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctg agagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctg gtaccctgattctttgatactggtggccaaggaacaatgtaccgtctcttc agcgtcgaccaagggcccctctgtgttctctctgcccctgtctccgggtcca cctgtgacctgtcctggaactctggcctctgacctccggcgtgcacacctf tccagccgtgctgcagtcctccggcctgtactctctctcctcctgtgaccg tgccctctccaactcggcaccagacctacacctgtaacgtggaccacaa ggcctccaacaccaaggtggacaagaccgtggaacggaaatcctgcgtgg aatccctcctgcccgcacctcctgtggctggcccctcctgtctcctgtcc cccacaagcccaaggacacctgatgatctccggacccccgaagtgacc tgctgt acgtggacggcgtggaaagtgcacaacccaagccaagcccagagagg aacagttcaactccacctccgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt ggactggctgaacggcaagagtacaagtcaaggtgtccaacaagggcc tgctgccccatgaaaaccatctccaagacaaaagggccaagccccgc gagcctcaggtgtacacactgctcccagccgggaagagatgaccaagaa ccaggtgtcctgacctgtgtgtcaagggcttaccctccgatatgcctg tggaatgggagtcacaagccagcccagagaacaactacaagaccacccc cccctgctggactccgacggctcattctcctgtactccaagctgacagtg acaagtcccgggtgacagcagggaacgtgtctcctgctgtgtgtgtgtgt ggcctgcacaaccactacaccagaagtccctgtccctgagccccggca aa
234	mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f	caggtgcagctggtgagctctggggaggcgtgtgtccagcctgggaggtc cctgagactctcctgtgagcctctggattcaccttcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaggctccaggcaagggctggagtgggtggcagttatat ggtatgatgagagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcac catctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctg agagccgaggacacggctgtgtattactgtgcgagagggggcagcagctg gtaccctgattctttgatactggtggccaaggaacaatgtaccgtctcttc agcgtcgaccaagggcccctcctgtgttccctggcgcctgtctccaggag cacctccgagagcacagcggcctggcctgctgtcaaggactacttccc cgaaccggtagcgggtgtgtggaactaggcgtctgtaccagcggcgtgc acacctccagctgtctacagtcctcaggactctactcctcagcagcgtg gtgacctgcccctccagcaactcggcaccagaacctacacctgcaacgtg gatcaaaagcccagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgaatc ctgtgtcagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagt cttctctcccccaaaaccaaggacacctcatgatctccggaccct gaggtcacatgctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt gttcaactgt gcccggaggagcagtaacaacagcagctaccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt tctgcaccagactggctgaatggcaaggagtacaaggtcaaggtctcca acaaagccctcccaagcagcctcagaaaaccatctcaagcccaagggg cagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggagggat gaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtcaaaaggcttctatccag cgacatgccgtggagtggagagcaatgggcagccggagaacaactac aagaccacgctccctgctgtgactccgacggctccttctctctatagcaa gtcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctatgctc cgtgatgatgaggtctgtcacaaccactacacgcagaagagcctctcct gtccccgggtaaa
235	mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG1.1f	caggtgcagctggtgagctctggggaggcgtgtgtccagcctgggaggtc cctgagactctcctgtgagcctctggattcaccttcagtaactatggcatgca ctgggtccgccaggctccaggcaagggctggagtgggtggcagttatat ggtatgatgagagtaataaatactatccagactccgtgaagggccgattcac

238	5F8 VK3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWWTFGQGTK VEIK
239	5F8 VK3 CDR1	RASQSVSSYLA
240	5F8 VK3 CDR2	DASNRRAT
241	5F8 VK3 CDR3	QQRSNWWT
242	5F8 VK3 - 核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTT AGTTCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACT GGATGCACTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAG GGGCTGGTGTGGGTCTCACGTATTATTAGTGA TGGGAGTAGCACAGGTTACGCGGATTCCGTGA AGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGAGTTTAGCAGTGGCTGGTACTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCA
243	11F11 (全长重链) - NT序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAACGTCTGGATTACCTTCAGTAACTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATTGTATG ATGGAAGTAATAAATACTATCCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGGGGGCAGCAGCTGGTACCCTGATTC TTTTGATATCTGGGGCCAAGGAACAATGGTCA CCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCG GTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCAC CTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGG TCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCCTCAG GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGT GTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGT GGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAA AACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC CCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA GACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGC ACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGTG CACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGG GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC CCCCATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCT ACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACC ACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGTCTCT CTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA

[1199]

[1200]

		GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTA AA
244	11F11 (全长轻链1) - NT序列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCT GTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCT CCTGCAGGGCCAGTCAGGGTGTTAGCAGCTAC TTAGCCTGGTACCAGCAGAAAACCTGGCCAGGC TCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACA GGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAAGTGGC AGTGGGCCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT CAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTT ATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCATCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCA AACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCT TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGG TGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAAACAAAAGTCT ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
245	11F11 (全长轻链2) - NT序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAAACCAGAGAAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAA CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC TGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA TCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTG GATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAAACAAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT
246	4C3 (全长重链) - NT序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATCACCTTTGATGATTATG CCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAG GGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAA GAGTGGTAGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGA AGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTG TAAAAGGGTATTACGTTATTTGACTGGCCTTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTT CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG

[1201]

		<p>GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA AACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTG AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC CCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGGA CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT GCCAAGACAAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACA ACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAAGCCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA CCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG CTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAAA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACAGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG GGTA</p>
<p>247</p>	<p>4C3 (全长轻链1) - NT序列</p>	<p>GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCT GTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCT CCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTAC TTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGC TCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCA GGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGC AGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCAT CAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTGCAGTGT ATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCGCTC ACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCA AACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGTGAATAAATT TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGG TGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT</p>
<p>248</p>	<p>4C3 (全长轻链2) - NT序列</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCTTCA CTTGTCTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGCAACTTA</p>

[1202]

		TTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCCAA CGTTCGGCCAGGGGACCAAGGTGGAATCAA ACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
249	4C3 (全长轻链3) - NT序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCTTCA CTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCCAA CGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAA ACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
250	4D4 (全长重链) - NT序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAACTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGAAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGT GCGAGAGGGTATAACAGCAGGTGGTACCCTG ATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATG GTCACCGTCTCTTCAGCCTCCACCAAGGGCCC ATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGA GCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTGCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCCT CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC GTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTA CACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATG TTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCAC CTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGT

[1203]

		<p>GAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACA GCACGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTT GTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAA AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT TCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGA CCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA</p>
<p>251</p>	<p>4D4 (全长轻链I) - NT序列</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTGGGGCAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTAAGTCCAGTATAATAGTTACCCGCTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA ACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCT ATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT</p>
<p>252</p>	<p>10D2 (全长重链) - NT序列</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAACTAT GGCCTGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATACGGTATG ATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATC CAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAGCAGCC TGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGGGGGGCGAGCAGCTGGTACCCGGACG GTTTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATC CGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCA CCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGT GTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG TGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCA</p>

[1204]

		<p>AGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCATGCCATCATGCCAGCACCTGAGTT CCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCACCC AAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGA CCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTG AGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAG CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGT CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTT GCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT CTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGAC CACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGT AAA</p>
253	10D2 (全长轻链1) - NT序列	<p>GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAC TTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTT TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCT CCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTT GAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTCAACTTAT TACTGTCAACAGTTTAATAGTTACCCCACTTTC GGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAA CTGTGGCTGCACCATCTGTCTCATCTTCCCGC CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATA ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT ACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCC TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT</p>
254	10D2 (全长轻链2) - NT序列	<p>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTGCGGGCAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTCAACTTA TTAAGTCCCAACAGTATAATAGTTACCCGCTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA ACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCTATT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG</p>

		CACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
255	11A6 (全长重链) - NT序列	GAAGTGCAGCTGGTGAATCTGGGGGAAACTT GGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATG CCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAG GGCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTTGGAA TAATAATGACATAGGCTATGCGGACTCTGTGA AGGGCCGATTCATCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGACCTGAGGACACGGCCTTGTATTATTGTG TAAAAGGTTATTACGTTATTTGACTGGTCTTG ACTACTGGGGCCAGGGAACCCCGTCACCGTC TCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTT CCCCCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTG GGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGTG GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCT ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA AACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTG AACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC CCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGA CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACA ACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA CCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG CTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAA GACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG GGTAAA
256	11A6 (全长轻链1) - NT序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCCATCA CTTGTGCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCGCTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA ACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT

[1205]

[1206]

		<p>CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT</p>
257	24H2 (全长重链) - NT序列	<p>CAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGT GGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCT GTGCAGCGTCTGGATTACCTCAGTAACTAT GGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAA GGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGGAGGTAAATAAATACTATGCAGACTCCGTG AAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGAAGACACGGCTGTGTATTACTGT GCGAGAGGGGGCAGCAGCTGGTACCCTGATG CTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC ACCGTCTTTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATC CGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCA CCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG TGCACACCTTCCCGGCTGCCTACAGTCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG CCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACAC CTGCAACGTAGATCACAAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCATCATGCCCAGCACCTGAGTT CCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCC AAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGA CCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTG AGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTG GTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAG CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCC TGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTA CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGT CCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA GGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCT GCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT CTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGAC CACGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAG AGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGT AAA</p>
258	24H2 (全长轻链1) - NT序列	<p>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCA CTTGTGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCA</p>

[1207]

		GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC TGCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTG GATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT
259	5F8 (全长重链) - NT序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTT AGTTCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTACT GGATGCACTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAG GGCTGGTGTGGGTCTCACGTATTATTAGTGA TGGGAGTAGCACAGGTTACGCGGATTCCGTGA AGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTG CAAGAGAGTTTAGCAGTGGCTGGTACTTTGAC TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACC TTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGAAAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAA CTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA CTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCC CCAAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCA GCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAA AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATACTACAAGA CCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA
260	5F8 (全长轻链1) - NT序列	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG

[1208]

		TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAC TTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGCAGTGCTT TAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCT CCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTT GAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTAT TACTGTCAACAGTTTAGTAGTTACCCTCGGAC GTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTG GATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAAACAAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCCGCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT
261	5F8 (全长轻链2) - NT序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCA GTGGATCTGGGACAGGTTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCGGA CGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA ACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAA CTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGT GGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAG CACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAAACAAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT CGCCCCGCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGA GTGT
262	6E11 (全长重链) - NT序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTT GGTACAGCCTGGCAGGTCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATG CCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAG GGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTACTTGGAA TAGTGGTGGCATAGGCTACGCGGACTCTGTGA AGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGAGCTGAGGACACGGCCTTGATTACTGTG CAAAAGATAGGTATTACAGCAGTTGGCTCCTC TTTGACAACCTGGGGCCAGGGAATTCTGGTAC CGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCATCGG TCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCT CTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTCCCCGAACCGGTGACGGTGTG GTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGA CTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC

[1209]

		<p>CTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG AAAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCA CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCT CTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCTCATGA TCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCA AGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA GCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG GTGTACACCCTGCCCCATCCCGGATGAGCT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTA</p>
263	6E11 (全长轻链1) - NT序列	<p>GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCC GTCTTTGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCTCT CCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGC TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCA GGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCA GCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACT GGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCAC CATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAG TGTATTACTGTCAGCATTATGGTAGCTCATTCA CTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC TGCCCTGTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTA TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTG GATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGA GAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCCTCACAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT</p>
264	7A11 (全长重链) - NT序列	<p>GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTACAGACTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTACCTTTGATGATTATG CCATGCACTGGGTCCGGCAAGCTCCAGGGAAG GGCTGGAGTGGGTCTCAGATATTAGTTGGAA TAGTGATATTATAGGCTATGCGGACTCTGTGA AGGCGCGATTACCATCTCTAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTG CAAAAGATATTTATGGTTCGGGGAGTCTTTTT TTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACC GTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCATCGGT CTTCCCCCTGGCACCCCTCTCAAGAGCACCTC</p>

[1210]

		<p>TGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCG TGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG TGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC AAAACTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACC TGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTT CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCA CCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCT CCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAG CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA CACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCA AGAACCCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTAC AAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGG CTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC GGGTAAA</p>
<p>265</p>	<p>7A11 (全长轻链1) - NT序列</p>	<p>GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACT GTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA CTTGTGCGGGCAGTCAGTATATTAGCAGCTGG TTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGAGAAAGC CCCTAAGTCCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGCAACTTA TTACTGCCAACAGTATCATAGTTACCCTCCCAC CTTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAC GAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC GCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGG ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAG AGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACG CCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT GT</p>
<p>266</p>	<p>CD73.4.IgG2C219SIgG1.1f - 备选NT序列</p>	<p>caggtgcagctgggtggagtctgggggaggcgtggtc cagcctgggagggtccctgagactc tctgtgagcctctggattcacttcagtaactat ggcatgcaactgggtccgocagget ccaggcaaggggtggagtgggtggcagttatattg tatgatggaagtaataaataactat ccagactccgtgaagggccgattcaccatctccaga gacaattccaagaacacgctgtat</p>

[1211]

		<p>ctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggct gtgtattactgtgcgagagggggc agcagctggtaccctgattcttttgatctctggggc caaggaacaatgggtcaccgtctct tcagcgtcgaccaagggcccatcggtcttccccctg ggcacctgctccaggagcacctcc gagagcacagcggccctgggctgacctggtcaaggac tactccccgaaccggtagcggtg tcgtggaactcaggcgtctgaccagcggcgtgcac acctcccagctgtcctacagtcc tcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtg ccctccagcaacttcggcaccag acctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaac accaagtggaacaagacagttgag cgcaaatcctgtgtcgagtgccaccgtgccagca ccacctgtggcaggaccgtcagtc ttctcttcccccaaaaccaaggacacctcatg atctcccgaccctgaggtcaca tgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgag gtcaagttcaactggtacgtggac ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccggg gaggagcagtagacaacagcagctac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac tggctgaatggcaaggagtacaag tgcaaggtctccaacaaagccctcccaagcagcatc gagaaaaccatctccaaagccaaa gggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccc ccattccgggaggagatgaccaag aaccaggtcagcctgacctgacctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggag tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaag accacgctcccgctgctggactcc gacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtg gacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagc ctctccctgtccccgggttg a</p>
267	IgG1f	<p>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCKDHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK</p>
268	IgG2.3	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRSKVECP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK</p>
269	IgG2.3G1-AY	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKRSKVECP</p>

[1212]

		CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
270	IgG2.3G1-KH	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKSCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI S KAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
271	IgG2.5	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTI S KTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
272	IgG1.1f	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIE KTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
273	IgG2.3G1.1f-KH	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKSCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI S KAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
274	IgG1-deltaTHT	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
275	IgG2.3-plusTHT	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP

[1213]

		SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVETHT CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEK TISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSEFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
276	IgG2.3-plusGGG	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSKVHFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVEGGG CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEK TISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSEFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
277	IgG2.5G1.1f-KH	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSKVHFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSEFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
278	IgG2.5G1-AY	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSKVHFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSEFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
279	IgG2.5G1-KH	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSKVHFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSEFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
280	IgG2.5-plusTHT	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSKVHFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVETHT CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEK TISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSEFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK

[1214]

281	IgG1-G2.3G1-AY	ASTKGPVSFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKRSVCECPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
282	IgG1-G2.3G1-KH	ASTKGPVSFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKRSVCECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
283	来自图27A的CD73	XCPRARAPATLLALLGAVLWPAAGAWELTILHTND VHSRLEQTSSESSKCVNASRCMGGVARLFTKVQIR RAEPNVLLEDAGDQYQGTWFTVYKGAEVAHFMNAL RYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANI KAKGPLASQISGLYLPYKVLVPGDEVVGVIGYTSKE TPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDKLTNLVNI ALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFLYTGN PPSKEVPAGKYPFIVTSDDRKVPVQAYAFGKYL YLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADI NKWRIKLDNYSTQELGKTIYLDGSSQSCRFRECNM GNLICDAMINNNLRHADETFWNHVSVCILNGGGIRS PIDERNNGTITWENLAAVLPPGGTDFDLVQLKGSTLK KAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVVYDLRSKPGDR VVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDDEVYKVLPLNPLANG GDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYP AVEGRIKHHHHHH
284	铰链区氨基酸	VDKRV
285	铰链区氨基酸	VDKTV
286	铰链区氨基酸	EPKSCDKTHT
287	铰链区氨基酸	ELKTPLGDTTHT
288	铰链区氨基酸	EPKS
289	铰链区氨基酸	ESKYGPP
290	铰链区氨基酸	CPPCP
291	铰链区氨基酸	CCVECPPCP
292	铰链区氨基酸	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₃
293	铰链区氨基酸	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂
294	铰链区氨基酸	CPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₁
295	铰链区氨基酸	CDTPPPCPRCP (EPKSCDTPPPCPRCP) ₂
296	铰链区氨基酸	CDTPPPCPRCP
297	铰链区氨基酸	CPSCP
298	铰链区氨基酸	APELLGG

[1215]

299	铰链区氨基酸	APPVAG
300	G2-G1-G1-G1	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
301	G2.5-G1-G1-G1	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
302	G1-G2.3-G2-G2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK

[1216]

303	G1-KRGE GSSNLF	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
304	G1-KRGE GS	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
305	G1-SNLF	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
306	IgG1-ITNDRTPR	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP

[1217]

		<p>VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK</p>
307	G1-SNLFPR	<p>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYICNVNHKPSNTKVDRVERKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPG</p>
308	G2-RKEGSGNSFL	<p>ASTKGPSVFPLAPCSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK</p>
309	G2-RKEGSG	<p>ASTKGPSVFPLAPCSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP</p>

[1218]

		<p>SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK</p>
310	G2-NSFL	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK</p>
311	IgG2-TIDNTRRP	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK</p>
312	G2-NSFLRP	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP</p>

[1219]

		<p>SSSLGTQTYTCNVDPKPSNTKVDTVEPKSCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK</p>
313	G1-G1-G2-G1-AY	<p>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSAFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK</p>
314	G1-G1-G2-G1-KH	<p>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDRVEPKSCDKTHT CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEK TISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSAFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK</p>
315	G2-G2.3-G1-G2-KH	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDTVERKSCVECPP</p>

[1220]

		<p>CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK</p>
316	G2.5-G2.3-G1-G2-KH	<p>ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKSCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK</p>
317	G2-G2.3-G1-G2-AY	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKSCVECPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PG</p>
318	G2.5-G2.3-G1-G2-AY	<p>ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKSCVECPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV</p>

[1221]

		DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
319	G1-G2.3-G1-G1-KH	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKSCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI KAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
320	G2-G1-G2-G2-AY	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKSCDKTHT CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTIKSKTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
321	G2.5-G1-G2-G2-AY	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKSCDKTHT CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN

[1222]

		STFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIE KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSEFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
322	G1-G2-G1-G1-AY	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCVECP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV DVSHEDEPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSEFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
323	G2-G1-G2-G2-KH	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKSCDKTHT CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEK TISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSEFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG
324	G2.5-G1-G2-G2-KH	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKSCDKTHT CPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEK

[1223]

		TISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
325	IgG1-delta铰链	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGDSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
326	IgG2-delta铰链	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKCPPCPAP PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
327	IgG2.5-delta铰链	ASTKGPSVFPLAPSSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKCPPCPAP PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTV KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[1224]

328	IgG1-deltaG237	<p>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS DGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPG</p>
329	IgG2-plusG237	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDK TVERKSCVECPP CPAPPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTI SKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDS DGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK</p>
330	IgG2.4	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDK TVERKSCVECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTI S KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDS DGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK</p>
331	IgG2.3/4	<p>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP</p>

[1225]

		SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSSVECPP CPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
332	IgG2.3-V13	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPP CPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
333	IgG2.3-V14	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPP CPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
334	IgG2.3-V15	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPP CPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSDEDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
335	IgG2.3-V16	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPP CPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPRPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
336	IgG2.3-V17	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPP CPAPPVAGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSDEDGEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPRPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
337	IgG2.3-V18	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP

[1226]

		SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRSVCECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VEHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
338	IgG2.3-V19	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRSVCECPP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VEHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFR VVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIS KTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
339	IgG2.3G1-AY-V20	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRSVCECPP CPAPELLGGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP PGK
340	IgG2.3G1-AY-V21	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRSVCECPP CPAPELLGGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP PGK
341	IgG2.3G1-AY-V22	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRSVCECPP CPAPELLGGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSDEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP PGK
342	IgG2.3G1-AY-V23	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRSVCECPP CPAPELLGGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSHEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPRPIEKTIS SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP PGK
343	IgG2.3G1-AY-V24	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP

[1227]

		SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRSKVECP CPAPELLGGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSDEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPRPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
344	IgG2.3G1-AY-V25	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRSKVECP CPAPELLGGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSDEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPRPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
345	IgG2.3G1-AY-V26	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRSKVECP CPADLLGGDSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVSDEDGEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPRPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
346	IgG2.3G1-AY-V27	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRSKVECP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
347	IgG2.3G1-AY-V28	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVKRSKVECP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVV DVEHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAFPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
348	备选铰链	ERKCCVECPCPAPPVAG
349	备选铰链	ERKSCVECPCPAPPVAG
350	备选铰链	ERKCSVECPCPAPPVAG
351	备选铰链	ERKXCVECPCPAPPVAG
352	备选铰链	ERKCXVECPCPAPPVAG
353	备选铰链	ERKCCVECPCPAPPVAGX
354	备选铰链	ERKSCVECPCPAPPVAGX

355	备选铰链	ERKCSVECPCPAPPVAGX
356	备选铰链	ERKXCVECPCPAPPVAGX
357	备选铰链	ERKCXVECPCPAPPVAGX
358	备选铰链	ERKCCVECPCPAPELLGG
359	备选铰链	ERKSCVECPCPAPELLGG
360	备选铰链	ERKCCSVECPCPAPELLGG
361	备选铰链	ERKXCVECPCPAPELLGG
362	备选铰链	ERKCXVECPCPAPELLGG
363	备选铰链	ERKCCVECPCPAPELLG
364	备选铰链	ERKSCVECPCPAPELLG
365	备选铰链	ERKCCSVECPCPAPELLG
366	备选铰链	ERKXCVECPCPAPELLG
367	备选铰链	ERKCXVECPCPAPELLG
368	备选铰链	ERKCCVECPCPAP
369	备选铰链	ERKSCVECPCPAP
370	备选铰链	ERKCSVECPCPAP
[1228] 371	备选铰链	ERKXCVECPCPAP
372	备选铰链	ERKCXVECPCPAP
373	铰链的部分	PVAG
374	铰链的部分	ELLG
375	铰链的部分	ELLG
376	铰链的部分	SCDKTHT
377	铰链的部分	CCVE
378	wt IgG2 CH1结构域	ASTKGPSVFPLAP <u>CSR</u> STSE <u>EST</u> AALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSN <u>ME</u> GTQTYTCNV D HKPSNTKVDKTV
379	IgG2 CH1和铰链	ASTKGPSVFPLAP <u>CSR</u> STSE <u>EST</u> AALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSN <u>ME</u> GTQTYTCNV D HKPSNTKVDKTV <u>ERK</u> <u>CCVECPCPAPPVAG</u>
380	铰链的部分	CPPCPAP

[1229] 序列表提供成熟可变区及重链及轻链的序列(即序列不包括信号肽)。

[1230] 综上所述,本申请包括但不限于以下各项:

[1231] 1.一种分离的人抗体或其抗原结合部分,其结合人分化簇73(CD73)且展现以下特性中的一种或多种:

[1232] (a)以10nM或更小的 K_D 结合人CD73;

[1233] (b)抑制CD73酶活性;

[1234] (c)通过抗体介导的CD73内化将CD73内化至细胞、例如肿瘤细胞中;及

[1235] (d)结合包含人CD73的氨基酸65-83及157-172的构象表位。

[1236] 2.项1的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体以不超过10min的 $T_{1/2}$ 内化至肿瘤细

胞中。

[1237] 3. 项1或2的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体以如通过BIACORE® SPR分析所测量的约0.1nM至10nM或更小的 K_D 结合人CD73。

[1238] 4. 前述项中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体以如通过FACS所测量的0.1nM至10nM或更小的 EC_{50} 结合人CD73。

[1239] 5. 前述项中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体以如通过FACS所测量的0.1nM至10nM或更小的 EC_{50} 结合食蟹猴CD73。

[1240] 6. 前述项中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体结合人CD73 (SEQ ID NO:1) 上的包括氨基酸残基FTKVQQIRRAEPNVLLLLDA (SEQ ID NO:96) 和/或LYLPYKVLPGDEVVG (SEQ ID NO:97) 的全部或一部分的表位。

[1241] 7. 项6的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体结合人CD73 (SEQ ID NO:1) 上的包括氨基酸残基FTKVQQIRRAEPNVLLLLDA (SEQ ID NO:96) 的全部或部分及氨基酸残基LYLPYKVLPGDEVVG (SEQ ID NO:97) 的全部或部分表位。

[1242] 8. 前述项中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体选自下组: IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、或其变体。

[1243] 9. 一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合人CD73,且包含分别处于选自下组的重链及轻链可变区对中的三个重链可变区CDR及三个轻链可变区CDR:

[1244] (a) SEQ ID NO:4与8

[1245] (b) SEQ ID NO:4与12;

[1246] (c) SEQ ID NO:16与20;

[1247] (d) SEQ ID NO:16与24;

[1248] (e) SEQ ID NO:16与28;

[1249] (f) SEQ ID NO:32与36;

[1250] (g) SEQ ID NO:40与44;

[1251] (h) SEQ ID NO:40与48;

[1252] (i) SEQ ID NO:52与56;

[1253] (j) SEQ ID NO:60与64;

[1254] (k) SEQ ID NO:68与72;

[1255] (l) SEQ ID NO:68与76;

[1256] (m) SEQ ID NO:80与84;

[1257] (n) SEQ ID NO:88与92;

[1258] (o) SEQ ID NO:135与8;和

[1259] (p) SEQ ID NO:135与12。

[1260] 10. 一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合人CD73且包含:

[1261] (a) 分别包含SEQ ID NO:5、6及7的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:9、10及11的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[1262] (b) 分别包含SEQ ID NO:5、6及7的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:13、14及15的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列;

[1263] (c) 分别包含SEQ ID NO:17、18及19的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含

SEQ ID NO:21、22及23的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；

[1264] (d) 分别包含SEQ ID NO:17、18及19的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:25、26及27的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；

[1265] (e) 分别包含SEQ ID NO:17、18及19的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:29、30及31的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；

[1266] (f) 分别包含SEQ ID NO:33、34及35的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:37、38及39的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；

[1267] (g) 分别包含SEQ ID NO:41、42及43的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:45、46及47的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；

[1268] (h) 分别包含SEQ ID NO:41、42及43的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:49、50及51的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；

[1269] (i) 分别包含SEQ ID NO:53、54及55的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:57、58及59的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；

[1270] (j) 分别包含SEQ ID NO:61、62及63的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:65、66及67的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；

[1271] (k) 分别包含SEQ ID NO:69、70及71的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:73、74及75的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；

[1272] (l) 分别包含SEQ ID NO:69、70及71的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:77、78及79的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；

[1273] (m) 分别包含SEQ ID NO:81、82及83的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:85、86及87的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列；或(n) 分别包含SEQ ID NO:89、90及91的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:93、94及95的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列。

[1274] 11. 项10的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含:分别包含SEQ ID NO:5、6及7的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:9、10及11的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[1275] 12. 项11的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含:分别包含SEQ ID NO:5、6及7的重链CDR1、CDR2及CDR3序列,和/或分别包含SEQ ID NO:13、14及15的轻链CDR1、CDR2及CDR3序列。

[1276] 13. 一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合人CD73且包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:4、16、32、40、52、60、68、80、88及135。

[1277] 14. 一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合人CD73且包含重链可变区及轻链可变区,其中该轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少90%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:8、12、20、24、28、36、44、48、56、64、72、76、84及92。

[1278] 15. 一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合人CD73且包含分别与选自下组的重链可变区及轻链可变区氨基酸序列至少85%相同的重链可变区及轻链可变区:

[1279] (a) SEQ ID NO:4与8

[1280] (b) SEQ ID NO:4与12;

- [1281] (c) SEQ ID NO:16与20;
- [1282] (d) SEQ ID NO:16与24;
- [1283] (e) SEQ ID NO:16与28;
- [1284] (f) SEQ ID NO:32与36;
- [1285] (g) SEQ ID NO:40与44;
- [1286] (h) SEQ ID NO:40与48;
- [1287] (i) SEQ ID NO:52与56;
- [1288] (j) SEQ ID NO:60与64;
- [1289] (k) SEQ ID NO:68与72;
- [1290] (l) SEQ ID NO:68与76;
- [1291] (m) SEQ ID NO:80与84;
- [1292] (n) SEQ ID NO:88与92;
- [1293] (o) SEQ ID NO:135与8;和
- [1294] (p) SEQ ID NO:135与12。
- [1295] 16. 项15的抗体或其抗原结合部分,其中所述重链可变区及轻链可变区分别包含与选自由(a)至(p)组成的群的重链可变区及轻链可变区至少90%相同的氨基酸序列。
- [1296] 17. 项16的抗体或其抗原结合部分,其中所述重链可变区及轻链可变区分别包含与选自由(a)至(p)组成的群的重链及轻链可变区至少95%相同的氨基酸序列。
- [1297] 18. 项17的抗体或其抗原结合部分,其中所述重链可变区及轻链可变区分别包含选自由(a)至(p)组成的群的重链可变区及轻链可变区。
- [1298] 19. 项18的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含:包含SEQ ID NO:135中所述的氨基酸序列的重链可变区,及包含SEQ ID NO:8中所述的氨基酸序列的轻链可变区。
- [1299] 20. 项18的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含:包含SEQ ID NO:135中所述的氨基酸序列的重链可变区,及包括SEQ ID NO:12中所述的氨基酸序列的轻链可变区。
- [1300] 21. 一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其与项1至20中任一项的抗体结合CD73上的相同的表位。
- [1301] 22. 项9至21中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体展现以下特性中的任一种:
- [1302] (1) 结合人CD73,例如结合于珠子的人单体及二聚体人CD73亚型1和亚型2,例如以10nM或更小(例如0.01nM至10nM)的 K_D 结合,所述 K_D 例如通过BIACORE[®] SPR分析测量;
- [1303] (2) 结合膜结合的人CD73,例如以1nM或更小(例如0.01nM至1nM)的 EC_{50} 结合;
- [1304] (3) 结合食蟹猴CD73,例如结合膜结合的食蟹猴CD73,例如以10nM或更小(例如0.01nM至10nM)的 EC_{50} 结合;
- [1305] (4) 抑制人CD73酶活性,例如以10nM或更小的 EC_{50} 抑制;
- [1306] (5) 抑制食蟹猴CD73酶活性,例如以10nM或更小的 EC_{50} 抑制;
- [1307] (6) 以10nM或更小的 EC_{50} 抑制Ca1u6细胞中的内源(细胞)人CD73酶活性;
- [1308] (7) 抑制体内人CD73酶活性;
- [1309] (8) 内化,例如抗体介导的(或依赖性)CD73内化至细胞中,例如以小于1小时、30分钟或10分钟的 $T_{1/2}$ 和/或至少70%、80%或90%的 Y_{max} 内化;

[1310] (9) 结合人CD73上的构象表位,例如氨基酸序列(SEQ ID NO:1)内包括氨基酸残基FTKVQQIRRAEPNVLLLLDA(SEQ ID NO:96)和/或LYLPYKVLPGDEVVG(SEQ ID NO:97)的全部或一部分的不连续表位;

[1311] (10) 在任一方向或两个方向上与CD73.4-1、CD73.4-2、CD73.3、11F11-1、11F11-2、4C3-1、4C3-2、4C3-3、4D4、10D2-1、10D2-2、11A6、24H2、5F8-1、5F8-2、6E11和/或7A11竞争结合人CD73;及

[1312] (11) 以与CD73.4类似的模式与人CD73相互作用,如通过X射线结晶学确定的。

[1313] 23. 一种分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其结合CD73且包含分别与选自下组的重链及轻链序列的氨基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的重链及轻链序列:

[1314] (a) 分别为SEQ ID NO:100及101;

[1315] (b) 分别为SEQ ID NO:100及102;

[1316] (c) 分别为SEQ ID NO:103及104;

[1317] (d) 分别为SEQ ID NO:103及105;

[1318] (e) 分别为SEQ ID NO:103及106;

[1319] (f) 分别为SEQ ID NO:107及108;

[1320] (g) 分别为SEQ ID NO:109及110;

[1321] (h) 分别为SEQ ID NO:109及111;

[1322] (i) 分别为SEQ ID NO:112及113;

[1323] (j) 分别为SEQ ID NO:114及115;

[1324] (k) 分别为SEQ ID NO:116及117;

[1325] (l) 分别为SEQ ID NO:116及118;

[1326] (m) 分别为SEQ ID NO:119及120;

[1327] (n) 分别为SEQ ID NO:121及122;

[1328] (o) 分别为SEQ ID NO:133及101;及

[1329] (p) 分别为SEQ ID NO:133及102。

[1330] 24. 项23的抗体或其抗原结合部分,其中所述重链及轻链包含选自由(a)至(p)组成的群的重链及轻链。

[1331] 25. 项24的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含:包含SEQ ID NO:135中所述的氨基酸序列的重链,及包含SEQ ID NO:101中所述的氨基酸序列的轻链。

[1332] 26. 项24的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含:包含SEQ ID NO:135中所述的氨基酸序列的重链,及包含SEQ ID NO:102中所述的氨基酸序列的轻链。

[1333] 27. 项23至26中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体展现以下特性中的任一种:

[1334] (a) 抑制CD73酶活性;

[1335] (b) 经由抗CD73介导的CD73内化将CD73内化至细胞、例如肿瘤细胞中;及

[1336] (c) 结合包含人CD73的氨基酸65-83及157-172的构象表位。

[1337] 28. 前述项中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体结合食蟹猴CD73。

[1338] 29. 项10至22中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含无效应物Fc。

- [1339] 30. 项1至7和9至22中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体包含经修饰的重链恒定区,所述经修饰的重链恒定区按N至C末端的顺序包含人CH1结构域、人铰链结构域、人CH2结构域及人CH3结构域。
- [1340] 31. 项30的抗体或其抗原结合部分,其中该经修饰的恒定区包含至少2个不同同型的结构域,所述同型选自下列同型的组: IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。
- [1341] 32. 项30或31的抗体或其抗原结合部分,其中该经修饰的恒定区包含人IgG2CH1结构域,且所述CH2结构域、CH3结构域及铰链结构域中的至少一者不为IgG2同型。
- [1342] 33. 项32的抗体或其抗原结合部分,其中该IgG2 CH1结构域包含SEQ ID NO:124的氨基酸序列。
- [1343] 34. 项30至33中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该经修饰的恒定区包含人IgG2铰链结构域,其例如降低半胱氨酸结合的异质性。
- [1344] 35. 项34的抗体或其抗原结合部分,其中该铰链结构域相对于野生型人IgG2铰链结构域(SEQ NO 136)包含C219处的氨基酸取代。
- [1345] 36. 项35的抗体或其抗原结合部分,其中该铰链结构域包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列。
- [1346] 37. 项30至36中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该经修饰的恒定区包含降低或消除效应物功能的人IgG1 CH2结构域。
- [1347] 38. 项37的抗体或其抗原结合部分,其中该CH2结构域相对于野生型人IgG1CH2结构域(SEQ ID NO:137)包含氨基酸取代A330S及P331S。
- [1348] 39. 项38的抗体或其抗原结合部分,其中该CH2结构域包含SEQ ID NO:125的氨基酸序列。
- [1349] 40. 项30至39中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该经修饰的恒定区包含人IgG1 CH3结构域。
- [1350] 41. 项40的抗体或其抗原结合部分,其中该CH3结构域包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列。
- [1351] 42. 项9至29中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中该抗体或其抗原结合部分为人抗体或人源化抗体。
- [1352] 43. 项1至8中任一项的抗体或其抗原结合部分,其中所述CDR区中的甲硫氨酸残基被替换为不受氧化的氨基酸残基。
- [1353] 44. 一种双特异性分子,其包含连接至具有第二结合特异性的分子的前述项中任一项的抗体。
- [1354] 45. 一种免疫偶联物,其包含连接至第二种不同药剂的项1至43中任一项的抗体。
- [1355] 46. 一种分离的核酸分子,其编码项1至43中任一项的抗体或其抗原结合部分的重链可变区和/或轻链可变区。
- [1356] 47. 一种表达载体,其包含项46的核酸分子。
- [1357] 48. 一种细胞,其经项47的表达载体转化。
- [1358] 49. 一种组合物,其包含项1至45中任一项的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物,以及载体。
- [1359] 50. 一种试剂盒,其包含项1至45中任一项的抗体或其抗原结合部分或双特异性分

子或免疫偶联物,以及使用说明书。

[1360] 51.一种制备抗CD73抗体或其抗原结合部分的方法,其包括:在项48的细胞中表达抗体或其抗原结合部分,并从该细胞分离该抗体或其抗原结合部分。

[1361] 52.一种用于降低表达CD73的肿瘤细胞中的腺苷水平的方法,包括使所述细胞与项1至45中任一项的抗体、其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物接触,使得腺苷水平降低。

[1362] 53.一种用于在有需要的个体中刺激针对表达CD73的肿瘤细胞的T细胞应答的方法,包括施用有效量的项1至45中任一项的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物,使得针对该肿瘤细胞的T细胞应答被刺激。

[1363] 54.一种用于刺激受试者中的免疫应答的方法,包括对受试者施用项1至45中任一项的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物,使得该受试者中的免疫应答被刺激。

[1364] 55.项54的方法,其中该受试者具有表达CD73的肿瘤细胞,且针对该肿瘤细胞的免疫应答被刺激。

[1365] 56.一种用于抑制受试者中表达CD73的肿瘤细胞的生长的方法,包括对受试者施用项1至45中任一项的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物,使得该受试者中所述肿瘤的生长被抑制。

[1366] 57.一种用于治疗癌症的方法,包括对受试者施用项1至45中任一项的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物来治疗癌症。

[1367] 58.项57的方法,其中该癌症选自下组:膀胱癌、乳腺癌、子宫/子宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、食道癌、胃肠癌、胰腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肾癌、头颈癌、肺癌、胃癌、生殖细胞癌、骨癌、肝癌、甲状腺癌、皮肤癌、中枢神经系统新生物、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤及病毒相关的癌症。

[1368] 59.项57或58的方法,其中该癌症为转移性癌症、难治性癌症或复发性癌症。

[1369] 60.项53至59中任一项的用途,还包括施用一或多种其他治疗剂。

[1370] 61.项60的用途,其中所述其他治疗剂为免疫强化分子(例如PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、CTLA-4拮抗剂、LAG-3拮抗剂)、抗CD39抗体或抗A2AR抗体。

[1371] 62.一种检测样品中人CD73的存在的方法,其包括使该样品与项1至45中任一项的抗体或其抗原结合部分、双特异性分子或免疫偶联物在允许在该抗体或其抗原结合部分与CD73之间形成复合物的条件下接触,和检测复合物的形成。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 百时美施贵宝公司
- [0003] N·伦贝格
- [0004] A·J·科曼
- [0005] B·C·巴恩哈特
- [0006] A·P·亚姆尼克
- [0007] M·斯里尼瓦桑
- [0008] K·A·亨宁
- [0009] M·雷
- [0010] E·塞加
- [0011] A·古迪纳夫
- [0012] M·N·尤雷孔克尔
- [0013] 陈国栋
- [0014] J·萨克
- [0015] R·黄
- [0016] M·J·科比特
- [0017] J·E·迈尔斯
- [0018] L·施魏策尔
- [0019] S·V·哈彻
- [0020] 黄海春
- [0021] P·张
- [0022] <120> 抗CD73抗体及其用途
- [0023] <130> MXI-538CIDV
- [0024] <140> PCT/US2015/061639
- [0025] <141> 2015-11-19
- [0026] <150> US 62/083,056
- [0027] <151> 2014-11-21
- [0028] <160> 380
- [0029] <170> PatentIn version 3.5
- [0030] <210> 1
- [0031] <211> 574
- [0032] <212> PRT
- [0033] <213> 智人
- [0034] <220>
- [0035] <221> misc_feature
- [0036] <222> (1) .. (574)
- [0037] <223> 人CD73同种型1
- [0038] <400> 1
- [0039] Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu
- [0040] 1 5 10 15
- [0041] Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu

[0084]	355	360	365
[0085]	Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val		
[0086]	370	375	380
[0087]	Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu		
[0088]	385	390	395
[0089]	Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro		
[0090]	405	410	415
[0091]	Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys		
[0092]	420	425	430
[0093]	Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu		
[0094]	435	440	445
[0095]	Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys		
[0096]	450	455	460
[0097]	Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg		
[0098]	465	470	475
[0099]	Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile		
[0100]	485	490	495
[0101]	Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys		
[0102]	500	505	510
[0103]	Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val		
[0104]	515	520	525
[0105]	Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly		
[0106]	530	535	540
[0107]	Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu		
[0108]	545	550	555
[0109]	Ile Phe Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln		
[0110]	565	570	
[0111]	<210> 2		
[0112]	<211> 524		
[0113]	<212> PRT		
[0114]	<213> 智人		
[0115]	<220>		
[0116]	<221> misc_feature		
[0117]	<222> (1) .. (524)		
[0118]	<223> 人CD73同种型2		
[0119]	<400> 2		
[0120]	Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu		
[0121]	1	5	10
[0122]	Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu		
[0123]	20	25	30
[0124]	His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser		
[0125]	35	40	45

[0126]	Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu
[0127]	50 55 60
[0128]	Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
[0129]	65 70 75 80
[0130]	Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr
[0131]	85 90 95
[0132]	Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala
[0133]	100 105 110
[0134]	Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile
[0135]	115 120 125
[0136]	Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile
[0137]	130 135 140
[0138]	Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro
[0139]	145 150 155 160
[0140]	Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr
[0141]	165 170 175
[0142]	Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val
[0143]	180 185 190
[0144]	Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys
[0145]	195 200 205
[0146]	Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu
[0147]	210 215 220
[0148]	Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
[0149]	225 230 235 240
[0150]	Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
[0151]	245 250 255
[0152]	Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
[0153]	260 265 270
[0154]	Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
[0155]	275 280 285
[0156]	Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His
[0157]	290 295 300
[0158]	Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
[0159]	305 310 315 320
[0160]	Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
[0161]	325 330 335
[0162]	Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser
[0163]	340 345 350
[0164]	Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met
[0165]	355 360 365
[0166]	Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val
[0167]	370 375 380

[0168]	Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu
[0169]	385 390 395 400
[0170]	Arg Asn Asn Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly
[0171]	405 410 415
[0172]	Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro
[0173]	420 425 430
[0174]	Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro
[0175]	435 440 445
[0176]	Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu
[0177]	450 455 460
[0178]	Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr
[0179]	465 470 475 480
[0180]	Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile
[0181]	485 490 495
[0182]	Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu Ile Phe
[0183]	500 505 510
[0184]	Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln
[0185]	515 520
[0186]	<210> 3
[0187]	<211> 574
[0188]	<212> PRT
[0189]	<213> 食蟹猴(Macaca fascicularis)
[0190]	<220>
[0191]	<221> misc_feature
[0192]	<222> (1) .. (574)
[0193]	<223> 食蟹猴CD73
[0194]	<400> 3
[0195]	Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Val
[0196]	1 5 10 15
[0197]	Gly Ala Leu Leu Trp Ser Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu
[0198]	20 25 30
[0199]	His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser
[0200]	35 40 45
[0201]	Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu
[0202]	50 55 60
[0203]	Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
[0204]	65 70 75 80
[0205]	Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr
[0206]	85 90 95
[0207]	Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala
[0208]	100 105 110
[0209]	Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile

[0210]	115	120	125
[0211]	Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile		
[0212]	130	135	140
[0213]	Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro		
[0214]	145	150	160
[0215]	Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr		
[0216]	165	170	175
[0217]	Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val		
[0218]	180	185	190
[0219]	Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys		
[0220]	195	200	205
[0221]	Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu		
[0222]	210	215	220
[0223]	Thr Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val		
[0224]	225	230	240
[0225]	Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys		
[0226]	245	250	255
[0227]	Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly		
[0228]	260	265	270
[0229]	Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly		
[0230]	275	280	285
[0231]	Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His		
[0232]	290	295	300
[0233]	Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile		
[0234]	305	310	320
[0235]	Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr		
[0236]	325	330	335
[0237]	Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser		
[0238]	340	345	350
[0239]	Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met		
[0240]	355	360	365
[0241]	Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val		
[0242]	370	375	380
[0243]	Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu		
[0244]	385	390	400
[0245]	Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro		
[0246]	405	410	415
[0247]	Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys		
[0248]	420	425	430
[0249]	Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu		
[0250]	435	440	445
[0251]	Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys		

[0252]	450	455	460
[0253]	Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg		
[0254]	465	470	475 480
[0255]	Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Ile Tyr Lys Val Ile		
[0256]		485	490 495
[0257]	Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys		
[0258]		500	505 510
[0259]	Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val		
[0260]		515	520 525
[0261]	Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly		
[0262]		530	535 540
[0263]	Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu		
[0264]		545	550 555 560
[0265]	Ile Phe Leu Ser Phe Cys Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln		
[0266]		565	570
[0267]	<210> 4		
[0268]	<211> 121		
[0269]	<212> PRT		
[0270]	<213> 人工序列		
[0271]	<220>		
[0272]	<223> 合成的: 11F11 VH		
[0273]	<400> 4		
[0274]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[0275]	1	5	10 15
[0276]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr		
[0277]		20	25 30
[0278]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0279]		35	40 45
[0280]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val		
[0281]		50	55 60
[0282]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0283]		65	70 75 80
[0284]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0285]		85	90 95
[0286]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly		
[0287]		100	105 110
[0288]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
[0289]		115	120
[0290]	<210> 5		
[0291]	<211> 5		
[0292]	<212> PRT		
[0293]	<213> 人工序列		

[0294] <220>
 [0295] <223> 合成的: 11F11 VH CDR1
 [0296] <400> 5
 [0297] Asn Tyr Gly Met His
 [0298] 1 5
 [0299] <210> 6
 [0300] <211> 17
 [0301] <212> PRT
 [0302] <213> 人工序列
 [0303] <220>
 [0304] <223> 合成的: 11F11 VH CDR2
 [0305] <400> 6
 [0306] Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 [0307] 1 5 10 15
 [0308] Gly
 [0309] <210> 7
 [0310] <211> 12
 [0311] <212> PRT
 [0312] <213> 人工序列
 [0313] <220>
 [0314] <223> 合成的: 11F11 VH CDR3
 [0315] <400> 7
 [0316] Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile
 [0317] 1 5 10
 [0318] <210> 8
 [0319] <211> 107
 [0320] <212> PRT
 [0321] <213> 人工序列
 [0322] <220>
 [0323] <223> 合成的: 11F11 VK1
 [0324] <400> 8
 [0325] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [0326] 1 5 10 15
 [0327] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Tyr
 [0328] 20 25 30
 [0329] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 [0330] 35 40 45
 [0331] Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 [0332] 50 55 60
 [0333] Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 [0334] 65 70 75 80
 [0335] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp His Leu

[0336]		85	90	95
[0337]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[0338]		100	105	
[0339]	<210> 9			
[0340]	<211> 11			
[0341]	<212> PRT			
[0342]	<213> 人工序列			
[0343]	<220>			
[0344]	<223> 合成的: 11F11 VK1 CDR1			
[0345]	<400> 9			
[0346]	Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Tyr Leu Ala			
[0347]	1	5	10	
[0348]	<210> 10			
[0349]	<211> 7			
[0350]	<212> PRT			
[0351]	<213> 人工序列			
[0352]	<220>			
[0353]	<223> 合成的: 11F11 VK1 CDR2			
[0354]	<400> 10			
[0355]	Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr			
[0356]	1	5		
[0357]	<210> 11			
[0358]	<211> 9			
[0359]	<212> PRT			
[0360]	<213> 人工序列			
[0361]	<220>			
[0362]	<223> 合成的: 11F11 VK1 CDR3			
[0363]	<400> 11			
[0364]	Gln Gln Arg Ser Asn Trp His Leu Thr			
[0365]	1	5		
[0366]	<210> 12			
[0367]	<211> 107			
[0368]	<212> PRT			
[0369]	<213> 人工序列			
[0370]	<220>			
[0371]	<223> 合成的: 11F11 VK2			
[0372]	<400> 12			
[0373]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[0374]	1	5	10	15
[0375]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp			
[0376]		20	25	30
[0377]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile			

[0378] 35 40 45
 [0379] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0380] 50 55 60
 [0381] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0382] 65 70 75 80
 [0383] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 [0384] 85 90 95
 [0385] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0386] 100 105
 [0387] <210> 13
 [0388] <211> 11
 [0389] <212> PRT
 [0390] <213> 人工序列
 [0391] <220>
 [0392] <223> 合成的: 11F11 VK2 CDR1
 [0393] <400> 13
 [0394] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 [0395] 1 5 10
 [0396] <210> 14
 [0397] <211> 7
 [0398] <212> PRT
 [0399] <213> 人工序列
 [0400] <220>
 [0401] <223> 合成的: 11F11 VK2 CDR2
 [0402] <400> 14
 [0403] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 [0404] 1 5
 [0405] <210> 15
 [0406] <211> 9
 [0407] <212> PRT
 [0408] <213> 人工序列
 [0409] <220>
 [0410] <223> 合成的: 11F11 VK2 CDR3
 [0411] <400> 15
 [0412] Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 [0413] 1 5
 [0414] <210> 16
 [0415] <211> 120
 [0416] <212> PRT
 [0417] <213> 人工序列
 [0418] <220>
 [0419] <223> 合成的: 4C3 VH

[0420] <400> 16
 [0421] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 [0422] 1 5 10 15
 [0423] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 [0424] 20 25 30
 [0425] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0426] 35 40 45
 [0427] Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 [0428] 50 55 60
 [0429] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 [0430] 65 70 75 80
 [0431] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 [0432] 85 90 95
 [0433] Val Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 [0434] 100 105 110
 [0435] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [0436] 115 120
 [0437] <210> 17
 [0438] <211> 5
 [0439] <212> PRT
 [0440] <213> 人工序列
 [0441] <220>
 [0442] <223> 合成的: 4C3 VH CDR1
 [0443] <400> 17
 [0444] Asp Tyr Ala Met His
 [0445] 1 5
 [0446] <210> 18
 [0447] <211> 17
 [0448] <212> PRT
 [0449] <213> 人工序列
 [0450] <220>
 [0451] <223> 合成的: 4C3 VH CDR2
 [0452] <400> 18
 [0453] Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 [0454] 1 5 10 15
 [0455] Gly
 [0456] <210> 19
 [0457] <211> 11
 [0458] <212> PRT
 [0459] <213> 人工序列
 [0460] <220>
 [0461] <223> 合成的: 4C3 VH CDR3

[0462] <400> 19
 [0463] Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr
 [0464] 1 5 10
 [0465] <210> 20
 [0466] <211> 107
 [0467] <212> PRT
 [0468] <213> 人工序列
 [0469] <220>
 [0470] <223> 合成的: 4C3 VK1
 [0471] <400> 20
 [0472] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 [0473] 1 5 10 15
 [0474] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 [0475] 20 25 30
 [0476] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 [0477] 35 40 45
 [0478] Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 [0479] 50 55 60
 [0480] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 [0481] 65 70 75 80
 [0482] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu
 [0483] 85 90 95
 [0484] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0485] 100 105
 [0486] <210> 21
 [0487] <211> 12
 [0488] <212> PRT
 [0489] <213> 人工序列
 [0490] <220>
 [0491] <223> 合成的: 4C3 VK1 CDR1
 [0492] <400> 21
 [0493] Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp
 [0494] 1 5 10
 [0495] <210> 22
 [0496] <211> 7
 [0497] <212> PRT
 [0498] <213> 人工序列
 [0499] <220>
 [0500] <223> 合成的: 4C3 VK1 CDR2
 [0501] <400> 22
 [0502] Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly
 [0503] 1 5

[0504] <210> 23
 [0505] <211> 8
 [0506] <212> PRT
 [0507] <213> 人工序列
 [0508] <220>
 [0509] <223> 合成的: 4C3 VK1 CDR3
 [0510] <400> 23
 [0511] Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
 [0512] 1 5
 [0513] <210> 24
 [0514] <211> 107
 [0515] <212> PRT
 [0516] <213> 人工序列
 [0517] <220>
 [0518] <223> 合成的: 4C3 VK2
 [0519] <400> 24
 [0520] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0521] 1 5 10 15
 [0522] Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 [0523] 20 25 30
 [0524] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 [0525] 35 40 45
 [0526] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0527] 50 55 60
 [0528] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0529] 65 70 75 80
 [0530] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
 [0531] 85 90 95
 [0532] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0533] 100 105
 [0534] <210> 25
 [0535] <211> 11
 [0536] <212> PRT
 [0537] <213> 人工序列
 [0538] <220>
 [0539] <223> 合成的: 4C3 VK2 CDR1
 [0540] <400> 25
 [0541] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 [0542] 1 5 10
 [0543] <210> 26
 [0544] <211> 7
 [0545] <212> PRT

- [0546] <213> 人工序列
 [0547] <220>
 [0548] <223> 合成的: 4C3 VK2 CDR2
 [0549] <400> 26
 [0550] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 [0551] 1 5
 [0552] <210> 27
 [0553] <211> 9
 [0554] <212> PRT
 [0555] <213> 人工序列
 [0556] <220>
 [0557] <223> 合成的: 4C3 VK2 CDR3
 [0558] <400> 27
 [0559] Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
 [0560] 1 5
 [0561] <210> 28
 [0562] <211> 107
 [0563] <212> PRT
 [0564] <213> 人工序列
 [0565] <220>
 [0566] <223> 合成的: 4C3 VK3
 [0567] <400> 28
 [0568] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0569] 1 5 10 15
 [0570] Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 [0571] 20 25 30
 [0572] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 [0573] 35 40 45
 [0574] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0575] 50 55 60
 [0576] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0577] 65 70 75 80
 [0578] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
 [0579] 85 90 95
 [0580] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0581] 100 105
 [0582] <210> 29
 [0583] <211> 11
 [0584] <212> PRT
 [0585] <213> 人工序列
 [0586] <220>
 [0587] <223> 合成的: 4C3 VK3 CDR1

[0588] <400> 29
 [0589] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 [0590] 1 5 10
 [0591] <210> 30
 [0592] <211> 7
 [0593] <212> PRT
 [0594] <213> 人工序列
 [0595] <220>
 [0596] <223> 合成的: 4C3 VK3 CDR2
 [0597] <400> 30
 [0598] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 [0599] 1 5
 [0600] <210> 31
 [0601] <211> 9
 [0602] <212> PRT
 [0603] <213> 人工序列
 [0604] <220>
 [0605] <223> 合成的: 4C3 VK3 CDR3
 [0606] <400> 31
 [0607] Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
 [0608] 1 5
 [0609] <210> 32
 [0610] <211> 122
 [0611] <212> PRT
 [0612] <213> 人工序列
 [0613] <220>
 [0614] <223> 合成的: 4D4 VH
 [0615] <400> 32
 [0616] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 [0617] 1 5 10 15
 [0618] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 [0619] 20 25 30
 [0620] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0621] 35 40 45
 [0622] Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [0623] 50 55 60
 [0624] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 [0625] 65 70 75 80
 [0626] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0627] 85 90 95
 [0628] Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Arg Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 [0629] 100 105 110

[0630] Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0631] 115 120
 [0632] <210> 33
 [0633] <211> 5
 [0634] <212> PRT
 [0635] <213> 人工序列
 [0636] <220>
 [0637] <223> 合成的: 4D4 VH CDR1
 [0638] <400> 33
 [0639] Asn Tyr Gly Met His
 [0640] 1 5
 [0641] <210> 34
 [0642] <211> 17
 [0643] <212> PRT
 [0644] <213> 人工序列
 [0645] <220>
 [0646] <223> 合成的: 4D4 VH CDR2
 [0647] <400> 34
 [0648] Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 [0649] 1 5 10 15
 [0650] Gly
 [0651] <210> 35
 [0652] <211> 13
 [0653] <212> PRT
 [0654] <213> 人工序列
 [0655] <220>
 [0656] <223> 合成的: 4D4 VH CDR3
 [0657] <400> 35
 [0658] Gly Tyr Asn Ser Arg Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile
 [0659] 1 5 10
 [0660] <210> 36
 [0661] <211> 107
 [0662] <212> PRT
 [0663] <213> 人工序列
 [0664] <220>
 [0665] <223> 合成的: 4D4 VK1
 [0666] <400> 36
 [0667] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0668] 1 5 10 15
 [0669] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 [0670] 20 25 30
 [0671] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

[0672] 35 40 45
 [0673] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0674] 50 55 60
 [0675] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0676] 65 70 75 80
 [0677] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 [0678] 85 90 95
 [0679] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0680] 100 105
 [0681] <210> 37
 [0682] <211> 11
 [0683] <212> PRT
 [0684] <213> 人工序列
 [0685] <220>
 [0686] <223> 合成的: 4D4 VK1 CDR1
 [0687] <400> 37
 [0688] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 [0689] 1 5 10
 [0690] <210> 38
 [0691] <211> 7
 [0692] <212> PRT
 [0693] <213> 人工序列
 [0694] <220>
 [0695] <223> 合成的: 4D4 VK1 CDR2
 [0696] <400> 38
 [0697] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 [0698] 1 5
 [0699] <210> 39
 [0700] <211> 9
 [0701] <212> PRT
 [0702] <213> 人工序列
 [0703] <220>
 [0704] <223> 合成的: 4D4 VK1 CDR3
 [0705] <400> 39
 [0706] Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 [0707] 1 5
 [0708] <210> 40
 [0709] <211> 121
 [0710] <212> PRT
 [0711] <213> 人工序列
 [0712] <220>
 [0713] <223> 合成的: 10D2 VH1

[0714] <400> 40
 [0715] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 [0716] 1 5 10 15
 [0717] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 [0718] 20 25 30
 [0719] Gly Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0720] 35 40 45
 [0721] Ala Val Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [0722] 50 55 60
 [0723] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [0724] 65 70 75 80
 [0725] Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0726] 85 90 95
 [0727] Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Gly Leu Asp Val Trp Gly
 [0728] 100 105 110
 [0729] Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 [0730] 115 120
 [0731] <210> 41
 [0732] <211> 5
 [0733] <212> PRT
 [0734] <213> 人工序列
 [0735] <220>
 [0736] <223> 合成的: 10D2 VH1 CDR1
 [0737] <400> 41
 [0738] Asn Tyr Gly Leu His
 [0739] 1 5
 [0740] <210> 42
 [0741] <211> 17
 [0742] <212> PRT
 [0743] <213> 人工序列
 [0744] <220>
 [0745] <223> 合成的: 10D2 VH1 CDR2
 [0746] <400> 42
 [0747] Val Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 [0748] 1 5 10 15
 [0749] Gly
 [0750] <210> 43
 [0751] <211> 12
 [0752] <212> PRT
 [0753] <213> 人工序列
 [0754] <220>
 [0755] <223> 合成的: 10D2 VH1 CDR3

[0756] <400> 43
 [0757] Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Gly Leu Asp Val
 [0758] 1 5 10
 [0759] <210> 44
 [0760] <211> 106
 [0761] <212> PRT
 [0762] <213> 人工序列
 [0763] <220>
 [0764] <223> 合成的: 10D2 VK1
 [0765] <400> 44
 [0766] Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0767] 1 5 10 15
 [0768] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
 [0769] 20 25 30
 [0770] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0771] 35 40 45
 [0772] Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0773] 50 55 60
 [0774] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0775] 65 70 75 80
 [0776] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Thr
 [0777] 85 90 95
 [0778] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0779] 100 105
 [0780] <210> 45
 [0781] <211> 11
 [0782] <212> PRT
 [0783] <213> 人工序列
 [0784] <220>
 [0785] <223> 合成的: 10D2 VK1 CDR1
 [0786] <400> 45
 [0787] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
 [0788] 1 5 10
 [0789] <210> 46
 [0790] <211> 7
 [0791] <212> PRT
 [0792] <213> 人工序列
 [0793] <220>
 [0794] <223> 合成的: 10D2 VK1 CDR2
 [0795] <400> 46
 [0796] Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
 [0797] 1 5

[0798] <210> 47
 [0799] <211> 8
 [0800] <212> PRT
 [0801] <213> 人工序列
 [0802] <220>
 [0803] <223> 合成的: 10D2 VK1 CDR3
 [0804] <400> 47
 [0805] Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Thr
 [0806] 1 5
 [0807] <210> 48
 [0808] <211> 107
 [0809] <212> PRT
 [0810] <213> 人工序列
 [0811] <220>
 [0812] <223> 合成的: 10D2 VK2
 [0813] <400> 48
 [0814] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0815] 1 5 10 15
 [0816] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 [0817] 20 25 30
 [0818] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 [0819] 35 40 45
 [0820] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0821] 50 55 60
 [0822] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0823] 65 70 75 80
 [0824] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 [0825] 85 90 95
 [0826] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [0827] 100 105
 [0828] <210> 49
 [0829] <211> 11
 [0830] <212> PRT
 [0831] <213> 人工序列
 [0832] <220>
 [0833] <223> 合成的: 10D2 VK2 CDR1
 [0834] <400> 49
 [0835] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 [0836] 1 5 10
 [0837] <210> 50
 [0838] <211> 7
 [0839] <212> PRT

[0840] <213> 人工序列
 [0841] <220>
 [0842] <223> 合成的: 10D2 VK2 CDR2
 [0843] <400> 50
 [0844] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 [0845] 1 5
 [0846] <210> 51
 [0847] <211> 9
 [0848] <212> PRT
 [0849] <213> 人工序列
 [0850] <220>
 [0851] <223> 合成的: 10D2 VK2 CDR3
 [0852] <400> 51
 [0853] Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 [0854] 1 5
 [0855] <210> 52
 [0856] <211> 120
 [0857] <212> PRT
 [0858] <213> 人工序列
 [0859] <220>
 [0860] <223> 合成的: 11A6 VH
 [0861] <400> 52
 [0862] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asn Leu Val Gln Pro Gly Arg
 [0863] 1 5 10 15
 [0864] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 [0865] 20 25 30
 [0866] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0867] 35 40 45
 [0868] Ser Gly Ile Ser Trp Asn Asn Asn Asp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 [0869] 50 55 60
 [0870] Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 [0871] 65 70 75 80
 [0872] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 [0873] 85 90 95
 [0874] Val Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
 [0875] 100 105 110
 [0876] Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
 [0877] 115 120
 [0878] <210> 53
 [0879] <211> 5
 [0880] <212> PRT
 [0881] <213> 人工序列

[0882] <220>
 [0883] <223> 合成的: 11A6 VH CDR1
 [0884] <400> 53
 [0885] Asp Tyr Ala Met His
 [0886] 1 5
 [0887] <210> 54
 [0888] <211> 17
 [0889] <212> PRT
 [0890] <213> 人工序列
 [0891] <220>
 [0892] <223> 合成的: 11A6 VH CDR2
 [0893] <400> 54
 [0894] Gly Ile Ser Trp Asn Asn Asn Asp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 [0895] 1 5 10 15
 [0896] Gly
 [0897] <210> 55
 [0898] <211> 11
 [0899] <212> PRT
 [0900] <213> 人工序列
 [0901] <220>
 [0902] <223> 合成的: 11A6 VH CDR3
 [0903] <400> 55
 [0904] Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr
 [0905] 1 5 10
 [0906] <210> 56
 [0907] <211> 107
 [0908] <212> PRT
 [0909] <213> 人工序列
 [0910] <220>
 [0911] <223> 合成的: 11A6 VK1
 [0912] <400> 56
 [0913] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0914] 1 5 10 15
 [0915] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 [0916] 20 25 30
 [0917] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 [0918] 35 40 45
 [0919] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0920] 50 55 60
 [0921] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0922] 65 70 75 80
 [0923] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

[0924]		85	90	95
[0925]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[0926]		100	105	
[0927]	<210> 57			
[0928]	<211> 11			
[0929]	<212> PRT			
[0930]	<213> 人工序列			
[0931]	<220>			
[0932]	<223> 合成的: 11A6 VK1 CDR1			
[0933]	<400> 57			
[0934]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala			
[0935]	1	5	10	
[0936]	<210> 58			
[0937]	<211> 7			
[0938]	<212> PRT			
[0939]	<213> 人工序列			
[0940]	<220>			
[0941]	<223> 合成的: 11A6 VK1 CDR2			
[0942]	<400> 58			
[0943]	Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser			
[0944]	1	5		
[0945]	<210> 59			
[0946]	<211> 9			
[0947]	<212> PRT			
[0948]	<213> 人工序列			
[0949]	<220>			
[0950]	<223> 合成的: 11A6 VK1 CDR3			
[0951]	<400> 59			
[0952]	Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr			
[0953]	1	5		
[0954]	<210> 60			
[0955]	<211> 121			
[0956]	<212> PRT			
[0957]	<213> 人工序列			
[0958]	<220>			
[0959]	<223> 合成的: 24H2 VH			
[0960]	<400> 60			
[0961]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[0962]	1	5	10	15
[0963]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr			
[0964]		20	25	30
[0965]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			

[0966] 35 40 45
 [0967] Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [0968] 50 55 60
 [0969] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 [0970] 65 70 75 80
 [0971] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0972] 85 90 95
 [0973] Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
 [0974] 100 105 110
 [0975] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0976] 115 120
 [0977] <210> 61
 [0978] <211> 5
 [0979] <212> PRT
 [0980] <213> 人工序列
 [0981] <220>
 [0982] <223> 合成的: 24H2 VH CDR1
 [0983] <400> 61
 [0984] Asn Tyr Gly Met His
 [0985] 1 5
 [0986] <210> 62
 [0987] <211> 17
 [0988] <212> PRT
 [0989] <213> 人工序列
 [0990] <220>
 [0991] <223> 合成的: 24H2 VH CDR2
 [0992] <400> 62
 [0993] Val Ile Trp Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 [0994] 1 5 10 15
 [0995] Gly
 [0996] <210> 63
 [0997] <211> 12
 [0998] <212> PRT
 [0999] <213> 人工序列
 [1000] <220>
 [1001] <223> 合成的: 24H2 VH CDR3
 [1002] <400> 63
 [1003] Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile
 [1004] 1 5 10
 [1005] <210> 64
 [1006] <211> 107
 [1007] <212> PRT

- [1008] <213> 人工序列
 [1009] <220>
 [1010] <223> 合成的: 24H2 VK1
 [1011] <400> 64
 [1012] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1013] 1 5 10 15
 [1014] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 [1015] 20 25 30
 [1016] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 [1017] 35 40 45
 [1018] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1019] 50 55 60
 [1020] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1021] 65 70 75 80
 [1022] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
 [1023] 85 90 95
 [1024] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1025] 100 105
 [1026] <210> 65
 [1027] <211> 11
 [1028] <212> PRT
 [1029] <213> 人工序列
 [1030] <220>
 [1031] <223> 合成的: 24H2 VK1 CDR1
 [1032] <400> 65
 [1033] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 [1034] 1 5 10
 [1035] <210> 66
 [1036] <211> 7
 [1037] <212> PRT
 [1038] <213> 人工序列
 [1039] <220>
 [1040] <223> 合成的: 24H2 VK1 CDR2
 [1041] <400> 66
 [1042] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 [1043] 1 5
 [1044] <210> 67
 [1045] <211> 9
 [1046] <212> PRT
 [1047] <213> 人工序列
 [1048] <220>
 [1049] <223> 合成的: 24H2 VK1 CDR3

[1050] <400> 67
 [1051] Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 [1052] 1 5
 [1053] <210> 68
 [1054] <211> 119
 [1055] <212> PRT
 [1056] <213> 人工序列
 [1057] <220>
 [1058] <223> 合成的: 5F8 VH
 [1059] <400> 68
 [1060] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [1061] 1 5 10 15
 [1062] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 [1063] 20 25 30
 [1064] Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
 [1065] 35 40 45
 [1066] Ser Arg Ile Ile Ser Asp Gly Ser Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 [1067] 50 55 60
 [1068] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 [1069] 65 70 75 80
 [1070] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [1071] 85 90 95
 [1072] Ala Arg Glu Phe Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 [1073] 100 105 110
 [1074] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1075] 115
 [1076] <210> 69
 [1077] <211> 5
 [1078] <212> PRT
 [1079] <213> 人工序列
 [1080] <220>
 [1081] <223> 合成的: 5F8 VH CDR1
 [1082] <400> 69
 [1083] Ser Tyr Trp Met His
 [1084] 1 5
 [1085] <210> 70
 [1086] <211> 17
 [1087] <212> PRT
 [1088] <213> 人工序列
 [1089] <220>
 [1090] <223> 合成的: 5F8 VH CDR2
 [1091] <400> 70

[1092] Arg Ile Ile Ser Asp Gly Ser Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 [1093] 1 5 10 15
 [1094] Gly
 [1095] <210> 71
 [1096] <211> 10
 [1097] <212> PRT
 [1098] <213> 人工序列
 [1099] <220>
 [1100] <223> 合成的: 5F8 VH CDR3
 [1101] <400> 71
 [1102] Glu Phe Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 [1103] 1 5 10
 [1104] <210> 72
 [1105] <211> 107
 [1106] <212> PRT
 [1107] <213> 人工序列
 [1108] <220>
 [1109] <223> 合成的: 5F8 VK1
 [1110] <400> 72
 [1111] Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1112] 1 5 10 15
 [1113] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
 [1114] 20 25 30
 [1115] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [1116] 35 40 45
 [1117] Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1118] 50 55 60
 [1119] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1120] 65 70 75 80
 [1121] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Ser Tyr Pro Arg
 [1122] 85 90 95
 [1123] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1124] 100 105
 [1125] <210> 73
 [1126] <211> 11
 [1127] <212> PRT
 [1128] <213> 人工序列
 [1129] <220>
 [1130] <223> 合成的: 5F8 VK1 CDR1
 [1131] <400> 73
 [1132] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
 [1133] 1 5 10

[1134] <210> 74
 [1135] <211> 7
 [1136] <212> PRT
 [1137] <213> 人工序列
 [1138] <220>
 [1139] <223> 合成的: 5F8 VK1 CDR2
 [1140] <400> 74
 [1141] Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
 [1142] 1 5
 [1143] <210> 75
 [1144] <211> 9
 [1145] <212> PRT
 [1146] <213> 人工序列
 [1147] <220>
 [1148] <223> 合成的: 5F8 VK1 CDR3
 [1149] <400> 75
 [1150] Gln Gln Phe Ser Ser Tyr Pro Arg Thr
 [1151] 1 5
 [1152] <210> 76
 [1153] <211> 107
 [1154] <212> PRT
 [1155] <213> 人工序列
 [1156] <220>
 [1157] <223> 合成的: 5F8 VK2
 [1158] <400> 76
 [1159] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1160] 1 5 10 15
 [1161] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 [1162] 20 25 30
 [1163] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 [1164] 35 40 45
 [1165] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1166] 50 55 60
 [1167] Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1168] 65 70 75 80
 [1169] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg
 [1170] 85 90 95
 [1171] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1172] 100 105
 [1173] <210> 77
 [1174] <211> 11
 [1175] <212> PRT

[1176] <213> 人工序列
 [1177] <220>
 [1178] <223> 合成的: 5F8 VK2 CDR1
 [1179] <400> 77
 [1180] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 [1181] 1 5 10
 [1182] <210> 78
 [1183] <211> 7
 [1184] <212> PRT
 [1185] <213> 人工序列
 [1186] <220>
 [1187] <223> 合成的: 5F8 VK2 CDR2
 [1188] <400> 78
 [1189] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 [1190] 1 5
 [1191] <210> 79
 [1192] <211> 9
 [1193] <212> PRT
 [1194] <213> 人工序列
 [1195] <220>
 [1196] <223> 合成的: 5F8 VK2 CDR3
 [1197] <400> 79
 [1198] Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
 [1199] 1 5
 [1200] <210> 80
 [1201] <211> 121
 [1202] <212> PRT
 [1203] <213> 人工序列
 [1204] <220>
 [1205] <223> 合成的: 6E11 VH
 [1206] <400> 80
 [1207] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Arg
 [1208] 1 5 10 15
 [1209] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 [1210] 20 25 30
 [1211] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1212] 35 40 45
 [1213] Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 [1214] 50 55 60
 [1215] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 [1216] 65 70 75 80
 [1217] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

[1260] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 [1261] 20 25 30
 [1262] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 [1263] 35 40 45
 [1264] Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 [1265] 50 55 60
 [1266] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 [1267] 65 70 75 80
 [1268] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe
 [1269] 85 90 95
 [1270] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 [1271] 100 105
 [1272] <210> 85
 [1273] <211> 12
 [1274] <212> PRT
 [1275] <213> 人工序列
 [1276] <220>
 [1277] <223> 合成的: 6E11 VK1 CDR1
 [1278] <400> 85
 [1279] Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
 [1280] 1 5 10
 [1281] <210> 86
 [1282] <211> 7
 [1283] <212> PRT
 [1284] <213> 人工序列
 [1285] <220>
 [1286] <223> 合成的: 6E11 VK1 CDR2
 [1287] <400> 86
 [1288] Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 [1289] 1 5
 [1290] <210> 87
 [1291] <211> 8
 [1292] <212> PRT
 [1293] <213> 人工序列
 [1294] <220>
 [1295] <223> 合成的: 6E11 VK1 CDR3
 [1296] <400> 87
 [1297] Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe Thr
 [1298] 1 5
 [1299] <210> 88
 [1300] <211> 121
 [1301] <212> PRT

[1302] <213> 人工序列
 [1303] <220>
 [1304] <223> 合成的: 7A11 VH
 [1305] <400> 88
 [1306] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Arg
 [1307] 1 5 10 15
 [1308] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 [1309] 20 25 30
 [1310] Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [1311] 35 40 45
 [1312] Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 [1313] 50 55 60
 [1314] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 [1315] 65 70 75 80
 [1316] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 [1317] 85 90 95
 [1318] Ala Lys Asp Ile Tyr Gly Ser Gly Ser Ser Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
 [1319] 100 105 110
 [1320] Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
 [1321] 115 120
 [1322] <210> 89
 [1323] <211> 5
 [1324] <212> PRT
 [1325] <213> 人工序列
 [1326] <220>
 [1327] <223> 合成的: 7A11 VH CDR1
 [1328] <400> 89
 [1329] Asp Tyr Ala Met His
 [1330] 1 5
 [1331] <210> 90
 [1332] <211> 17
 [1333] <212> PRT
 [1334] <213> 人工序列
 [1335] <220>
 [1336] <223> 合成的: 7A11 VH CDR2
 [1337] <400> 90
 [1338] Asp Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 [1339] 1 5 10 15
 [1340] Gly
 [1341] <210> 91
 [1342] <211> 12
 [1343] <212> PRT

- [1344] <213> 人工序列
 [1345] <220>
 [1346] <223> 合成的: 7A11 VH CDR3
 [1347] <400> 91
 [1348] Asp Ile Tyr Gly Ser Gly Ser Ser Phe Phe Asp Tyr
 [1349] 1 5 10
 [1350] <210> 92
 [1351] <211> 107
 [1352] <212> PRT
 [1353] <213> 人工序列
 [1354] <220>
 [1355] <223> 合成的: 7A11 VK1
 [1356] <400> 92
 [1357] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [1358] 1 5 10 15
 [1359] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Ser Trp
 [1360] 20 25 30
 [1361] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 [1362] 35 40 45
 [1363] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [1364] 50 55 60
 [1365] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [1366] 65 70 75 80
 [1367] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Pro
 [1368] 85 90 95
 [1369] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 [1370] 100 105
 [1371] <210> 93
 [1372] <211> 11
 [1373] <212> PRT
 [1374] <213> 人工序列
 [1375] <220>
 [1376] <223> 合成的: 7A11 VK1 CDR1
 [1377] <400> 93
 [1378] Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 [1379] 1 5 10
 [1380] <210> 94
 [1381] <211> 7
 [1382] <212> PRT
 [1383] <213> 人工序列
 [1384] <220>
 [1385] <223> 合成的: 7A11 VK1 CDR2

[1386] <400> 94
 [1387] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 [1388] 1 5
 [1389] <210> 95
 [1390] <211> 9
 [1391] <212> PRT
 [1392] <213> 人工序列
 [1393] <220>
 [1394] <223> 合成的: 7A11 VK1 CDR3
 [1395] <400> 95
 [1396] Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Pro Thr
 [1397] 1 5
 [1398] <210> 96
 [1399] <211> 19
 [1400] <212> PRT
 [1401] <213> 人工序列
 [1402] <220>
 [1403] <223> 合成的: 11F11 表位 #1
 [1404] <400> 96
 [1405] Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
 [1406] 1 5 10 15
 [1407] Leu Asp Ala
 [1408] <210> 97
 [1409] <211> 16
 [1410] <212> PRT
 [1411] <213> 人工序列
 [1412] <220>
 [1413] <223> 合成的: 11F11 表位 #2
 [1414] <400> 97
 [1415] Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly
 [1416] 1 5 10 15
 [1417] <210> 98
 [1418] <211> 98
 [1419] <212> PRT
 [1420] <213> 智人
 [1421] <220>
 [1422] <221> misc_feature
 [1423] <222> (1) .. (98)
 [1424] <223> 野生型IgG1 CH1
 [1425] <400> 98
 [1426] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 [1427] 1 5 10 15

[1428]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[1429]	20 25 30
[1430]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[1431]	35 40 45
[1432]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[1433]	50 55 60
[1434]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[1435]	65 70 75 80
[1436]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[1437]	85 90 95
[1438]	Lys Val
[1439]	<210> 99
[1440]	<211> 553
[1441]	<212> PRT
[1442]	<213> 人工序列
[1443]	<220>
[1444]	<223> 合成的: His-标签的CD73
[1445]	<400> 99
[1446]	Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu
[1447]	1 5 10 15
[1448]	Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu
[1449]	20 25 30
[1450]	His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser
[1451]	35 40 45
[1452]	Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu
[1453]	50 55 60
[1454]	Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
[1455]	65 70 75 80
[1456]	Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr
[1457]	85 90 95
[1458]	Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala
[1459]	100 105 110
[1460]	Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile
[1461]	115 120 125
[1462]	Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile
[1463]	130 135 140
[1464]	Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro
[1465]	145 150 155 160
[1466]	Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr
[1467]	165 170 175
[1468]	Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val
[1469]	180 185 190

[1470]	Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys
[1471]	195 200 205
[1472]	Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu
[1473]	210 215 220
[1474]	Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
[1475]	225 230 235 240
[1476]	Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
[1477]	245 250 255
[1478]	Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
[1479]	260 265 270
[1480]	Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
[1481]	275 280 285
[1482]	Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His
[1483]	290 295 300
[1484]	Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
[1485]	305 310 315 320
[1486]	Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
[1487]	325 330 335
[1488]	Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser
[1489]	340 345 350
[1490]	Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met
[1491]	355 360 365
[1492]	Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Thr Phe Trp Asn His Val
[1493]	370 375 380
[1494]	Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu
[1495]	385 390 395 400
[1496]	Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro
[1497]	405 410 415
[1498]	Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys
[1499]	420 425 430
[1500]	Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu
[1501]	435 440 445
[1502]	Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys
[1503]	450 455 460
[1504]	Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg
[1505]	465 470 475 480
[1506]	Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile
[1507]	485 490 495
[1508]	Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys
[1509]	500 505 510
[1510]	Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val
[1511]	515 520 525

[1512]	Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly
[1513]	530 535 540
[1514]	Arg Ile Lys His His His His His His
[1515]	545 550
[1516]	<210> 100
[1517]	<211> 447
[1518]	<212> PRT
[1519]	<213> 人工序列
[1520]	<220>
[1521]	<223> 合成的: 11F11 (全长 重链)
[1522]	<400> 100
[1523]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1524]	1 5 10 15
[1525]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[1526]	20 25 30
[1527]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1528]	35 40 45
[1529]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[1530]	50 55 60
[1531]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1532]	65 70 75 80
[1533]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1534]	85 90 95
[1535]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
[1536]	100 105 110
[1537]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[1538]	115 120 125
[1539]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
[1540]	130 135 140
[1541]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[1542]	145 150 155 160
[1543]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[1544]	165 170 175
[1545]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[1546]	180 185 190
[1547]	Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
[1548]	195 200 205
[1549]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
[1550]	210 215 220
[1551]	Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
[1552]	225 230 235 240
[1553]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

[1554]		245		250		255
[1555]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu					
[1556]		260		265		270
[1557]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys					
[1558]		275		280		285
[1559]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser					
[1560]		290		295		300
[1561]	Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys					
[1562]		305		310		315
[1563]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile					
[1564]		325		330		335
[1565]	Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro					
[1566]		340		345		350
[1567]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu					
[1568]		355		360		365
[1569]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn					
[1570]		370		375		380
[1571]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser					
[1572]		385		390		395
[1573]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg					
[1574]		405		410		415
[1575]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu					
[1576]		420		425		430
[1577]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[1578]		435		440		445
[1579]	<210> 101					
[1580]	<211> 214					
[1581]	<212> PRT					
[1582]	<213> 人工序列					
[1583]	<220>					
[1584]	<223> 合成的: 11F11 (全长轻链1)					
[1585]	<400> 101					
[1586]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
[1587]		1		5		10
[1588]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Tyr					
[1589]		20		25		30
[1590]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile					
[1591]		35		40		45
[1592]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly					
[1593]		50		55		60
[1594]	Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro					
[1595]		65		70		75
						80

[1596]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp His Leu
[1597]	85 90 95
[1598]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1599]	100 105 110
[1600]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1601]	115 120 125
[1602]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1603]	130 135 140
[1604]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1605]	145 150 155 160
[1606]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1607]	165 170 175
[1608]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1609]	180 185 190
[1610]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1611]	195 200 205
[1612]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1613]	210
[1614]	<210> 102
[1615]	<211> 214
[1616]	<212> PRT
[1617]	<213> 人工序列
[1618]	<220>
[1619]	<223> 合成的: 11F11 (全长轻链2)
[1620]	<400> 102
[1621]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1622]	1 5 10 15
[1623]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[1624]	20 25 30
[1625]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
[1626]	35 40 45
[1627]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1628]	50 55 60
[1629]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1630]	65 70 75 80
[1631]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[1632]	85 90 95
[1633]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1634]	100 105 110
[1635]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1636]	115 120 125
[1637]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[1638]	130	135	140
[1639]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[1640]	145	150	155 160
[1641]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[1642]		165	170 175
[1643]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[1644]		180	185 190
[1645]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[1646]		195	200 205
[1647]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[1648]	210		
[1649]	<210> 103		
[1650]	<211> 450		
[1651]	<212> PRT		
[1652]	<213> 人工序列		
[1653]	<220>		
[1654]	<223> 合成的: 4C3 (全长 重链)		
[1655]	<400> 103		
[1656]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg		
[1657]	1	5	10 15
[1658]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr		
[1659]		20	25 30
[1660]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1661]		35	40 45
[1662]	Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val		
[1663]		50	55 60
[1664]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[1665]	65	70	75 80
[1666]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		
[1667]		85	90 95
[1668]	Val Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln		
[1669]		100	105 110
[1670]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
[1671]		115	120 125
[1672]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala		
[1673]		130	135 140
[1674]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
[1675]	145	150	155 160
[1676]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
[1677]		165	170 175
[1678]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
[1679]		180	185 190

[1680]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[1681]	195 200 205
[1682]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[1683]	210 215 220
[1684]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[1685]	225 230 235 240
[1686]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[1687]	245 250 255
[1688]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[1689]	260 265 270
[1690]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[1691]	275 280 285
[1692]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[1693]	290 295 300
[1694]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[1695]	305 310 315 320
[1696]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[1697]	325 330 335
[1698]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[1699]	340 345 350
[1700]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[1701]	355 360 365
[1702]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[1703]	370 375 380
[1704]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[1705]	385 390 395 400
[1706]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[1707]	405 410 415
[1708]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[1709]	420 425 430
[1710]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[1711]	435 440 445
[1712]	Gly Lys
[1713]	450
[1714]	<210> 104
[1715]	<211> 214
[1716]	<212> PRT
[1717]	<213> 人工序列
[1718]	<220>
[1719]	<223> 合成的: 4C3 (全长轻链1)
[1720]	<400> 104
[1721]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[1722]	1	5	10	15
[1723]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
[1724]		20	25	30
[1725]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
[1726]		35	40	45
[1727]	Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly			
[1728]		50	55	60
[1729]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro			
[1730]		65	70	75
[1731]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu			
[1732]		85	90	95
[1733]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
[1734]		100	105	110
[1735]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
[1736]		115	120	125
[1737]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
[1738]		130	135	140
[1739]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
[1740]		145	150	155
[1741]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[1742]		165	170	175
[1743]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[1744]		180	185	190
[1745]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[1746]		195	200	205
[1747]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[1748]	210			
[1749]	<210> 105			
[1750]	<211> 214			
[1751]	<212> PRT			
[1752]	<213> 人工序列			
[1753]	<220>			
[1754]	<223> 合成的: 4C3 (全长轻链2)			
[1755]	<400> 105			
[1756]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[1757]	1	5	10	15
[1758]	Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp			
[1759]		20	25	30
[1760]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile			
[1761]		35	40	45
[1762]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[1763]		50	55	60

[1764]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1765]	65 70 75 80
[1766]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
[1767]	85 90 95
[1768]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1769]	100 105 110
[1770]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1771]	115 120 125
[1772]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1773]	130 135 140
[1774]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1775]	145 150 155 160
[1776]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1777]	165 170 175
[1778]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1779]	180 185 190
[1780]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1781]	195 200 205
[1782]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1783]	210
[1784]	<210> 106
[1785]	<211> 214
[1786]	<212> PRT
[1787]	<213> 人工序列
[1788]	<220>
[1789]	<223> 合成的: 4C3 (全长轻链3)
[1790]	<400> 106
[1791]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1792]	1 5 10 15
[1793]	Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[1794]	20 25 30
[1795]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
[1796]	35 40 45
[1797]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1798]	50 55 60
[1799]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1800]	65 70 75 80
[1801]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
[1802]	85 90 95
[1803]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1804]	100 105 110
[1805]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[1806]	115	120	125
[1807]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[1808]	130	135	140
[1809]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[1810]	145	150	160
[1811]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[1812]	165	170	175
[1813]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[1814]	180	185	190
[1815]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[1816]	195	200	205
[1817]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[1818]	210		
[1819]	<210> 107		
[1820]	<211> 448		
[1821]	<212> PRT		
[1822]	<213> 人工序列		
[1823]	<220>		
[1824]	<223> 合成的: 4D4 (全长 重链)		
[1825]	<400> 107		
[1826]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[1827]	1	5	10
[1828]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr		
[1829]	20	25	30
[1830]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1831]	35	40	45
[1832]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[1833]	50	55	60
[1834]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe		
[1835]	65	70	80
[1836]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1837]	85	90	95
[1838]	Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Arg Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp		
[1839]	100	105	110
[1840]	Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
[1841]	115	120	125
[1842]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
[1843]	130	135	140
[1844]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
[1845]	145	150	160
[1846]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
[1847]	165	170	175

[1848]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[1849]	180 185 190
[1850]	Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
[1851]	195 200 205
[1852]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys
[1853]	210 215 220
[1854]	Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
[1855]	225 230 235 240
[1856]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[1857]	245 250 255
[1858]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[1859]	260 265 270
[1860]	Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[1861]	275 280 285
[1862]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val
[1863]	290 295 300
[1864]	Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[1865]	305 310 315 320
[1866]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[1867]	325 330 335
[1868]	Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[1869]	340 345 350
[1870]	Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[1871]	355 360 365
[1872]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[1873]	370 375 380
[1874]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp
[1875]	385 390 395 400
[1876]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[1877]	405 410 415
[1878]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[1879]	420 425 430
[1880]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1881]	435 440 445
[1882]	<210> 108
[1883]	<211> 214
[1884]	<212> PRT
[1885]	<213> 人工序列
[1886]	<220>
[1887]	<223> 合成的: 4D4 (全长轻链1)
[1888]	<400> 108
[1889]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[1890]	1	5	10	15
[1891]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp			
[1892]	20	25	30	
[1893]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile			
[1894]	35	40	45	
[1895]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[1896]	50	55	60	
[1897]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[1898]	65	70	75	80
[1899]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu			
[1900]	85	90	95	
[1901]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
[1902]	100	105	110	
[1903]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
[1904]	115	120	125	
[1905]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
[1906]	130	135	140	
[1907]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
[1908]	145	150	155	160
[1909]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[1910]	165	170	175	
[1911]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[1912]	180	185	190	
[1913]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[1914]	195	200	205	
[1915]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[1916]	210			
[1917]	<210> 109			
[1918]	<211> 448			
[1919]	<212> PRT			
[1920]	<213> 人工序列			
[1921]	<220>			
[1922]	<223> 合成的: 10D2 (全长 重链)			
[1923]	<400> 109			
[1924]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[1925]	1	5	10	15
[1926]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr			
[1927]	20	25	30	
[1928]	Gly Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[1929]	35	40	45	
[1930]	Ala Val Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[1931]	50	55	60	

[1932]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1933]	65 70 75 80
[1934]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1935]	85 90 95
[1936]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Gly Leu Asp Val Trp Gly
[1937]	100 105 110
[1938]	Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[1939]	115 120 125
[1940]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
[1941]	130 135 140
[1942]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[1943]	145 150 155 160
[1944]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[1945]	165 170 175
[1946]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[1947]	180 185 190
[1948]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
[1949]	195 200 205
[1950]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
[1951]	210 215 220
[1952]	Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
[1953]	225 230 235 240
[1954]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[1955]	245 250 255
[1956]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
[1957]	260 265 270
[1958]	Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[1959]	275 280 285
[1960]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[1961]	290 295 300
[1962]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[1963]	305 310 315 320
[1964]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
[1965]	325 330 335
[1966]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[1967]	340 345 350
[1968]	Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[1969]	355 360 365
[1970]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[1971]	370 375 380
[1972]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[1973]	385 390 395 400

[1974]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
[1975]	405 410 415
[1976]	Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[1977]	420 425 430
[1978]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[1979]	435 440 445
[1980]	<210> 110
[1981]	<211> 213
[1982]	<212> PRT
[1983]	<213> 人工序列
[1984]	<220>
[1985]	<223> 合成的: 10D2 (全长轻链1)
[1986]	<400> 110
[1987]	Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1988]	1 5 10 15
[1989]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
[1990]	20 25 30
[1991]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[1992]	35 40 45
[1993]	Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1994]	50 55 60
[1995]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1996]	65 70 75 80
[1997]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Thr
[1998]	85 90 95
[1999]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[2000]	100 105 110
[2001]	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[2002]	115 120 125
[2003]	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[2004]	130 135 140
[2005]	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[2006]	145 150 155 160
[2007]	Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[2008]	165 170 175
[2009]	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[2010]	180 185 190
[2011]	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[2012]	195 200 205
[2013]	Asn Arg Gly Glu Cys
[2014]	210
[2015]	<210> 111

[2058]	1	5	10	15
[2059]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr			
[2060]		20	25	30
[2061]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2062]		35	40	45
[2063]	Ser Gly Ile Ser Trp Asn Asn Asn Asp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val			
[2064]		50	55	60
[2065]	Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[2066]		65	70	75
[2067]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys			
[2068]		85	90	95
[2069]	Val Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln			
[2070]		100	105	110
[2071]	Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
[2072]		115	120	125
[2073]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala			
[2074]		130	135	140
[2075]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
[2076]		145	150	155
[2077]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
[2078]		165	170	175
[2079]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
[2080]		180	185	190
[2081]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
[2082]		195	200	205
[2083]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
[2084]		210	215	220
[2085]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
[2086]		225	230	235
[2087]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
[2088]		245	250	255
[2089]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
[2090]		260	265	270
[2091]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
[2092]		275	280	285
[2093]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
[2094]		290	295	300
[2095]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
[2096]		305	310	315
[2097]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
[2098]		325	330	335
[2099]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			

[2142]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2143]	165 170 175
[2144]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2145]	180 185 190
[2146]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2147]	195 200 205
[2148]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2149]	210
[2150]	<210> 114
[2151]	<211> 448
[2152]	<212> PRT
[2153]	<213> 人工序列
[2154]	<220>
[2155]	<223> 合成的: 24H2 (全长 重链)
[2156]	<400> 114
[2157]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2158]	1 5 10 15
[2159]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[2160]	20 25 30
[2161]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2162]	35 40 45
[2163]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2164]	50 55 60
[2165]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
[2166]	65 70 75 80
[2167]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2168]	85 90 95
[2169]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
[2170]	100 105 110
[2171]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[2172]	115 120 125
[2173]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
[2174]	130 135 140
[2175]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[2176]	145 150 155 160
[2177]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[2178]	165 170 175
[2179]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[2180]	180 185 190
[2181]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
[2182]	195 200 205
[2183]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly

[2184]	210	215	220
[2185]	Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser		
[2186]	225	230	235 240
[2187]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
[2188]		245	250 255
[2189]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro		
[2190]		260	265 270
[2191]	Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
[2192]		275	280 285
[2193]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
[2194]	290	295	300
[2195]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
[2196]	305	310	315 320
[2197]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		
[2198]		325	330 335
[2199]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
[2200]		340	345 350
[2201]	Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
[2202]		355	360 365
[2203]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
[2204]	370	375	380
[2205]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
[2206]	385	390	395 400
[2207]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser		
[2208]		405	410 415
[2209]	Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
[2210]		420	425 430
[2211]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
[2212]		435	440 445
[2213]	<210> 115		
[2214]	<211> 214		
[2215]	<212> PRT		
[2216]	<213> 人工序列		
[2217]	<220>		
[2218]	<223> 合成的: 24H2 (全长轻链1)		
[2219]	<400> 115		
[2220]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[2221]	1	5	10 15
[2222]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp		
[2223]		20	25 30
[2224]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile		
[2225]		35	40 45

[2226]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2227]	50 55 60
[2228]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2229]	65 70 75 80
[2230]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[2231]	85 90 95
[2232]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[2233]	100 105 110
[2234]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[2235]	115 120 125
[2236]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[2237]	130 135 140
[2238]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[2239]	145 150 155 160
[2240]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[2241]	165 170 175
[2242]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[2243]	180 185 190
[2244]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2245]	195 200 205
[2246]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2247]	210
[2248]	<210> 116
[2249]	<211> 449
[2250]	<212> PRT
[2251]	<213> 人工序列
[2252]	<220>
[2253]	<223> 合成的: 5F8 (全长 重链)
[2254]	<400> 116
[2255]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2256]	1 5 10 15
[2257]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2258]	20 25 30
[2259]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
[2260]	35 40 45
[2261]	Ser Arg Ile Ile Ser Asp Gly Ser Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[2262]	50 55 60
[2263]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[2264]	65 70 75 80
[2265]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2266]	85 90 95
[2267]	Ala Arg Glu Phe Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[2310]	435	440	445
[2311]	Lys		
[2312]	<210> 117		
[2313]	<211> 214		
[2314]	<212> PRT		
[2315]	<213> 人工序列		
[2316]	<220>		
[2317]	<223> 合成的: 5F8 (全长轻链1)		
[2318]	<400> 117		
[2319]	Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[2320]	1	5	10 15
[2321]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala		
[2322]		20	25 30
[2323]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[2324]		35	40 45
[2325]	Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[2326]		50	55 60
[2327]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[2328]		65	70 75 80
[2329]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Ser Ser Tyr Pro Arg		
[2330]		85	90 95
[2331]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[2332]		100	105 110
[2333]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[2334]		115	120 125
[2335]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[2336]		130	135 140
[2337]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[2338]		145	150 155 160
[2339]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[2340]		165	170 175
[2341]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[2342]		180	185 190
[2343]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[2344]		195	200 205
[2345]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[2346]		210	
[2347]	<210> 118		
[2348]	<211> 214		
[2349]	<212> PRT		
[2350]	<213> 人工序列		
[2351]	<220>		

[2394]	35	40	45
[2395]	Ser Gly Ile Thr Trp Asn Ser Gly Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val		
[2396]	50	55	60
[2397]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[2398]	65	70	75
[2399]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		
[2400]		85	90
[2401]	Ala Lys Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Trp Leu Leu Phe Asp Asn Trp Gly		
[2402]		100	105
[2403]	Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
[2404]		115	120
[2405]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		
[2406]		130	135
[2407]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
[2408]		145	150
[2409]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
[2410]		165	170
[2411]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
[2412]		180	185
[2413]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
[2414]		195	200
[2415]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
[2416]		210	215
[2417]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[2418]		225	230
[2419]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[2420]		245	250
[2421]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[2422]		260	265
[2423]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[2424]		275	280
[2425]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[2426]		290	295
[2427]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[2428]		305	310
[2429]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[2430]		325	330
[2431]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[2432]		340	345
[2433]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[2434]		355	360
[2435]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		

[2436]	370	375	380
[2437]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[2438]	385	390	395 400
[2439]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[2440]		405	410 415
[2441]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[2442]		420	425 430
[2443]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[2444]		435	440 445
[2445]	Pro Gly Lys		
[2446]	450		
[2447]	<210> 120		
[2448]	<211> 214		
[2449]	<212> PRT		
[2450]	<213> 人工序列		
[2451]	<220>		
[2452]	<223> 合成的: 6E11 (全长轻链1)		
[2453]	<400> 120		
[2454]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[2455]	1	5	10 15
[2456]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser		
[2457]		20	25 30
[2458]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu		
[2459]		35	40 45
[2460]	Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser		
[2461]		50	55 60
[2462]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu		
[2463]	65	70	75 80
[2464]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Phe		
[2465]		85	90 95
[2466]	Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[2467]		100	105 110
[2468]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[2469]		115	120 125
[2470]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[2471]		130	135 140
[2472]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[2473]	145	150	155 160
[2474]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[2475]		165	170 175
[2476]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[2477]		180	185 190

[2478]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[2479]	195 200 205
[2480]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2481]	210
[2482]	<210> 121
[2483]	<211> 451
[2484]	<212> PRT
[2485]	<213> 人工序列
[2486]	<220>
[2487]	<223> 合成的: 7A11 (全长 重链)
[2488]	<400> 121
[2489]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Arg
[2490]	1 5 10 15
[2491]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[2492]	20 25 30
[2493]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2494]	35 40 45
[2495]	Ser Asp Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[2496]	50 55 60
[2497]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[2498]	65 70 75 80
[2499]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[2500]	85 90 95
[2501]	Ala Lys Asp Ile Tyr Gly Ser Gly Ser Ser Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
[2502]	100 105 110
[2503]	Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[2504]	115 120 125
[2505]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
[2506]	130 135 140
[2507]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[2508]	145 150 155 160
[2509]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[2510]	165 170 175
[2511]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[2512]	180 185 190
[2513]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
[2514]	195 200 205
[2515]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[2516]	210 215 220
[2517]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[2518]	225 230 235 240
[2519]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

[2520]		245		250		255
[2521]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His					
[2522]		260		265		270
[2523]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val					
[2524]		275		280		285
[2525]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr					
[2526]		290		295		300
[2527]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly					
[2528]		305		310		315
[2529]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile					
[2530]		325		330		335
[2531]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val					
[2532]		340		345		350
[2533]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser					
[2534]		355		360		365
[2535]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu					
[2536]		370		375		380
[2537]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro					
[2538]		385		390		395
[2539]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val					
[2540]		405		410		415
[2541]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met					
[2542]		420		425		430
[2543]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser					
[2544]		435		440		445
[2545]	Pro Gly Lys					
[2546]		450				
[2547]	<210> 122					
[2548]	<211> 214					
[2549]	<212> PRT					
[2550]	<213> 人工序列					
[2551]	<220>					
[2552]	<223> 合成的: 7A11 (全长轻链1)					
[2553]	<400> 122					
[2554]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[2555]	1	5		10		15
[2556]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Ser Ser Trp					
[2557]		20		25		30
[2558]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile					
[2559]		35		40		45
[2560]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[2561]		50		55		60

[2562] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [2563] 65 70 75 80
 [2564] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Pro
 [2565] 85 90 95
 [2566] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [2567] 100 105 110
 [2568] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [2569] 115 120 125
 [2570] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [2571] 130 135 140
 [2572] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [2573] 145 150 155 160
 [2574] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [2575] 165 170 175
 [2576] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [2577] 180 185 190
 [2578] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [2579] 195 200 205
 [2580] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [2581] 210
 [2582] <210> 123
 [2583] <211> 18
 [2584] <212> PRT
 [2585] <213> 人工序列
 [2586] <220>
 [2587] <223> 合成的: 铰链 C219S
 [2588] <400> 123
 [2589] Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 [2590] 1 5 10 15
 [2591] Ala Gly
 [2592] <210> 124
 [2593] <211> 98
 [2594] <212> PRT
 [2595] <213> 智人
 [2596] <220>
 [2597] <221> misc_feature
 [2598] <222> (1) .. (98)
 [2599] <223> IgG2 CH1 (野生型)
 [2600] <400> 124
 [2601] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 [2602] 1 5 10 15
 [2603] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

[2646]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[2647]	20 25 30
[2648]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[2649]	35 40 45
[2650]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[2651]	50 55 60
[2652]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[2653]	65 70 75 80
[2654]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[2655]	85 90 95
[2656]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[2657]	100 105 110
[2658]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[2659]	115 120 125
[2660]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[2661]	130 135 140
[2662]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[2663]	145 150 155 160
[2664]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[2665]	165 170 175
[2666]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[2667]	180 185 190
[2668]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[2669]	195 200 205
[2670]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[2671]	210 215 220
[2672]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[2673]	225 230 235 240
[2674]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[2675]	245 250 255
[2676]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[2677]	260 265 270
[2678]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[2679]	275 280 285
[2680]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[2681]	290 295 300
[2682]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[2683]	305 310 315 320
[2684]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2685]	325 330
[2686]	<210> 127
[2687]	<211> 330

[2688] <212> PRT
 [2689] <213> 智人
 [2690] <220>
 [2691] <221> misc_feature
 [2692] <222> (1) .. (330)
 [2693] <223> 人IgG1 恒定区 (同基因异型变体)
 [2694] <400> 127
 [2695] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 [2696] 1 5 10 15
 [2697] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 [2698] 20 25 30
 [2699] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 [2700] 35 40 45
 [2701] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 [2702] 50 55 60
 [2703] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 [2704] 65 70 75 80
 [2705] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 [2706] 85 90 95
 [2707] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 [2708] 100 105 110
 [2709] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 [2710] 115 120 125
 [2711] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 [2712] 130 135 140
 [2713] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 [2714] 145 150 155 160
 [2715] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 [2716] 165 170 175
 [2717] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 [2718] 180 185 190
 [2719] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 [2720] 195 200 205
 [2721] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 [2722] 210 215 220
 [2723] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 [2724] 225 230 235 240
 [2725] Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 [2726] 245 250 255
 [2727] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 [2728] 260 265 270
 [2729] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

[2730]	275	280	285
[2731]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[2732]	290	295	300
[2733]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[2734]	305	310	315 320
[2735]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[2736]		325	330
[2737]	<210> 128		
[2738]	<211> 107		
[2739]	<212> PRT		
[2740]	<213> 人工序列		
[2741]	<220>		
[2742]	<223> 合成的: IgG1 CH3 + E356和M358		
[2743]	<400> 128		
[2744]	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu		
[2745]	1	5	10 15
[2746]	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
[2747]		20	25 30
[2748]	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
[2749]		35	40 45
[2750]	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
[2751]		50	55 60
[2752]	Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly		
[2753]	65	70	75 80
[2754]	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
[2755]		85	90 95
[2756]	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[2757]		100	105
[2758]	<210> 129		
[2759]	<211> 330		
[2760]	<212> PRT		
[2761]	<213> 人工序列		
[2762]	<220>		
[2763]	<223> 合成的: IgG1 恒定区		
[2764]	<400> 129		
[2765]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[2766]	1	5	10 15
[2767]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[2768]		20	25 30
[2769]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[2770]		35	40 45
[2771]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		

[2772]	50	55	60
[2773]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[2774]	65	70	80
[2775]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[2776]	85	90	95
[2777]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[2778]	100	105	110
[2779]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[2780]	115	120	125
[2781]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[2782]	130	135	140
[2783]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[2784]	145	150	160
[2785]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[2786]	165	170	175
[2787]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
[2788]	180	185	190
[2789]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[2790]	195	200	205
[2791]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[2792]	210	215	220
[2793]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
[2794]	225	230	240
[2795]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[2796]	245	250	255
[2797]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[2798]	260	265	270
[2799]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[2800]	275	280	285
[2801]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[2802]	290	295	300
[2803]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[2804]	305	310	320
[2805]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[2806]	325	330	
[2807]	<210> 130		
[2808]	<211> 326		
[2809]	<212> PRT		
[2810]	<213> 人工序列		
[2811]	<220>		
[2812]	<223> 合成的: IgG2 恒定区		
[2813]	<400> 130		

[2814]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[2815]	1 5 10 15
[2816]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[2817]	20 25 30
[2818]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[2819]	35 40 45
[2820]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[2821]	50 55 60
[2822]	Leu Ser Ser Trp Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
[2823]	65 70 75 80
[2824]	Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
[2825]	85 90 95
[2826]	Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
[2827]	100 105 110
[2828]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[2829]	115 120 125
[2830]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[2831]	130 135 140
[2832]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[2833]	145 150 155 160
[2834]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[2835]	165 170 175
[2836]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
[2837]	180 185 190
[2838]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
[2839]	195 200 205
[2840]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[2841]	210 215 220
[2842]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[2843]	225 230 235 240
[2844]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[2845]	245 250 255
[2846]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[2847]	260 265 270
[2848]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Asp Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[2849]	275 280 285
[2850]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[2851]	290 295 300
[2852]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[2853]	305 310 315 320
[2854]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2855]	325

[2940]	355	360	365
[2941]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[2942]	370	375	380
[2943]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[2944]	385	390	395
[2945]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[2946]	405	410	415
[2947]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[2948]	420	425	430
[2949]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[2950]	435	440	445
[2951]	<210> 134		
[2952]	<211> 1341		
[2953]	<212> DNA		
[2954]	<213> 人工序列		
[2955]	<220>		
[2956]	<223> 合成的: CD73.4-IgG2CS-IgG1.1f, NT 序列		
[2957]	<400> 134		
[2958]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60		
[2959]	tctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggt 120		
[2960]	ccagcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180		
[2961]	ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240		
[2962]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300		
[2963]	agcagctggt accctgattc ttttgatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360		
[2964]	tcagcgtcga ccaaggccc atcggctctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctc 420		
[2965]	gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480		
[2966]	tcgtggaact caggcgtct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540		
[2967]	tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcct ccagcaactt cggcacccag 600		
[2968]	acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660		
[2969]	cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720		
[2970]	ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780		
[2971]	tgctggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840		
[2972]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900		
[2973]	cgtgtggtea gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960		
[2974]	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaacctctc caaagccaaa 1020		
[2975]	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080		
[2976]	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140		
[2977]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 1200		
[2978]	gacggtcct tcttctcteta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260		
[2979]	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320		
[2980]	ctctccctgt ccccggttaa a 1341		
[2981]	<210> 135		

[2982] <211> 121
 [2983] <212> PRT
 [2984] <213> 人工序列
 [2985] <220>
 [2986] <223> 合成的: CD73.4 VH (a.a.)
 [2987] <400> 135
 [2988] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 [2989] 1 5 10 15
 [2990] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 [2991] 20 25 30
 [2992] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [2993] 35 40 45
 [2994] Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
 [2995] 50 55 60
 [2996] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 [2997] 65 70 75 80
 [2998] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [2999] 85 90 95
 [3000] Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
 [3001] 100 105 110
 [3002] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [3003] 115 120
 [3004] <210> 136
 [3005] <211> 18
 [3006] <212> PRT
 [3007] <213> 智人
 [3008] <220>
 [3009] <221> misc_feature
 [3010] <222> (1)..(18)
 [3011] <223> 野生型IgG2铰链
 [3012] <400> 136
 [3013] Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 [3014] 1 5 10 15
 [3015] Ala Gly
 [3016] <210> 137
 [3017] <211> 103
 [3018] <212> PRT
 [3019] <213> 智人
 [3020] <220>
 [3021] <221> misc_feature
 [3022] <222> (1)..(103)
 [3023] <223> 野生型IgG1 CH2

[3024] <400> 137
 [3025] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 [3026] 1 5 10 15
 [3027] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 [3028] 20 25 30
 [3029] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 [3030] 35 40 45
 [3031] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 [3032] 50 55 60
 [3033] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 [3034] 65 70 75 80
 [3035] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 [3036] 85 90 95
 [3037] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 [3038] 100
 [3039] <210> 138
 [3040] <211> 107
 [3041] <212> PRT
 [3042] <213> 智人
 [3043] <220>
 [3044] <221> misc_feature
 [3045] <222> (1)..(107)
 [3046] <223> 野生型IgG1 CH3
 [3047] <400> 138
 [3048] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 [3049] 1 5 10 15
 [3050] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 [3051] 20 25 30
 [3052] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 [3053] 35 40 45
 [3054] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 [3055] 50 55 60
 [3056] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 [3057] 65 70 75 80
 [3058] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 [3059] 85 90 95
 [3060] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 [3061] 100 105
 [3062] <210> 139
 [3063] <211> 363
 [3064] <212> DNA
 [3065] <213> 人工序列

- [3066] <220>
[3067] <223> 合成的: 11F11 VH - 核苷酸序列
[3068] <400> 139
[3069] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[3070] tcctgtgcaa cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt cgcagcaggct 120
[3071] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180
[3072] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[3073] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
[3074] agcagctggg accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
[3075] tca 363
[3076] <210> 140
[3077] <211> 321
[3078] <212> DNA
[3079] <213> 人工序列
[3080] <220>
[3081] <223> 合成的: 11F11 VK1 - 核苷酸序列
[3082] <400> 140
[3083] gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[3084] ctctcctgca gggccagtc ggggtgtagc agctacttag cctggtacca gcagaaacct 120
[3085] ggccaggctc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
[3086] aggttcagtg gcagtgggcc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
[3087] gaagatthttg cagthttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcactctac tttcggcgga 300
[3088] gggaccaagg tggagatcaa a 321
[3089] <210> 141
[3090] <211> 321
[3091] <212> DNA
[3092] <213> 人工序列
[3093] <220>
[3094] <223> 合成的: 11F11 VK2 - 核苷酸序列
[3095] <400> 141
[3096] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[3097] atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
[3098] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3099] aggttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
[3100] gaagatthttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctctcac tttcggcgga 300
[3101] gggaccaagg tggagatcaa a 321
[3102] <210> 142
[3103] <211> 360
[3104] <212> DNA
[3105] <213> 人工序列
[3106] <220>
[3107] <223> 合成的: 4C3 VH - 核苷酸序列

- [3108] <400> 142
- [3109] gaagtgcagc tggaggagtc tgggggagc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
- [3110] tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt cggcaagct 120
- [3111] ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga agagtggtag cataggctat 180
- [3112] gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
- [3113] ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagggtat 300
- [3114] tacgttattt tgactggcct tgactactgg ggccagggaa ccttggtcac cgtctctca 360
- [3115] <210> 143
- [3116] <211> 321
- [3117] <212> DNA
- [3118] <213> 人工序列
- [3119] <220>
- [3120] <223> 合成的: 4C3 VK1 - 核苷酸序列
- [3121] <400> 143
- [3122] gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
- [3123] ctctctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca gcagaaacct 120
- [3124] ggccaggtc ccaggctcct catctatggt gcatccagca gggccactgg catcccagac 180
- [3125] aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag actggagcct 240
- [3126] gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tatggtagct caccgctcac tttcggcgga 300
- [3127] gggaccaagg tggagatcaa a 321
- [3128] <210> 144
- [3129] <211> 321
- [3130] <212> DNA
- [3131] <213> 人工序列
- [3132] <220>
- [3133] <223> 合成的: 4C3 VK2 - 核苷酸序列
- [3134] <400> 144
- [3135] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
- [3136] ttcaettgtc gggcgagtc gggattagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
- [3137] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
- [3138] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
- [3139] gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctccaac gttcggccag 300
- [3140] gggaccaagg tggaaatcaa a 321
- [3141] <210> 145
- [3142] <211> 321
- [3143] <212> DNA
- [3144] <213> 人工序列
- [3145] <220>
- [3146] <223> 合成的: 4C3 VK3 - 核苷酸序列
- [3147] <400> 145
- [3148] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
- [3149] ttcaettgtc gggcgagtc gggattagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120

- [3150] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3151] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag cctgcagcct 240
[3152] gaagatTTTg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctccaac gttcggccaa 300
[3153] gggaccaagg tggaaatcaa a 321
[3154] <210> 146
[3155] <211> 366
[3156] <212> DNA
[3157] <213> 人工序列
[3158] <220>
[3159] <223> 合成的: 4D4 VH - 核苷酸序列
[3160] <400> 146
[3161] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[3162] tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
[3163] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaaagtaa taaatactat 180
[3164] gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240
[3165] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagggtat 300
[3166] aacagcaggt ggtaccctga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
[3167] tcttca 366
[3168] <210> 147
[3169] <211> 321
[3170] <212> DNA
[3171] <213> 人工序列
[3172] <220>
[3173] <223> 合成的: 4D4 VK1 - 核苷酸序列
[3174] <400> 147
[3175] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[3176] atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
[3177] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3178] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag cctgcagcct 240
[3179] gaagatTTTg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
[3180] gggaccaagg tggagatcaa a 321
[3181] <210> 148
[3182] <211> 363
[3183] <212> DNA
[3184] <213> 人工序列
[3185] <220>
[3186] <223> 合成的: 10D2 VH1 - 核苷酸序列
[3187] <400> 148
[3188] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[3189] tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggcc tgcactgggt ccgccaggct 120
[3190] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atacggtatg atggaagtaa taaatactat 180
[3191] gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

- [3192] ctgcaaatga gcagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagggggggc 300
- [3193] agcagctggt acccggacgg tttggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
- [3194] tca 363
- [3195] <210> 149
- [3196] <211> 318
- [3197] <212> DNA
- [3198] <213> 人工序列
- [3199] <220>
- [3200] <223> 合成的: 10D2 VK1 - 核苷酸序列
- [3201] <400> 149
- [3202] gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
- [3203] atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgctttag cctgggatca gcagaaacca 120
- [3204] gggaaagctc ctaagtcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
- [3205] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
- [3206] gaagatTTTg caacttatta ctgtcaacag tTTaatagtt accccacttt cggcggaggg 300
- [3207] accaaggtgg agatcaaa 318
- [3208] <210> 150
- [3209] <211> 321
- [3210] <212> DNA
- [3211] <213> 人工序列
- [3212] <220>
- [3213] <223> 合成的: 10D2 VK2 - 核苷酸序列
- [3214] <400> 150
- [3215] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
- [3216] atcacttgtc gggcgagtca gggattagc agctggttag cctgggatca gcagaaacca 120
- [3217] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
- [3218] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
- [3219] gaagatTTTg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
- [3220] gggaccaagg tggagatcaa a 321
- [3221] <210> 151
- [3222] <211> 360
- [3223] <212> DNA
- [3224] <213> 人工序列
- [3225] <220>
- [3226] <223> 合成的: 11A6 VH - 核苷酸序列
- [3227] <400> 151
- [3228] gaagtgcagc tgggtggaatc tgggggaaac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
- [3229] tctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgactgggt cggcaaget 120
- [3230] ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga ataataatga cataggctat 180
- [3231] gcggactctg tgaaggccg attcatcatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
- [3232] ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attattgtgt aaaaggttat 300
- [3233] tacgttattt tgactggtct tgactactgg ggccaggaa ccccggtcac cgtctctca 360

- [3234] <210> 152
[3235] <211> 321
[3236] <212> DNA
[3237] <213> 人工序列
[3238] <220>
[3239] <223> 合成的: 11A6 VK1 - 核苷酸序列
[3240] <400> 152
[3241] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[3242] atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
[3243] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3244] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
[3245] gaagatcttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
[3246] gggaccaagg tggagatcaa a 321
[3247] <210> 153
[3248] <211> 363
[3249] <212> DNA
[3250] <213> 人工序列
[3251] <220>
[3252] <223> 合成的: 24H2 VH - 核苷酸序列
[3253] <400> 153
[3254] caggtgcaac tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[3255] tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
[3256] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaggtaa taaatactat 180
[3257] gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240
[3258] ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
[3259] agcagctggt accctgatgc ttttgatata tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
[3260] tca 363
[3261] <210> 154
[3262] <211> 321
[3263] <212> DNA
[3264] <213> 人工序列
[3265] <220>
[3266] <223> 合成的: 24H2 VK1 - 核苷酸序列
[3267] <400> 154
[3268] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[3269] atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
[3270] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3271] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
[3272] gaagatcttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctctcac tttcggcgga 300
[3273] gggaccaagg tggagatcaa a 321
[3274] <210> 155
[3275] <211> 357

- [3276] <212> DNA
[3277] <213> 人工序列
[3278] <220>
[3279] <223> 合成的: 5F8 VH - 核苷酸序列
[3280] <400> 155
[3281] gaggtgcagc tggaggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctggggggtc cctgagactc 60
[3282] tctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaagct 120
[3283] ccaggaagg ggctggtgtg ggtctcacgt attattagt atgggagtag cacaggttac 180
[3284] gcgattccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 240
[3285] ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagagagttt 300
[3286] agcagtggct ggtactttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357
[3287] <210> 156
[3288] <211> 321
[3289] <212> DNA
[3290] <213> 人工序列
[3291] <220>
[3292] <223> 合成的: 5F8 VK1 - 核苷酸序列
[3293] <400> 156
[3294] gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[3295] atcaattgcc gggcaagtca gggcattagc agtgcttag cctggtatca gcagaaacca 120
[3296] gggaaagtc ctaagtcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
[3297] aggttcagcg gcagtggatc tggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
[3298] gaagattttg caactatta ctgtcaacag tttagtagtt accctcggac gttcggccaa 300
[3299] gggaccaagg tggaaatcaa a 321
[3300] <210> 157
[3301] <211> 321
[3302] <212> DNA
[3303] <213> 人工序列
[3304] <220>
[3305] <223> 合成的: 5F8 VK2 - 核苷酸序列
[3306] <400> 157
[3307] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[3308] atcaattgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
[3309] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[3310] aggttcagcg gcagtggatc tggacaggt ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
[3311] gaagattttg caactatta ctgccaacag tataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
[3312] gggaccaagg tggaaatcaa a 321
[3313] <210> 158
[3314] <211> 363
[3315] <212> DNA
[3316] <213> 人工序列
[3317] <220>

- [3318] <223> 合成的: 6E11 VH - 核苷酸序列
- [3319] <400> 158
- [3320] gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
- [3321] tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cggcaagct 120
- [3322] ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttga atagtgggtg cataggctac 180
- [3323] gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
- [3324] ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagg 300
- [3325] tattacagca gttggtcct ctttgacaac tggggccagg gaattctggt caccgtctcc 360
- [3326] tca 363
- [3327] <210> 159
- [3328] <211> 321
- [3329] <212> DNA
- [3330] <213> 人工序列
- [3331] <220>
- [3332] <223> 合成的: 6E11 VK1 - 核苷酸序列
- [3333] <400> 159
- [3334] gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
- [3335] ctctctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagccttgta ccagcagaaa 120
- [3336] cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
- [3337] gacagttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcaetc tcaccatcag cagactggag 240
- [3338] cctgaagatt ttgcagtga ttactgtcag cattatggta gctcattcac tttcggccct 300
- [3339] gggaccaaag tggatatcaa a 321
- [3340] <210> 160
- [3341] <211> 363
- [3342] <212> DNA
- [3343] <213> 人工序列
- [3344] <220>
- [3345] <223> 合成的: 7A11 VH - 核苷酸序列
- [3346] <400> 160
- [3347] gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagcc ttggtacaga ctggcaggtc cctgagactc 60
- [3348] tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt cggcaagct 120
- [3349] ccaggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagtggga atagtgatat tataggctat 180
- [3350] gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tctagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
- [3351] ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatt 300
- [3352] tatggttcgg ggagttcttt ttttgactac tggggccagg gaatcctggt caccgtctcc 360
- [3353] tca 363
- [3354] <210> 161
- [3355] <211> 321
- [3356] <212> DNA
- [3357] <213> 人工序列
- [3358] <220>
- [3359] <223> 合成的: 7A11 VK1 - 核苷酸序列

[3402]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[3403]	225 230 235 240
[3404]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[3405]	245 250 255
[3406]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[3407]	260 265 270
[3408]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[3409]	275 280 285
[3410]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[3411]	290 295 300
[3412]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[3413]	305 310 315 320
[3414]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3415]	325
[3416]	<210> 163
[3417]	<211> 326
[3418]	<212> PRT
[3419]	<213> 人工序列
[3420]	<220>
[3421]	<223> 合成的: IgG1-IgG2CS-IgG1f2 (MHCCR)
[3422]	<400> 163
[3423]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3424]	1 5 10 15
[3425]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3426]	20 25 30
[3427]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3428]	35 40 45
[3429]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3430]	50 55 60
[3431]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3432]	65 70 75 80
[3433]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3434]	85 90 95
[3435]	Lys Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3436]	100 105 110
[3437]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[3438]	115 120 125
[3439]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[3440]	130 135 140
[3441]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[3442]	145 150 155 160
[3443]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

[3444]		165		170		175
[3445]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp					
[3446]		180		185		190
[3447]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro					
[3448]		195		200		205
[3449]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu					
[3450]		210		215		220
[3451]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn					
[3452]		225		230		235
[3453]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile					
[3454]		245		250		255
[3455]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr					
[3456]		260		265		270
[3457]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys					
[3458]		275		280		285
[3459]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys					
[3460]		290		295		300
[3461]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu					
[3462]		305		310		315
[3463]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[3464]		325				
[3465]	<210> 164					
[3466]	<211> 326					
[3467]	<212> PRT					
[3468]	<213> 人工序列					
[3469]	<220>					
[3470]	<223> 合成的: IgG2-IgG1f2 (MHCCR)					
[3471]	<400> 164					
[3472]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg					
[3473]	1	5		10		15
[3474]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[3475]		20		25		30
[3476]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser					
[3477]		35		40		45
[3478]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser					
[3479]		50		55		60
[3480]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr					
[3481]		65		70		75
[3482]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys					
[3483]		85		90		95
[3484]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
[3485]		100		105		110

[3486]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[3487]	115 120 125
[3488]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[3489]	130 135 140
[3490]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[3491]	145 150 155 160
[3492]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[3493]	165 170 175
[3494]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[3495]	180 185 190
[3496]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[3497]	195 200 205
[3498]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[3499]	210 215 220
[3500]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[3501]	225 230 235 240
[3502]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[3503]	245 250 255
[3504]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[3505]	260 265 270
[3506]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[3507]	275 280 285
[3508]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[3509]	290 295 300
[3510]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[3511]	305 310 315 320
[3512]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3513]	325
[3514]	<210> 165
[3515]	<211> 326
[3516]	<212> PRT
[3517]	<213> 人工序列
[3518]	<220>
[3519]	<223> 合成的: IgG2CS-IgG1f2 (MHCCR)
[3520]	<400> 165
[3521]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[3522]	1 5 10 15
[3523]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3524]	20 25 30
[3525]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3526]	35 40 45
[3527]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

[3528]	50	55	60
[3529]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
[3530]	65	70	75 80
[3531]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[3532]		85	90 95
[3533]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[3534]		100	105 110
[3535]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
[3536]		115	120 125
[3537]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
[3538]		130	135 140
[3539]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
[3540]		145	150 155 160
[3541]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
[3542]		165	170 175
[3543]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
[3544]		180	185 190
[3545]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
[3546]		195	200 205
[3547]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
[3548]		210	215 220
[3549]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
[3550]		225	230 235 240
[3551]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
[3552]		245	250 255
[3553]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
[3554]		260	265 270
[3555]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
[3556]		275	280 285
[3557]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
[3558]		290	295 300
[3559]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
[3560]		305	310 315 320
[3561]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[3562]		325	
[3563]	<210> 166		
[3564]	<211> 326		
[3565]	<212> PRT		
[3566]	<213> 人工序列		
[3567]	<220>		
[3568]	<223> 合成的: IgG1-IgG2-IgG1.1f (MHCCR)		
[3569]	<400> 166		

[3570]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[3571]	1 5 10 15
[3572]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3573]	20 25 30
[3574]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3575]	35 40 45
[3576]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3577]	50 55 60
[3578]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[3579]	65 70 75 80
[3580]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3581]	85 90 95
[3582]	Lys Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3583]	100 105 110
[3584]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[3585]	115 120 125
[3586]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[3587]	130 135 140
[3588]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[3589]	145 150 155 160
[3590]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[3591]	165 170 175
[3592]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[3593]	180 185 190
[3594]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[3595]	195 200 205
[3596]	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[3597]	210 215 220
[3598]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[3599]	225 230 235 240
[3600]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[3601]	245 250 255
[3602]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[3603]	260 265 270
[3604]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[3605]	275 280 285
[3606]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[3607]	290 295 300
[3608]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[3609]	305 310 315 320
[3610]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3611]	325

[3612]	<210>	167
[3613]	<211>	326
[3614]	<212>	PRT
[3615]	<213>	人工序列
[3616]	<220>	
[3617]	<223>	合成的: IgG1-IgG2CS-IgG1.1f (MHCCR)
[3618]	<400>	167
[3619]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys	
[3620]	1	5 10 15
[3621]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[3622]		20 25 30
[3623]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[3624]		35 40 45
[3625]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[3626]		50 55 60
[3627]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr	
[3628]		65 70 75 80
[3629]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[3630]		85 90 95
[3631]	Lys Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
[3632]		100 105 110
[3633]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp	
[3634]		115 120 125
[3635]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp	
[3636]		130 135 140
[3637]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly	
[3638]		145 150 155 160
[3639]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn	
[3640]		165 170 175
[3641]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp	
[3642]		180 185 190
[3643]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro	
[3644]		195 200 205
[3645]	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu	
[3646]		210 215 220
[3647]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn	
[3648]		225 230 235 240
[3649]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	
[3650]		245 250 255
[3651]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	
[3652]		260 265 270
[3653]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys	

[3654]	275	280	285
[3655]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
[3656]	290	295	300
[3657]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
[3658]	305	310	315 320
[3659]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[3660]	325		
[3661]	<210> 168		
[3662]	<211> 326		
[3663]	<212> PRT		
[3664]	<213> 人工序列		
[3665]	<220>		
[3666]	<223> 合成的: IgG2-IgG1.1f (MHCCR)		
[3667]	<400> 168		
[3668]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
[3669]	1	5	10 15
[3670]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[3671]	20	25	30
[3672]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[3673]	35	40	45
[3674]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[3675]	50	55	60
[3676]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
[3677]	65	70	75 80
[3678]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[3679]	85	90	95
[3680]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[3681]	100	105	110
[3682]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
[3683]	115	120	125
[3684]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
[3685]	130	135	140
[3686]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
[3687]	145	150	155 160
[3688]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn		
[3689]	165	170	175
[3690]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
[3691]	180	185	190
[3692]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
[3693]	195	200	205
[3694]	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
[3695]	210	215	220

[3696]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[3697]	225 230 235 240
[3698]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[3699]	245 250 255
[3700]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[3701]	260 265 270
[3702]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[3703]	275 280 285
[3704]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[3705]	290 295 300
[3706]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[3707]	305 310 315 320
[3708]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3709]	325
[3710]	<210> 169
[3711]	<211> 326
[3712]	<212> PRT
[3713]	<213> 人工序列
[3714]	<220>
[3715]	<223> 合成的: IgG2CS-IgG1.1f (MHCCR)
[3716]	<400> 169
[3717]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[3718]	1 5 10 15
[3719]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[3720]	20 25 30
[3721]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[3722]	35 40 45
[3723]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[3724]	50 55 60
[3725]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[3726]	65 70 75 80
[3727]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[3728]	85 90 95
[3729]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3730]	100 105 110
[3731]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[3732]	115 120 125
[3733]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[3734]	130 135 140
[3735]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[3736]	145 150 155 160
[3737]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

[3738]		165		170		175
[3739]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp					
[3740]		180		185		190
[3741]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro					
[3742]		195		200		205
[3743]	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu					
[3744]		210		215		220
[3745]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn					
[3746]		225		230		235
[3747]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile					
[3748]		245		250		255
[3749]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr					
[3750]		260		265		270
[3751]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys					
[3752]		275		280		285
[3753]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys					
[3754]		290		295		300
[3755]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu					
[3756]		305		310		315
[3757]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[3758]		325				
[3759]	<210> 170					
[3760]	<211> 120					
[3761]	<212> PRT					
[3762]	<213> 人工序列					
[3763]	<220>					
[3764]	<223> 合成的: CD73.3 VH (a.a)					
[3765]	<400> 170					
[3766]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg					
[3767]	1	5		10		15
[3768]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr					
[3769]		20		25		30
[3770]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[3771]		35		40		45
[3772]	Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val					
[3773]		50		55		60
[3774]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr					
[3775]		65		70		75
[3776]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Val Leu Tyr Tyr Cys					
[3777]		85		90		95
[3778]	Val Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln					
[3779]		100		105		110

[3780]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3781]	115 120
[3782]	<210> 171
[3783]	<211> 121
[3784]	<212> PRT
[3785]	<213> 人工序列
[3786]	<220>
[3787]	<223> 合成的: CD73.5 VH (a.a)
[3788]	<400> 171
[3789]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[3790]	1 5 10 15
[3791]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[3792]	20 25 30
[3793]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3794]	35 40 45
[3795]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[3796]	50 55 60
[3797]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3798]	65 70 75 80
[3799]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3800]	85 90 95
[3801]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
[3802]	100 105 110
[3803]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3804]	115 120
[3805]	<210> 172
[3806]	<211> 121
[3807]	<212> PRT
[3808]	<213> 人工序列
[3809]	<220>
[3810]	<223> 合成的: CD73.6 VH (a.a)
[3811]	<400> 172
[3812]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[3813]	1 5 10 15
[3814]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[3815]	20 25 30
[3816]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3817]	35 40 45
[3818]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[3819]	50 55 60
[3820]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3821]	65 70 75 80

[3822]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3823]	85 90 95
[3824]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
[3825]	100 105 110
[3826]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3827]	115 120
[3828]	<210> 173
[3829]	<211> 121
[3830]	<212> PRT
[3831]	<213> 人工序列
[3832]	<220>
[3833]	<223> 合成的: CD73.7 VH (a.a)
[3834]	<400> 173
[3835]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[3836]	1 5 10 15
[3837]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[3838]	20 25 30
[3839]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3840]	35 40 45
[3841]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[3842]	50 55 60
[3843]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3844]	65 70 75 80
[3845]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3846]	85 90 95
[3847]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
[3848]	100 105 110
[3849]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3850]	115 120
[3851]	<210> 174
[3852]	<211> 121
[3853]	<212> PRT
[3854]	<213> 人工序列
[3855]	<220>
[3856]	<223> 合成的: CD73.8 VH (a.a)
[3857]	<400> 174
[3858]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[3859]	1 5 10 15
[3860]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[3861]	20 25 30
[3862]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3863]	35 40 45

[3864]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[3865]	50 55 60
[3866]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3867]	65 70 75 80
[3868]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3869]	85 90 95
[3870]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
[3871]	100 105 110
[3872]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3873]	115 120
[3874]	<210> 175
[3875]	<211> 121
[3876]	<212> PRT
[3877]	<213> 人工序列
[3878]	<220>
[3879]	<223> 合成的: CD73.9 VH (a.a)
[3880]	<400> 175
[3881]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[3882]	1 5 10 15
[3883]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[3884]	20 25 30
[3885]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3886]	35 40 45
[3887]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[3888]	50 55 60
[3889]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3890]	65 70 75 80
[3891]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3892]	85 90 95
[3893]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
[3894]	100 105 110
[3895]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3896]	115 120
[3897]	<210> 176
[3898]	<211> 121
[3899]	<212> PRT
[3900]	<213> 人工序列
[3901]	<220>
[3902]	<223> 合成的: CD73.10 VH (a.a)
[3903]	<400> 176
[3904]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[3905]	1 5 10 15

[3906]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[3907]	20 25 30
[3908]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3909]	35 40 45
[3910]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
[3911]	50 55 60
[3912]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3913]	65 70 75 80
[3914]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3915]	85 90 95
[3916]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
[3917]	100 105 110
[3918]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3919]	115 120
[3920]	<210> 177
[3921]	<211> 122
[3922]	<212> PRT
[3923]	<213> 人工序列
[3924]	<220>
[3925]	<223> 合成的: CD73.11 VH (a.a)
[3926]	<400> 177
[3927]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[3928]	1 5 10 15
[3929]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[3930]	20 25 30
[3931]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3932]	35 40 45
[3933]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3934]	50 55 60
[3935]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
[3936]	65 70 75 80
[3937]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3938]	85 90 95
[3939]	Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Arg Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp
[3940]	100 105 110
[3941]	Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3942]	115 120
[3943]	<210> 178
[3944]	<211> 19
[3945]	<212> PRT
[3946]	<213> 人工序列
[3947]	<220>

[3990]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[3991]	165 170 175
[3992]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3993]	180 185 190
[3994]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[3995]	195 200 205
[3996]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3997]	210 215 220
[3998]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[3999]	225 230 235 240
[4000]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[4001]	245 250 255
[4002]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[4003]	260 265 270
[4004]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[4005]	275 280 285
[4006]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[4007]	290 295 300
[4008]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[4009]	305 310 315 320
[4010]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[4011]	325
[4012]	<210> 181
[4013]	<211> 326
[4014]	<212> PRT
[4015]	<213> 人工序列
[4016]	<220>
[4017]	<223> 合成的: IgG1-IgG2CS-IgG1f
[4018]	<400> 181
[4019]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[4020]	1 5 10 15
[4021]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[4022]	20 25 30
[4023]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[4024]	35 40 45
[4025]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[4026]	50 55 60
[4027]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[4028]	65 70 75 80
[4029]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[4030]	85 90 95
[4031]	Lys Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

[4074]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[4075]	50 55 60
[4076]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[4077]	65 70 75 80
[4078]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[4079]	85 90 95
[4080]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[4081]	100 105 110
[4082]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[4083]	115 120 125
[4084]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[4085]	130 135 140
[4086]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[4087]	145 150 155 160
[4088]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[4089]	165 170 175
[4090]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[4091]	180 185 190
[4092]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[4093]	195 200 205
[4094]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[4095]	210 215 220
[4096]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[4097]	225 230 235 240
[4098]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[4099]	245 250 255
[4100]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[4101]	260 265 270
[4102]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[4103]	275 280 285
[4104]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[4105]	290 295 300
[4106]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[4107]	305 310 315 320
[4108]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[4109]	325
[4110]	<210> 183
[4111]	<211> 326
[4112]	<212> PRT
[4113]	<213> 人工序列
[4114]	<220>
[4115]	<223> 合成的: IgG2CS-IgG1f

[4158]		325		
[4159]	<210>	184		
[4160]	<211>	449		
[4161]	<212>	PRT		
[4162]	<213>	人工序列		
[4163]	<220>			
[4164]	<223>	合成的: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG1.1f		
[4165]	<400>	184		
[4166]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg			
[4167]	1	5	10	15
[4168]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr			
[4169]		20	25	30
[4170]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[4171]		35	40	45
[4172]	Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val			
[4173]		50	55	60
[4174]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[4175]		65	70	75
[4176]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys			
[4177]		85	90	95
[4178]	Ala Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln			
[4179]		100	105	110
[4180]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
[4181]		115	120	125
[4182]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala			
[4183]		130	135	140
[4184]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
[4185]		145	150	155
[4186]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
[4187]		165	170	175
[4188]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
[4189]		180	185	190
[4190]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
[4191]		195	200	205
[4192]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
[4193]		210	215	220
[4194]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala			
[4195]		225	230	235
[4196]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
[4197]		245	250	255
[4198]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
[4199]		260	265	270

[4200]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[4201]	275 280 285
[4202]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[4203]	290 295 300
[4204]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[4205]	305 310 315 320
[4206]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu
[4207]	325 330 335
[4208]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4209]	340 345 350
[4210]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[4211]	355 360 365
[4212]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4213]	370 375 380
[4214]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4215]	385 390 395 400
[4216]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4217]	405 410 415
[4218]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4219]	420 425 430
[4220]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4221]	435 440 445
[4222]	Gly
[4223]	<210> 185
[4224]	<211> 445
[4225]	<212> PRT
[4226]	<213> 人工序列
[4227]	<220>
[4228]	<223> 合成的: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S
[4229]	<400> 185
[4230]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[4231]	1 5 10 15
[4232]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[4233]	20 25 30
[4234]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4235]	35 40 45
[4236]	Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[4237]	50 55 60
[4238]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[4239]	65 70 75 80
[4240]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[4241]	85 90 95

[4242]	Ala Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
[4243]	100 105 110
[4244]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4245]	115 120 125
[4246]	Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
[4247]	130 135 140
[4248]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4249]	145 150 155 160
[4250]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[4251]	165 170 175
[4252]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4253]	180 185 190
[4254]	Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
[4255]	195 200 205
[4256]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val
[4257]	210 215 220
[4258]	Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
[4259]	225 230 235 240
[4260]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[4261]	245 250 255
[4262]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[4263]	260 265 270
[4264]	Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[4265]	275 280 285
[4266]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
[4267]	290 295 300
[4268]	Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[4269]	305 310 315 320
[4270]	Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[4271]	325 330 335
[4272]	Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[4273]	340 345 350
[4274]	Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[4275]	355 360 365
[4276]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[4277]	370 375 380
[4278]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
[4279]	385 390 395 400
[4280]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[4281]	405 410 415
[4282]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[4283]	420 425 430

[4284]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4285]	435 440 445
[4286]	<210> 186
[4287]	<211> 445
[4288]	<212> PRT
[4289]	<213> 人工序列
[4290]	<220>
[4291]	<223> 合成的: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
[4292]	<400> 186
[4293]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[4294]	1 5 10 15
[4295]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
[4296]	20 25 30
[4297]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4298]	35 40 45
[4299]	Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[4300]	50 55 60
[4301]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[4302]	65 70 75 80
[4303]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[4304]	85 90 95
[4305]	Ala Lys Gly Tyr Tyr Val Ile Leu Thr Gly Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
[4306]	100 105 110
[4307]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[4308]	115 120 125
[4309]	Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
[4310]	130 135 140
[4311]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[4312]	145 150 155 160
[4313]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[4314]	165 170 175
[4315]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[4316]	180 185 190
[4317]	Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
[4318]	195 200 205
[4319]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val
[4320]	210 215 220
[4321]	Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
[4322]	225 230 235 240
[4323]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[4324]	245 250 255
[4325]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

[4368]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly
[4369]	100 105 110
[4370]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[4371]	115 120 125
[4372]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
[4373]	130 135 140
[4374]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[4375]	145 150 155 160
[4376]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[4377]	165 170 175
[4378]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[4379]	180 185 190
[4380]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
[4381]	195 200 205
[4382]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
[4383]	210 215 220
[4384]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly
[4385]	225 230 235 240
[4386]	Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[4387]	245 250 255
[4388]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[4389]	260 265 270
[4390]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[4391]	275 280 285
[4392]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[4393]	290 295 300
[4394]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[4395]	305 310 315 320
[4396]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile
[4397]	325 330 335
[4398]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[4399]	340 345 350
[4400]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[4401]	355 360 365
[4402]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[4403]	370 375 380
[4404]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[4405]	385 390 395 400
[4406]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[4407]	405 410 415
[4408]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[4409]	420 425 430

[4452]		245		250		255
[4453]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu					
[4454]		260		265		270
[4455]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys					
[4456]		275		280		285
[4457]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser					
[4458]		290		295		300
[4459]	Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys					
[4460]		305		310		315
[4461]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile					
[4462]		325		330		335
[4463]	Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro					
[4464]		340		345		350
[4465]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu					
[4466]		355		360		365
[4467]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn					
[4468]		370		375		380
[4469]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser					
[4470]		385		390		395
[4471]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg					
[4472]		405		410		415
[4473]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu					
[4474]		420		425		430
[4475]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
[4476]		435		440		445
[4477]	<210> 189					
[4478]	<211> 446					
[4479]	<212> PRT					
[4480]	<213> 人工序列					
[4481]	<220>					
[4482]	<223> 合成的: mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f (identical to					
[4483]	SEQ ID NO: 133, except lacks C-terminal lysine)					
[4484]	<400> 189					
[4485]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg					
[4486]	1	5		10		15
[4487]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr					
[4488]		20		25		30
[4489]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[4490]		35		40		45
[4491]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val					
[4492]		50		55		60
[4493]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr					

[4494]	65	70	75	80
[4495]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[4496]		85	90	95
[4497]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly			
[4498]		100	105	110
[4499]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
[4500]		115	120	125
[4501]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala			
[4502]		130	135	140
[4503]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
[4504]	145	150	155	160
[4505]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
[4506]		165	170	175
[4507]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
[4508]		180	185	190
[4509]	Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His			
[4510]		195	200	205
[4511]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys			
[4512]		210	215	220
[4513]	Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val			
[4514]	225	230	235	240
[4515]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
[4516]		245	250	255
[4517]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
[4518]		260	265	270
[4519]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
[4520]		275	280	285
[4521]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
[4522]		290	295	300
[4523]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
[4524]	305	310	315	320
[4525]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile			
[4526]		325	330	335
[4527]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
[4528]		340	345	350
[4529]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
[4530]		355	360	365
[4531]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
[4532]		370	375	380
[4533]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
[4534]	385	390	395	400
[4535]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			

[4536]		405		410		415										
[4537]	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
[4538]			420						425						430	
[4539]	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly		
[4540]			435						440						445	
[4541]	<210>	190														
[4542]	<211>	450														
[4543]	<212>	PRT														
[4544]	<213>	人工序列														
[4545]	<220>															
[4546]	<223>	合成的: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG1.1f														
[4547]	<400>	190														
[4548]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[4549]	1			5						10					15	
[4550]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ser	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asn	Tyr
[4551]				20						25					30	
[4552]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4553]			35							40					45	
[4554]	Ala	Val	Ile	Leu	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val
[4555]		50								55					60	
[4556]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[4557]	65					70						75			80	
[4558]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4559]				85											90	95
[4560]	Ala	Arg	Gly	Gly	Ser	Ser	Trp	Tyr	Pro	Asp	Ser	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly
[4561]				100											105	110
[4562]	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
[4563]				115											120	125
[4564]	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
[4565]				130											135	140
[4566]	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
[4567]	145						150								155	160
[4568]	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
[4569]				165											170	175
[4570]	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
[4571]				180											185	190
[4572]	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
[4573]				195											200	205
[4574]	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
[4575]				210											215	220
[4576]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Glu	Gly
[4577]	225						230								235	240

[4578]	Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[4579]	245 250 255
[4580]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[4581]	260 265 270
[4582]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[4583]	275 280 285
[4584]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[4585]	290 295 300
[4586]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[4587]	305 310 315 320
[4588]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile
[4589]	325 330 335
[4590]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[4591]	340 345 350
[4592]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[4593]	355 360 365
[4594]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[4595]	370 375 380
[4596]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[4597]	385 390 395 400
[4598]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[4599]	405 410 415
[4600]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[4601]	420 425 430
[4602]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[4603]	435 440 445
[4604]	Pro Gly
[4605]	450
[4606]	<210> 191
[4607]	<211> 446
[4608]	<212> PRT
[4609]	<213> 人工序列
[4610]	<220>
[4611]	<223> 合成的: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S
[4612]	<400> 191
[4613]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[4614]	1 5 10 15
[4615]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[4616]	20 25 30
[4617]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4618]	35 40 45
[4619]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

[4620]	50	55	60
[4621]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[4622]	65	70	75 80
[4623]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4624]	85	90	95
[4625]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly		
[4626]	100	105	110
[4627]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
[4628]	115	120	125
[4629]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala		
[4630]	130	135	140
[4631]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
[4632]	145	150	155 160
[4633]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
[4634]	165	170	175
[4635]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
[4636]	180	185	190
[4637]	Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His		
[4638]	195	200	205
[4639]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys		
[4640]	210	215	220
[4641]	Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val		
[4642]	225	230	235 240
[4643]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[4644]	245	250	255
[4645]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
[4646]	260	265	270
[4647]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[4648]	275	280	285
[4649]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser		
[4650]	290	295	300
[4651]	Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[4652]	305	310	315 320
[4653]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
[4654]	325	330	335
[4655]	Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[4656]	340	345	350
[4657]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[4658]	355	360	365
[4659]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[4660]	370	375	380
[4661]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser		

[4662]	385	390	395	400
[4663]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
[4664]		405	410	415
[4665]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
[4666]		420	425	430
[4667]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[4668]		435	440	445
[4669]	<210> 192			
[4670]	<211> 446			
[4671]	<212> PRT			
[4672]	<213> 人工序列			
[4673]	<220>			
[4674]	<223> 合成的: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f			
[4675]	<400> 192			
[4676]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[4677]	1	5	10	15
[4678]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr			
[4679]		20	25	30
[4680]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[4681]		35	40	45
[4682]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val			
[4683]		50	55	60
[4684]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[4685]	65	70	75	80
[4686]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[4687]		85	90	95
[4688]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly			
[4689]		100	105	110
[4690]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
[4691]		115	120	125
[4692]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala			
[4693]		130	135	140
[4694]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
[4695]	145	150	155	160
[4696]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
[4697]		165	170	175
[4698]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
[4699]		180	185	190
[4700]	Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His			
[4701]		195	200	205
[4702]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys			
[4703]		210	215	220

[4704]	Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
[4705]	225 230 235 240
[4706]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4707]	245 250 255
[4708]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4709]	260 265 270
[4710]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4711]	275 280 285
[4712]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[4713]	290 295 300
[4714]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4715]	305 310 315 320
[4716]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[4717]	325 330 335
[4718]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4719]	340 345 350
[4720]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4721]	355 360 365
[4722]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4723]	370 375 380
[4724]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4725]	385 390 395 400
[4726]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4727]	405 410 415
[4728]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4729]	420 425 430
[4730]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4731]	435 440 445
[4732]	<210> 193
[4733]	<211> 450
[4734]	<212> PRT
[4735]	<213> 人工序列
[4736]	<220>
[4737]	<223> 合成的: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG1.1f
[4738]	<400> 193
[4739]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[4740]	1 5 10 15
[4741]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[4742]	20 25 30
[4743]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4744]	35 40 45
[4745]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

[4746]	50	55	60
[4747]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[4748]	65	70	75 80
[4749]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4750]	85	90	95
[4751]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly		
[4752]	100	105	110
[4753]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
[4754]	115	120	125
[4755]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		
[4756]	130	135	140
[4757]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
[4758]	145	150	155 160
[4759]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
[4760]	165	170	175
[4761]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
[4762]	180	185	190
[4763]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
[4764]	195	200	205
[4765]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys		
[4766]	210	215	220
[4767]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly		
[4768]	225	230	235 240
[4769]	Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[4770]	245	250	255
[4771]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[4772]	260	265	270
[4773]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[4774]	275	280	285
[4775]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[4776]	290	295	300
[4777]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[4778]	305	310	315 320
[4779]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile		
[4780]	325	330	335
[4781]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[4782]	340	345	350
[4783]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[4784]	355	360	365
[4785]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[4786]	370	375	380
[4787]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		

[4788]	385	390	395	400
[4789]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
[4790]		405	410	415
[4791]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
[4792]		420	425	430
[4793]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
[4794]		435	440	445
[4795]	Pro Gly			
[4796]	450			
[4797]	<210> 194			
[4798]	<211> 446			
[4799]	<212> PRT			
[4800]	<213> 人工序列			
[4801]	<220>			
[4802]	<223> 合成的: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S			
[4803]	<400> 194			
[4804]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[4805]	1	5	10	15
[4806]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr			
[4807]		20	25	30
[4808]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[4809]		35	40	45
[4810]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val			
[4811]		50	55	60
[4812]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[4813]		65	70	75
[4814]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[4815]		85	90	95
[4816]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly			
[4817]		100	105	110
[4818]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
[4819]		115	120	125
[4820]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala			
[4821]		130	135	140
[4822]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
[4823]		145	150	155
[4824]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
[4825]		165	170	175
[4826]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
[4827]		180	185	190
[4828]	Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His			
[4829]		195	200	205

[4830]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
[4831]	210 215 220
[4832]	Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
[4833]	225 230 235 240
[4834]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[4835]	245 250 255
[4836]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[4837]	260 265 270
[4838]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[4839]	275 280 285
[4840]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
[4841]	290 295 300
[4842]	Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4843]	305 310 315 320
[4844]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4845]	325 330 335
[4846]	Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4847]	340 345 350
[4848]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4849]	355 360 365
[4850]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4851]	370 375 380
[4852]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
[4853]	385 390 395 400
[4854]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4855]	405 410 415
[4856]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4857]	420 425 430
[4858]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4859]	435 440 445
[4860]	<210> 195
[4861]	<211> 447
[4862]	<212> PRT
[4863]	<213> 人工序列
[4864]	<220>
[4865]	<223> 合成的: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
[4866]	<400> 195
[4867]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[4868]	1 5 10 15
[4869]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[4870]	20 25 30
[4871]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[4872]	35	40	45
[4873]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val		
[4874]	50	55	60
[4875]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[4876]	65	70	75
[4877]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4878]		85	90
[4879]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly		95
[4880]		100	105
[4881]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		110
[4882]		115	120
[4883]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala		125
[4884]		130	135
[4885]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		140
[4886]	145	150	155
[4887]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		160
[4888]		165	170
[4889]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		175
[4890]		180	185
[4891]	Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His		190
[4892]		195	200
[4893]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys		205
[4894]		210	215
[4895]	Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val		220
[4896]	225	230	235
[4897]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		240
[4898]		245	250
[4899]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		255
[4900]		260	265
[4901]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		270
[4902]		275	280
[4903]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		285
[4904]		290	295
[4905]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		300
[4906]	305	310	315
[4907]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		320
[4908]		325	330
[4909]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		335
[4910]		340	345
[4911]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		350
[4912]		355	360
[4913]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		365

[4914]	370	375	380
[4915]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[4916]	385	390	395 400
[4917]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[4918]		405	410 415
[4919]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[4920]		420	425 430
[4921]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[4922]		435	440 445
[4923]	<210> 196		
[4924]	<211> 450		
[4925]	<212> PRT		
[4926]	<213> 人工序列		
[4927]	<220>		
[4928]	<223> 合成的: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG1.1f		
[4929]	<400> 196		
[4930]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[4931]	1	5	10 15
[4932]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr		
[4933]		20	25 30
[4934]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[4935]		35	40 45
[4936]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val		
[4937]		50	55 60
[4938]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[4939]		65	70 75 80
[4940]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4941]		85	90 95
[4942]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly		
[4943]		100	105 110
[4944]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
[4945]		115	120 125
[4946]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		
[4947]		130	135 140
[4948]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
[4949]		145	150 155 160
[4950]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
[4951]		165	170 175
[4952]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
[4953]		180	185 190
[4954]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
[4955]		195	200 205

[4956]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
[4957]	210 215 220
[4958]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly
[4959]	225 230 235 240
[4960]	Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[4961]	245 250 255
[4962]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[4963]	260 265 270
[4964]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[4965]	275 280 285
[4966]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[4967]	290 295 300
[4968]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[4969]	305 310 315 320
[4970]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile
[4971]	325 330 335
[4972]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[4973]	340 345 350
[4974]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[4975]	355 360 365
[4976]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[4977]	370 375 380
[4978]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[4979]	385 390 395 400
[4980]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[4981]	405 410 415
[4982]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[4983]	420 425 430
[4984]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[4985]	435 440 445
[4986]	Pro Gly
[4987]	450
[4988]	<210> 197
[4989]	<211> 446
[4990]	<212> PRT
[4991]	<213> 人工序列
[4992]	<220>
[4993]	<223> 合成的: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S
[4994]	<400> 197
[4995]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[4996]	1 5 10 15
[4997]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

[5040]	355	360	365
[5041]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[5042]	370	375	380
[5043]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser		
[5044]	385	390	400
[5045]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[5046]	405	410	415
[5047]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[5048]	420	425	430
[5049]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[5050]	435	440	445
[5051]	<210> 198		
[5052]	<211> 446		
[5053]	<212> PRT		
[5054]	<213> 人工序列		
[5055]	<220>		
[5056]	<223> 合成的: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f		
[5057]	<400> 198		
[5058]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[5059]	1	5	10
[5060]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr		
[5061]	20	25	30
[5062]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[5063]	35	40	45
[5064]	Ala Val Ile Leu Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val		
[5065]	50	55	60
[5066]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[5067]	65	70	80
[5068]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[5069]	85	90	95
[5070]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly		
[5071]	100	105	110
[5072]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
[5073]	115	120	125
[5074]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala		
[5075]	130	135	140
[5076]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
[5077]	145	150	160
[5078]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
[5079]	165	170	175
[5080]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
[5081]	180	185	190

[5082]	Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
[5083]	195 200 205
[5084]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
[5085]	210 215 220
[5086]	Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
[5087]	225 230 235 240
[5088]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[5089]	245 250 255
[5090]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[5091]	260 265 270
[5092]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[5093]	275 280 285
[5094]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[5095]	290 295 300
[5096]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[5097]	305 310 315 320
[5098]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[5099]	325 330 335
[5100]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[5101]	340 345 350
[5102]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[5103]	355 360 365
[5104]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[5105]	370 375 380
[5106]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[5107]	385 390 395 400
[5108]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[5109]	405 410 415
[5110]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[5111]	420 425 430
[5112]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5113]	435 440 445
[5114]	<210> 199
[5115]	<211> 450
[5116]	<212> PRT
[5117]	<213> 人工序列
[5118]	<220>
[5119]	<223> 合成的: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG1.1f
[5120]	<400> 199
[5121]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[5122]	1 5 10 15
[5123]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

[5166]	355	360	365
[5167]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[5168]	370	375	380
[5169]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[5170]	385	390	400
[5171]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[5172]	405	410	415
[5173]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[5174]	420	425	430
[5175]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[5176]	435	440	445
[5177]	Pro Gly		
[5178]	450		
[5179]	<210> 200		
[5180]	<211> 446		
[5181]	<212> PRT		
[5182]	<213> 人工序列		
[5183]	<220>		
[5184]	<223> 合成的: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S		
[5185]	<400> 200		
[5186]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[5187]	1	5	10
[5188]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr		
[5189]	20	25	30
[5190]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[5191]	35	40	45
[5192]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val		
[5193]	50	55	60
[5194]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[5195]	65	70	80
[5196]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[5197]	85	90	95
[5198]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly		
[5199]	100	105	110
[5200]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
[5201]	115	120	125
[5202]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala		
[5203]	130	135	140
[5204]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
[5205]	145	150	160
[5206]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
[5207]	165	170	175

[5208]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[5209]	180 185 190
[5210]	Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
[5211]	195 200 205
[5212]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
[5213]	210 215 220
[5214]	Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
[5215]	225 230 235 240
[5216]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[5217]	245 250 255
[5218]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[5219]	260 265 270
[5220]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[5221]	275 280 285
[5222]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
[5223]	290 295 300
[5224]	Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[5225]	305 310 315 320
[5226]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[5227]	325 330 335
[5228]	Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[5229]	340 345 350
[5230]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[5231]	355 360 365
[5232]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[5233]	370 375 380
[5234]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
[5235]	385 390 395 400
[5236]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[5237]	405 410 415
[5238]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[5239]	420 425 430
[5240]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5241]	435 440 445
[5242]	<210> 201
[5243]	<211> 446
[5244]	<212> PRT
[5245]	<213> 人工序列
[5246]	<220>
[5247]	<223> 合成的: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
[5248]	<400> 201
[5249]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

[5250]	1	5	10	15
[5251]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr			
[5252]		20	25	30
[5253]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[5254]		35	40	45
[5255]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val			
[5256]		50	55	60
[5257]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[5258]		65	70	75
[5259]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[5260]		85	90	95
[5261]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly			
[5262]		100	105	110
[5263]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
[5264]		115	120	125
[5265]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala			
[5266]		130	135	140
[5267]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
[5268]		145	150	155
[5269]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
[5270]		165	170	175
[5271]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
[5272]		180	185	190
[5273]	Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His			
[5274]		195	200	205
[5275]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys			
[5276]		210	215	220
[5277]	Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val			
[5278]		225	230	235
[5279]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
[5280]		245	250	255
[5281]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
[5282]		260	265	270
[5283]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
[5284]		275	280	285
[5285]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
[5286]		290	295	300
[5287]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
[5288]		305	310	315
[5289]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile			
[5290]		325	330	335
[5291]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			

[5292]	340	345	350
[5293]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[5294]	355	360	365
[5295]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[5296]	370	375	380
[5297]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[5298]	385	390	395
[5299]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[5300]	405	410	415
[5301]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[5302]	420	425	430
[5303]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[5304]	435	440	445
[5305]	<210> 202		
[5306]	<211> 450		
[5307]	<212> PRT		
[5308]	<213> 人工序列		
[5309]	<220>		
[5310]	<223> 合成的: mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG1.1f		
[5311]	<400> 202		
[5312]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[5313]	1	5	10
[5314]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr		
[5315]	20	25	30
[5316]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[5317]	35	40	45
[5318]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val		
[5319]	50	55	60
[5320]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[5321]	65	70	75
[5322]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[5323]	85	90	95
[5324]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly		
[5325]	100	105	110
[5326]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
[5327]	115	120	125
[5328]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		
[5329]	130	135	140
[5330]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
[5331]	145	150	155
[5332]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
[5333]	165	170	175

[5334]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[5335]	180 185 190
[5336]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
[5337]	195 200 205
[5338]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
[5339]	210 215 220
[5340]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly
[5341]	225 230 235 240
[5342]	Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[5343]	245 250 255
[5344]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[5345]	260 265 270
[5346]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[5347]	275 280 285
[5348]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[5349]	290 295 300
[5350]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[5351]	305 310 315 320
[5352]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile
[5353]	325 330 335
[5354]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[5355]	340 345 350
[5356]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[5357]	355 360 365
[5358]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[5359]	370 375 380
[5360]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[5361]	385 390 395 400
[5362]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[5363]	405 410 415
[5364]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[5365]	420 425 430
[5366]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[5367]	435 440 445
[5368]	Pro Gly
[5369]	450
[5370]	<210> 203
[5371]	<211> 446
[5372]	<212> PRT
[5373]	<213> 人工序列
[5374]	<220>
[5375]	<223> 合成的: mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S

[5418]		325		330		335
[5419]	Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro					
[5420]		340		345		350
[5421]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu					
[5422]		355		360		365
[5423]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn					
[5424]		370		375		380
[5425]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser					
[5426]		385		390		395
[5427]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg					
[5428]		405		410		415
[5429]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu					
[5430]		420		425		430
[5431]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
[5432]		435		440		445
[5433]	<210> 204					
[5434]	<211> 446					
[5435]	<212> PRT					
[5436]	<213> 人工序列					
[5437]	<220>					
[5438]	<223> 合成的: mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f					
[5439]	<400> 204					
[5440]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg					
[5441]	1	5		10		15
[5442]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ser Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr					
[5443]		20		25		30
[5444]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[5445]		35		40		45
[5446]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Ser Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val					
[5447]		50		55		60
[5448]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr					
[5449]		65		70		75
[5450]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[5451]		85		90		95
[5452]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly					
[5453]		100		105		110
[5454]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser					
[5455]		115		120		125
[5456]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala					
[5457]		130		135		140
[5458]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val					
[5459]		145		150		155
						160

[5460]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[5461]	165 170 175
[5462]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[5463]	180 185 190
[5464]	Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
[5465]	195 200 205
[5466]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
[5467]	210 215 220
[5468]	Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
[5469]	225 230 235 240
[5470]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[5471]	245 250 255
[5472]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[5473]	260 265 270
[5474]	Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[5475]	275 280 285
[5476]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[5477]	290 295 300
[5478]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[5479]	305 310 315 320
[5480]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[5481]	325 330 335
[5482]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[5483]	340 345 350
[5484]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[5485]	355 360 365
[5486]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[5487]	370 375 380
[5488]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[5489]	385 390 395 400
[5490]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[5491]	405 410 415
[5492]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[5493]	420 425 430
[5494]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5495]	435 440 445
[5496]	<210> 205
[5497]	<211> 450
[5498]	<212> PRT
[5499]	<213> 人工序列
[5500]	<220>
[5501]	<223> 合成的: mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f

[5544]		325		330		335
[5545]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val					
[5546]		340		345		350
[5547]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser					
[5548]		355		360		365
[5549]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu					
[5550]		370		375		380
[5551]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro					
[5552]		385		390		395
[5553]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val					
[5554]		405		410		415
[5555]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met					
[5556]		420		425		430
[5557]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser					
[5558]		435		440		445
[5559]	Pro Gly					
[5560]		450				
[5561]	<210> 206					
[5562]	<211> 446					
[5563]	<212> PRT					
[5564]	<213> 人工序列					
[5565]	<220>					
[5566]	<223> 合成的: mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S					
[5567]	<400> 206					
[5568]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg					
[5569]	1	5		10		15
[5570]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr					
[5571]		20		25		30
[5572]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[5573]		35		40		45
[5574]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Pro Asp Ser Val					
[5575]		50		55		60
[5576]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr					
[5577]		65		70		75
[5578]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[5579]		85		90		95
[5580]	Ala Arg Gly Gly Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly					
[5581]		100		105		110
[5582]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser					
[5583]		115		120		125
[5584]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala					
[5585]		130		135		140

[5586]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[5587]	145 150 155 160
[5588]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[5589]	165 170 175
[5590]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[5591]	180 185 190
[5592]	Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
[5593]	195 200 205
[5594]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys
[5595]	210 215 220
[5596]	Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
[5597]	225 230 235 240
[5598]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[5599]	245 250 255
[5600]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[5601]	260 265 270
[5602]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[5603]	275 280 285
[5604]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
[5605]	290 295 300
[5606]	Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[5607]	305 310 315 320
[5608]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[5609]	325 330 335
[5610]	Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[5611]	340 345 350
[5612]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[5613]	355 360 365
[5614]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[5615]	370 375 380
[5616]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
[5617]	385 390 395 400
[5618]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[5619]	405 410 415
[5620]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[5621]	420 425 430
[5622]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5623]	435 440 445
[5624]	<210> 207
[5625]	<211> 446
[5626]	<212> PRT
[5627]	<213> 人工序列

[5670]	305	310	315	320
[5671]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile			
[5672]		325	330	335
[5673]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
[5674]		340	345	350
[5675]	Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
[5676]		355	360	365
[5677]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
[5678]		370	375	380
[5679]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
[5680]	385	390	395	400
[5681]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
[5682]		405	410	415
[5683]	Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
[5684]		420	425	430
[5685]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[5686]		435	440	445
[5687]	<210> 208			
[5688]	<211> 451			
[5689]	<212> PRT			
[5690]	<213> 人工序列			
[5691]	<220>			
[5692]	<223> 合成的: mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG1.1f			
[5693]	<400> 208			
[5694]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[5695]	1	5	10	15
[5696]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr			
[5697]		20	25	30
[5698]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[5699]		35	40	45
[5700]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[5701]		50	55	60
[5702]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe			
[5703]	65	70	75	80
[5704]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[5705]		85	90	95
[5706]	Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Arg Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp			
[5707]		100	105	110
[5708]	Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
[5709]		115	120	125
[5710]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr			
[5711]		130	135	140

[5712]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[5713]	145 150 155 160
[5714]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[5715]	165 170 175
[5716]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[5717]	180 185 190
[5718]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[5719]	195 200 205
[5720]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
[5721]	210 215 220
[5722]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu
[5723]	225 230 235 240
[5724]	Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[5725]	245 250 255
[5726]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[5727]	260 265 270
[5728]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[5729]	275 280 285
[5730]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[5731]	290 295 300
[5732]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[5733]	305 310 315 320
[5734]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser
[5735]	325 330 335
[5736]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[5737]	340 345 350
[5738]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[5739]	355 360 365
[5740]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[5741]	370 375 380
[5742]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[5743]	385 390 395 400
[5744]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[5745]	405 410 415
[5746]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[5747]	420 425 430
[5748]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[5749]	435 440 445
[5750]	Ser Pro Gly
[5751]	450
[5752]	<210> 209
[5753]	<211> 447

[5754] <212> PRT
 [5755] <213> 人工序列
 [5756] <220>
 [5757] <223> 合成的: mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG2-C219S
 [5758] <400> 209
 [5759] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 [5760] 1 5 10 15
 [5761] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 [5762] 20 25 30
 [5763] Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [5764] 35 40 45
 [5765] Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [5766] 50 55 60
 [5767] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 [5768] 65 70 75 80
 [5769] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [5770] 85 90 95
 [5771] Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Arg Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp
 [5772] 100 105 110
 [5773] Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 [5774] 115 120 125
 [5775] Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 [5776] 130 135 140
 [5777] Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 [5778] 145 150 155 160
 [5779] Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 [5780] 165 170 175
 [5781] Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
 [5782] 180 185 190
 [5783] Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
 [5784] 195 200 205
 [5785] His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser
 [5786] 210 215 220
 [5787] Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
 [5788] 225 230 235 240
 [5789] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 [5790] 245 250 255
 [5791] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 [5792] 260 265 270
 [5793] Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 [5794] 275 280 285
 [5795] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val

[5796]	290	295	300
[5797]	Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
[5798]	305	310	315 320
[5799]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
[5800]		325	330 335
[5801]	Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
[5802]		340	345 350
[5803]	Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
[5804]		355	360 365
[5805]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
[5806]		370	375 380
[5807]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp		
[5808]		385	390 395 400
[5809]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
[5810]		405	410 415
[5811]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
[5812]		420	425 430
[5813]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[5814]		435	440 445
[5815]	<210> 210		
[5816]	<211> 447		
[5817]	<212> PRT		
[5818]	<213> 人工序列		
[5819]	<220>		
[5820]	<223> 合成的: mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f		
[5821]	<400> 210		
[5822]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[5823]	1	5	10 15
[5824]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr		
[5825]		20	25 30
[5826]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[5827]		35	40 45
[5828]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[5829]		50	55 60
[5830]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe		
[5831]		65	70 75 80
[5832]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[5833]		85	90 95
[5834]	Ala Arg Gly Tyr Asn Ser Arg Trp Tyr Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp		
[5835]		100	105 110
[5836]	Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
[5837]		115	120 125

[5838]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
[5839]	130 135 140
[5840]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[5841]	145 150 155 160
[5842]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[5843]	165 170 175
[5844]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[5845]	180 185 190
[5846]	Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
[5847]	195 200 205
[5848]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser
[5849]	210 215 220
[5850]	Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
[5851]	225 230 235 240
[5852]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[5853]	245 250 255
[5854]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[5855]	260 265 270
[5856]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[5857]	275 280 285
[5858]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[5859]	290 295 300
[5860]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[5861]	305 310 315 320
[5862]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
[5863]	325 330 335
[5864]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[5865]	340 345 350
[5866]	Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[5867]	355 360 365
[5868]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[5869]	370 375 380
[5870]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[5871]	385 390 395 400
[5872]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[5873]	405 410 415
[5874]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[5875]	420 425 430
[5876]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5877]	435 440 445
[5878]	<210> 211
[5879]	<211> 1347

- [5880] <212> DNA
- [5881] <213> 人工序列
- [5882] <220>
- [5883] <223> 合成的: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG1.1f
- [5884] <400> 211
- [5885] gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
- [5886] tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
- [5887] ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga agagtggtag cataggctat 180
- [5888] gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
- [5889] ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc caaagggtat 300
- [5890] tacgttattt tgactggcct tgactactgg ggccaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
- [5891] gcgtcgacca agggcccctc cgtgtttcct ctggcccctt ccagcaagtc cacctctggc 420
- [5892] ggaacagccg ctctgggctg cctggtcacg gactacttcc ccgagcctgt gaccgtgtcc 480
- [5893] tggaactctg gcgccctgac atctggcgtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtctagc 540
- [5894] ggctgtact ccctgtcctc cgtcgtgaca gtgccctcca gctctctggg caccagacc 600
- [5895] tacatctgca acgtgaacca caagccctc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaacc 660
- [5896] aagtccctgcg acaagacca tacctgccct ccctgccctg ctctgaagc tgaaggcgc 720
- [5897] cctagcgtgt tcctgttccc tccaaagccc aaggacacc tgatgatctc ccggaccct 780
- [5898] gaagtgacct gcgtgggtgt ggatgtgtcc cacaggacc cagaagtga gttcaattgg 840
- [5899] tacgtggacg gcgtggaagt gcacaagcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 900
- [5900] tccacctacc ggggtgtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa 960
- [5901] gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctagct ccatcgaaaa gaccatctcc 1020
- [5902] aaggctaagg gccagccccg cgagccccag gtgtacacac tgcctccatc ccgggaagag 1080
- [5903] atgaccaaga accaggtgtc cctgacttgc ctctgtaagg gcttctacc ctccgatatc 1140
- [5904] gccgtggaat gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccctcccgtg 1200
- [5905] ctggactccg acggctcatt ctctctgtac agcaagctga cagtggataa gtcccgggtg 1260
- [5906] cagcagggga acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ctctgcacaa cactacaca 1320
- [5907] cagaagtccc tgtctctgtc ccctggc 1347
- [5908] <210> 212
- [5909] <211> 1337
- [5910] <212> DNA
- [5911] <213> 人工序列
- [5912] <220>
- [5913] <223> 合成的: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S
- [5914] <400> 212
- [5915] gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
- [5916] tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
- [5917] ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga agagtggtag cataggctat 180
- [5918] gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
- [5919] ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc caaagggtat 300
- [5920] tacgttattt tgactggcct tgactactgg ggccaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
- [5921] gcgtcgacca agggcccctc tgtgtttcct ctggcccctt gctcccggtc cacctctgag 420

[5922]	tctaccgctg ctctgggctg cctgggcaag gactacttcc ccgagcctgt gaccgtgtcc	480
[5923]	tggaactctg gcgctctgac ctccggcgtg cacaccttc cagccgtgct gcagtcctcc	540
[5924]	ggcctgtact ctctgtctc cgtcgtgacc gtgccctcct ccaacttcgg caccagacc	600
[5925]	tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagac cgtggaacgg	660
[5926]	aagtctcgcg tggaatgcc tccttgccct gcacctctg tggctggccc ttccgtgttc	720
[5927]	ctgttcccc caaagcccaa ggacacctg atgatctccc ggacccccga agtgacctgc	780
[5928]	gtggtggtgg atgtgtccca cgaggcccc gaggtgcagt tcaattggtg cgtggacggc	840
[5929]	gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc agagaggaa agttcaactc caccttccgg	900
[5930]	gtggtgtccg tgctgacctg ggtgcaccag gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc	960
[5931]	aaggtgtcca acaaggcct gcctgcccc atcgaaaaga ccatctcaa gacaaagggc	1020
[5932]	cagccccgag agcctcaggt gtacacactg cctcccagcc gggaagagat gaccaagaac	1080
[5933]	caggtgtccc tgacctgtct ggtcaagggc ttctaccct ccgatctgc cgtggaatgg	1140
[5934]	gagtccaacg gccagccga gaacaactac aagaccacc ccccatgct ggactccgac	1200
[5935]	ggctcattct tcctgtactc caagctgaca gtggacaagt cccggtggca gcagggaac	1260
[5936]	gtgttctcct gctctgat gcacgagcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg	1320
[5937]	tcctgagcc ccggcaa	1337
[5938]	<210>	213
[5939]	<211>	1338
[5940]	<212>	DNA
[5941]	<213>	人工序列
[5942]	<220>	
[5943]	<223>	合成的: mAb-CD73.3-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
[5944]	<400>	213
[5945]	gaagtgcagc tggtggagtc tgggggagc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc	60
[5946]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgactgggt ccggcaaget	120
[5947]	ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga agagtggtag cataggctat	180
[5948]	gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
[5949]	ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc caaagggtat	300
[5950]	tacgttattt tgactggcct tgactactgg ggccaggaa ccttggtcac cgtctctca	360
[5951]	gcgtgcacca agggccatc ggtcttccc ctggcgcct gctccaggag cacctccgag	420
[5952]	agcacagcgg ccctgggctg cctgggcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtgc	480
[5953]	tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttc cagctgtcct acagtcctca	540
[5954]	ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc	600
[5955]	tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc	660
[5956]	aaatcctgtg tcgagtccc accgtgcca gcaccactg tggcaggacc gtcagtcttc	720
[5957]	ctttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc	780
[5958]	gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactggtg cgtggacggc	840
[5959]	gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	900
[5960]	gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	960
[5961]	aaggtctcca acaagcct cccaagcagc atcgagaaa ccatctcaa agccaaaggg	1020
[5962]	cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	1080
[5963]	caggtcagcc tgacctgct ggtcaaggc ttctatcca gcgacatgc cgtggagtgg	1140

- [5964] gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200
[5965] ggctccttct tectctatag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
[5966] gtcttctcat gctccgtgat gcatgagct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
[5967] tcctgtccc cgggtaaa 1338
[5968] <210> 214
[5969] <211> 1350
[5970] <212> DNA
[5971] <213> 人工序列
[5972] <220>
[5973] <223> 合成的: mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f
[5974] <400> 214
[5975] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[5976] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggtc 120
[5977] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180
[5978] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[5979] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
[5980] agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
[5981] tcagcgtcga ccaagggccc ctccgtgttt cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420
[5982] ggcggaacag ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccagcc tgtgaccgtg 480
[5983] tcctggaact ctggcgcct gacatctggc gtgcacacct tcctgtctgt gctgcagtct 540
[5984] agcggcctgt actccctgtc ctccgtctgt acagtgcct ccagctctct gggcaccag 600
[5985] acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtggaa 660
[5986] cccaagtctt gcgacaagac ccatacctgc cctccctgcc ctgctcctga agctgaaggc 720
[5987] gcccttagcg tgttctgtt ccctccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc 780
[5988] cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg acccagaagt gaagttcaat 840
[5989] tggtagctgg acggcgtgga agtgacacaac gccaaagaca agcctagaga ggaacagtac 900
[5990] aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
[5991] aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgccta gctccatcga aaagaccatc 1020
[5992] tccaaggcta agggccagcc ccgcgagccc caggtgtaca cactgectcc atcccgggaa 1080
[5993] gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgctctgtga agggcttcta ccctccgat 1140
[5994] atgccctgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc 1200
[5995] gtgctggact ccgacggctc attcttctg tacagcaagc tgacagtgga taagtcccgg 1260
[5996] tggcagcagg ggaactgtt ctctgtctcc gtgatgcacg aggctctgca caaccactac 1320
[5997] acacagaagt cctgtctct gtcccctggc 1350
[5998] <210> 215
[5999] <211> 1341
[6000] <212> DNA
[6001] <213> 人工序列
[6002] <220>
[6003] <223> 合成的: mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S
[6004] <400> 215
[6005] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

[6006]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
[6007]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat	180
[6008]	ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[6009]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
[6010]	agcagctggg accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatgtt caccgtctct	360
[6011]	tcagcgtcga ccaaggcccc ctctgtgttt cctctggccc cttgctcccg gtccacctct	420
[6012]	gagtctaccg ctgctctggg ctgctctggc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg	480
[6013]	tcctggaact ctggcgtctt gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc	540
[6014]	tccggcctgt actctctgtc ctccgtctgt accgtgccct cctccaactt cggcaccag	600
[6015]	acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa	660
[6016]	cggaagtctt gcgtggaatg ccctccttgc cctgcacctc ctgtggctgg cccttccgtg	720
[6017]	ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc	780
[6018]	tgcgtgggtg tggatgtgtc ccacgaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac	840
[6019]	ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctc	900
[6020]	cgggtgggtg ccgtgctgac cgtgggtcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag	960
[6021]	tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgctctcc cccatcgaaa agaccatctc caagacaaag	1020
[6022]	ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgctccca gccgggaaga gatgaccaag	1080
[6023]	aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa	1140
[6024]	tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc	1200
[6025]	gacgctcat tcttctgtta ctccaagctg acagtggaca agtcccgggtg gcagcagggc	1260
[6026]	aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc	1320
[6027]	ctgtccctga gccccgcaa a	1341
[6028]	<210>	216
[6029]	<211>	1341
[6030]	<212>	DNA
[6031]	<213>	人工序列
[6032]	<220>	
[6033]	<223>	合成的: mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
[6034]	<400>	216
[6035]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[6036]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
[6037]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat	180
[6038]	ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[6039]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
[6040]	agcagctggg accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatgtt caccgtctct	360
[6041]	tcagcgtcga ccaaggcccc atcggctctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc	420
[6042]	gagagcacag cggccctggg ctgctctggc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg	480
[6043]	tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc	540
[6044]	tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcaactt cggcaccag	600
[6045]	acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag	660
[6046]	cgcaaatcct gtgtcagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc	720
[6047]	ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780

[6048] tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
[6049] ggctggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
[6050] cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
[6051] tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaacctctc caaagccaaa 1020
[6052] gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
[6053] aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
[6054] tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccctg gctggactcc 1200
[6055] gacggctcct tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
[6056] aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
[6057] ctctccctgt ccccggttaa a 1341
[6058] <210> 217
[6059] <211> 1350
[6060] <212> DNA
[6061] <213> 人工序列
[6062] <220>
[6063] <223> 合成的: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG1.1f
[6064] <400> 217
[6065] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[6066] tcctgtgcaa gctctggatt cacctcagc aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
[6067] ccaggaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taatactat 180
[6068] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[6069] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
[6070] agcagctggc accctgattc ttttgatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
[6071] tcagcgtcga ccaaggcccc ctccgtgttt cctctggccc cttccagcaa gtccacctt 420
[6072] ggcggaacag ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
[6073] tcctggaact ctggcgcct gacatctggt gtgcacacct tccctgtgt gctgcagtct 540
[6074] agcggcctgt actccctgtc ctccgtctgt acagtgcct ccagctctct gggcaccag 600
[6075] acctacatct gcaactgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtgaa 660
[6076] cccaagtct gcgacaagac ccatactgc cctccctgcc ctgctctga agctgaagge 720
[6077] gccctagcg tgttctgtt cctccaaag cccaaggaca cctgatgat ctcccgacc 780
[6078] cctgaagtga cctgcgtggt ggtgatgtg tcccacgagg acccagaagt gaagttaat 840
[6079] tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac gccaaagaca agcctagaga ggaacagtac 900
[6080] aactccacct accgggtggt gtccgtctg accgtctgc accaggattg gctgaacggc 960
[6081] aaagagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgccta gctccatcga aaagaccatc 1020
[6082] tccaaggcta agggccagcc ccgcgagccc caggtgtaca cactgcctcc atcccggaa 1080
[6083] gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgcctctga agggcttcta cccctccgat 1140
[6084] atgccctgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc 1200
[6085] gtgetggact ccgacggctc attcttctg tacagcaagc tgacagtgga taagtcccgg 1260
[6086] tggcagcagg ggaactgtt ctctctctcc gtgatgcagc aggtctctga caaccactac 1320
[6087] acacagaagt ccctgtctct gtcccctggc 1350
[6088] <210> 218
[6089] <211> 1341

- [6090] <212> DNA
[6091] <213> 人工序列
[6092] <220>
[6093] <223> 合成的: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S
[6094] <400> 218
[6095] caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[6096] tcctgtgcaa gctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccagget 120
[6097] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180
[6098] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[6099] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
[6100] agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
[6101] tcagcgtcga ccaaggccc ctctgtgttt cctctggccc cttgctcccg gtccacctct 420
[6102] gactctaccg ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
[6103] tcctggaact ctggcctct gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc 540
[6104] tccggcctgt actctctgtc ctccgtctgt accgtgcct cctccaactt cggcaccag 600
[6105] acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660
[6106] cggaagtect gcgtggaatg cctccttgc cctgcacctc ctgtggctgg cccttccgtg 720
[6107] ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
[6108] tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacgaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840
[6109] ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctc 900
[6110] cgggtggtgt ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
[6111] tgcaaggtgt ccaacaagg cctgcctgcc cccatcgaaa agaccatctc caagacaaag 1020
[6112] ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgcctcca gccgggaaga gatgaccaag 1080
[6113] aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
[6114] tgggagcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200
[6115] gacgctcat tcttctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccgtg gcagcagggc 1260
[6116] aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
[6117] ctgtccctga gccccgcaa a 1341
[6118] <210> 219
[6119] <211> 1341
[6120] <212> DNA
[6121] <213> 人工序列
[6122] <220>
[6123] <223> 合成的: mAb-CD73.5-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
[6124] <400> 219
[6125] caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[6126] tcctgtgcaa gctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccagget 120
[6127] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180
[6128] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[6129] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
[6130] agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
[6131] tcagcgtcga ccaaggccc atcggctctt ccctggcgc cctgctccag gacacacctc 420

[6132]	gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
[6133]	tcgtggaact caggcgtct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
[6134]	tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccag 600
[6135]	acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
[6136]	cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
[6137]	ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
[6138]	tgcgtggg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac 840
[6139]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
[6140]	cgtgtggta gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
[6141]	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaacctctc caaagccaaa 1020
[6142]	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
[6143]	aaccaggtca gctgacctg cctggtaaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
[6144]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
[6145]	gacggctcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
[6146]	aactgttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
[6147]	ctctccctgt ccccggtaa a 1341
[6148]	<210> 220
[6149]	<211> 1254
[6150]	<212> DNA
[6151]	<213> 人工序列
[6152]	<220>
[6153]	<223> 合成的: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG1.1f
[6154]	<400> 220
[6155]	ggcatgcaact gggctcccca ggctccaggc aaggggctgg agtgggtggc agttatattg 60
[6156]	tatgattcca gtaataaata ctatccagac tccgtgaagg gccgattcac catctccaga 120
[6157]	gacaattcca agaacacgt gtatctgcaa atgaacagcc tgagagccga ggacacggct 180
[6158]	gtgtattact gtgcgagagg gggcagcagc tggtaccctg attcttttga tatctggggc 240
[6159]	caaggaacaa tggtcaccgt ctcttcagcg tcgaccaagg gccctccgt gtttcctctg 300
[6160]	gcccttcca gcaagtccac ctctggcgga acagccgctc tgggctgctt ggtcaaggac 360
[6161]	tacttcccc agcctgtgac cgtgtcctgg aactctggcg ccctgacatc tggcgtgcac 420
[6162]	accttccctg ctgtgtgca gtctagcggc ctgtactccc tgtcctccgt cgtgacagtg 480
[6163]	ccctccagct ctctgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac 540
[6164]	accaaggtgg acaagcgggt ggaaccaag tcttgcgaca agaccatac ctgccctccc 600
[6165]	tgcctgctc ctgaagctga aggcgccct agcgtgttcc tgttccctcc aaagcccaag 660
[6166]	gacacctga tgatctccc gaccctgaa gtgacctgcg tgggtgggga tgtgtcccac 720
[6167]	gaggaccag aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaaagtca caacgccaaag 780
[6168]	accaagccta gagaggaaca gtacaactcc acctaccggg tgggtgctcgt gctgacctg 840
[6169]	ctgcaccagg attggtgaa cggcaaagag tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg 900
[6170]	cctagctcca tcgaaaagac catctccaag gctaagggcc agccccgca gccccaggtg 960
[6171]	tacacactgc ctccatccc ggaagagatg accaagaacc aggtgtccct gacttgctc 1020
[6172]	gtgaagggt tctaccctc cgatatgcc gtggaatgg agtccaacgg ccagcctgag 1080
[6173]	aacaactaca agaccacccc tccctgctg gactccgac gctcattct cctgtacagc 1140

- [6174] aagctgacag tggataagtc ccggtggcag caggggaacg tgttctctg ctccgtgatg 1200
- [6175] cagcaggctc tgcacaacca ctacacacag aagtccctgt ctctgtcccc tggc 1254
- [6176] <210> 221
- [6177] <211> 1341
- [6178] <212> DNA
- [6179] <213> 人工序列
- [6180] <220>
- [6181] <223> 合成的: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S
- [6182] <400> 221
- [6183] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [6184] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [6185] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg attccagtaa taaatactat 180
- [6186] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
- [6187] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
- [6188] agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
- [6189] tcagcgtcga ccaaggcccc ctctgtgttt cctctggccc cttgctcccc gtccacctct 420
- [6190] gagtctaccg ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
- [6191] tcctggaact ctggcgtctt gacctccgc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc 540
- [6192] tccggcctgt actctctgtc ctccgtcgtg accgtgcctt cctccaactt cggcaccag 600
- [6193] acctacacct gtaactgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660
- [6194] cggaagtctt gcgtggaatg cctctcttgc cctgcacctc ctgttggtgg ccttccgtg 720
- [6195] ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
- [6196] tgctgggtgg tggatgtgtc ccacgaggac cccgaggtgc agttcaatg gtacgtggac 840
- [6197] ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctc 900
- [6198] cgggtgggtgt ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
- [6199] tgcaagggtgt ccaacaaggg cctgcctgcc cccatcgaag agaccatctc caagacaaag 1020
- [6200] ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgcctcca gccgggaaga gatgaccaag 1080
- [6201] aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
- [6202] tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200
- [6203] gacggctcat tcttctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccgggt gcagcagggc 1260
- [6204] aactgttctt cctgctctgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
- [6205] ctgtccctga gccccgcaa a 1341
- [6206] <210> 222
- [6207] <211> 1341
- [6208] <212> DNA
- [6209] <213> 人工序列
- [6210] <220>
- [6211] <223> 合成的: mAb-CD73.6-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
- [6212] <400> 222
- [6213] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [6214] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [6215] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg attccagtaa taaatactat 180

[6216]	ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[6217]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
[6218]	agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct	360
[6219]	tcagcgtcga ccaaggccc atcggctctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc	420
[6220]	gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
[6221]	tcgtggaact caggcgtct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc	540
[6222]	tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcct ccagcaactt cggcaccag	600
[6223]	acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag	660
[6224]	cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc	720
[6225]	ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780
[6226]	tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac	840
[6227]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	900
[6228]	cgtgtggta gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
[6229]	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaacctctc caaagccaaa	1020
[6230]	ggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
[6231]	aaccaggtca gctgacctg cctggtaaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcctggag	1140
[6232]	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc	1200
[6233]	gacgctcct tcttctcta tagcaagtc accgtggaca agagcagtg gcagcagggg	1260
[6234]	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
[6235]	ctctccctgt ccccggttaa a	1341
[6236]	<210>	223
[6237]	<211>	1350
[6238]	<212>	DNA
[6239]	<213>	人工序列
[6240]	<220>	
[6241]	<223>	合成的: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG1.1f
[6242]	<400>	223
[6243]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[6244]	tctgtgcaa gctctggatt cacctcagc aactatggca tgcactgggt ccgccaggt	120
[6245]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg attccagtaa taaatactat	180
[6246]	ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[6247]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
[6248]	agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct	360
[6249]	tcagcgtcga ccaaggccc ctccgtgttt cctctggccc cttccagcaa gtccacctct	420
[6250]	ggcggaacag ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg	480
[6251]	tcctggaact ctggcgcct gacatctggc gtgcacacct tccctgctgt gctgcagtct	540
[6252]	agcggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg acagtgcct ccagctctct gggcaccag	600
[6253]	acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtggaa	660
[6254]	cccaagtct gcgacaagac ccatacctgc cctccctgcc ctgctcctga agctgaagge	720
[6255]	gccctagcg tgttctgtt ccctcaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc	780
[6256]	cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg acccagaagt gaagttcaat	840
[6257]	tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaaagaca agcctagaga ggaacagtac	900

[6258] aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
 [6259] aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgccta gctccatcga aaagaccatc 1020
 [6260] tccaaggcta agggccagcc ccgcgagccc caggtgtaca cactgcctcc atcccggaa 1080
 [6261] gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgcctcgtga agggcttcta cccctccgat 1140
 [6262] atgccctgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc 1200
 [6263] gtgctggact ccgacggctc attcttctg tacagcaagc tgacagtgga taagtcccg 1260
 [6264] tggcagcagg ggaacctgtt ctctgctcc gtgatgcacg aggctctgca caaccactac 1320
 [6265] acacagaagt ccctgtctct gtcccctggc 1350
 [6266] <210> 224
 [6267] <211> 1341
 [6268] <212> DNA
 [6269] <213> 人工序列
 [6270] <220>
 [6271] <223> 合成的: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S
 [6272] <400> 224
 [6273] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 [6274] tcctgtgcaa gctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 [6275] ccagcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg attccagtaa taaatactat 180
 [6276] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 [6277] ctgcaaatga acagctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
 [6278] agcagctggg accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatgt caccgtctct 360
 [6279] tcagcgtcga ccaaggccc ctctgtgttt cctctggccc cttgctccc gtccacctct 420
 [6280] gactctaccg ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
 [6281] tcctggaact ctggcgtct gacctccgc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc 540
 [6282] tccggcctgt actctctgtc ctccgtcgt accgtgccct cctccaact cggcaccag 600
 [6283] acctacacct gtaactgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa 660
 [6284] cggaagtcc gcgtggaatg ccctcctgc cctgcacctc ctgtggctgg cccttccgtg 720
 [6285] ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
 [6286] tgcgtgggtg tggatgtgtc ccacgaggac ccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840
 [6287] ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttcaa ctccacctc 900
 [6288] cgggtgggtg ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
 [6289] tgcaaggtgt ccaacaagg cctgcctgcc cccatcgaag agaccatctc caagacaaag 1020
 [6290] ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgcctcca gccgggaaga gatgaccaag 1080
 [6291] aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
 [6292] tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200
 [6293] gacggctcat tcttctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccgtg gcagcagggc 1260
 [6294] aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
 [6295] ctgtccctga gccccggcaa a 1341
 [6296] <210> 225
 [6297] <211> 1341
 [6298] <212> DNA
 [6299] <213> 人工序列

- [6300] <220>
[6301] <223> 合成的: mAb-CD73.7-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
[6302] <400> 225
[6303] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[6304] tcctgtgcaa gctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
[6305] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg attccagtaa taaatactat 180
[6306] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[6307] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
[6308] agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
[6309] tcagcgtcga ccaaggcccc atcggctctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
[6310] gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
[6311] tcgtggaact caggcgtctt gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
[6312] tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccag 600
[6313] acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
[6314] cgcaaatcct gtgtcagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
[6315] ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
[6316] tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
[6317] ggctggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
[6318] cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactgga tgaatggcaa ggagtacaag 960
[6319] tgcaaggtct ccaacaaaag cctcccaagc agcatcgaga aaacctctc caaagccaaa 1020
[6320] gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
[6321] aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
[6322] tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
[6323] gacggtcctc tcttctctta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
[6324] aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
[6325] ctctccctgt ccccggttaa a 1341
[6326] <210> 226
[6327] <211> 1350
[6328] <212> DNA
[6329] <213> 人工序列
[6330] <220>
[6331] <223> 合成的: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG1.1f
[6332] <400> 226
[6333] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[6334] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
[6335] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat 180
[6336] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[6337] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
[6338] agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
[6339] tcagcgtcga ccaaggcccc ctccgtgttt cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420
[6340] ggcggaacag ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgacctgt 480
[6341] tcctggaact ctggcgcctt gacatctggc gtgcacacct tcctgctgt gctgcagtct 540

[6342]	agcggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg acagtgcctt ccagctctct gggcaccag	600
[6343]	acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtggaa	660
[6344]	cccaagtcct gcgacaagac ccatactgc cctccctgcc ctgctctga agctgaaggc	720
[6345]	gccctagcg tgttctgtt ccctcaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc	780
[6346]	cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg acccagaagt gaagttaat	840
[6347]	tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaaagacca agcctagaga ggaacagtac	900
[6348]	aactccacct accgggtggt gtccgtctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc	960
[6349]	aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgccta gctccatcga aaagaccatc	1020
[6350]	tccaaggcta agggccagcc ccgcgagccc caggtgtaca cactgcctcc atcccggaa	1080
[6351]	gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgcctcgtga agggcttcta cccctccgat	1140
[6352]	atgccctgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc	1200
[6353]	gtgctggact ccgacggctc attcttctg tacagcaagc tgacagtga taagtcccg	1260
[6354]	tggcagcagg ggaactgtt ctctgctcc gtgatgcac aggcctctga caaccactac	1320
[6355]	acacagaagt ccctgtctct gtcccctggc	1350
[6356]	<210>	227
[6357]	<211>	1341
[6358]	<212>	DNA
[6359]	<213>	人工序列
[6360]	<220>	
[6361]	<223>	合成的: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S
[6362]	<400>	227
[6363]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[6364]	tcctgtgcag cctctggatt cacctcagc aactatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
[6365]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat	180
[6366]	ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[6367]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
[6368]	agcagctggt accctgattc ttttgatac tggggccaag gaacaatgt caccgtctct	360
[6369]	tcagcgtcga ccaaggccc ctctgtgtt cctctggccc cttgctccc gtccacctc	420
[6370]	gagtetaccg ctgctctgg ctgctggtc aaggactact tccccagcc tgtgaccgtg	480
[6371]	tcctggaact ctggcctct gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc	540
[6372]	tccggcctgt actctctgtc ctccgtcgtg accgtgcctt cctccaactt cggcaccag	600
[6373]	acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa	660
[6374]	cggaagtcct gcgtggaatg ccctccttgc cctgcacctc ctgtggctgg cccttccgtg	720
[6375]	ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc	780
[6376]	tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacgaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac	840
[6377]	ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctc	900
[6378]	cgggtggtgt ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag	960
[6379]	tgcaaggtgt ccaacaagg cctgcctgcc cccatcgaag agaccatctc caagacaaag	1020
[6380]	ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgcctcca gccgggaaga gatgaccaag	1080
[6381]	aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgcctggaa	1140
[6382]	tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc	1200
[6383]	gacggctcat tcttctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccgggt gcagcagggc	1260

- [6384] aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
- [6385] ctgtccctga gccccggcaa a 1341
- [6386] <210> 228
- [6387] <211> 1341
- [6388] <212> DNA
- [6389] <213> 人工序列
- [6390] <220>
- [6391] <223> 合成的: mAb-CD73.8-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
- [6392] <400> 228
- [6393] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [6394] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [6395] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat 180
- [6396] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
- [6397] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
- [6398] agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
- [6399] tcagcgtcga ccaagggccc atcggctctc ccctggcgc cctgctccag gaggacctcc 420
- [6400] gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
- [6401] tcgtggaact caggcgtct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
- [6402] tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcct ccagcaactt cggcacccag 600
- [6403] acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
- [6404] cgcaaatcct gtgtcagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
- [6405] ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
- [6406] tgctgtggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
- [6407] ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
- [6408] cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
- [6409] tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaacctctc caaagccaaa 1020
- [6410] gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
- [6411] aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
- [6412] tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccctg gctggactcc 1200
- [6413] gacggtcct tcttctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
- [6414] aacgtcttct catgctcctg gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
- [6415] ctctccctgt ccccgggtaa a 1341
- [6416] <210> 229
- [6417] <211> 1350
- [6418] <212> DNA
- [6419] <213> 人工序列
- [6420] <220>
- [6421] <223> 合成的: mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG1.1f
- [6422] <400> 229
- [6423] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [6424] tcctgtgcaa gctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [6425] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat 180

[6426]	ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[6427]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
[6428]	agcagctggg accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct	360
[6429]	tcagcgtcga ccaaggccc ctctgtgttt cctctggccc cttccagcaa gtccacctct	420
[6430]	ggcgaacag ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg	480
[6431]	tcctggaact ctggcgcctt gacatctggc gtgcacacct tccctgtctg gctgcagtct	540
[6432]	agcggcctgt actcctctgc ctccgtctgt acagtgcctt ccagctctct gggcaccag	600
[6433]	acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtggaa	660
[6434]	cccaagtctt gcgacaagac ccatacctgc cctccctgcc ctgctcctga agctgaaggc	720
[6435]	ggccctagcg tgttctctgt ccctccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc	780
[6436]	cctgaagtga cctgcctggg ggtggatgtg tcccacgagg acccagaagt gaagtccaat	840
[6437]	tggtactggg acggcgtgga agtgcacaac gccaaagaca agcctagaga ggaacagtac	900
[6438]	aactccacct accgggtggt gtccgtctgc accgtctctc accagattg gctgaacggc	960
[6439]	aaagagtaca agtgaaggt gtccaacaag gccctgccta gctccatcga aaagaccatc	1020
[6440]	tccaaggcta agggccagcc ccgagagccc caggtgtaca cactgcctcc atcccggaa	1080
[6441]	gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgccctctga agggcttcta cccctccgat	1140
[6442]	atgccctggg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc	1200
[6443]	gtgctggact ccgacgctc attcttctctg tacagcaagc tgacagtgga taagtcccgg	1260
[6444]	tggcagcagg ggaacgtgtt ctctctctcc gtgatgcacg aggctctgca caaccactac	1320
[6445]	acacagaagt ccctgtctct gtcccctggc	1350
[6446]	<210>	230
[6447]	<211>	1341
[6448]	<212>	DNA
[6449]	<213>	人工序列
[6450]	<220>	
[6451]	<223>	合成的: mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S
[6452]	<400>	230
[6453]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[6454]	tcctgtgcaa gctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccagget	120
[6455]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat	180
[6456]	ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[6457]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
[6458]	agcagctggg accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct	360
[6459]	tcagcgtcga ccaaggccc ctctgtgttt cctctggccc cttgtctccc gtccacctct	420
[6460]	gagtctaccg ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg	480
[6461]	tcctggaact ctggcgtctt gacctccggc gtgcacacct ttccagccgt gctgcagtcc	540
[6462]	tccggcctgt actctctctc ctccgtctgt accgtgcctt cctccaactt cggcaccag	600
[6463]	acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa	660
[6464]	cggaagtctt gcgtggaatg ccctccttgc cctgcacctc ctgtggctgg cccttccgtg	720
[6465]	ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc	780
[6466]	tgctgggtgg tggatgtgtc ccacgaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac	840
[6467]	ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctc	900

- [6468] cgggtggtgt ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
- [6469] tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgectgcc cccatcgaaa agaccatctc caagacaaag 1020
- [6470] ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgectccca gccgggaaga gatgaccaag 1080
- [6471] aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
- [6472] tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc 1200
- [6473] gacggctcat ttttctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccgggtg gcagcagggc 1260
- [6474] aacgtgttct cctgctctgt gatgcacgag gcctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
- [6475] ctgtccctga gccccggcaa a 1341
- [6476] <210> 231
- [6477] <211> 1341
- [6478] <212> DNA
- [6479] <213> 人工序列
- [6480] <220>
- [6481] <223> 合成的: mAb-CD73.9-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
- [6482] <400> 231
- [6483] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [6484] tcctgtgcaa gctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [6485] ccagcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg attccagtaa taaatactat 180
- [6486] ccagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
- [6487] ctgcaaatga acagctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
- [6488] agcagctggc accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
- [6489] tcagcgtcga ccaaggcccc atcggctctc ccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
- [6490] gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg 480
- [6491] tcgtggaact caggcgtct gaccagcggc gtgcacacct tccagctgt cctacagtcc 540
- [6492] tcaggactct actcctcag cagcgtggtg accgtgcct ccagcaactt cggcaccag 600
- [6493] acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
- [6494] cgcaaatcct gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
- [6495] ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
- [6496] tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
- [6497] ggctggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
- [6498] cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
- [6499] tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
- [6500] gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
- [6501] aaccaggtca gctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
- [6502] tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc 1200
- [6503] gacggctcct ttttcteta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
- [6504] aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
- [6505] ctctccctgt ccccggttaa a 1341
- [6506] <210> 232
- [6507] <211> 1350
- [6508] <212> DNA
- [6509] <213> 人工序列

- [6510] <220>
[6511] <223> 合成的: mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f
[6512] <400> 232
[6513] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[6514] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
[6515] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgagagtaa taaatactat 180
[6516] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[6517] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
[6518] agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
[6519] tcagcgtcga ccaaggcccc ctccgtgttt cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420
[6520] ggcggaacag ccgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
[6521] tcctggaact ctggcgcct gacatctggc gtgcacacct tcctgtctgt gctgcagtct 540
[6522] agcggcctgt actccctgtc ctccgtctgt acagtgcct ccagctctct gggcaccag 600
[6523] acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gcgggtgga 660
[6524] cccaagtcct gcgacaagac ccatacctgc cctccctgcc ctgctcctga agctgaaggc 720
[6525] gccctagcg tgttctctgt cctccaaag cccaaggaca cctgatgat ctcccgacc 780
[6526] cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg acccagaagt gaagttcaat 840
[6527] tggtagctgg acggcgtgga agtgacacaac gccaaagaca agcctagaga ggaacagtac 900
[6528] aactccacct accgggtggt gtccgtctgt accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
[6529] aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gcctgccta gctccatcga aaagaccatc 1020
[6530] tccaaggcta agggccagcc ccgcgagccc caggtgtaca cactgcctcc atccccggaa 1080
[6531] gagatgacca agaaccaggt gtccctgact tgctctgtga agggcttcta cccctccgat 1140
[6532] atgccctgag aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac caccctccc 1200
[6533] gtgctggact ccgacggctc attcttctctg tacagcaagc tgacagtgga taagtcccg 1260
[6534] tggcagcagg ggaacctgtt ctctctctcc gtgatgcacg aggtctctgca caaccactac 1320
[6535] acacagaagt cctgtctct gtccccctgc 1350
[6536] <210> 233
[6537] <211> 1341
[6538] <212> DNA
[6539] <213> 人工序列
[6540] <220>
[6541] <223> 合成的: mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S
[6542] <400> 233
[6543] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[6544] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
[6545] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgagagtaa taaatactat 180
[6546] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[6547] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
[6548] agcagctggt accctgattc ttttgatata tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
[6549] tcagcgtcga ccaaggcccc ctctgtgttt cctctggccc cttgctccc gtccacctct 420
[6550] gactctaccg ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
[6551] tcctggaact ctggcgtct gacctccgc gtgcacacct ttccagcct gctgcagtcc 540

[6552]	tccggcctgt actctctgtc ctccgtcgtg accgtgccct cctccaactt cggcaccag	600
[6553]	acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaccgtggaa	660
[6554]	cggaagtcct gcgtggaatg ccctcettgc cctgcacctc ctgtggctgg cccttccgtg	720
[6555]	ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc	780
[6556]	tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacgaggac cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac	840
[6557]	ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctc	900
[6558]	cgggtggtgt ccgtgctgac cgtggtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag	960
[6559]	tgcaaggtgt ccaacaagg cctgcctgcc cccatcgaag agaccatctc caagacaaag	1020
[6560]	ggccagcccc gcgagcctca ggtgtacaca ctgcctcca gccgggaaga gatgaccaag	1080
[6561]	aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa	1140
[6562]	tgggagteca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccat gctggactcc	1200
[6563]	gacggtcat tcttctgta ctccaagctg acagtggaca agtcccgggtg gcagcagggc	1260
[6564]	aactgttct cctgctctgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc	1320
[6565]	ctgtccctga gccccgcaa a	1341
[6566]	<210>	234
[6567]	<211>	1341
[6568]	<212>	DNA
[6569]	<213>	人工序列
[6570]	<220>	
[6571]	<223>	合成的: mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-C219S-IgG1.1f
[6572]	<400>	234
[6573]	caggtgcagc tgggtgagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[6574]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
[6575]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgagagtaa taaatactat	180
[6576]	ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[6577]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
[6578]	agcagctggt accctgattc ttttgatac tggggccaag gaacaatggt caccgtctct	360
[6579]	tcagcgtcga ccaaggccc atcggctctc ccctggcgc cctgctccag gagcacctcc	420
[6580]	gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg	480
[6581]	tcgtggaact caggcgtct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc	540
[6582]	tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccag	600
[6583]	acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag	660
[6584]	cgcaaatcct gtgtcagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc	720
[6585]	ttctcttcc ccccaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780
[6586]	tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	840
[6587]	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgaggag agcagtacaa cagcacgtac	900
[6588]	cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
[6589]	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccaagc agcatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
[6590]	ggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
[6591]	aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcagat cgccgtggag	1140
[6592]	tgggagagca atgggagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1200
[6593]	gacggtcct tcttctctc tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1260

- [6594] aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
- [6595] ctctccctgt ccccggttaa a 1341
- [6596] <210> 235
- [6597] <211> 1353
- [6598] <212> DNA
- [6599] <213> 人工序列
- [6600] <220>
- [6601] <223> 合成的: mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG1.1f
- [6602] <400> 235
- [6603] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [6604] tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [6605] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaaagtaa taaatactat 180
- [6606] gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240
- [6607] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagggtat 300
- [6608] aacagcaggt ggtaccctga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcacctgc 360
- [6609] tcttcagcgt cgaccaaggg cccctccgtg tttctctggt ccccttccag caagtccacc 420
- [6610] tctgdcgaa cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcctgtgacc 480
- [6611] gtgtcctgga actctggcgc cctgacatct ggcgtgcaca ctttccctgc tgtgtgcag 540
- [6612] tctagcggcc tgtactccct gtctccctgc gtgacagtgc cctccagctc tctgggcacc 600
- [6613] cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagcgggtg 660
- [6614] gaaccaagt cctgcgacaa gaccataacc tgccctccct gccctgctcc tgaagctgaa 720
- [6615] ggcgcccta gcgtgttct gttccctcca aagcccaagg acaccctgat gatctcccgg 780
- [6616] acccctgaag tgacctgcgt ggtggtgat gtgtcccacg aggaccaga agtgaagttc 840
- [6617] aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900
- [6618] tacaactcca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggctgaa 960
- [6619] ggcaaagagt acaagtcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctagctccat cgaaaagacc 1020
- [6620] atctccaagg ctaaggcca gcccgcgag cccaggtgt acacactgcc tccatcccgg 1080
- [6621] gaagatga ccaagaacca ggtgtccctg acttgccctg tgaagggtt ctaccctcc 1140
- [6622] gatatgcgcg tggaatggga gtccaacgcg cagcctgaga acaactacaa gaccaccct 1200
- [6623] cccgtgctgg actccgacgg ctattcttc ctgtacagca agctgacagt ggataagtcc 1260
- [6624] cgggtgcagc aggggaacgt gttctctgc tccgtgatgc acgaggtct gcacaaccac 1320
- [6625] tacacacaga agtccctgtc tctgtcccct ggc 1353
- [6626] <210> 236
- [6627] <211> 1344
- [6628] <212> DNA
- [6629] <213> 人工序列
- [6630] <220>
- [6631] <223> 合成的: mAb-CD73.11-Vh-hHC-IgG2-C219S
- [6632] <400> 236
- [6633] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [6634] tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [6635] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaaagtaa taaatactat 180

[6636]	gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt	240
[6637]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagggtat	300
[6638]	aacagcaggt ggtaccctga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcacctgc	360
[6639]	tcttcagcgt cgaccaaggg ccctctctgt tttctctctg ccccttgctc ccggtccacc	420
[6640]	tctgagtcta ccgctgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcctgtgacc	480
[6641]	gtgtcctgga actctggcgc tctgacctcc ggcgtgcaca ctttccagc cgtgctgcag	540
[6642]	tcctccggcc tgtactctct gtctccctgc gtgacctgc cctcctccaa cttcggcacc	600
[6643]	cagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagacctg	660
[6644]	gaacggaagt cctgcgtgga atgccctcct tgccctgcac ctctctgtggc tggcccttc	720
[6645]	gtgttctctgt tcccccaaa gcccaaggac accctgatga tctcccgac ccccgagt	780
[6646]	acctgcgtgg tggtgatgt gtcccacgag gaccccgagg tgcagttcaa ttggtacgt	840
[6647]	gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagtt caactccacc	900
[6648]	ttccgggtgg tgtccgtct gacctgtgtg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac	960
[6649]	aagtcaagg tgtccaacaa gggcctgcct gcccctatcg aaaagaccat ctccaagaca	1020
[6650]	aaggccagc cccgcgagcc tcaggtgtac aactgcctc ccagccggga agagatgacc	1080
[6651]	aagaaccagg tgtccctgac ctgtctgtgc aagggttct acccctccga tatgcctgt	1140
[6652]	gaatgggagt ccaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccc catgctggac	1200
[6653]	tccgacgct cattctctct gtactccaag ctgacagtgg acaagtccc gtggcagcag	1260
[6654]	ggcaacgtgt tctctgctc tgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta caccagaag	1320
[6655]	tcctgtccc tgagccccg caaa	1344
[6656]	<210>	237
[6657]	<211>	363
[6658]	<212>	DNA
[6659]	<213>	人工序列
[6660]	<220>	
[6661]	<223>	合成的: CD73.4 (VH) 核苷酸序列
[6662]	<400>	237
[6663]	caggtgcagc tggtgagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggagtc cctgagactc	60
[6664]	tctgtgcag cctctggatt cacctcagc aactatggca tgcactgggt ccgccaggt	120
[6665]	ccaggcaagg ggctggagt ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat	180
[6666]	ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[6667]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggggc	300
[6668]	agcagctggt acctgatc ttttgatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct	360
[6669]	tca	363
[6670]	<210>	238
[6671]	<211>	106
[6672]	<212>	PRT
[6673]	<213>	人工序列
[6674]	<220>	
[6675]	<223>	合成的: 5F8 VK3
[6676]	<400>	238
[6677]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	

[6678]	1	5	10	15
[6679]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
[6680]		20	25	30
[6681]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
[6682]		35	40	45
[6683]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
[6684]		50	55	60
[6685]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro			
[6686]		65	70	75
[6687]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Trp Thr			
[6688]		85	90	95
[6689]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[6690]		100	105	
[6691]	<210>	239		
[6692]	<211>	11		
[6693]	<212>	PRT		
[6694]	<213>	人工序列		
[6695]	<220>			
[6696]	<223>	合成的: 5F8 VK3 CDR1		
[6697]	<400>	239		
[6698]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala			
[6699]	1	5	10	
[6700]	<210>	240		
[6701]	<211>	7		
[6702]	<212>	PRT		
[6703]	<213>	人工序列		
[6704]	<220>			
[6705]	<223>	合成的: 5F8 VK3 CDR2		
[6706]	<400>	240		
[6707]	Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr			
[6708]	1	5		
[6709]	<210>	241		
[6710]	<211>	8		
[6711]	<212>	PRT		
[6712]	<213>	人工序列		
[6713]	<220>			
[6714]	<223>	合成的: 5F8 VK3 CDR3		
[6715]	<400>	241		
[6716]	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Trp Thr			
[6717]	1	5		
[6718]	<210>	242		
[6719]	<211>	357		

- [6720] <212> DNA
- [6721] <213> 人工序列
- [6722] <220>
- [6723] <223> 合成的: 5F8 VK3 核苷酸序列
- [6724] <400> 242
- [6725] gaggtgcagc tgggtggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctggggggtc cctgagactc 60
- [6726] tctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaagct 120
- [6727] ccaggaagg ggctggtgtg ggtctcacgt attattagt atgggagtag cacaggttac 180
- [6728] gcgattccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 240
- [6729] ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagagagttt 300
- [6730] agcagtggct ggtactttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357
- [6731] <210> 243
- [6732] <211> 1341
- [6733] <212> DNA
- [6734] <213> 人工序列
- [6735] <220>
- [6736] <223> 合成的: 11F11 (全长 重链) NT Seq
- [6737] <400> 243
- [6738] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggagtc cctgagactc 60
- [6739] tctgtgcaa cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccagct 120
- [6740] ccagcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat 180
- [6741] ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
- [6742] ctgcaaatga acagctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc 300
- [6743] agcagctggt accctgattc ttttgatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct 360
- [6744] tcagcctcca ccaaggccc atcggcttc cccctgggc cctgctccag gagcacctcc 420
- [6745] gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
- [6746] tcgtggaact caggcctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
- [6747] tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccag 600
- [6748] acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
- [6749] cgcaaatggt gtgtcagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
- [6750] ttctcttcc ccccaaac caaggacacc ctcatgatct cccggaccc tgaggtcacg 780
- [6751] tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
- [6752] ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
- [6753] cgtgtggtca gcgtctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
- [6754] tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaaacaaa 1020
- [6755] gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
- [6756] aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
- [6757] tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctccat gctggactcc 1200
- [6758] gacgctect tcttcteta cagcaagtc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
- [6759] aacgtctct catgctcct gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
- [6760] ctctccctgt ctccgggtaa a 1341
- [6761] <210> 244

- [6762] <211> 642
[6763] <212> DNA
[6764] <213> 人工序列
[6765] <220>
[6766] <223> 合成的: 11F11 (全长轻链1) NT Seq
[6767] <400> 244
[6768] gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
[6769] ctctcctgca gggccagtc ggggtgttagc agctacttag cctggtacca gcagaaacct 120
[6770] ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
[6771] aggttcagtg gcagtgggcc tgggacagac ttcacttca ccatcagcag cctagagcct 240
[6772] gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcatctcac tttcggcgga 300
[6773] gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgttctcat cttcccgcc 360
[6774] tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgtttgtg gcctgctgaa taacttctat 420
[6775] cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc tccaatcggg taactcccag 480
[6776] gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
[6777] ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtca ccatcagggc 600
[6778] ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
[6779] <210> 245
[6780] <211> 642
[6781] <212> DNA
[6782] <213> 人工序列
[6783] <220>
[6784] <223> 合成的: 11F11 (全长轻链2) NT Seq
[6785] <400> 245
[6786] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[6787] atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
[6788] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[6789] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcacttca ccatcagcag cctgcagcct 240
[6790] gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctctcac tttcggcgga 300
[6791] gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgttctcat cttcccgcc 360
[6792] tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgtttgtg gcctgctgaa taacttctat 420
[6793] cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgcc tccaatcggg taactcccag 480
[6794] gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
[6795] ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtca ccatcagggc 600
[6796] ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
[6797] <210> 246
[6798] <211> 1350
[6799] <212> DNA
[6800] <213> 人工序列
[6801] <220>
[6802] <223> 合成的: 4C3 (全长 重链) NT Seq
[6803] <400> 246

[6804]	gaagtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc	60
[6805]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggaagct	120
[6806]	ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga agagtggtag cataggctat	180
[6807]	gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
[6808]	ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagggtat	300
[6809]	tacgttattt tgactggcct tgactactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca	360
[6810]	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg	420
[6811]	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtcg	480
[6812]	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca	540
[6813]	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	600
[6814]	tacatctgca acgtgaatca caagccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	660
[6815]	aaatcttggt acaaaactca cacatgcca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	720
[6816]	ccgtcagtct tcctcttccc ccaaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct	780
[6817]	gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtaa gttcaactgg	840
[6818]	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	900
[6819]	agcacgtacc gtgtgggtcag cgtctcacc gtctgcacc aggactggt gaattgcaag	960
[6820]	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctc	1020
[6821]	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggatgag	1080
[6822]	ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1140
[6823]	gccgtggagt gggagagcaa tgggacccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	1200
[6824]	ctggactccg acggtctctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gacgaggtg	1260
[6825]	cagcagggga acgtctctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacacg	1320
[6826]	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1350
[6827]	<210>	247
[6828]	<211>	642
[6829]	<212>	DNA
[6830]	<213>	人工序列
[6831]	<220>	
[6832]	<223>	合成的: 4C3 (全长轻链1) NT Seq
[6833]	<400>	247
[6834]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
[6835]	ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca gcagaaacct	120
[6836]	ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccagca gggccactgg catcccagac	180
[6837]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag actggagcct	240
[6838]	gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tatggtagct caccgctcac tttcggcgga	300
[6839]	gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca	360
[6840]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
[6841]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaagtg gataacgcc tccaatcggg taactcccag	480
[6842]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
[6843]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtca ccatcagggc	600
[6844]	ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt	gt 642
[6845]	<210>	248

- [6846] <211> 642
[6847] <212> DNA
[6848] <213> 人工序列
[6849] <220>
[6850] <223> 合成的: 4C3 (全长轻链2) NT Seq
[6851] <400> 248
[6852] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[6853] ttcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagca gcagaaacca 120
[6854] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[6855] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcacttca ccatcagcag cctgcagcct 240
[6856] gaagattttg caactatta ctgccaacag tataatagtt accctccaac gttcggccag 300
[6857] gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgttctcat cttcccgcca 360
[6858] tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
[6859] cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactccag 480
[6860] gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
[6861] ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtca ccatcagggc 600
[6862] ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
[6863] <210> 249
[6864] <211> 642
[6865] <212> DNA
[6866] <213> 人工序列
[6867] <220>
[6868] <223> 合成的: 4C3 (全长轻链3) NT Seq
[6869] <400> 249
[6870] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[6871] ttcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagca gcagaaacca 120
[6872] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[6873] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcacttca ccatcagcag cctgcagcct 240
[6874] gaagattttg caactatta ctgccaacag tataatagtt accctccaac gttcggccaa 300
[6875] gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgttctcat cttcccgcca 360
[6876] tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
[6877] cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactccag 480
[6878] gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
[6879] ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtca ccatcagggc 600
[6880] ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
[6881] <210> 250
[6882] <211> 1344
[6883] <212> DNA
[6884] <213> 人工序列
[6885] <220>
[6886] <223> 合成的: 4D4 (全长 重链) NT Seq
[6887] <400> 250

[6888]	caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[6889]	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggtc	120
[6890]	ccaggaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaaagtaa taaatactat	180
[6891]	gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt	240
[6892]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagggtat	300
[6893]	aacagcaggt ggtaccctga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcacctgc	360
[6894]	tcttcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgccctgctc caggagcacc	420
[6895]	tccgagagca cagcggccct gggctgctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg	480
[6896]	gtgtcgtgga actcaggcgc tctgaccagc ggcgtgcaca cttcccagc tgtcctacag	540
[6897]	tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcaa cttcggcacc	600
[6898]	cagacctaca cctgcaacgt agatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagacagtt	660
[6899]	gagcgaat gttgtgtcga gtgcccaccg tgcccagcac cacctgtggtc aggaccgtca	720
[6900]	gtcttctct tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc	780
[6901]	acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccccagg tccagttcaa ctggtacgtg	840
[6902]	gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccacggg aggagcagtt caacagcacg	900
[6903]	ttcctgtggtc tcagcgtcct caccgtgtg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac	960
[6904]	aagtcaagg tctccaacaa aggcctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaaacc	1020
[6905]	aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc	1080
[6906]	aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg	1140
[6907]	gagtgaggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacacctc catgctggac	1200
[6908]	tccgacggtc ctttcttct ctacagcaag ctaccctgg acaagagcag gtggcagcag	1260
[6909]	gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctgc acaaccacta cacgcagaag	1320
[6910]	agcctctccc tgtctccggg taaa	1344
[6911]	<210>	251
[6912]	<211>	642
[6913]	<212>	DNA
[6914]	<213>	人工序列
[6915]	<220>	
[6916]	<223>	合成的: 4D4 (全长轻链1) NT Seq
[6917]	<400>	251
[6918]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
[6919]	atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca	120
[6920]	gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
[6921]	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
[6922]	gaagattttg caactatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga	300
[6923]	gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccggca	360
[6924]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
[6925]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
[6926]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
[6927]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtac ccatcagggc	600
[6928]	ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642
[6929]	<210>	252

- [6930] <211> 1344
[6931] <212> DNA
[6932] <213> 人工序列
[6933] <220>
[6934] <223> 合成的: 10D2 (全长 重链) NT Seq
[6935] <400> 252
[6936] caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
[6937] tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggcc tgcactgggt ccgccaggtc 120
[6938] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atacggtatg atggaagtaa taaatactat 180
[6939] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
[6940] ctgcaaatga gcagcctgag agccgaggac acggtctgtg attactgtgc gagggggggc 300
[6941] agcagctggt acccggacgg tttggacgtc tggggccaag ggaccacgtt caccgtctcc 360
[6942] tcagcttcca ccaaggcccc atccgtcttc ccctggcgc cctgctccag gaccacctcc 420
[6943] gagagcacag ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
[6944] tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc 540
[6945] tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacgaag 600
[6946] acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 660
[6947] tccaaatgat gtccccatg cccatcatgc ccagcacctg agttcctggg gggaccatca 720
[6948] gtcttctgt tcccccaaa acccaaggac actctcatga tctcccgac ccctgaggtc 780
[6949] acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccaggaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg 840
[6950] gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgctgg aggagcagtt caacagcacg 900
[6951] taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 960
[6952] aagtgaagg tctccaacaa aggcctcccg tcctccatcg agaaaacat ctccaaagcc 1020
[6953] aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac accctgcccc catcccagga ggagatgacc 1080
[6954] aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggettct accccagcga catgcccgtg 1140
[6955] gagggggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200
[6956] tccgacggct ctttcttct ctacagcagg ctaaccgtgg acaagagcag gtggcaggag 1260
[6957] gggaatgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacacagaag 1320
[6958] agcctctccc tgtctctggg taaa 1344
[6959] <210> 253
[6960] <211> 639
[6961] <212> DNA
[6962] <213> 人工序列
[6963] <220>
[6964] <223> 合成的: 10D2 (全长轻链1) NT Seq
[6965] <400> 253
[6966] gccatccagt tgaccagtc tccatctccc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[6967] atcaactgcc gggcaagtca gggcattagc agtgcttttag cctggtatca gcagaaacca 120
[6968] gggaaagctc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180
[6969] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
[6970] gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttaatagtt accccacttt cggcggaggg 300
[6971] accaaggtgg agatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360

[6972]	gatgagcagt tgaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc	420
[6973]	agagaggcca agtacagtg gaaggtgat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag	480
[6974]	agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgtg	540
[6975]	agcaaagcag actacagaaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg	600
[6976]	agctgccccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt	639
[6977]	<210>	254
[6978]	<211>	642
[6979]	<212>	DNA
[6980]	<213>	人工序列
[6981]	<220>	
[6982]	<223>	合成的: 10D2 (全长轻链2) NT Seq
[6983]	<400>	254
[6984]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
[6985]	atcacttgtc gggcgagtca gggattagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca	120
[6986]	gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
[6987]	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag cctgcagcct	240
[6988]	gaagattttg caactatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga	300
[6989]	gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc	360
[6990]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
[6991]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaagtg gataacgcc tccaatcggg taactcccag	480
[6992]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
[6993]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtca ccatcagggc	600
[6994]	ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642
[6995]	<210>	255
[6996]	<211>	1350
[6997]	<212>	DNA
[6998]	<213>	人工序列
[6999]	<220>	
[7000]	<223>	合成的: 11A6 (全长 重链) NT Seq
[7001]	<400>	255
[7002]	gaagtgcagc tgggtgaaatc tgggggaaac ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc	60
[7003]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgcaagct	120
[7004]	ccagggagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga ataataatga cataggctat	180
[7005]	gcggactctg tgaagggccg attcatcatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
[7006]	ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attattgtgt aaaaggttat	300
[7007]	tacgttattt tgactgttct tgactactgg ggccaggaa ccccgtcac cgtctcctca	360
[7008]	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacct cctccaagag cacctctggg	420
[7009]	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	480
[7010]	tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca	540
[7011]	ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	600
[7012]	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	660
[7013]	aaatcttggtg acaaaaactca cacatgcca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	720

[7014]	ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccect	780
[7015]	gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	840
[7016]	tacgtggagc gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac	900
[7017]	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	960
[7018]	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	1020
[7019]	aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggatgag	1080
[7020]	ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1140
[7021]	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	1200
[7022]	ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1260
[7023]	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccaactacag	1320
[7024]	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1350
[7025]	<210>	256
[7026]	<211>	642
[7027]	<212>	DNA
[7028]	<213>	人工序列
[7029]	<220>	
[7030]	<223>	合成的: 11A6 (全长轻链1) NT Seq
[7031]	<400>	256
[7032]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
[7033]	atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggatca gcagaaacca	120
[7034]	gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
[7035]	aggttcagcg gcagtggatc tggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
[7036]	gaagattttg caactatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcgggga	300
[7037]	gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca	360
[7038]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgtgaa taacttctat	420
[7039]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaagtg gataacgcc tccaatcggg taactccag	480
[7040]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgac	540
[7041]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc	600
[7042]	ctgagctgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt	gt 642
[7043]	<210>	257
[7044]	<211>	1344
[7045]	<212>	DNA
[7046]	<213>	人工序列
[7047]	<220>	
[7048]	<223>	合成的: 24H2 (全长 重链) NT Seq
[7049]	<400>	257
[7050]	caggtgcaac tggtggagtc tgggggagc gtggtccagc ctgggagtc cctgagactc	60
[7051]	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgactgggt ccgccaggt	120
[7052]	ccagcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaggtaa taaatactat	180
[7053]	gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt	240
[7054]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
[7055]	agcagctggt accctgatgc ttttgatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct	360

[7056]	tcagcttcca ccaagggccc atccgtcttc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc	420
[7057]	gagagcacag ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
[7058]	tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc	540
[7059]	tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacgaag	600
[7060]	acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag	660
[7061]	tccaaatatg gtccccatg cccatcatgc ccagcacctg agttcctggg gggaccatca	720
[7062]	gttctcctgt tcccccaaa acccaaggac actctcatga tctcccggac ccctgaggtc	780
[7063]	acgtgcgtgg tggtagcgt gagccaggaa gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg	840
[7064]	gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagtt caacagcacg	900
[7065]	taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac	960
[7066]	aagtcaagg tctccaacaa aggctcccg tcttccatcg agaaaacat ctccaaagcc	1020
[7067]	aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac accctgcccc catcccagga ggagatgacc	1080
[7068]	aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggttct accccagcga catcgccgtg	1140
[7069]	gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac	1200
[7070]	tccgacggct ctttctcct ctacagcagg ctaaccgtgg acaagagcag gtggcaggag	1260
[7071]	gggaatgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacacagaag	1320
[7072]	agcctctccc tgtctctggg taaa	1344
[7073]	<210>	258
[7074]	<211>	642
[7075]	<212>	DNA
[7076]	<213>	人工序列
[7077]	<220>	
[7078]	<223>	合成的: 24H2 (全长轻链1) NT Seq
[7079]	<400>	258
[7080]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
[7081]	atcacttgtc gggcgagtca gggattagc agctggtag cctggtagca gcagaaacca	120
[7082]	gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
[7083]	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcacttca ccatcagcag cctgcagcct	240
[7084]	gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctctcac ttctggcgga	300
[7085]	gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca	360
[7086]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
[7087]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
[7088]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
[7089]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcaac ccatcagggc	600
[7090]	ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642
[7091]	<210>	259
[7092]	<211>	1347
[7093]	<212>	DNA
[7094]	<213>	人工序列
[7095]	<220>	
[7096]	<223>	合成的: 5F8 (全长 重链) NT Seq
[7097]	<400>	259

[7098]	gaggtgcagc tgggtggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctggggggtc cctgagactc	60
[7099]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctactgga tgcactgggt ccgccaagct	120
[7100]	ccaggaagg ggctggtgtg ggtctcacgt attattagtg atgggagtag cacaggttac	180
[7101]	gcgattccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat	240
[7102]	ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagagagttt	300
[7103]	agcagtggct ggtactttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctcagcc	360
[7104]	tccaccaagg gcccacggc cttcccctg gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc	420
[7105]	acagcgccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttcccc aaccgggtgac ggtgtcgtgg	480
[7106]	aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccg ctgtcctaca gtcctcagga	540
[7107]	ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac	600
[7108]	atctgcaacg tgaatcacia gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa	660
[7109]	tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaaactcct ggggggaccg	720
[7110]	tcagtcttcc tcttcccc aaacccaag gacacctca tgatctccc gacctctgag	780
[7111]	gtcacatgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac	840
[7112]	gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc	900
[7113]	acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag	960
[7114]	tacaagtgca aggtctcaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa	1020
[7115]	gccaaaggcg agccccgaga accacagtg tacaccctgc ccccatccc ggatgagctg	1080
[7116]	accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatgcc	1140
[7117]	gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg	1200
[7118]	gactccgagc gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag	1260
[7119]	caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag	1320
[7120]	aagacctct ccctgtctcc gggtaaa	1347
[7121]	<210>	260
[7122]	<211>	642
[7123]	<212>	DNA
[7124]	<213>	人工序列
[7125]	<220>	
[7126]	<223>	合成的: 5F8 (全长轻链1) NT Seq
[7127]	<400>	260
[7128]	gccatccagt tgaccagtc tccatcctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
[7129]	atcacttgcc gggcaagtca gggcattagc agtgcttag cctggtatca gcagaaacca	120
[7130]	gggaaagctc ctaagtcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca	180
[7131]	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
[7132]	gaagattttg caacttatta ctgtcaacag tttagtagtt accctcggac gttcggccaa	300
[7133]	gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc	360
[7134]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
[7135]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
[7136]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
[7137]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtac ccatcagggc	600
[7138]	ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt	gt 642
[7139]	<210>	261

[7140] <211> 642
[7141] <212> DNA
[7142] <213> 人工序列
[7143] <220>
[7144] <223> 合成的: 5F8 (全长轻链2) NT Seq
[7145] <400> 261
[7146] gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[7147] atcacttgtc gggcgagtc gggatttagc agctggtag cctggtagca gcagaaacca 120
[7148] gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[7149] aggttcagcg gcagtggatc tgggacaggt ttcacttca ccatcagcag cctgcagcct 240
[7150] gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
[7151] gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat ctccccgcca 360
[7152] tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgtttgtg gcctgctgaa taacttctat 420
[7153] cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgcc tccaatcggg taactcccag 480
[7154] gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
[7155] ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtca ccatcagggc 600
[7156] ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
[7157] <210> 262
[7158] <211> 1353
[7159] <212> DNA
[7160] <213> 人工序列
[7161] <220>
[7162] <223> 合成的: 6E11 (全长 重链) NT Seq
[7163] <400> 262
[7164] gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
[7165] tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
[7166] ccaggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attacttga atagtggtag cataggctac 180
[7167] gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
[7168] ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatagg 300
[7169] tattacagca gttggtcct ctttgacaac tggggccagg gaattctggt caccgtctcc 360
[7170] tcagcctcca ccaaggccc atcggcttc cccctggcac cctcctcaa gagcacctct 420
[7171] ggggacacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
[7172] tcgtggaact caggccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540
[7173] tcaggactct actcctcag cagcgtggtg accgtgcct ccagcagctt gggcaccag 600
[7174] acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660
[7175] cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgc cagcacctga actcctgggg 720
[7176] ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccgacc 780
[7177] cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840
[7178] tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtag 900
[7179] aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960
[7180] aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1020
[7181] tccaaagcca aaggcagcc ccgagaacca caggtgtaca cctgcccc atccccggat 1080

[7182]	gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac	1140
[7183]	atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccgagaaca actacaagac cacgcctccc	1200
[7184]	gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1260
[7185]	tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac	1320
[7186]	acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa	1353
[7187]	<210>	263
[7188]	<211>	642
[7189]	<212>	DNA
[7190]	<213>	人工序列
[7191]	<220>	
[7192]	<223>	合成的: 6E11 (全长轻链1) NT Seq
[7193]	<400>	263
[7194]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
[7195]	ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa	120
[7196]	cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca	180
[7197]	gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag	240
[7198]	cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cattatggta gctcattcac tttcggccct	300
[7199]	gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc	360
[7200]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
[7201]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaagtg gataacgcc tccaatcggg taactcccag	480
[7202]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
[7203]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtca ccatcagggc	600
[7204]	ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642
[7205]	<210>	264
[7206]	<211>	1353
[7207]	<212>	DNA
[7208]	<213>	人工序列
[7209]	<220>	
[7210]	<223>	合成的: 7A11 (全长 重链) NT Seq
[7211]	<400>	264
[7212]	gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacaga ctggcaggtc cctgagactc	60
[7213]	tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgcaagct	120
[7214]	ccagggaagg gcctggagtg ggtctcagat attagttgga atagtgatat tataggctat	180
[7215]	gcggactctg tgaaggccg attcaccatc tctagagaca acgccaagaa ctccctgtat	240
[7216]	ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatt	300
[7217]	tatggttcgg ggagttcttt ttttgactac tggggccagg gaatcctggt caccgtctcc	360
[7218]	tcagctcca ccaaggccc atcggctctc ccctggcac cctcctcaa gagcacctct	420
[7219]	ggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
[7220]	tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc	540
[7221]	tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgcct ccagcagctt gggcaccag	600
[7222]	acctacatct gcaactgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag	660
[7223]	cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtcc cagcacctga actcctgggg	720

[7224]	ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctccccgacc	780
[7225]	cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	840
[7226]	tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac	900
[7227]	aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	960
[7228]	aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	1020
[7229]	tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat	1080
[7230]	gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgta aaggctteta tcccagcagc	1140
[7231]	atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	1200
[7232]	gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1260
[7233]	tggcagcagg ggaactctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac	1320
[7234]	acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa	1353
[7235]	<210>	265
[7236]	<211>	642
[7237]	<212>	DNA
[7238]	<213>	人工序列
[7239]	<220>	
[7240]	<223>	合成的: 7A11 (全长轻链1) NT Seq
[7241]	<400>	265
[7242]	gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
[7243]	atcacttgtc gggcagtc gatatattagc agctggtag cctggatca gcagaaacca	120
[7244]	gagaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
[7245]	aggttcagcg gcagtggatc tggacagat ttcacttca ccatcagcag cctgcagcct	240
[7246]	gaagattttg caactatta ctgccaacag tatcatagtt accctcccac cttcgccaa	300
[7247]	gggacacgac tggagattaa acgaaactgt gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca	360
[7248]	tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgc tctgttgtg gcctgctgaa taacttctat	420
[7249]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaagtg gataacgcc tccaatcggg taactcccag	480
[7250]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
[7251]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgct gcgaagtcac ccatcagggc	600
[7252]	ctgagctgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642
[7253]	<210>	266
[7254]	<211>	1341
[7255]	<212>	DNA
[7256]	<213>	人工序列
[7257]	<220>	
[7258]	<223>	合成的: CD73.4.IgG2C219SIgG1.1f 备选的NT Seq
[7259]	<400>	266
[7260]	caggtgcagc tggtggagtc tgggggagc gtggtccagc ctgggagtc cctgagactc	60
[7261]	tctgtgcag cctctggatt cacctcagc aactatggca tgcaactgggt ccgccaggt	120
[7262]	ccagcaagg ggctggagt ggtggcagtt atattgtatg atggaagtaa taaatactat	180
[7263]	ccagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat	240
[7264]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggggc	300
[7265]	agcagctggt accctgatc ttttgatc tggggccaag gaacaatggt caccgtctct	360

[7308]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[7309]	145 150 155 160
[7310]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[7311]	165 170 175
[7312]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[7313]	180 185 190
[7314]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[7315]	195 200 205
[7316]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[7317]	210 215 220
[7318]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[7319]	225 230 235 240
[7320]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[7321]	245 250 255
[7322]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[7323]	260 265 270
[7324]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[7325]	275 280 285
[7326]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[7327]	290 295 300
[7328]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[7329]	305 310 315 320
[7330]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7331]	325 330
[7332]	<210> 268
[7333]	<211> 326
[7334]	<212> PRT
[7335]	<213> 人工序列
[7336]	<220>
[7337]	<223> 合成的: IgG2.3
[7338]	<400> 268
[7339]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[7340]	1 5 10 15
[7341]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[7342]	20 25 30
[7343]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7344]	35 40 45
[7345]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7346]	50 55 60
[7347]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[7348]	65 70 75 80
[7349]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[7350]		85		90		95
[7351]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
[7352]		100		105		110
[7353]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp					
[7354]		115		120		125
[7355]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp					
[7356]		130		135		140
[7357]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly					
[7358]		145		150		155
[7359]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn					
[7360]		165		170		175
[7361]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp					
[7362]		180		185		190
[7363]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro					
[7364]		195		200		205
[7365]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu					
[7366]		210		215		220
[7367]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn					
[7368]		225		230		235
[7369]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile					
[7370]		245		250		255
[7371]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr					
[7372]		260		265		270
[7373]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys					
[7374]		275		280		285
[7375]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys					
[7376]		290		295		300
[7377]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu					
[7378]		305		310		315
[7379]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[7380]		325				
[7381]	<210> 269					
[7382]	<211> 327					
[7383]	<212> PRT					
[7384]	<213> 人工序列					
[7385]	<220>					
[7386]	<223> 合成的: IgG2.3G1-AY					
[7387]	<400> 269					
[7388]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg					
[7389]		1		5		10
[7390]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[7391]		20		25		30

[7392]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7393]	35 40 45
[7394]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7395]	50 55 60
[7396]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[7397]	65 70 75 80
[7398]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[7399]	85 90 95
[7400]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[7401]	100 105 110
[7402]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[7403]	115 120 125
[7404]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[7405]	130 135 140
[7406]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[7407]	145 150 155 160
[7408]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[7409]	165 170 175
[7410]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[7411]	180 185 190
[7412]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[7413]	195 200 205
[7414]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[7415]	210 215 220
[7416]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[7417]	225 230 235 240
[7418]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[7419]	245 250 255
[7420]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[7421]	260 265 270
[7422]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[7423]	275 280 285
[7424]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[7425]	290 295 300
[7426]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[7427]	305 310 315 320
[7428]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7429]	325
[7430]	<210> 270
[7431]	<211> 326
[7432]	<212> PRT
[7433]	<213> 人工序列

[7434] <220>
 [7435] <223> 合成的: IgG2.3G1-KH
 [7436] <400> 270
 [7437] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 [7438] 1 5 10 15
 [7439] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 [7440] 20 25 30
 [7441] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 [7442] 35 40 45
 [7443] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 [7444] 50 55 60
 [7445] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 [7446] 65 70 75 80
 [7447] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 [7448] 85 90 95
 [7449] Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 [7450] 100 105 110
 [7451] Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 [7452] 115 120 125
 [7453] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 [7454] 130 135 140
 [7455] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 [7456] 145 150 155 160
 [7457] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 [7458] 165 170 175
 [7459] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 [7460] 180 185 190
 [7461] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 [7462] 195 200 205
 [7463] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 [7464] 210 215 220
 [7465] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 [7466] 225 230 235 240
 [7467] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 [7468] 245 250 255
 [7469] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 [7470] 260 265 270
 [7471] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 [7472] 275 280 285
 [7473] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 [7474] 290 295 300
 [7475] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

[7476]	305	310	315	320
[7477]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[7478]	325			
[7479]	<210> 271			
[7480]	<211> 326			
[7481]	<212> PRT			
[7482]	<213> 人工序列			
[7483]	<220>			
[7484]	<223> 合成的: IgG2.5			
[7485]	<400> 271			
[7486]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg			
[7487]	1	5	10	15
[7488]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[7489]	20	25	30	
[7490]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[7491]	35	40	45	
[7492]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[7493]	50	55	60	
[7494]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr			
[7495]	65	70	75	80
[7496]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[7497]	85	90	95	
[7498]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
[7499]	100	105	110	
[7500]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
[7501]	115	120	125	
[7502]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
[7503]	130	135	140	
[7504]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
[7505]	145	150	155	160
[7506]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn			
[7507]	165	170	175	
[7508]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp			
[7509]	180	185	190	
[7510]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro			
[7511]	195	200	205	
[7512]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
[7513]	210	215	220	
[7514]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
[7515]	225	230	235	240
[7516]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
[7517]	245	250	255	

[7518]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[7519]	260 265 270
[7520]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[7521]	275 280 285
[7522]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[7523]	290 295 300
[7524]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[7525]	305 310 315 320
[7526]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7527]	325
[7528]	<210> 272
[7529]	<211> 330
[7530]	<212> PRT
[7531]	<213> 人工序列
[7532]	<220>
[7533]	<223> 合成的: IgG1.1f
[7534]	<400> 272
[7535]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[7536]	1 5 10 15
[7537]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[7538]	20 25 30
[7539]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7540]	35 40 45
[7541]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7542]	50 55 60
[7543]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[7544]	65 70 75 80
[7545]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[7546]	85 90 95
[7547]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[7548]	100 105 110
[7549]	Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[7550]	115 120 125
[7551]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[7552]	130 135 140
[7553]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[7554]	145 150 155 160
[7555]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[7556]	165 170 175
[7557]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[7558]	180 185 190
[7559]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

[7560]	195	200	205
[7561]	Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[7562]	210	215	220
[7563]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
[7564]	225	230	235
[7565]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[7566]		245	250
[7567]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		255
[7568]		260	265
[7569]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		270
[7570]		275	280
[7571]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		285
[7572]		290	295
[7573]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		300
[7574]	305	310	315
[7575]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		320
[7576]		325	330
[7577]	<210> 273		
[7578]	<211> 326		
[7579]	<212> PRT		
[7580]	<213> 人工序列		
[7581]	<220>		
[7582]	<223> 合成的: IgG2.3G1.1f-KH		
[7583]	<400> 273		
[7584]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
[7585]	1	5	10
[7586]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[7587]		20	25
[7588]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		30
[7589]		35	40
[7590]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		45
[7591]		50	55
[7592]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		60
[7593]		65	70
[7594]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		75
[7595]		85	90
[7596]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		95
[7597]		100	105
[7598]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		110
[7599]		115	120
[7600]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		125
[7601]		130	135
			140

[7602]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[7603]	145 150 155 160
[7604]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[7605]	165 170 175
[7606]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[7607]	180 185 190
[7608]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[7609]	195 200 205
[7610]	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[7611]	210 215 220
[7612]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[7613]	225 230 235 240
[7614]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[7615]	245 250 255
[7616]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[7617]	260 265 270
[7618]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[7619]	275 280 285
[7620]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[7621]	290 295 300
[7622]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[7623]	305 310 315 320
[7624]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7625]	325
[7626]	<210> 274
[7627]	<211> 327
[7628]	<212> PRT
[7629]	<213> 人工序列
[7630]	<220>
[7631]	<223> 合成的: IgG1-deltaTHT
[7632]	<400> 274
[7633]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[7634]	1 5 10 15
[7635]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[7636]	20 25 30
[7637]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7638]	35 40 45
[7639]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7640]	50 55 60
[7641]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[7642]	65 70 75 80
[7643]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[7644]		85		90		95
[7645]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
[7646]		100		105		110
[7647]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys					
[7648]		115		120		125
[7649]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val					
[7650]		130		135		140
[7651]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp					
[7652]		145		150		155
[7653]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr					
[7654]		165		170		175
[7655]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp					
[7656]		180		185		190
[7657]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu					
[7658]		195		200		205
[7659]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg					
[7660]		210		215		220
[7661]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys					
[7662]		225		230		235
[7663]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp					
[7664]		245		250		255
[7665]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys					
[7666]		260		265		270
[7667]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser					
[7668]		275		280		285
[7669]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser					
[7670]		290		295		300
[7671]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser					
[7672]		305		310		315
[7673]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[7674]		325				
[7675]	<210>	275				
[7676]	<211>	329				
[7677]	<212>	PRT				
[7678]	<213>	人工序列				
[7679]	<220>					
[7680]	<223>	合成的: IgG2.3-plusTHT				
[7681]	<400>	275				
[7682]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg					
[7683]		1		5		10
[7684]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[7685]		20		25		30

[7686]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7687]	35 40 45
[7688]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7689]	50 55 60
[7690]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[7691]	65 70 75 80
[7692]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[7693]	85 90 95
[7694]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[7695]	100 105 110
[7696]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[7697]	115 120 125
[7698]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[7699]	130 135 140
[7700]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
[7701]	145 150 155 160
[7702]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[7703]	165 170 175
[7704]	Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
[7705]	180 185 190
[7706]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[7707]	195 200 205
[7708]	Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
[7709]	210 215 220
[7710]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[7711]	225 230 235 240
[7712]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[7713]	245 250 255
[7714]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[7715]	260 265 270
[7716]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[7717]	275 280 285
[7718]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[7719]	290 295 300
[7720]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[7721]	305 310 315 320
[7722]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7723]	325
[7724]	<210> 276
[7725]	<211> 329
[7726]	<212> PRT
[7727]	<213> 人工序列

[7770]	305	310	315	320
[7771]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[7772]	325			
[7773]	<210> 277			
[7774]	<211> 326			
[7775]	<212> PRT			
[7776]	<213> 人工序列			
[7777]	<220>			
[7778]	<223> 合成的: IgG2.5G1.1f-KH			
[7779]	<400> 277			
[7780]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg			
[7781]	1	5	10	15
[7782]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[7783]	20	25	30	
[7784]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[7785]	35	40	45	
[7786]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[7787]	50	55	60	
[7788]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr			
[7789]	65	70	75	80
[7790]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[7791]	85	90	95	
[7792]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
[7793]	100	105	110	
[7794]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
[7795]	115	120	125	
[7796]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
[7797]	130	135	140	
[7798]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
[7799]	145	150	155	160
[7800]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
[7801]	165	170	175	
[7802]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
[7803]	180	185	190	
[7804]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
[7805]	195	200	205	
[7806]	Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
[7807]	210	215	220	
[7808]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
[7809]	225	230	235	240
[7810]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
[7811]	245	250	255	

[7812]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[7813]	260 265 270
[7814]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[7815]	275 280 285
[7816]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[7817]	290 295 300
[7818]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[7819]	305 310 315 320
[7820]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7821]	325
[7822]	<210> 278
[7823]	<211> 327
[7824]	<212> PRT
[7825]	<213> 人工序列
[7826]	<220>
[7827]	<223> 合成的: IgG2.5G1-AY
[7828]	<400> 278
[7829]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
[7830]	1 5 10 15
[7831]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[7832]	20 25 30
[7833]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7834]	35 40 45
[7835]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7836]	50 55 60
[7837]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[7838]	65 70 75 80
[7839]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[7840]	85 90 95
[7841]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[7842]	100 105 110
[7843]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[7844]	115 120 125
[7845]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[7846]	130 135 140
[7847]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[7848]	145 150 155 160
[7849]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[7850]	165 170 175
[7851]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[7852]	180 185 190
[7853]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

[7854]	195	200	205
[7855]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[7856]	210	215	220
[7857]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
[7858]	225	230	235
[7859]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[7860]		245	250
[7861]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		255
[7862]		260	265
[7863]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		270
[7864]		275	280
[7865]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		285
[7866]		290	295
[7867]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		300
[7868]	305	310	315
[7869]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		320
[7870]		325	
[7871]	<210> 279		
[7872]	<211> 326		
[7873]	<212> PRT		
[7874]	<213> 人工序列		
[7875]	<220>		
[7876]	<223> 合成的: IgG2.5G1-KH		
[7877]	<400> 279		
[7878]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg		
[7879]	1	5	10
[7880]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		15
[7881]		20	25
[7882]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		30
[7883]		35	40
[7884]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		45
[7885]		50	55
[7886]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		60
[7887]	65	70	75
[7888]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
[7889]		85	90
[7890]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		95
[7891]		100	105
[7892]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		110
[7893]		115	120
[7894]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		125
[7895]		130	135
			140

[7896]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[7897]	145 150 155 160
[7898]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[7899]	165 170 175
[7900]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[7901]	180 185 190
[7902]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[7903]	195 200 205
[7904]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[7905]	210 215 220
[7906]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[7907]	225 230 235 240
[7908]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[7909]	245 250 255
[7910]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[7911]	260 265 270
[7912]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[7913]	275 280 285
[7914]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[7915]	290 295 300
[7916]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[7917]	305 310 315 320
[7918]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7919]	325
[7920]	<210> 280
[7921]	<211> 329
[7922]	<212> PRT
[7923]	<213> 人工序列
[7924]	<220>
[7925]	<223> 合成的: IgG2.5-plusTHT
[7926]	<400> 280
[7927]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
[7928]	1 5 10 15
[7929]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[7930]	20 25 30
[7931]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7932]	35 40 45
[7933]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7934]	50 55 60
[7935]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[7936]	65 70 75 80
[7937]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[7938]		85		90		95
[7939]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Thr His Thr Cys Pro Pro Cys					
[7940]		100		105		110
[7941]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys					
[7942]		115		120		125
[7943]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val					
[7944]		130		135		140
[7945]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr					
[7946]		145		150		160
[7947]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu					
[7948]		165		170		175
[7949]	Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His					
[7950]		180		185		190
[7951]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys					
[7952]		195		200		205
[7953]	Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln					
[7954]		210		215		220
[7955]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met					
[7956]		225		230		240
[7957]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro					
[7958]		245		250		255
[7959]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn					
[7960]		260		265		270
[7961]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu					
[7962]		275		280		285
[7963]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val					
[7964]		290		295		300
[7965]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln					
[7966]		305		310		320
[7967]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[7968]		325				
[7969]	<210> 281					
[7970]	<211> 327					
[7971]	<212> PRT					
[7972]	<213> 人工序列					
[7973]	<220>					
[7974]	<223> 合成的: IgG1-G2.3G1-AY					
[7975]	<400> 281					
[7976]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys					
[7977]		1		5		10
[7978]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[7979]		20		25		30

[7980]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7981]	35 40 45
[7982]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7983]	50 55 60
[7984]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[7985]	65 70 75 80
[7986]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[7987]	85 90 95
[7988]	Arg Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[7989]	100 105 110
[7990]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[7991]	115 120 125
[7992]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[7993]	130 135 140
[7994]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[7995]	145 150 155 160
[7996]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[7997]	165 170 175
[7998]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[7999]	180 185 190
[8000]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[8001]	195 200 205
[8002]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[8003]	210 215 220
[8004]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[8005]	225 230 235 240
[8006]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[8007]	245 250 255
[8008]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[8009]	260 265 270
[8010]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[8011]	275 280 285
[8012]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[8013]	290 295 300
[8014]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[8015]	305 310 315 320
[8016]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8017]	325
[8018]	<210> 282
[8019]	<211> 326
[8020]	<212> PRT
[8021]	<213> 人工序列

[8064]	305	310	315	320
[8065]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[8066]	325			
[8067]	<210> 283			
[8068]	<211> 553			
[8069]	<212> PRT			
[8070]	<213> 人工序列			
[8071]	<220>			
[8072]	<223> 合成的: CD73 from Figure 27A			
[8073]	<220>			
[8074]	<221> misc_feature			
[8075]	<222> (1) .. (1)			
[8076]	<223> Xaa可为任何天然氨基酸			
[8077]	<400> 283			
[8078]	Xaa Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu			
[8079]	1	5	10	15
[8080]	Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu			
[8081]	20		25	30
[8082]	His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser			
[8083]	35		40	45
[8084]	Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu			
[8085]	50		55	60
[8086]	Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu			
[8087]	65		70	75
[8088]	Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr			
[8089]	85		90	95
[8090]	Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala			
[8091]	100		105	110
[8092]	Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile			
[8093]	115		120	125
[8094]	Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile			
[8095]	130		135	140
[8096]	Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro			
[8097]	145		150	155
[8098]	Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr			
[8099]	165		170	175
[8100]	Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val			
[8101]	180		185	190
[8102]	Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys			
[8103]	195		200	205
[8104]	Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu			
[8105]	210		215	220

[8106]	Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
[8107]	225 230 235 240
[8108]	Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
[8109]	245 250 255
[8110]	Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
[8111]	260 265 270
[8112]	Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
[8113]	275 280 285
[8114]	Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His
[8115]	290 295 300
[8116]	Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
[8117]	305 310 315 320
[8118]	Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
[8119]	325 330 335
[8120]	Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser
[8121]	340 345 350
[8122]	Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met
[8123]	355 360 365
[8124]	Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Thr Phe Trp Asn His Val
[8125]	370 375 380
[8126]	Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu
[8127]	385 390 395 400
[8128]	Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro
[8129]	405 410 415
[8130]	Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys
[8131]	420 425 430
[8132]	Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu
[8133]	435 440 445
[8134]	Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys
[8135]	450 455 460
[8136]	Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg
[8137]	465 470 475 480
[8138]	Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile
[8139]	485 490 495
[8140]	Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys
[8141]	500 505 510
[8142]	Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val
[8143]	515 520 525
[8144]	Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly
[8145]	530 535 540
[8146]	Arg Ile Lys His His His His His His
[8147]	545 550

- [8148] <210> 284
[8149] <211> 5
[8150] <212> PRT
[8151] <213> 智人
[8152] <220>
[8153] <221> misc_feature
[8154] <222> (1)..(5)
[8155] <223> 铰链 region amino acid
[8156] <400> 284
[8157] Val Asp Lys Arg Val
[8158] 1 5
[8159] <210> 285
[8160] <211> 5
[8161] <212> PRT
[8162] <213> 智人
[8163] <220>
[8164] <221> misc_feature
[8165] <222> (1)..(5)
[8166] <223> 铰链 region amino acid
[8167] <400> 285
[8168] Val Asp Lys Thr Val
[8169] 1 5
[8170] <210> 286
[8171] <211> 10
[8172] <212> PRT
[8173] <213> 智人
[8174] <220>
[8175] <221> misc_feature
[8176] <222> (1)..(10)
[8177] <223> 铰链 region amino acid
[8178] <400> 286
[8179] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[8180] 1 5 10
[8181] <210> 287
[8182] <211> 12
[8183] <212> PRT
[8184] <213> 智人
[8185] <220>
[8186] <221> misc_feature
[8187] <222> (1)..(12)
[8188] <223> 铰链 region amino acid
[8189] <400> 287

[8190] Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr
[8191] 1 5 10
[8192] <210> 288
[8193] <211> 4
[8194] <212> PRT
[8195] <213> 智人
[8196] <220>
[8197] <221> misc_feature
[8198] <222> (1)..(4)
[8199] <223> 铰链 region amino acid
[8200] <400> 288
[8201] Glu Pro Lys Ser
[8202] 1
[8203] <210> 289
[8204] <211> 7
[8205] <212> PRT
[8206] <213> 智人
[8207] <220>
[8208] <221> misc_feature
[8209] <222> (1)..(7)
[8210] <223> 铰链 region amino acid
[8211] <400> 289
[8212] Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
[8213] 1 5
[8214] <210> 290
[8215] <211> 5
[8216] <212> PRT
[8217] <213> 智人
[8218] <220>
[8219] <221> misc_feature
[8220] <222> (1)..(5)
[8221] <223> 铰链 region amino acid
[8222] <400> 290
[8223] Cys Pro Pro Cys Pro
[8224] 1 5
[8225] <210> 291
[8226] <211> 9
[8227] <212> PRT
[8228] <213> 智人
[8229] <220>
[8230] <221> misc_feature
[8231] <222> (1)..(9)

- [8232] <223> 铰链 region amino acid
 [8233] <400> 291
 [8234] Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
 [8235] 1 5
 [8236] <210> 292
 [8237] <211> 50
 [8238] <212> PRT
 [8239] <213> 智人
 [8240] <220>
 [8241] <221> misc_feature
 [8242] <222> (1)..(50)
 [8243] <223> 铰链 region amino acid
 [8244] <400> 292
 [8245] Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys
 [8246] 1 5 10 15
 [8247] Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro
 [8248] 20 25 30
 [8249] Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
 [8250] 35 40 45
 [8251] Cys Pro
 [8252] 50
 [8253] <210> 293
 [8254] <211> 35
 [8255] <212> PRT
 [8256] <213> 智人
 [8257] <220>
 [8258] <221> misc_feature
 [8259] <222> (1)..(35)
 [8260] <223> 铰链 region amino acid
 [8261] <400> 293
 [8262] Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys
 [8263] 1 5 10 15
 [8264] Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro
 [8265] 20 25 30
 [8266] Arg Cys Pro
 [8267] 35
 [8268] <210> 294
 [8269] <211> 20
 [8270] <212> PRT
 [8271] <213> 智人
 [8272] <220>
 [8273] <221> misc_feature

- [8274] <222> (1)..(20)
- [8275] <223> 铰链 region amino acid
- [8276] <400> 294
- [8277] Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys
- [8278] 1 5 10 15
- [8279] Pro Arg Cys Pro
- [8280] 20
- [8281] <210> 295
- [8282] <211> 41
- [8283] <212> PRT
- [8284] <213> 智人
- [8285] <220>
- [8286] <221> misc_feature
- [8287] <222> (1)..(41)
- [8288] <223> 铰链 region amino acid
- [8289] <400> 295
- [8290] Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys
- [8291] 1 5 10 15
- [8292] Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp
- [8293] 20 25 30
- [8294] Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
- [8295] 35 40
- [8296] <210> 296
- [8297] <211> 11
- [8298] <212> PRT
- [8299] <213> 智人
- [8300] <220>
- [8301] <221> misc_feature
- [8302] <222> (1)..(11)
- [8303] <223> 铰链 region amino acid
- [8304] <400> 296
- [8305] Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
- [8306] 1 5 10
- [8307] <210> 297
- [8308] <211> 5
- [8309] <212> PRT
- [8310] <213> 智人
- [8311] <220>
- [8312] <221> misc_feature
- [8313] <222> (1)..(5)
- [8314] <223> 铰链 region amino acid
- [8315] <400> 297

[8316] Cys Pro Ser Cys Pro
 [8317] 1 5
 [8318] <210> 298
 [8319] <211> 7
 [8320] <212> PRT
 [8321] <213> 智人
 [8322] <220>
 [8323] <221> misc_feature
 [8324] <222> (1)..(7)
 [8325] <223> 铰链 region amino acid
 [8326] <400> 298
 [8327] Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 [8328] 1 5
 [8329] <210> 299
 [8330] <211> 6
 [8331] <212> PRT
 [8332] <213> 智人
 [8333] <220>
 [8334] <221> misc_feature
 [8335] <222> (1)..(6)
 [8336] <223> 铰链 region amino acid
 [8337] <400> 299
 [8338] Ala Pro Pro Val Ala Gly
 [8339] 1 5
 [8340] <210> 300
 [8341] <211> 330
 [8342] <212> PRT
 [8343] <213> 人工序列
 [8344] <220>
 [8345] <223> 合成的: G2-G1-G1-G1
 [8346] <400> 300
 [8347] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 [8348] 1 5 10 15
 [8349] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 [8350] 20 25 30
 [8351] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 [8352] 35 40 45
 [8353] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 [8354] 50 55 60
 [8355] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 [8356] 65 70 75 80
 [8357] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[8358]		85		90		95
[8359]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys					
[8360]		100		105		110
[8361]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro					
[8362]		115		120		125
[8363]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys					
[8364]		130		135		140
[8365]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp					
[8366]		145		150		155
[8367]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu					
[8368]		165		170		175
[8369]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu					
[8370]		180		185		190
[8371]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn					
[8372]		195		200		205
[8373]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly					
[8374]		210		215		220
[8375]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu					
[8376]		225		230		235
[8377]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr					
[8378]		245		250		255
[8379]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn					
[8380]		260		265		270
[8381]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe					
[8382]		275		280		285
[8383]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn					
[8384]		290		295		300
[8385]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr					
[8386]		305		310		315
[8387]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[8388]		325		330		
[8389]	<210>	301				
[8390]	<211>	330				
[8391]	<212>	PRT				
[8392]	<213>	人工序列				
[8393]	<220>					
[8394]	<223>	合成的: G2.5-G1-G1-G1				
[8395]	<400>	301				
[8396]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg					
[8397]		1		5		10
[8398]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[8399]		20		25		30

[8400]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[8401]	35 40 45
[8402]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[8403]	50 55 60
[8404]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[8405]	65 70 75 80
[8406]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[8407]	85 90 95
[8408]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[8409]	100 105 110
[8410]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[8411]	115 120 125
[8412]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[8413]	130 135 140
[8414]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[8415]	145 150 155 160
[8416]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[8417]	165 170 175
[8418]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[8419]	180 185 190
[8420]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[8421]	195 200 205
[8422]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[8423]	210 215 220
[8424]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[8425]	225 230 235 240
[8426]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[8427]	245 250 255
[8428]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[8429]	260 265 270
[8430]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[8431]	275 280 285
[8432]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[8433]	290 295 300
[8434]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[8435]	305 310 315 320
[8436]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8437]	325 330
[8438]	<210> 302
[8439]	<211> 326
[8440]	<212> PRT
[8441]	<213> 人工序列

[8484]	305	310	315	320
[8485]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[8486]	325			
[8487]	<210> 303			
[8488]	<211> 330			
[8489]	<212> PRT			
[8490]	<213> 人工序列			
[8491]	<220>			
[8492]	<223> 合成的: G1-KRGE GSSNLF			
[8493]	<400> 303			
[8494]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg			
[8495]	1	5	10	15
[8496]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[8497]	20		25	30
[8498]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[8499]	35		40	45
[8500]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[8501]	50		55	60
[8502]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr			
[8503]	65	70	75	80
[8504]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[8505]	85		90	95
[8506]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[8507]	100		105	110
[8508]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[8509]	115		120	125
[8510]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[8511]	130		135	140
[8512]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
[8513]	145	150	155	160
[8514]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[8515]	165		170	175
[8516]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
[8517]	180		185	190
[8518]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[8519]	195		200	205
[8520]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[8521]	210		215	220
[8522]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
[8523]	225	230	235	240
[8524]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[8525]	245		250	255

[8526]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[8527]	260 265 270
[8528]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[8529]	275 280 285
[8530]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[8531]	290 295 300
[8532]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[8533]	305 310 315 320
[8534]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8535]	325 330
[8536]	<210> 304
[8537]	<211> 330
[8538]	<212> PRT
[8539]	<213> 人工序列
[8540]	<220>
[8541]	<223> 合成的: G1-KRGEGS
[8542]	<400> 304
[8543]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
[8544]	1 5 10 15
[8545]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[8546]	20 25 30
[8547]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[8548]	35 40 45
[8549]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[8550]	50 55 60
[8551]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[8552]	65 70 75 80
[8553]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[8554]	85 90 95
[8555]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[8556]	100 105 110
[8557]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[8558]	115 120 125
[8559]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[8560]	130 135 140
[8561]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[8562]	145 150 155 160
[8563]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[8564]	165 170 175
[8565]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[8566]	180 185 190
[8567]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

[8568]	195	200	205
[8569]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[8570]	210	215	220
[8571]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
[8572]	225	230	235
[8573]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[8574]		245	250
[8575]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[8576]		260	265
[8577]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[8578]		275	280
[8579]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[8580]		290	295
[8581]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[8582]		305	310
[8583]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[8584]		325	330
[8585]	<210> 305		
[8586]	<211> 330		
[8587]	<212> PRT		
[8588]	<213> 人工序列		
[8589]	<220>		
[8590]	<223> 合成的: G1-SNLF		
[8591]	<400> 305		
[8592]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[8593]	1	5	10
[8594]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[8595]		20	25
[8596]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[8597]		35	40
[8598]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[8599]		50	55
[8600]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
[8601]		65	70
[8602]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[8603]		85	90
[8604]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[8605]		100	105
[8606]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[8607]		115	120
[8608]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[8609]		130	135
			140

[8610]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[8611]	145 150 155 160
[8612]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[8613]	165 170 175
[8614]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[8615]	180 185 190
[8616]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[8617]	195 200 205
[8618]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[8619]	210 215 220
[8620]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[8621]	225 230 235 240
[8622]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[8623]	245 250 255
[8624]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[8625]	260 265 270
[8626]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[8627]	275 280 285
[8628]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[8629]	290 295 300
[8630]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[8631]	305 310 315 320
[8632]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8633]	325 330
[8634]	<210> 306
[8635]	<211> 330
[8636]	<212> PRT
[8637]	<213> 人工序列
[8638]	<220>
[8639]	<223> 合成的: IgG1-ITNDRTPR
[8640]	<400> 306
[8641]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[8642]	1 5 10 15
[8643]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[8644]	20 25 30
[8645]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[8646]	35 40 45
[8647]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[8648]	50 55 60
[8649]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[8650]	65 70 75 80
[8651]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[8652]		85		90		95
[8653]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys					
[8654]		100		105		110
[8655]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro					
[8656]		115		120		125
[8657]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys					
[8658]		130		135		140
[8659]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp					
[8660]		145		150		155
[8661]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu					
[8662]		165		170		175
[8663]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu					
[8664]		180		185		190
[8665]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn					
[8666]		195		200		205
[8667]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly					
[8668]		210		215		220
[8669]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu					
[8670]		225		230		235
[8671]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr					
[8672]		245		250		255
[8673]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn					
[8674]		260		265		270
[8675]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe					
[8676]		275		280		285
[8677]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn					
[8678]		290		295		300
[8679]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr					
[8680]		305		310		315
[8681]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[8682]		325		330		
[8683]	<210>	307				
[8684]	<211>	329				
[8685]	<212>	PRT				
[8686]	<213>	人工序列				
[8687]	<220>					
[8688]	<223>	合成的: G1-SNLFPR				
[8689]	<400>	307				
[8690]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys					
[8691]		1		5		10
[8692]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[8693]		20		25		30

[8694]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[8695]	35 40 45
[8696]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[8697]	50 55 60
[8698]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[8699]	65 70 75 80
[8700]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[8701]	85 90 95
[8702]	Arg Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[8703]	100 105 110
[8704]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[8705]	115 120 125
[8706]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[8707]	130 135 140
[8708]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[8709]	145 150 155 160
[8710]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[8711]	165 170 175
[8712]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[8713]	180 185 190
[8714]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[8715]	195 200 205
[8716]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[8717]	210 215 220
[8718]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[8719]	225 230 235 240
[8720]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[8721]	245 250 255
[8722]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[8723]	260 265 270
[8724]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[8725]	275 280 285
[8726]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[8727]	290 295 300
[8728]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[8729]	305 310 315 320
[8730]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[8731]	325
[8732]	<210> 308
[8733]	<211> 326
[8734]	<212> PRT
[8735]	<213> 人工序列

[8736] <220>
 [8737] <223> 合成的: G2-RKEGSGNSFL
 [8738] <400> 308
 [8739] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Lys
 [8740] 1 5 10 15
 [8741] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 [8742] 20 25 30
 [8743] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 [8744] 35 40 45
 [8745] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 [8746] 50 55 60
 [8747] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 [8748] 65 70 75 80
 [8749] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 [8750] 85 90 95
 [8751] Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 [8752] 100 105 110
 [8753] Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 [8754] 115 120 125
 [8755] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 [8756] 130 135 140
 [8757] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 [8758] 145 150 155 160
 [8759] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 [8760] 165 170 175
 [8761] Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 [8762] 180 185 190
 [8763] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 [8764] 195 200 205
 [8765] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 [8766] 210 215 220
 [8767] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 [8768] 225 230 235 240
 [8769] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 [8770] 245 250 255
 [8771] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 [8772] 260 265 270
 [8773] Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 [8774] 275 280 285
 [8775] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 [8776] 290 295 300
 [8777] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

[8778]	305	310	315	320
[8779]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[8780]	325			
[8781]	<210> 309			
[8782]	<211> 326			
[8783]	<212> PRT			
[8784]	<213> 人工序列			
[8785]	<220>			
[8786]	<223> 合成的: G2-RKEGSG			
[8787]	<400> 309			
[8788]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Lys			
[8789]	1	5	10	15
[8790]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[8791]		20	25	30
[8792]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[8793]		35	40	45
[8794]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[8795]		50	55	60
[8796]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr			
[8797]		65	70	75
[8798]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[8799]		85	90	95
[8800]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
[8801]		100	105	110
[8802]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
[8803]		115	120	125
[8804]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
[8805]		130	135	140
[8806]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
[8807]		145	150	155
[8808]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn			
[8809]		165	170	175
[8810]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp			
[8811]		180	185	190
[8812]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro			
[8813]		195	200	205
[8814]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
[8815]		210	215	220
[8816]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
[8817]		225	230	235
[8818]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
[8819]		245	250	255

[8820]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[8821]	260 265 270
[8822]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[8823]	275 280 285
[8824]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[8825]	290 295 300
[8826]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[8827]	305 310 315 320
[8828]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8829]	325
[8830]	<210> 310
[8831]	<211> 326
[8832]	<212> PRT
[8833]	<213> 人工序列
[8834]	<220>
[8835]	<223> 合成的: G2-NSFL
[8836]	<400> 310
[8837]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[8838]	1 5 10 15
[8839]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[8840]	20 25 30
[8841]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[8842]	35 40 45
[8843]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[8844]	50 55 60
[8845]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[8846]	65 70 75 80
[8847]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[8848]	85 90 95
[8849]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[8850]	100 105 110
[8851]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[8852]	115 120 125
[8853]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[8854]	130 135 140
[8855]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[8856]	145 150 155 160
[8857]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[8858]	165 170 175
[8859]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
[8860]	180 185 190
[8861]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

[8862]	195	200	205
[8863]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
[8864]	210	215	220
[8865]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
[8866]	225	230	235
[8867]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
[8868]		245	250
[8869]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		255
[8870]		260	265
[8871]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		270
[8872]		275	280
[8873]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
[8874]	290	295	300
[8875]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
[8876]	305	310	315
[8877]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[8878]		325	
[8879]	<210> 311		
[8880]	<211> 326		
[8881]	<212> PRT		
[8882]	<213> 人工序列		
[8883]	<220>		
[8884]	<223> 合成的: IgG2-TIDNTRRP		
[8885]	<400> 311		
[8886]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
[8887]	1	5	10
[8888]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[8889]		20	25
[8890]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		30
[8891]		35	40
[8892]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[8893]	50	55	60
[8894]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
[8895]	65	70	75
[8896]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[8897]		85	90
[8898]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[8899]		100	105
[8900]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		110
[8901]		115	120
[8902]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		125
[8903]	130	135	140

[8904]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[8905]	145 150 155 160
[8906]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[8907]	165 170 175
[8908]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
[8909]	180 185 190
[8910]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
[8911]	195 200 205
[8912]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[8913]	210 215 220
[8914]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[8915]	225 230 235 240
[8916]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[8917]	245 250 255
[8918]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[8919]	260 265 270
[8920]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[8921]	275 280 285
[8922]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[8923]	290 295 300
[8924]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[8925]	305 310 315 320
[8926]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8927]	325
[8928]	<210> 312
[8929]	<211> 326
[8930]	<212> PRT
[8931]	<213> 人工序列
[8932]	<220>
[8933]	<223> 合成的: G2-NSFLRP
[8934]	<400> 312
[8935]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[8936]	1 5 10 15
[8937]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[8938]	20 25 30
[8939]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[8940]	35 40 45
[8941]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[8942]	50 55 60
[8943]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[8944]	65 70 75 80
[8945]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[8946]		85		90		95
[8947]	Thr Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
[8948]		100		105		110
[8949]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp					
[8950]		115		120		125
[8951]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp					
[8952]		130		135		140
[8953]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly					
[8954]		145		150		155
[8955]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn					
[8956]		165		170		175
[8957]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp					
[8958]		180		185		190
[8959]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro					
[8960]		195		200		205
[8961]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu					
[8962]		210		215		220
[8963]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn					
[8964]		225		230		235
[8965]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile					
[8966]		245		250		255
[8967]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr					
[8968]		260		265		270
[8969]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys					
[8970]		275		280		285
[8971]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys					
[8972]		290		295		300
[8973]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu					
[8974]		305		310		315
[8975]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[8976]		325				
[8977]	<210>	313				
[8978]	<211>	330				
[8979]	<212>	PRT				
[8980]	<213>	人工序列				
[8981]	<220>					
[8982]	<223>	合成的: G1-G1-G2-G1-AY				
[8983]	<400>	313				
[8984]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys					
[8985]		1		5		10
[8986]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[8987]		20		25		30

[8988]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[8989]	35 40 45
[8990]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[8991]	50 55 60
[8992]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[8993]	65 70 75 80
[8994]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[8995]	85 90 95
[8996]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[8997]	100 105 110
[8998]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[8999]	115 120 125
[9000]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[9001]	130 135 140
[9002]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
[9003]	145 150 155 160
[9004]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[9005]	165 170 175
[9006]	Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
[9007]	180 185 190
[9008]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[9009]	195 200 205
[9010]	Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
[9011]	210 215 220
[9012]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[9013]	225 230 235 240
[9014]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[9015]	245 250 255
[9016]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[9017]	260 265 270
[9018]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[9019]	275 280 285
[9020]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[9021]	290 295 300
[9022]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[9023]	305 310 315 320
[9024]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9025]	325 330
[9026]	<210> 314
[9027]	<211> 329
[9028]	<212> PRT
[9029]	<213> 人工序列

[9072]	305	310	315	320
[9073]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[9074]	325			
[9075]	<210> 315			
[9076]	<211> 326			
[9077]	<212> PRT			
[9078]	<213> 人工序列			
[9079]	<220>			
[9080]	<223> 合成的: G2-G2.3-G1-G2-KH			
[9081]	<400> 315			
[9082]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg			
[9083]	1	5	10	15
[9084]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[9085]	20		25	30
[9086]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[9087]	35		40	45
[9088]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[9089]	50	55	60	
[9090]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr			
[9091]	65	70	75	80
[9092]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[9093]	85		90	95
[9094]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
[9095]	100		105	110
[9096]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
[9097]	115		120	125
[9098]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp			
[9099]	130	135	140	
[9100]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly			
[9101]	145	150	155	160
[9102]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
[9103]	165		170	175
[9104]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
[9105]	180		185	190
[9106]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro			
[9107]	195		200	205
[9108]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu			
[9109]	210	215	220	
[9110]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn			
[9111]	225	230	235	240
[9112]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile			
[9113]	245		250	255

[9114]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[9115]	260 265 270
[9116]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[9117]	275 280 285
[9118]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[9119]	290 295 300
[9120]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[9121]	305 310 315 320
[9122]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9123]	325
[9124]	<210> 316
[9125]	<211> 326
[9126]	<212> PRT
[9127]	<213> 人工序列
[9128]	<220>
[9129]	<223> 合成的: G2.5-G2.3-G1-G2-KH
[9130]	<400> 316
[9131]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
[9132]	1 5 10 15
[9133]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[9134]	20 25 30
[9135]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[9136]	35 40 45
[9137]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[9138]	50 55 60
[9139]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[9140]	65 70 75 80
[9141]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[9142]	85 90 95
[9143]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[9144]	100 105 110
[9145]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[9146]	115 120 125
[9147]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[9148]	130 135 140
[9149]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[9150]	145 150 155 160
[9151]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[9152]	165 170 175
[9153]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[9154]	180 185 190
[9155]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

[9156]	195	200	205
[9157]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
[9158]	210	215	220
[9159]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
[9160]	225	230	235
[9161]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
[9162]	245	250	255
[9163]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
[9164]	260	265	270
[9165]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
[9166]	275	280	285
[9167]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
[9168]	290	295	300
[9169]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
[9170]	305	310	315
[9171]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[9172]	325		
[9173]	<210> 317		
[9174]	<211> 326		
[9175]	<212> PRT		
[9176]	<213> 人工序列		
[9177]	<220>		
[9178]	<223> 合成的: G2-G2.3-G1-G2-AY		
[9179]	<400> 317		
[9180]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
[9181]	1	5	10
[9182]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[9183]	20	25	30
[9184]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[9185]	35	40	45
[9186]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[9187]	50	55	60
[9188]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
[9189]	65	70	75
[9190]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[9191]	85	90	95
[9192]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[9193]	100	105	110
[9194]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[9195]	115	120	125
[9196]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[9197]	130	135	140

[9198]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[9199]	145 150 155 160
[9200]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[9201]	165 170 175
[9202]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[9203]	180 185 190
[9204]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[9205]	195 200 205
[9206]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[9207]	210 215 220
[9208]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[9209]	225 230 235 240
[9210]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[9211]	245 250 255
[9212]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[9213]	260 265 270
[9214]	Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[9215]	275 280 285
[9216]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[9217]	290 295 300
[9218]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[9219]	305 310 315 320
[9220]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[9221]	325
[9222]	<210> 318
[9223]	<211> 327
[9224]	<212> PRT
[9225]	<213> 人工序列
[9226]	<220>
[9227]	<223> 合成的: G2.5-G2.3-G1-G2-AY
[9228]	<400> 318
[9229]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
[9230]	1 5 10 15
[9231]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[9232]	20 25 30
[9233]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[9234]	35 40 45
[9235]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[9236]	50 55 60
[9237]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[9238]	65 70 75 80
[9239]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[9240]		85		90		95
[9241]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
[9242]		100		105		110
[9243]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys					
[9244]		115		120		125
[9245]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val					
[9246]		130		135		140
[9247]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp					
[9248]		145		150		155
[9249]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr					
[9250]		165		170		175
[9251]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp					
[9252]		180		185		190
[9253]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu					
[9254]		195		200		205
[9255]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg					
[9256]		210		215		220
[9257]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys					
[9258]		225		230		235
[9259]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp					
[9260]		245		250		255
[9261]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys					
[9262]		260		265		270
[9263]	Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser					
[9264]		275		280		285
[9265]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser					
[9266]		290		295		300
[9267]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser					
[9268]		305		310		315
[9269]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[9270]		325				
[9271]	<210>	319				
[9272]	<211>	326				
[9273]	<212>	PRT				
[9274]	<213>	人工序列				
[9275]	<220>					
[9276]	<223>	合成的: G1-G2.3-G1-G1-KH				
[9277]	<400>	319				
[9278]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys					
[9279]		1		5		10
[9280]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[9281]		20		25		30

[9282]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[9283]	35 40 45
[9284]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[9285]	50 55 60
[9286]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[9287]	65 70 75 80
[9288]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[9289]	85 90 95
[9290]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[9291]	100 105 110
[9292]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[9293]	115 120 125
[9294]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[9295]	130 135 140
[9296]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[9297]	145 150 155 160
[9298]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[9299]	165 170 175
[9300]	Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[9301]	180 185 190
[9302]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[9303]	195 200 205
[9304]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[9305]	210 215 220
[9306]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[9307]	225 230 235 240
[9308]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[9309]	245 250 255
[9310]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[9311]	260 265 270
[9312]	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[9313]	275 280 285
[9314]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[9315]	290 295 300
[9316]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[9317]	305 310 315 320
[9318]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9319]	325
[9320]	<210> 320
[9321]	<211> 330
[9322]	<212> PRT
[9323]	<213> 人工序列

[9366]	305	310	315	320
[9367]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[9368]		325	330	
[9369]	<210>	321		
[9370]	<211>	330		
[9371]	<212>	PRT		
[9372]	<213>	人工序列		
[9373]	<220>			
[9374]	<223>	合成的: G2.5-G1-G2-G2-AY		
[9375]	<400>	321		
[9376]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg			
[9377]	1	5	10	15
[9378]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[9379]		20	25	30
[9380]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[9381]		35	40	45
[9382]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[9383]		50	55	60
[9384]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr			
[9385]		65	70	75
[9386]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[9387]		85	90	95
[9388]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[9389]		100	105	110
[9390]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[9391]		115	120	125
[9392]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[9393]		130	135	140
[9394]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp			
[9395]		145	150	155
[9396]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[9397]		165	170	175
[9398]	Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val			
[9399]		180	185	190
[9400]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[9401]		195	200	205
[9402]	Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly			
[9403]		210	215	220
[9404]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
[9405]		225	230	235
[9406]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[9407]		245	250	255

[9408]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[9409]	260 265 270
[9410]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[9411]	275 280 285
[9412]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[9413]	290 295 300
[9414]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[9415]	305 310 315 320
[9416]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9417]	325 330
[9418]	<210> 322
[9419]	<211> 327
[9420]	<212> PRT
[9421]	<213> 人工序列
[9422]	<220>
[9423]	<223> 合成的: G1-G2-G1-G1-AY
[9424]	<400> 322
[9425]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[9426]	1 5 10 15
[9427]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[9428]	20 25 30
[9429]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[9430]	35 40 45
[9431]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[9432]	50 55 60
[9433]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[9434]	65 70 75 80
[9435]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[9436]	85 90 95
[9437]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[9438]	100 105 110
[9439]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[9440]	115 120 125
[9441]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[9442]	130 135 140
[9443]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[9444]	145 150 155 160
[9445]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[9446]	165 170 175
[9447]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[9448]	180 185 190
[9449]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

[9450]	195	200	205
[9451]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[9452]	210	215	220
[9453]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
[9454]	225	230	235
[9455]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[9456]		245	250
[9457]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		255
[9458]		260	265
[9459]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		270
[9460]		275	280
[9461]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		285
[9462]		290	295
[9463]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		300
[9464]	305	310	315
[9465]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		320
[9466]		325	
[9467]	<210>	323	
[9468]	<211>	328	
[9469]	<212>	PRT	
[9470]	<213>	人工序列	
[9471]	<220>		
[9472]	<223>	合成的: G2-G1-G2-G2-KH	
[9473]	<400>	323	
[9474]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
[9475]	1	5	10
[9476]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[9477]		20	25
[9478]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		30
[9479]		35	40
[9480]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		45
[9481]		50	55
[9482]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		60
[9483]	65	70	75
[9484]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
[9485]		85	90
[9486]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		95
[9487]		100	105
[9488]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys		110
[9489]		115	120
[9490]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val		125
[9491]	130	135	140

[9492]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
[9493]	145 150 155 160
[9494]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[9495]	165 170 175
[9496]	Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
[9497]	180 185 190
[9498]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[9499]	195 200 205
[9500]	Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
[9501]	210 215 220
[9502]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[9503]	225 230 235 240
[9504]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[9505]	245 250 255
[9506]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[9507]	260 265 270
[9508]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[9509]	275 280 285
[9510]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[9511]	290 295 300
[9512]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[9513]	305 310 315 320
[9514]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[9515]	325
[9516]	<210> 324
[9517]	<211> 329
[9518]	<212> PRT
[9519]	<213> 人工序列
[9520]	<220>
[9521]	<223> 合成的: G2.5-G1-G2-G2-KH
[9522]	<400> 324
[9523]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Arg
[9524]	1 5 10 15
[9525]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[9526]	20 25 30
[9527]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[9528]	35 40 45
[9529]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[9530]	50 55 60
[9531]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[9532]	65 70 75 80
[9533]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

[9534]		85		90		95
[9535]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys					
[9536]		100		105		110
[9537]	Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys					
[9538]		115		120		125
[9539]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val					
[9540]		130		135		140
[9541]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr					
[9542]		145		150		155
[9543]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu					
[9544]		165		170		175
[9545]	Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His					
[9546]		180		185		190
[9547]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys					
[9548]		195		200		205
[9549]	Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln					
[9550]		210		215		220
[9551]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met					
[9552]		225		230		235
[9553]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro					
[9554]		245		250		255
[9555]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn					
[9556]		260		265		270
[9557]	Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu					
[9558]		275		280		285
[9559]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val					
[9560]		290		295		300
[9561]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln					
[9562]		305		310		315
[9563]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[9564]		325				
[9565]	<210>	325				
[9566]	<211>	323				
[9567]	<212>	PRT				
[9568]	<213>	人工序列				
[9569]	<220>					
[9570]	<223>	合成的: IgG1-deltaHinge				
[9571]	<400>	325				
[9572]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys					
[9573]		1		5		10
[9574]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[9575]		20		25		30

[9576]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[9577]	35 40 45
[9578]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[9579]	50 55 60
[9580]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[9581]	65 70 75 80
[9582]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[9583]	85 90 95
[9584]	Arg Val Glu Pro Lys Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[9585]	100 105 110
[9586]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[9587]	115 120 125
[9588]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[9589]	130 135 140
[9590]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[9591]	145 150 155 160
[9592]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[9593]	165 170 175
[9594]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[9595]	180 185 190
[9596]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[9597]	195 200 205
[9598]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[9599]	210 215 220
[9600]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[9601]	225 230 235 240
[9602]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[9603]	245 250 255
[9604]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[9605]	260 265 270
[9606]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[9607]	275 280 285
[9608]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[9609]	290 295 300
[9610]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[9611]	305 310 315 320
[9612]	Pro Gly Lys
[9613]	<210> 326
[9614]	<211> 322
[9615]	<212> PRT
[9616]	<213> 人工序列
[9617]	<220>

[9618]	<223>	合成的: IgG2-deltaHinge
[9619]	<400>	326
[9620]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg	
[9621]	1	5 10 15
[9622]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[9623]		20 25 30
[9624]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[9625]		35 40 45
[9626]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[9627]		50 55 60
[9628]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr	
[9629]		65 70 75 80
[9630]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[9631]		85 90 95
[9632]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly	
[9633]		100 105 110
[9634]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile	
[9635]		115 120 125
[9636]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu	
[9637]		130 135 140
[9638]	Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His	
[9639]		145 150 155 160
[9640]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg	
[9641]		165 170 175
[9642]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys	
[9643]		180 185 190
[9644]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu	
[9645]		195 200 205
[9646]	Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr	
[9647]		210 215 220
[9648]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu	
[9649]		225 230 235 240
[9650]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp	
[9651]		245 250 255
[9652]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met	
[9653]		260 265 270
[9654]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp	
[9655]		275 280 285
[9656]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His	
[9657]		290 295 300
[9658]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro	
[9659]		305 310 315 320

[9702]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[9703]	275 280 285
[9704]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[9705]	290 295 300
[9706]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[9707]	305 310 315 320
[9708]	Gly Lys
[9709]	<210> 328
[9710]	<211> 328
[9711]	<212> PRT
[9712]	<213> 人工序列
[9713]	<220>
[9714]	<223> 合成的: IgG1-deltaG237
[9715]	<400> 328
[9716]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[9717]	1 5 10 15
[9718]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[9719]	20 25 30
[9720]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[9721]	35 40 45
[9722]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[9723]	50 55 60
[9724]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[9725]	65 70 75 80
[9726]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[9727]	85 90 95
[9728]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[9729]	100 105 110
[9730]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[9731]	115 120 125
[9732]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[9733]	130 135 140
[9734]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
[9735]	145 150 155 160
[9736]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[9737]	165 170 175
[9738]	Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[9739]	180 185 190
[9740]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[9741]	195 200 205
[9742]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
[9743]	210 215 220

[9786]		165		170		175
[9787]	Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp					
[9788]		180		185		190
[9789]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu					
[9790]		195		200		205
[9791]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg					
[9792]		210		215		220
[9793]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys					
[9794]		225		230		235
[9795]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp					
[9796]		245		250		255
[9797]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys					
[9798]		260		265		270
[9799]	Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser					
[9800]		275		280		285
[9801]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser					
[9802]		290		295		300
[9803]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser					
[9804]		305		310		315
[9805]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[9806]		325				
[9807]	<210>	330				
[9808]	<211>	326				
[9809]	<212>	PRT				
[9810]	<213>	人工序列				
[9811]	<220>					
[9812]	<223>	合成的: IgG2.4				
[9813]	<400>	330				
[9814]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg					
[9815]		1		5		10
[9816]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[9817]		20		25		30
[9818]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser					
[9819]		35		40		45
[9820]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser					
[9821]		50		55		60
[9822]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr					
[9823]		65		70		75
[9824]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys					
[9825]		85		90		95
[9826]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
[9827]		100		105		110

[9828]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[9829]	115 120 125
[9830]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[9831]	130 135 140
[9832]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[9833]	145 150 155 160
[9834]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[9835]	165 170 175
[9836]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
[9837]	180 185 190
[9838]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
[9839]	195 200 205
[9840]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[9841]	210 215 220
[9842]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[9843]	225 230 235 240
[9844]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[9845]	245 250 255
[9846]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[9847]	260 265 270
[9848]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[9849]	275 280 285
[9850]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[9851]	290 295 300
[9852]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[9853]	305 310 315 320
[9854]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9855]	325
[9856]	<210> 331
[9857]	<211> 326
[9858]	<212> PRT
[9859]	<213> 人工序列
[9860]	<220>
[9861]	<223> 合成的: IgG2.3/4
[9862]	<400> 331
[9863]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[9864]	1 5 10 15
[9865]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[9866]	20 25 30
[9867]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[9868]	35 40 45
[9869]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

[9870]	50	55	60
[9871]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
[9872]	65	70	75 80
[9873]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[9874]		85	90 95
[9875]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[9876]		100	105 110
[9877]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
[9878]		115	120 125
[9879]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
[9880]		130	135 140
[9881]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
[9882]		145	150 155 160
[9883]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn		
[9884]		165	170 175
[9885]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp		
[9886]		180	185 190
[9887]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro		
[9888]		195	200 205
[9889]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
[9890]		210	215 220
[9891]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
[9892]		225	230 235 240
[9893]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
[9894]		245	250 255
[9895]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
[9896]		260	265 270
[9897]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
[9898]		275	280 285
[9899]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
[9900]		290	295 300
[9901]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
[9902]		305	310 315 320
[9903]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[9904]		325	
[9905]	<210>	332	
[9906]	<211>	326	
[9907]	<212>	PRT	
[9908]	<213>	人工序列	
[9909]	<220>		
[9910]	<223>	合成的: IgG2.3-V13	
[9911]	<400>	332	

[9912]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[9913]	1 5 10 15
[9914]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[9915]	20 25 30
[9916]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[9917]	35 40 45
[9918]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[9919]	50 55 60
[9920]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[9921]	65 70 75 80
[9922]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[9923]	85 90 95
[9924]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[9925]	100 105 110
[9926]	Pro Val Ala Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[9927]	115 120 125
[9928]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[9929]	130 135 140
[9930]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[9931]	145 150 155 160
[9932]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[9933]	165 170 175
[9934]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
[9935]	180 185 190
[9936]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
[9937]	195 200 205
[9938]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[9939]	210 215 220
[9940]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[9941]	225 230 235 240
[9942]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[9943]	245 250 255
[9944]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[9945]	260 265 270
[9946]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[9947]	275 280 285
[9948]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[9949]	290 295 300
[9950]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[9951]	305 310 315 320
[9952]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9953]	325

[9954]	<210>	333
[9955]	<211>	326
[9956]	<212>	PRT
[9957]	<213>	人工序列
[9958]	<220>	
[9959]	<223>	合成的: IgG2.3-V14
[9960]	<400>	333
[9961]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg	
[9962]	1	5 10 15
[9963]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[9964]		20 25 30
[9965]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[9966]		35 40 45
[9967]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[9968]		50 55 60
[9969]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr	
[9970]		65 70 75 80
[9971]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[9972]		85 90 95
[9973]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
[9974]		100 105 110
[9975]	Pro Val Ala Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp	
[9976]		115 120 125
[9977]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp	
[9978]		130 135 140
[9979]	Val Ser His Glu Asp Gly Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly	
[9980]		145 150 155 160
[9981]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn	
[9982]		165 170 175
[9983]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp	
[9984]		180 185 190
[9985]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro	
[9986]		195 200 205
[9987]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu	
[9988]		210 215 220
[9989]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn	
[9990]		225 230 235 240
[9991]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile	
[9992]		245 250 255
[9993]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr	
[9994]		260 265 270
[9995]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys	

[9996]	275	280	285
[9997]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
[9998]	290	295	300
[9999]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
[10000]	305	310	315
[10001]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[10002]	325		
[10003]	<210> 334		
[10004]	<211> 326		
[10005]	<212> PRT		
[10006]	<213> 人工序列		
[10007]	<220>		
[10008]	<223> 合成的: IgG2.3-V15		
[10009]	<400> 334		
[10010]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
[10011]	1	5	10
[10012]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[10013]	20	25	30
[10014]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[10015]	35	40	45
[10016]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[10017]	50	55	60
[10018]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
[10019]	65	70	75
[10020]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[10021]	85	90	95
[10022]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[10023]	100	105	110
[10024]	Pro Val Ala Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
[10025]	115	120	125
[10026]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
[10027]	130	135	140
[10028]	Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
[10029]	145	150	155
[10030]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn		
[10031]	165	170	175
[10032]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp		
[10033]	180	185	190
[10034]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro		
[10035]	195	200	205
[10036]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
[10037]	210	215	220

[10038]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[10039]	225 230 235 240
[10040]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[10041]	245 250 255
[10042]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[10043]	260 265 270
[10044]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[10045]	275 280 285
[10046]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[10047]	290 295 300
[10048]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[10049]	305 310 315 320
[10050]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[10051]	325
[10052]	<210> 335
[10053]	<211> 326
[10054]	<212> PRT
[10055]	<213> 人工序列
[10056]	<220>
[10057]	<223> 合成的: IgG2.3-V16
[10058]	<400> 335
[10059]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[10060]	1 5 10 15
[10061]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[10062]	20 25 30
[10063]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[10064]	35 40 45
[10065]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[10066]	50 55 60
[10067]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[10068]	65 70 75 80
[10069]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[10070]	85 90 95
[10071]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[10072]	100 105 110
[10073]	Pro Val Ala Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[10074]	115 120 125
[10075]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[10076]	130 135 140
[10077]	Val Ser His Glu Asp Gly Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[10078]	145 150 155 160
[10079]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn

[10080]		165		170		175
[10081]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp					
[10082]		180		185		190
[10083]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro					
[10084]		195		200		205
[10085]	Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu					
[10086]		210		215		220
[10087]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn					
[10088]		225		230		235
[10089]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile					
[10090]		245		250		255
[10091]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr					
[10092]		260		265		270
[10093]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys					
[10094]		275		280		285
[10095]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys					
[10096]		290		295		300
[10097]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu					
[10098]		305		310		315
[10099]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[10100]		325				
[10101]	<210> 336					
[10102]	<211> 326					
[10103]	<212> PRT					
[10104]	<213> 人工序列					
[10105]	<220>					
[10106]	<223> 合成的: IgG2.3-V17					
[10107]	<400> 336					
[10108]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg					
[10109]	1	5		10		15
[10110]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[10111]		20		25		30
[10112]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser					
[10113]		35		40		45
[10114]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser					
[10115]		50		55		60
[10116]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr					
[10117]		65		70		75
[10118]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys					
[10119]		85		90		95
[10120]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro					
[10121]		100		105		110

[10122]	Pro Val Ala Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[10123]	115 120 125
[10124]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[10125]	130 135 140
[10126]	Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[10127]	145 150 155 160
[10128]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[10129]	165 170 175
[10130]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
[10131]	180 185 190
[10132]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
[10133]	195 200 205
[10134]	Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[10135]	210 215 220
[10136]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[10137]	225 230 235 240
[10138]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[10139]	245 250 255
[10140]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[10141]	260 265 270
[10142]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[10143]	275 280 285
[10144]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[10145]	290 295 300
[10146]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[10147]	305 310 315 320
[10148]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[10149]	325
[10150]	<210> 337
[10151]	<211> 326
[10152]	<212> PRT
[10153]	<213> 人工序列
[10154]	<220>
[10155]	<223> 合成的: IgG2.3-V18
[10156]	<400> 337
[10157]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[10158]	1 5 10 15
[10159]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[10160]	20 25 30
[10161]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[10162]	35 40 45
[10163]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

[10164]	50	55	60
[10165]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
[10166]	65	70	80
[10167]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[10168]	85	90	95
[10169]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[10170]	100	105	110
[10171]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
[10172]	115	120	125
[10173]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
[10174]	130	135	140
[10175]	Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
[10176]	145	150	160
[10177]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn		
[10178]	165	170	175
[10179]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp		
[10180]	180	185	190
[10181]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro		
[10182]	195	200	205
[10183]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
[10184]	210	215	220
[10185]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
[10186]	225	230	240
[10187]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
[10188]	245	250	255
[10189]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
[10190]	260	265	270
[10191]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys		
[10192]	275	280	285
[10193]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys		
[10194]	290	295	300
[10195]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu		
[10196]	305	310	320
[10197]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[10198]	325		
[10199]	<210> 338		
[10200]	<211> 326		
[10201]	<212> PRT		
[10202]	<213> 人工序列		
[10203]	<220>		
[10204]	<223> 合成的: IgG2.3-V19		
[10205]	<400> 338		

[10206]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[10207]	1 5 10 15
[10208]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[10209]	20 25 30
[10210]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[10211]	35 40 45
[10212]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[10213]	50 55 60
[10214]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[10215]	65 70 75 80
[10216]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[10217]	85 90 95
[10218]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[10219]	100 105 110
[10220]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[10221]	115 120 125
[10222]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[10223]	130 135 140
[10224]	Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[10225]	145 150 155 160
[10226]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[10227]	165 170 175
[10228]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
[10229]	180 185 190
[10230]	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Phe Pro
[10231]	195 200 205
[10232]	Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[10233]	210 215 220
[10234]	Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[10235]	225 230 235 240
[10236]	Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[10237]	245 250 255
[10238]	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[10239]	260 265 270
[10240]	Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[10241]	275 280 285
[10242]	Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[10243]	290 295 300
[10244]	Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[10245]	305 310 315 320
[10246]	Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[10247]	325

[10248]	<210>	339
[10249]	<211>	327
[10250]	<212>	PRT
[10251]	<213>	人工序列
[10252]	<220>	
[10253]	<223>	合成的: IgG2.3G1-AY-V20
[10254]	<400>	339
[10255]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg	
[10256]	1 5 10 15	
[10257]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[10258]	20 25 30	
[10259]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[10260]	35 40 45	
[10261]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[10262]	50 55 60	
[10263]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr	
[10264]	65 70 75 80	
[10265]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[10266]	85 90 95	
[10267]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
[10268]	100 105 110	
[10269]	Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys	
[10270]	115 120 125	
[10271]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	
[10272]	130 135 140	
[10273]	Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp	
[10274]	145 150 155 160	
[10275]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr	
[10276]	165 170 175	
[10277]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp	
[10278]	180 185 190	
[10279]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu	
[10280]	195 200 205	
[10281]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg	
[10282]	210 215 220	
[10283]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys	
[10284]	225 230 235 240	
[10285]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp	
[10286]	245 250 255	
[10287]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys	
[10288]	260 265 270	
[10289]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser	

[10290]	275	280	285
[10291]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
[10292]	290	295	300
[10293]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[10294]	305	310	315
[10295]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[10296]	325		
[10297]	<210> 340		
[10298]	<211> 327		
[10299]	<212> PRT		
[10300]	<213> 人工序列		
[10301]	<220>		
[10302]	<223> 合成的: IgG2.3G1-AY-V21		
[10303]	<400> 340		
[10304]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
[10305]	1	5	10
[10306]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[10307]	20	25	30
[10308]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[10309]	35	40	45
[10310]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[10311]	50	55	60
[10312]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
[10313]	65	70	75
[10314]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[10315]	85	90	95
[10316]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[10317]	100	105	110
[10318]	Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[10319]	115	120	125
[10320]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[10321]	130	135	140
[10322]	Asp Val Ser His Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[10323]	145	150	155
[10324]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[10325]	165	170	175
[10326]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[10327]	180	185	190
[10328]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[10329]	195	200	205
[10330]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[10331]	210	215	220

[10332]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[10333]	225 230 235 240
[10334]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[10335]	245 250 255
[10336]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[10337]	260 265 270
[10338]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[10339]	275 280 285
[10340]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[10341]	290 295 300
[10342]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[10343]	305 310 315 320
[10344]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[10345]	325
[10346]	<210> 341
[10347]	<211> 327
[10348]	<212> PRT
[10349]	<213> 人工序列
[10350]	<220>
[10351]	<223> 合成的: IgG2.3G1-AY-V22
[10352]	<400> 341
[10353]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[10354]	1 5 10 15
[10355]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[10356]	20 25 30
[10357]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[10358]	35 40 45
[10359]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[10360]	50 55 60
[10361]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[10362]	65 70 75 80
[10363]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[10364]	85 90 95
[10365]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[10366]	100 105 110
[10367]	Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[10368]	115 120 125
[10369]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[10370]	130 135 140
[10371]	Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[10372]	145 150 155 160
[10373]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

[10416]	Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[10417]	115 120 125
[10418]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[10419]	130 135 140
[10420]	Asp Val Ser His Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[10421]	145 150 155 160
[10422]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[10423]	165 170 175
[10424]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[10425]	180 185 190
[10426]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[10427]	195 200 205
[10428]	Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[10429]	210 215 220
[10430]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[10431]	225 230 235 240
[10432]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[10433]	245 250 255
[10434]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[10435]	260 265 270
[10436]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[10437]	275 280 285
[10438]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[10439]	290 295 300
[10440]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[10441]	305 310 315 320
[10442]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[10443]	325
[10444]	<210> 343
[10445]	<211> 327
[10446]	<212> PRT
[10447]	<213> 人工序列
[10448]	<220>
[10449]	<223> 合成的: IgG2.3G1-AY-V24
[10450]	<400> 343
[10451]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[10452]	1 5 10 15
[10453]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[10454]	20 25 30
[10455]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[10456]	35 40 45
[10457]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

[10458]	50	55	60
[10459]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
[10460]	65	70	75
[10461]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[10462]	85	90	95
[10463]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[10464]	100	105	110
[10465]	Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[10466]	115	120	125
[10467]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[10468]	130	135	140
[10469]	Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[10470]	145	150	155
[10471]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[10472]	165	170	175
[10473]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[10474]	180	185	190
[10475]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[10476]	195	200	205
[10477]	Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[10478]	210	215	220
[10479]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
[10480]	225	230	235
[10481]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
[10482]	245	250	255
[10483]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
[10484]	260	265	270
[10485]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
[10486]	275	280	285
[10487]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
[10488]	290	295	300
[10489]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[10490]	305	310	315
[10491]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[10492]	325		
[10493]	<210> 344		
[10494]	<211> 327		
[10495]	<212> PRT		
[10496]	<213> 人工序列		
[10497]	<220>		
[10498]	<223> 合成的: IgG2.3G1-AY-V25		
[10499]	<400> 344		

[10500]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[10501]	1 5 10 15
[10502]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[10503]	20 25 30
[10504]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[10505]	35 40 45
[10506]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[10507]	50 55 60
[10508]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[10509]	65 70 75 80
[10510]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[10511]	85 90 95
[10512]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[10513]	100 105 110
[10514]	Glu Leu Leu Gly Asp Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[10515]	115 120 125
[10516]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[10517]	130 135 140
[10518]	Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[10519]	145 150 155 160
[10520]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[10521]	165 170 175
[10522]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[10523]	180 185 190
[10524]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[10525]	195 200 205
[10526]	Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[10527]	210 215 220
[10528]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[10529]	225 230 235 240
[10530]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[10531]	245 250 255
[10532]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[10533]	260 265 270
[10534]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[10535]	275 280 285
[10536]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[10537]	290 295 300
[10538]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[10539]	305 310 315 320
[10540]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[10541]	325

[10542] <210> 345
 [10543] <211> 327
 [10544] <212> PRT
 [10545] <213> 人工序列
 [10546] <220>
 [10547] <223> 合成的: IgG2.3G1-AY-V26
 [10548] <400> 345
 [10549] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 [10550] 1 5 10 15
 [10551] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 [10552] 20 25 30
 [10553] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 [10554] 35 40 45
 [10555] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 [10556] 50 55 60
 [10557] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 [10558] 65 70 75 80
 [10559] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 [10560] 85 90 95
 [10561] Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 [10562] 100 105 110
 [10563] Asp Leu Leu Gly Asp Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 [10564] 115 120 125
 [10565] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 [10566] 130 135 140
 [10567] Asp Val Ser Asp Glu Asp Gly Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 [10568] 145 150 155 160
 [10569] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 [10570] 165 170 175
 [10571] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 [10572] 180 185 190
 [10573] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 [10574] 195 200 205
 [10575] Pro Arg Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 [10576] 210 215 220
 [10577] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 [10578] 225 230 235 240
 [10579] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 [10580] 245 250 255
 [10581] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 [10582] 260 265 270
 [10583] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

[10584]	275	280	285
[10585]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
[10586]	290	295	300
[10587]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
[10588]	305	310	315
[10589]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[10590]	325		
[10591]	<210> 346		
[10592]	<211> 327		
[10593]	<212> PRT		
[10594]	<213> 人工序列		
[10595]	<220>		
[10596]	<223> 合成的: IgG2.3G1-AY-V27		
[10597]	<400> 346		
[10598]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg		
[10599]	1	5	10
[10600]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[10601]	20	25	30
[10602]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[10603]	35	40	45
[10604]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[10605]	50	55	60
[10606]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr		
[10607]	65	70	75
[10608]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[10609]	85	90	95
[10610]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
[10611]	100	105	110
[10612]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
[10613]	115	120	125
[10614]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
[10615]	130	135	140
[10616]	Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
[10617]	145	150	155
[10618]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
[10619]	165	170	175
[10620]	Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
[10621]	180	185	190
[10622]	Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
[10623]	195	200	205
[10624]	Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
[10625]	210	215	220

[10626]	Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[10627]	225 230 235 240
[10628]	Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[10629]	245 250 255
[10630]	Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[10631]	260 265 270
[10632]	Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[10633]	275 280 285
[10634]	Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[10635]	290 295 300
[10636]	Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[10637]	305 310 315 320
[10638]	Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[10639]	325
[10640]	<210> 347
[10641]	<211> 327
[10642]	<212> PRT
[10643]	<213> 人工序列
[10644]	<220>
[10645]	<223> 合成的: IgG2.3G1-AY-V28
[10646]	<400> 347
[10647]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[10648]	1 5 10 15
[10649]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[10650]	20 25 30
[10651]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[10652]	35 40 45
[10653]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[10654]	50 55 60
[10655]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[10656]	65 70 75 80
[10657]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[10658]	85 90 95
[10659]	Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[10660]	100 105 110
[10661]	Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[10662]	115 120 125
[10663]	Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[10664]	130 135 140
[10665]	Asp Val Glu His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[10666]	145 150 155 160
[10667]	Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

[10710] <211> 18
 [10711] <212> PRT
 [10712] <213> 人工序列
 [10713] <220>
 [10714] <223> 合成的：备选的铰链
 [10715] <400> 350
 [10716] Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 [10717] 1 5 10 15
 [10718] Ala Gly
 [10719] <210> 351
 [10720] <211> 18
 [10721] <212> PRT
 [10722] <213> 人工序列
 [10723] <220>
 [10724] <223> 合成的：备选的铰链
 [10725] <220>
 [10726] <221> misc_feature
 [10727] <222> (4) .. (4)
 [10728] <223> Xaa可为任何天然氨基酸
 [10729] <400> 351
 [10730] Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 [10731] 1 5 10 15
 [10732] Ala Gly
 [10733] <210> 352
 [10734] <211> 18
 [10735] <212> PRT
 [10736] <213> 人工序列
 [10737] <220>
 [10738] <223> 合成的：备选的铰链
 [10739] <220>
 [10740] <221> misc_feature
 [10741] <222> (5) .. (5)
 [10742] <223> Xaa可为任何天然氨基酸
 [10743] <400> 352
 [10744] Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 [10745] 1 5 10 15
 [10746] Ala Gly
 [10747] <210> 353
 [10748] <211> 19
 [10749] <212> PRT
 [10750] <213> 人工序列
 [10751] <220>

- [10752] <223> 合成的：备选的铰链
- [10753] <220>
- [10754] <221> misc_feature
- [10755] <222> (19) .. (19)
- [10756] <223> Xaa可为任何天然氨基酸
- [10757] <400> 353
- [10758] Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
- [10759] 1 5 10 15
- [10760] Ala Gly Xaa
- [10761] <210> 354
- [10762] <211> 19
- [10763] <212> PRT
- [10764] <213> 人工序列
- [10765] <220>
- [10766] <223> 合成的：备选的铰链
- [10767] <220>
- [10768] <221> misc_feature
- [10769] <222> (19) .. (19)
- [10770] <223> Xaa可为任何天然氨基酸
- [10771] <400> 354
- [10772] Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
- [10773] 1 5 10 15
- [10774] Ala Gly Xaa
- [10775] <210> 355
- [10776] <211> 19
- [10777] <212> PRT
- [10778] <213> 人工序列
- [10779] <220>
- [10780] <223> 合成的：备选的铰链
- [10781] <220>
- [10782] <221> misc_feature
- [10783] <222> (19) .. (19)
- [10784] <223> Xaa可为任何天然氨基酸
- [10785] <400> 355
- [10786] Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
- [10787] 1 5 10 15
- [10788] Ala Gly Xaa
- [10789] <210> 356
- [10790] <211> 19
- [10791] <212> PRT
- [10792] <213> 人工序列
- [10793] <220>

- [10836] <211> 19
- [10837] <212> PRT
- [10838] <213> 人工序列
- [10839] <220>
- [10840] <223> 合成的：备选的铰链
- [10841] <400> 359
- [10842] Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
- [10843] 1 5 10 15
- [10844] Leu Gly Gly
- [10845] <210> 360
- [10846] <211> 20
- [10847] <212> PRT
- [10848] <213> 人工序列
- [10849] <220>
- [10850] <223> 合成的：备选的铰链
- [10851] <400> 360
- [10852] Glu Arg Lys Cys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
- [10853] 1 5 10 15
- [10854] Leu Leu Gly Gly
- [10855] 20
- [10856] <210> 361
- [10857] <211> 19
- [10858] <212> PRT
- [10859] <213> 人工序列
- [10860] <220>
- [10861] <223> 合成的：备选的铰链
- [10862] <220>
- [10863] <221> misc_feature
- [10864] <222> (4) .. (4)
- [10865] <223> Xaa可为任何天然氨基酸
- [10866] <400> 361
- [10867] Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
- [10868] 1 5 10 15
- [10869] Leu Gly Gly
- [10870] <210> 362
- [10871] <211> 19
- [10872] <212> PRT
- [10873] <213> 人工序列
- [10874] <220>
- [10875] <223> 合成的：备选的铰链
- [10876] <220>
- [10877] <221> misc_feature

- [10878] <222> (5) .. (5)
- [10879] <223> Xaa可为任何天然氨基酸
- [10880] <400> 362
- [10881] Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
- [10882] 1 5 10 15
- [10883] Leu Gly Gly
- [10884] <210> 363
- [10885] <211> 18
- [10886] <212> PRT
- [10887] <213> 人工序列
- [10888] <220>
- [10889] <223> 合成的：备选的铰链
- [10890] <400> 363
- [10891] Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
- [10892] 1 5 10 15
- [10893] Leu Gly
- [10894] <210> 364
- [10895] <211> 18
- [10896] <212> PRT
- [10897] <213> 人工序列
- [10898] <220>
- [10899] <223> 合成的：备选的铰链
- [10900] <400> 364
- [10901] Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
- [10902] 1 5 10 15
- [10903] Leu Gly
- [10904] <210> 365
- [10905] <211> 19
- [10906] <212> PRT
- [10907] <213> 人工序列
- [10908] <220>
- [10909] <223> 合成的：备选的铰链
- [10910] <400> 365
- [10911] Glu Arg Lys Cys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
- [10912] 1 5 10 15
- [10913] Leu Leu Gly
- [10914] <210> 366
- [10915] <211> 18
- [10916] <212> PRT
- [10917] <213> 人工序列
- [10918] <220>
- [10919] <223> 合成的：备选的铰链

- [10962] <212> PRT
- [10963] <213> 人工序列
- [10964] <220>
- [10965] <223> 合成的：备选的铰链
- [10966] <400> 370
- [10967] Glu Arg Lys Cys Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
- [10968] 1 5 10
- [10969] <210> 371
- [10970] <211> 14
- [10971] <212> PRT
- [10972] <213> 人工序列
- [10973] <220>
- [10974] <223> 合成的：备选的铰链
- [10975] <220>
- [10976] <221> misc_feature
- [10977] <222> (4) .. (4)
- [10978] <223> Xaa可为任何天然氨基酸
- [10979] <400> 371
- [10980] Glu Arg Lys Xaa Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
- [10981] 1 5 10
- [10982] <210> 372
- [10983] <211> 14
- [10984] <212> PRT
- [10985] <213> 人工序列
- [10986] <220>
- [10987] <223> 合成的：备选的铰链
- [10988] <220>
- [10989] <221> misc_feature
- [10990] <222> (5) .. (5)
- [10991] <223> Xaa可为任何天然氨基酸
- [10992] <400> 372
- [10993] Glu Arg Lys Cys Xaa Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
- [10994] 1 5 10
- [10995] <210> 373
- [10996] <211> 4
- [10997] <212> PRT
- [10998] <213> 人工序列
- [10999] <220>
- [11000] <223> 合成的：铰链的部分
- [11001] <400> 373
- [11002] Pro Val Ala Gly
- [11003] 1

- [11004] <210> 374
[11005] <211> 4
[11006] <212> PRT
[11007] <213> 人工序列
[11008] <220>
[11009] <223> 合成的：铰链的部分
[11010] <400> 374
[11011] Glu Leu Leu Gly
[11012] 1
[11013] <210> 375
[11014] <211> 5
[11015] <212> PRT
[11016] <213> 人工序列
[11017] <220>
[11018] <223> 合成的：铰链的部分
[11019] <400> 375
[11020] Glu Leu Leu Gly Gly
[11021] 1 5
[11022] <210> 376
[11023] <211> 7
[11024] <212> PRT
[11025] <213> 人工序列
[11026] <220>
[11027] <223> 合成的：铰链的部分
[11028] <400> 376
[11029] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[11030] 1 5
[11031] <210> 377
[11032] <211> 4
[11033] <212> PRT
[11034] <213> 人工序列
[11035] <220>
[11036] <223> 合成的：铰链的部分
[11037] <400> 377
[11038] Cys Cys Val Glu
[11039] 1
[11040] <210> 378
[11041] <211> 98
[11042] <212> PRT
[11043] <213> 人工序列
[11044] <220>
[11045] <223> 合成的：wt IgG2 CH1结构域

-
- [11088] <223> 合成的：铰链的部分
[11089] <400> 380
[11090] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[11091] 1 5

抗-CD73 CD73.4-1 VH

V区段: VH3 / 3-33
 D区段: D6 / 6-13
 J区段: JH3 / 3

```

1   Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S
    CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC

52  L R L S C A A S G G F T F S CDR1
    CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG
                                     N Y G M
                                     A V I

103 H W V R Q A P G K G L E W V A CDR2
    CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA
                                     V I

154 L Y D G S N K Y Y P D S V K G R F
    TTG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT CCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
    ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

256 L R A E D T A V Y Y C A R CDR3
    CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGC GGC AGC AGC
                                     G S S
                                     S S

307 W Y P D S F D I W G Q G T M V T V
    TGG TAC CCT GAT TCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGA ACA ATG GTC ACC GTC

358 S S
    TCT TCA
    
```

图1A

抗-CD73 CD73.4-1 VK

V区段: VK3 / L20
 J区段: JK4 / 4

```

1   E I V L T Q S P A T L S L S P G E
    GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

52  R A T L S C C R A S Q G V S S Y L A
    AGA GCC ACC CTC TCC TGC TGC AGG GCC AGT CAG GGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC

103 W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A
    TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA

154 S N R A T G I P A R F S G S G P G
    TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGC CCT GGG

205 T D F T L T I S S L E P E D F A V
    ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT

256 Y C Q Q R S N W H L T F G G G T
    TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG CAT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
    AAG GTG GAG ATC AAA
    
```

图1B

抗-CD73 CD73.4-2 VH

VH段: VH3 / 3-33
 DH段: D6 / 6-13
 JH段: JH3 / 3

```

1   Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S
    CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC

52  L R L S C A A S G G F T F S CDR1
    CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG
                                     N Y G M
                                     A V I

103 H W V R Q A P G K G L E W V A CDR2
    CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA
                                     V I

154 L Y D G S N K Y Y P D S V K G R F
    TTG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT CCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
    ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

256 L R A E D T A V Y Y C A R CDR3
    CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGC GGC AGC AGC
                                     G G S S
                                     S S

307 W Y P D S F D I W G Q G T M V T V
    TGG TAC CCT GAT TCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGA ACA ATG GTC ACC GTC

358 S S
    TCT TCA
    
```

图2A

抗-CD73 CD73.4-2 VK

V区段: VK1 / L15
 J区段: JK4 / 4

```

1   D I Q M T Q S P S L S A S V G D
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T I T C TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC
    CDR1
    R A S Q G I S S W L A
    AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA
    CDR2
    S S L Q S G V P S R F S G S G
    TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

154 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

205 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC
    CDR3
    K V E I K
    AAG GTG GAG ATC AAA
    
```

图2B

抗-CD73 11F11-1 VH

VH段: VH3 / 3-33
 DH段: D6 / 6-13
 JH段: JH3 / 3

```

1   Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S
    CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC

52  L R L S C A T S G G F T F S CDR1
    CTG AGA CTC TCC TGT GCA ACG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG
                                     Y G M

103 H W V R Q A P G K G L E W V A CDR2
    CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA
                                     V I

154 L Y D G S N K Y Y P D S V K G R F
    TTG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT CCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
    ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

256 L R A E D T A V Y Y C A R CDR3
    CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGC GGC AGC AGC
                                     G S S

307 W Y P D S F D I W G Q G T M V T V
    TGG TAC CCT GAT TCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGA ACA ATG GTC ACC GTC

358 S S
    TCT TCA
    
```

图3A

抗-CD73 11F11-1 VK

VH段: VK3 / L20
 JH段: JK4 / 4

```

1   E I V L T Q S P A T L S L S P G E
    GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

52  R A T L S C T G A S Q G V S S Y L A
    AGA GCC ACC CTC TCC TGC TGC AGG GCC AGT CAG GGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC

103 W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A
    TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA

154 S N R A T G I P A R F S G S G P G
    TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGC CCT GGG

205 T D F T L T I S S L E P E D F A V
    ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT

256 Y Y C Q R S N W H L T F G G T
    TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG CAT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
    AAG GTG GAG ATC AAA
    
```

3B

抗-CD73 11F11-2 VH

VH段: VH3 / 3-33
DH段: D6 / 6-13
JH段: JH3 / 3

1 Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S
 CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC

52 L R L S C A T S G G F T F S CDR1
 CTG AGA CTC TCC TGT GCA ACG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG
CDR2
 H W V R Q A P G K G L E W V A V I
 CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA

103 L Y D G S N K Y Y P D S V K G R F
 TTG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT CCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

154 T I S R D N S K N T L Y L Q M N S
 ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC

205 L R A E D T A V Y Y C A R CDR3
 CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGC GGC AGC AGC

256 W Y P D S F D I W G Q G T M V T V
 TGG TAC CCT GAT TCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGA ACA ATG GTC ACC GTC

307 S S
 TCT TCA

358

图4A

抗-CD73 11F11-2 VK

V区段: VK1 / L15
 J区段: JK4 / 4

```

1   D I Q M T Q S P S L S A S V G D
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T I T C TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC
    CDR1
    R A S Q G I S S W L A
    AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA
    CDR2
    S S L Q S G V P S R F S G S G
    TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

154 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

205 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
    AAG GTG GAG ATC AAA
    CDR3
    Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC
    
```

图4B

抗-CD73 4C3-1 VH

VH段: VH3 / 3-09
 DH段: D3 / 3-9
 JH段: JH4 / 4

```

1      E V Q L V E S G G L V Q P G R S
      GAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGC AGG TCC

52     L R L S C A A S G G F T F D CDR1
      CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ATG
      CDR2
103    H W V R Q A P G K G L E W V S CDR2
      CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GGC CTG GAG TGG GTC TCA GGT ATT

154    S W K S G S I G Y A D S V K G R F
      AGT TGG AAG AGT GGT AGC ATA GGC TAT GCG GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

205    T I S R D N A K N S L Y L Q M N S
      ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256    L R A E D T A L Y Y C V K CDR3
      CTG AGA GCT GAG GAC ACG GCC TTT TAT TAC TGT GTA AAA GGG TAT TAC GTT

307    I L T G L D Y W G Q G T L V T V S
      ATT TTG ACT GGC CTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC

358    S
      TCA
    
```

图5A

抗-CD73 4C3-1 VK

V区段: VK3 / A27
 J区段: JK4 / 4

```

1   E I V L T Q S P G T L S L S P G E
    GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

52  R A T L S C C R A S Q S V S S Y L
    AGA GCC ACC CTC TCC TGC TGG AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC ... TAC TTA

103 A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G
    GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC ATC TAT GGT

154 A S S R A T G I P D R F S G S
    GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

205 G T D F T L T I S R L E P E D F A
    GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

256 V Y Y C Q Q Y G S S P L T F G G
    GTG TAT TAC TGT CAG CAG TAT GGT AGC TCA CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG

307 T K V E I K
    ACC AAG GTG GAG ATC AAA
    
```

CDR1

CDR2

CDR3

图5B

抗-CD73 4C3-2 VH

VH段: VH3 / 3-09
 DH段: D3 / 3-9
 JH段: JH4 / 4

```

1   E V Q L V E S G G L V Q P G R S
    GAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGC AGG TCC

52  L R L S C A A S G G F T F D CDR1
    CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ATG
                                     -D Y A M

103 H W V R Q A P G K G L E W V S CDR2
    CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GGC CTG GAG TGG GTC TCA GGT ATT
                                     -G I

154 S W K S G S I G Y A D S V K G R F
    AGT TGG AAG AGT GGT AGC ATA GGC TAT GCG GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N A K N S L Y L Q M N S
    ACC ATC TCC AGA GAC AAC AAC GGC AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256 L R A E D T A L Y Y C V K CDR3
    CTG AGA GCT GAG GAC ACG GCC TTTG TAT TAC TGT GTA AAA GGG TAT TAC GTT
                                     -G Y Y V

307 I L T G L D Y W G Q G T L V T V S
    ATT TTG ACT GGC CTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC

358 S
    TCA
    
```

图6A

抗-CD73 4C3-2 VK

V_H段: VK1 / L15
 J_H段: JK1 / 1

```

1   D I Q M T Q S P S L S A S V G D
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T F T C C R A S Q G I S S W L A
    AGA GTC ACC TTC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q Q S G V P S R F S G S G
    TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P P T F G Q G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CCA ACG TTC GGC CAG GGG ACC

307 K V E I K
    AAG GTG GAA ATC AAA
    
```

CDR1

CDR2

CDR3

图6B

抗-CD73 4C3-3 VH

VH段: VH3 / 3-09
 DH段: D3 / 3-9
 JH段: JH4 / 4

```

1   E V Q L V E S G G L V Q P G R S
    GAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT GGC AGG TCC

52  L R L S C A A S G G F T F D Y A M
    CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ATG
    CDR1

103 H W V R Q A P G K G L E W V S G I
    CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GGC CTG GAG TGG GTC TCA GGT ATT
    CDR2

154 S W K S G S I G Y A D S V K G R F
    AGT TGG AAG AGT GGT AGC ATA GGC TAT GCG GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N A K N S L Y L Q M N S
    ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256 L R A E D T A L Y Y C V K Y Y V
    CTG AGA GCT GAG GAC ACG GCC TTG TAT TAC TGT GTA AAA GGG TAT TAC GTT
    CDR3

307 I L T G L D Y W G Q G T L V T V S
    ATT TTG ACT GGC CTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC

358 S
    TCA
    
```

图7A

抗-CD73 4C3-3 VK

V区段: VK1 / L15
 J区段: JK1 / 1

```

1   D I Q M T Q S P S L S A S V G D
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T F T C C R A S Q G I S S W L A
    AGA GTC ACC TTC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC
    CDR1
103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA
    CDR2
154 S S L Q S G V P S R F S G S G S G
    TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P P T F G Q G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CCA ACG TTC GGC CAA GGG ACC
    CDR3
307 K V E I K
    AAG GTG GAA ATC AAA
    
```

图7B

抗-CD73 4D4-1 VH

VH段: VH3 / 3-33
 DH段: D6 / 6-13
 JH段: JH3 / 3

1 Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S
 CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC

52 L R L S C A A S G G F T F S N Y G M
 CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG
 CDR1

103 H W V R Q A P G K G L E W V A V I
 CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA
 CDR2

154 W Y D E S N K Y Y A D S V K G R F
 TGG TAT GAT GAA AGT AAT AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N S K N T L F L Q M N S
 ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TTT CTG CAA ATG AAC AGC

256 L R A E D T A V Y Y C A R G Y N S
 CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAT TGT GCG AGA GGG TAT AAC AGC
 CDR3

307 R W Y P D A F D I W G Q G T M V T
 AGG TGG TAC CCT GAT GCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGG ACA ATG GTC ACC

358 V S S
 GTC TCT TCA

8A

抗-CD73 4D4-1 VK

V区段: VK1 / L15
 J区段: JK4 / 4

```

1   D I Q M T Q S P S L S A S V G D
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T I T C C R A S Q G I S S W L A
    AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q S G V P S R F S G S G S G
    TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
    AAG GTG GAG ATC AAA
    
```

CDR1

CDR2

CDR3

图8B

抗-CD73 10D2-1 VH

VH段: VH3 / 3-33
 DH段: D6 / 6-13
 JH段: JH6 / 6

```

1   Q V Q Q L V E S G G G V V Q P G R S
    CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC

52  L R L S C A A S G G F T F S CDR1
    CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC CTG
                                     N Y G L
                                     V A V I

103 H W V R Q A P G K G L E W V A CDR2
    CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGC CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA
                                     V A V I

154 R Y D G S N K Y Y A D S V K G R F
    CGG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N S K N T L Y L Q M S S
    ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AGC AGC

256 L R A E D T A V Y Y C A R CDR3
    CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGG GGC GGC AGC AGC
                                     G G S S
                                     S S S S

307 W Y P D G L D V W G Q G T V T V
    TGG TAC CCG GAC GGT TTG GAC GTC TGG GGC CAA GGC ACC ACG GTC ACC GTC

358 S S
    TCC TCA
    
```

图9A

抗-CD73 10D2-1 VK

V区段: VK1 / L18
 J区段: JK4 / 4

```

1   A I Q L T Q S P S S L S A S V G D
    GCC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T I T C CDR1 A S Q G I S S A L A
    AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG GGC ATT AGC AGT GCT TTA GCC

103 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCT CCT AAG CTC CTG ATC TAT GAT GCC

154 S S L E S G V P S R F S G S G
    TCC AGT TTG GAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q F N S Y P T F G G G T K
    TAT TAC TGT CAA CAG TTT AAT AGT TAC CCC ACT TTC GGC GGA GGG ACC AAG

307 V E I K
    GTG GAG ATC AAA
    
```

图9B

抗-CD73 10D2-2 VH

VH段: VH3 / 3-33
 DH段: D6 / 6-13
 JH段: JH6 / 6

```

1      Q V Q L V E S G G V Q P G R S
      CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC

52     L R L S C A A S G G F T F S CDR1
      CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC CTG
      CDR2
103    H W V R Q A P G K G L E W V A V I
      CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGC CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA

154    R Y D G S N K Y Y A D S V K G R F
      CGG TAT GAT GGA AGT AAT AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205    T I S R D N S K N T L Y L Q M S S
      ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AGC AGC

256    L R A E D T A V Y Y C A R CDR3
      CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGG GGC GGC AGC AGC

307    W Y P D G L D V W G Q G T T V T V
      TGG TAC CCG GAC GGT TTG GAC GTC TGG GGC CAA GGC ACC ACG GTC ACC GTC

358    S S
      TCC TCA
    
```

图10A

抗-CD73 10D2-2 VK

V_H段: VK1 / L15
 J_H段: JK4 / 4

```

1   D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T I T C TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC
    CDR1
    R A S Q G I S S W L A
    AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA
    CDR2
    S S L Q S G V P S R F S G S G
    TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

154 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

205 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
    AAG GTG GAG ATC AAA
    CDR3
    Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC
    K V E I K
    AAG GTG GAG ATC AAA
    
```

图10B

抗-CD73 11A6-1 VH

VH段:
D3段:
JH4段:

VH3 / 3-09
D3 / 3-9
JH4 / 4

```

1      E V Q L V E S G G N L V Q P G R S
      GAA GTG CAG CTG GTG GAA TCT GGG GGA AAC TTG GTA CAG CCT GGC AGG TCC

52     L R L S C A A S G F T F D CDR1
      CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ATG

103    H W V R Q A A P G K G L E W V S CDR2
      CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GGC CTG GAG TGG GTC TCA GGT ATT

154    S W N N N D I G Y A D S V K G R F
      AGT TGG AAT AAT AAT GAC ATA GGC TAT GCG GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

205    I I S R D N A K N S L Y L Q M N S
      ATC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256    L R P E D T A L Y Y C V K CDR3
      CTG AGA CCT GAG GAC ACG GCC TTG TAT TAT TGT GTA AAA GGT TAT TAC GTT

307    I L T G L D Y W G Q G T P V T V S
      ATT TTG ACT GGT CTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CCG GTC ACC GTC TCC

358    S
      TCA
    
```

图11A

抗-CD73 11A6-1 VK

V_H段: VK1 / L15
 J_H段: JK4 / 4

```

1   D I Q M T Q S P S L S A S V G D
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T I T C T R A S Q G I S S W L A
    AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q S G V P S R F S G S G
    TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCG CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
    AAG GTG GAG ATC AAA
    
```

图11B

抗-CD73 24H2-1 VH

VH段: VH3 / 3-33
 DH段: D6 / 6-13
 JH段: JH3 / 3

```

1   Q V Q L V E S G G G V V Q P G R S
    CAG GTG CAA CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC GTG GTC CAG CCT GGG AGG TCC

52  L R L S C A A S G G F T F S CDR1
    CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCG TCT GGA TTC ACC TTC AGT AAC TAT GGC ATG
                                     N Y G M
                                     A V I

103 H W V R Q A P G K G L E W V A CDR2
    CAC TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGC AAG GGG CTG GAG TGG GTG GCA GTT ATA
                                     V I

154 W Y D G G N K Y Y A D S V K G R F
    TGG TAT GAT GGA GGT AAT AAA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N S K N T L F L Q M N S
    ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCC AAG AAC ACG CTG TTT CTG CAA ATG AAC AGC

256 L R A E D T A V Y Y C A R CDR3
    CTG AGA GCC GAA GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA GGG GGC AGC AGC
                                     G S S
                                     S S

307 W Y P D A F D I W G Q G T M V T V
    TGG TAC CCT GAT GCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGC ACA ATG GTC ACC GTC

358 S S
    TCT TCA
    
```

图12A

抗-CD73 24H2-1 VK

V_H段: VK1 / L15
 J_H段: JK4 / 4

```

1   D I Q M T Q S P S L S A S V G D
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T I T C T R A S Q G I S S W L A
    AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA

154 S S L Q S G V P S R F S G S G
    TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y N S Y P L T F G G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CTC ACT TTC GGC GGA GGG ACC

307 K V E I K
    AAG GTG GAG ATC AAA
    
```

图12B

抗-CD73 5F8-1 VH

VH段: VH3 / 3-74
 DH段: D6 / 6-19
 JH段: JH4 / 4

```

1   E V Q L V E S G G L V Q P G S
    GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCC GGG GGA GGC TTA GTT CAG CCT GGG GGG TCC

52  L R L S C A A S G F T F S S Y W M
    CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TAC TGG ATG
                                CDR1

103 H W V R Q A P G K G L V W V S R I
    CAC TGG GTC CGC CAA GCT CCA GGG AAG GGG CTG GTG TGG GTC TCA CGT ATT
                                CDR2

154 I S D G S S T G Y A D S V K G R F
    ATT AGT GAT GGG AGT AGC ACA GGT TAC GCG GAT TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N A K N T L Y L Q M N S
    ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256 L R A E D T A V Y Y C A R E F S S
    CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA GAG TTT AGC AGT
                                CDR3

307 G W Y F D Y W G Q G T L V T V S S
    GGC TGG TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA
    
```

图13A

抗-CD73 5F8-1 VK

V区段: VK1 / L18
 J区段: JK1 / 1

```

1   A I Q L T Q S P S L S A S V G D
    GCC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TCC CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T I T C C R A S Q G I S S A L A
    AGA GTC ACC ATC ACT TGC CGG GCA AGT CAG GGC ATT AGC AGT GCT TTA GCC

103 W Y Q Q K P G K A P K L L I Y D A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GGG AAA GCT CCT AAG CTC CTG ATC TAT GAT GCC

154 S S L E S G V P S R F S G S G
    TCC AGT TTG GAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q F S S Y P R T F G Q G T
    TAT TAC TGT CAA CAG TTT AGT AGT TAC CCT CGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC

307 K V E I K
    AAG GTG GAA ATC AAA
    
```

图13B

抗-CD73 5F8-2 VH

VH段: VH3 / 3-74
 DH段: D6 / 6-19
 JH段: JH4 / 4

```

1   E V Q L V E S G G G L V Q P G S
    GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCC GGG GGA GGC TTA GTT CAG CCT GGG GGG TCC

52  L R L S C A A S G G F T F S S Y W M
    CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TAC TGG ATG
    CDR1

103 H W V R Q A A P G K G L V W V S R I
    CAC TGG GTC CGC CAA GCT CCA GGG AAG GGG CTG GTG TGG GTC TCA CGT ATT
    CDR2

154 I S D G S S T G Y A D S V K G R F
    ATT AGT GAT GGG AGT AGC ACA GGT TAC GCG GAT TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N A K N T L Y L Q M N S
    ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256 L R A E D T A V Y Y C A R E F S S
    CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA GAG TTT AGC AGT
    CDR3

307 G W Y F D Y W G Q G T L V T V S S
    GGC TGG TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA
    
```

图14A

抗-CD73 5F8-2 VK

V区段: VK1 / L15
 J区段: JK1 / 1

```

1   D I Q M T Q S P S L S A S V G D
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T I T C TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC
    CDR1
    R A S Q G I S S W L A
    AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG GGT ATT AGC AGC TGG TTA GCC

103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA
    CDR2
    S S L Q S G V P S R F S G S G
    TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

154 T G F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GGT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

205 Y Y C Q Q Y N S Y P R T F G Q G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT AAT AGT TAC CCT CGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC

307 K V E I K
    AAG GTG GAA ATC AAA
    
```

图14B

抗-CD73 5F8-3 VH

V区段: VH3 / 3-74
 D区段: D6 / 6-19
 J区段: JH4 / 4

```

1      E V Q L V E S G G L V Q P G G S
      GAG GTG CAG CTG GTG GAG TCC GGG GGA GGC TTA GTT CAG CCT GGG GGG TCC

      L R L S C A A S G G F T F S S Y W M
      CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TAC TGG ATG
      CDR1

103   H W V R Q A P G K G L V W V S R I
      CAC TGG GTC CGC CAA GCT CCA GGG AAG GGG CTG GTG TGG GTC TCA CGT ATT
      CDR2

154   I S D G S S T G Y A D S V K G R F
      ATT AGT GAT GGG AGT AGC ACA GGT TAC GCG GAT TCC GTG AAG GGC CGA TTC

205   T I S R D N A K N T L Y L Q M N S
      ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256   L R A E D T A V Y Y C A R E F S S
      CTG AGA GCC GAG GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA GAG TTT AGC AGT
      CDR3

307   G W Y F D Y W G Q G T L V T V S S
      GGC TGG TAC TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCC TCA
    
```

图15A

抗-CD73 5F8-3 VK

V区段: VK3 / L6
 J区段: JK1 / 1

```

1   E I V L T Q S P A T L S L S P G E
    GAA ATT GTG TTG ACA CAG TCT CCA GCC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

52  R A T L S C T R A S Q S V S S Y L A
    AGA GCC ACC CTC TCC TGC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC TAC TTA GCC

103 W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y D A
    TGG TAC CAA CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GAT GCA

154 S N R A T G I P A R F S G S G S G
    TCC AAC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GCC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT GGG

205 T D F T L T I S S L E P E D F A V
    ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTA GAG CCT GAA GAT TTT GCA GTT

256 Y Y C Q Q R S N W W T F G Q G T K
    TAT TAC TGT CAG CAG CGT AGC AAC TGG TGG ACG TTC GGC CAA GGG ACC AAG

307 V E I K
    GTG GAA ATC AAA
    
```

图15B

抗-CD73 6E11-1 VH

VH段: VH3 / 3-09
 DH段: D6 / 6-13
 JH段: JH4 / 4

```

1   E V Q L V E S G G A L V Q P G R S
    GAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GCC TTG GTA CAG CCT GGC AGG TCC

52  L R L S C A A S G G F T F D CDR1 Y A M
    CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ATG

103 H W V R Q A P G K G L E W V S CDR2 G I
    CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GGC CTG GAG TGG GTC TCA GGT ATT

154 T W N S G G I G Y A D S V K G R F
    ACT TGG AAT AGT GGT GGC ATA GGC TAC GCG GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

205 T I S R D N A K N S L Y L Q M N S
    ACC ATC TCC AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256 L R A E D T A L Y Y C A K CDR3 D R Y Y
    CTG AGA GCT GAG GAC ACG GCC TTG TAT TAC TGT GCA AAA GAT AGG TAT TAC

307 S S W L L L F D N W G Q G I L V T V
    AGC AGT TGG CTC CTC TTT GAC AAC TGG GGC CAG GGA ATT CTG GTC ACC GTC

358 S S
    TCC TCA
    
```

图16A

抗-CD73 6E11-1 VK

V区段: VK3 / A27
 J区段: JK3 / 3

```

1   E I V L T Q S P G T L S L S P G E
    GAA ATT GTG TTG ACG CAG TCT CCA GGC ACC CTG TCT TTG TCT CCA GGG GAA

52  R A T L S C C R A S Q S V S S Y L
    AGA GCC ACC CTC TCC TGC AGG GCC AGT CAG AGT GTT AGC AGC AGC TAC TTA

103 A W Y Q Q K P G Q A P R L L I Y G
    GCC TGG TAC CAG CAG AAA CCT GGC CAG GCT CCC AGG CTC CTC ATC TAT GGT

154 A S S R A T G I P D R F S G S G S
    GCA TCC AGC AGG GCC ACT GGC ATC CCA GAC AGG TTC AGT GGC AGT GGG TCT

205 G T D F T L T I S R L E P E D F A
    GGG ACA GAC TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTT GCA

256 V Y Y C Q H Y G S S F T F G P G T
    GTG TAT TAC TGT CAG CAT TAT GGT AGC TCA TTC ACT TTC GGC CCT GGG ACC

307 K V D I K
    AAA GTG GAT ATC AAA
    
```

图16B

抗-CD73 7A11-1 VH

VH段: VH3 / 3-09
 DH段: D3 / 3-10
 JH段: JH4 / 4

```

1      E V Q L V E S G G G L V Q T G R S
      GAA GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG ACT GGC AGG TCC

52     L R L S C A A S G F T F D Y A M
      CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTT GAT GAT TAT GCC ATG

103    H W V R Q A P G K G L E W V S D I
      CAC TGG GTC CGG CAA GCT CCA GGG AAG GGC CTG GAG TGG GTC TCA GAT ATT

154    S W N S D I I G Y A D S V K G R F
      AGT TGG AAT AGT GAT ATT ATA GGC TAT GCG GAC TCT GTG AAG GGC CGA TTC

205    T I S R D N A K N S L Y L Q M N S
      ACC ATC TCT AGA GAC AAC GCC AAG AAC TCC CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGT

256    L R A E D T A L Y Y C A K D I Y G
      CTG AGA GCT GAG GAC ACG GCC TTG TAT TAC TGT GCA AAA GAT ATT TAT GGT

307    S G S S F F D Y W G Q G I L V T V
      TCG GGG AGT TCT TTT TTT GAC TAC TGG GGC CAG GGA ATC CTG GTC ACC GTC

358    S S
      TCC TCA
    
```

图17A

抗-CD73 7A11-1 VK

V区段: VK1 / L15
 J区段: JK5 / 5

```

1   D I Q M T Q S P S S L S A S V G D
    GAC ATC CAG ATG ACC CAG TCT CCA TCC TCA CTG TCT GCA TCT GTA GGA GAC

52  R V T I T C C R A S Q Y I S S W L A
    AGA GTC ACC ATC ACT TGT CGG GCG AGT CAG TAT ATT AGC AGC TGG TTA GCC
    CDR1
103 W Y Q Q K P E K A P K S L I Y A A
    TGG TAT CAG CAG AAA CCA GAG AAA GCC CCT AAG TCC CTG ATC TAT GCT GCA
    CDR2
154 S S L Q S G V P S R F S G S G S G
    TCC AGT TTG CAA AGT GGG GTC CCA TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG

205 T D F T L T I S S L Q P E D F A T
    ACA GAT TTC ACT CTC ACC ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT

256 Y Y C Q Q Y H S Y P P T F G Q G T
    TAT TAC TGC CAA CAG TAT CAT AGT TAC CCT CCC ACC TTC GGC CAA GGG ACA
    CDR3
307 R L E I K
    CGA CTG GAG ATT AAA
    
```

图17B

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA[]SGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVILYDGSNKYYYPDSVKGRFTISR
 DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSSWYPDSFDIWGQGMVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVVDHKPSNTKVDK
 TVERK[]CVCPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
 PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP[]IEKTISKAKGQPREPQVYTYLPPSREEMTKNQ
 VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHN
 HYTQKSLSPG

No underline: VH
 CDR1, 2 and 3
 CH1
 Hinge
 CH2
 CH3

图18

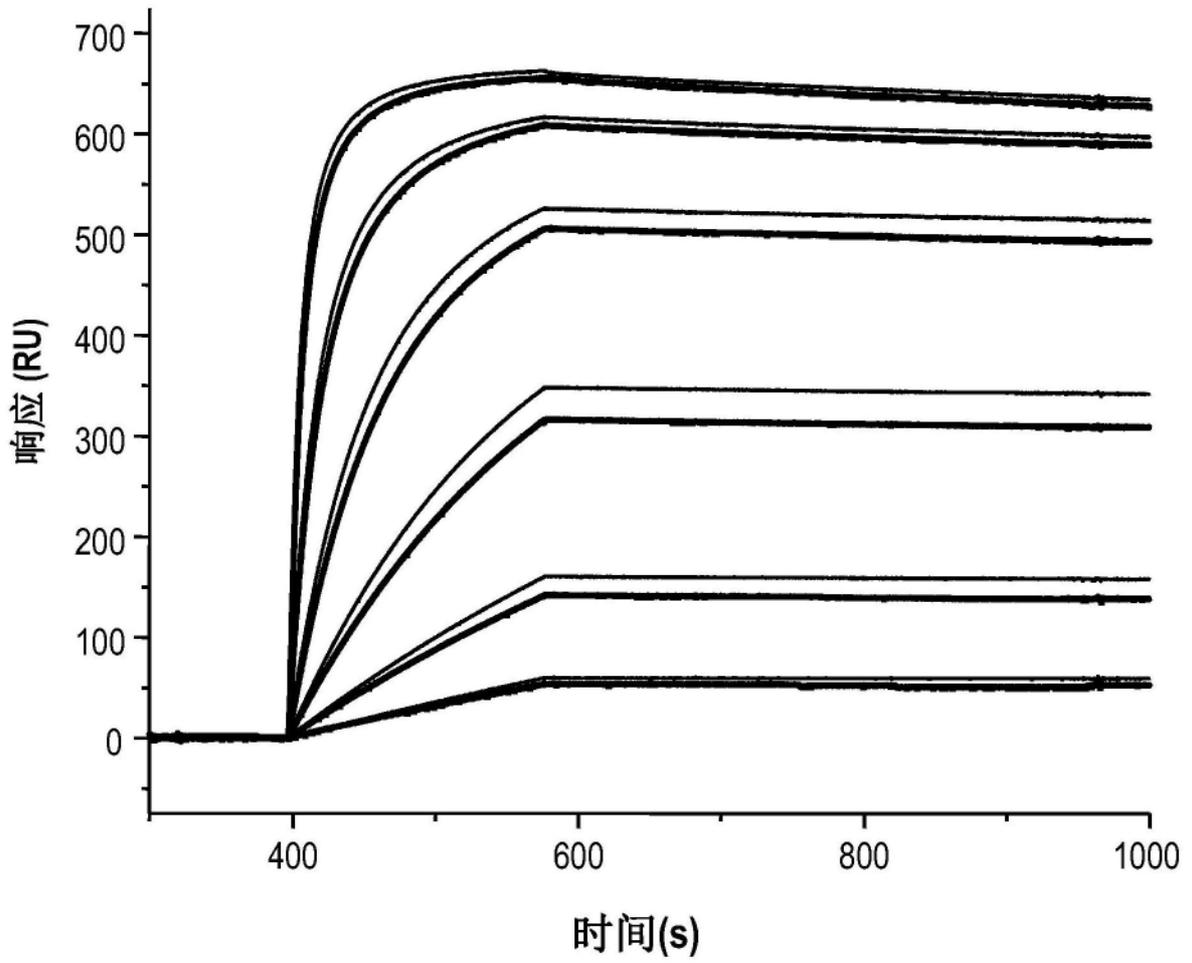


图19

	ng/mL	20000	3333.33	555.56	92.59	15.43	2.57	0.43	0.07	Kd (ng/mL)
F3713.11F11.F3.A4		36600	29700	27400	12100	4828	2253	1293	788	188.18
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f		36900	33400	32800	15600	5598	2272	1505	822	126.85
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2		35700	31200	29600	13000	5860	2310	1316	843	162.27
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		36500	31300	30000	13600	5143	2383	1192	708	156.46
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2		37400	32000	30500	19800	8250	3176	1810	1148	82.57
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		37700	32000	29700	18500	7275	2858	1732	1076	96.41
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f		36000	32400	31300	18800	7315	3104	1633	793	85.00
未染色的		-8.27								
仅二抗		30.3								

Calu6 CD73 humab 结合

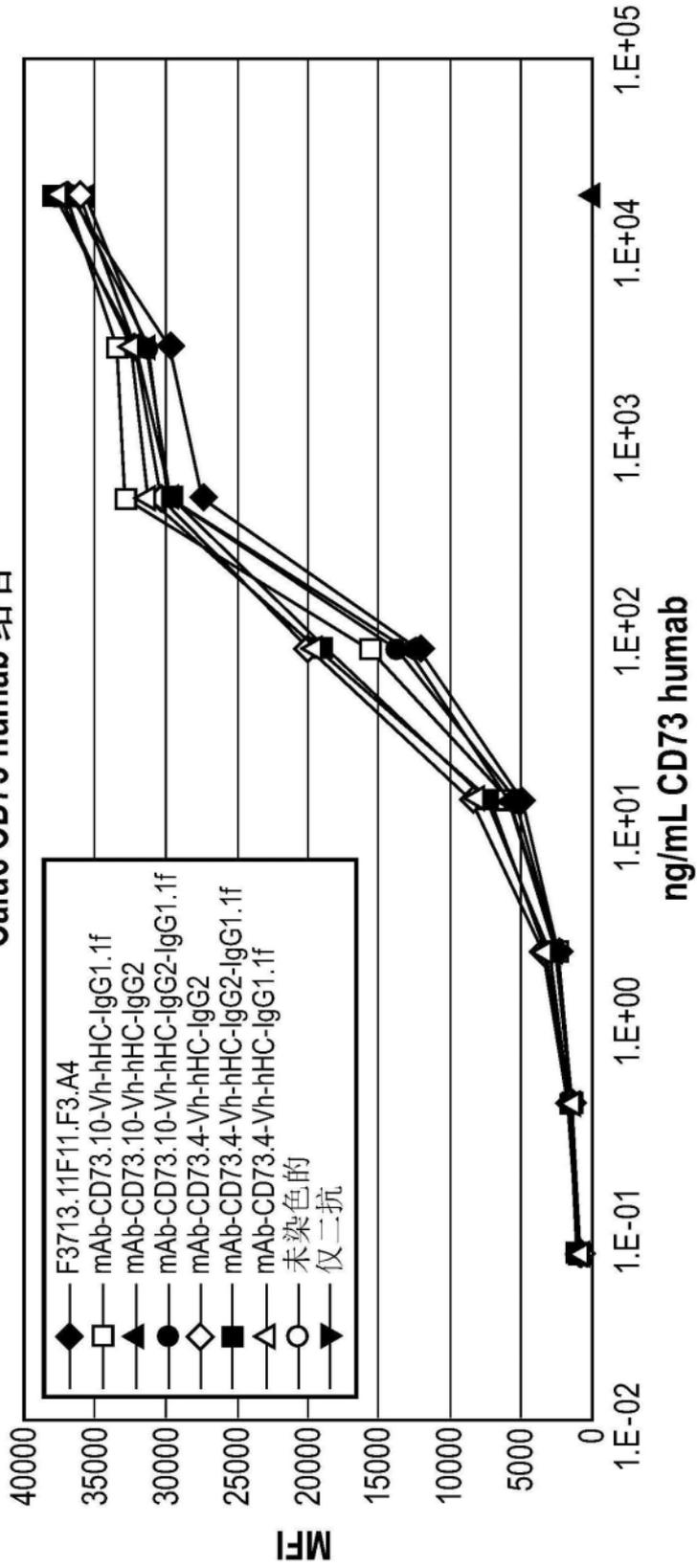


图20A1

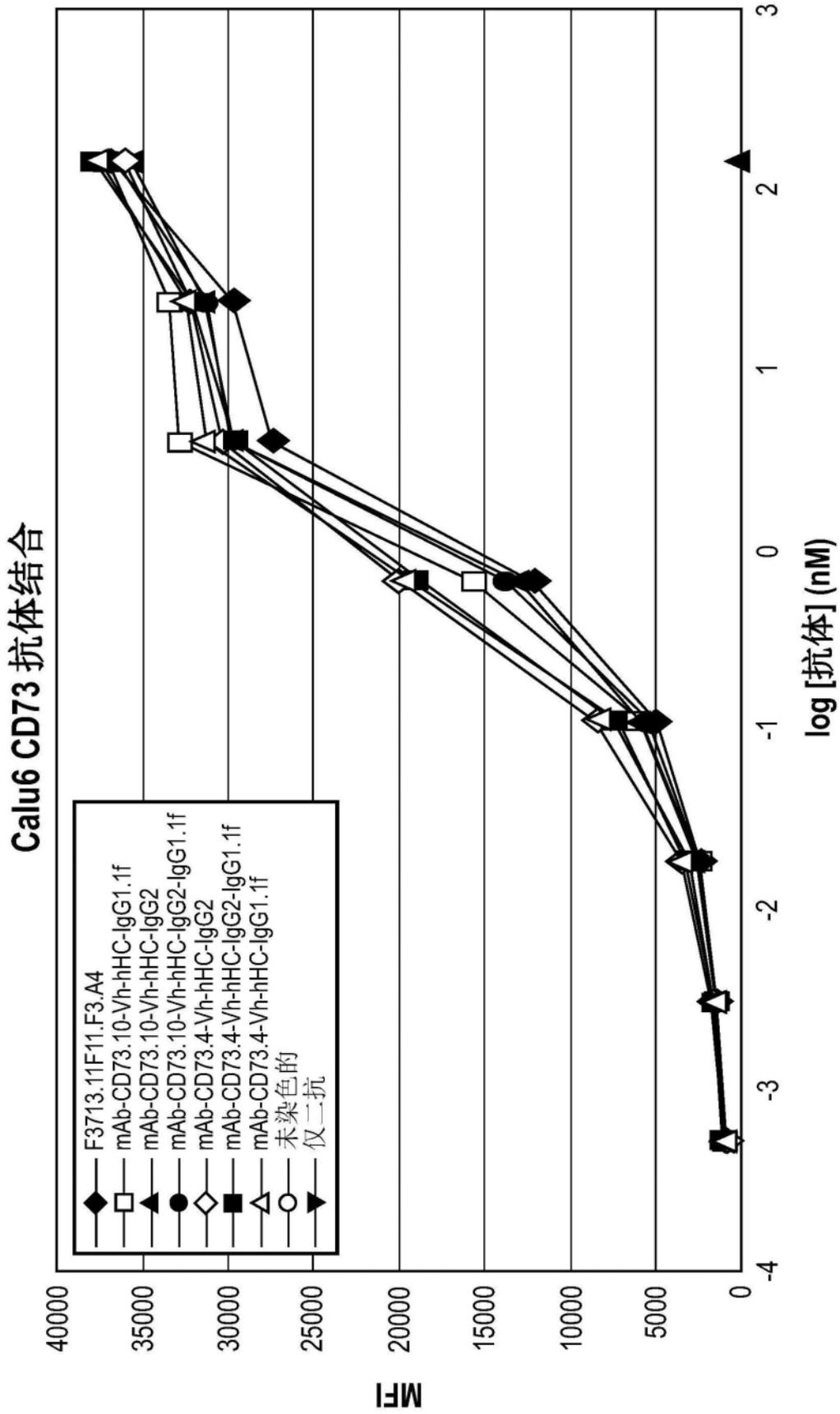


图20A2

	ng/mL	20000	3333.33	555.56	92.59	15.43	2.57	0.43	0.07
F3713.11F11.F3.A4		96.2	37.6	29.7	30.2	31.3	20.9	30.7	23.1
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f		59.2	33.5	30.4	29.1	25.6	20	25.4	20.8
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2		58.1	27.8	28.2	31.4	31	20.5	23.8	21.4
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		59.6	35.5	29.1	23.2	29.5	23.6	23.9	23.2
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2		132	40.9	35.7	25.9	29	20.8	26	18.6
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		129	36.5	23.8	24.7	23.1	19.2	26.4	21.9
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f		96.6	48.1	28.4	28.3	28.2	25.3	25.7	21.4
未染色的		0.378							
仅二抗		39.5							

DMS114 CD73 humab 结合

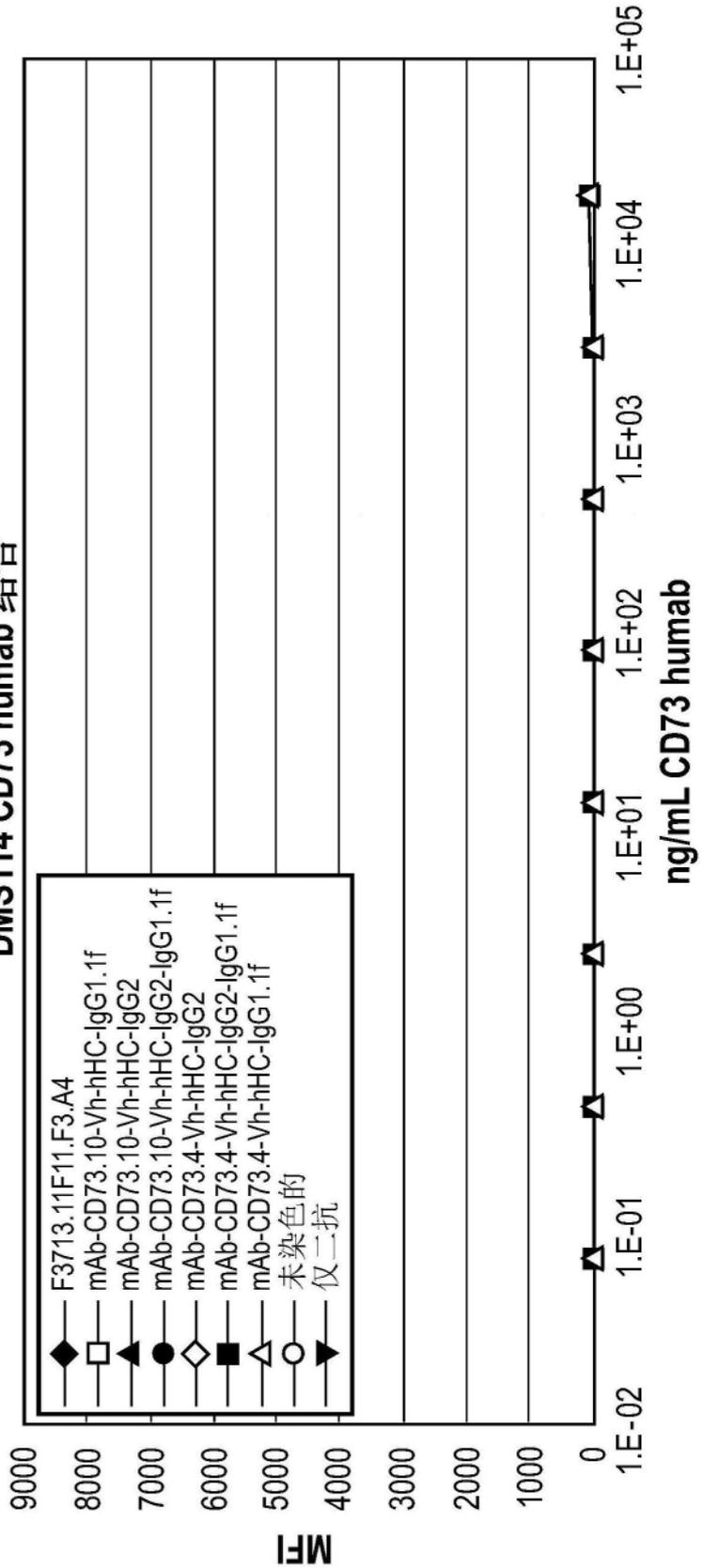


图20B1

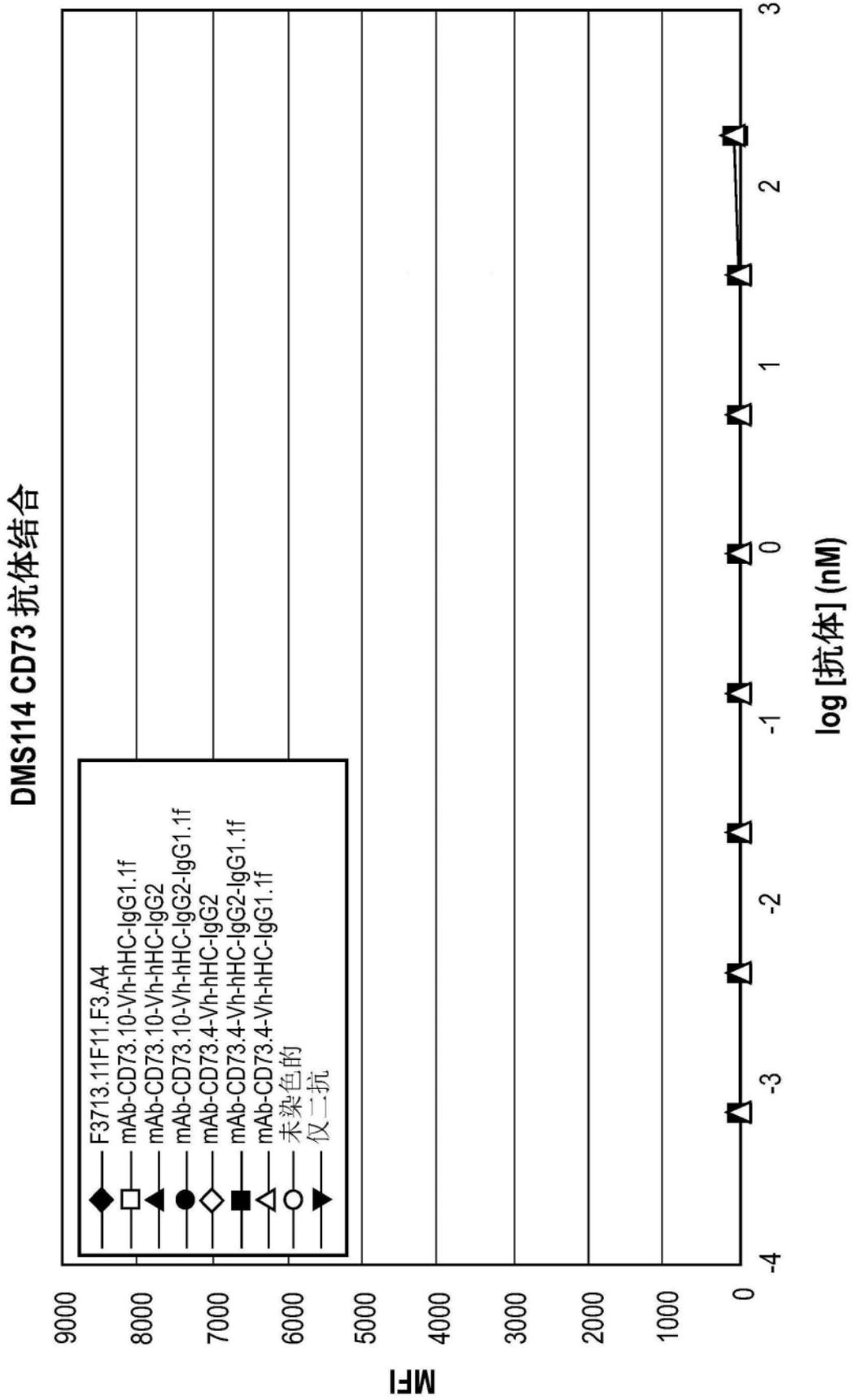


图20B2

	ng/mL	20000	3333.33	555.56	92.59	15.43	2.57	0.43	0.07	Kd (ng/mL)
F3713.11F11.F3.A4		2656	1994	1638	1474	1152	670	342	200	20.73
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f		2159	1802	1738	1594	1054	542	207	129	16.74
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2		2060	1698	1528	1350	775	326	173	118	26.59
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		2101	1690	1529	1336	807	371	193	104	25.69
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2		2814	2092	1804	1644	1420	891	487	289	15.55
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		2753	2072	1755	1573	1426	804	487	255	14.75
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f		2186	1855	1758	1703	1515	816	458	202	7.11
未染色的		4.81								
仅二抗		18.5								

CHO-食蟹猴CD73 CD73 humab 结合

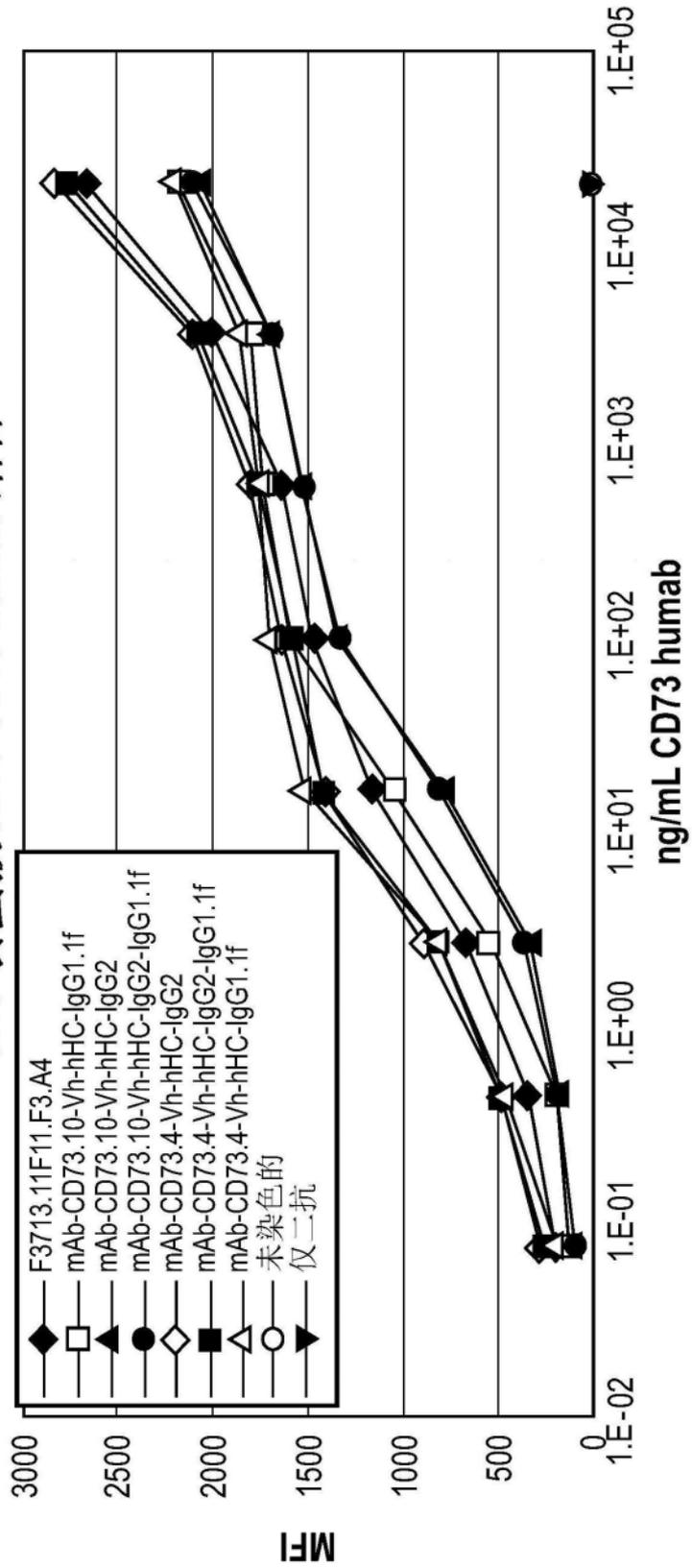


图20C1

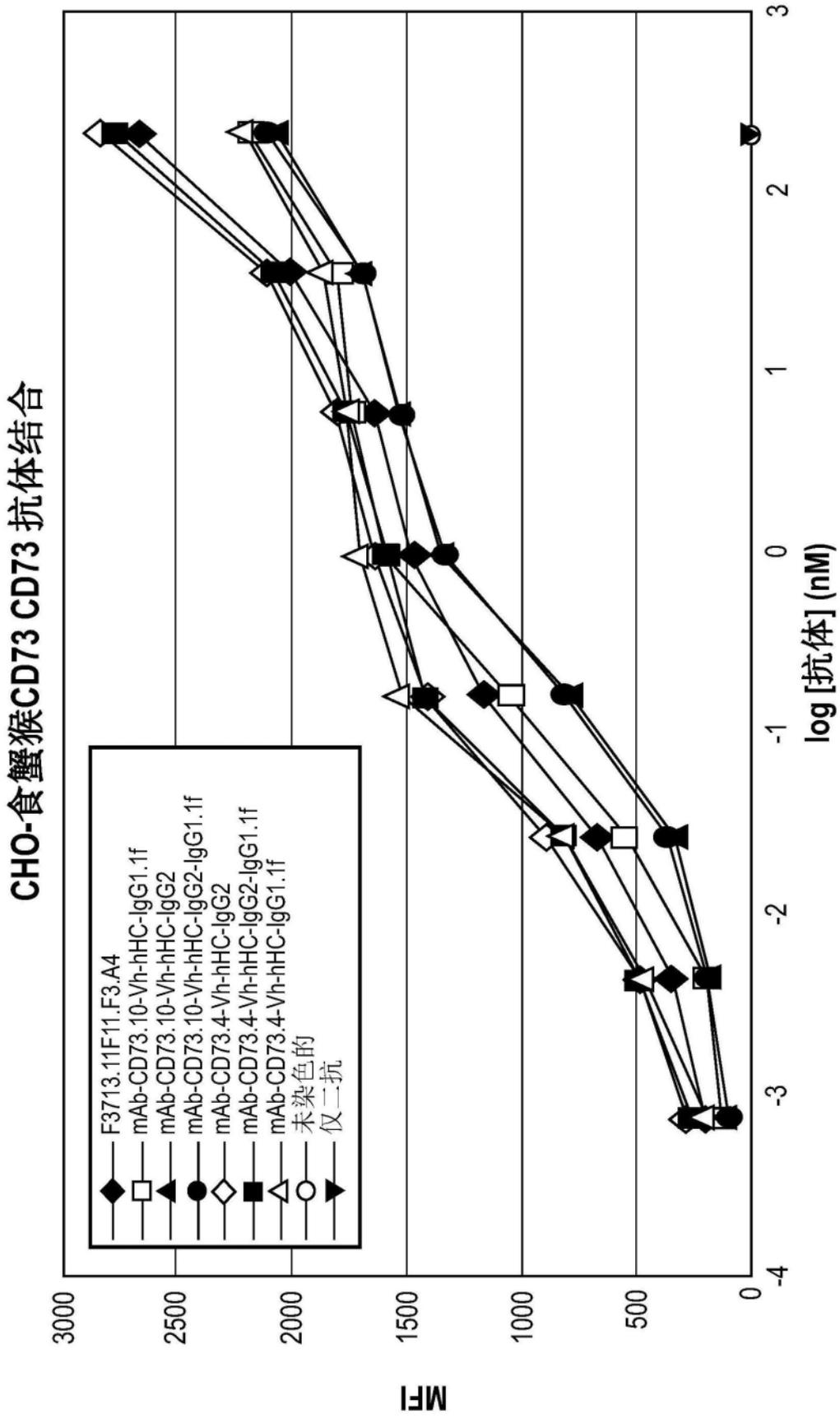


图20C2

	ng/mL	20000	3333.33	555.56	92.59	15.43	2.57	0.43	0.07
F3713.11F11.F3.A4		22.2	15.4	15.9	13.9	14.1	17.3	14.7	17.1
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG1.1f		21.6	20.4	15.4	16.5	12	13.5	10.3	18.9
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2		17.9	12.9	10.5	14	13.9	17.9	15.1	7.57
mAb-CD73.10-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		13	14.7	13.2	14.4	10.9	11.6	14.5	14.9
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2		42.6	15	13.3	9.42	9.74	16.7	11.3	9.5
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG2-IgG1.1f		44.6	10.9	11.7	8.92	7.34	8.08	12.2	12.9
mAb-CD73.4-Vh-hHC-IgG1.1f		17.5	12.5	11.1	14.8	15.6	13.3	7.81	6.31
未染色的		6.85							
仅二抗		12.7							

CHO-K1 CD73 humab 结合

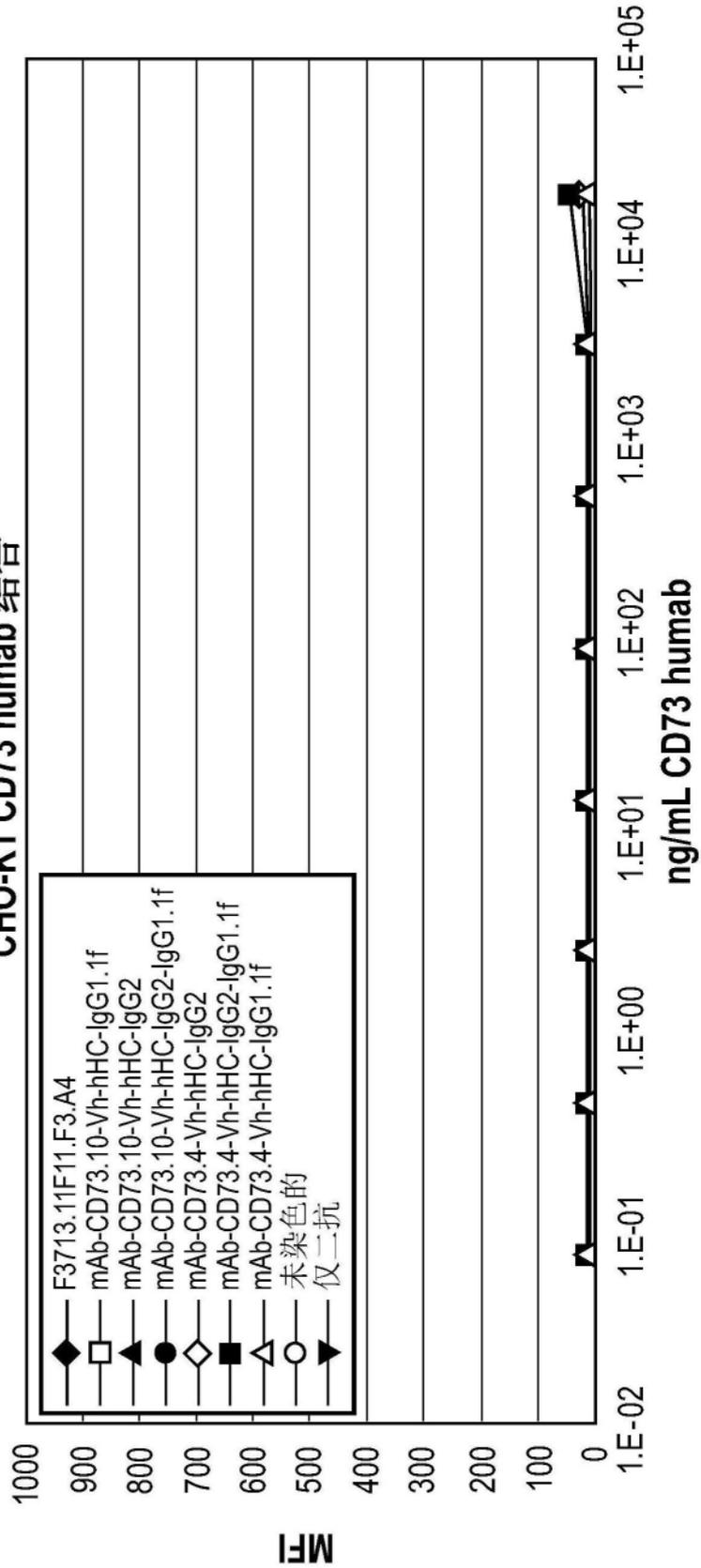


图20D1

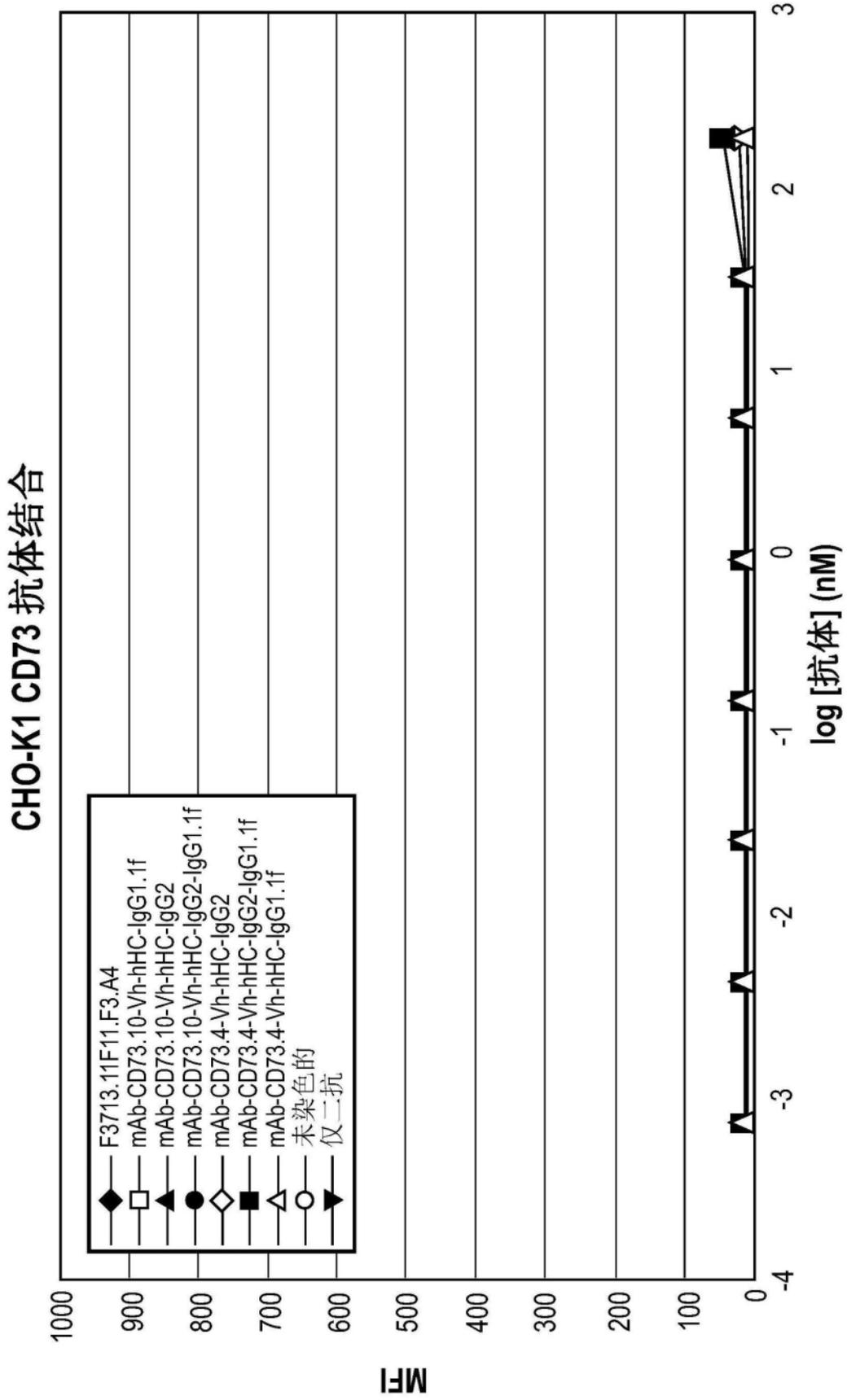


图20D2

对人T细胞的结合

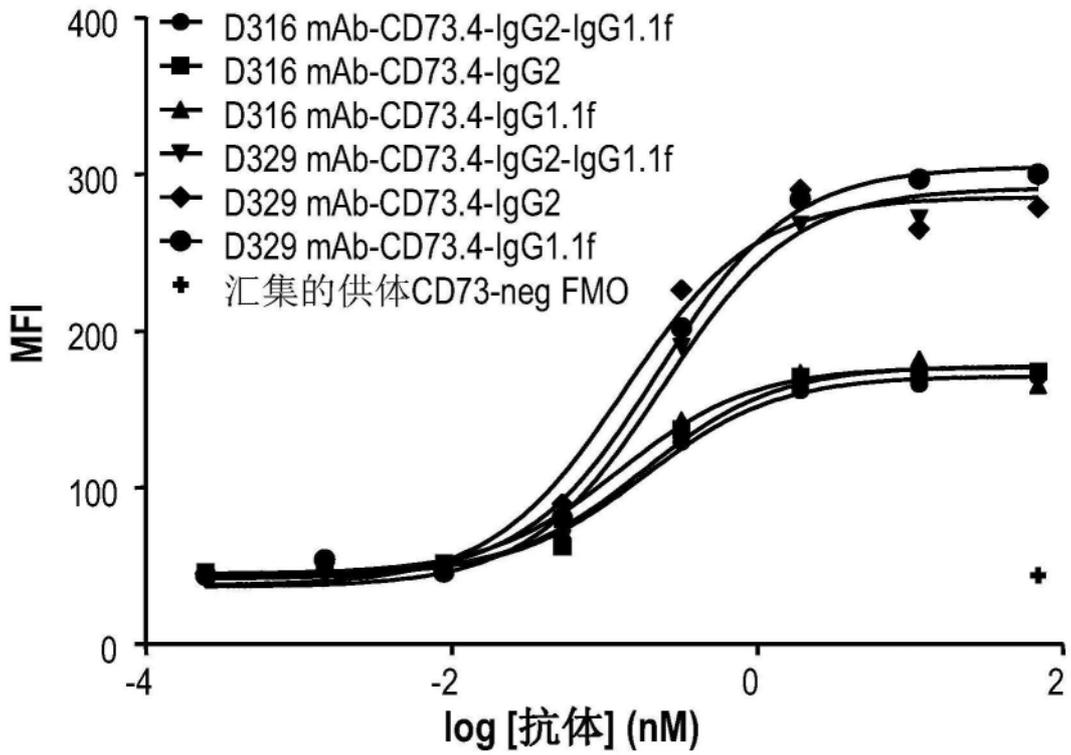


图20E

对人B细胞的结合

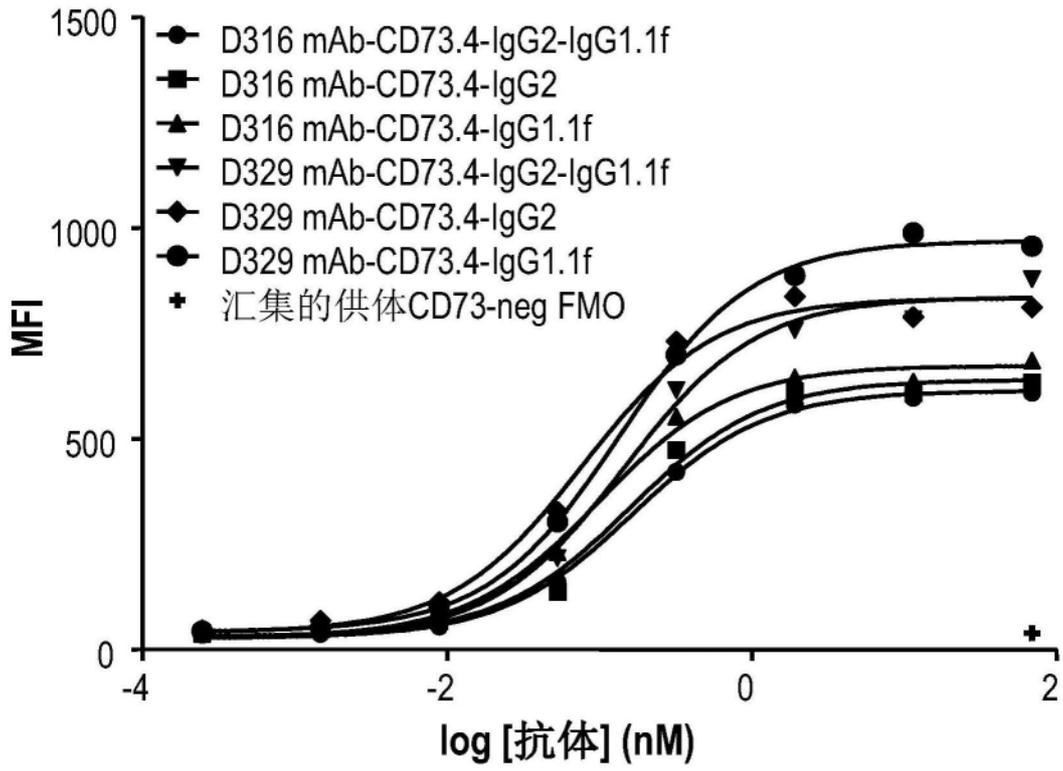


图20F

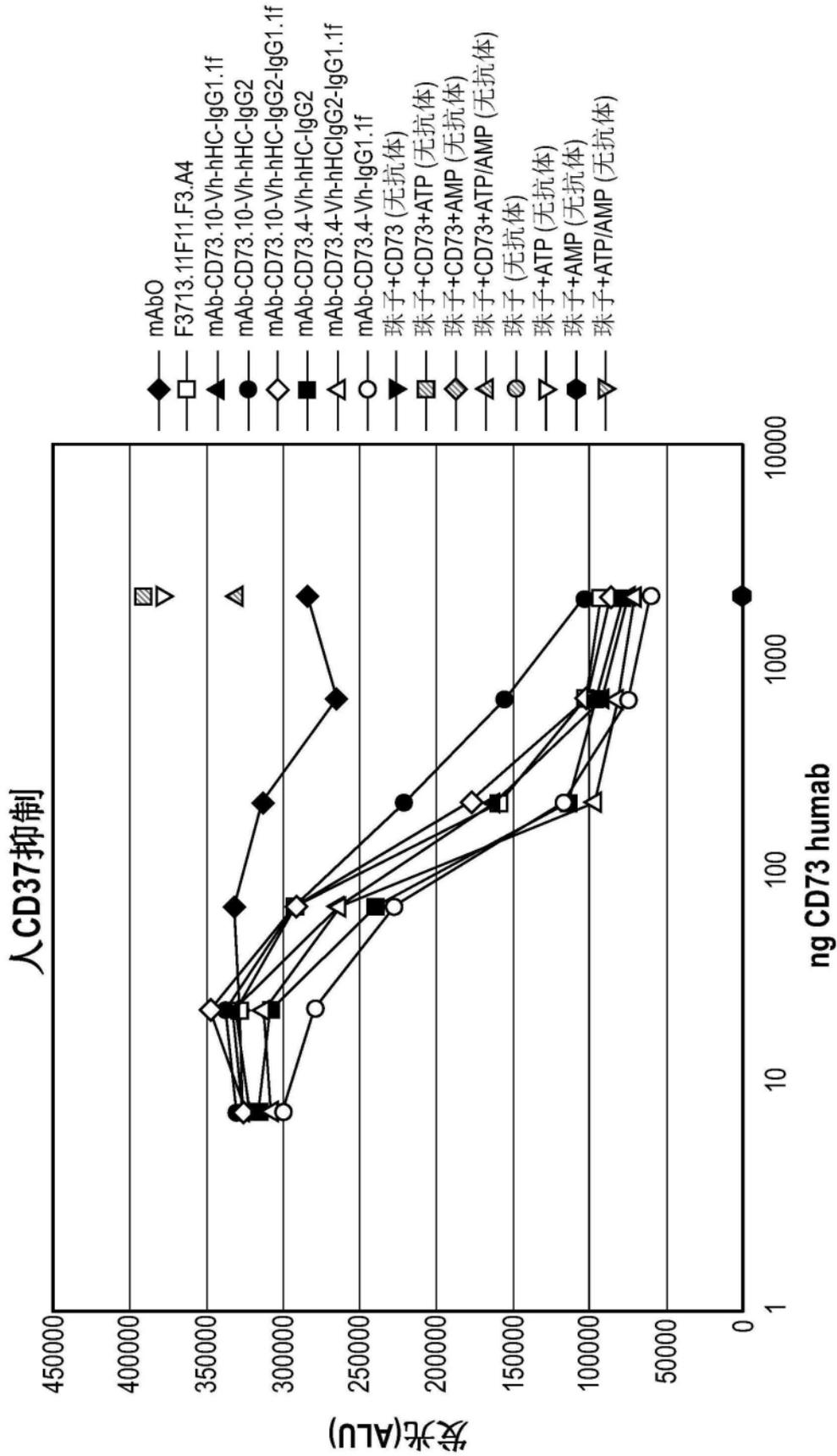


图21A1

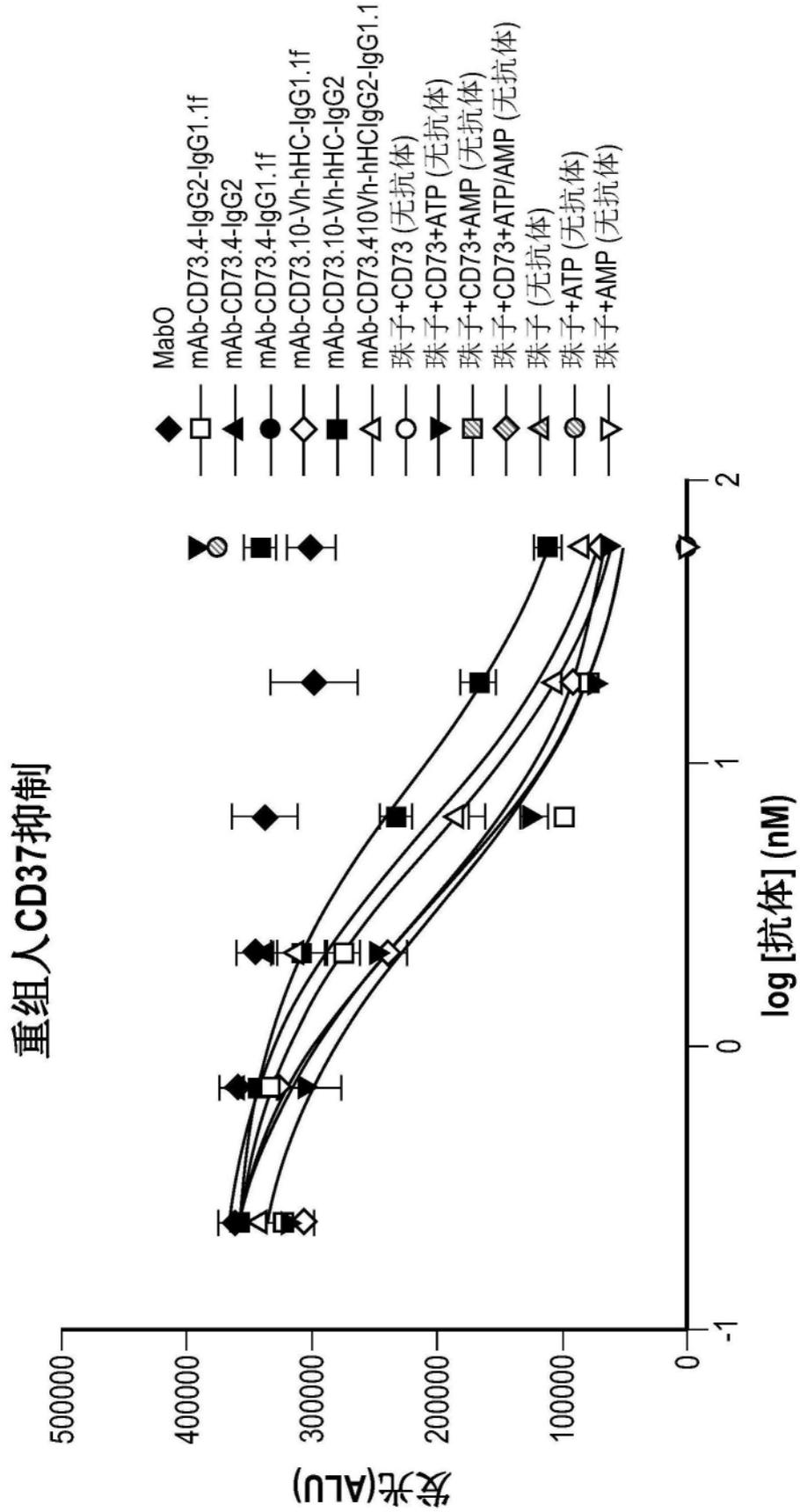


图21A2

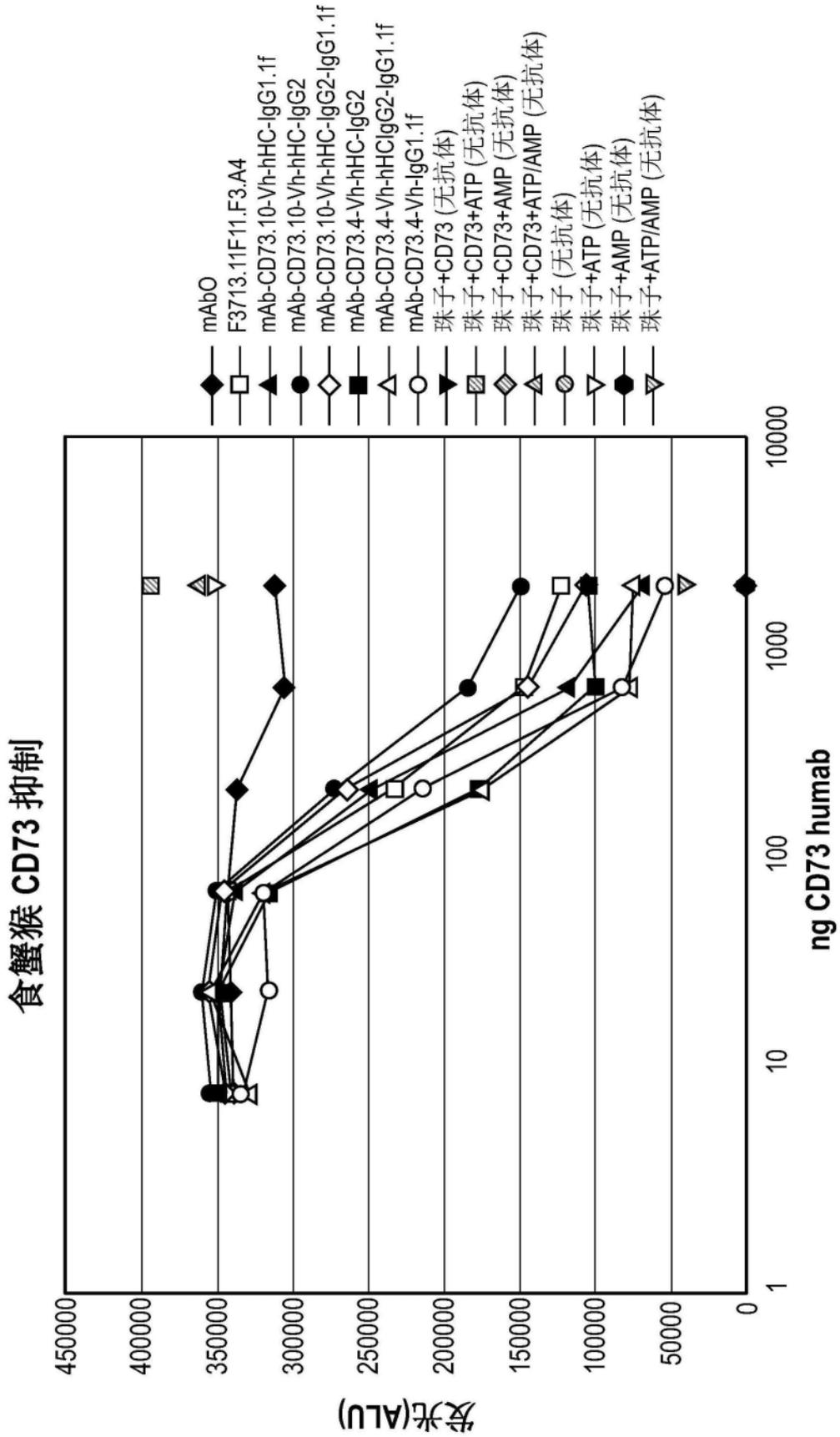


图21B1

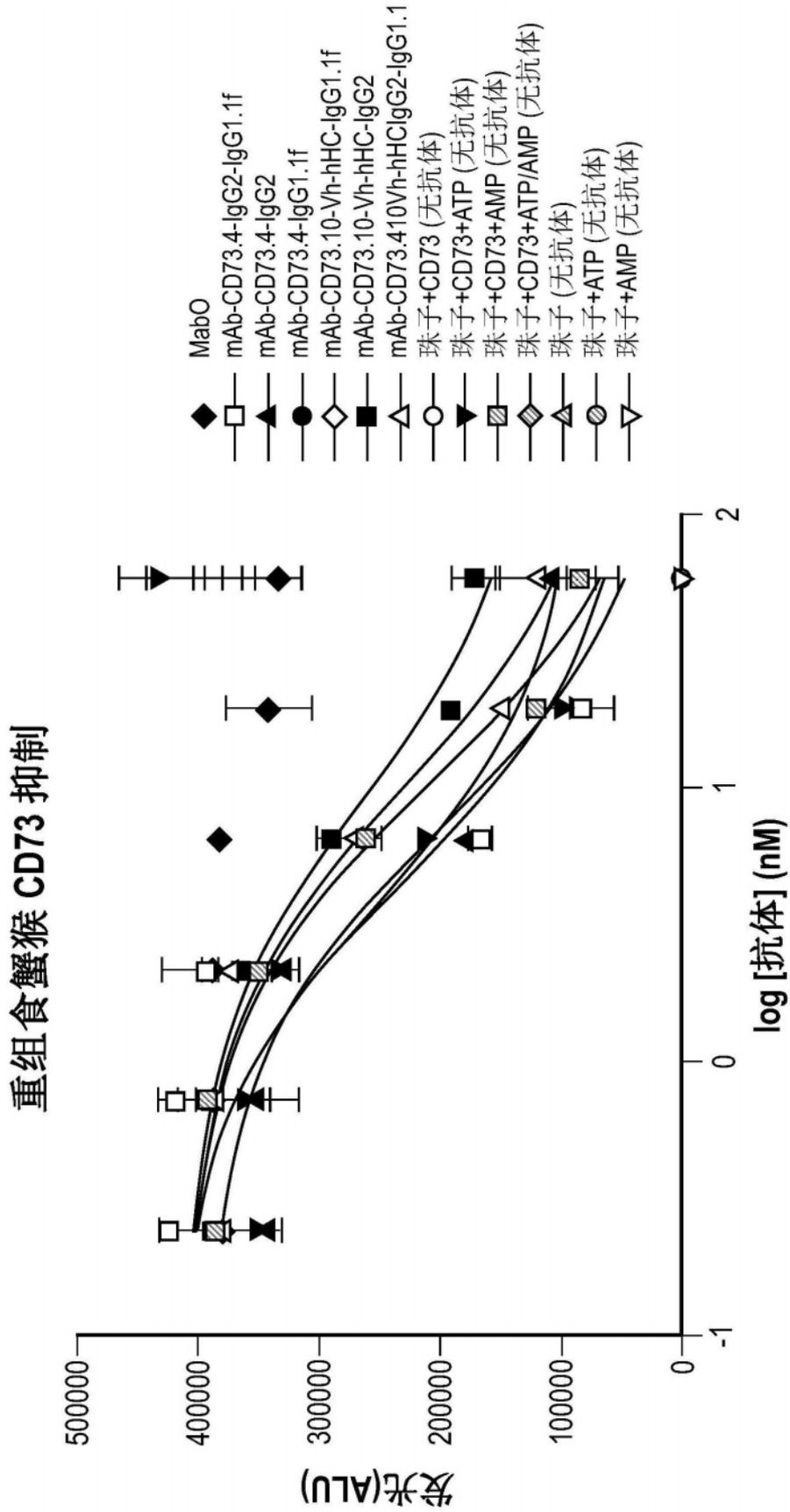


图21B2

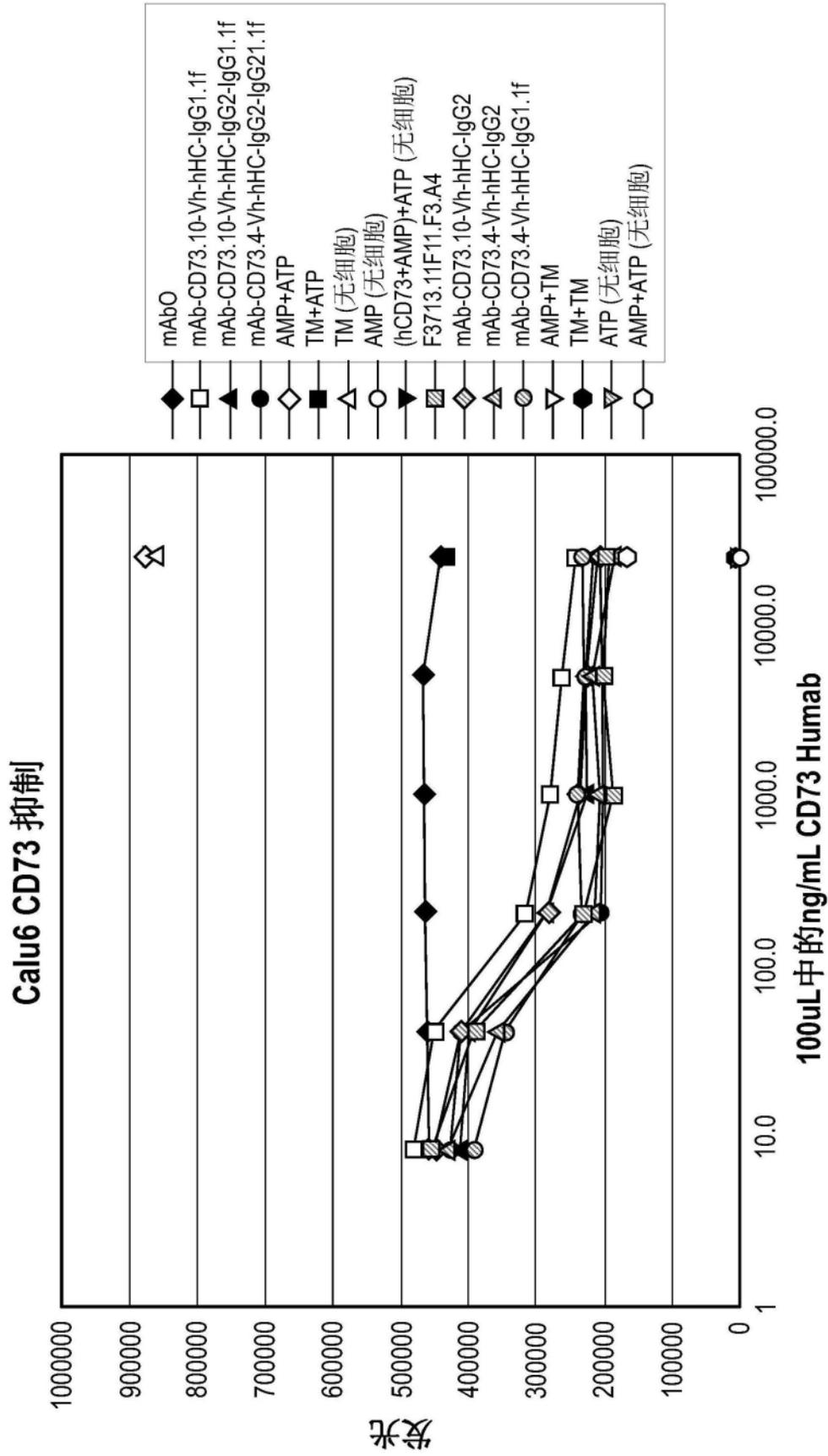


图22A1

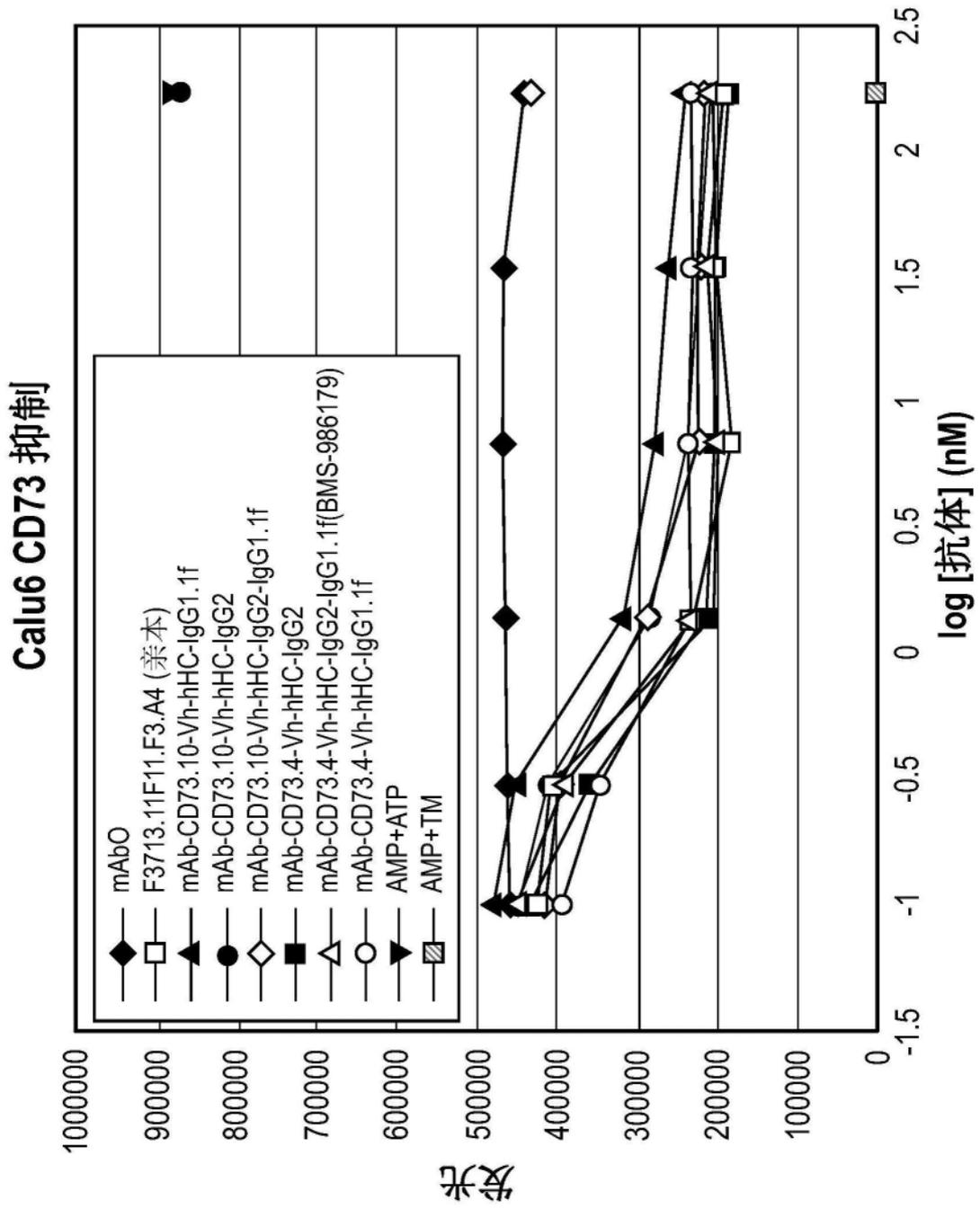


图22A2

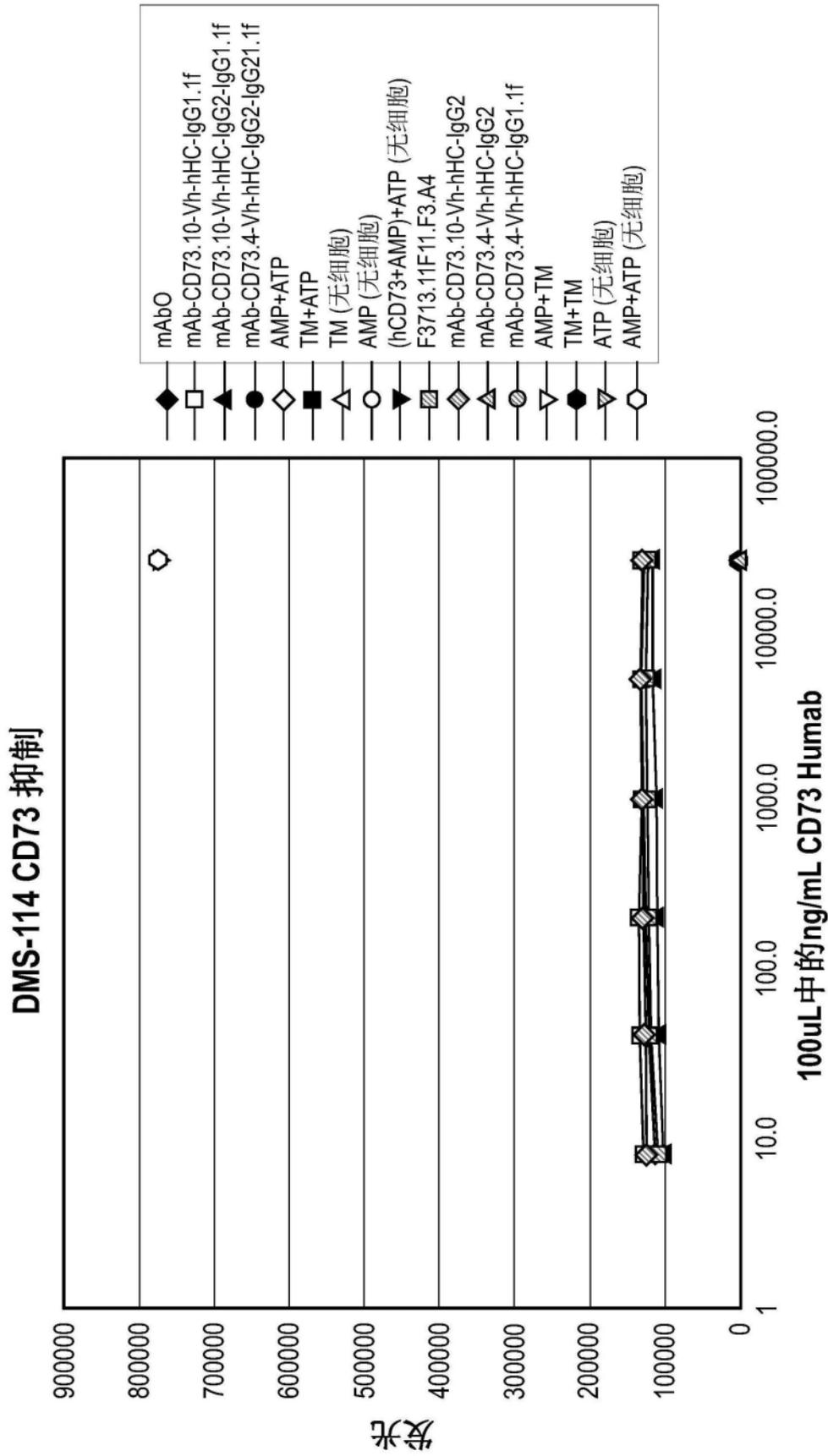


图22B1

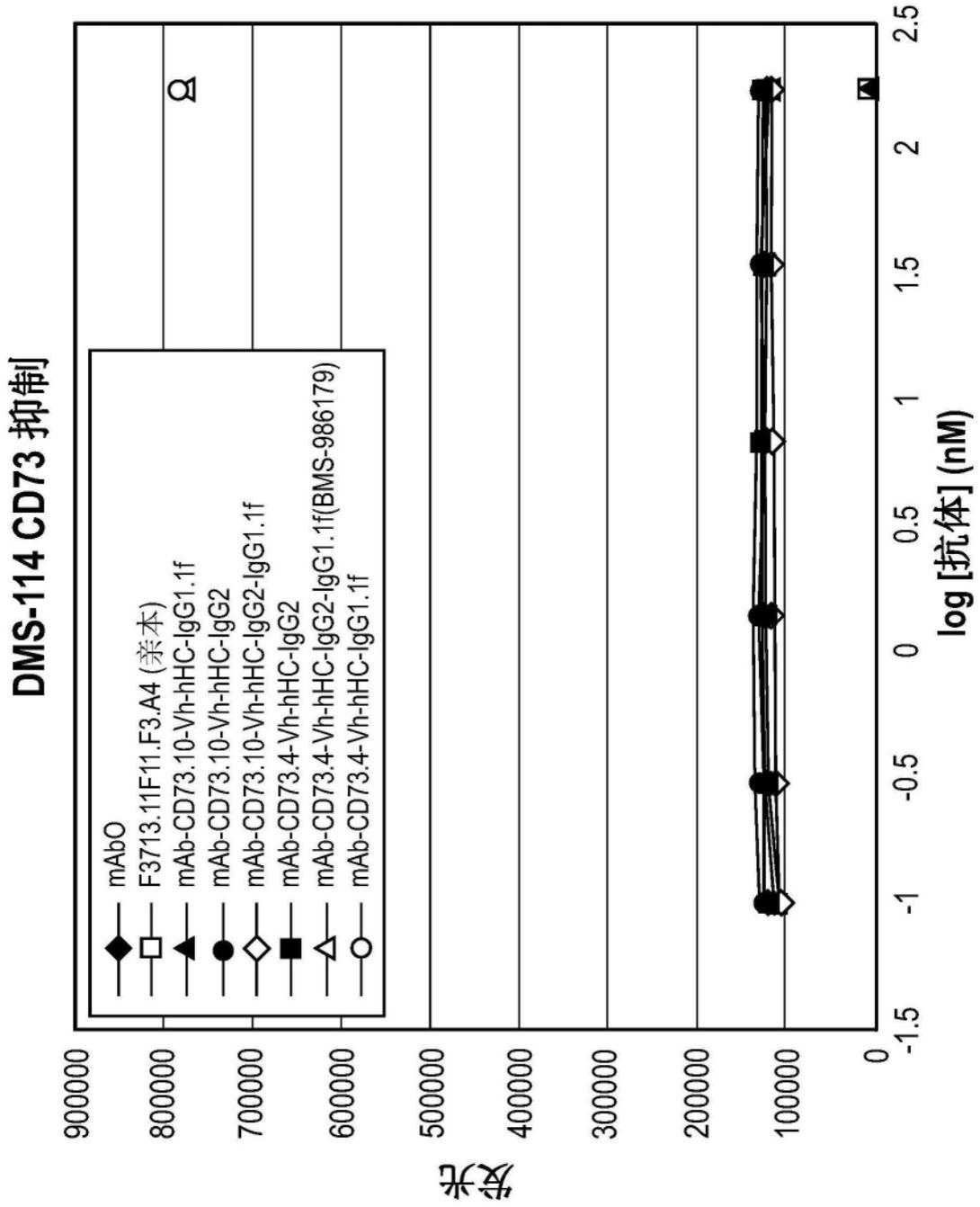
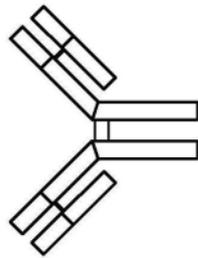


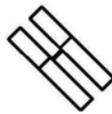
图22B2

克隆ID	cAMP 测定 (Calu-6+HEK/A2AR)		内化(Calu-6)	
	EC50, nM	YMAX	EC50, nM	YMAX
11F11	0.64	95	0.26	100
11F11 Fab	无活性		无活性	
11F11 Fab'2	0.49	87	0.10	110

克隆ID	EC50, nM	YMAX	图
11F11	0.64	95	MDA-001271.01-001
11F11 Fab	无活性		CTL-000001.01-001
11F11 Fab'2	0.49	87	CTL-000001.01-001



IgG



Fab



F(ab')₂

图22C

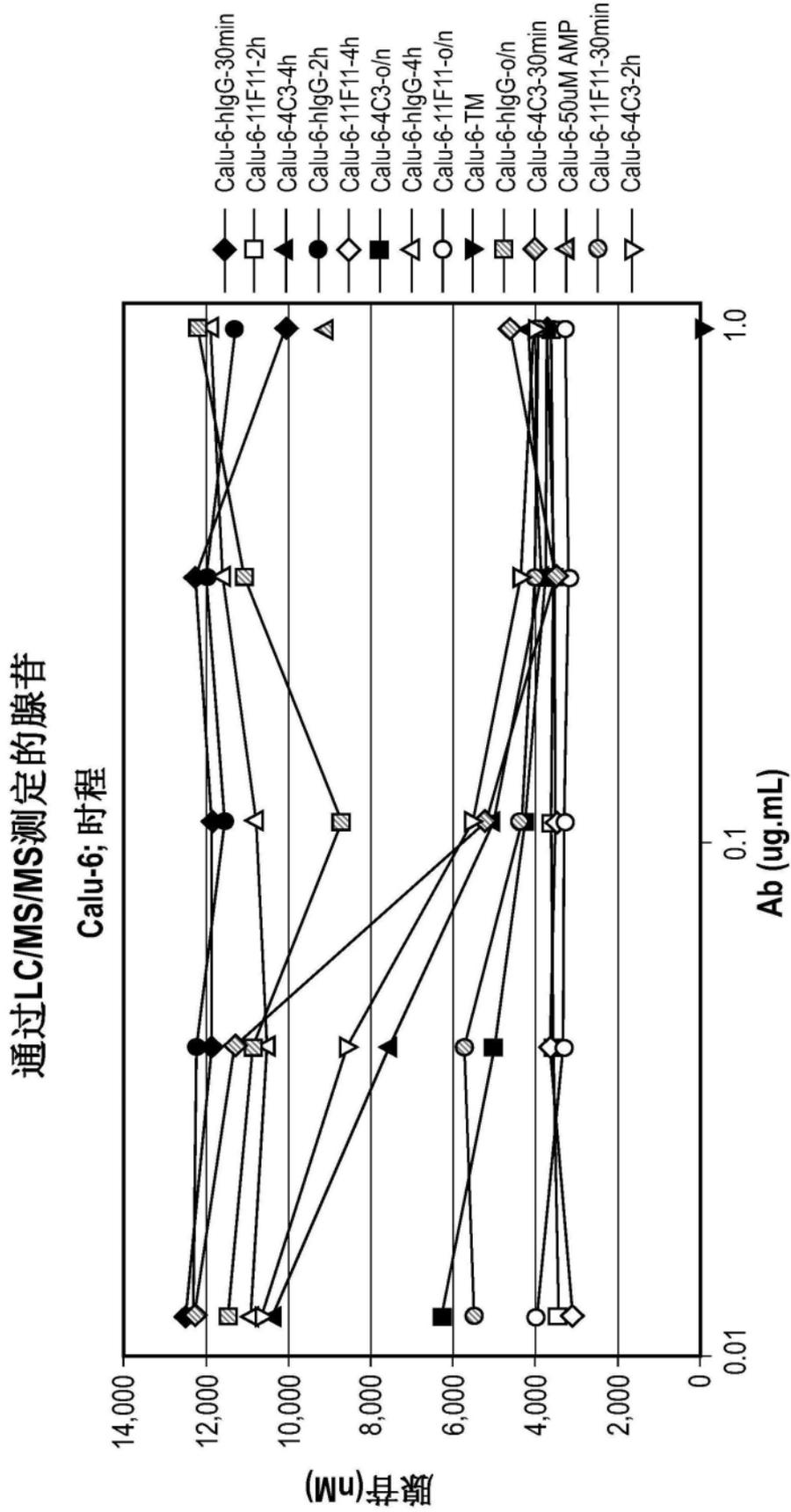


图22D

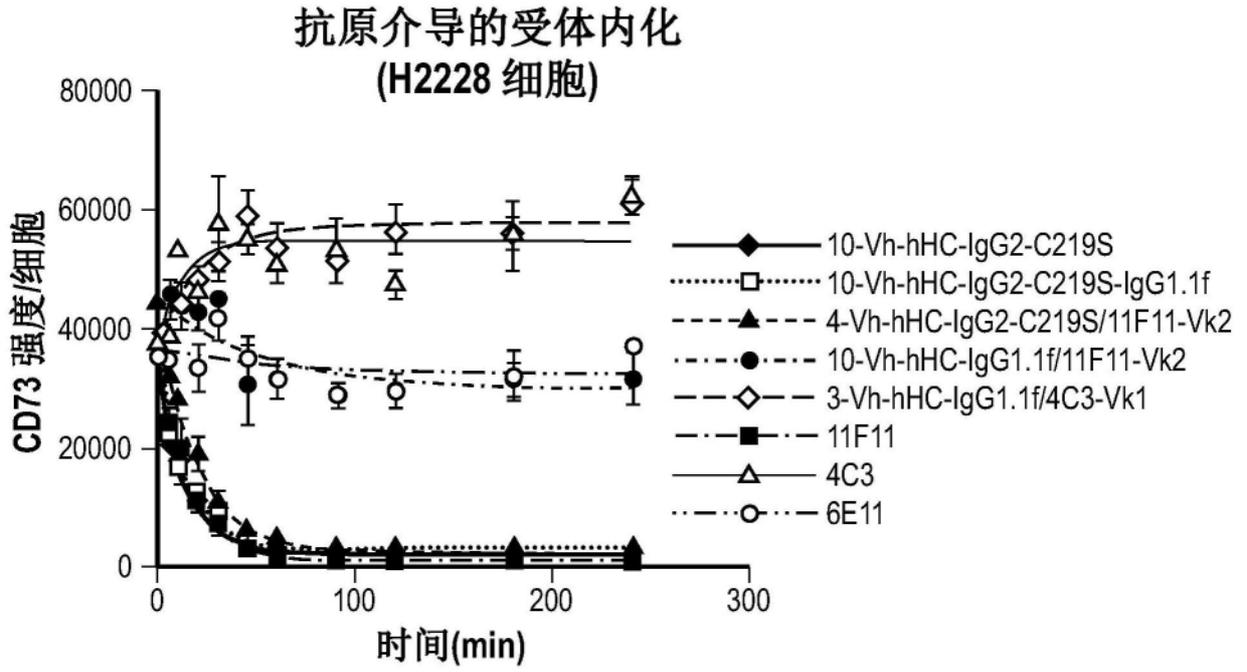


图23A

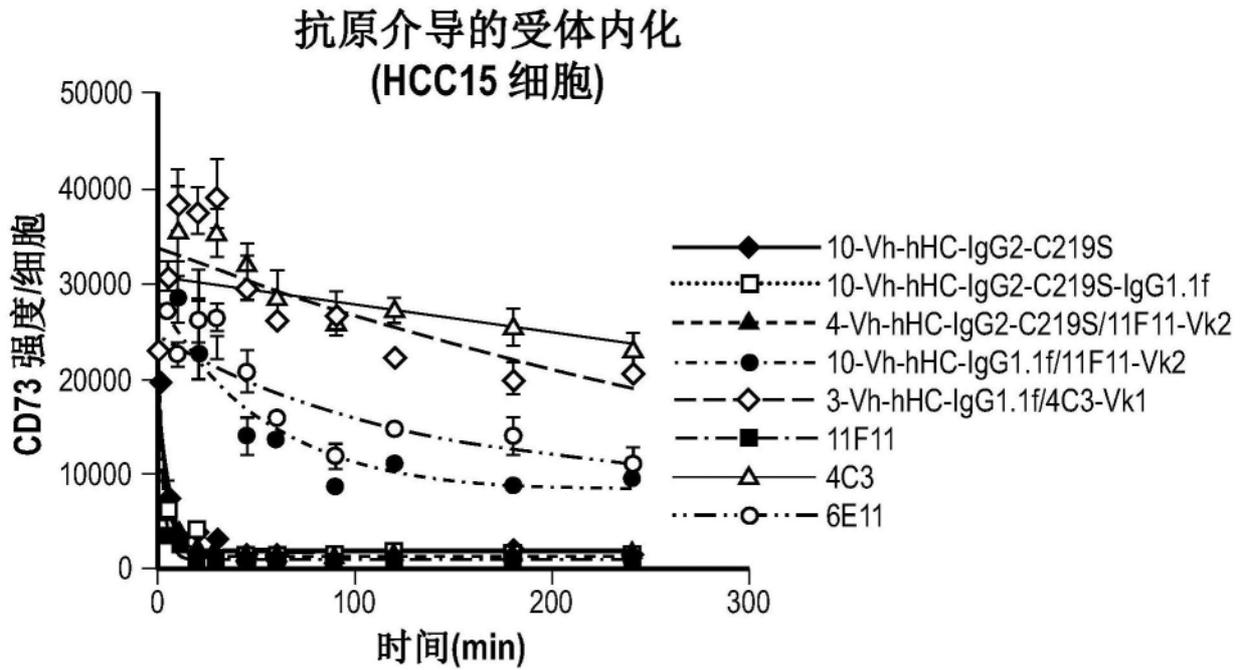


图23B

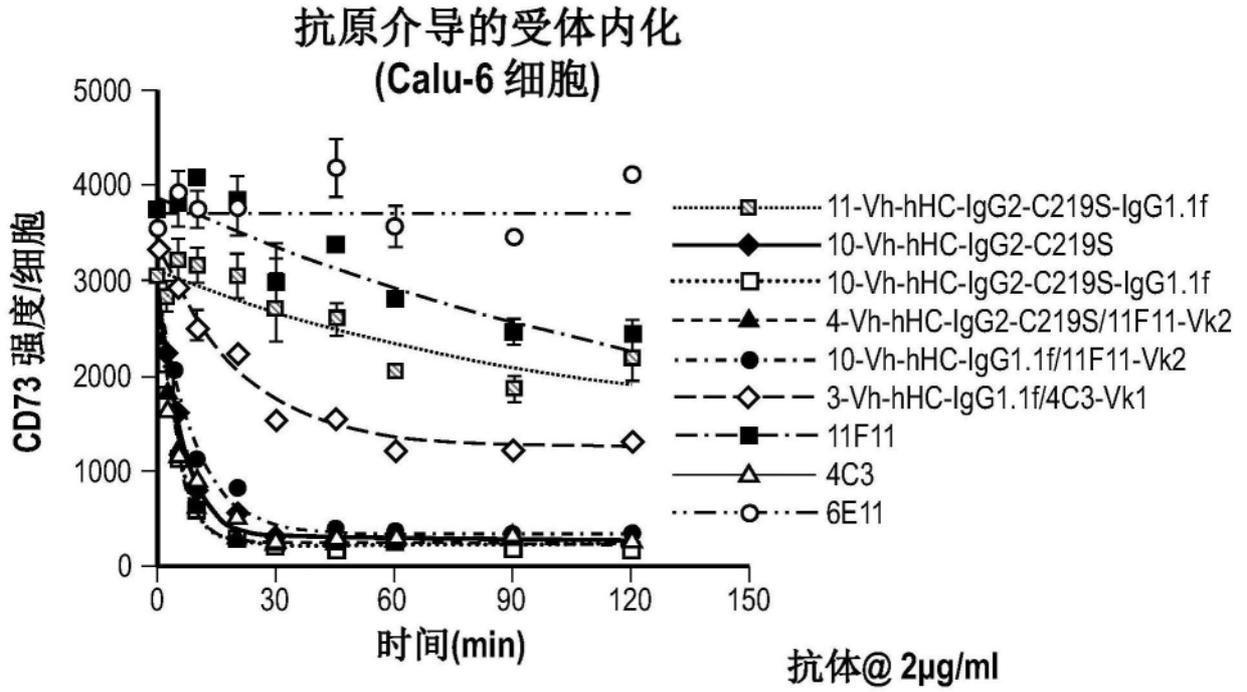


图23C

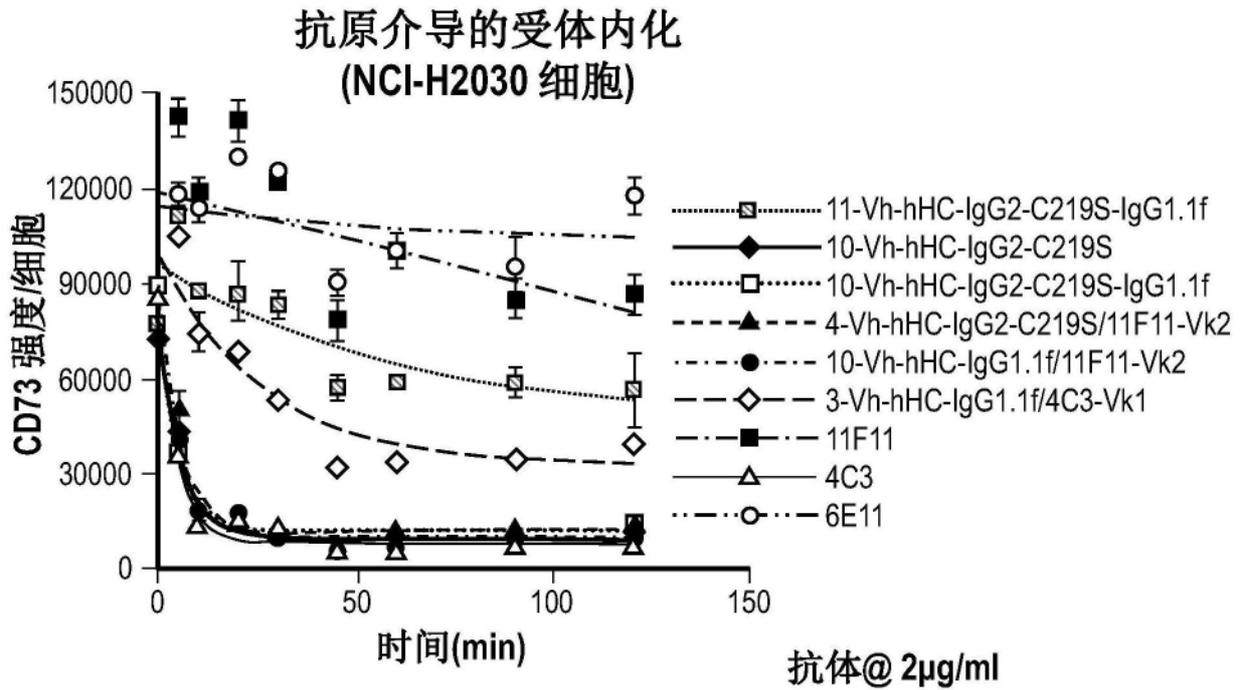


图23D

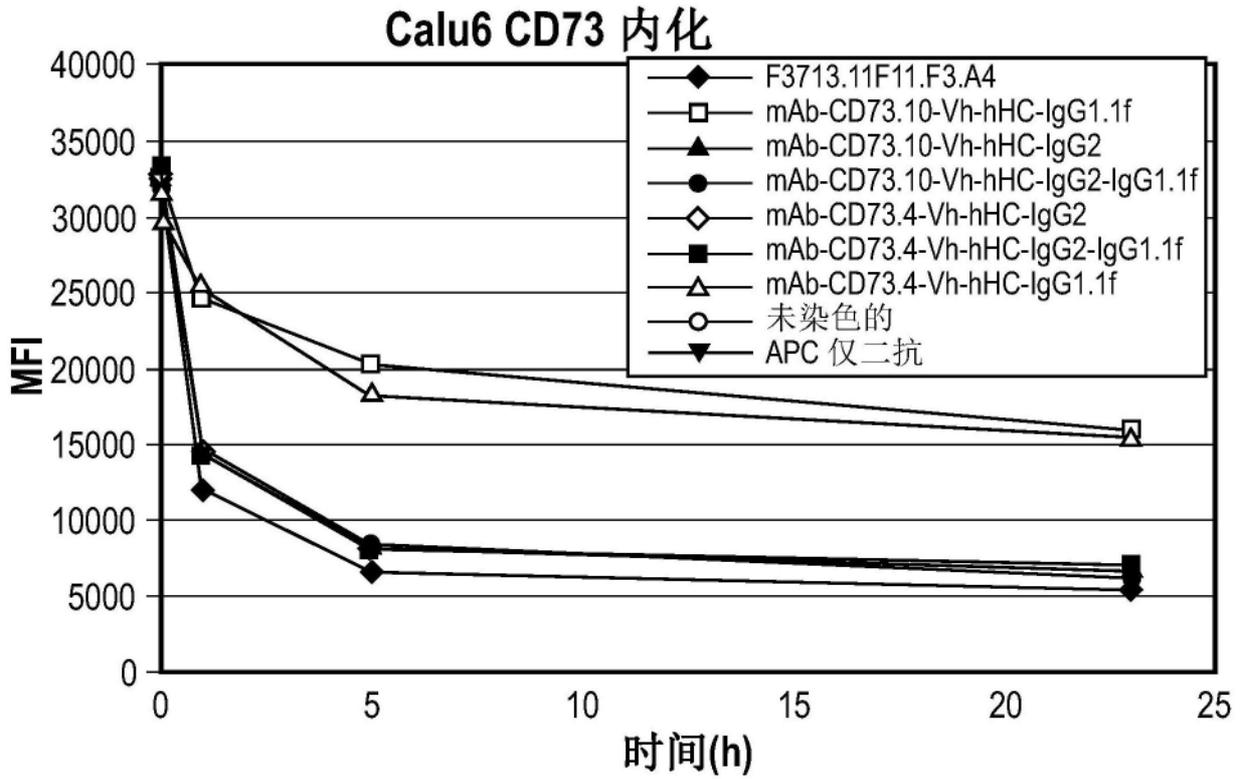


图23E

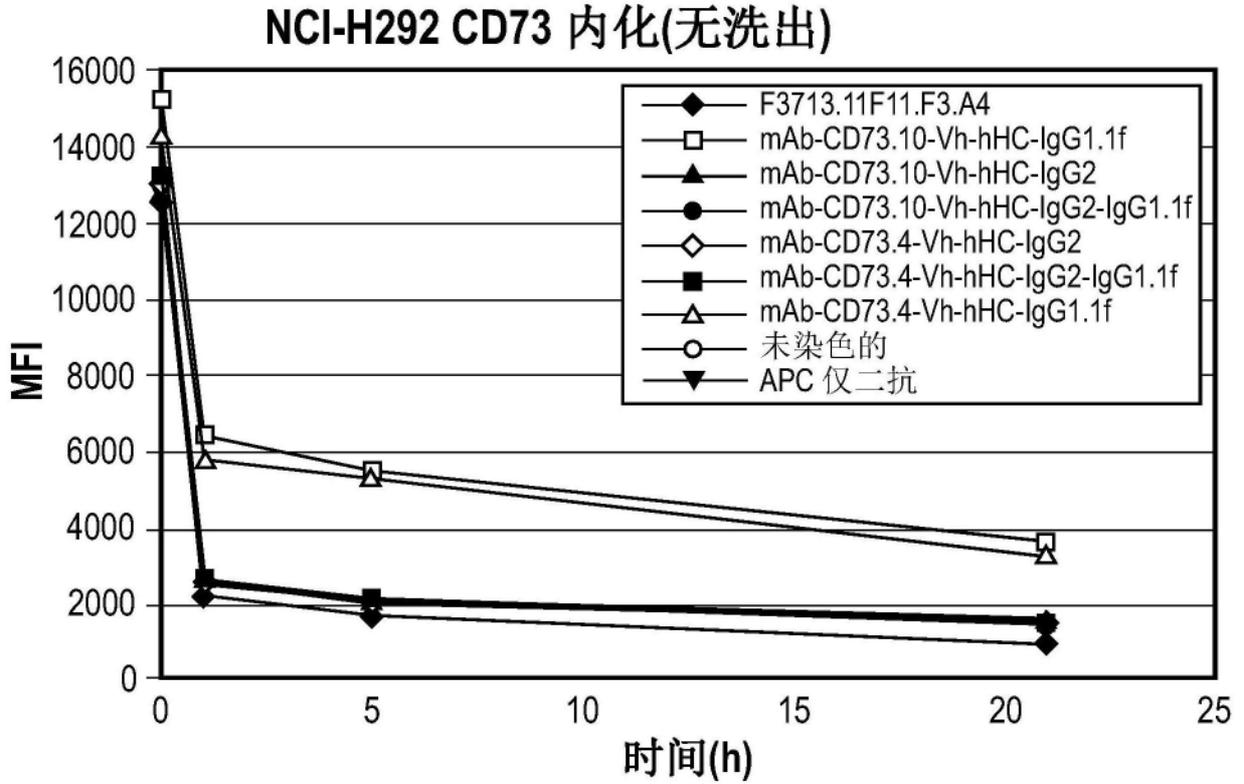


图23F

Calu6 CD73 内化

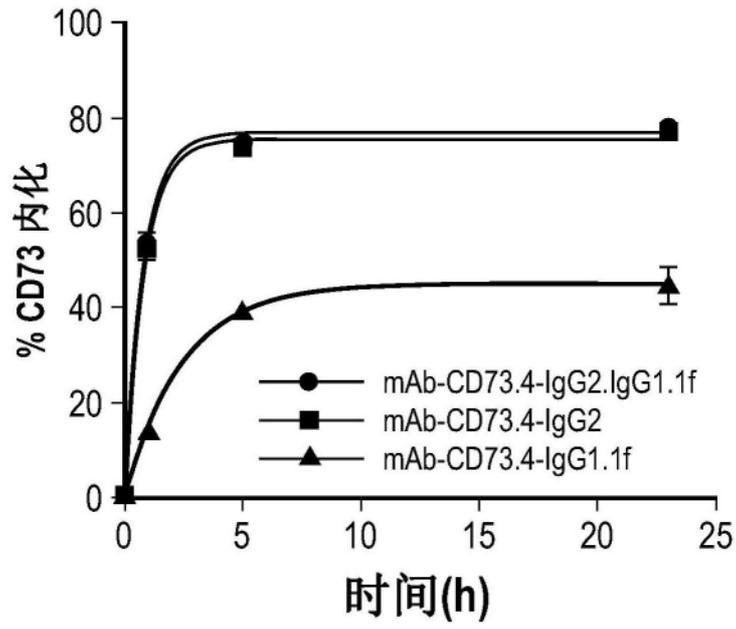


图23G

NCI-H292 CD73 内化

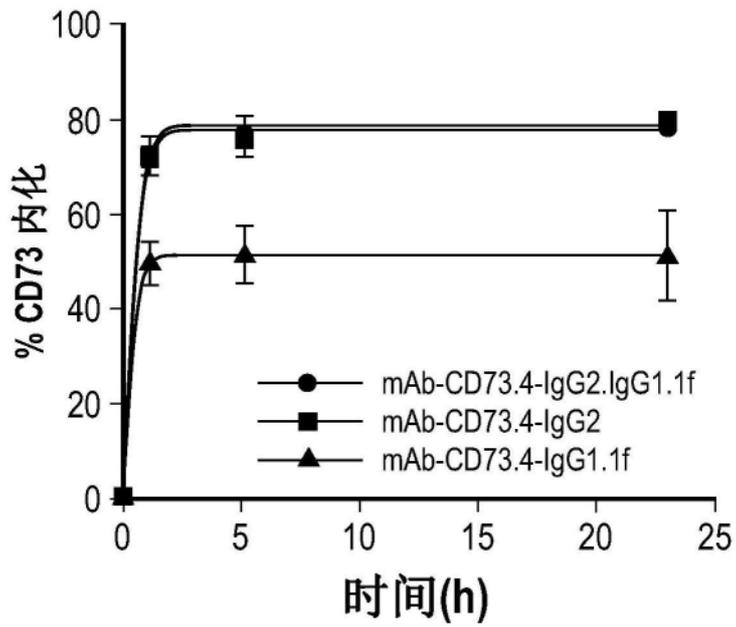


图23H

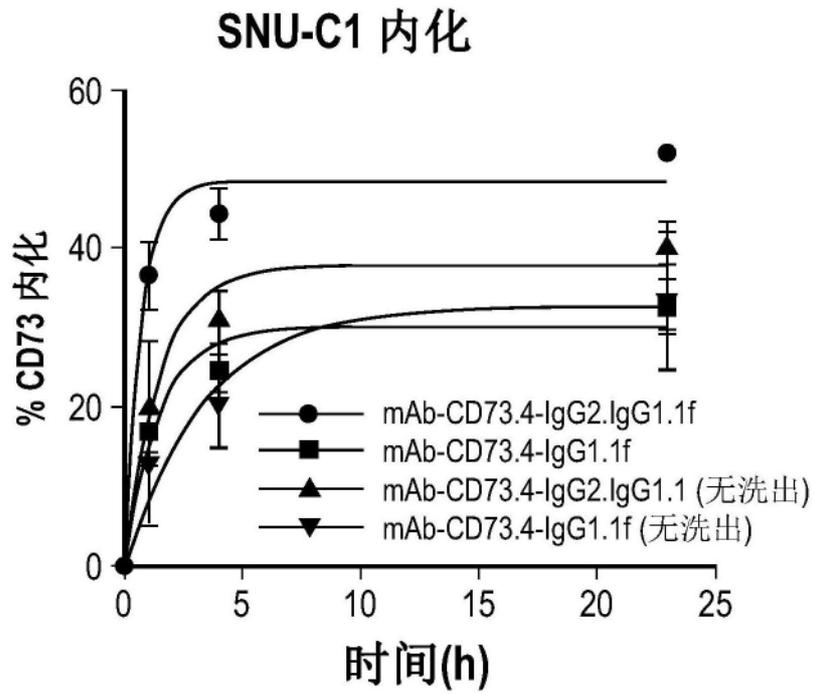


图23I

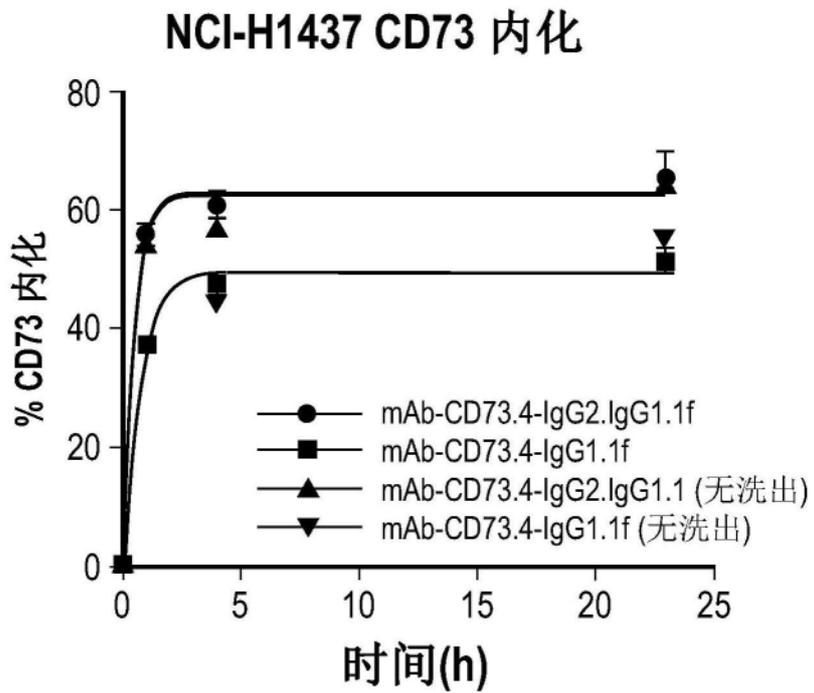


图23J

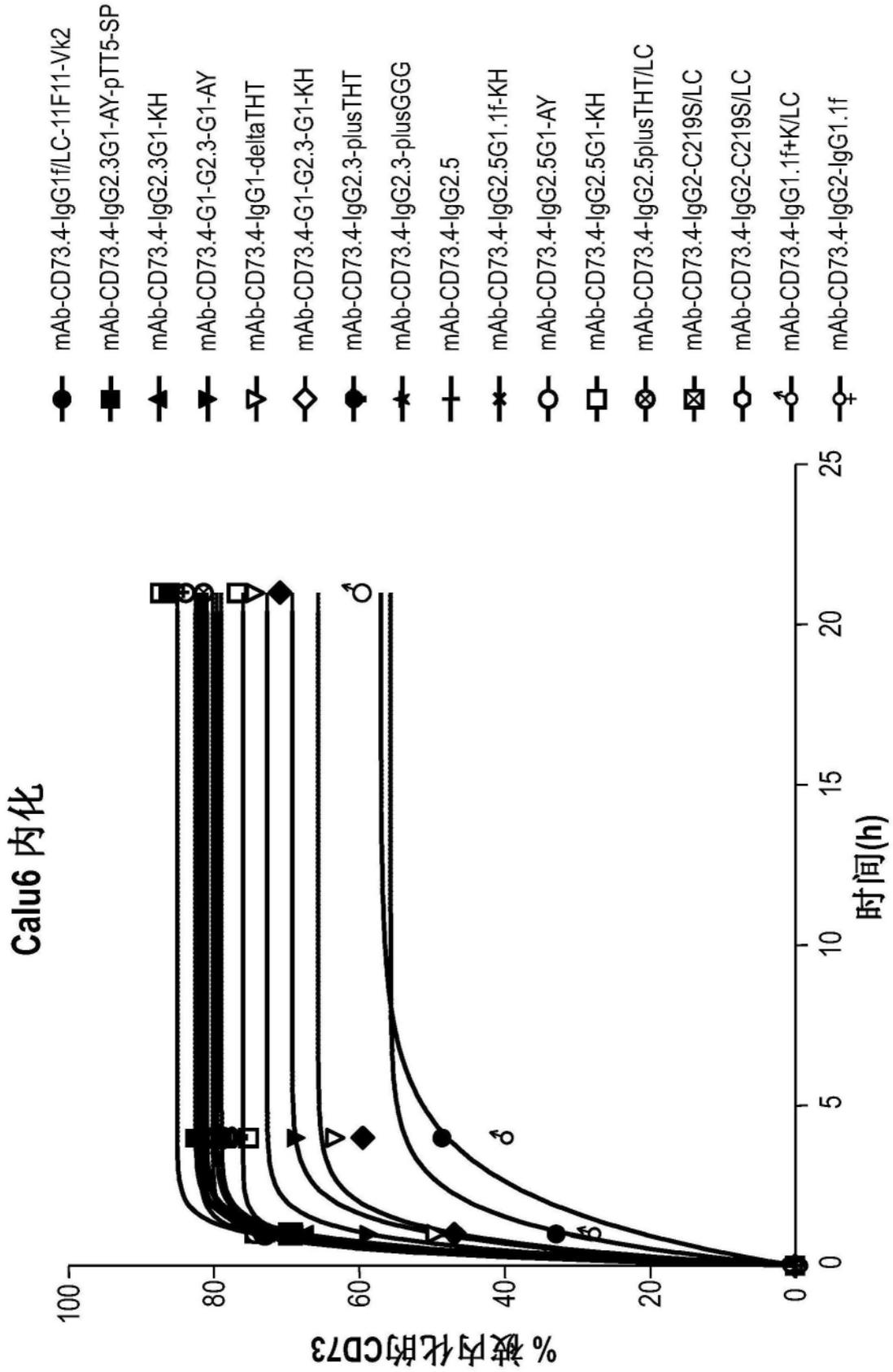


图23K

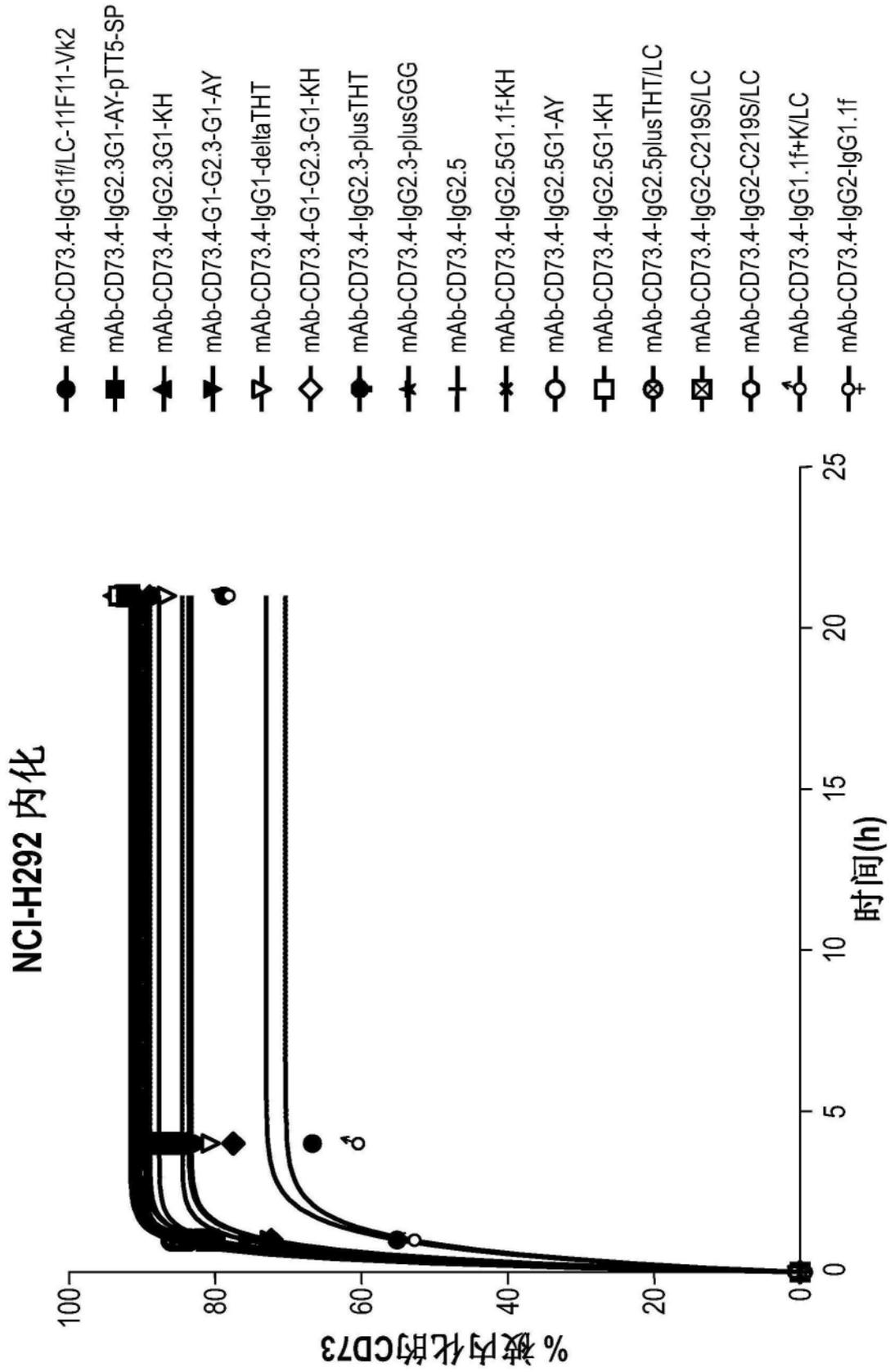


图23L

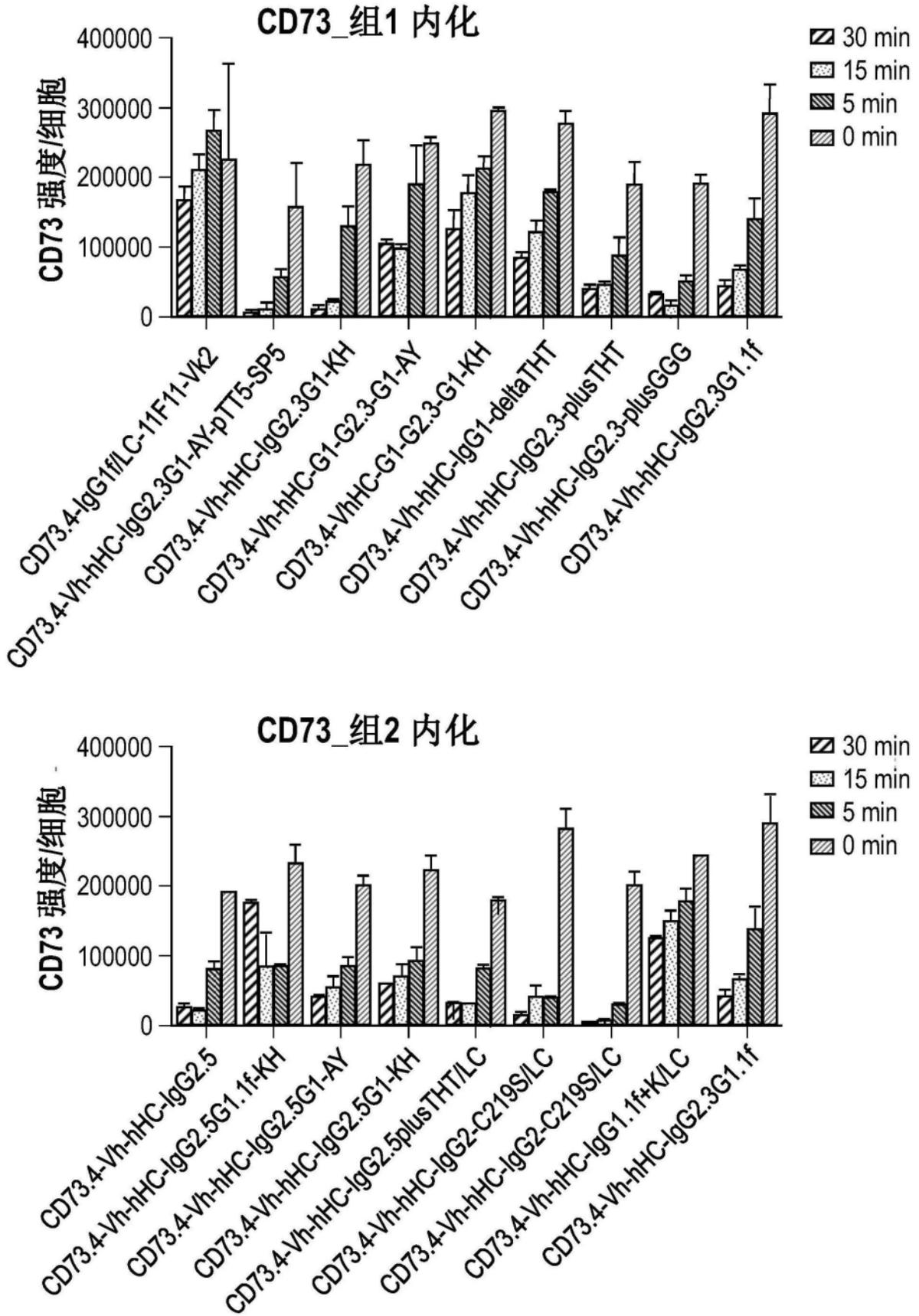


图23M

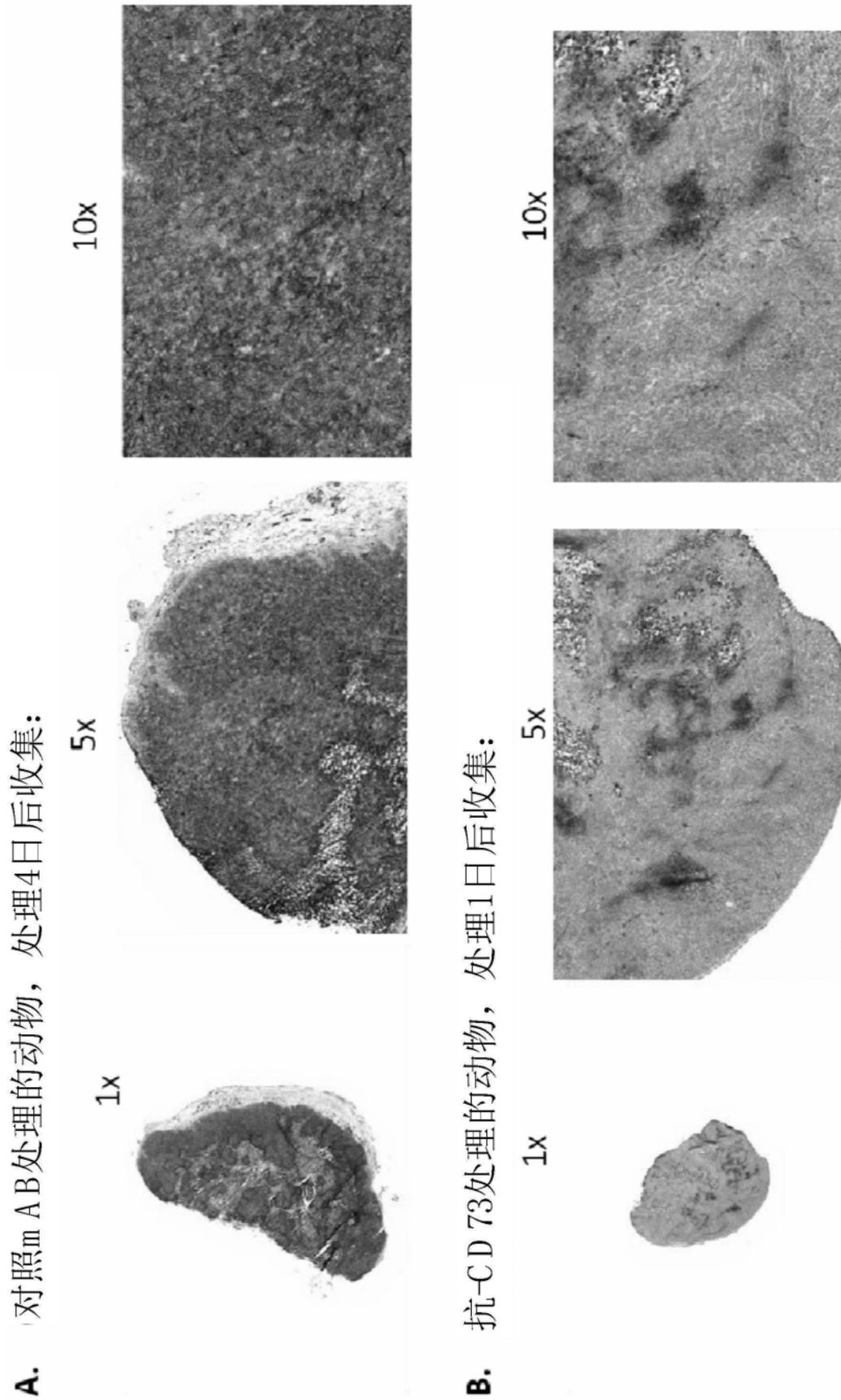
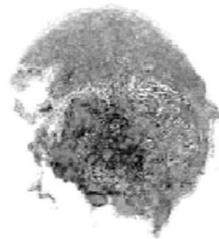


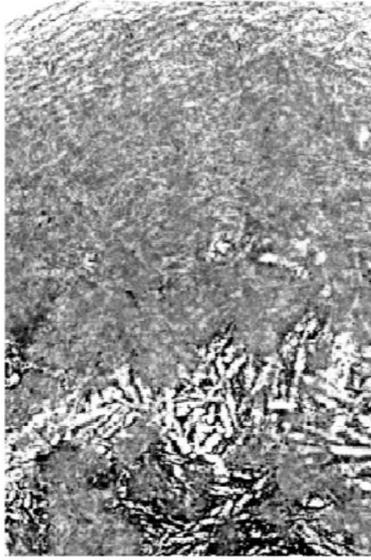
图24A-B

C. 抗-CD 73处理的动物，处理2日后收集：

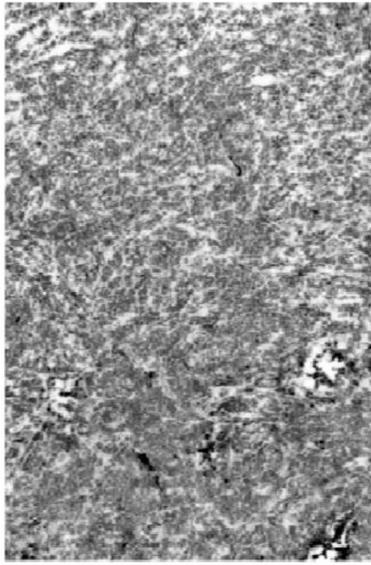
1x



5x

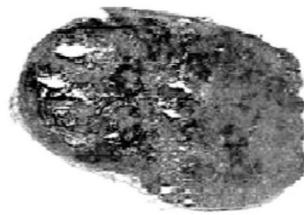


10x



D. 抗-CD 73处理的动物，处理3日后收集：

1x



5x



10x

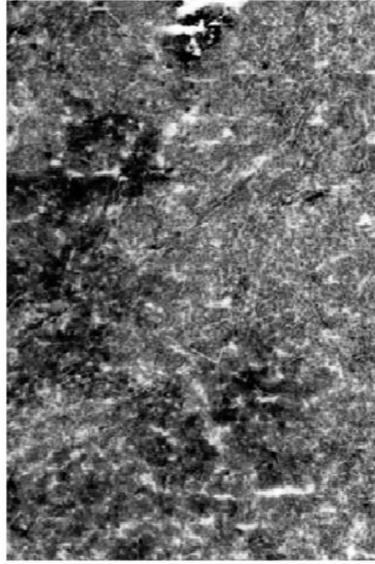


图24C-D

E. 抗-CD 73处理的动物，处理7日后收集：

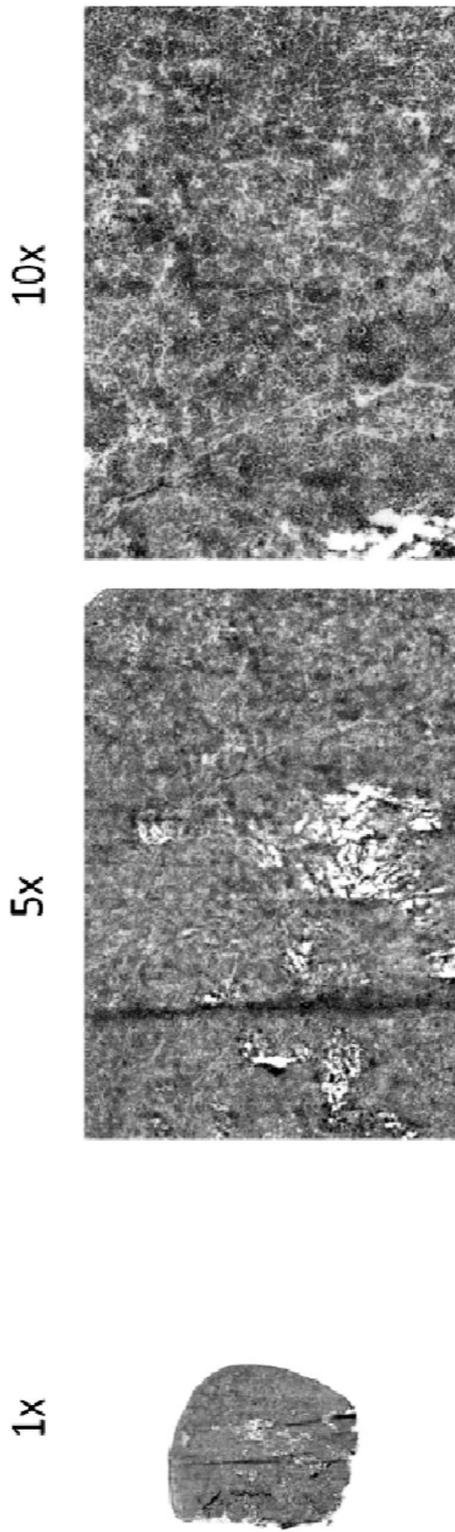


图24E

%CD73 活性

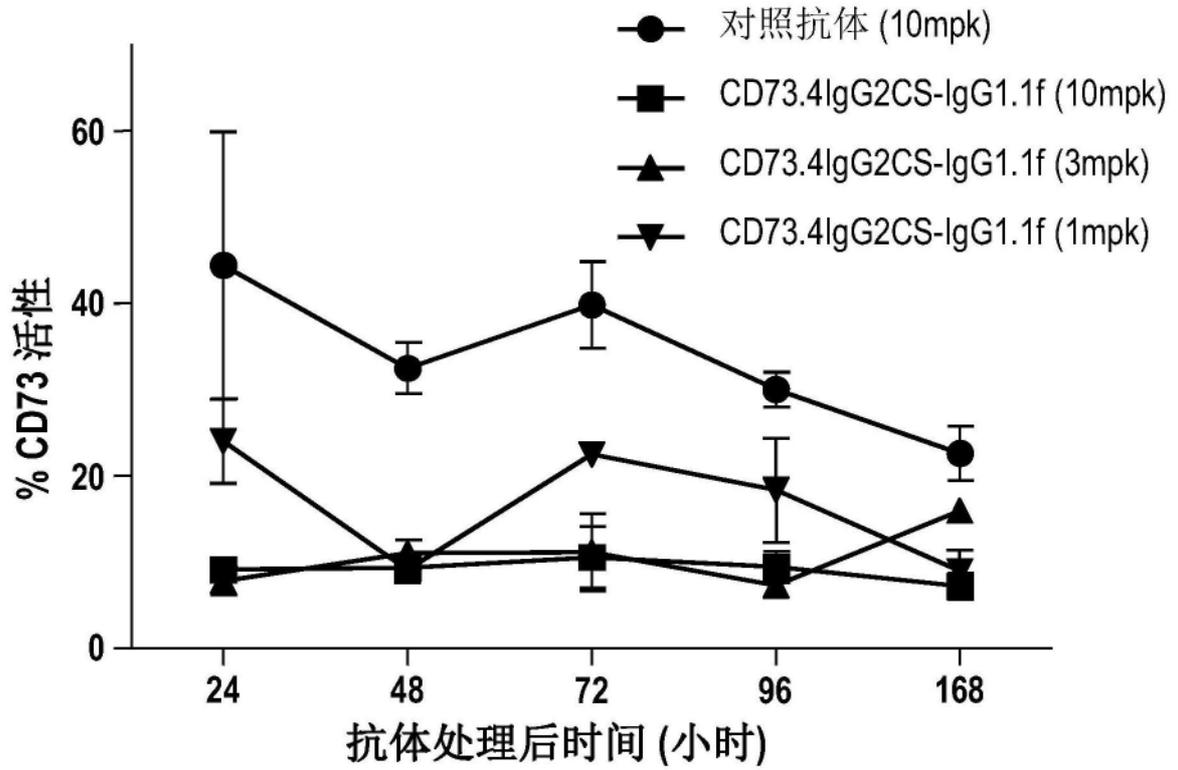


图24F

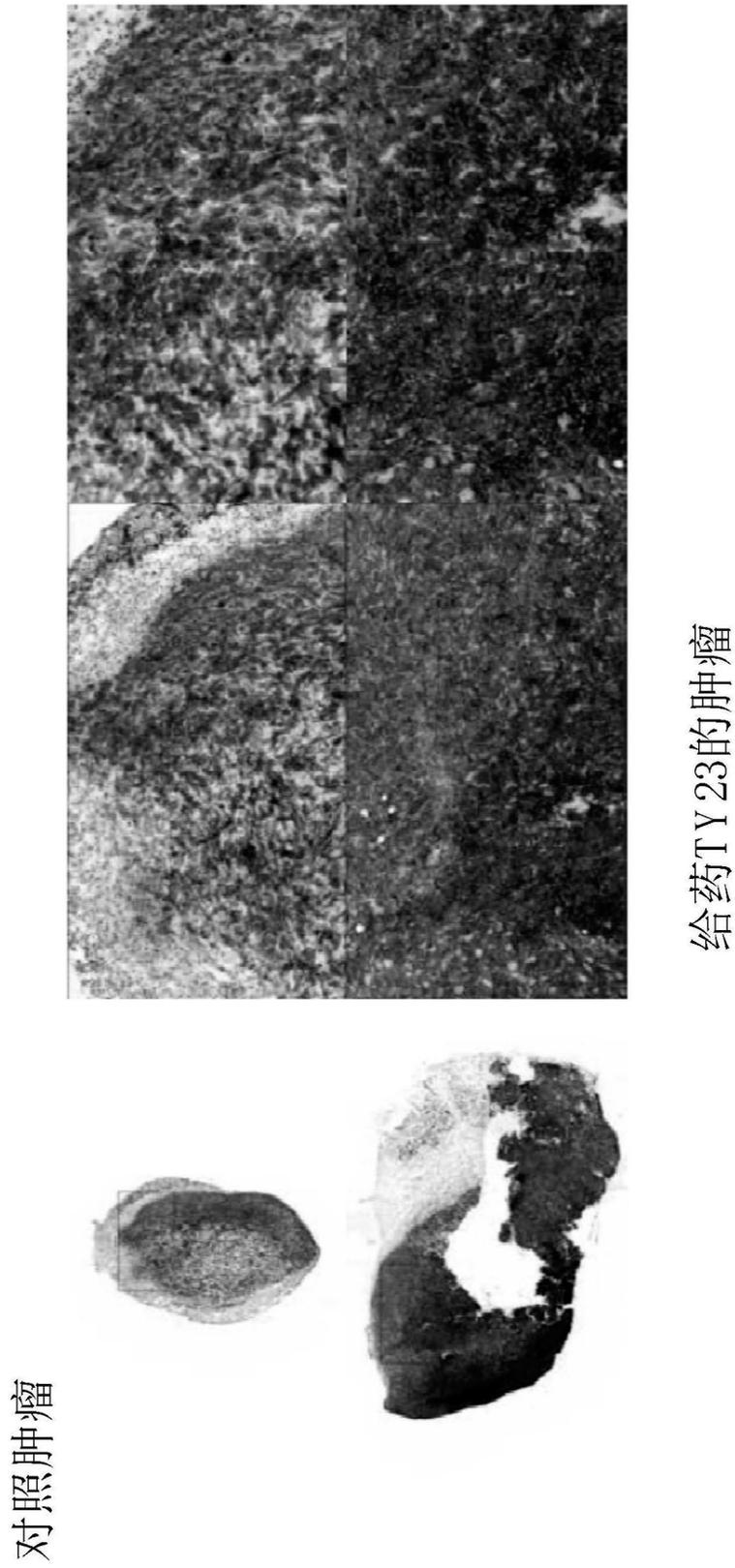
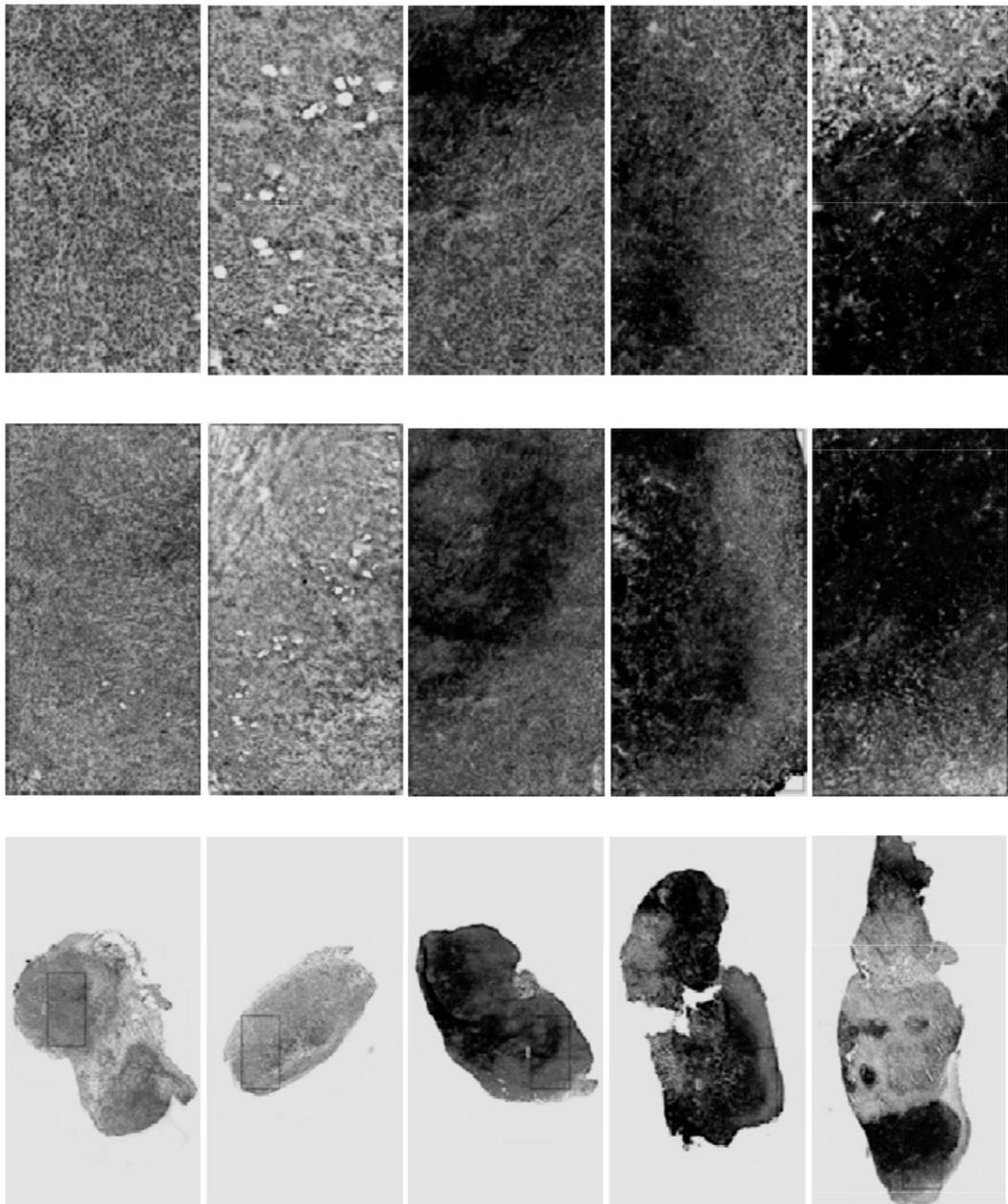


图25A



4T1 第1日

4T1 第2日

4T1 第3日

4T1 第4日

4T1 第7日

图25B

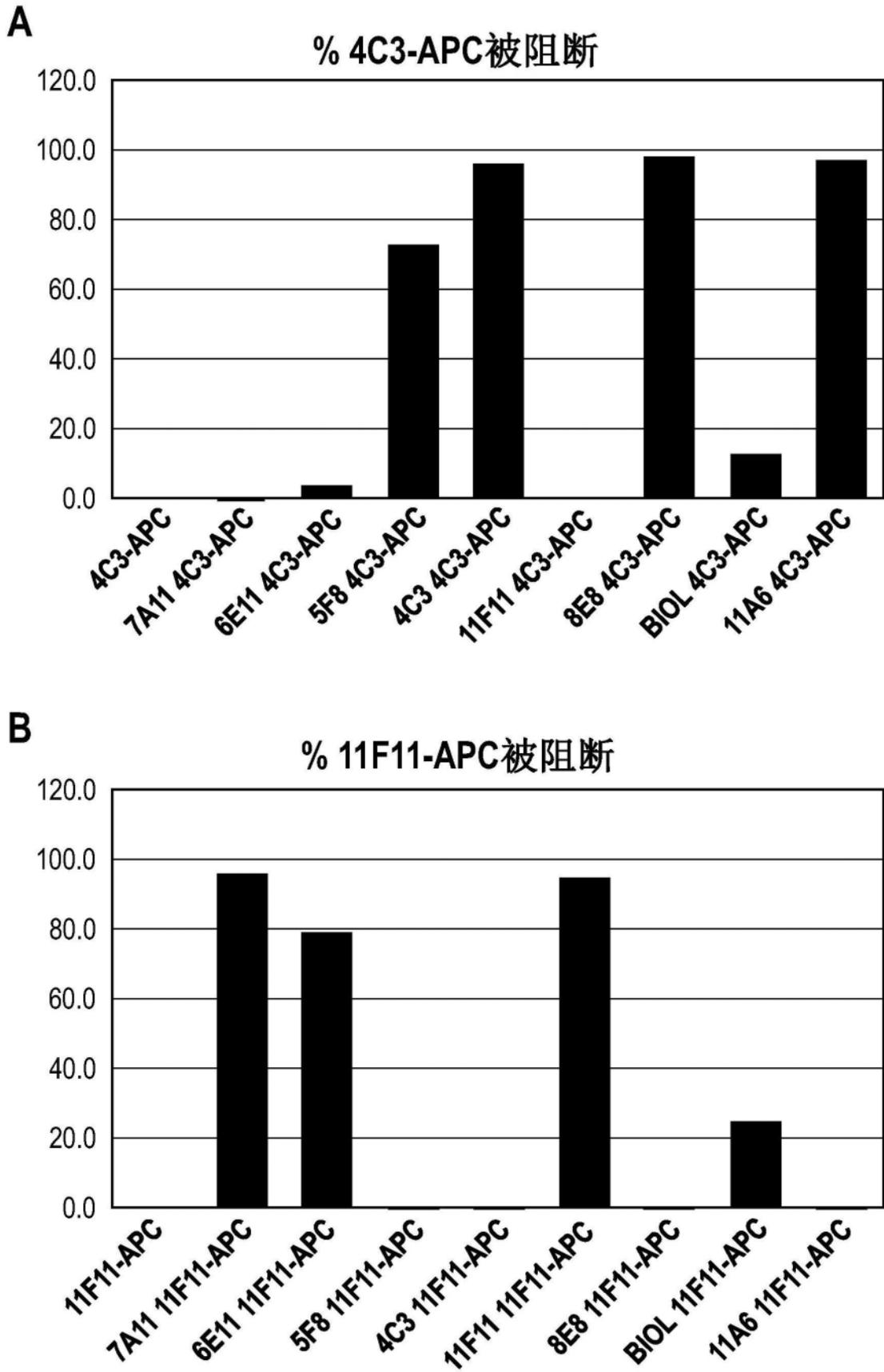


图26A-B

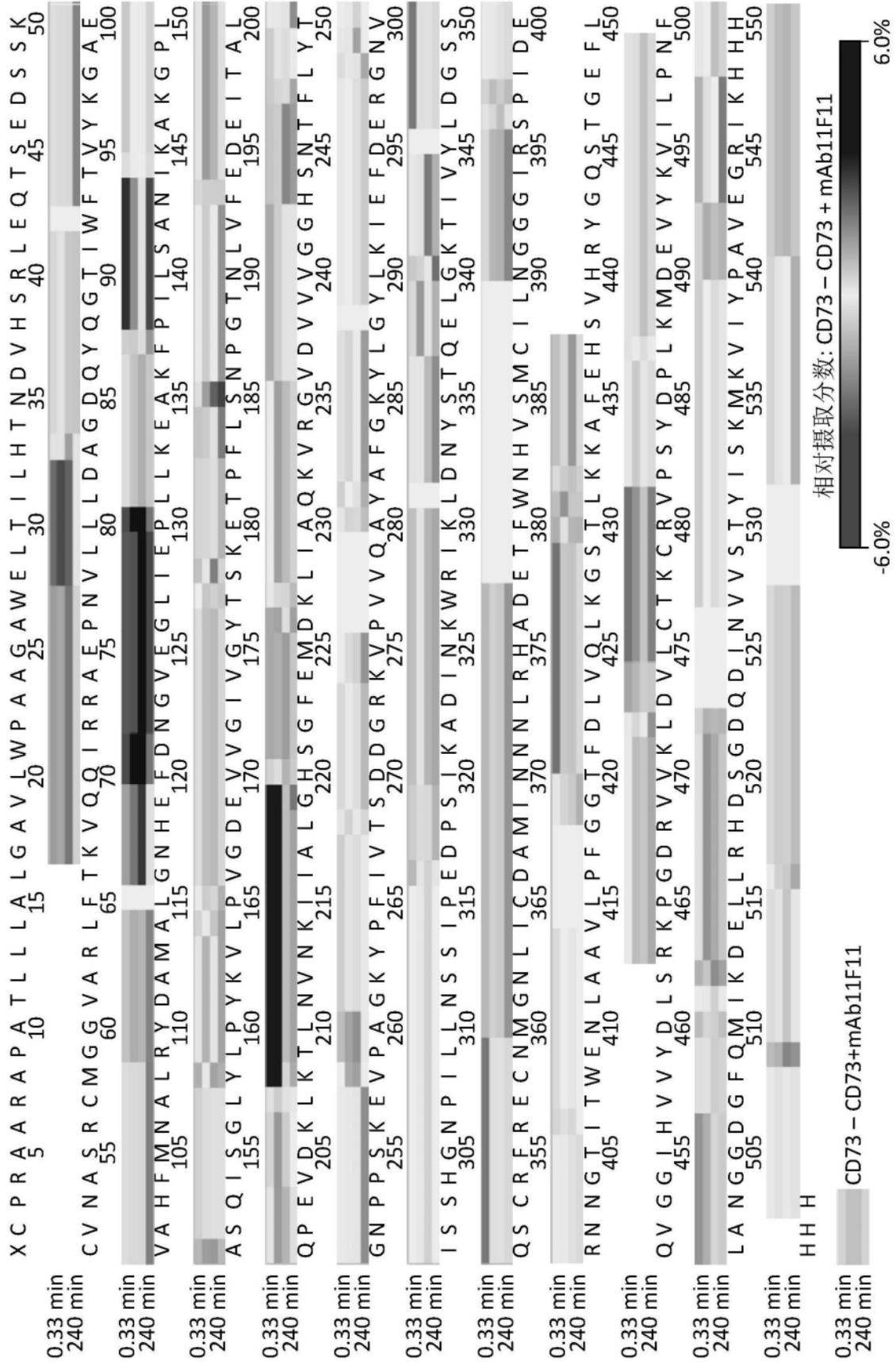


图27A

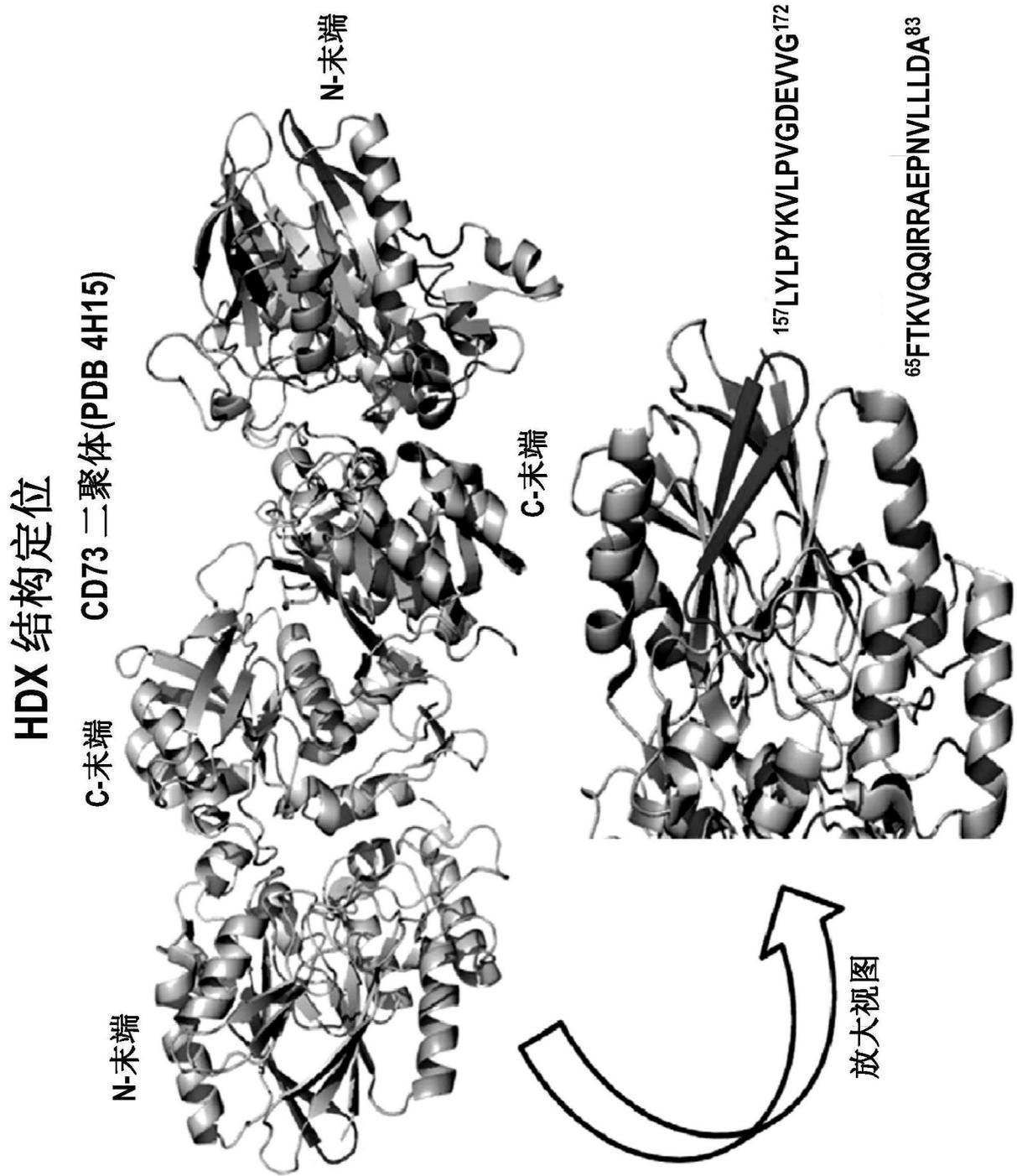


图27B

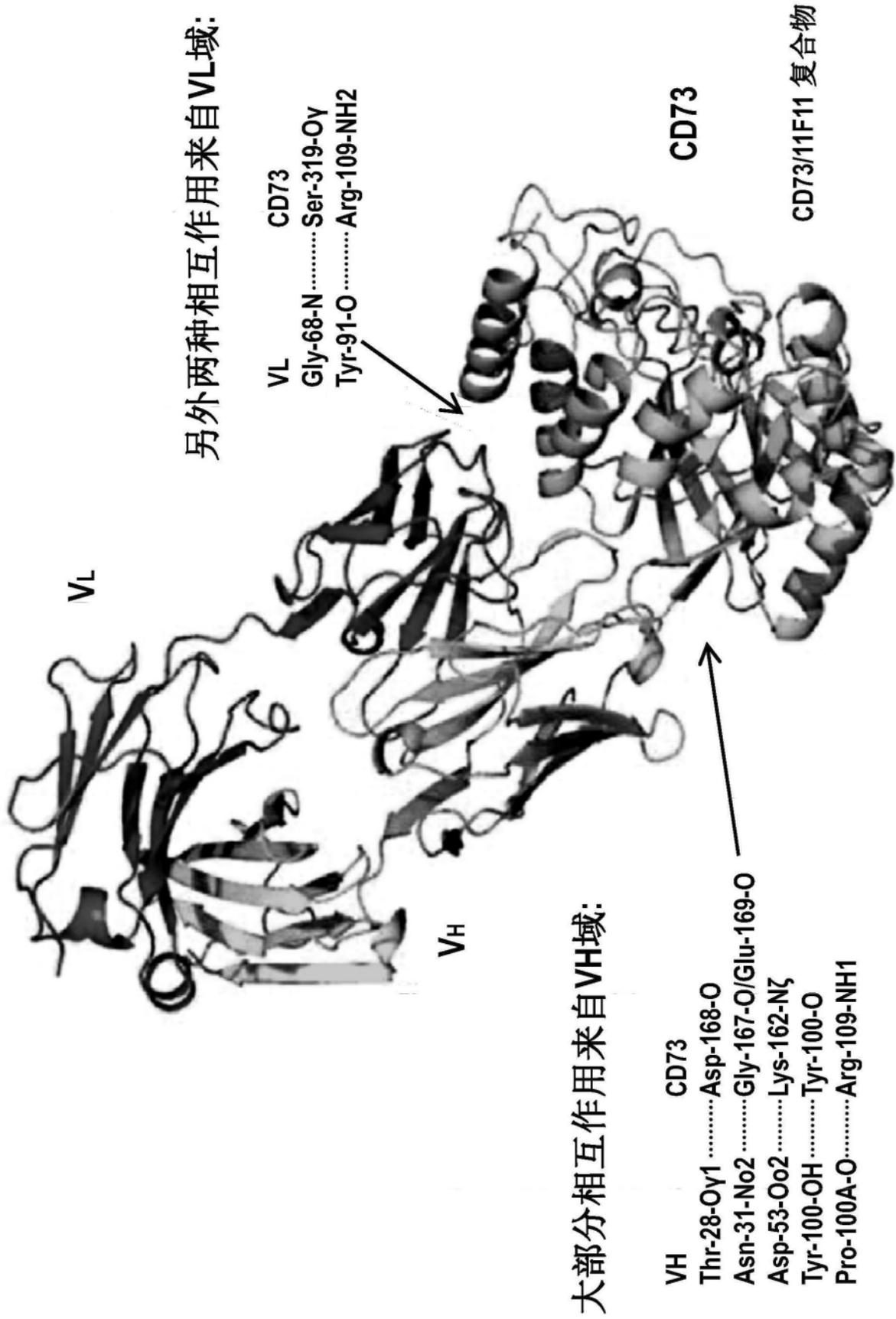
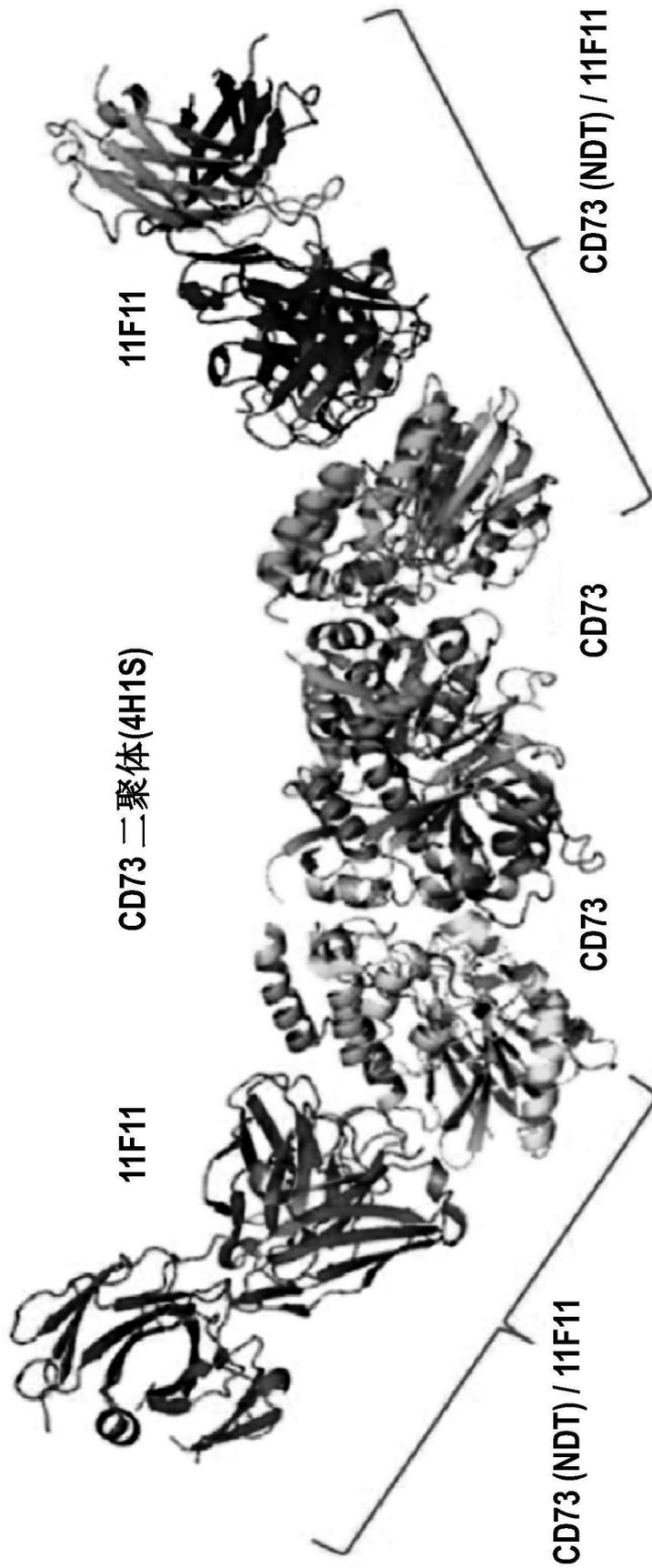


图28A



叠加在
CD73 二聚体(PDP 条目 4H1S)之上的两个 CD73(NDT)/11F11 复合物的复合结构

图28B

11F11 (灰色)和CD 73的相互作用残基
(绛红)的表面绘制。埋藏的表面以黄
色显示，接触表面以橙色显示

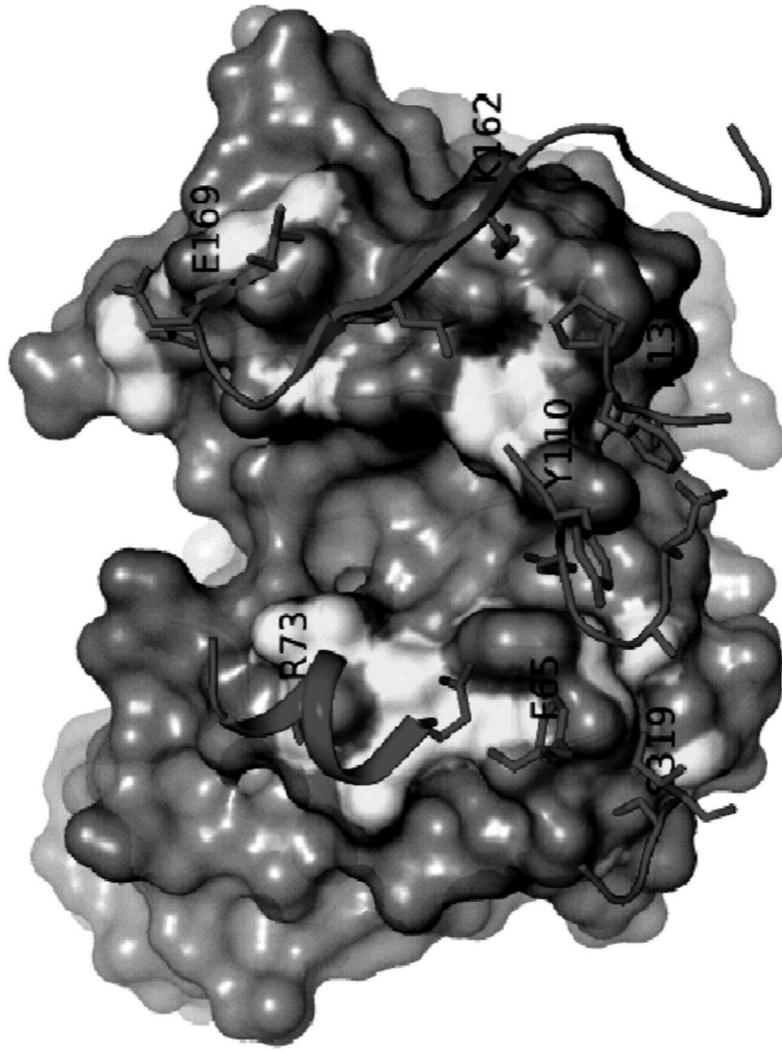


图28C

CD 73(灰色)和11F11的相互作用残基(绛红)的表面绘制。埋藏的表面以黄色显示,接触表面以橙色显示

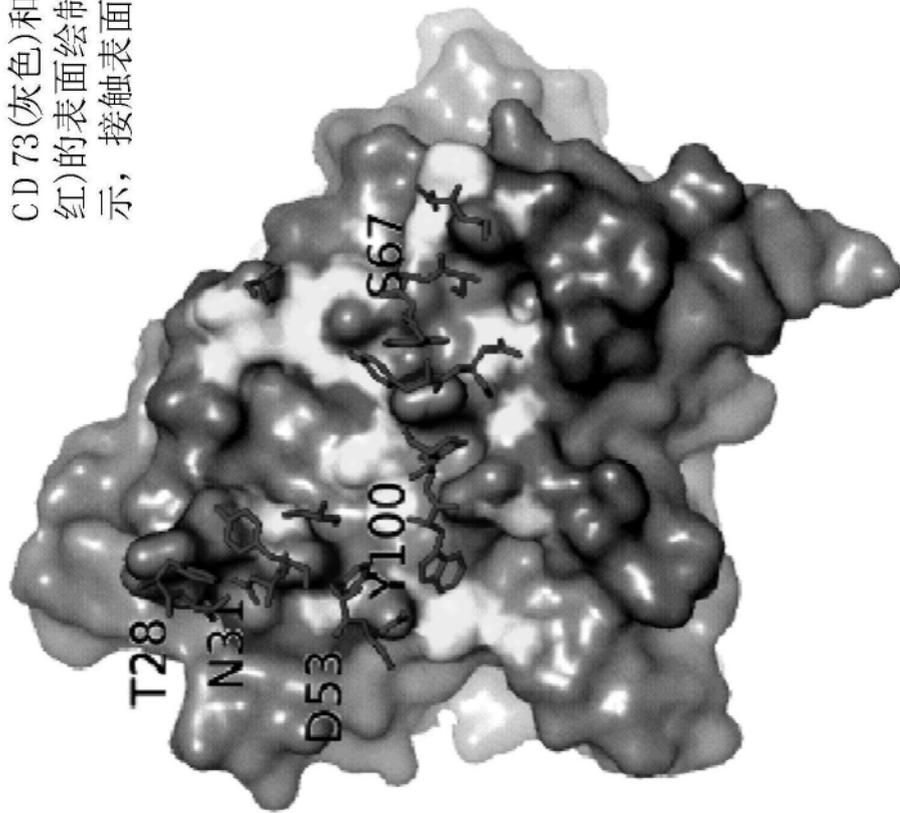


图28D

表25: CD73/mAb 复合物的SEC-MALS数据

靶	mAb	摩尔比	[靶] (uM)	[mAb] (uM)	UV 洗脱时间(min)				SEC UV 积分按%计				MW (kDa)			
					峰1	峰2	峰3	峰4	峰1	峰2	峰3	峰4	峰1	峰2	峰3	峰4
	CD73.10-IgG1.1f	0:1		4	~2.0	~14.0	~17.3		0.3	0.3	99.4		n/a	62	140	
	CD73.10-IgG2-C219S	0:1		4	~2.0	~17.5			0.1	99.5			73	150		
	CD73.3-IgG1.1f	0:1		4	~16.3				100.0				150			
	11F11-Fab	0:1		8	~2.0	~17.7	~20.2		0.8	0.6	98.7		n/a	19	47	
hCD73-his		1:0	4		~17.1	~18.4			2.8	97.2		280	120			
N-hCD73-his		1:0	8		~19.3				100.0			38				
hCD73-his	CD73.10-IgG1.1f	1:1	4	4	~11.7	~12.7	~16.9		34.2	67.2	3.0	1100	540	180		
hCD73-his	CD73.10-IgG2-C219S	1:1	4	4	~10.3	~11.1			6.4	93.3		110000	3400			
hCD73-his	CD73.3-IgG1.1f	1:1	4	4	~12.0	~13.0	~14.8		17.5	78.3	4.0	960	530	260		
hCD73-his	11F11-Fab	1:2	4	8	~12.6	~14.7	~16.8	~20.1	0.9	90.7	0.8	300	310	85	40	
N-hCD73-his	CD73.10-IgG1.1f	2:1	8	4	~14.6	~17.1			86.5	13.5		210	140			
N-hCD73-his	CD73.10-IgG2-C219S	2:1	8	4	~14.7	~17.3			87.1	12.9		210	150			
N-hCD73-his	CD73.3-IgG1.1f	2:1	8	4	~15.3	~16.2	~19.3		6.4	68.7	24.9	170	160	42		
N-hCD73-his	11F11-Fab	1:1	8	8	~17.4	~20.0			95.3	4.7		84	44			
hCD73		1:0	2.5	0	~16.9				100.0			120				
hCD73	CD73.4-hybrid	1:0.25	2.5	0.625	~11.8	~13.4	~17.1		42.0	21.6	36.4	1200	520	120		
hCD73	CD73.4-hybrid	1:0.5	2.5	1.25	~11.5	~13.4	~17.1		71.9	15.8	13.4	1900	540	130		
hCD73	CD73.4-hybrid	1:1	2.5	2.5	~11.5	~13.4	~17.1		95.3	1.9	2.8	3300	1000	530		
hCD73	CD73.4-hybrid	1:2	2.5	5	~11.7	~13.4	~15.3	~17.1	52.5	17.7	0.6	1700	500	220	140	
hCD73	CD73.4-hybrid	1:4	2.5	10	~11.7	~13.4	~15.3	~17.1	24.1	16.2	1.2	1300	500	200	140	
hCD73		1:0	2.5	0	~16.9	~18.2			97.6	2.4		120	73			
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:0.25	2.5	0.625	~12.3	~13.1	~17.1		11.8	49.5	38.6	830	530	120		
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:0.5	2.5	1.25	~12.3	~13.1	~17.1		31.1	54.8	3.3	890	540	120	81	
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	~12.1	~12.3	~13.1	~17.0	55.2	44.5	2.1	1100	560	280	160	
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:2	2.5	5	~12.3	~13.1	~15.3	~17.0	22.3	44.1	2.8	910	530	210	140	
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:4	2.5	10	~12.3	~13.2	~15.3	~17.0	9.1	31.0	2.4	810	510	200	140	
N-hCD73	CD73.4-hybrid	1:1	5	2.5	~13.9	~14.7	~15.9	~17.0	0.7	88.3	8.1	390	210	180	150	
N-hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:1	5	2.5	~13.4	~14.7			1.7	98.3		360	210			
N-hCD73	CD73.4-hybrid	0:1	0	5	~15.9	~16.9			0.4	99.6		290	140			
N-hCD73	CD73.4-IgG1.1f	0:1	0	5	~14.2	~15.9	~17.1		0.6	1.2	98.2	81	120	140		
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S	1:1	2.5	2.5	~11.5	~13.4	~17.3		95.0	2.1	2.8	3400	970	480		
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	~11.5	~13.4	~17.3		94.7	2.3	3.0	3600	1100	580		
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	~11.7	~13.0	~15.1	~17.0	60.0	35.3	2.3	1300	550	270	160	
hCD73	CD73.10-IgG2-C219S	1:1	2.5	2.5	~11.8	~16.9			96.2	3.2		2000	310			
hCD73	CD73.10-IgG2CS-1.1	1:1	2.5	2.5	~11.8	~16.9			96.6	2.5	0.9	2000	320	390		
hCD73	CD73.10-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	~12.1	~13.0	~16.5		35.1	62.1	2.7	1000	530	170		
hCD73		1:0	2.5	0	~17.3	~18.4			97.2	2.8		120	60			
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f	1:1	5	5	~11.5	~13.4	~17.3		93.9	2.6	3.5	4800	1300	740		
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f	1:1	1	1	~11.5	~13.4	~15.0	~17.3	84.4	7.6	2.5	2900	660	460	240	

* 摩尔浓度定义为N-hCD73单体, 11F11-Fab单体, hCD73-his二聚体, 和(二价) mAb

图29A

表26: CD73/mAb 复合物的DLS数据:

靶	mAb	摩尔比	[靶] (μM)	[mAb] (μM)	DLS					
					Rh	Rh SD	%Pd	%Pd SD	%质量	%质量 SD
	CD73.10-IgG1.1f	0:1		4	5.0	0.6	11.0	6.0	100.0	0.0
	CD73.10-IgG2-C219S	0:1		4	5.2	0.1	11.9	2.3	100.0	0.0
	CD73.3-IgG1.1f	0:1		4	5.1	0.5	11.6	6.9	100.0	0.0
	11F11-Fab	0:1		8	3.4	0.2	22.0	5.3	100.0	0.1
hCD73-his		1:0	4		4.3	0.3	10.6	5.2	99.8	0.2
N-hCD73-his		1:0	8		2.3	0.2	19.3	12.3	99.9	0.2
hCD73-his	CD73.10-IgG1.1f	1:1	4	4	12.8	0.7	32.4	6.7	100.0	0.0
hCD73-his	CD73.10-IgG2-C219S	1:1	4	4	2.9	1.5	7.5	0.8	73.9	11.5
hCD73-his	CD73.3-IgG1.1f	1:1	4	4	10.8	0.1	28.2	0.6	100.0	0.0
hCD73-his	11F11-Fab	1:2	4	8	6.4	0.1	15.1	4.3	100.0	0.0
N-hCD73-his	CD73.10-IgG1.1f	2:1	8	4	6.6	0.3	15.3	6.5	100.0	0.0
N-hCD73-his	CD73.10-IgG2-C219S	2:1	8	4	6.5	0.2	15.7	5.7	100.0	0.1
N-hCD73-his	CD73.3-IgG1.1f	2:1	8	4	5.8	0.3	12.8	5.3	100.0	0.0
N-hCD73-his	11F11-Fab	1:1	8	8	4.2	0.1	12.6	4.7	100.0	0.0
hCD73		1:0	2.5	0	4.5	0.1	12.3	4.3	99.9	0.2
hCD73	CD73.4-hybrid	1:0.25	2.5	0.625	13.2	1.7	46.5	5.9	99.9	0.1
hCD73	CD73.4-hybrid	1:0.5	2.5	1.25	17.5	1.0	31.7	8.8	62.6	25.8
hCD73	CD73.4-hybrid	1:1	2.5	2.5	29.9	1.0	25.1	2.1	22.3	4.9
hCD73	CD73.4-hybrid	1:2	2.5	5	14.4	0.1	31.3	5.5	68.7	25.8
hCD73	CD73.4-hybrid	1:4	2.5	10	11.4	0.9	42.9	3.5	90.2	17.5
hCD73		1:0	2.5	0	4.7	0.1	18.6	3.3	99.8	0.1
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:0.25	2.5	0.625	10.4	1.5	38.6	15.9	81.3	37.1
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:0.5	2.5	1.25	12.9	0.6	35.5	5.4	88.3	23.2
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	14.7	0.5	34.3	3.9	100.0	0.0
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:2	2.5	5	11.6	0.4	24.9	8.5	65.0	32.5
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:4	2.5	10	8.1	4.0	33.0	16.9	84.2	31.7
N-hCD73	CD73.4-hybrid	1:1	5	2.5	6.7	0.3	13.9	7.0	100.0	0.0
N-hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:1	5	2.5	6.5	0.1	7.4	3.2	100.0	0.0
	CD73.4-hybrid	0:1	0	5	5.4	0.2	15.7	5.7	99.9	0.1
	CD73.4-IgG1.1f	0:1	0	5	5.3	0.4	13.6	7.9	100.0	0.0
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S	1:1	2.5	2.5	31.7	2.4	31.6	11.4	19.3	12.2
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	31.2	0.9	30.8	3.8	17.5	11.4
hCD73	CD73.4-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	15.6	1.2	32.7	8.0	100.0	0.0
hCD73	CD73.10-IgG2-C219S	1:1	2.5	2.5	23.9	1.2	26.7	4.4	36.3	5.3
hCD73	CD73.10-IgG2CS-1.1	1:1	2.5	2.5	25.6	2.3	30.1	8.8	35.9	9.1
hCD73	CD73.10-IgG1.1f	1:1	2.5	2.5	13.5	1.2	31.6	12.0	83.2	31.5
hCD73		1:0	2.5	0	4.2	0.8	24.4	12.8	99.1	0.7
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f	1:1	5	5	35.3	3.8	35.2	13.9	6.7	4.4
hCD73	CD73.4-IgG2-C219S-IgG1.1f	1:1	1	1	25.5	3.2	32.9	2.9	60.7	27.5

摩尔浓度定义为N-hCD73单体, 11F11-Fab单体, hCD73-his二聚体, 和(二价) mAb

图29B

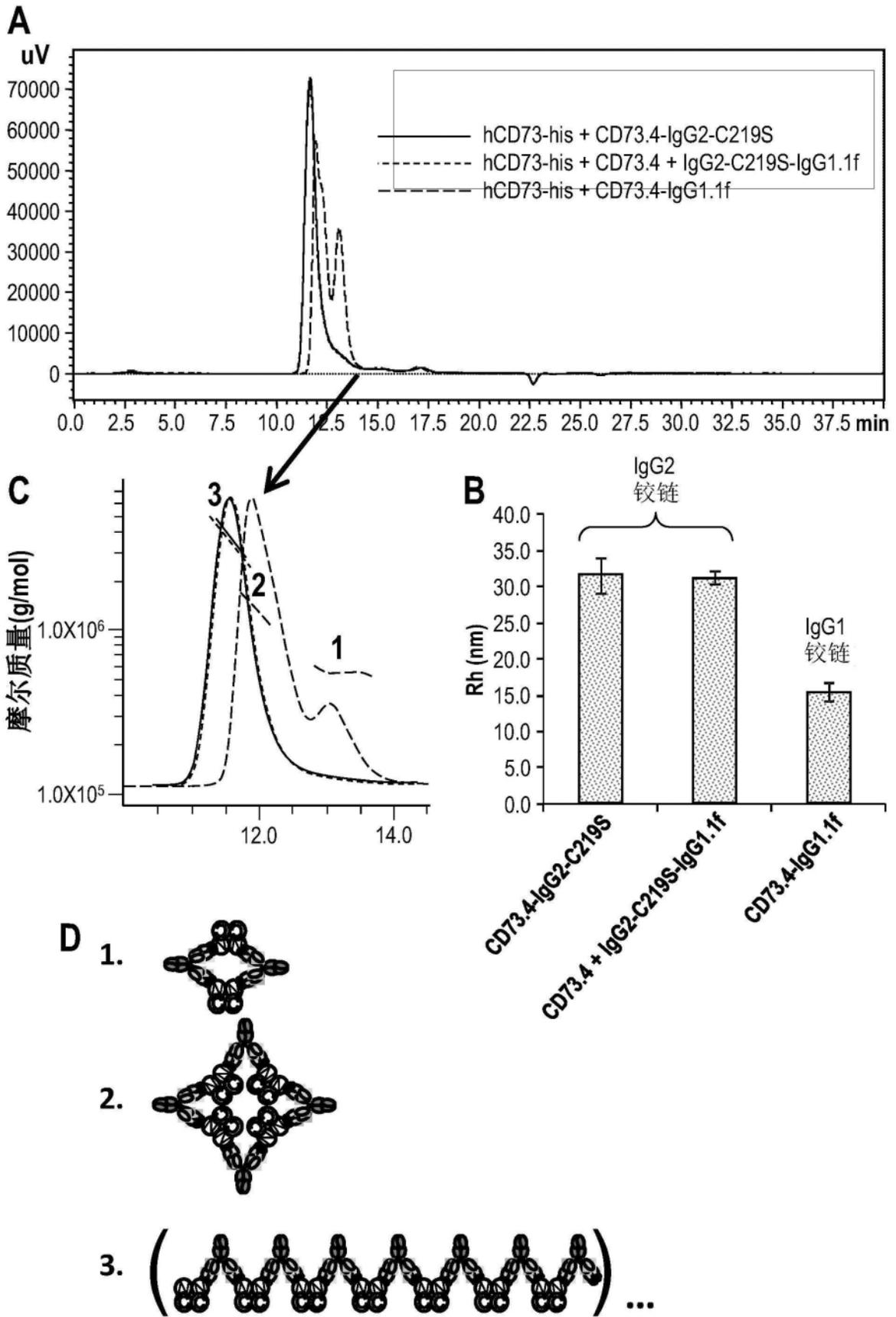


图30A-D

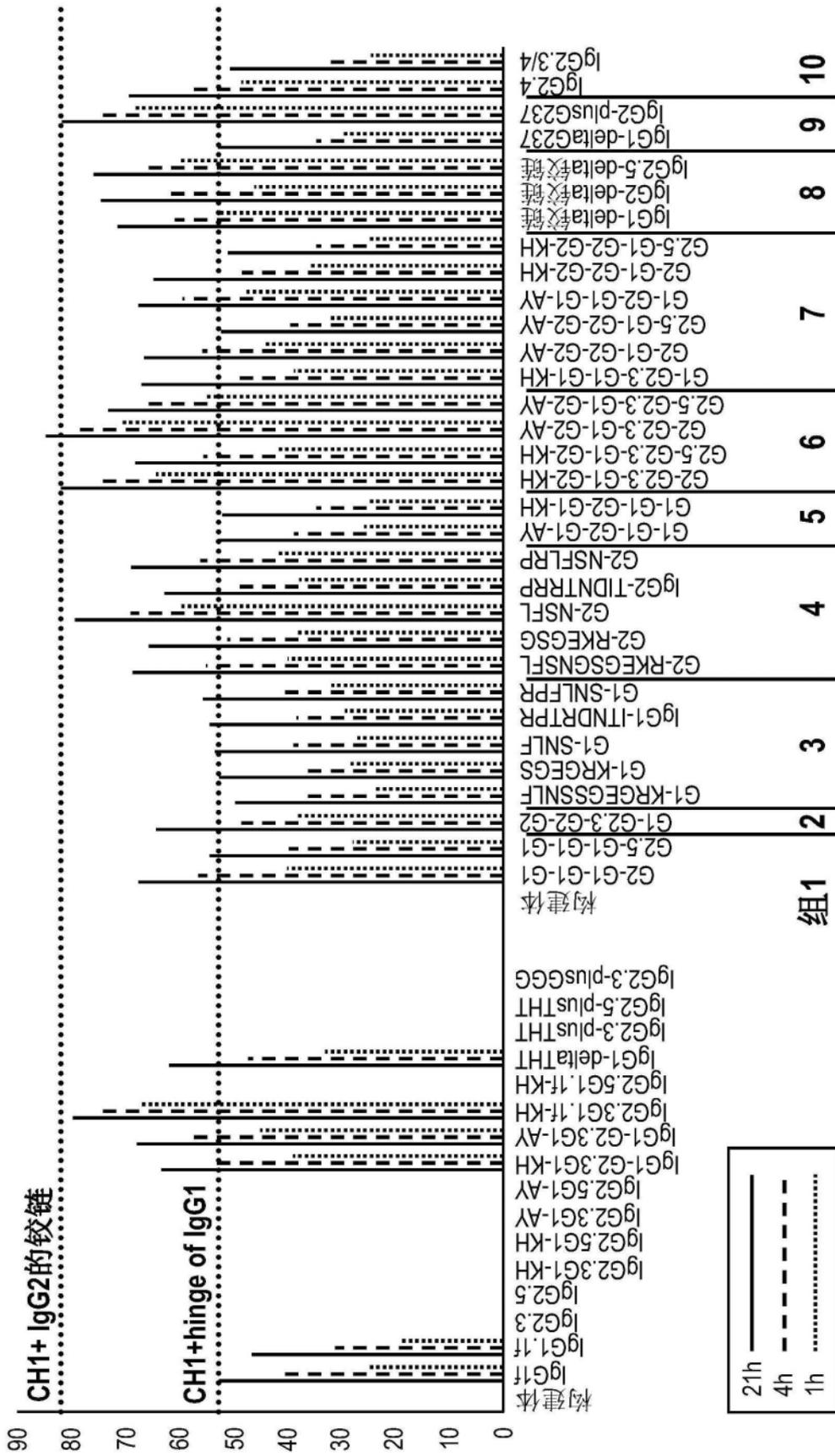


图31

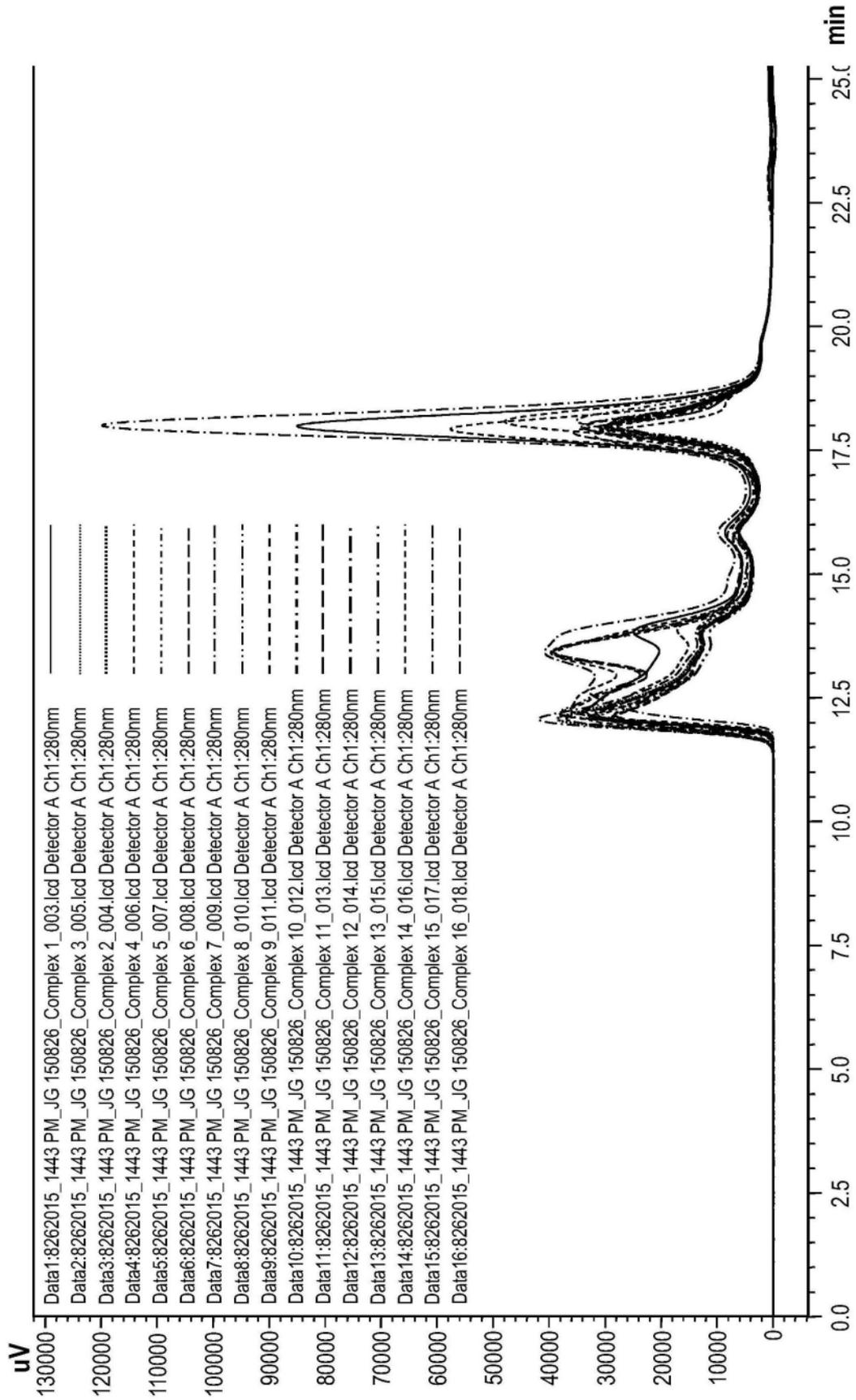


图32A

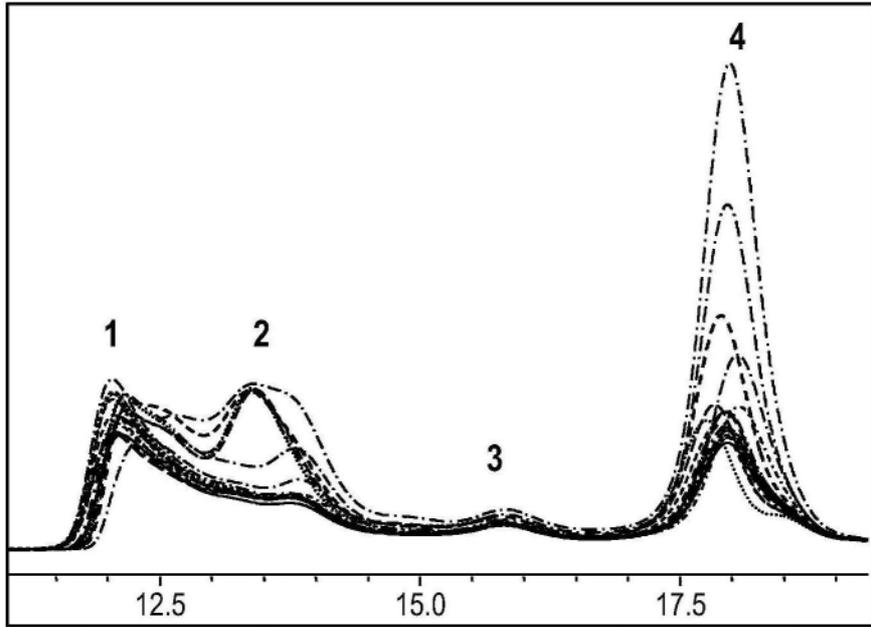


图32B

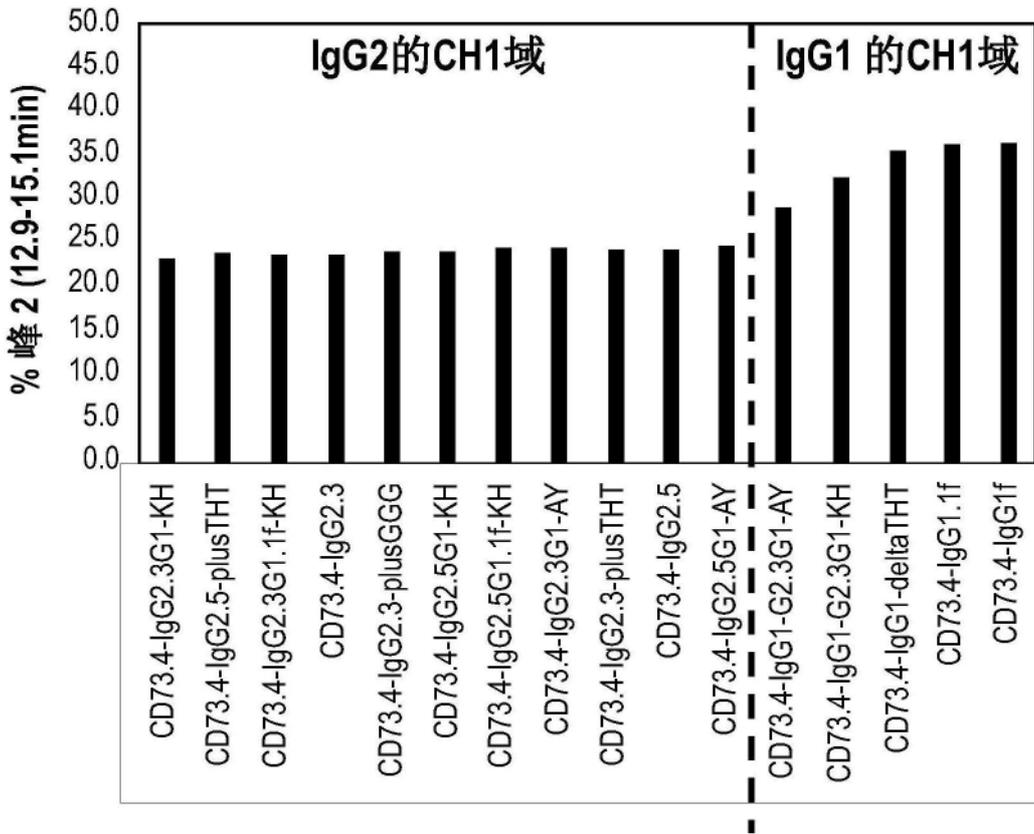


图32C

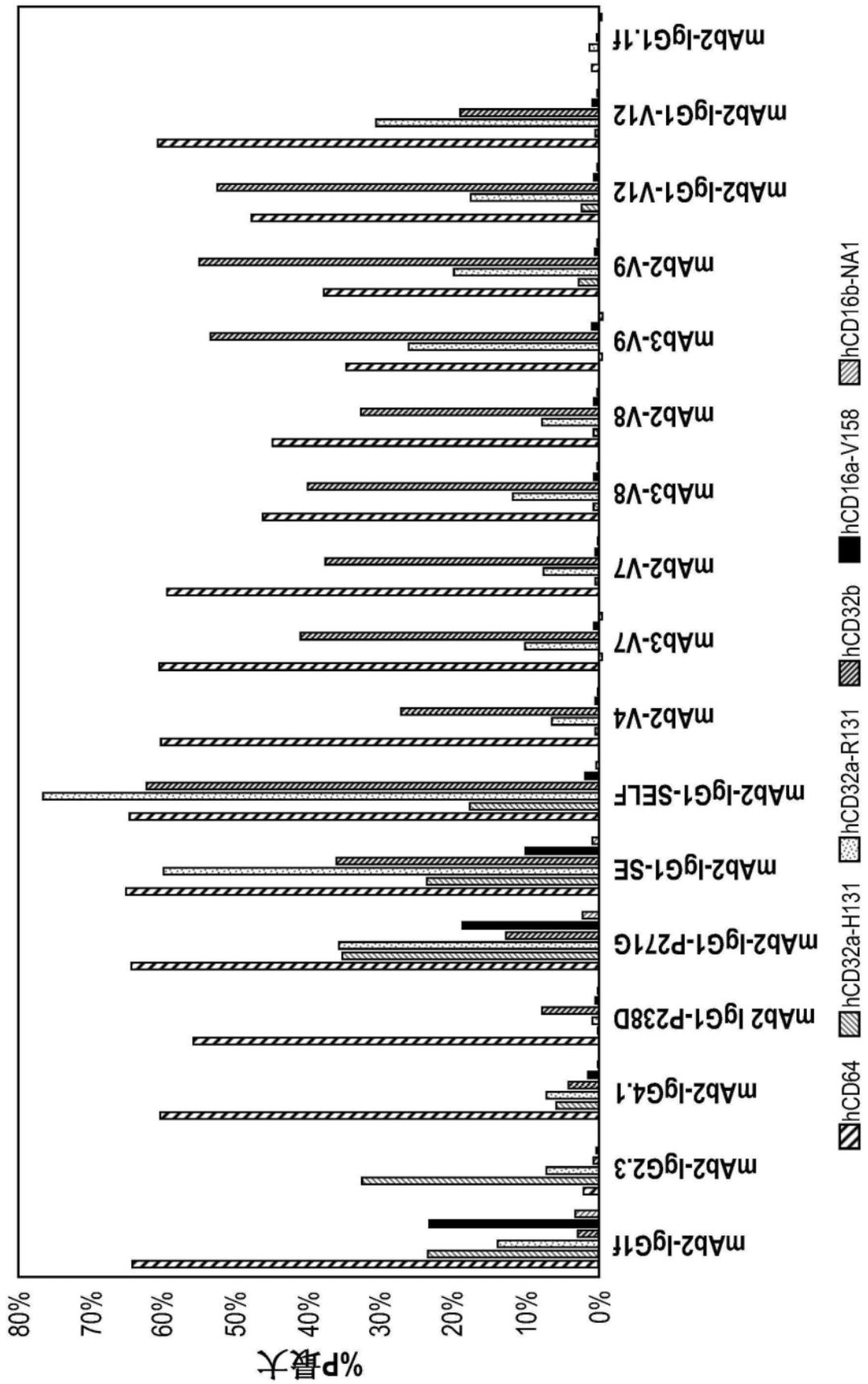


图33

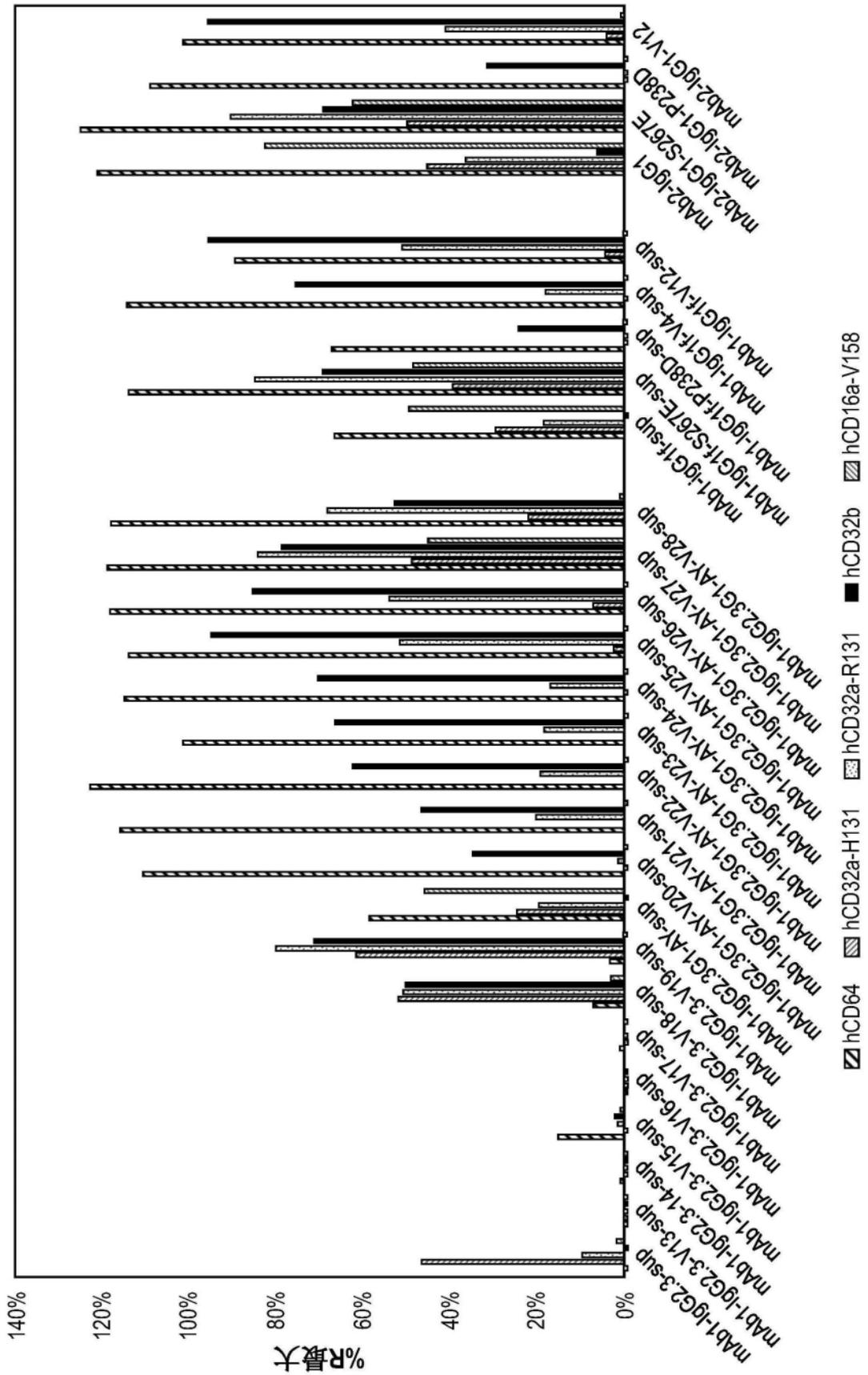


图34

VH 区 对比

11F11 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
73.4 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
73.5 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
73.6 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
73.7 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
73.8 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
73.9 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
73.10 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
24H2 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
4D4 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
10D2 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
6E11 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
7A11 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
11A6 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
4C3 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
73.3 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...
5F8 QVQLVESGSGGVVQVQGRSLRSLSCA...

VL 区 对比

11F11-1 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ...
11F11-2 DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ...
24H2 DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ...
4D4 DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ...
10D2-1 AIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ...
10D2-2 DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ...
6E11 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQ...
7A11 DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ...
11A6 DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ...
4C3-1 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQ...
4C3-2 DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ...
4C3-3 DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ...
5F8-1 AIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ...
5F8-2 DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQ...
5F8-3 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ...

图35